

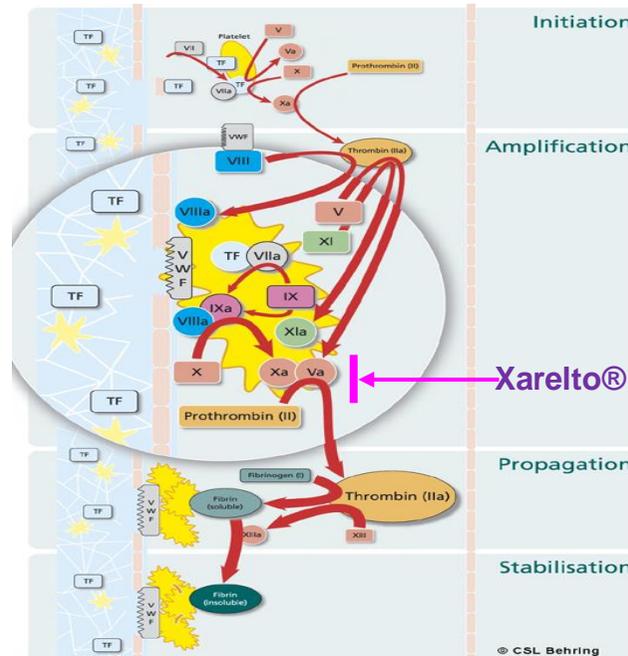
Rivaroxaban (Xarelto®) - Labormonitoring

Dr. med. Hartwig Luz

Seit 7 Jahren steht mit Rivaroxaban (Xarelto®, Fa. Bayer) ein neues orales Antikoagulans zur Behandlung und Prävention von thromboembolischen Erkrankungen zur Verfügung. Aktuell bestehen Zulassungen für 5 Indikationen:

- Prophylaxe venöser Thrombosen und Embolien nach Hüft- oder Kniegelenkersatz;
- Prävention von ischämischen Schlaganfällen bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern;
- Akut- und Langzeitbehandlung von tiefen Beinvenenthrombosen und Lungenembolien.

In der Regel kann beim Einsatz von Rivaroxaban unter Beachtung der verschiedenen, indikationsbezogenen Dosierungen sowie der Nierenfunktion auf ein Labormonitoring verzichtet werden. In bestimmten Situationen, wie z.B. bei renaler Insuffizienz, unklarer Medikamenten-/Gerinnungsanamnese, Off-Label Use bei Kindern, unter Verabreichung CYP3A4 und P-gp beeinflussender Medikamente, vor notfallmäßigen operativen Eingriffen und nicht zuletzt zur Überprüfung der Compliance eines Patienten kann eine Bestimmung der Rivaroxabankonzentration dennoch sinnvoll sein.



Da Rivaroxaban über die direkte, selektive Inhibition des Gerinnungsfaktors Xa wirkt, lässt sich dessen Konzentration über den Test zur Bestimmung der anti- Faktor Xa-Aktivität nach substanzspezifischer Kalibration ermitteln.

Der gleiche Test kommt bei uns schon längere Zeit zur Bestimmung der Wirkung niedermolekularer Heparine zum Einsatz und wurde jetzt auch auf Rivaroxaban kalibriert.

Seit dem 01.12.2015 können wir Ihnen daher die Bestimmung der Rivaroxabankonzentration rund um die Uhr anbieten.

Die Anforderung ist über die Notfall- und/oder Routine- maske in unserem elektronischen Anforderungssystem möglich. Der optimale Zeitpunkt für die Blutentnahme liegt für die Bestimmung des Spitzenspiegels 3-4h nach der Medikamenteneinnahme, für den Talspiegel sollte die Blutentnahme direkt vor der nächsten Medikamenteneinnahme erfolgen. Die Halbwertszeit liegt zwischen 5h und 13h, ein Steady-State wird nach ca. 48 h erreicht. Für die Analytik benötigen wir Citratblut (grünes Röhrchen).

Unter den verschiedenen indikationsbezogenen Dosierungen sind jeweils unterschiedlichen Rivaroxabanspiegel zu erwarten.

Indikation	Dosierung	Spitzenspiegel (µg/l)	Talspiegel (µg/l)
Thromboseprophylaxe	10 mg 1-0-0	101 (7 – 273)	14 (4 – 51)
Vorhofflimmern, tiefe Venenthrombose, Lungenarterienembolie	20 mg 1-0-0	215 (22 – 535)	32 (6 – 239)
Akutes Koronarsyndrom	2,5 mg 1-0-1	47 (13 – 123)	9,2 (4,4 – 18)

Diese Informationen beruhen im Wesentlichen auf Angaben aus den Fachinformationen für Xarelto® (2011-2014 - Fa. Bayer).

Bitte beachten Sie dabei aber, dass evtl. gleichzeitig verabreichte andere Faktor Xa-Inhibitoren (z.B. Heparine, Apixaban, Edoxaban) aufgrund desselben Wirkmechanismus die Bestimmung der Rivaroxabankonzentration mit dem funktionellen Assay verfälschen, so dass i.d.R. zu hohe Ergebnisse resultieren. Sollten solche Beeinflussungen therapiebedingt unvermeidbar fortbestehen, kann nach Rücksprache mit uns auch ein Therapeutisches Drugmonitoring von Rivaroxaban mit einer chromatographischen Methode (LC-MS/MS) substanzspezifisch erfolgen. Dabei handelt es sich um die Referenzmethode, die aber nicht im Sinne einer Notfallanalytik über 24h verfügbar und auch wesentlich teurer ist. Bei Bedarf würden wir diese Analytik in einem kooperierenden Fremdlabor anfordern.

Formeln zur Abschätzung der Nierenfunktion

Prof. Dr. med. Eberhard Wieland

Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) ist eine wichtige Kenngröße zur Abschätzung der Nierenfunktion. Sie dient auch zur Beurteilung der Prognose einer chronischen Niereninsuffizienz (1). Bei Nierengesunden beträgt die GFR ca. 125 ml/min/1.73 m².

LabTOPs

Wissenswertes aus der Laboratoriumsmedizin

20. Ausgabe – Juli 2016

Rivaroxaban (Xarelto®) – Labormonitoring

Dr. med. Hartwig Luz

Formeln zur Abschätzung der Nierenfunktion

Prof. Dr. med. Eberhard Wieland

Ein grobes Maß für eine Einschränkung der GFR ist ein Anstieg der Kreatinin-Konzentration im Plasma bzw. Serum. Das Serum-/Plasma-Kreatinin wird allerdings vom Geschlecht, dem Alter, der Ernährung, der Muskelmasse und ethnischer Zugehörigkeit der Patienten beeinflusst. Darüber hinaus wird ein Kreatininanstieg erst sichtbar, wenn die glomeruläre Filtrationsleistung auf < 50 % reduziert ist. Dieser Bereich, mit schon eingeschränkten GFR, aber noch unauffälligen Kreatinin-Konzentrationen im Serum bzw. Plasma, wird auch als „kreatininblindes Fenster“ bezeichnet.

Eine bessere Abschätzung der GFR gestattet die Bestimmung der endogenen Kreatinin-Clearance, die aus den im Serum/Plasma und im Urin gemessenen Kreatinin-Konzentrationen errechnet wird. Hierfür muss aber über einen definierten Zeitraum Urin gesammelt und das ausgeschiedene Volumen exakt bestimmt werden. Darüber hinaus ist Kreatinin nicht der ideale Marker, um selektiv die GFR zu erfassen, da es im proximalen Tubulus sezerniert wird, wodurch eine Überschätzung der Nierenfunktion resultiert. Bei schwerer Niereninsuffizienz kann Kreatinin außerdem zusätzlich über den Gastrointestinaltrakt ausgeschieden werden.



Quelle: deutsche-apotheker-zeitung.de

Die Clearance exogener Substanzen, die im Glomerulus nur filtriert werden und weder sezerniert noch reabsorbiert werden, stellt das genaueste Maß zur Abschätzung der GFR dar, benötigt aber ebenfalls die Urinsammlung und darüber hinaus die intravenöse Verabreichung von entsprechenden Markersubstanzen wie z. B. Inulin oder Iohexol. Um die aufwändige Bestimmung der GFR mittels der endogenen Kreatinin-Clearance oder durch Markersubstanzen zu vermeiden, haben sich in den letzten Jahren die unterschiedlichsten Formeln etabliert, um die GFR rechnerisch ohne Urinsammlung auf der Basis endogener Marker abzuschätzen.

Diese Formeln basieren in der Regel auf eine Messung des Serum-/Plasma-Kreatinins oder des Cystatin C bzw. einer Kombination von beiden Parametern. Voraussetzung für eine korrekte Berechnung der GFR aus den Serum-/Plasma-Kreatinin-Konzentrationen ist die zuverlässige und richtige Bestimmung des Kreatinin-Wertes im Labor.

Vom National Kidney Disease Education Program (NKDEP) wurde vor ca. 10 Jahren in den USA eine Arbeitsgruppe gegründet, die eine Standardisierung der Kreatininmessungen und die Etablierung eines Referenzmaterials (NIST-SRM 967) bewirkt hat. Die Kreatininmessung im KCI wird mit einer enzymatischen Methode der Firma Siemens durchgeführt, die an diesem Referenzstandard kalibriert ist. Wir berechnen die eGFR nach der sogenannten MDRD-2-Formel (Modification of Diet in Renal Disease) in die das Serum-/Plasma-Kreatinin, das Alter und das Geschlecht der Patienten eingehen, die wir den Patientenstammdaten entnehmen. Das Ergebnis ist auf eine Körperoberfläche von 1,73 m² standardisiert. Die MDRD-2-Formel unterschätzt die GFR im Vergleich zu einer mit Markersubstanzen (z.B. Inulin) ermittelten GFR und wurde für bestimmte Patientengruppen, wie z.B. Personen unter 18 oder über 80 Jahren nicht validiert. Eine weiter optimierte Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate erlaubt die CKD-EPI-Formel (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), die ebenfalls auf Serum-/Plasma-Kreatinin, Geschlecht und Alter basiert. Besonders bei einer GFR > 60 ml/min ist die Formel zuverlässiger als die MDRD-2-Formel. Sie hat eine höhere Spezifität hinsichtlich der Diagnose einer chronischen Nierenerkrankung und kann auch bei Patienten >80 Jahre angewendet werden. Die CKD-EPI Formel ist aber ebenfalls nicht für Patienten <18 Jahre evaluiert. Hier wird alternativ die Formel nach Schwartz empfohlen.

Die Formel nach Cockcroft-Gault zur Abschätzung der GFR, benötigt neben dem Alter und dem Geschlecht auch das Gewicht der Patienten. Das Ergebnis ist nicht auf die Körperoberfläche bezogen. Dies ist von Vorteil bei der Dosisanpassung von Arzneimitteln bei Erwachsenen. Die Formel überschätzt allerdings die glomeruläre Filtrationsrate, da sie die tubuläre Kreatinin-Sekretion nicht berücksichtigt und ist der MDRD-2- und CKD-EPI-Formel in ihrer Aussagekraft zur Nierenfunktion unterlegen.

Als Alternative zu Kreatinin als Marker zur Abschätzung der GFR wurde in den letzten Jahren die Messung von Cystatin C im Serum/Plasma propagiert. Cystatin C ist ein Plasma-protein mit einem Molekulargewicht von 13 kDa. Es wird von allen kernhaltigen Zellen in konstanter Rate gebildet, ins Plasma abgegeben, glomerulär filtriert und von den proximalen Tubuluszellen rückresorbiert sowie metabolisiert. Die Serumkonzentration ist unabhängig von Muskelmasse und weniger abhängig von Geschlecht und Alter der Patienten als das Kreatinin. Cystatin C im Serum ist aber auch nicht immer ein zuverlässiger Marker der Nierenfunktion, da es z.B. bei Rauchen, Hyperthyreose und Glukokortikoid-Therapie vermehrt gebildet wird. Im KCI kann Cystatin C ebenfalls gemessen werden, die Bestimmung ist allerdings ca. 10mal teuer als eine Kreatinin-Messung. Die Analytik von Cystatin C ist seit dem Jahr 2010 auch standardisiert (ERM-DA471/IFCC).

Auf der Basis des Serum-Cystatin C lässt sich ebenfalls die GFR rechnerisch abschätzen. Das Ergebnis ist bei reduzierter Muskelmasse (Kinder, Senioren, Schwerkranke)

zuverlässiger als das der Kreatinin-Formeln. Wir bieten hierzu die Berechnung nach der Formel von Hoek et al. an (2).

Die neueste Entwicklung auf dem Gebiet der rechnerischen Abschätzung der GFR kommt von der CKD-EPI-Gruppe und wurde 2012 im New England Journal of Medicine publiziert (3). Es ist eine kombinierte CKD-EPI-Formel unter Verwendung von Kreatinin und Cystatin C. Diese Formel soll nach den Autoren die beste Übereinstimmung mit einer tatsächlich gemessenen Clearance unter Verwendung eines exogen zugeführten Markers wie z. B. Inulin bieten, da die Berücksichtigung des Cystatin C den Einfluss der Muskelmasse auf das Kreatinin kompensiert.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Formeln zur Abschätzung der GFR auf Basis des Serum-/Plasma-Kreatinins klinisch ausreichend zuverlässig sind, um eine Niereninsuffizienz zu erkennen, wenn das Kreatinin mit einer standardisierten Methode gemessen wird. In der Regel reicht die MDRD-2-Formel aus, auf deren Basis wir die GFR automatisch errechnen und auf dem Befund ausgeben. Sollte bei eingeschränkter GFR der Bedarf für eine genauere Abschätzung der Nierenfunktion gegeben sein, kann je nach Fragestellung die Berechnung der eGFR nach einer weiteren Formel sinnvoll sein. Die CKD-EPI-Formel unter Einbeziehung des teuren Parameters Cystatin C ist nur dann indiziert, wenn der Verdacht besteht, dass die Konzentration des Serum-/Plasma-Kreatinins durch andere Faktoren als die Nierenfunktion beeinflusst wird. Dies sind z.B. eine ungewöhnliche Muskelmasse oder eine fleischreiche Ernährung.

Im Klinikum Stuttgart kann die Berechnung der eGFR mit Formeln, die auf dem Plasma-/Serum-Kreatinin basieren, über das Order Entry-System Ixserv angefordert werden, die Berechnung der eGFR unter Einbeziehung von Cystatin C erfolgt in indizierten Fällen nur nach telefonischer Rücksprache mit einem Akademiker aus dem Labor (Tel.: 34801).

- (1) Stevens LA et al. N Engl J Med. 2006; 354:2473–2483.
- (2) Hoek FJ et al. Nephrol Dial Transplant 2003;18: 2024–2031.
- (3) Inker LA et al. N Engl J Med. 2012;367:20–29.

Die Zusammenstellung aller Inhalte wurde mit Sorgfalt vorgenommen. Eine Haftung, auch für eventuelle Fehler kann nicht übernommen werden.

Kontakt:

Redaktion: Dr. med. Maria Shipkova
Zentralinstitut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin mit Laborpraxis,
Ärztlicher Direktor Prof. Dr. med. Eberhard Wieland
Zentrum für Diagnostik,
Klinikum Stuttgart
Kriegsbergstraße 60,
70174 Stuttgart
Tel. 0711 278-34801
E-Mail: e.wieland@klinikum-stuttgart.de

www.klinikum-stuttgart.de
www.labor-wieland.de