



LabTOPs

Wissenswertes aus der Laboratoriumsmedizin

8. Ausgabe – Juli 2010

Redaktion : Elke Schernikau

Zentralinstitut für Klinische Chemie
und Laboratoriumsmedizin
(Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. E. Wieland)

Neue orale Antikoagulantien – Einfluss auf die Gerinnungsdiagnostik

OA Dr. med. Hartwig Luz

Drogenscreening mit immunologischen Testverfahren

Dr. rer. nat. Thomas Plecko

Neue orale Antikoagulantien – Einfluss auf die Gerinnungsdiagnostik

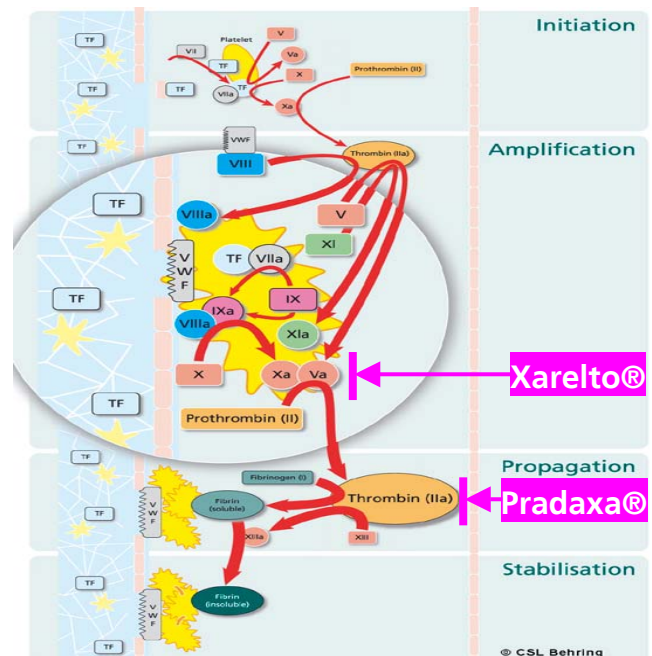
Seit Herbst 2008 sind in Deutschland zwei neue, oral zu verabreichende Antikoagulantien zur postoperativen Thromboseprophylaxe nach Hüft- und Kniegelenkersatzoperationen zugelassen und kommen zwischenzeitlich auch im Klinikum Stuttgart zum Einsatz.

Rivaroxaban (Xarelto®) bindet reversibel an den aktivierten Gerinnungsfaktor Xa.

Dabigatran (Pradaxa®) bindet ebenfalls reversibel an den aktivierten Gerinnungsfaktor IIa (= Thrombin).

Therapeutisches Ziel ist jeweils die Hemmung der physiologischen Gerinnungsaktivierung und damit die Reduktion thromboembolischer Komplikationen.

Die gerinnungsphysiologische Diagnostik im Labor basiert jedoch bei den meisten sog. koagulometrischen Tests ebenfalls auf der Gerinnungsaktivierung, indem die Zeit bis zum Beginn der Gerinnungsbildung nach Aktivierung der Gerinnungskaskade (s. Abb.) gemessen wird. Eine Hemmung der Gerinnungsfaktoren Xa oder IIa (Thrombin) wirkt sich daher auf nahezu alle koagulometrischen Gerinnungsteste aus.



In der Folge eine kurze Zusammenstellung der Beeinflussung häufiger Gerinnungsteste:

Gerinnungstest	Xarelto®	Pradaxa®
Quick	↓	↓
INR	↑	↑
PTT	↑	↑
Fibrinogen	↓	↓
Anti-Xa-Akt.	↑	∅
Einzelfaktoren	↓	↓
AT3	↑ *	↑ *
Protein C-Akt.	↑	↑
Protein C-Resistenz	↑	↑
Protein S-Akt.	↑	↑
Lupus-Inhibitoren	↑↓ *	↑↓ *

* Testabhängig

Dabei hängt die Beeinflussung der Laborergebnisse von mehreren Faktoren wie dem zeitlichen Zusammenhang mit der Einnahme der Medikamente, der Leber- oder Nierenfunktion oder den verwendeten Reagenzien bzw. Testmethoden im Labor ab. Die Absolutwerte der Laborergebnisse können aktuell aufgrund fehlender Standardisierung und ausstehender klinischer Evaluation nicht im Sinne einer therapeutischen Wirkungskorrelation oder eines Blutungsrisikos interpretiert werden.

Außerdem gilt es zu beachten, dass sich etwaige zusätzliche, anderweitig bedingte Veränderungen der plasmatischen Gerinnung zu den Medikamenteneffekten hinzuaddieren können.

Fazit:

- Die neuen, oralen Gerinnungshemmstoffe **Rivaroxaban (Xarelto®)** und **Dabigatran (Pradaxa®)** können unterschiedlich starke Auswirkungen auf verschiedene Gerinnungsteste haben.
- Die erhaltenen Messwerte können nur sehr eingeschränkt quantitativ interpretiert und nicht direkt zur antikoagulatorischen bzw. antithrombotischen Wirkung in Beziehung gesetzt werden.

- Es gibt keine abgesicherten „therapeutischen Bereiche“ und keine Grenzwerte, die ein signifikantes Blutungsrisiko anzeigen würden.
- Bei fehlender Wirkung (z.B. Eintritt einer thrombotischen Komplikation) bzw. bei Blutungskomplikationen sollte auf ein Antikoagulans gewechselt werden, das ein Labormonitoring erlaubt (z.B. niedermolekulare Heparine).

Drogenscreening mit immunologischen Testverfahren

Ob Drogen bzw. Medikamentennachweise aus Urin oder Serum durchgeführt werden sollen, hängt im Einzelfall von der Fragestellung ab. Im Allgemeinen ist für ein Drogenscreening bzw. Drogennachweis Urin die Matrix der Wahl. Die entsprechenden Wirksubstanzen (Muttersubstanzen) und deren Metabolite liegen im Urin in weit höheren Konzentration vor als im Serum oder Plasma und sind somit besser und länger nachweisbar. Allerdings ist bei der Abgabe von Urin eine Manipulation der Probe möglich, wohingegen Serum oder Vollblut manipulationsfrei sind. Ein weiterer Vorteil des Probenmaterials Serum/Plasma oder Vollblut liegt in der Möglichkeit einer quantitativen Bestimmung und einer direkten Beurteilung einer pharmakologischen Beeinflussung. Das Screening im Urin erfolgt in der Regel mit immunologischen Testverfahren für folgende Substanzgruppen: Amphetamine, Ecstasy, Barbiturate, Benzodiazepine, Buprenorphin, Cannabinoide, Kokain, Opiate. Diese immunologischen Testverfahren benutzen kreuzreagierende Antikörper die jeweils mit den oben genannten Substanzgruppen reagieren, d.h. es werden entsprechende strukturähnliche Verbindungen detektiert. Kalibriert wird mit einer jeweiligen Bezugssubstanz auf die sich die Messergebnisse beziehen. Da die Kreuzreaktionen mit strukturähnlichen Verbindungen zum Teil sehr unterschiedlich sind, kann eine exakte quantitative Beurteilung nicht erfolgen, sondern der Test wird lediglich mit positiv oder negativ bewertet. Das Schwellensignal (Cut off) ab dem ein Test als positiv gewertet wird liegt deutlich über der Nachweisgrenze des Verfahrens. Dadurch werden falsch positive Ergebnisse, aufgrund der oben genannten Kreuzreaktivität der Antikörper, reduziert. Allerdings können Substanzen, die schwächer mit dem eingesetzten Antikörper reagieren oder in sehr niedrigen Konzentration vorliegen (z.B. nach Urinmanipulation) dadurch unerkant

bleiben (falsch negativ). Zur Bestätigung müssen positive Ergebnisse mit einer zweiten, spezifischen Methode überprüft und bestätigt werden. In unserem Labor geschieht dies mit der Gaschromatographie-Massenspektrometrie (GC/MS). Diese Methode erfasst sehr sicher die entsprechenden Einzelsubstanzen (Muttersubstanzen und Metabolite). Auch Substanzen die nicht durch die immunologischen Testverfahren erfasst werden können bzw. für die keine immunologischen Tests zur Verfügung stehen, können in unserem Labor mittels GC/MS bestimmt werden (z.B. GHB/Liquid Ecstasy, Medikamente und weitere Rauschdrogen).

Amphetamine

Nachweis des Missbrauchs von Amphetamin und Methamphetamin. Die in Ecstasy enthaltenen Amphetamin-derivate MDA (Methylendioxyamphetamin), MDMA (Methylendioxy-methamphetamin) und MDEA (Methylendioxy-ethylamphetamin) werden aufgrund einer geringeren Kreuzreaktivität mit dem verwendeten Antikörper nur ab einer sehr hohen Konzentration als positiv erfasst. Die Einnahme von Appetitzüglern wie Phentermin oder Ephedrin sowie anderen strukturell verwandten Substanzen wie Bupropion (Antidepressivum) oder Propranolol (β -Blocker) können zu positiven Resultaten führen.

Cut off: 300 ng/ml, Bezugssubstanz: D-Methamphetamin, Nachweisbarkeitsdauer im Urin: bis zu einer Woche. Bestätigungstest mittels GC/MS.

Barbiturate

Nachweis des Missbrauchs/Intoxikation von Barbituraten. Die Bedeutung der Barbiturate in der Drogenszene hat allerdings in den letzten Jahren stark abgenommen.

Cut off: 200 ng/ml, Bezugssubstanz: Secobarbital, Nachweisbarkeitsdauer im Urin: 1 Tag (kurz wirksame, z.B. Secobarbital) bis zu 3 Wochen (lang wirksame, z.B. Phenobarbital). Bestätigungstest mittels GC/MS und/oder HPLC.

Benzodiazepine

Nachweis des Missbrauchs/Intoxikation mit Benzodiazepinen. Der Nachweis erfolgt nach enzymatischer Spaltung der Benzodiazepin-Glucuronide. Die verschiedenen Benzodiazepine reagieren sehr unterschiedlich mit dem verwendeten Antikörper. Cut off: 200 ng/ml, Bezugssubstanz: Lormetazepam, Nachweisbarkeitsdauer im Urin: 1 Tag (kurz wirksame, z.B. Flunitrazepam) bis zu 3 Wochen (lang wirksame, z.B. Diazepam). Bestätigungstest mittels GC/MS und/oder HPLC.

Cannabinoide

Nachweis des Missbrauchs von Marihuana oder Haschisch. Die wichtigste psychoaktive Substanz ist Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC). Der Metabolismus verläuft über 11-Hydroxy-delta-9-THC (11-OH-THC) und 11-Nor-delta-9-THC-carbonsäure (THC-COOH). Der immunologische Test erfasst alle genannten und strukturell sehr ähnliche Verbindungen.

Cut off: 50 ng/ml, Bezugssubstanz: THC-COOH, Nachweisbarkeitsdauer im Urin: einmaliger Konsum: bis 2 Tage, mäßiger Konsum: bis 20 Tage, Dauerkonsum: bis 3 Monate. Bestätigungstest mittels GC/MS auf THC, 11-OH-THC und THC-COOH.

Ecstasy

Nachweis des Missbrauchs von Methylendioxy-methamphetamin (MDMA) und strukturell eng verwandten Substanzen. Amphetamin und Methamphetamin zeigen eine geringe Kreuzreaktivität. Butyrophenone (Haloperidol) können zu positiven Resultaten führen.

Cut off: 300 ng/ml, Bezugssubstanz: Methylendioxy-methamphetamin (MDMA), Nachweisbarkeitsdauer im Urin: bis zu einer Woche. Bestätigungstest mittels GC/MS.

Kokain

Nachweis des Missbrauchs von Kokain und Crack. Der Immunologische Test erfasst Benzoylcegonin, den Hauptmetaboliten des Kokains. Kokain und andere Kokain-Metabolite zeigen nur eine geringe Kreuzreaktivität.

Cut off: 150 ng/ml, Bezugssubstanz: Benzoylcegonin, Nachweisbarkeitsdauer im Urin: Kokain bis Tag, Metabolite bis 4 Tage oder länger bei häufigem Konsum. Bestätigungstest mittels GC/MS auf Kokain und Benzoylcegonin.

Opiate

Nachweis des Missbrauchs von Heroin oder anderer Morphinderivate. Im immunologischen Test werden Derivate des Morphins, wie 6-Acetylmorphin (Metabolit des Heroins), Codein und Metabolite, Morphin und Metabolite, Dihydrocodein und Metabolite und weitere Opiate erfasst. Der immunologische Test unterscheidet nicht zwischen Opiaten aus z.B. Heroin oder Codein aus Hustenmitteln etc. Methadon und sein Metabolit EDDP werden von diesem Test nicht erkannt.

Cut off: 300 ng/ml, Bezugssubstanz: Morphin, Nachweisbarkeitsdauer im Urin: bis 4 Tage oder länger bei täglichem Konsum. Bestätigungstest mittels GC/MS auf alle Morphinderivate.