



«The power of Heparin-Activity-Assays»

Heparine werden seit den 40er Jahren als Antikoagulantien mit grossem Erfolg in der Therapie und Prophylaxe der Thrombosen eingesetzt. Die Entwicklung von niedermolekularen und ultraniedermolekularen Varianten, wie auch später die oralen direkten Faktor Xa-Hemmer (DOAC, NOAC, neue direkte orale Antikoagulantien) haben die Bioverfügbarkeit, Effizienz und Sicherheit der Antikoagulation spürbar verbessert. Im Labor kann man heute über einen gemeinsamen funktionellen Test (=Heparin-Aktivität, Anti-Faktor Xa-Aktivität) die Intensität der Heparin-Therapie bei allen Produkten genau messen. Dieser praktische Test kann auch für die neueren direkten Faktor Xa-Hemmer (DOAC, NOAC) eingesetzt werden, er widerspiegelt zuverlässig die Intensität der Behandlung und erlaubt kritische Cut-Offs zu definieren.

Wir kennen zwei Klassen von Heparinen, das unfraktionierte Heparin (UFH, Liquemin®) und die niedermolekularen Heparine (LMWH, Fragmin®, Clexane®, Fraxiparin®). Beide üben eine kombinierte indirekte Anti-Thrombin- und Anti-Faktor Xa-Wirkung aus. In der gleichen Klasse kommen noch zwei weitere Produkte, das Pentasaccharid Fondaparinux (Arixtra®) und das Danaparoid (Orgaran®) vor, welche indirekt ausschliesslich den Faktor Xa der Gerinnung hemmen. Alle dieser Produkte werden parenteral verabreicht, intravenös oder subkutan, und haben sich in der klinischen Praxis als Therapie oder Prophylaxe einer Venenthrombose oder Lungenembolie längst bewährt.

Die regelmässige Überwachung der Heparinaktivität im Labor zur Steuerung der Dosierung ist formal nur für das unfraktionierte Heparin erforderlich aufgrund seiner ungünstigen Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit. Die niedermolekularen Heparine und die DOAC brauchen nur bei Ausnahmen eine Abschätzung der Therapieintensität (Tabelle 1). Diese wird im Labor klassischerweise für alle Heparine und neu auch für die DOAC als Bestimmung der Anti-Faktor Xa-Aktivität durchgeführt. Die Methode ist unkompliziert und kann bei allen organisierten Laboratorien angeboten werden. Vorsicht gilt der Interpretation der Resultate. Für sämtliche DOAC der Klasse Faktor Xa-Hemmer liegen uns erwartete Richtwerte zur Verfügung, welche aus den grossen Zulassungsstudien für diese Produkte abgeleitet wurden (Tabelle 2).

Tabelle 1:

Mögliche Indikationen für die Bestimmung der Anti-Faktor Xa-Aktivität bei einer Therapie mit DOAC oder LMWH zur Abschätzung der Intensität der Therapie (angepasst nach [1]).

Sinnvolle Indikationen

- Thrombotische oder hämorrhagische Komplikationen
- Präoperative Abschätzung der Intensität der Wirkung
- Übersdosierung - Intoxikation
- Akute Niereninsuffizienz ^a
- Akute Leberinsuffizienz ^b

Fakultative Indikationen

- Maligne Adipositas
- Abschätzung der Adhärenz an der Therapie
- Co-Medikation mit P-gp/CYP3A4 Induktoren/Inhibitoren
- Chronische Niereninsuffizienz ^a
- Chronische Leberinsuffizienz ^b

^a besonders bei Edoxaban; ~50% renale Elimination

^b besonders bei Apixaban, Rivaroxaban, Edoxaban; ~30-50% hepatische Elimination

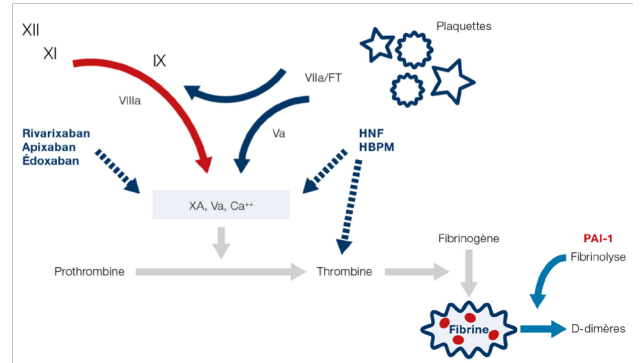


Abb. 1: Klassische Ansicht der Gerinnungskaskade mit dem extrinsischen (blauer Pfeil) und dem intrinsischen (roter Pfeil) Weg und dem Einsatzpunkt der Antikoagulantien. Die Gerinnungsfaktoren werden in römischen Zahlen wiedergegeben (TF: Gewebefaktor, UFH: Unfraktioniertes Heparin, LMWH: Niedermolekulares Heparin) (angepasst nach [1])

Tabelle 2:

Richtwerte der Anti-Faktor Xa-Aktivität am Peak und am Nadir der Wirkung einer Therapie mit direkten Faktor Xa-Hemmern, unterteilt nach Produkt und nach Dosierung (angepasst nach [1][2][3]).

| Produkt | Dosierung | Anti-XaPeak (IU/ml) Median (Range) | Anti-XaNadir (IU/ml) Median (Range) |
|------------------------|-----------|------------------------------------|-------------------------------------|
| Rivaroxaban (XARELTO®) | 1x10mg | 1.2 (0.9-1.7) | 0.24 (0.2-0.35) |
| | 2x15mg | 2.4 (1.7-3.7) | 0.4 (0.2-0.9) |
| | 1x20mg | 2.4 (1.7-3.7) | 0.4 (0.2-0.9) |
| Apixaban (ELIQUIS®) | 2x2.5mg | 1.3 (0.67-2.4) | 0.84 (0.37-1.8) |
| | 2x5mg | 2.55 (1.36-4.79) | 1.54 (0.61-3.43) |
| Edoxaban (LIXIANA®) | 1x30mg | 2.1 | 0.35 (0.21-0.57) |
| | - | 3.8 | 0.64 (0.37-1.12) |
| | 1x60mg | - | - |

Luzern, 14.12.2021

Autor: Dr. med. Dimitrios Tsakiris, Prof
FAMH Hämatologie, FMH Hämatologie/Innere Medizin

Verantwortliche Personen SYNLAB Luzern



Dr. med. Dimitrios Tsakiris, Prof
FAMH Hämatologie
FMH Hämatologie/Innere Medizin



Dr. sc. biol. Viviana Rossi
FAMH Spezialistin Labormedizin

Literatur:

- 1: Perifanis V, Neokleous N, Tsakiris DA. Update on laboratory testing and hemostasis assessment in patients receiving direct oral anticoagulants (DOACs). Thrombosis Update 5 (2021); <https://doi.org/10.1016/j.tru.2021.100084>
- 2: Willekens G, Studt J.-D., Mendez A., et al., A universal anti-Xa assay for rivaroxaban, apixaban, and edoxaban measurements: method validation, diagnostic accuracy and external validation. Br. J. Haematol. 2021; 193 (6): 1203–1212. <https://doi.org/10.1111/bjh.17470>
- 3: Wuillemin WA, et al. Fragen und Antworten zum Einsatz von Rivaroxaban (Xarelto® und Xarelto®-Junior) in der Praxis (Aktualisierte Version August 2021). Questions et réponses sur l'utilisation du rivaroxaban (Xarelto®) dans la pratique, Rev Med Suisse 2013; 9:1375-85

Im Auftragsformular oder im Analysenverzeichnis die Untersuchung «Heparin-Aktivität, Anti-Faktor Xa-Aktivität» auswählen (Taxpunkte 45 in der Analysenliste), das entsprechende Blutröhrchen abfüllen und an SYNLAB abschicken, wir übernehmen den Rest.