



# Monitorování anti-Xa aneb proč je dobré konsultovat hematologa



**Petr Dulíček**

**IV. Interní hematologická klinika  
FN a LF v Hradci Králové**

**1/ Úvod - LMWH**

**2/ Mechanismus účinku**

**3/ Monitorování – interní medicína  
- akutní stavy**

# 1/

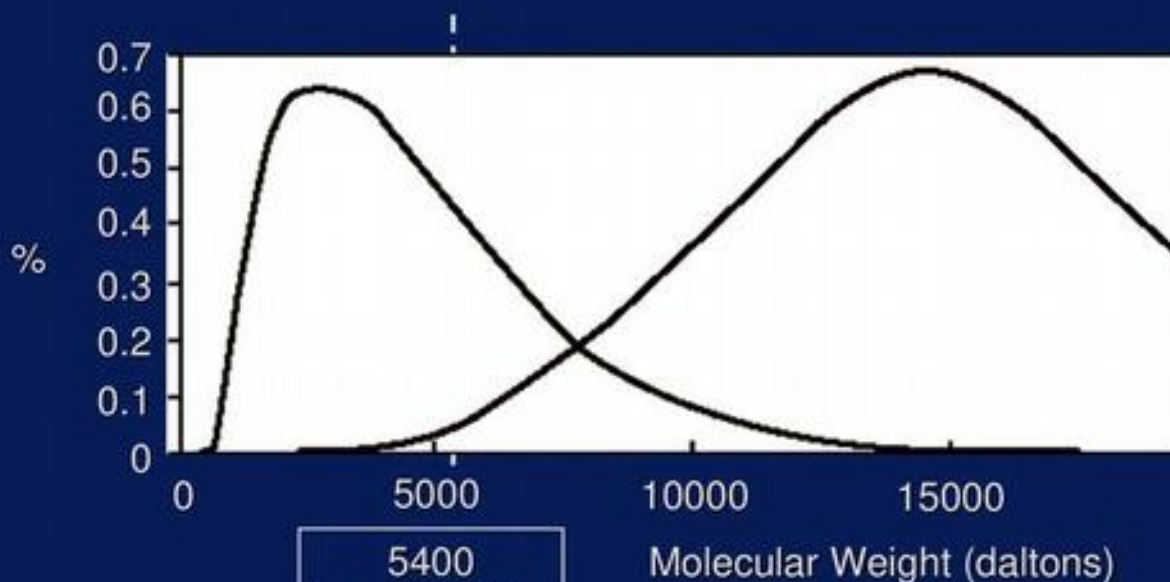
# ÚVOD

**LMWH** (*Nízkomolekulární heparin*) směs kratších heparinových řetězců - vznikají chemickou nebo enzymatickou depolymerizací UFH

## proti UFH

- delší biologický poločas
- lepší biologickou dostupnost
- předvídatelnější účinek
- sc. podání 1x d. v profylaxi
- není nutné rutinně monitorovat
- ! **antidotum**

## Characteristics of High and Low Molecular Weight Heparin Chains



5400  
18 saccharides

Anti-Xa  
Resistant to PF4  
Little non-specific binding  
Inhibition thrombin generation

Anti-IIa and anti-Xa  
Sensitivity to PF4  
Non-specific binding  
Less inhibition thrombin generation

# 2/ MECHANIZMUS ÚČINKU

- postřednictvím AT – reverzibilní vazba – **antiXa (více)  
antilla**
- uvolňuje do TFPI oběhu
- stimuluje uvolnění t-Pa

Váže se na: buněčné povrchy  
: trombocyty

*uvolňuje PF4, ale neváže se s ním do komplexu, pouze slabě působí na agregaci destiček,*

: endotel

: leukocyty

## LMWH - heterogenní skupinou léků

- odlišují nejen molekulovou hmotností
- anti-Xa/anti-IIa
- ale i farmakokinetikou a biologickým působením
- jako jsou např. interakce s růstovými faktory a jinými cytokiny  
interakce s cévní stěnou a buněčnými elementy v cévním řečišti

LMWH	průměrná molekulová hmotnost (kDa)	poměr anti-Xa/anti-IIa aktivity
tinzaparin	6 500	1,6
parnaparin	5 000	2,3
certoparin	5 400	2,4
dalteparin	6 000	2,5
nadroparin	4 300	3,3
enoxaparin	4 500	3,9
reviparin	4 400	4,2
bemiparin	3 600	9,7

**V ČR t.č. nadroparin, enoxaparin a bemiparin**

# 3/ MONITOROVÁNÍ

## Interní medicína

### Již od uvedení do běžné praxe ?

Je nutná monitorace účinku u léku, kde + výsledek léčby  
*(bez ohledu na laboratorního monitorování, které ani při jejich  
zavádění neproběhlo)*

Analýzy Borneua: **Naprostá většina** léčených jedinců  
**žádné sledování nepotřebuje**

### 1998 v USA

doporučení k sledování léčby LMWH u určitých skupin

zvážit  $\leq 40$  kg BMI  $\geq 40$

děti

gravidní

u renální insuficience (CrCl  $< 30$  ml/min)

se  $\uparrow$  rizikem krvácení nebo opakované trombózy ?

# Monitorování

**Stanovení anti-Xa:** Většinou chromogenním substrátem

## Limitace

- 1/ pouze anti-Xa
- 2/ ne anti-IIa
- 3/ ne TFPI
- 4/ standardizace

Rutinní vyšetření anti-Xa aktivity: tzv. **WHO Standard pro LMWH**, který však byl vybrán jako „průměrný“ co se týče molekulových hmotností tak antikoagulačních vlastností s poměrem **anti-Xa//anti-IIa okolo 2,5**

globální testy

Mírné ↑ TT, ev. ↑ aPTT



# Podmínky

**1/ Odběr:** 4 h. po aplikaci (nejlépe mezi 3 – 5 h)

*Ustáleného stavu je dosaženo 2. den po zavedení LMWH tj. po aplikaci 2 dávek 1,5 mg/kg/24 h nebo po aplikaci 3 dávek 1 mg/kg /12 h.*



Variabilní výsledky:

- mezi jednotlivými LMWH
- mezi originálními preparáty a jejich generiky
- dokonce i mezi různými šaržemi téhož preparátu



*každá laboratoř kalibrace na preparát, který je používán a to zejména u těch, co mají vysoký anti-Xa/anti-IIa poměr*

: správná technika odběru krve

*nebezpečí aktivace krevních destiček a tím uvolnění PF4, který heparin neutralizuje a tím snižuje jeho hladinu v testovaném vzorku*

**2/ Rychlý transport** vzorku do laboratoře

**3/ Analýza** do 2 h po odběru.

# Terapeutické rozmezí

liší se: dle dávkování LMWH (platí pro enoxaparin, nadroparin,  
dalteparin)

dle typu LMWH

**Profylaxe: 0,2– 0,4 IU/ml anti Xa**

## Terapie

1mg/kg (100 IU/kg) každých 12 hodin: **0,6 – 1,0 IU/ml**  
(enoxaparin, nadroparin)

### FORTE

Enoxaparin > 1,0 anti-Xa IU/ml

nadroparin > 1,3 anti-Xa IU/ml

dalteparin > 1,05 anti-Xa IU/ml

Terapeutické rozmezí pro bemiparin tč. Neexistuje *Na základě studií lze usuzovat, že farmakokinetika se podobá enoxaparinu tzn., že terapeutické rozmezí bude podobné*

? Od 90 l. - výsledky léčby stejné: monitorování či bez  
(dalteparin)

## Hladiny anti-Xa aktivity

- nejsou prediktorem účinku
- ani dobrým prediktorem rizika krvácení



Předpokládá se, že laboratorně prokázané předávkování bude  
provázeno ↑ tendencí ke krvácení, klinická studie tuto  
skutečnost nepotvrdila



riziko krvácení souvisí častěji s : věkem nemocného  
: jeho celkovým klinickým stavem  
: případně s podávanou dávkou

**Anti- Xa aktivita** není přímo úměrná účinku  
ani ev. krvácivým projevům

**Mnohé studie neprokázaly vztah mezi hladinami anti-Xa a krvácením**

Garcia et al. Chest 2012;141(2 suppl):24S-43S

# Current guidelines

**Nepodporují rutinní monitorování LMWH anti-Xa**

## Zvážit

$\leq 40$  kg BMI  $\geq 40$

děti

gravidní

u renální insuficience (CrCl  $< 30$  ml/min)

se ↑ rizikem krvácení nebo opakované trombózy ?

# LMWH

- Používaný test: anti Xa (aXa)
- Odběr: do zkumavky s citrátem, 3-4 hodiny od poslední aplikace LMWH.
- Doporučené rozmezí:
  - Profylaxe: 0,2-0,4 aXa/ml
  - Léčba: 0,6-1,0 aXa/ml
  - Těhotné u umělé chlopni: 1,0-1,2 aXa/ml

# Akutní stavy

## Velmi heterogenní skupina nemocných

(ve FN v HK JIP – KARIM, GMK, JIP na chirurgické kl., NCH, Hematologická JIP, neurologická JIP, infekční klinika, ortopedická Klinika)



**Společné:** imobilizace – riziko VTE

Individuální: Hypotenze, ventilace aj.

: Renální insuficience

: Hepatopatie



i.v. podání: Monitorování: antiXa



Kdy, komu, cílové hodnoty ?

**JIP** – LMWH s.c. v profylaxi VTE má nižší antiXa hodnoty

↓  
proto i.v. – lepší výsledky ?

Multicentrická, „single blind“, randomizovaná studie: 39 p.  
Clexane 40mg sc. 1x denně  
40mg kont.i.v. 24h po dobu 3 d.

Primární cíl: Maximum FXa (C max 24h) během prvních 24 h.  
Sekundární cíl: AUC antiXa (AUC)(0-24h)  
: Nejnižší hodnota za 72 h

*Vahtera A, Valkonen M, Huhtala H, Pettilä V, Kuitunen A*

*Plasma anti-FXa concentration after continuous intravenous infusion and subcutaneous dosing of enoxaparin for thromboprophylaxis in critically ill patients. A randomized clinical trial.*

*Thromb Res. 2017 Oct;158:71-75.*

	<b>S.C.</b>	<b>I.V.</b>
<b>Median anti-FXa C max 24h</b>	<b>0.18</b> (IQR, 0.12- 0.33) IU/ml	<b>0.05</b> (interquartile range, IQR, 0.05- 0.18) IU/ml
<b>Median anti-FXa AUC (0-24h)</b>	<b>1.54</b> (IQR, 1.22- 4.12)	<b>1.20</b> (IQR, 0.98- 2.88)
<b>Po 72h &gt;0.1IU/ml</b>	<b>16.7%</b>	<b>66.7%</b>



# European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Intensive Care

VTE: 4 -15% p. přijatých na JIP přes farmakologickou tromboprophylaxi

## Doporučení

- ⇒ U kriticky nemocných - LMWH (Grade 1B) v profylaktické dávce
- ⇒ U p. s RI – low-dose heparin (Grade 2C)
  - dalteparin (Grade 2B)
  - redukovanou dávku enoxaparinu (Grade 2C)
- ⇒ Monitorování anti-Xa může být zvaženo, kdy podáváme LMWH u těchto p. (Grade 2C)
- ⇒ Žádná studie prospektivně nehodnotila účinnost a bezpečnost LMWH v profylaxi VTE u kriticky nemocných s hepatopatií

*Duranteau J1, Taccone FS, Verhamme P, Ageno W; ESA VTE Guidelines Task Force. Eur J Anaesthesiol. 2018 Feb;35(2):142-146.*

# Fondaparinux (Arixtra)

2 centra v Detroitu: ICU- nemocní s **CrCl < 30 ml/min**

**Fondaparinux** : 2,5 mg obden, antiXa  
UZ žil DK  
krvácení

32 p.: medián počtu dávek: 4

*Fondaparinux peak (n=98) and trough (n=86)*

*anti-factor Xa levels were  $0.36 \pm 0.18$  mg/L*

*and  $0.17 \pm 0.11$  mg/L (mean  $\pm$  SD),*

Výsledky: Hodnoty antiXa jako u j. bez RI s podáváním 1xd.

: UZ všechny negativní

: 2 (6%) p. mělo signifikantní krvácení

***Wahby KA, Riley LK, Tennenberg SD.***

*Assessment of an Extended Interval Fondaparinux Dosing Regimen for Venous Thromboembolism Prophylaxis in Critically Ill Patients with Severe Renal Dysfunction Using Antifactor Xa Levels. **Pharmacotherapy.** 2017 Oct;37(10):1241-1248.*

**Fondaparinux:** ↑ krvácení CrCl ≤ 50 mL/min  
Kontraindikován u CrCl < 30 mL/min

Data o měření anti-Xa ? – velmi málo



Retrospektivní analýza pacientů ≥ 18 let, kteří dostávali fondaparinux ≥ 72 h. a s ≥ 1 dávkou na ICU a CrCl ≤ 50 mL/min nebo RRT during therapy.

### **Rozdělení do 4 skupin**

Střední RI (CrCl = 30-50 mL/min)

Těžká RI (CrCl < 30 mL/min)

Hemodialýza (HD)

CVVH

# Hodnocení

Klinicky významné krvácení a VTE

## Výsledky

**95 p.**

	<b>Medián denní dávky</b>
64 (67.4%) s moderate impairment	2,5 mg
10 (10.5%) s severe impairment	2,5 mg
5 (5.3%) s HD	0,9 mg
16 (16.8%) s CVVH	1,9 mg

Klinicky významné krvácení u 4 (4.2%) p.

**Závěr:** Lze dávkovat jen empiricky v těchto situacích  
Optimální dávkování není známo  
Lze využít antiXa /orientace/

# Možnosti ?

## TEG

Měření anti-FXa ? Je to OK ?

Trombin generační test + aktivátor TF



Slibná metoda pro monitorování LMWH ?

*Thomas O, Lybeck E, Strandberg K, Tynngård N, Schött U*

*Monitoring low molecular weight heparins at therapeutic levels: dose-responses of, and correlations and differences between aPTT, anti-factor Xa and thrombin generation assays.*

*PLoS One. 2015 Jan 27;10(1):*

# SHRNUTÍ

**Dostatek dat** o monitorování anti-Xa

⇒ v interní medicíně – léčba VTE

⇒ profylaxe VTE: interní n.

: chirurgie



**Limitovaný přínos**



u kriticky nemocných



**podstatně méně dat** → **Individuální postup**

# Proč je dobré konsultovat hematologa ?



# Děkuji za pozornost

