



**Otto-von-Guericke-Universität**  
**Universitätsklinikum**  
**Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie**

Direktor: Prof. Dr. med. B. Isermann



Hortus sanitatis (1491):  
Urinbeschau

---

**Labormitteilung 01/2012 vom 18.01.2012**

---

## Messung „neuer“ Antikoagulantien

Wir freuen uns, Ihnen mitteilen zu können, dass wir Ihnen ab 01.02.2012 die Bestimmung des Plasmaspiegels der Antikoagulantien

- Fondaparinux (Arixtra<sup>®</sup>)
- Rivaroxaban (Xarelto<sup>®</sup>)
- Dabigatran (Pradaxa<sup>®</sup>)

anbieten können.

**Fondaparinux** ist ein Pentasaccharid, das, vergleichbar mit niedermolekularen Heparinen (LMWH), subcutan injiziert zur Prophylaxe und Therapie venöser Thromboembolien (VTE) einsetzbar ist. Im Unterschied zu Heparinen

- beruht die antikoagulatorische Wirkung ausschließlich auf einer (Antithrombin-vermittelten) Hemmung der Anti-Xa-Aktivität,
- ist Fondaparinux eine homogene, reine Substanz mit definierter Molmasse. Somit kann der Plasmaspiegel direkt in **µg/ml** angegeben werden, während dies bei Heparinen als heterogenen Substanzgemischen nur in E/ml möglich ist.

Auch das Prinzip der Plasmaspiegelbestimmung beruht auf dieser Anti-Xa-Aktivität.

Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion beträgt die Halbwertszeit von Fondaparinux ca. 17 Stunden.

1 - 3 Stunden nach Dosierung ist mit dem maximalen Plasmaspiegel („Peak“) zu rechnen.

Folgende Zielbereiche werden für den Plasmaspiegel (Peak) von Fondaparinux angegeben (Quelle: GlaxoSmithKline):

- VTE-Prophylaxe: 0,39 - 0,50 µg/ml
- VTE-Therapie: 1,20 - 1,26 µg/ml

Ergänzend hierzu wurde in einer Untersuchung von prophylaktisch mit Fondaparinux behandelten Patienten im Steady state ein Bereich von 0,2 - 0,7 µg/ml gefunden (G.Dämgén-von Brevérn, C. Kläffling, E. Lindhoff-Last: Überwachung der Antikoagulationstherapie mit Fondaparinux. Hämostaseologie 2005; 23: 281-285).

Das oral applizierte **Rivaroxaban** entfaltet seine antikoagulatorische Wirkung ebenfalls via Anti-Xa-Aktivität, die allerdings ohne Vermittlung von Antithrombin zustande kommt („direkte Antikoagulationswirkung“). Die Plasmaspiegelbestimmung beruht ebenfalls auf diesem Prinzip.

Einheit der ermittelten Messwerte: **ng/ml** (entspricht µg/l).

Die Halbwertszeit von Rivaroxaban beträgt 5 - 9 Stunden bei jüngeren Erwachsenen und 11 - 13 Stunden bei älteren Erwachsenen.

Verlässliche Zielbereiche für den Plasmaspiegel liegen bisher nicht vor, pharmakodynamische Angaben von BAYER legen als Obergrenze 535 ng/ml fest, so dass darüberliegende Messwerte als Zeichen einer Überdosierung angesehen werden müssen.

**Dabigatran** wird ebenfalls oral appliziert, jedoch als Prodrug in Form von Dabigatranetexilat. Durch Esterase-katalysierte Hydrolyse erfolgt in der Leber die Umwandlung in das eigentliche Dabigatran, dessen Wirkungsprinzip eine direkte Hemmung von Thrombin ist. Darauf basierend beruht die Plasmaspiegelbestimmung auf einer modifizierten, kalibrierten Thrombinzeitbestimmung. Somit bedeuten normale oder nur geringfügig verlängerte Thrombinzeiten (< 20 sec) einen nicht messbaren Dabigatranspiegel. In solchen Fällen entfällt daher eine Spiegelmessung.

Einheit der ermittelten Messwerte: **ng/ml** (entspricht µg/l).

Für Patienten mit normaler Nierenfunktion wurde eine Halbwertszeit von 7 - 9 Stunden bei jüngeren Erwachsenen und 12 - 14 Stunden bei älteren Erwachsenen ermittelt.

Für den Plasmaspiegel im Steady state (nach 3 Tagen) werden folgende Werte angegeben (Quelle: Boehringer Ingelheim):

- VTE-Prophylaxe: (2 Stunden nach Einnahme von 220 mg Dabigatranetexilat):  
35,2 - 162 ng/ml
- Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern (2 Stunden nach Einnahme von 150 mg Dabigatranetexilat 2x täglich):  
117 - 275 ng/ml

Für alle drei Antikoagulantien ist zu beachten:

1. Es sei ausdrücklich betont, dass es sich bei den von uns angebotenen Bestimmungen um quantitative Bestimmungen der jeweiligen Plasmaspiegel handelt. **Ein qualitativer Nachweis ist nicht möglich!** Hierfür wären sehr aufwendige, nicht routinetechnische Methodiken erforderlich, über die nur wenige Speziallabore verfügen.  
Insbesondere würden andere pharmakologisch eingesetzte Thrombininhibitoren, wie Hirudin (Refludan®) oder Argatroban (Argatra®) bzw. pathologische Thrombininhibitoren ebenfalls ein positives Messergebnis trotz Nichtanwesenheit von Dabigatran erbringen.  
Ähnlich verhält es sich mit Rivaroxaban: Ein positives Messergebnis wird auch durch andere Xa-Inhibitoren wie Heparinen (z. B. Clexane®), Danaparoid (Orgaran®) oder Fondaparinux (Arixtra®) bewirkt, ohne dass der Patient Rivaroxaban eingenommen hätte.
2. Die oben angeführten „Zielbereiche“ der Plasmaspiegel haben orientierenden Charakter. Sie beruhen auf pharmakodynamischen bzw. pharmakokinetischen Untersuchungen und spiegeln ein individuelles Blutungsrisiko nur eingeschränkt wieder. Verbindliche Zielbereiche gibt es zur Zeit noch nicht.
3. Im Unterschied zu den „klassischen“ Heparinen ist für alle drei aufgeführten Antikoagulantien kein spezifisches Antidot verfügbar!

Die Anforderung der Messung des Plasmaspiegels von Fondaparinux, Rivaroxaban bzw. Dabigatran erfolgt wie alle anderen Anforderungen auch im virtuellen Programm „Laboranforderungen“. Unter „Spezialroutine“ sind die genannten Pharmaka unter der Zwischenüberschrift „**Antikoagulantien**“ im blau unterlegten Eingabefeld der Gerinnungsuntersuchungen aufgelistet.

Für die Messung benötigen wir einen vollständig (!) gefüllten Citratblut-Vacutainer (blaue Verschlusskappe) mit einem Füllvolumen von 4,5 ml. Bitte beachten Sie, dass Blutentnahmen mit Zusatz von Hepzyme zu vermeiden sind!

Wie oben ausgeführt sollte die Blutentnahme ca. 2 Stunden nach der letzten Gabe erfolgen.

Wir werden bestrebt sein, den Befund innerhalb von 2 - 3 Stunden nach Probeneingang zu erstellen.