



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Die Wirkung von Rivaroxaban in Gegenwart von Vitamin-K-Mangelplasma auf verschiedene Aktivierte Thromboplastinzeit-Reagenzien und Faktor Xa-spezifische Chromogene Substrat-Assays

Autor: Sandra Erdle
Institut / Klinik: Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie
Doktorvater: Prof. Dr. J. Harenberg

Während der fortschreitenden Entwicklung neuer Antikoagulanzen zieht in den letzten Jahren der orale direkte Faktor Xa-Inhibitor Rivaroxaban die Aufmerksamkeit der klinisch pharmakologischen Forschung auf sich, mit dem Ziel die älteren Antikoagulanzen zu ergänzen oder auch zu ersetzen. Zu einem der Vorteile des neuen Medikaments gehört die Gabe in standardisierten, festen Dosierungen, anders als bei den Vitamin-K-Antagonisten (VKA), die der Internationalen Normalisierten Ratio (INR) angepasst werden. Auch wenn eine standardmäßige Laborkontrolle von Rivaroxaban in der Literatur nicht als notwendig beschrieben wird, so zeichnet sich doch das klinische Interesse ab einheitliche Labormethoden einzuführen bzw. die quantitativen Plasmakonzentrationen von Rivaroxaban messen zu können, um Komplikationen bei bestimmten Patientengruppen vorzubeugen.

Das Ziel dieser Arbeit war es, anhand von aktivierten Partiellen Thromboplastinzeit-Messungen (aPTT-Messungen) und Chromogenen Substrat-Assays Rivaroxaban in Plasma von gesunden Probanden sowie in Plasma von Warfarin-Patienten zu quantifizieren, nachdem dieses mit verschiedenen Konzentrationen von Rivaroxaban versetzt wurde.

Obwohl Rivaroxaban wie erwartet eine dosisabhängige Verlängerung der Gerinnungszeit bewirkte, so zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den sechs verschiedenen verwendeten aPTT-Reagenzien ($p > 0,05$). Durch die Berechnung von Ratios der aPTT-Werte konnte dieser Unterschied zwischen den Reagenzien bei den Ergebnissen mit Plasma von gesunden Probanden reduziert werden. Bei den berechneten Ratios der aPTT-Messungen mit Plasma von VKA-Patienten zeigten sich weiterhin signifikante Unterschiede zwischen den Reagenzien. Das mit Rivaroxaban versetzte Plasma von VKA-Patienten zeigte in den aPTT-Messungen additive Effekte von Rivaroxaban und Warfarin.

Bei den Chromogenen Substrat-Assays zeigte Rivaroxaban eine dosisabhängige Faktor Xa-Hemmung, jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen den drei verwendeten Reagenzien ($p < 0,05$). Bei den Messungen mit Plasma von VKA-Patienten war kein additiver Effekt von Rivaroxaban und Warfarin zu erkennen, da die Faktor Xa-verniedrigende Wirkung von Warfarin durch den im Überschuss hinzugefügten Faktor Xa nicht mehr ins Gewicht fällt.

In der Auswertung der Ergebnisse zeigte sich, dass bestehende Unterschiede zwischen den Reagenzien verschiedener Hersteller, die auch in der Literatur schon beschrieben wurden, anhand von mathematischen Umrechnungen minimiert werden können, sodass ähnlich der Herleitung des INR ein normalisiertes Standardreagenz bestimmt werden kann, mit der geringsten Differenz zum Mittelwert aller verwendeten Reagenzien.

Trotz der Möglichkeit, durch mathematische Modellierungen Differenzen zwischen Messungen mit verschiedenen Reagenzien auszugleichen, ist bekannt, dass die neuen Substanzen wie Rivaroxaban auf die Tests, die für die Überwachung älterer Antikoagulanzen etabliert sind anders wirken und es bedarf modifizierter Versionen der bereits vorhandenen mit spezifischen Kalibrierungs-Plasmen. Speziell für die Chromogenen Assays ist eine Umformung der Einheiten von IU/ml in $\mu\text{g/ml}$ notwendig. Gerinnungstests, wie die aPTT sind billig und einfach auszuführen aber im Vergleich mit Chromogenen Tests werden sie auch durch viele andere Faktoren im Plasma beeinflusst. Daher sollten für Rivaroxaban spezifische Tests, die auf der Faktor Xa-Hemmung basieren verwendet werden, da sie auch sicher unabhängig von VKA Rivaroxaban bestimmen können.