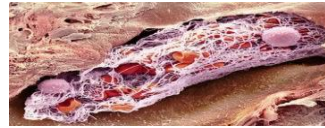
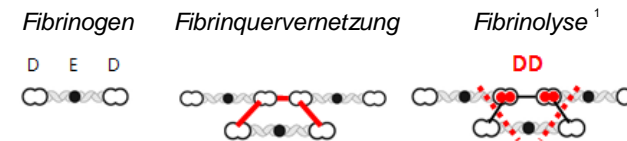


D-Dimere – eine Kurzübersicht

Dr. med. Hartwig Luz



D-Dimere stellen ein sogenanntes „Neoantigen“ des Fibrinogens dar, das bei der Proteolyse des als Endprodukt der Gerinnungsaktivierung entstehenden quervernetzten Fibrins entsteht. Die quantitative Bestimmung der D-Dimere erfasst dabei verschieden große Bruchstücke der Fibrindegradation, denen dieses Neoantigen gemeinsam ist. Erhöhte Werte zeigen eine Gerinnungsaktivierung über die dieser folgenden reaktiven Fibrinolyseaktivität an.



Neben den klassischen thromboembolischen Geschehen wie z.B. der tiefen Beinvenenthrombose (TVT) oder der Lungenarterienembolie (LAE) gibt es eine Vielzahl weiterer Erkrankungen, die mit einer Gerinnungsaktivierung und erhöhten D-Dimer-Werten einhergehen. Zu nennen wären hier v.a. Gefäßerkrankungen (z.B. Aortenaneurysmata, Dissektionen großer Gefäße, Hämangiome, Shunts), maligne Erkrankungen (z.B. Adenokarzinome, hämatologische Malignome), Infektionen (z.B. Sepsis, Pneumonie, Erysipel), Traumata, Operationen, Schwangerschaft oder Gerinnungsstörungen (z.B. HIT Typ 2, Hyperfibrinolyse, Antikoagulanziengabe bei Thrombose)².

Auch eine Niereninsuffizienz kann zur Kumulation und damit Erhöhung der D-Dimere führen.

Daher weist die Bestimmung der D-Dimere hinsichtlich der Diagnose einer TVT bzw. LAE nur eine geringe Spezifität von ca. 40 – 50% auf. Gleichzeitig besteht jedoch eine hohe Sensitivität von 96-98%. Mit zusätzlicher Anwendung klinischer Scores (z.B. Wells Score, Genfer Score) können Patienten mit niedriger Vortestwahrscheinlichkeit und damit niedriger Prävalenz für eine TVT/LAE klassifiziert werden. Moderne, für das DD-Epitop hochspezifische, automatisierte Testverfahren (z.B. der in unserem Labor verwendete Test D-Dimer Innovance®, Siemens) weisen dann einen negativen prädiktiven Wert (NPV) von nahezu 100% auf, so dass bereits normale D-Dimer-Werte bei dieser Patientengruppe eine TVT/LAE ausschließen und auf die weitere aufwändige apparative Diagnostik verzichtet werden kann³.

Auch bei tiefen Venenthrombosen der oberen Extremität (z.B. Subclavia-Thrombose) kommt der Bestimmung der D-Dimere zusammen mit der Anwendung klinischer Scores (z.B. Constans-Kriterien) eine der TVT/LAE analoge

Ausschlussbedeutung zu⁴.

Eine weitere sinnvolle Indikation für die Bestimmung der D-Dimere stellt die Risikostratifizierung hinsichtlich Rezidivthrombosen dar. Erhöhte D-Dimer-Werte unter Antikoagulation bzw. 4-6 Wochen nach deren Beendigung gelten als Kriterium für eine verlängerte Erhaltungstherapie mit Antikoagulantien nach Thromboembolien aufgrund schwerer angeborener Thrombophilie (z.B. Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom oder gleichzeitige heterozygote Faktor-V-Leiden- und Prothrombinmutation)³.

Die Bestimmung der D-Dimere fand auch Eingang in die Diagnostik der disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC). So beinhaltet z.B. der DIC-Score der International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) neben PT/INR, Thrombozytenzahl und Fibrinogen die D-Dimere für die Einschätzung der Wahrscheinlichkeit einer latenten bzw. akuten DIC⁵.

Hingegen ist die Bestimmung der D-Dimere für die Diagnose einer oberflächlichen Venenthrombose bzw. Thrombophlebitis ohne gleichzeitigen Hinweis für eine TVT von untergeordneter Bedeutung.

Eine besondere Situation ergibt sich bei Schwangeren. Einerseits treten thromboembolische Erkrankungen während und direkt nach einer Schwangerschaft ca. 5- bzw. 10- fach gehäuft auf, sind aber gleichzeitig klinisch schwieriger zu beurteilen, so dass es auch keinen anwendbaren klinischen Score zur Beurteilung der Vortestwahrscheinlichkeit gibt. Andererseits führt die in der Schwangerschaft physiologische Gerinnungs- und Fibrinolyseaktivierung im plazentaren Bereich per se zu erhöhten D-Dimer-Werten. Diese steigen typischerweise bis zum Ende der Schwangerschaft kontinuierlich an. Somit kann eine TVT/LAE nicht anhand eines einheitlichen Cut-Off-Wertes für die D-Dimere ausgeschlossen werden. Dennoch gibt es verschiedene Arbeiten, die testspezifische Grenzwerte bzw. Grenzbereiche für D-Dimere in Abhängigkeit des Gestationsalters angeben. Diese ermöglichen zumindest eine grobe Einschätzung hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit für eine TVT/LAE in der Schwangerschaft⁶.

Auch das zunehmende Lebensalter führt zu einer Erhöhung der D-Dimer-Werte. Unter Anwendung eines über alle Altersgruppen einheitlichen Cut-Off-Wertes führt dies zwangsläufig altersabhängig zu zunehmender Unspezifität erhöhter D-Dimer-Werte für die Diagnose einer TVT/LAE. Zwischenzeitlich gibt es aber auch hier Arbeiten, die testspezifisch die altersabhängige Steigerung der D-Dimer-Werte ermittelt haben (z.B. Innovance® Siemens: D-Dimer-Grenzwert = Lebensalter (in Jahren) x 16 ng/ml)⁷.

1. Soheir S. Adam, Nigel S. Key and Charles S. Greenberg; D-dimer antigen: current concepts and future prospects; Blood 2009 113:2878-2887; 2. Carl-Erik Dempfle, Bestimmung des D-Dimer-Antigens in der klinischen Routine, Deutsches Ärzteblatt, Jg. 102, Heft 7, 18. Februar 2005
3. AWMF S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie 2015
4. Jan Heil et al, Tiefe Venenthrombose der oberen Extremität, Deutsches Ärzteblatt, Jg. 114, Heft 14, 7. April 2017

LabTOPs

Wissenswertes aus der Laboratoriumsmedizin

24. Ausgabe – Juli 2018

D-Dimere – eine Kurzübersicht

Dr. med. Hartwig Luz

Drug Monitoring der Therapie mit Voriconazol

Dr. med. Maria Shipkova

5. Fletcher B. Taylor Jr.; TOWARDS A DEFINITION, CLINICAL AND LABORATORY CRITERIA, AND A SCORING SYSTEM FOR DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION. *Thromb Haemost.* 2001;86(5):1327-30.
6. Nadine Pingel, Messung der Konzentration von D-Dimeren zur Ermittlung physiologischer Referenzbereiche im Verlauf der Schwangerschaft, Dissertation med. Fakultät Tübingen, 2012
7. Verma, N et al. Altersadjustierte D-Dimer-Grenzwerte in der Diagnostik thromboembolischer Ereignisse. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2013 DOI 10.1007/s00063-013-0265-8

Drug Monitoring der Therapie mit Voriconazol

Dr. med. Maria Shipkova

Obwohl der Therapieerfolg invasiver Pilzinfektionen in den letzten Jahren deutlich verbessert werden konnte, kann eine mit diesen Infektionen assoziierte Mortalität von >30% nur als unbefriedigend eingestuft werden. In diesem Zusammenhang gewann die Frage, ob ein optimierter Einsatz der vorhandenen Medikamente (z.B. durch therapeutisches Drug Monitoring (TDM)) zu einer weiteren Steigerung des Therapieansprechens beitragen kann, zunehmend an Bedeutung.

Das Azol-Antimykotikum Voriconazol ist zahlreichen Therapieleitlinien zufolge das Arzneimittel der ersten Wahl bei invasiven Aspergillosen und wird auch bei weiteren Infektionen, wie z.B. bei Candidämie, schwerer invasiver Candidiasis, Infektionen durch Scedosporien und Fusarien empfohlen¹. *In vitro* Pharmakokinetik/Pharmakodynamik –Studien (PK/PD) haben demonstriert, dass für eine optimale Therapie von *Aspergillus fumigatus*-Infektionen ein Voriconazol-Talspiegel (C_{min}), der den MHK-Wert des Erregers um mindestens den Faktor 2 überschreitet, benötigt wird². Zunehmend werden auch Studien publiziert, die auf einen Zusammenhang zwischen den im Plasma der Patienten erreichten Voriconazol-Konzentrationen und der klinischen Wirkung hinweisen³. Gleichzeitig sind für die Pharmakokinetik von Voriconazol höchstgradige inter- und intra-individuelle Schwankungen charakteristisch, die das Ausmaß der pharmakokinetischen Variabilität auch bei anderen verwandten Präparaten (z.B. Isavuconazol oder Posaconazol in seinen neuen Formulierungen) überschreiten. Diese Schwankungen sind das Ergebnis des Einflusses multipler Faktoren, wie z.B. einer nicht-linearen Michaelis-Menten Pharmakokinetik bei Erwachsenen, genetischer Polymorphismen, Wechselwirkungen mit zahlreicher Medikamenten, hepatischer Dysfunktion, Resorptionsstörungen sowie Altersunterschieden^{1,3,4}. Im gefasteten Zustand zeigt Voriconazol bei erwachsenen Gesunden eine ~90% Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe, allerdings kommt es bei der Aufnahme mit Nahrung zu einer deutlichen Verschlechterung (bis zu ~24%). Bei Kindern wurde eine reduzierte Bioverfügbarkeit (~65%), wie auch eine beschleunigte Elimination beschrieben,^{1,5} die eine Unterdosierungsgefahr mit sich bringen. Die Plasmaproteinbindung liegt bei ca. 58% und das geschätzte Verteilungsvolumen bei ~ 2-4,6 L/kg. Voriconazol ist ein Substrat aber auch ein Inhibitor von mehreren CYP450-Enzymen (hauptsächlich CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4) und wird zu inaktiven

Metaboliten metabolisiert, die dann renal eliminiert werden. Das birgt einerseits das Potenzial für Interaktionen mit einer Vielzahl als Komedikation eingesetzter Medikamente (z.B. Antibiotika, Antiepileptika, Immunsuppressiva, Protonenpumpeninhibitoren, Statine, Benzodiazepine; siehe Voriconazol-Fachinformation) und andererseits für Konzentrationsschwankungen, die durch die polymorphen Enzyme verursacht sind. Insbesondere bei CYP2C19 sind sowohl Variationen, die einen verlangsamt (*2, *3, *4) als auch einen beschleunigten (*17) Metabolismus (und entsprechend Clearance) hervorrufen, bekannt. Alles das legt den Nutzen einer TDM unterstützen Therapiesteuerung nah und führte letztendlich zur Empfehlung eines TDM in mehreren nationalen und internationalen Leitlinien⁶⁻⁸. In einer prospektiven randomisierten Studie⁹ wurde eine höhere Erfolgsrate und eine niedrigere durch Nebenwirkungen bedingte Therapieabbruchrate mit TDM im Vergleich zu ohne TDM (86% vs. 63% und 4% vs. 17% entsprechend) beschrieben.

In Klinikum-Stuttgart wurde Ende letzten Jahres eine chromatographische Methode zur Bestimmung von Voriconazolkonzentrationen in Plasma erfolgreich entwickelt und steht jetzt zur Unterstützung des klinischen Einsatzes von Voriconazol zur Verfügung. Die Analytik wird täglich (Ausnahme Sa, So und Feiertage) durchgeführt, die ErgebnISRückführung erfolgt in Regel innerhalb von 24 Stunden. Die wichtigsten Information zur TDM Strategie sind im Folgenden dargestellt^{3,4,6-8}:

➤ Indikationen für die Bestimmung der Voriconazolkonzentration im Plasma:

- Unzureichendes Ansprechen auf die Therapie, Durchbruchinfektion
- V.a. Voriconazol-bedingte toxische Nebenwirkungen (zentralnervöse Symptomatik, Sehstörungen, Anstieg der Transaminasen usw.)
- V.a. Medikamentenwechselwirkungen
- V.a. mangelnde Therapieadhärenz des Patienten
- Spezifische Patientenpopulationen (z. B. pädiatrische Patienten, Patienten mit zystischer Fibrose, Patienten, bei denen Störungen des Verteilungsvolumens (Capillary Leak Syndrom, schwere Hypoalbuminämie) oder der gastrointestinalen Resorptionsfähigkeit (bei oraler Gabe) vermutet werden, schwere hepatische Dysfunktion)
- Patienten mit bekannten Polymorphismen im CYP2C19, insbesondere mit dem CYP2C19*17-Genotyp (5% der Europäer)

➤ Untersuchungsmaterial: EDTA-Plasma

➤ Zeit der Blutentnahme: kurz vor der nächsten Gabe (Talspiegel).

Eine Assoziation zwischen Voriconazolkonzentration und Therapieerfolg bzw. Toxizität wurde in klinischen Studien basierend auf Talspiegelbestimmungen festgestellt. Entsprechende Erfahrung mit anderen pharmakokinetischen Parametern, wie z.B. Spitzenspiegel, ist nicht vorhanden.

➤ **Therapeutischer Bereich:** Entsprechend der aktuellen Datenlage sollen für eine wirksame Therapie (bzw. Prophylaxe) Talkonzentrationen $\geq 1 \text{ mg/L}$, bei schweren Systemmykosen mit schlechter Prognose (ZNS Infektionen, multifokale und disseminierte Infektionen, Pathogene mit hohen MHKs) $\geq 2 \text{ mg/L}$ angestrebt werden.

Konzentrationen, die $5 (6) \text{ mg/L}$ übersteigen, sind dagegen mit einer erhöhten Rate an Nebenwirkungen assoziiert und sollten vermieden werden.

➤ **Frequenz der Spiegelmessungen:** Proben für ein TDM werden nach dem Erreichen des Steady-State entnommen. Unter Verwendung einer Aufsättigungs-dosis ist eine erste Konzentrationsbestimmung ab dem 3. Tag möglich, bei oraler Applikation nach 5-6 Tagen. Eine weitere Kontrolle nach einer Woche wird empfohlen, um sicher zu stellen, dass die erreichten „therapeutischen“ Konzentrationen auch stabil sind. Dieselbe Strategie ist empfohlen nach Dosisanpassung, Veränderung des klinischen Zustandes, Modifikation der Kotheapie (bei Medikamenten mit potentiellen pharmakokinetischen Wechselwirkungen) oder Umstellung von i.v. auf orale Therapie.

➤ **Genotypisierung:** Obwohl eine Assoziation zwischen CYP2C19-Genotyp und Voriconazolspiegel gezeigt wurde, gilt dies nicht für den Genotyp und klinische Ergebnisse der Therapie. Daher kann, nach aktueller Faktenlage, eine genotypgesteuerte Therapie nicht empfohlen werden.

➤ **Interpretation:** Bei Konzentration, die außerhalb des therapeutischen Bereichs liegen, kann neben Dosierungs- und Einnahmefehlern (Steady State, Talspiegel, mangelhafte Therapieadhärenz) eine durch die oben beschriebenen Einflussfaktoren veränderte Pharmakokinetik als potentielle Ursache diskutiert werden. Auch eine relative Unterdosierung nach dem Wechsel von i.v. zu p.o. Gabe, insbesondere bei fehlender körperegewichtsadaptierter Dosisanpassung, kann relevant sein.

1. Fachinformation VFEND® (Voriconazol), Pfizer Pharma GmbH, Januar 2017
2. Siopi M et al. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:1611-9
3. Elewa H et al., *Clin Pharmacokin* 2015;54:1223-35
4. Karthaus M&Lipp HP. *Arzneimitteltherapie* 2016;6:193-200
5. Walsh TJ et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:4116-23
6. Ullmann AJ et al. *Clin Microbiol Infect* 24 (2018) e1-e38
7. Mellinghoff SC et al. *Ann Hematol* 2018;97:197-207
8. Tissot F et al. *Haematologica* 2017;102:433-444
9. Park WB et al. *Clin Infect Dis* 2012;55:1080-7



Liebe Leserinnen und Leser, sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen,

Mit dieser Ausgabe der *LabTops* möchte ich mich als Redakteurin von Ihnen verabschieden, da ich ab dem 01.07.2018 eine neue Position bei einem labormedizinischen Unternehmen wahrnehmen werde. Ich hoffe sehr, dass es mir gelungen ist, Sie während meiner „Amtszeit“, die mir viel Freude bereitet hat, mit einer Vielzahl für Sie relevanten Themen, versorgen zu können. Mein herzlicher Dank geht an alle Kollegen, die als Autoren mitgewirkt haben. Ich wünsche Ihnen weiter eine erfolgreiche und interessante Zeit am Klinikum-Stuttgart und verbleibe mit besten kollegialen Grüßen

Dr. med. Maria Shipkova

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