

# Starke Analysen

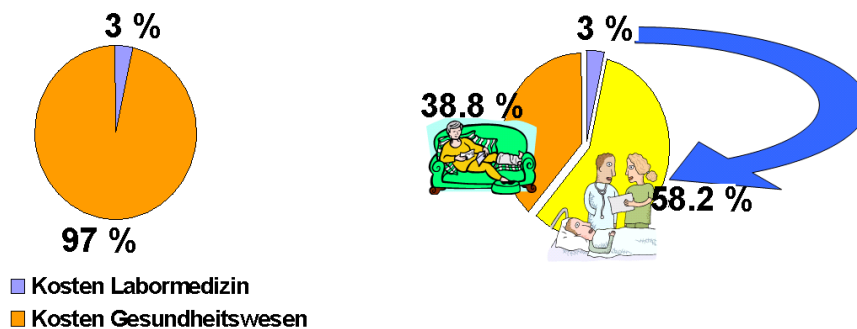
Martha Kaeslin, Saskia Brunner, Andreas R. Huber

Zentrum für Labormedizin, Kantonsspital Aarau

## Starkes Monitoring

Die gesamtschweizerischen Gesundheitskosten belaufen sich jährlich auf 61 Milliarden CHF. Spital- und Hausarztbehandlungen kosten 22 bzw. 18 Milliarden CHF. Hausarztbehandlungen mit Laboruntersuchungen machen mit 3.6 Milliarden CHF umgerechnet 20% den kleinsten Kostenanteil aus.

Die labormedizinischen Aktivitäten sind in der Schweiz durch ein dezentralisiertes System charakterisiert, in welchem ein Drittel der Analysen in Privatpraxen, ein Drittel in Regional-, Kantons- und Uni-Spitälern und ein Drittel in privaten Laboratorien durchgeführt werden. Die Labormedizin nimmt bezüglich der Gesundheitskosten der Schweiz nur einen bescheidenen Anteil von 3.5% ein. Gut 60% der klinischen Entscheide lassen sich aber durch Laborbefunde steuern (Abb. 1).



■ Die Laborkosten betragen etwa 3% der Kosten des Gesundheitswesens.

■ Laborbefunde steuern in 60% der Fälle die klinischen Entscheide.

Abbildung 1

**Bedeutung der Labormedizin im schweizerischen Gesundheitswesen. Die Laborkosten machen etwa 3 % der Gesamtkosten des schweizerischen Gesundheitswesens aus. Im Gegenzug werden basierend auf den Laborresultaten 60 % der klinischen Entscheide gefällt.**

Obwohl seit dem Jahr 2000 die Prämien der Krankenkassen um über 35% und der Landesindex der Konsumentenpreise um über 5% gestiegen sind und die Labortarife hingegen, in Anbetracht der neusten Entwicklungen betreffend der Automatisierung der Grundparameter vor allem im Gebiet der klinischen Chemie, drastisch gesunken sind, entschied sich das Bundesamt für Gesundheit (BAG) für eine Revision der Analysenliste. Ziel dieser Revision war es, Qualität, Kompetenz, Aufgabenbereich und Rückvergütungen zu regulieren und die Kosten auf dem gesamten Gebiet um 30% zu senken. Da wie oben erwähnt, die Labormedizin knapp 3.5% der gesamten Gesundheitskosten ausmacht, werden durch eine Senkung des Taxpunktwertes der Labordienstleistungen um 10% die Gesundheitskosten nur um etwa 0.35% verringert.

Vorschriften, welche die Kostenerstattung der medizinischen Laboratorien betreffen, könnten einen schwierig voraussehbaren indirekten Einfluss auf die gesamte Struktur des Gesundheitswesens haben. Die Zukunft wird zeigen, ob Anpassungen nötig sein werden, um die durch die neuste Revision der Analysenliste entstandenen Schäden auszugleichen. Damit die Gesellschaft auch in Zukunft auf starke Laborresultate zurückgreifen kann. Im folgenden Beitrag wird anhand von vier Labormarkern gezeigt, wie wichtig Laboruntersuchungen für frühe Erkennung und den Verlauf von Krankheiten sind.

## Kontrolle des Nierenerkrankungsverlaufs durch starke Nierenfunktions-Marker

Mit der exponentiellen Zunahme der Prävalenz von Typ II Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie und Artherosklerose wird auch eine Zunahme der Prävalenz der chronischen Nierenerkrankungen beobachtet (Gansevoort, 2004). In Anbetracht der Tatsache, dass die Progression einer Nierenerkrankung durch den Einsatz gewisser Massnahmen, wie zum Beispiel eine gut eingestellte Insulingabe bei Diabetes mellitus oder einem Rauchstopp erheblich beeinflusst werden kann (Johnson 2004, Palmer 2004), macht den Einsatz starker Nierenfunktionsmarker umso wichtiger, um eine Nierenstörung rechtzeitig zu erkennen und durch ein ständiges Monitoring zu überwachen.

Als Nierenfunktions-Marker kann die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) eingesetzt werden. Die GFR ist der beste globale Index der Nierenfunktion. Der Normwert liegt  $127 \text{ ml} \pm 20 \text{ ml/min/1.73m}^2$  bei Männern und  $118 \pm 20 \text{ ml/min/1.73m}^2$  bei Frauen (National Kidney Foundation 2002). Um die GFR ermitteln zu können, wird eine Markersubstanz betrachtet, die im Tubulussystem der Niere weder sezerniert noch resorbiert wird. Als Endogener Marker dient in den meisten Fällen Kreatinin.

Die GFR nimmt mit dem Alter pro Jahr um ca.  $1 \text{ ml/min/1.73m}^2$  ab (Hallan 2006). Parallel dazu nehmen Nierenerkrankungen im Alter zu. Eine allgemein anerkannte Klassifikation basierend auf der Bestimmung der GFR zur Stadieneinteilung chronischer Nierenerkrankungen hat sich deshalb etabliert (National Kidney Foundation 2002). Von einer Nierenerkrankung mit normaler GFR wird gesprochen wenn die GFR über  $90 \text{ ml/min/1.73m}^2$  liegt. Je tiefer die GFR wird umso schlechter die Funktion der Niere. Von einem terminalen Nierenversagen sprechen wir bei einem GFR Wert unter  $15 \text{ ml/min/1.73m}^2$  (Tabelle 1). Ein erniedrigter GFR Wert kann also bereits einen Rückschluss auf die Progression einer Nierenerkrankung geben. Ausserdem kann bei einer milden Nierenerkrankung mit einem relativ hohen GFR Wert ein kardiovaskuläres Risiko nicht ausgeschlossen werden. Eine Studie von Coresh et al. aus dem Jahr 2003 zeigte, dass 11% der gesamten US Bevölkerung an einer chronischen Nierenerkrankung litt. Ca. 5% der Bevölkerung zeigte sogar eine Niereninsuffizienz dritten bis fünften Grades, bei einem  $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ . In der Schweiz waren im Jahr 2010 1'465 Personen so stark von einem Nierenversagen betroffen, dass bei ihnen entweder eine Niere transplantiert wurde oder sie auf einer Warteliste für eine Nierentransplantation gekommen sind (Jahresbericht Swisstransplant 2010). Die Tendenz ist steigend.

Tabelle 1

### Allgemein anerkannte Klassifikation zur Stadieneinteilung chronischer Nierenerkrankungen (Lhotta 2005)

Stadium	Beschreibung	GFR
1	Nierenerkrankung mit normaler GFR	>90
2	Nierenerkrankung mit milder Funktionseinschränkung	60-89
3	Mittelgradige Niereninsuffizienz	30-59
4	Hochgradige Niereninsuffizienz	15-29
5	Terminales Nierenversagen	<15

Nierenerkrankungen werden aufgrund der glomeruläre Filtrationsrate (GFR) in 5 verschiedene Stadien eingeteilt. Die Höhe des Serumkreatinins wird aber auch durch andere Faktoren beeinflusst und ist deshalb als alleinige Grösse schwierig zu interpretieren (Tsinalis 2006) (Tabelle 2).

Tabelle 2

### Faktoren, welche die Serum Kreatininkonzentration beeinflussen:

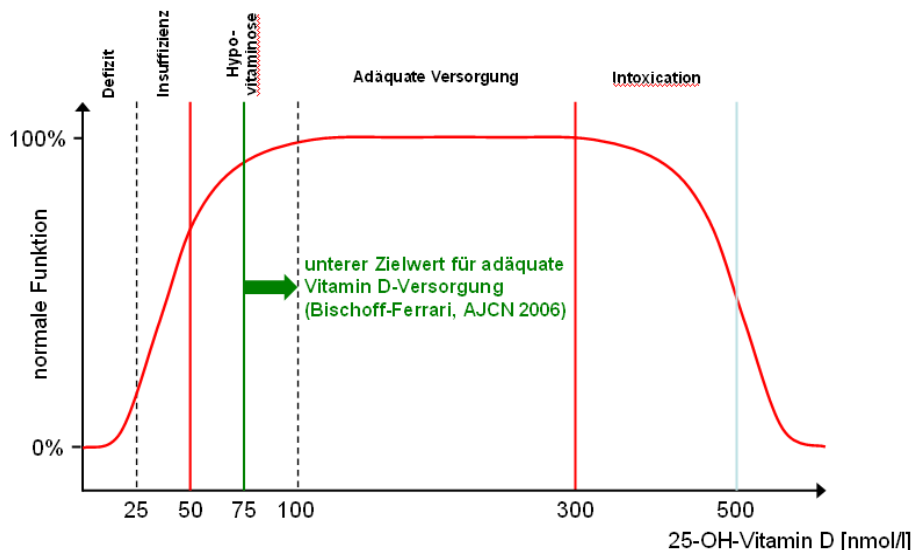
1.	Im Alter nimmt die Kreatininproduktion ab	↓
2.	Männer produzieren mehr Kreatinin	↑
3.	Schwarze generieren mehr Kreatinin	↑
4.	Je dichter die Muskelmasse, desto höher das Kreatinin	↑
5.	Die tubuläre Sekretion des Kreatinins, erzeugt eine nicht-glomeruläre zusätzliche Kreatininclearance von rund $15 \text{ ml/min}$ . Die GFR wird somit bei fortgeschrittenen Erkrankungsstadien eher überschätzt. Dieser Effekt ist bei guter GFR weniger relevant als bei schlechter, wo die GFR nur etwa halb so hoch ist wie die Kreatininclearance (10-15% bei normaler GFR, ↑ bei ↓ GFR: 50% bei <20).	↑
6.	Die tubuläre Kreatininsekretion kann durch Medikamente wie Antibiotika gehemmt werden.	↓
7.	Die häufige Konsumation von gekochtem Fleisch und Proteinpulvern erhöht die Kreatinin Ausscheidung	↑
8.	bei einer Lebererkrankung sinkt der Kreatininwert	↓

Weil die Serum Konzentration von Kreatinin wie oben genannt von vielen Faktoren abhängig ist, kann sie nicht als alleiniger Wert gebraucht werden, um die Nierenfunktion einzuschätzen. Zusätzlich zum Kreatinin Wert sollten medizinische Laboratorien eine mit Formeln erhobene GFR Schätzung auf dem Befund angeben. Hierzu sollten keine rein numerischen Angaben bei einer GFR kleiner als 20 und grösser als 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> gemacht werden und es sollten keine Stellenangaben nach dem Komma angegeben werden. Dies führt nur zu der Annahme, dass das Resultat als alleiniger Wert für eine Diagnose gehandelt werden kann. Die GFR kann nach verschiedensten Formeln berechnet werden. Eine der gängigsten Formeln bei Erwachsenen ist die MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) Formel. Bei dieser Formel werden das Geschlecht, das Alter und die Hautfarbe in die Berechnung mit einbezogen. Zu beachten ist allerdings, dass die Formel nicht für eine GFR über 60 evaluiert ist. Die Cockcroft-Gault Formel bezieht neben den genannten Faktoren der MDRD Formel auch noch das Gewicht der Person mit ein. Bei Kindern sind die MDRD und die Cockcroft-Gault Formel nicht geeignet. Hier empfehlen sich die Schwartz oder Counahan-Barratt Formeln welche neben dem Alter auch die Körpergrösse des Kindes einbezieht. Bei der Evaluation all dieser Methoden hat sich gezeigt, dass die Kreatininclearance selten besser, als die durch oben beschriebene Formeln der e-GFR ist.

Die gebräuchlichste Methode der photometrische GFR Bestimmung ist die Jaffe Methode. Dabei gilt es aber zu beachten, das Non-Kreatinin-Chromogene bis zu 25% der ermittelten Konzentration ausmachen können. Die enzymatische Methode zur Kreatinin Messung ist zwar etwas interferenzärmer, aber dennoch nicht ganz frei. Zu sagen ist, dass es bis heute keine standardisierte Kreatinin Messmethode gibt. Eine sehr gute Alternative zur Messung von Kreatinin ist die Messung des Cystatin C im Serum. Cystatin C gehört zu den Cystatinprotease Inhibitoren und wird von den meisten Zellen in konstanter Rate produziert. Ausserdem scheint die Produktion auch bei entzündlichen Prozessen gleich zu bleiben.

## Starke Knochen durch Vitamin D

Vitamin D kommt in zwei verschiedenen Formen vor, als Vitamin D2 (Ergocalciferol), welches in Pflanzen und Pilzen gebildet wird und als Vitamin D3 (Cholecalciferol), welches von Tieren in der Haut durch UV-B Strahlung aus 7-Dehydrocholesterol gebildet wird. Vitamin D3 wird also in der Haut gebildet oder mit der Nahrung aufgenommen. In der Leber wird Cholecalciferol zu 25-Hydroxy Vitamin D3 hydroxyliert. In der Niere oder in den Makrophagen Monozyten wird dieses Molekül dann zu 1,25-Dihydroxy Vitamin D3 umgewandelt und hat so seine physiologisch aktive Form erreicht. Als Nahrungsergänzungsmittel kommt neben Vitamin D3 häufig das pflanzlich oder industriell hergestellte Vitamin D2 zum Einsatz, dessen Wirkung aber deutlich zum körpereigenen Vitamin D3 reduziert ist. Es wird beispielsweise in der Leber langsamer hydroxyliert und sein Rezeptorkomplex ist relativ instabil, was dessen Wirkung deutlich reduziert. Trotz der erwiesenen positiven Wirkung des Vitamin D auf den Knochenstoffwechsel sind die meisten Europäer mit Vitamin D unterversorgt (Mensink, 2001). Bei Haus internen Messungen konnte man am Kantonsspital Aarau beispielsweise zeigen, dass der durchschnittliche Wert der Vitamin D Konzentration von 300 Patienten deutlich unter 75 nmol/Liter 25-OH-Vitamin D3 liegt. Man spricht von einer adäquaten Vitamin D Versorgung bei einer Serumkonzentration zwischen 75 und 300 nmol/l (Abbildung 2). (Bischoff-Ferrari 2006).



Zittermann, Br J Nutr 2003

Abbildung 2

**Serumspiegel der Versorgung an Vitamin D. Einteilung in Vitamin-D Defizit, Insuffizienz, Hypovitaminose, adäquate Versorgung oder Intoxikation aufgrund des 25-OH-Vitamin D Serumspiegels nach Zittermann 2003.**

Vergleicht man die Knochendichte über die Lebensstadien hinweg, kann man sehen, dass die Knochendichte in den ersten 20 Lebensjahren zunimmt und dann kontinuierlich abnimmt. Eine beschleunigte Abnahme der

Knochenmasse lässt sich bei den Frauen während der Menopause beobachten, was mit einem reduzierten Estrogenspiegel in Zusammenhang gebracht werden kann. Von einer Hypovitaminose des Vitamin D spricht man bei einer Serumkonzentration unter 75 nmol/l. Dabei lässt sich feststellen, dass die Konzentration des Parathormons erhöht ist. Von einer Insuffizienz spricht man, wenn der Wert unter 50 nmol/l ist. Bei einer Insuffizienz treten folgende Symptome auf: Proximale Myopathie, Muskelschmerzen und ein erhöhter Knochenumbau. Bei einem Serum Vitamin D Gehalt unter 10 nmol/l kommt es zu erprobter Knochenerweichung, wie es bei kleinen Kindern beobachtet werden konnte. Eine Vitamin D Konzentration bei Kindern unter 25 nmol/l wird deshalb als definitiv ungenügend betrachtet. Darum wird heute eine zusätzliche Vitamin D Zufuhr durch die Nahrung empfohlen. Eine Nahrungsergänzung von 5 µg/d führt zu einer Zunahme des Serumspiegels von 5 nmol/l. Welche Lebensmittel sind nun aber reich an Vitamin D und eignen sich als Nahrungsergänzung? Dabei ist Lebertran mit 300mg/100g unbestritten der Favorit. Allgemein haben Fische einen relativ hohen Vitamin D Gehalt. Die empfohlenen Nahrungsergänzungsdosen für Vitamin D sind weltweit nicht einheitlich und bewegen sich zwischen 5 bis 20 µg pro Tag. In den letzten Jahren gab es viele Veränderungen in den Richtlinien der Vitamin D Gabe. Der empfohlene Vitamin D 25-Serum-Hydroxy Vitamin D Spiegel hat sich von 1997 bis 2005 stark erhöht von namentlich 30 nmol/L auf 80 nmol/L. Als Folge davon wird älteren Personen eine Vitaminsupplementierung eher verschreiben als noch vor 10 Jahren. Die heutige empfohlene Tagesdosis für ältere Personen liegt bei ca. 10 µg pro Tag. Auch konnten in den letzten Jahren die Folgeerscheinungen einer Überdosierung von Vitamin D neu eruiert werden und liegen heute über einem Wert von 25mg pro Tag. Eine Überdosierung mit Vitamin D scheint also fast nicht möglich zu sein (Whiting 2006). Die Bildung von Vitamin D über die Haut ist aber unbestreitbar von der täglichen Sonneneinstrahlung abhängig und mit gerade mal 42 Sonnentagen im Mittelland sind wir in der Schweiz allerdings nicht unbedingt auf der Vitamin D reichen Seite.

Vitamin D hat verschiedenste Wirkungsorte im Körper und ist an vielen biologischen Reaktionen beteiligt. Beispielsweise regelt es das Wachstum von Nerven und Gliazellen und ist darum wichtig für das embryonale Gehirnwachstum. Ausserdem hat es einen positiven Effekt auf das Immunsystem und dessen Effizienz. Die Herstellung von Vitamin D im menschlichen Körper hängt aber zusätzlich von verschiedensten Faktoren ab, wie die tägliche Exposition zur Sonne, der Verwendung von Sonnenschutzmitteln, der geographischen Wohnlagelage, der Ernährungsgewohnheiten, der Hautpigmentierung und des Körpervolumens. Entscheidend sind auch Störungen in der Malabsorption von Vitamin D oder Störungen der Leber oder Nierenfunktion.

## **Starke Nerven und Blut durch starkes Vitamin B12**

Vitamin B12, auch Cobalamin genannt, wurde bei der Erforschung einer früher als unheilbar geltende Krankheit, der perniziöse Anämie, entdeckt. In den 1850er Jahren hat der englische Arzt Thomas Addison diese tödliche Krankheit beschrieben, welche mit einer pathologischen Mucosa des Magens und der Absenz von Säuren in eben diesem einherging.

Es bestehen verschiedene Formen von Vitamin B12, so genannten Cobalaminen, aber nur zwei Formen sind metabolisch aktiv im Menschen, diese sind Methyl- und Adenosylcobalamin. Vitamin B 12 kann nicht von Tieren oder Pflanzen hergestellt werden. Als einzige können Bakterien und Archaeen B12 herstellen. Herbivore Tiere können ihre benötigte Vitamin B12 Dosis nur bekommen, indem sie B12 produzierende Bakterien an verunreinigten Wurzeln oder Knoten von Leguminosen verspeisen. Das eingeführte B12 wird von Tieren für Reaktionen den Muskeln und des Parenchymgewebes gebraucht. Karnivore Tiere bekommen ihr Vitamin B12 vom Verspeisen eben dieser Gewebe. Cobalamin wird ausserordentlich gut in eben diesen Geweben in seiner coenzymatischen Form als Adenosylcobalamin und Methylcobalamin gespeichert. Um eine Aufnahme von Vitamin B12 aus der Nahrung zu gewährleisten, wird ein Trägerprotein benötigt. Das so genannte Haptocorrin wird in der Speichelflüssigkeit im Mund gebildet und hat eine hohe Bindungsaffinität zu Vitamin B12. Wahrscheinlich ist der Vitamin B12-Haptocorrin Komplex ein Schutz vor der Magensäure. Im zweiten Teil des Zwölffingerdarms, spalten pankreatische Proteasen die Haptocorrin-Vitamin B12 Verbindung wieder auf. Der weitere Transport von Vitamin B12 findet mit dem intrinsic Factor (IF) bis zum Ileum statt, wo Vitamin B12 schliesslich von IF/Cobalamin Rezeptoren gebunden wird. In den Enterozyten wird der IF-B12-Komplex abgebaut und auf Haptocorrin übertragen. IF wird lysiert. Der Komplex wird als Holotranscobalamin (HoloTC) bezeichnet. Die HoloTC gelangt über die portale Zirkulation in die Blutbahn und kann über den auf alle Zellen vorhandene TC-Rezeptor internalisiert werden. Annäherungsweise 1% des aufgenommenen Vitamin B12 wird schätzungsweise durch passive Diffusion zusätzlich aufgenommen. Diese Tatsache kann bestätigt werden, dass durch hohe orale Aufnahme von Vitamin B12 eine Defizienz behoben werden kann. Nach der zellulären Aufnahme von Holocobalamin wird Haptocorrin degradiert und Vitamin B12 funktioniert als Co-Enzym für zwei enzymatische Reaktionen (Abbildung 3): Die Konversion von Methylmalonyl-CoA zu Succinyl-CoA und die Konversion von Homocysteine zu Methionin, welches in der gleichen enzymatischen Reaktion geschieht wie Methyltetrahydrofolate zu Tetrahydrofolate (THF). Da THF für die DNA Synthese gebraucht wird, geht eine Vitamin B12 Mangel mit einer verminderten DNA Synthese einher.

Vitamin B12 Mangel manifestiert sich mit neurologischen, psychiatrischen und hämatologischen Symptomen. Es kann die Ursache einer megaloblastäre Anämie sein und, in schwersten Fälle, von einer Pancytopenie. Die beginnenden Symptome sind heimtückisch und können einfach übersehen werden. Die klassischen Symptome einer Neuropathie sind zu Beginn nicht immer erkennbar. Diffuse neurologische Symptome, wie Sensibilitätsstörungen der äusseren Extremitäten und die Absenz von Reflexen, sind oft die häufigsten Anzeichen eines Vitamin B12 Mangels. Die psychiatrischen Störungen können sehr variabel sein und äussern sich oft in Verwirrung und Gedächtnisstörungen, Depressionen mit keinen psychotischen Komponenten und Stimmungsschwankungen. Wichtig ist bei einer Gabe von Vitamin B12, dass diese psychiatrischen Symptome

rückgängig gemacht werden können. Diese Symptome werden häufig übersehen, vor allem, weil der Vitamin B12 Serumspegel, trotz eines Mangels im tiefen Normbereich liegen kann.

Nach einer in Clinical Chemistry im Jahr 2006 erschienenen Publikation scheint die parallele Bestimmung von Vitamin B12 und Holotranscobalamin (HoloTC) besser als Screening-Instrument zur Entdeckung eines Vitamin B12-Mangels geeignet zu sein als die alleinige Bestimmung von Vitamin B12 oder HoloTC.

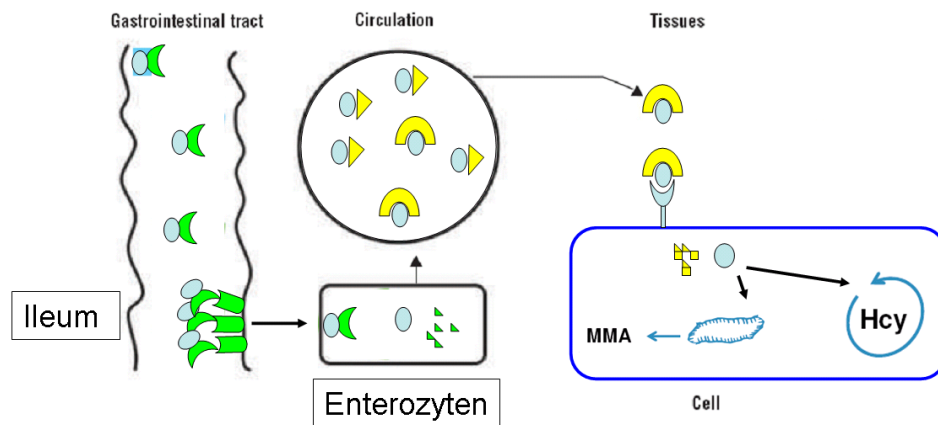


Abbildung 3

Aktive Vitamin B12 und Vitamin B12 Metabolismus.

Transport des Vitamin B12 vom Ileum in die Zelle. Die blaue Kugel zeigt das Vitamin B12 auf seinem Transportweg. Im Ileum wird Vitamin B12 vom intrinsic Factor (IF) gebunden und gelangt von dort über Rezeptoren zu den Enterozytoen wo IF abgebaut wird und gelangt dann in die Zirkulation. Dort angelangt wird es an Haptocorrin gebunden und bindet an die entsprechenden Rezeptoren der Zellen. In den Zellen wird Haptocorrin degradiert und Vitamin B12 funktioniert als Co-Enzym für biochemische Konversionen, welche für die DNA Synthese benötigt werden.

## Starke Durchblutung durch neue Antikoagulantien

Zur Prophylaxe und Therapie von venösen und arteriellen Thrombosen werden seit Jahrzehnten Antikoagulantien (AK) verwendet. Im Jahre 1940 ist unfraktioniertes Heparin erstmals kommerziell erhältlich, in den 60er Jahren kamen mit Cumarinen wie Marcoumar® (Phenprocoumon) die ersten oralen Antikoagulantien (oAK) auf den Markt. Cumarine wirken über die Inhibition der Vitamin K<sub>1</sub>-Epoxid-Reduktase (VKOR). VKOR ist dafür zuständig, dass das Epoxid in zwei Schritten zuerst zu Vitamin K<sub>1</sub>-Chinon und dann zu Vitamin K<sub>1</sub>H<sub>2</sub> reduziert wird. Cumarine führen also dazu, dass die Reduktion von Vitamin K-Epoxid gehemmt wird, was wiederum die Carboxylierung der Vitamin-K-abhängigen Proteine verlangsamt. Dies führt dann schlussendlich zur verminderten Produktion der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren.

Aufgrund der längeren Halbwertszeit der Cumarine ist ein stabiler Spiegel möglich. Bei Therapiebeginn ist allerdings eine engmaschige Überwachung der Wirkung mittels INR (International Normalized Ratio) nötig, da das Medikament bei jedem Patienten variable Wirkungen zeigt und das therapeutische Fenster relativ eng ist. Das Risiko für Blutungen und/oder erneute Thrombosen in den ersten Wochen bis Monaten nach Therapiebeginn muss möglichst gering gehalten werden, nicht zuletzt auch der hohen Kosten wegen.

Heute, gut 50 Jahre nach der Einführung der ersten oAK kommen neue Medikamente auf den Markt. Medikamente bei denen ein Monitoring nicht mehr nötig ist. Allerdings müssen bei diesen Medikamenten mehr Wert auf Dinge wie Intoxikationen, Compliance, Komplikationen, Notfälle, chirurgische Eingriffe, Blutungen und Komorbiditäten (besonders der Gerinnung) geachtet werden.

Eines dieser neuen oAK ist Rivaroxaban. Im Gegensatz zu den Cumarinen hemmt Rivaroxaban spezifisch – Rivaroxaban ist ein Faktor Xa Hemmer. Das Medikament führt zu einer geringfügigen Verlängerung der Prothrombinzeit, zu einer Verminderung des Quick und zur Erhöhung des INR. Des Weiteren führt Rivaroxaban zu einer nicht linearen und variablen Verlängerung der aPTT. Parameter wie Thrombinzeit, Reptilasezeit, Fibrinogen-Bestimmung oder D-Dimer-Bestimmung werden durch das Medikament nicht beeinflusst. Die exogenen Faktoren der Gerinnung werden leicht vermindert.

Ein weiteres relativ neues oAK ist Dabigatran. Dabigatran wirkt als Faktor IIa Hemmer. Es führt zu einer Verlängerung der Prothrombinzeit und der aPTT, zu einer Verminderung des Quick und zu einer Erhöhung des INR. Ausserdem hat es einen grossen Einfluss auf die Thrombin- und Reptilasezeit, aber keinen Einfluss weder

auf die Fibrinogen-Bestimmung noch auf die D-Dimer-Bestimmung. Wie Rivaroxaban auch, vermindert Dabigatran die exogenen Faktoren der Gerinnung.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass bei diversen Krankheiten prophylaktisch und auch therapeutisch zunehmend neue oAKs (direkte IIa- und direkte Xa- Inhibitoren) eingesetzt werden, was natürlich auch für die Laboratorien Konsequenzen hat. Einerseits können oAKs mittels chromogener Tests einfach überwacht werden, andererseits ist es unumgänglich, dass das Labor über die Medikamente der Patienten (Dosis, Zeitpunkt der Applikation) informiert ist. Hinzu kommt, dass die Labortests durch die neuen oAKs sowohl dosis- als auch zeitabhängig *in vitro* beeinflusst werden (clotting) und die Differenzierung zwischen *in vivo* und *in vitro* Phänomenen komplexer wird. In den mit den neuen oAKs durchgeführten Studien wurden mehrheitlich monomorbide Patienten untersucht (Orthopädie, Vorhofflimmern, etc) und dabei waren die Blutungskomplikationen gleich oder gar geringer als bei den bisherigen Antikoagulationen. Ob sich dies im Alltag – mit Polymorbiditäten – bestätigen wird, bleibt vorläufig offen.

## Literatur

- Bischoff-Ferrari, H. A., E. Giovannucci, et al. (2006). "Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes." Am J Clin Nutr 84(1): 18-28.
- Coresh, J., B. C. Astor, et al. (2003). "Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey." Am J Kidney Dis 41(1): 1-12.
- Gansevoort, R. T., B. van der Heij, et al. (2004). "Trends in the incidence of treated end-stage renal failure in The Netherlands: hope for the future?" Kidney Int Suppl(92): S7-10.
- Hallan, S., B. Astor, et al. (2006). "Estimating glomerular filtration rate in the general population: the second Health Survey of Nord-Trøndelag (HUNT II)." Nephrol Dial Transplant 21(6): 1525-1533.
- Kidney Foundation "K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification." (2002). Am J Kidney Dis 39(2 Suppl 1): S1-266.
- Johnson, D. W. (2004). "Evidence-based guide to slowing the progression of early renal insufficiency." Intern Med J 34(1-2): 50-57.
- Lhotta, K., F. Kronenberg, et al. (2005). "[Calculated renal function: benefits and problems of the "Modification of Diet in Renal Disease" (MDRD) formula]." Dtsch Med Wochenschr 130(36): 2021-2024.
- Mensink, G. B., M. Haftenberger, et al. (2001). "Validity of DISHES 98, a computerised dietary history interview: energy and macronutrient intake." Eur J Clin Nutr 55(6): 409-417.
- Palmer, A. J., L. Annemans, et al. (2004). "Cost-effectiveness of early irbesartan treatment versus control (standard antihypertensive medications excluding ACE inhibitors, other angiotensin-2 receptor antagonists, and dihydropyridine calcium channel blockers) or late irbesartan treatment in patients with type 2 diabetes, hypertension, and renal disease." Diabetes Care 27(8): 1897-1903.
- Whiting, S. J. and M. S. Calvo (2006). "Overview of the proceedings from Experimental Biology 2005 symposium: Optimizing Vitamin D Intake for Populations with Special Needs: Barriers to Effective Food Fortification and Supplementation." J Nutr 136(4): 1114-1116.