

Monitorace antiXa aktivity

Zásady do praxe

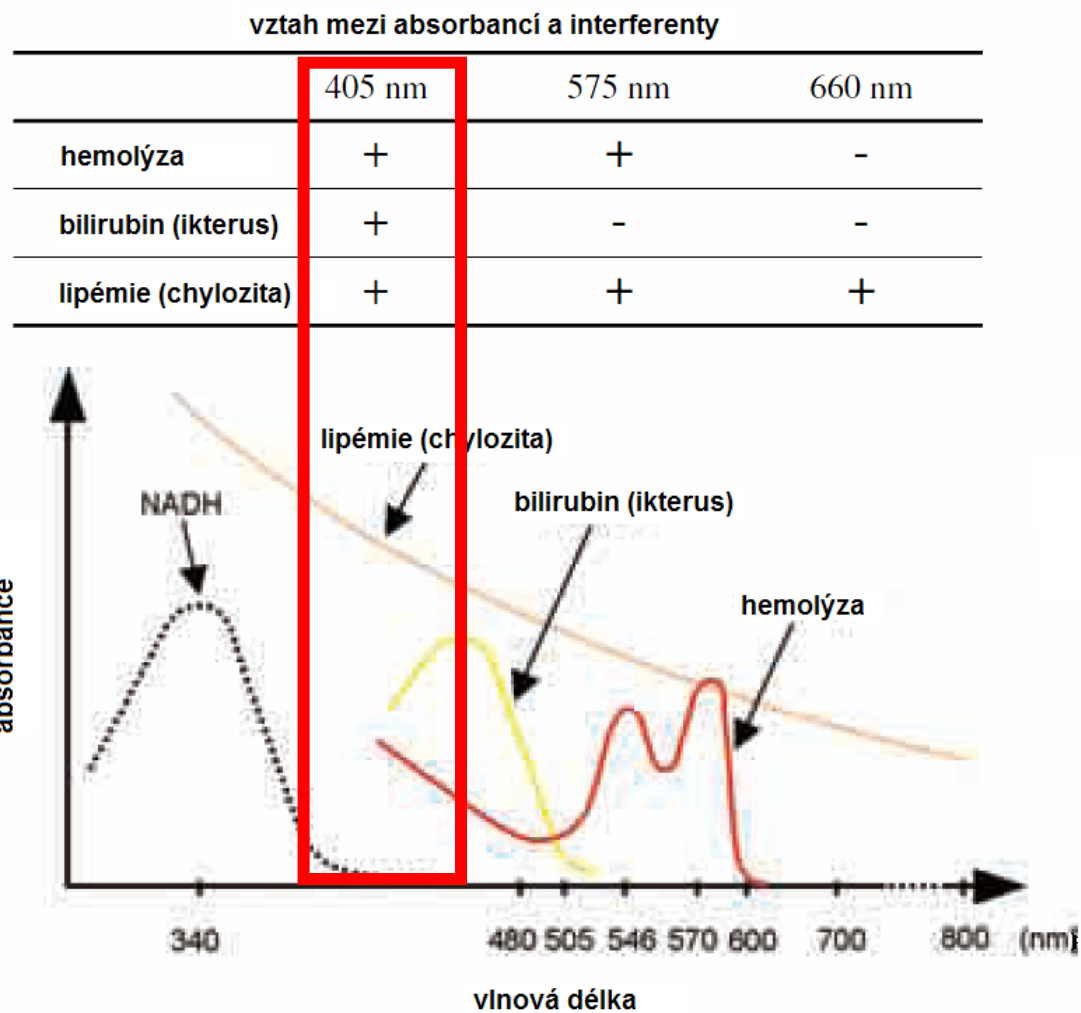
Pavel Mazánek

Oddělení dětské hematologie a biochemie FN Brno

Vyšetření anti-Xa: princip metody

- Hepariny (UHF i LMWH) se v plasmě váží na endogenní antitrombin za tvorby heparin/antitrombin komplexu, který neutralizuje standardizované množství FXa v reagensii
- Testy anti-Xa-FXaI využívají stejného principu, jen FXaI přímo neutralizují FXa (nepotřebují AT)
- Zbývající **volný FXa** reaguje s chromogenním substrátem a dochází k uvolnění *p*-nitroanilinu, který **vzorek zabarvuje**, měření **absorbce světla při 405 nm je nepřímo úměrné hladině antikoagulancia** ve vzorku

Vyšetření anti-Xa: princip metody



Vyšetření anti-Xa: princip metody

- Stanovení aXa může být ovlivněno **ve smyslu snížení aXa** zabarvením plazmy:
 - **Ikterická**
 - **Hemolytická**
 - **Chylózní**
- Nebo plazma **obsahující částičky/mikroprecipitáty**
- Při hodnocení aktivity UHF/LMWH výsledek může být **ovlivněn hladinou AT < 50 %** ve smyslu snížení aXa

Vyšetření anti-Xa při léčbě LMWH

- **Preanalytické podmínky**
- odběr je v případě subkutánního podání doporučeno provádět 3-4 hodiny po aplikaci, kdy je dosaženo nejvyšší aktivity anti-Xa, v případě intravenózní kontinuální infúze kdykoliv v jejím průběhu
- **plasma musí být separovaná od buněčné komponenty v průběhu 1 hodiny** (platelet factor 4 uvolňovaný destičkami neutralizuje efekt LMWH/UHF)

Vyšetření anti-Xa: variabilita metody

SEKK

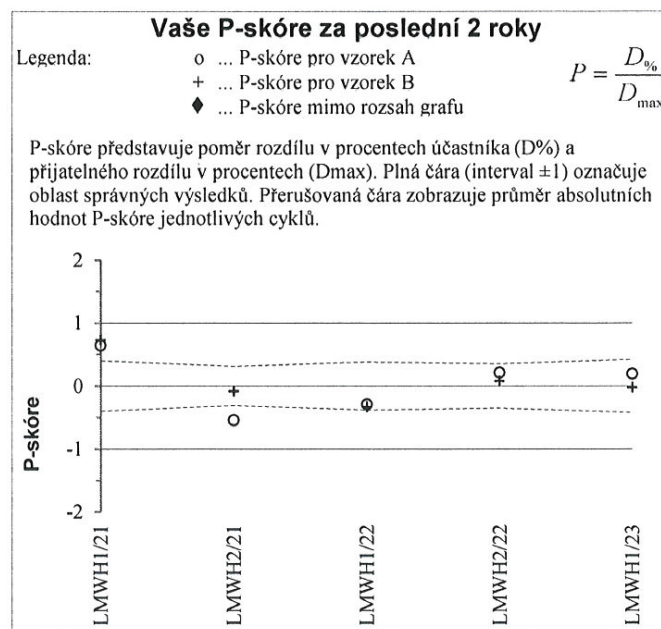
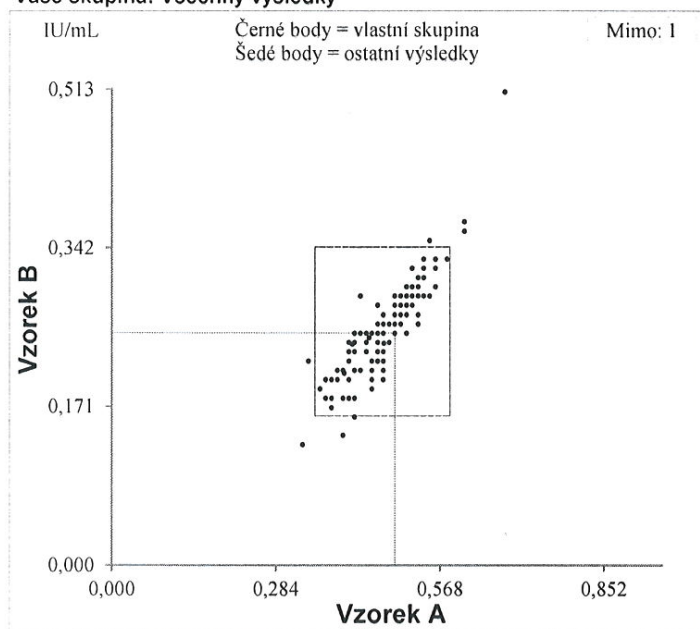
LMWH1/23 - Nízkomolekulární heparin

Q310

Nízkomolekulární heparin

Vaše výsledky [IU/mL]: Vzorek A = 0,49 Vzorek B = 0,25

Vaše skupina: Všechny výsledky



Souhrnná statistika

Legenda:		Grafické symboly:	
Typy vztažných hodnot (AV):		○ ... interval LL až UL s vyznačenou AV	
CRV ... certifikovaná referenční hodnota		— ... interval 16% až 84% kvantil	
RV ... referenční hodnota		... medián (50% kvantil)	
CVE ... konsenzus expertů			
CVP ... konsenzus všech účastníků			
CVPG ... konsenzus skupin účastníků			
LL ... dolní mez	RoM ... robustní průměr		
UL ... horní mez	SD ... směrodatná odchylka	n ... počet výsledků	
	CV ... variační koeficient [%]	x % ... x % kvantil	

Monitorování antikoagulační léčby pomocí aXa UHF

- 5. ACCP Consensus (1998) uvádí **doporučení na úrovni A1** pro monitoraci UHF při léčbě **nefrakcionovaným heparinem v léčbě TEN, a to buď pomocí aPTT nebo pomocí hodnocení aktivity aXa-UHF**
- diskordance mezi aPTT a anti-Xa-UHF, ale nebyl pozorován klinicky relevantní rozdíl v krvácení či rekurencí TEN
- Management léčby UHF pomocí anti-Xa vede k rychlejšímu dosažení (v méně krocích) cílových hodnot
- **aPTT je ovlivněno řadou reaktantů akutní fáze** (fibrinogen, FVIII), a také LA, antifosfolipidové PL (APS)

Monitorování antikoagulační léčby pomocí aXa DOAC - FXaI

Rivaroxaban, Edoxaban, Apixaban

- Pro jednotlivé léky specificky kalibrované testy
- Standardní monitorování není doporučováno ani při profylaxi či léčbě TEN
- **Normální PT (do 15s) a/nebo normální anti-Xa aktivita vylučují klinicky relevantní vliv na krvácení**
- **Potvrzení „absence efektu DOAC“** v situacích, kde je obava ze souběhu krvácení/rizika krvácení a nadměrného antikoagulačního efektu (hepatální či renální dysfunkce, lékové interakce – CYP3A4, P-GP), nebo kdy přerušeni léčby DOAC před plánovaným výkonem nemůže být spolehlivě potvrzeno pacientem, nebo jeho zákonným zástupcem
- **anti-Xa-UFH/LMWH aktivita je často v lineární korelaci s kalibrovanými anti-Xa-FXaI test** (platí pro „nízké hodnoty, při vysokých dávkách fáze plateau) a hladiny pod mezí detekce **vylučují klinicky relevantní vliv na krvácení**

Je nutné monitorování anti-Xa při léčbě LMWH?

- Doporučení ČSTH:

„Monitorování antikoagulačního účinku LMWH není obecně nutné, mělo by však být zvaženo u specifické populace pacientů, jako jsou pediatričtí pacienti, pacienti s renálním selháním, příliš štíhlí nebo naopak nadměrně obézní pacienti, těhotné ženy, pacienti se zvýšeným rizikem krvácení nebo opakované trombózy. Pro laboratorní monitorování hladin anti-Xa se doporučuje použití metod používajících chromogenní substrát.“

Základní rozdíly mezi LMWH

	(Da)	(anti Xa/antiIIa)	(s.c. dostupnost)	T ^{1/2} (hod)	Přípravek
• enoxaparin	4 200	10:01	≈100%	4.7	Clexane
• bemiparin	3 600	8:01	96%	5.6	Zibor
• nadroparin	4 600	4:01	88%	3.4	Fraxiparin
• dalteparin	5 000	3:01	90%	3.5	Fragmin
• Stupeň antikoagulačního účinku není při stejné hladině anti-Xa u různých LMWH stejný					
• jednotlivé LMWH mají různý poměr anti-Xa/anti-IIa (na terapeutickém efektu se podílí i anti-IIa aktivita)					
• antikoagulační účinek LMWH závisí částečně i na jeho interakci s destičkovým faktorem 4 a heparin kofaktorem II a na jeho efektu na uvolnění endogenního TFPI , což může být u různých LMWH opět různé					
• V praxi je důležité správně indikovat nasazení LMWH (časnost zahájení profylaxe/léčby, volba dávky)					
• Vhledem k tomu, jak se liší jednotlivé LMWH, není <u>vhodné jednotlivé LMWH samovolně zaměňovat</u>					

Příklad doporučení odborných společností k léčbě enoxaparinem a monitoraci anti-Xa

The 9th edition of the Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis guidelines made **no recommendation for or against the use of anti-factor Xa monitoring**.

Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e419S-e496S

Guidelines on Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation were the first set of guidelines recommending the monitoring of anti-factor Xa. The **atrial fibrillation** guidelines recommend monitoring **pregnant patients** receiving a LMWH.

Lip GYH, Banerjee A, Boriani G, et al. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2018;154(5):1121-1201. doi:10.1016/j.chest.2018.07.040

There is considerable evidence to support the use of LMWH in high-risk patients, such as those at the **extremes of weight and those with reduced renal function**, that can lead to either a subtherapeutic or suprathreshold anti-factor Xa. However, due to the low certainty in the evidence, the American Society of Hematology (ASH) 2018 guidelines for Management of Venous Thromboembolism did **not recommend using anti-factor Xa concentration monitoring to guide enoxaparin dose adjustments in patients with obesity** receiving enoxaparin for treatment of venous thrombosis.

Witt DM, Nieuwlaat R, Clark NP, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy. *Blood Adv*. 018;2(22):3257-3291. doi:10.1182/bloodadvances.2018024893

Příklad doporučení odborných společností k léčbě enoxaparinem a monitoraci anti-Xa

For patients with **renal dysfunction, predefined as a creatinine clearance below 30 mL/min, the ASH guideline panel suggested against using anti-factor Xa concentration monitoring to guide enoxaparin dose adjustments.** This suggestion was based upon an analysis of observational studies not included in the evidence profile. That is, 129 of 236 (54.7%) measured peak enoxaparin anti-factor Xa concentrations were found to be within the defined therapeutic range for patients with renal dysfunction (95% confidence index [CI], 48.3%-60.9%

Witt DM, Nieuwlaat R, Clark NP, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy. *Blood Adv.* 018;2(22):3257-3291. doi:10.1182/bloodadvances.2018024893

The Journal of Thrombosis and Thrombolysis guidance **did not recommend routine monitoring of peak anti-factor Xa levels.** However, the journal panel did state that anti-factor Xa level monitoring **may be helpful** in evaluating safety in high-risk patient populations such as those **with severe renal impairment and extremely low body weight.**

Smythe MA, Priziola J, Dobesh PP, Wirth D, Cuker A, Wittkowsky AK. Guidance for the practical management of the heparin anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;41(1):165-186. doi:10.1007/s11239-015-1315-2

Selhání LMWH v klinické praxi

Obezita

- Zvýšené riziko trombozy z důvody inaktivity, zvýšenému intraabdominálnímu tlaku, chronickému prozánětlivému nastavení, dysregulaci fibrinolýzy
- LMWH má u pac s obezitou odlišnou farmakokinetiku. Absorbce, distribuce a stejně tak i eliminace není lineární a predikovatelná ve srovnání s pacienty s normálním BMI

Selhání LMWH v klinické praxi

Velmi nízká tělesná hmotnost

Pac s váhou < 45 kg mají častěji nízké hladiny anti-Xa. I přesto, 6 pacientů v této studii mělo klinicky významné krvácení.

Sacha GL, Greenlee KM, Ketz JM. The use of anti-factor Xa monitoring in a selection of patients receiving enoxaparin at a large academic medical center. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;42(4):479-85. doi:10.1007/s11239-016-1384

U pacientů pod 55kg - anti-Xa se snižuje s každým poklesem váhy o 1kg o 0.0121 IU/ml (95% CI, -0.02 to -0.005)

Rojas L, Aizman A, Ernst D, et al. Anti-Xa activity after enoxaparin prophylaxis in hospitalized patients weighing less than fifty-five kilograms *Thromb Res*. 2013;132(6):761-764 doi:10.1016/j.thromres.2013.10.005

Selhání LMWH v klinické praxi

Renální insuficience

- According to one of the enoxaparin manufacturers, patients with renal insufficiency should receive a lower dose of enoxaparin due to its ability to accumulate in the system. This accumulation can lead to increased exposure and can cause serious adverse events such as bleeding. Patients with a creatinine **clearance of less than 30 mL/min were likely to experience a bleeding event compared to those with a creatinine clearance greater than 30 mL/min (5.4% vs 2.4%, odds ratio 2.25; $P = .013$)**

Lim W, Dentali F, Eikelboom JW, Crowther MA. Meta-analysis: low-molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. *Ann Intern Med.* 2006;144(9):673- 684. doi:10.7326/0003- 819-144-9-200605020-00011

Chow SL, Zammit K, West K, Dannenhoffer M, Lopez-Candales A. Correlation of antifactor Xa concentrations with renal function in patients on enoxaparin. *J Clin Pharmacol.* 2003;43(6):586-590

Stávající doporučení pro profylaxi i léčbu TEN pomocí LMWH jsou efektivní a bezpečné pro většinu pacientů.

Selhání léčby/profylaxe (progrese/rekurence trombozy; krvácení) jsou vzácné – v řádu jednotek %.

Monitorování antikoagulačního účinku LMWH není obecně nutné.

Spíše než nástroj pro úpravy dávek antikoagulancií v případě nízkého anti-Xa, je vysoká anti-Xa aktivita nezávislým faktorem upozorňujícím na riziko hemoragických komplikací

V případě pochybností o adekvátním zajištění pacienta antikoagulační medikací (jak profylaxe/tak léčba) je vhodné konzultovat hematologa.

Rizikové skupiny známe, otázka je nastavení hranic:

Věk - pediatričtí pacienti (novorozenci, < 1rok, < 15let?), starší pacienti (> 65-75-80let?)

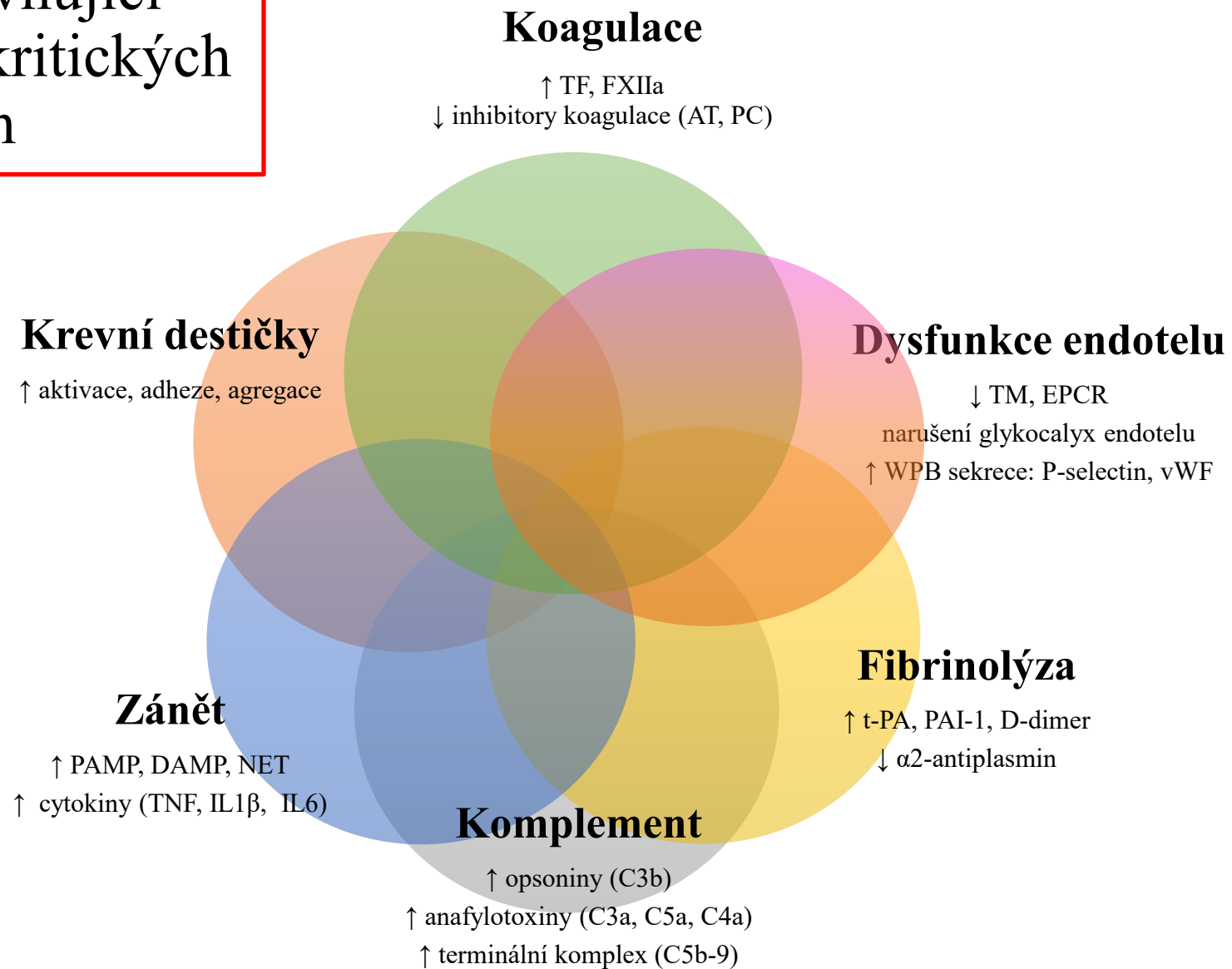
Pacienti s **renálním selháním** - S-kreat (vzestup o > 50%?), $\text{Clear}_{\text{kreat}}$ (30-50-80ml/min???)

Extrémny váhy (< 45-55kg??, váha nad 100 nebo 150kg??, BMI > 30-35-40?)

Pacienti se **zvýšeným rizikem krvácení** nebo **recidivující opakované trombózy/embolie**.

Selhání léčby – nedostatečná antiXa aktivita – **další faktory**, např. hladina **AT** a případně jeho substituce, tukový metabolismus,....

Faktory ovlivňující hemostázu při kritických stavech



AT – antitrombin, PC – protein C, TF – tkáňový faktor, TM – trombomodulin, EPCR - endoteliální receptor proteinu C, WBP – Weibel-Palade bodies, vWF – von Willebrandův faktor, t-PA – tkáňový plaminogen aktivátor, PAI-1 – plasminogen aktivátor inhibitor 1, PAMP – patogen associated molecular patterns, DAMP – damage associated molecular patterns, NET – neutrophil extracellular traps

Závěrem o anti-Xa v klinické praxi

Spíše než nástroj pro úpravy dávek (navyšování dávky antikoagulancií při nižší hladině anti-Xa) **je vysoká anti-Xa aktivita nezávislým faktorem upozorňujícím na riziko hemoragických komplikací**

UHF:

- **Management léčby UHF pomocí anti-Xa vede k rychlejšímu dosažení cílových hodnot**

LMWH:

- **Monitorování antikoagulačního účinku LMWH není obecně nutné, mělo by však být zvaženo u specifické populace pacientů (extrémy věku, váhy, renální insuficience, těhotné – AF, chlopenní náhrady)**
- **V praxi je důležitější, než monitorování anti-Xa, správně LMWH indikovat a jednotlivé LMWH samovolně nezaměňovat**

DOAC – FXaI:

- **Potvrzení „absence efektu DOAC“ při krvácení - hladiny anti-Xa pod mezí detekce vylučují klinicky relevantní vliv na krvácení.**
- **Ideálně na jednotlivé léky kalibrované anti-Xa-FXaI testy, ale anti-Xa-UFH/LMWH aktivita je často v lineární korelaci se specificky kalibrovanými testy FXaI.**