

Whitepaper

Der INNOVANCE Heparin-Assay

Mehr Sicherheit und Effizienz beim
Heparintherapie-Management

Carola Wagner, PhD, Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH, 35001 Marburg, Deutschland

[siemens-healthineers.de](https://www.siemens-healthineers.de)

Der INNOVANCE Heparin-Assay

Mehr Sicherheit und Effizienz beim Heparintherapie-Management

Heparin und seine klinische Anwendung

Heparin ist ein stark sulfatiertes Mucopolysaccharid, das typischerweise aus Schweine- oder Rinderdarmschleimhaut hergestellt und klinisch intravenös oder subkutan als Antikoagulans angewendet wird. Heparine sind hinsichtlich ihrer Molekülgröße, Antikoagulationsaktivität und pharmakokinetischen Eigenschaften heterogen.

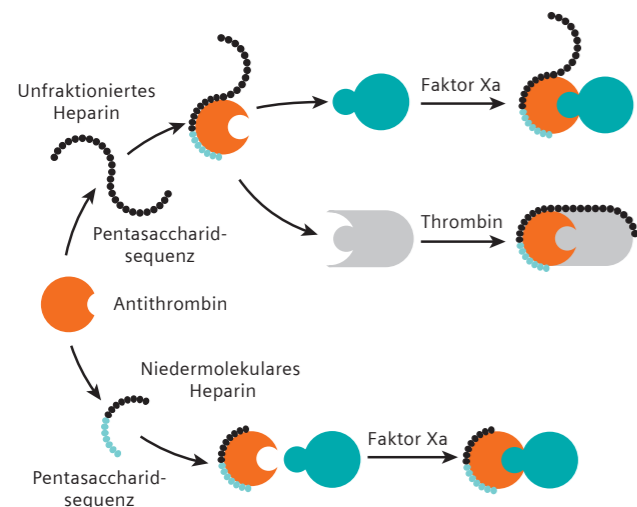
Heparin ist in zwei gängigen Formen für die klinische Anwendung erhältlich: als natürliches, unfraktioniertes Heparin (UFH) mit einer mittleren Molekülgröße von etwa 15.000 kDa und als niedermolekulares Heparin (LMWH) mit einer typischen mittleren Molekülgröße von 5.000 kDa. LMWH kann durch chemische oder enzymatische Depolymerisation aus UFH hergestellt werden.

Sowohl UFH als auch LMWH benötigen Antithrombin als Cofaktor, um gerinnungshemmend zu wirken. Beide Heparinarten beschleunigen die Inaktivierung von FXa (und von FIXa, FXIa und FXIIa), während UFH auch Thrombin inaktiviert (Anti-IIa-Aktivität).

Die für die Anti-Xa-Aktivität erforderliche Mindestlänge der Polysaccharidkette beträgt 5 Einheiten, während für die Anti-IIa-Aktivität Polysaccharidketten aus mindestens 18 Einheiten erforderlich sind. Solche längeren Polysaccharidketten sind nur in UFH in wesentlichen Mengen vorhanden. LMWH ist zwar kostenintensiver, hat UFH aber in vielen klinischen Anwendungen ersetzt, weil es bestimmte Vorteile bietet:

- Weniger Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT), eine gravierende Komplikation einer Heparintherapie mit hoher Mortalität
- Die therapeutische Anwendung erfolgt subkutan statt intravenös
- Es ist keine Routineüberwachung erforderlich
- Weniger Knochenabbau bei Langzeitanwendung

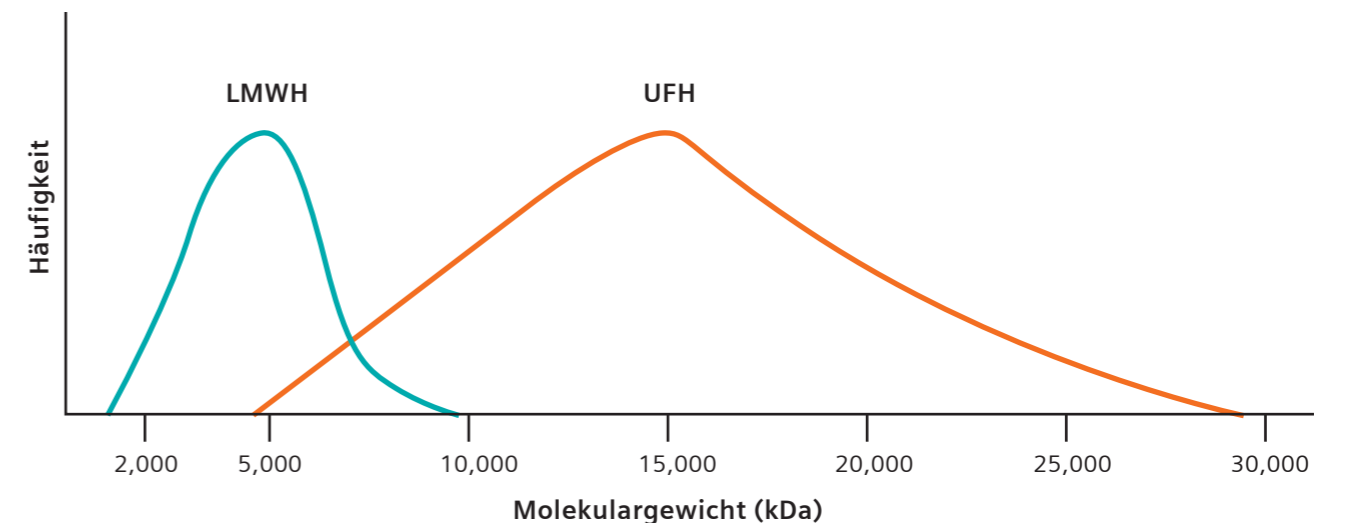
Trotzdem ist UFH in bestimmten Indikationen das bevorzugte Heparin, z. B. für die Hämodialyse oder extrakorporale Kreislaufrsysteme oder bei Patienten mit schwerer Nierenerkrankung.



Wirkungsmechanismus von unfraktioniertem und von niedermolekularem Heparin

Zur Inaktivierung von Thrombin bildet UFH mit Antithrombin und Thrombin einen ternären Komplex. LMWH-Spezies sind aufgrund ihres niedrigeren Molekulargewichts nicht zur Bildung ternärer Komplexe mit Antithrombin und Thrombin in der Lage. LMWH erzeugen ihre gerinnungshemmende Wirkung daher hauptsächlich durch die Hemmung von Faktor Xa.

LMWH- und UFH-Molmassenverteilung



Eigenschaften von LMWH und UFH

	LMWH (z. B. Enoxaparin, Dalteparin, Nadroparin)	UFH
Molekülgröße	Im Durchschnitt: 5.000 kDa; Bereich: 2.000–9.000 kDa	Im Durchschnitt: 15.000 kDa; Bereich: 3.000–90.000 kDa
Zielmoleküle	Geringere Anti-IIa- als Anti-Xa-Aktivität	Anti-IIa- und Anti-Xa Aktivität
Plasmahalbwertszeit	Etwa 3–6 Stunden	Hoch variabel und dosisabhängig, 30–150 min
Art der Anwendung	Subkutan (ein- oder zweimal täglich)	Intravenös (kontinuierliche Infusion) oder subkutan (zweimal täglich)
Überwachung	Besser planbare Antikoagulationsreaktion; keine Routineüberwachung erforderlich Nur Anti-Xa-Assay	Erfordert eine Überwachung bei therapeutischer Konzentration APTT- oder Anti-Xa-Assay
Clearance	Renale Clearance	Größere Moleküle werden schneller eliminiert als kleinere; nur partielle renale Clearance
Immunogenität	Verringerte Komplexbildung, führt zu weniger HIT-Antikörpern	Komplexbildung mit PF4 (Thrombozytenfaktor 4), die HIT-Antikörper induzieren können
Nebenwirkungen	Geringeres Osteoporoserisiko	Langzeitanwendung wurde mit Knochenabbau in Verbindung gebracht

Formen der Heparintherapie

UFH ist der bevorzugte Wirkstoff bei Patienten mit schwerer Nierenerkrankung und in Situationen, in denen sehr hohe Antikoagulans Spiegel erforderlich sind. Die Neutralisierung von UFH ist durch Komplexierung mit Protamin möglich. UFH wird beispielsweise für folgende Zwecke angewendet:

- Als Prophylaxe zur Vorbeugung von venösen Thromboembolien (VTE), obwohl UFH zu diesem Zweck fast vollständig durch LMWH ersetzt wurde. UFH wird in der Regel zweimal täglich subkutan verabreicht. Es ist keine Überwachung erforderlich.
- Zur Behandlung von VTE oder in besonderen Situationen mit hoher gerinnungsauslösender Aktivität, beispielsweise bei der Hämodialyse oder in extrakorporalen Kreislaufsystemen. Hier wird UFH durch kontinuierliche intravenöse Infusion gegeben. Es ist eine routinemäßige Überwachung mit einem APTT- oder Anti-Xa-Assay erforderlich.

Bei den meisten Anwendungen einer Heparintherapie ist LMWH das Arzneimittel der Wahl. Bei Patienten mit Nierenerkrankungen besteht das Risiko einer Akkumulation. Es ist kein echtes Gegenmittel verfügbar. Protamin ist nur teilweise wirksam. LMWH wird beispielsweise für folgende Zwecke angewendet:

- Als Prophylaxe zur Vorbeugung von VTE. LMWH gilt als Standard-Routineprophylaxe für VTE. Das LMWH wird hier in der Regel einmal täglich subkutan gegeben. Es ist keine Überwachung erforderlich.
- Therapeutische Dosierung bei VTE. Die Dosierung muss dem Körpergewicht entsprechend angepasst werden und wird ein- oder zweimal täglich subkutan verabreicht. Eine Routineüberwachung ist nicht erforderlich. Bei bestimmten Indikationen, zum Beispiel bei adipösen Patienten, Säuglingen, in der Schwangerschaft oder bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung, wird jedoch eine Überwachung empfohlen. Diese kann nur mit einem Anti-Xa-Assay durchgeführt werden.

Ein sehr kleines und spezielles Heparinoid ist Fondaparinux. Dieses synthetische Pentasaccharidanalogen ist das kleinste Polysaccharid mit gerinnungshemmender Aktivität. Fondaparinux wirkt nur durch Potenzierung der Anti-Xa-Aktivität, hat eine längere Halbwertszeit als LMWH und wird ausschließlich über die Nieren ausgeschieden. Die Überwachung wird nicht als Routinemaßnahme empfohlen, gegebenenfalls ist jedoch ein Fondaparinux-spezifischer Anti-Xa-Test die Methode der Wahl. Wenn eine Überwachung indiziert ist, wird Fondaparinux zur Assaykalibrierung benötigt.

Zielgruppe für Anti-Xa-Tests

1. Alle Patienten unter LWMH-Therapie, die überwacht werden sollten, wie z. B.:

- Schwangere Frauen
- Kleinkinder und Kinder
- Patienten mit Niereninsuffizienz
- Patienten mit hohem Blutungs- oder Rezidivrisiko
- Stark adipöse und stark untergewichtige Patienten oder Patienten mit schwerer Nierenerkrankung.

2. Patienten unter UFH-Therapie mit abnormalem APTT-Ausgangswert, einschließlich:

- Patienten mit Leberzirrhose
- Patienten in der Überbrückungsphase nach einer Coumadin-Therapie
- Patienten unter Behandlung mit Lupus-Antikoagulanzen
- Patienten, die eine thrombolytische Therapie erhalten oder abgeschlossen haben
- Patienten mit erblichem oder erworbenem Faktormangel
- Kritisch kranke Patienten
- Patienten mit APTT-Verlängerung aufgrund hoher Konzentrationen des C-reaktiven Proteins (CRP)

Empfohlene therapeutische Zielbereiche¹⁻³

Therapeutische APTT-Zielbereiche müssen, wie nachstehend angegeben, gegenüber der Anti-Xa-Aktivität kalibriert werden:

	Zielbereich für die Anti-Xa Aktivität	Testzeitpunkt
LMWH	0,6–1,0 IE/ml	Spitzenwert 4 Stunden nach der Anwendung
UFH	0,3–0,7 IE/ml	4–6 Stunden nach Behandlungseinleitung



Weitere Informationen finden Sie in den Verschreibungsinformationen der Heparinhersteller.

Der Anti-Xa-Assay: Eine gute Wahl für die UFH-Überwachung

Der APTT-Test wird von vielen biologischen Faktoren beeinflusst, die nicht mit der Heparinkonzentration zusammenhängen, und ist nicht standardisiert. Die früher als Ziel betrachtete Verlängerung der APTT um das 1,5- bis 2,5-Fache gilt heute als überholt und unsicher.

Die volle Wirkung der präanalytischen, analytischen und biologischen Variablen wurde deutlich, als sich zeigte, dass weniger als die Hälfte der Schwankungen der APTT-Werte bei Patienten, die Heparin erhielten, auf unterschiedliche Heparinkonzentrationen zurückzuführen waren.

Klinische Daten aus den letzten 10 bis 20 Jahren sprechen für einen Wechsel von der APTT- auf die Anti-Xa-Überwachung. Zu den Vorteilen der Anti-Xa-Überwachung zählen:

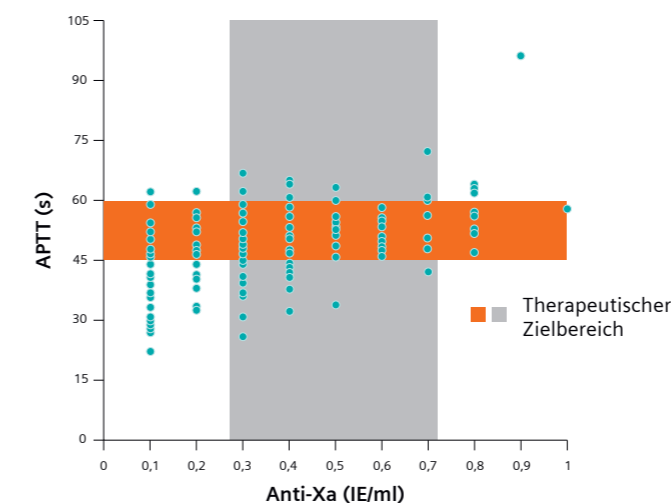
- Gleichmäßige Dosis-Wirkungs-Kurve
- Stabilere Heparinspiegel während der Therapie
- Weniger Blutproben erforderlich
- Weniger Dosierungsanpassungen

Es liegen zunehmend Hinweise dafür vor, dass bei Verwendung des Anti-Xa-Assays aufgrund seiner gleichmäßigen Dosis-Wirkungs-Kurve insgesamt weniger Labortests erforderlich sind. Obgleich die Kosten pro Anti-Xa-Assay höher sind als bei einem APTT-Test, ist der Kostenaufwand aufgrund der geringeren Zahl an Überwachungstests und Dosierungsanpassungen, die bei Verwendung des Anti-Xa-Assays erforderlich sind, insgesamt in etwa gleich.⁴

Mehrere neuere Studien unterstützen die Verwendung von Anti-Xa-Assays zur UFH-Überwachung:

- Gemäß Vandiver⁵ ergibt sich bei einem auf einem Anti-Xa-Assay basierenden UFH-Überwachungsprotokoll ein höherer prozentualer Anteil an Heparin-Überwachungstests innerhalb des Zielbereichs, weniger Tests bis der Zielwertbereich erreicht ist und weniger erforderliche Dosisanpassungen im Vergleich zu einem Protokoll basierend auf APTT-Überwachung.
- Gemäß Liveris⁶ korreliert der Anti-Xa-Test besser mit der Heparin-Dosierung als ACT oder APTT. Bei der extrakorporalen Membranoxygenierung bei Kindern und Jugendlichen erwies sich der Anti-Xa-Test bei der Überwachung der Heparinabgabe als nützlicher.
- Adatya⁷ stellten bei Patienten mit einem System zur Linksherzunterstützung ein hohes Vorkommen (74 %) nicht übereinstimmender Ergebnisse zwischen APTT und Anti-Xa fest. Viele der nicht übereinstimmenden Ergebnisse standen entweder mit einer Überbrückung nach einer Warfarin-Therapie oder mit dem Auftreten einer Hämolyse im Zusammenhang, welche den APTT-Wert fälschlicherweise erhöhen kann.
- Van Roessel⁸ stellte bei einer Untersuchung schwer kranker Patienten fest, dass die Analyse von APTT- und Anti-Xa-Wertepaaren bei 63 % der Proben keine übereinstimmenden Werte ergab. Die Anti-Xa-Heparinspiegel wurden als Gold-Standard betrachtet; APTT war weder empfindlich noch spezifisch genug, um eine Unter- oder Überdosierung festzustellen.

Verteilung der APTT- und Anti-Xa-Werte bei schwer kranken Patienten⁸



INNOVANCE Heparin-Assay: Hybridkalibrierung verbessert die Zuverlässigkeit und die Effizienz

Ein wichtiger neuer Vorteil des INNOVANCE® Heparin-Assays von Siemens Healthineers besteht darin, dass für die Messung sowohl von UFH- als auch von LMWH-Proben nur eine einzige Referenzkurve und ein Set an universellen Kalibratoren erforderlich sind. Das Set an universellen Kalibratoren ist auf die internationalen Referenzpräparate für UFH und LMWH rückführbar.

In aktuellen Leitlinien und Empfehlungen wird auf die Erforderlichkeit unterschiedlicher Kalibratoren für UFH und LMWH hingewiesen. Mit dem INNOVANCE Heparin-Assay ergeben gleiche Einheiten von UFH und LMWH jedoch dasselbe Messsignal, d. h. es wird dasselbe Extinktionssignal erhalten, unabhängig davon, ob 0,5 IE/ml UFH oder LMWH in der Probe vorhanden sind. Dies wird durch die speziellen, technisch ausgefeilten Assaybedingungen des INNOVANCE Heparin-Tests ermöglicht, aufgrund derer für Proben, die UFH oder LMWH enthalten, ein und dieselbe Kalibrierkurve verwendet werden kann.

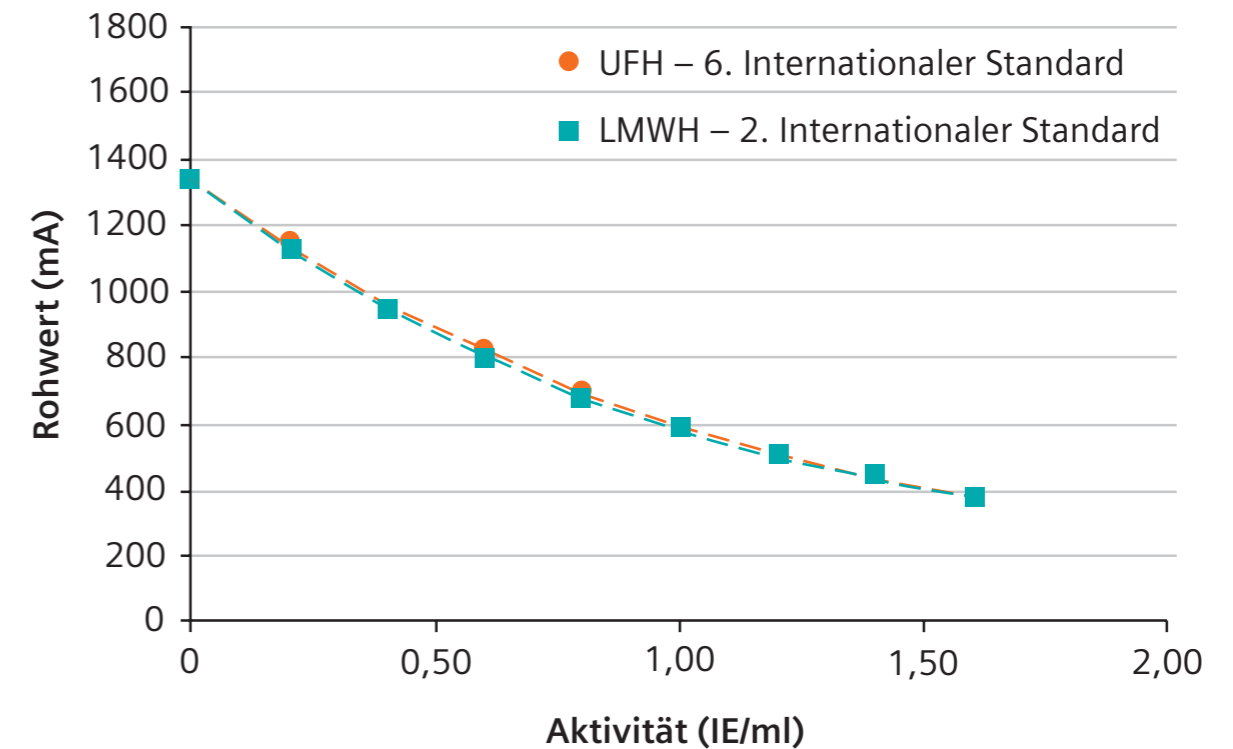
Hinweis: Assays, die eine Hybridkalibrierung verwenden, werden in den Leitlinien nicht erwähnt, da zum Zeitpunkt der Erstellung der Leitlinien keine Assays mit dieser Eigenschaft im Handel erhältlich waren.

Hybridkalibrierung spart Zeit, eliminiert potenzielle Fehler und verbessert die Patientensicherheit

In vielen Fällen erhält das Labor keine Informationen darüber, mit welcher Art von Heparin der jeweilige Patient behandelt wird. Eine falsche Zuordnung der Probe zu einem UFH-kalibrierten oder LMWH-kalibrierten Heparin-Assay ergibt eine falsche Heparinkonzentration mit allen Konsequenzen, die ein solches fehlerhaftes Ergebnis nach sich ziehen kann. Um dies zu verhindern, verwenden Labore häufig viel Zeit und Mühe darauf, diese wichtigen Informationen einzuholen.

Mit dem INNOVANCE Heparin-Assay können Heparinproben nunmehr sofort getestet werden, ohne dass vorher überprüft werden muss, welche Art von Heparin der Patient erhält. Zu den Vorteilen für das Labor zählen die Möglichkeit, insgesamt weniger Heparin-Assays durchführen zu müssen und die Kosten für Kalibrierungsmaterialien zu senken, sowie eine erhebliche Zeitersparnis für das Laborpersonal und schnellere Heparin-Testergebnisse. Der wichtigste Vorteil ist jedoch die verbesserte Patientensicherheit, die sich aus der Eliminierung von Interpretationsfehlern und der Erzielung des richtigen Ergebnisses ergibt, unabhängig davon, welche Art von Heparin verwendet wird.

INNOVANCE Heparin-Assay: 2. Internationaler LMWH-Standard verglichen mit dem 6. Internationalen UFH-Standard⁹



Literatur

- Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM; American College of Chest Physicians. Current international guideline on parenteral anticoagulant. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9. Aufl.: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141(2 Suppl):e245-435. Kostenloser Zugang: http://journal.publications.chestnet.org/data/Journals/CHEST/23443/chest_141_2_suppl_e245.pdf
- Kitchen S, Gray E, Mackie I, Baglin T, Makris M; BCSH committee. British guideline on non-coumadin anticoagulants, including heparins: Measurement of non-coumadin anticoagulants and their effects on tests of Haemostasis: Guidance from the British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol. 2014;166(6):830-41. Kostenloser Zugang: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.12975/pdf>
- Kitchen S. Problems in laboratory monitoring of heparin dosage. Br J Haematol. 2000;111(2):397-406. Kostenloser Zugang: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2141.2000.02308.x/pdf>
- Vandiver JW, Vondracek TG. Antifactor Xa levels versus activated partial thromboplastin time for monitoring unfractionated heparin. Pharmacotherapy. 2012;32(6):546-58.
- Vandiver JW, Vondracek TG. A comparative trial of anti-factor Xa levels versus the activated partial thromboplastin time for heparin monitoring. Hosp Pract. 2013;41(2):16-24.
- Liveris A, Bello RA, Friedmann P, Duffy MA, Manwani D, Killinger JS, Rodriguez D, Weinstein S. Anti-factor Xa assay is a superior correlate of heparin dose than activated partial thromboplastin time or activated clotting time in pediatric extracorporeal membrane oxygenation. Pediatr Crit Care Med. 2014;15(2):e72-9.
- Adatya S, Uriel N, Yarmohammadi H, Holley CT, Feng A, Roy SS, Reding MT, John R, Eckman P, Zantek ND. Antifactor Xa and activated partial thromboplastin time measurements for heparin monitoring in mechanical circulatory support. JACC Heart Fail. 2015;3(4):314-22.
- van Roessel S, Middeldorp S, Cheung YW, Zwinderman AH, de Pont AC. Accuracy of aPTT monitoring in critically ill patients treated with unfractionated heparin. Neth J Med. 2014;72(6):305-10. Kostenloser Zugang: <http://www.njmonline.nl/getpdf.php?id=1463>
- Wilkins M, Becker-Scheidemann B, Borchert A, et al. Preliminary performance data of a new assay for the quantitative determination of the activity of unfractionated heparin (UFH) and low molecular weight heparin (LMWH) using a single calibration curve for both types of heparin. Poster bei der ISTH 2015, Toronto.

Siemens Healthineers unterstützt Gesundheitsversorger weltweit dabei, mehr zu erreichen: bei dem Ausbau der Präzisionsmedizin, der Neugestaltung der Gesundheitsversorgung, der Verbesserung der Patientenerfahrung und der Digitalisierung im Gesundheitswesen, ohne die all dies nicht möglich wäre.

Jeden Tag profitieren etwa 5 Millionen Patienten weltweit von unseren innovativen Produkten und Dienstleistungen aus den Bereichen der diagnostischen und therapeutischen Bildgebung, Labordiagnostik und molekularen Medizin sowie von unseren Angeboten in den Bereichen digitale Gesundheitservices und Krankenhausmanagement.

Wir sind eines der weltweit führenden Medizintechnikunternehmen mit über 120 Jahren Erfahrung und 18.000 Patenten. Mit unseren mehr als 50.000 engagierten Mitarbeitern in über 75 Ländern werden wir auch weiterhin die Innovation voranbringen und die Zukunft des Gesundheitswesens gestalten.

INNOVANCE und alle damit verbundenen Marken sind Marken der Siemens Healthcare Diagnostics Inc. oder deren verbundener Unternehmen. Alle anderen Marken sind Eigentum der jeweiligen Inhaber.

Die Produktverfügbarkeit variiert von Land zu Land und ist von unterschiedlichen zulassungsrechtlichen Anforderungen abhängig.

Für weitere Informationen wenden Sie sich bitte an den für Sie zuständigen Siemens Healthineers Mitarbeiter oder besuchen Sie unsere Homepage [siemens-healthineers.de](https://www.siemens-healthineers.de)

Siemens Healthineers Headquarters

Siemens Healthcare GmbH
Henkestr. 127
91052 Erlangen, Germany
Phone: +49 9131 84-0
[siemens-healthineers.de](https://www.siemens-healthineers.de)

Local Contact Information

Siemens Healthcare GmbH
Ludwig-Erhard-Straße 12
65760 Eschborn, Germany
Phone: +49 6196 7713-1111
healthcare.siemens.de/laboratory-diagnostics