



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

Experimentelle Untersuchungen zu dem oralen direkten Faktor Xa Hemmer Rivaroxaban – Nachweisverfahren in Plasma, Serum und Urin

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

Die Thematik der vorliegenden Dissertation befasst sich mit dem Nicht-Vitamin K Antagonist oralen Antikoagulans (NOAK) Rivaroxaban und den Möglichkeiten dessen Konzentration beim Menschen zu ermitteln. Zwar besteht für Rivaroxaban keine Erfordernis regelmäßigen Monitorings und Dosisanpassens, jedoch kann es beispielsweise in Notfallsituationen erforderlich sein, über die Anwesenheit der Substanzen im Blut schnell Informationen zu erhalten. Für derartige Bestimmungen waren bisher nur Methoden im Plasma bekannt.

Aus diesem Grund galt es als Ziel dieser Arbeit die Möglichkeit einer Bestimmung der antikoagulant Aktivität von Rivaroxaban neben Citratplasma auch in mit EDTA antikoagulierten Plasmen, Serum und Urin zu untersuchen, zum Einen aus Proben denen in vitro Rivaroxaban zugesetzt wurde, zum Anderen aus Proben von Patienten unter Therapie mit diesem NOAK. Zudem sollte ein Point of Care Test mit Urinproben auf seine Durchführbarkeit untersucht werden.

EDTA-Plasma zeigte sich im Rahmen der Untersuchungen als gleichermaßen geeignet für die Bestimmung der Konzentration an Rivaroxaban wie Citratplasma. Anhand des Pearson Korrelationskoeffizienten PCC ergaben sich für drei verschiedene chromogene Testsysteme hohe Übereinstimmungen der Ergebnisse ($r = 0,8796$ für S2222 Test, $r = 0,9481$ für Coamatic Test, $r = 0,8717$ für HemosIL Test).

Auch eine Bestimmung der Konzentration in Serum von Patienten unter Therapie mit 10mg bzw. 20mg Rivaroxaban einmal täglich zeigte hohe Korrelationen mit Ergebnissen im Plasma auf ($r = 0,8074$ bzw. $0,9129$ für S2222 Test, $r = 0,9434$ bzw. $0,9466$ für Coamatic Test, $r = 0,8796$ bzw. $0,9113$ für HemosIL Test). Hierbei resultierten mit dem HemosIL chromogenen Test bei den Proben mit niedriger Dosierung Konzentrationen von 56 ± 40 ng/ml im Plasma bzw. 63 ± 49 ng/ml im Serum, bei höherer Dosierung fanden sich Werte von 110 ± 57 ng/ml bzw. $134,2 \pm 76,3$ ng/ml.

Die Konzentrationen von Rivaroxaban lagen im Plasma mit dem Coamatic und HemosIL chromogenen Test 2 und 3 Std. nach Medikamenteneinnahme signifikant höher als nach 1 und 12 Std. (p-Werte zwischen 0,0418 und 0,0024), im Serum fanden sich die gleichen Ergebnisse mit allen drei verwendeten Substrattests (p-Werte zwischen 0,0348 und 0,0015).

Die Gerinnungstests aPTT, PT und PiCT mit Plasmaproben führten zu ähnlichen Ergebnissen.

Im Urin wurden die Konzentration von Rivaroxaban unter Therapie mit 1x10mg Rivaroxaban täglich mit $1182,4 \pm 945,9$ ng/ml und bei Patienten unter 1x20mg Rivaroxaban mit $3539,7 \pm 2421,9$ ng/ml gemessen (Kontrolle ohne Therapie: $27,1 \pm 15$ ng/ml, HemosIL Test). Durch Zugabe von Heparin, niedermolekularem Heparin und Fondaparinux zu Urinproben zeigten sich keine Interaktionen in den Tests. Den neu entwickelten qualitativen Point of Care (POC) Test führten Patienten selbst durch, indem sie die Farbe des Testergebnisses nach 15 min beurteilten (gelb: kein Rivaroxaban im Urin, klar: Rivaroxaban im Urin vorhanden). Es fand sich bei über 500 Bestimmungen eine Sensitivität von 96,6%, eine Spezifität von 98,0%, ein positiv prädiktiver Wert von 98,2% (95% Konfidenzintervall: 97-99%) und ein negativ prädiktiver Wert von 96,1 % (95% Konfidenzintervall: 94-98%) Erythrozyten verfälschten das Ergebnis ab 20µl Blut pro ml Urin.

Eine Bestimmung von Rivaroxaban aus EDTA-Plasma, Serum und Urin könnte in spezifischen klinischen Situationen einen Fortschritt beim Umgang mit antikoagulierten Patienten darstellen. Die POC-Methode stellt ein zuverlässiges, unkompliziertes Verfahren dar, welches schnelle Auskunft darüber erteilen kann, ob Rivaroxaban im Organismus vorhanden ist oder nicht. Dies könnte für Notfallsituationen und zur Kontrolle der Patientencompliance bedeutsam sein.