

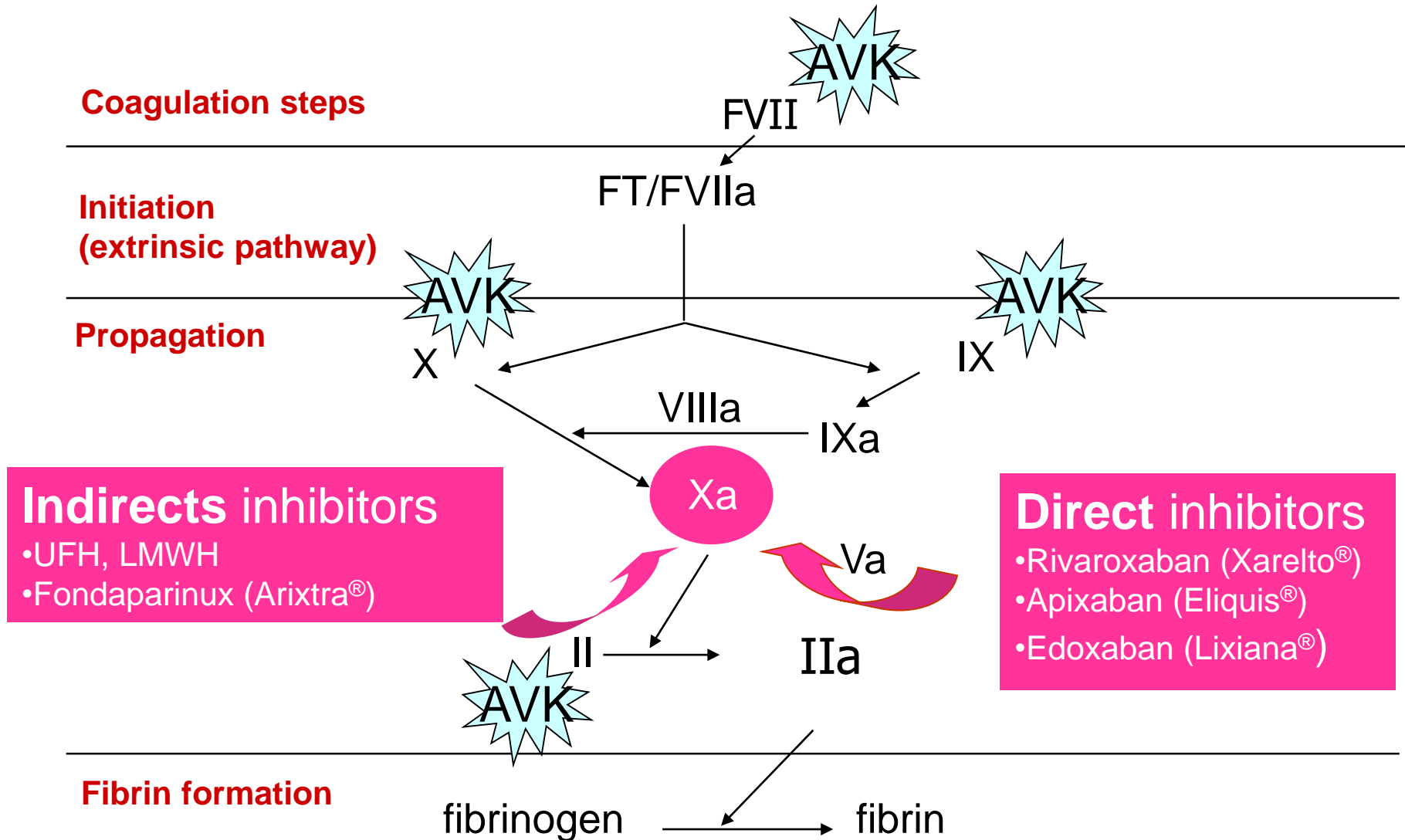
Ứng dụng xét nghiệm đông máu trong theo dõi và điều trị thuốc kháng đông

PGS.TS. Huỳnh Nghĩa
Bộ môn Huyết học- Đ.H.Y.D TP.HCM

Nội dung trình bày

- Tổng quan về thuốc kháng đông
- Theo dõi và quản lý UFH & LWMH
- Theo dõi và quản lý các thuốc kháng đông mới DOACs
- Kết luận

Các nhóm thuốc chống đông



Các nhóm thuốc chống đông khác nhau

Anticoagulants therapy

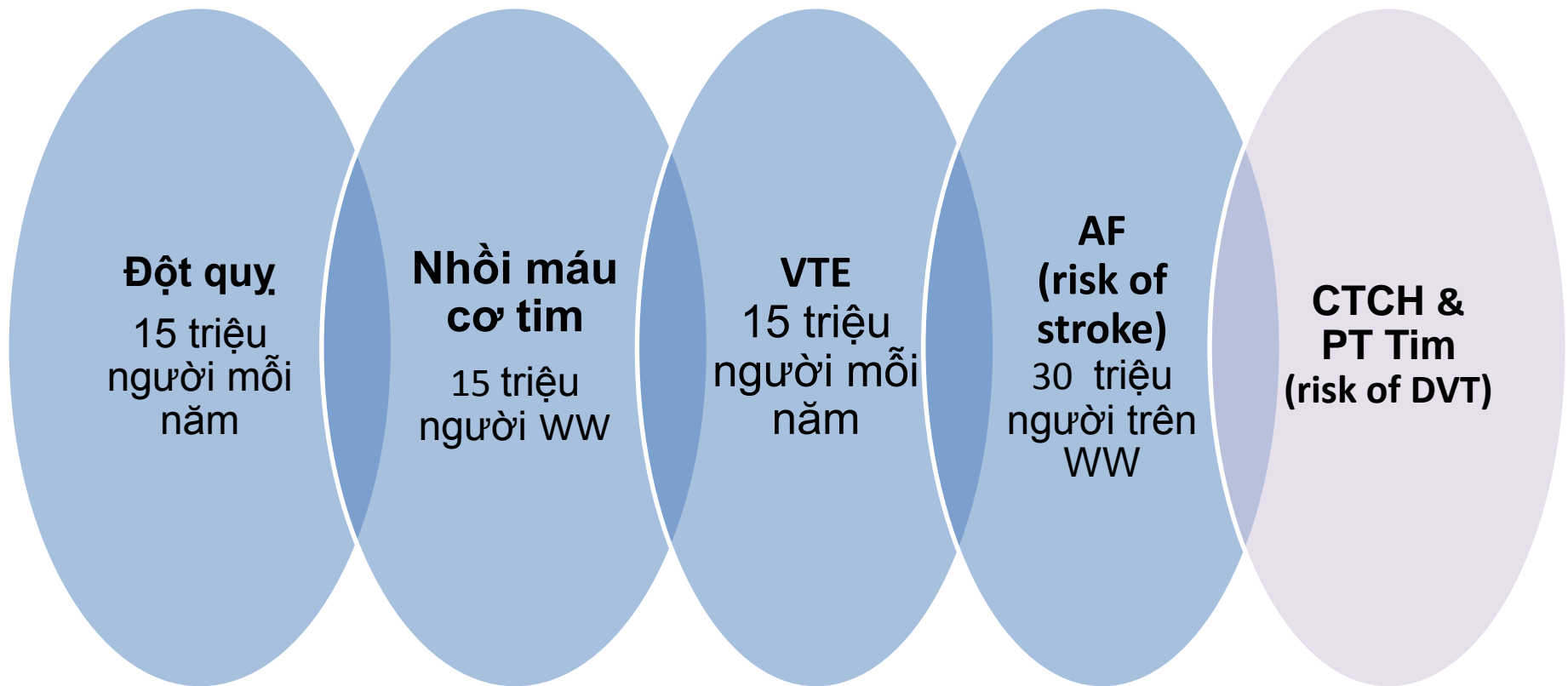
Đường tiêm chích
Thời gian trị liệu ngắn
HEPARIN

Đường uống
Thời gian trị liệu lâu dài
VKA & DOAC

| | Actives | Commercial denomination |
|---------|--------------|---|
| HEPARIN | UFH | Calciparine® / Sodic heparin® |
| | LMWH | Lovenox® / Fraxiparine® / Innohep® / Fragmine® |
| | Fondaparinux | Arixtra® |

| | Actives | Commercial denomination |
|------|---------------|-------------------------|
| VKA | Warfarin | Coumadine® |
| | Acenocoumarol | Ministrom® / Sintrom® |
| | Fluindione | Previscan® |
| DOAC | Dabigatran | Pradaxa® |
| | Rivaroxaban | Xarelto® |
| | Apixaban | Eliquis® |
| | Edoxaban | Savaysa® / Lixiana® |

Chỉ định điều trị thuốc kháng đông



AF: Atrial Fibrillation, VTE: Venous Thromboembolism, DVT: Deep Vein Thrombosis, PE Pulmonary embolism

CÁC THUỐC CHỐNG ĐÔNG SỬ DỤNG TẠI VIỆT NAM

- **Kháng Vitamin K (VKA)**
 - Warfarin, Sintrom
- **Heparins**
 - Heparin không phân đoạn (UFH)
 - Heparin trọng lượng phân tử thấp (LMWH)
- **Các chất chống đông đường uống (DOACs)**
 - Ức chế trực tiếp Thrombin (Dabigatran)
 - Ức chế trực tiếp Xa (Xarelto)

Triết lý của xét nghiệm khi tham gia quản lý thuốc chống đông máu

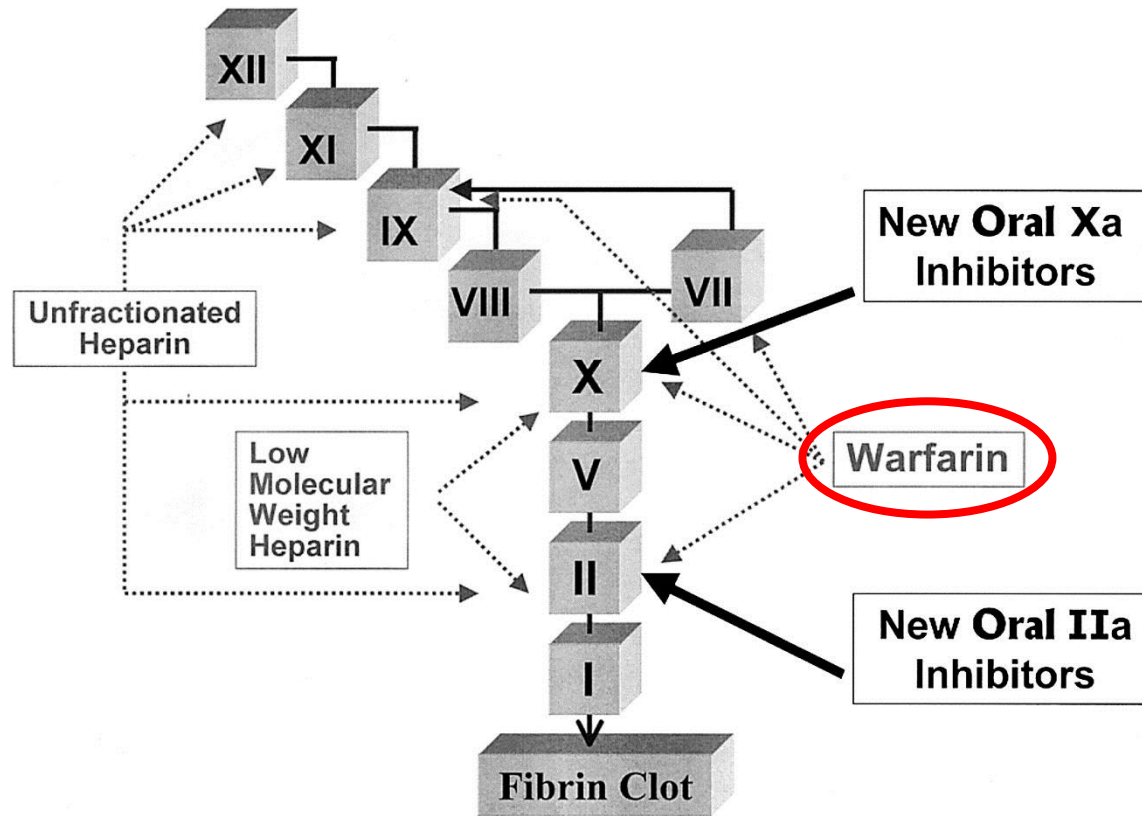
- Các phòng thí nghiệm được tham gia vào việc quản lý thuốc chống đông máu theo 2 cách.
 - Cách thứ nhất: theo dõi với các XN ĐM để đánh giá hiệu quả của thuốc và điều chỉnh liều lượng để duy trì thuốc chống đông máu trong ngưỡng mục tiêu điều trị → **dành cho nhóm thuốc chống đông cũ**
 - Cách thứ hai: đo lường về tác dụng của thuốc để xác định xem bệnh nhân bị thiếu hoặc thừa chất kháng đông, thông tin có thể hữu ích cho ra quyết định trong hoàn cảnh đặc biệt → **áp dụng cho thuốc chống mới**



Anti Vitamin K Monitoring

(Theo dõi thuốc chống Vitamin K)

CƠ CHẾ TÁC ĐỘNG



- ✓ Ức chế sinh tổng hợp các YTĐM phụ thuộc vitamin K (II, VII, IX, X)
- ✓ Thời gian khởi phát tác dụng lâu
- ✓ Gây thiếu các yếu tố phụ thuộc vitamin K

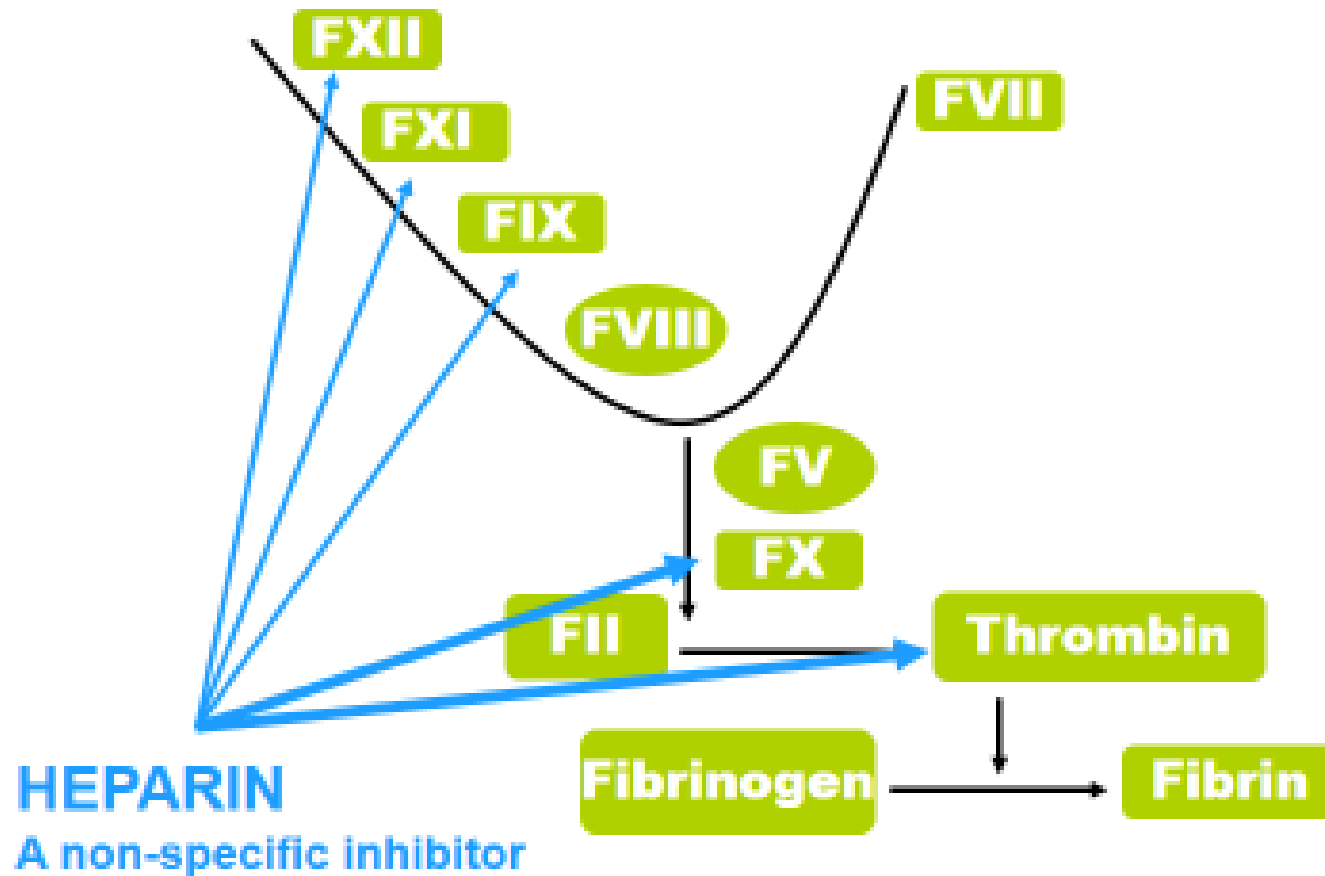
THEO DÕI ĐIỀU TRỊ AVK - PT-INR



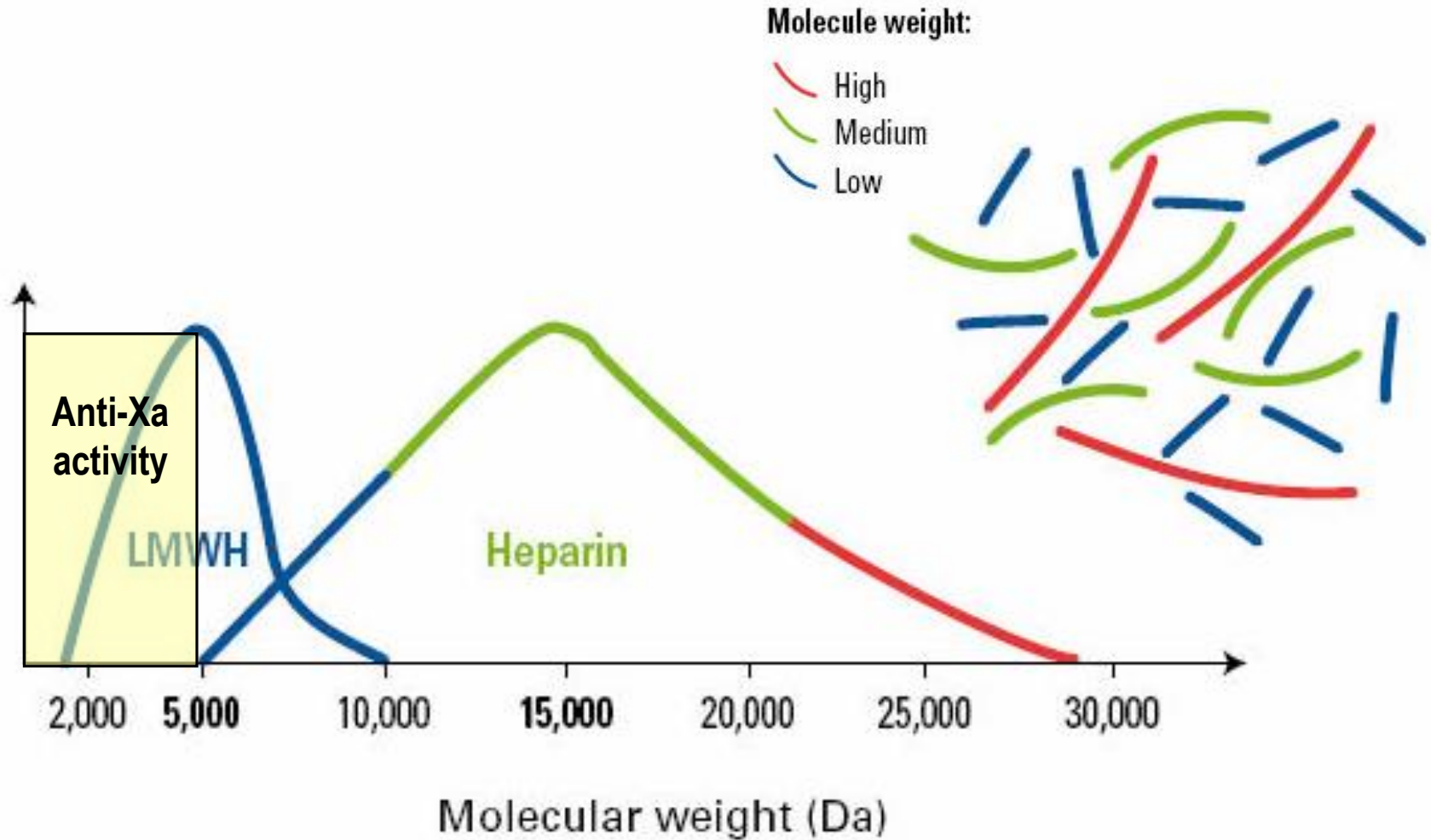


HEPARIN MONITORING (THEO DÕI KIỂM SOÁT HEPARIN)

Heparin in the Coagulation Cascade

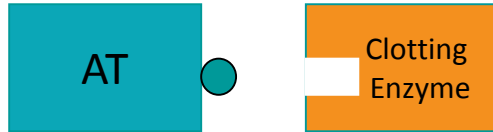


Structure / Anti-Xa activity

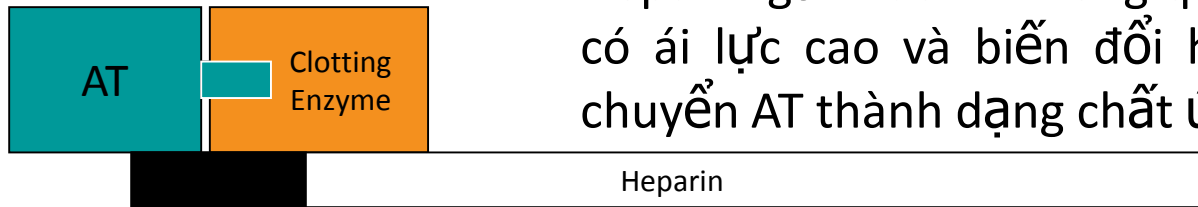


CƠ CHẾ TÁC ĐỘNG

Bất hoạt enzyme hình thành cục đông bằng Heparin



AT là chất ức chế chậm khi không có Heparin

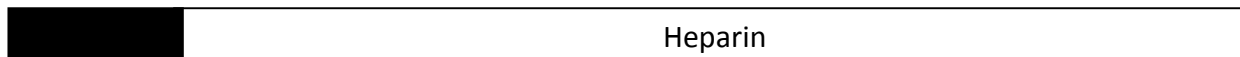


Heparin gắn vào AT thông qua nhóm pentasaccharide có ái lực cao và biến đổi hình dạng của AT, do đó chuyển AT thành dạng chất ức chế nhanh



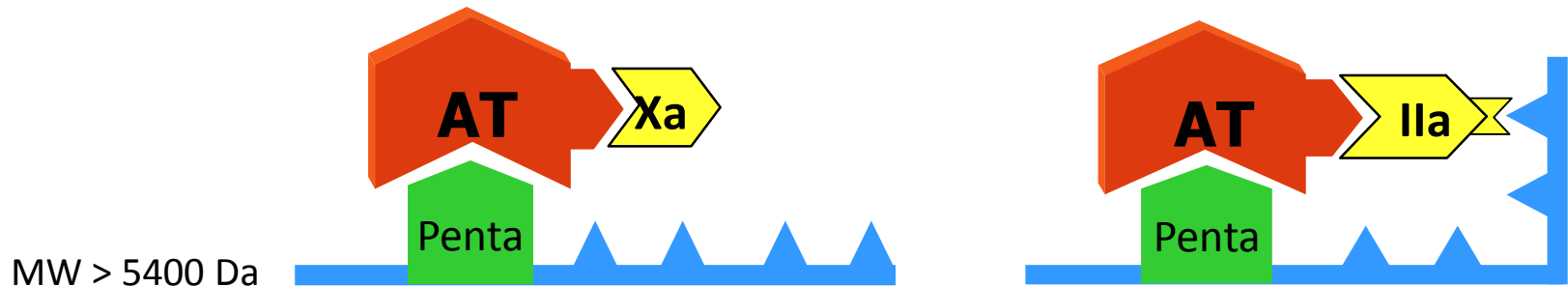
AT liên kết cộng hóa trị với enzyme và heparin phân tách chính nó để tái sử dụng

+



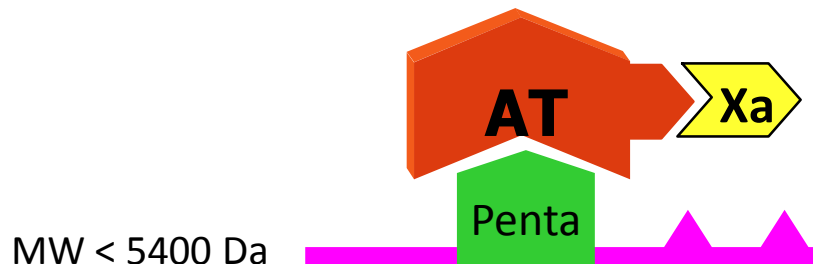
CƠ CHẾ TÁC ĐỘNG

- Khác nhau với trọng lượng phân tử
 - UFH tăng cường các hoạt động chống Xa và chống IIa như nhau
 - Ratio anti-Xa/anti-IIa ≈ 1



– LMWH tăng cường hoạt động chống Xa hơn chống IIa

- Ratio anti-Xa/anti-IIa $\neq 1$



UFH vs LMWH

| | UFH | LMWH |
|---------------------|-----------------------|-------------------------------------|
| Mean MW | 15 000 Da | 5 000 Da |
| anti Xa/anti IIa | 1 | 2 to 2.5 |
| Elimination | endothelial cells | renal clearance |
| Administration | IV (inpatients) or SC | SC (outpatients) |
| ½ life | Short | long |
| Binding | non-specific binding | low affinity with plasma components |
| Dose response | unpredictable | more predictable |
| Need for monitoring | yes | no, but some exceptions |

XÉT NGHIỆM THEO DÕI UF HEPARIN - APTT

- **Ưu điểm:** Rẻ, nhanh chóng và xét nghiệm đơn giản
- **Nhược điểm:**
 - ✓ Chỉ có thể sử dụng để theo dõi **UFH**
 - ✓ Là xét nghiệm sàng lọc thường quy, không đặc hiệu trong các trường hợp bệnh LA, tăng yếu tố VIII, Fibrinogen và các chất ức chế yếu tố
 - ✓ Sự khác biệt về mức độ đáp ứng heparin của các nhà sản xuất APTT khác nhau
 - ✓ Yêu cầu tương quan với xét nghiệm anti Xa để thiết lập phạm vi điều trị

XÉT NGHIỆM THEO DÕI UFH – aPTT hay Anti XA

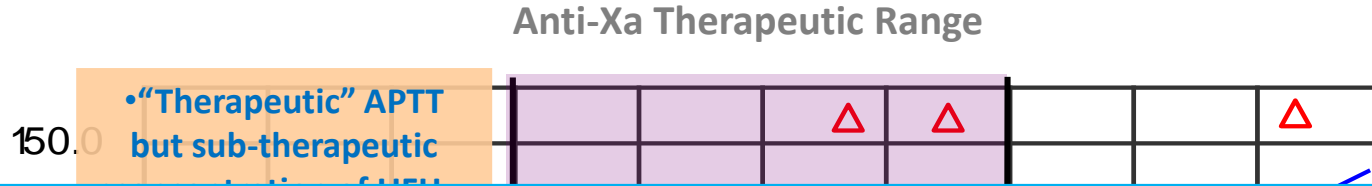
Laboratory Monitoring of Heparin Therapy: Partial Thromboplastin Time or Anti-Xa Assay?

Christopher M. Lehman, MD, Elizabeth L. Frank, PhD

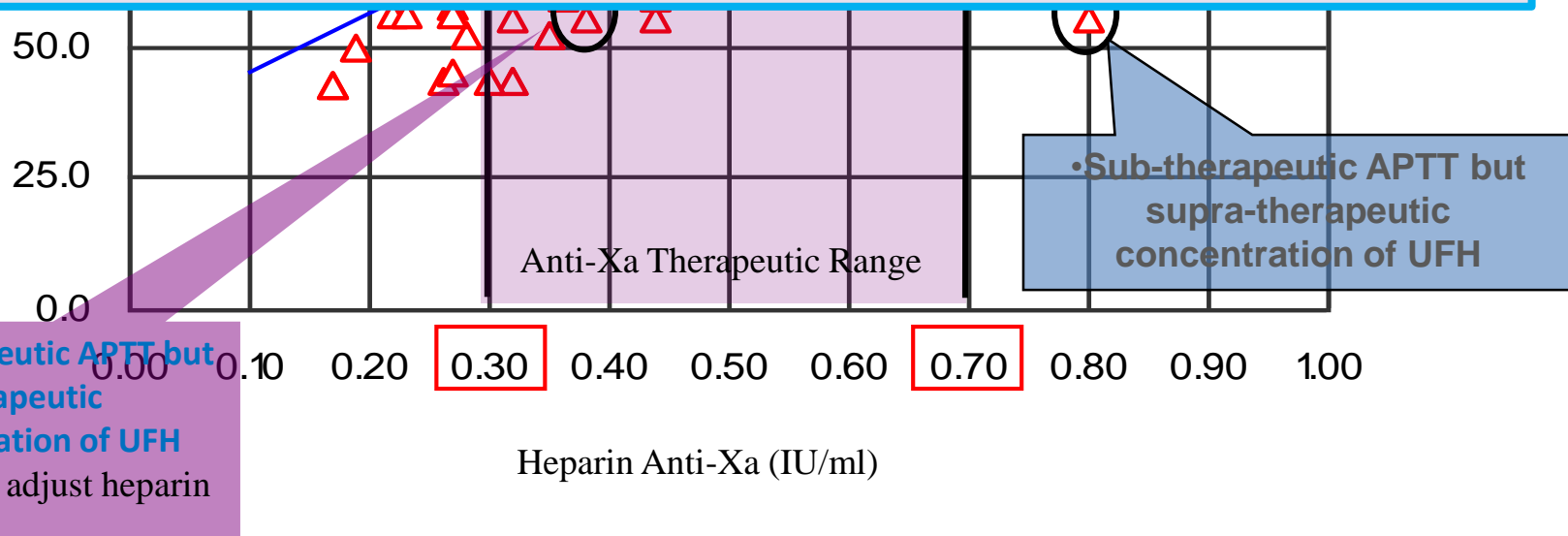
(University of Utah Pathology Department and ARUP Institute for Clinical & Experimental Pathology, Salt Lake City, UT)



ANTI Xa vs APTT TRONG THEO DÕI ĐIỀU TRỊ UFH

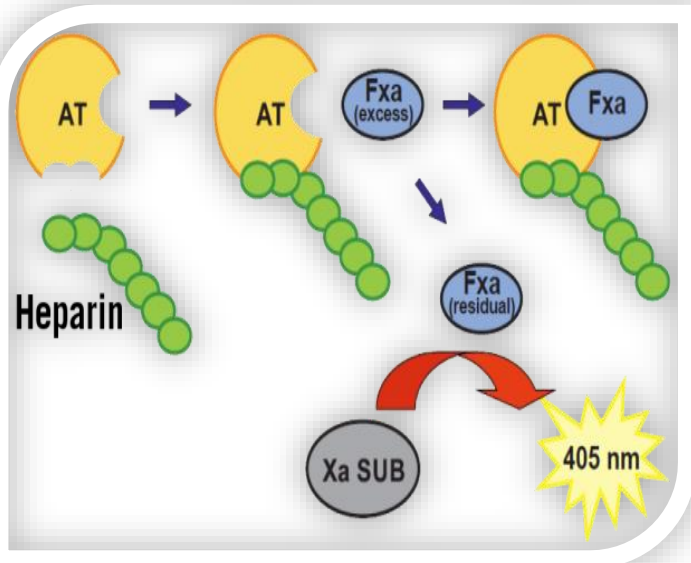


- Trong một số trường hợp, kết quả APTT không tương quan chính xác với liều / nồng độ Heparin thực tế được dùng cho bệnh nhân
- Anti-Xa được coi là **đặc hiệu hơn** để theo dõi Heparin



STA Liquid Anti-Xa

Competition method (phương pháp cạnh tranh)

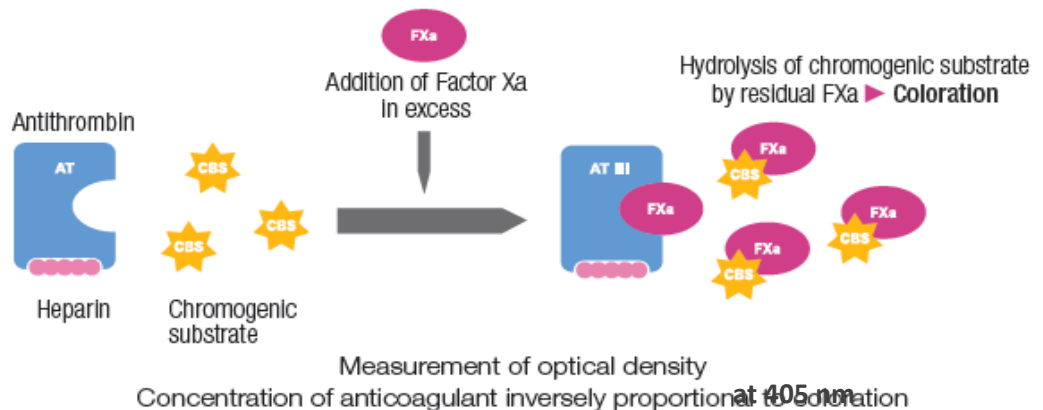


- Có thể được sử dụng cho cả UFH và LMWH
- Phạm vi điều trị đã được khuyến cáo trong các guideline
- Không có sự ảnh hưởng của Heparin Cofactor II
- Ít bị ảnh hưởng bởi các yếu tố gây nhiễu: lupus antibody, nồng độ yếu tố 8, bệnh gan ...

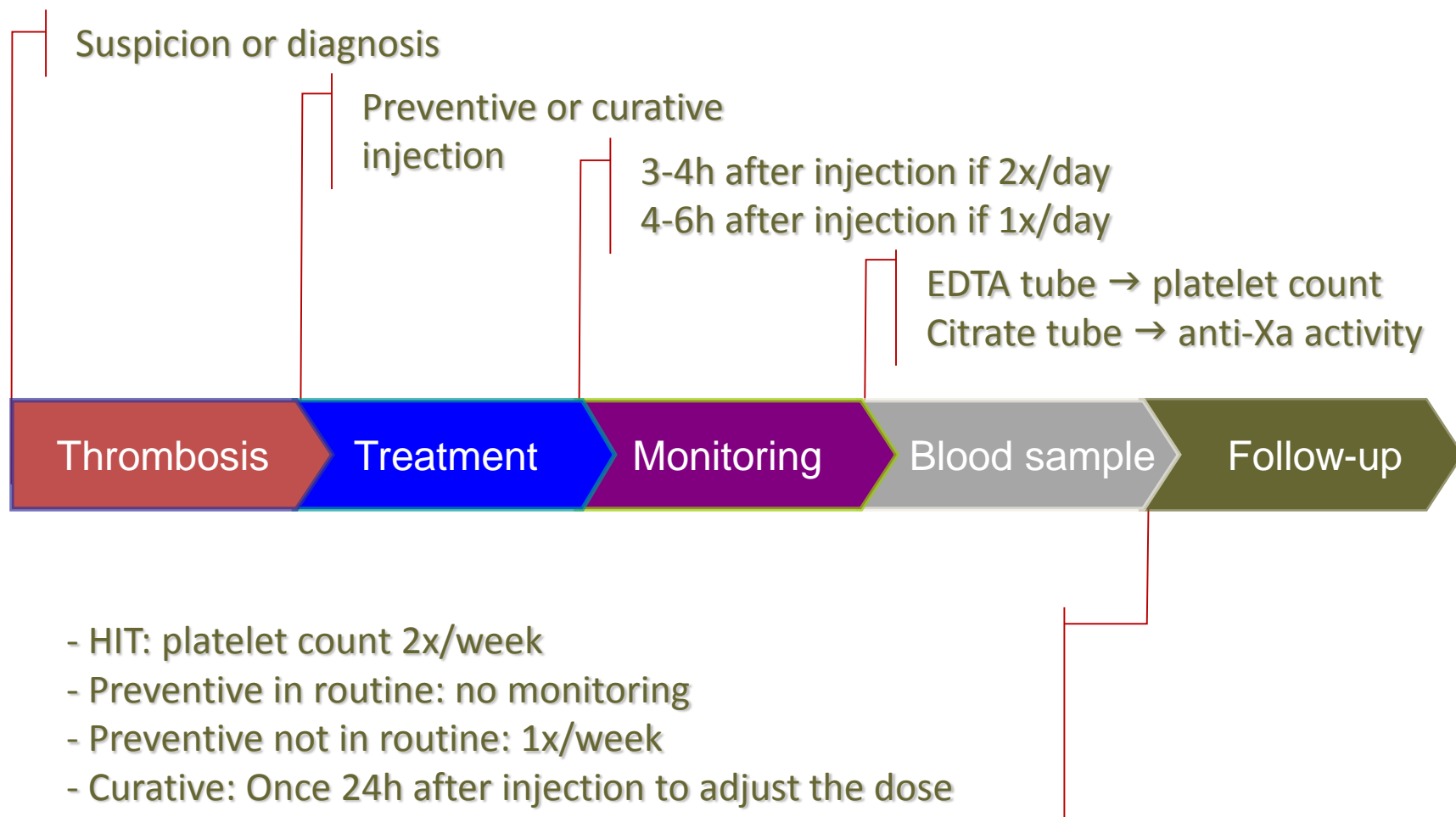
Lượng Anti Xa trong mẫu tỷ lệ nghịch với lượng Xa còn lại












Test principle: Competitive Assay



Đề xuất tiếp cận theo dõi LMWH



Yêu cầu theo dõi sinh học (Biological monitoring needs)

| | UFH | | LMWH | |
|----------|---|---|---|---|
| | Prophylactic | Therapeutic | Prophylactic | Therapeutic |
| Platelet |  |  |  |  |
| APTT | in case of moderate / elevated risk |  |  |  |
| Anti-Xa | |  | in case of moderate / elevated risk |  |

Đề nghị theo dõi

Preventive Treatment - CHEST 2012

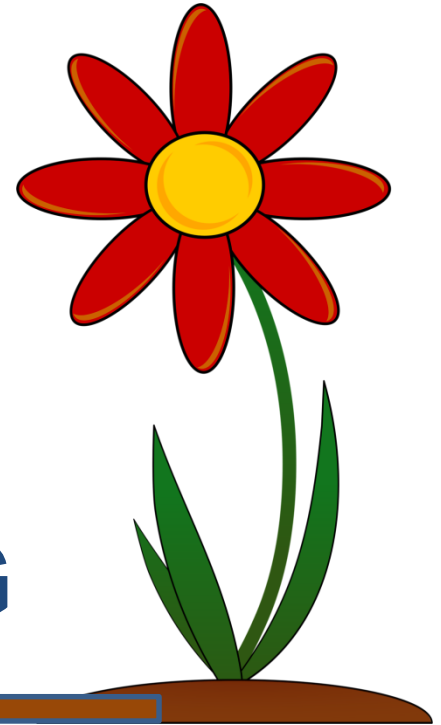
| | UFH | LMWH (bleeding, renal failure, pregnancy, Paediatrics; elderly people, prolonged treatment) |
|--------------------------------|--|---|
| Blood sample | at the peak: between 2 injections | at the peak: - 3-4h after. inj. if 2x/day - 4-6h after. inj. if 1x/day |
| APTT (depends on APTT used) | 1.2 to 1.3 X normal time | NO |
| Anti Xa/mL activity | 0.1 to 0.2 IU/mL | 0.1 to 0.2 IU anti Xa/mL |
| Platelet count | YES first 24h of treatment & 2 x week during all the treatment | |
| Creatinine clearance | NA | Renal failure, elderly people |

Đề nghị theo dõi

Preventive Treatment - CHEST 2012

| | UFH | LMWH (bleeding, renal failure, pregnancy, Paediatrics; elderly people, prolonged treatment) |
|-----------------------------------|---|--|
| Blood sample | <u>Continued IV:</u> indifferent (> 4h after beg. or change of dosage) <u>Discontinued IV or SC:</u> <ul style="list-style-type: none"> - between 2 inj. (equal distance between) - before next inj. | at the peak: <ul style="list-style-type: none"> - 3-4h after. inj. if 2x/day - 4-6h after. inj. if 1x/day |
| APTT (depends on APTT used) | <u>Continued IV:</u> <ul style="list-style-type: none"> - 2 to 3 x test time <u>Discontinued IV or SC:</u> <ul style="list-style-type: none"> - between 2 inj.: 2 to 3 X normal time - before inj.: 1.5 to 2 X normal time | NO |
| Anti Xa/mL activity | <u>Continued IV:</u> <ul style="list-style-type: none"> - 0.3 to 0.7 IU/mL <u>Discontinued IV or SC</u> <ul style="list-style-type: none"> - between 2 inj.: 0.3 to 0.7 IU/mL - before inj.: 0.15 to 0.30 IU/mL | if 2x/day: 0.5 to 1 IU anti Xa/mL if 1x/day: < 1.5 IU anti-Xa / mL |
| Platelet count | YES first 24h of treatment & 2 x week during all the treatment | |
| Creatinine Clearance | NA | renal failure, elderly people |

DOACs MONITORING



(Theo dõi kiểm soát DOACs)

DOAC Guidelines

Review

New Direct Oral Anticoagulants (DOAC) and Their Use Today

Heike Schwarb and Dimitrios A. Tsakiris *

Heike Schwarb, Diagnostic Hematology, University Hospital Basel, CH-4031 Basel, Switzerland; heike.schwarb@usb.ch

* Correspondence: dimitrios.tsakiris@usb.ch; Tel.: +41-61-265-4275

Academic Editor: Claude Jaquéry

Received: 10 January 2016; Accepted: 9 March 2016; Published: 11 March 2016

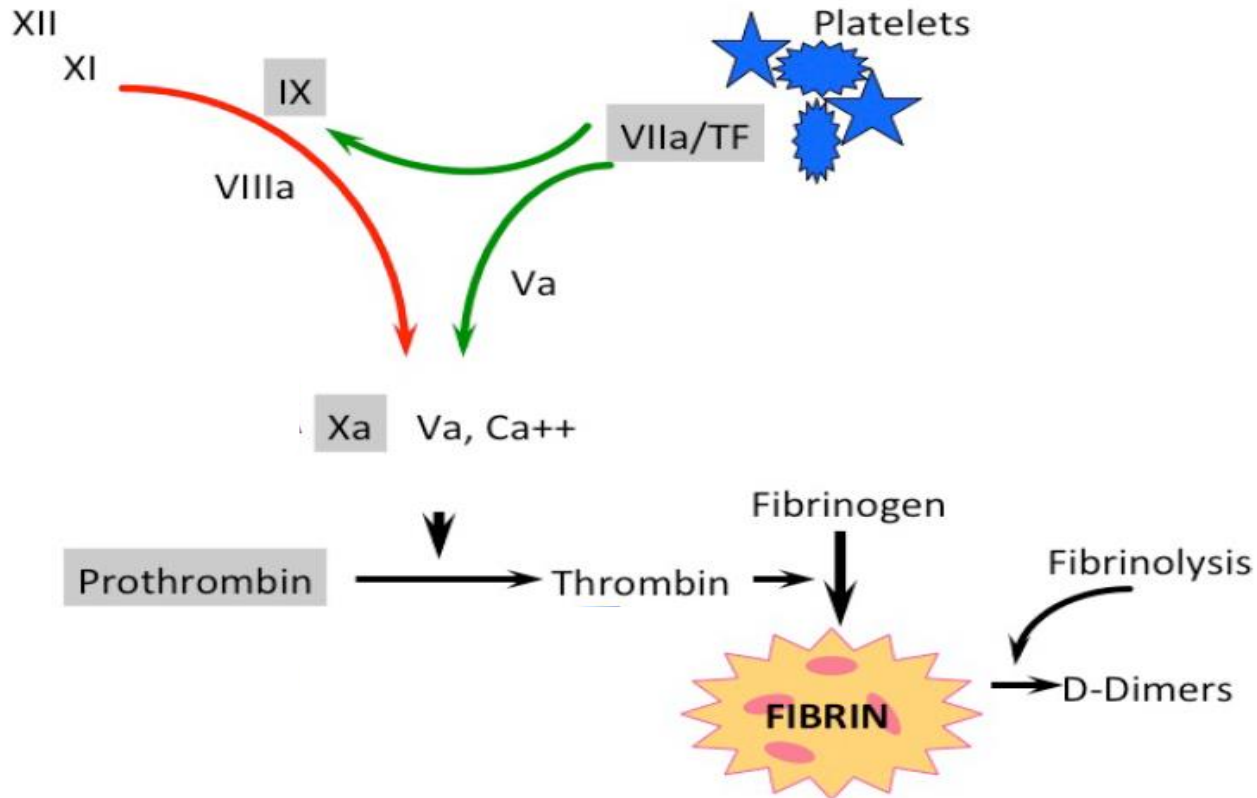


Figure 1. Classical scheme of the coagulation cascade with direct oral anticoagulants (DOAC) and vitamin K antagonists (VKA) attack points. Coagulation enzymes are presented in roman numerals; green arrows depict the extrinsic and the red arrow the intrinsic coagulation pathway; the gray-shaded coagulation factors are vitamin K-dependent.

DOAC Guidelines

Review

New Direct Oral Anticoagulants (DOAC) and Their Use Today

Heike Schwarb and Dimitrios A. Tsakiris *

Heike Schwarb, Diagnostic Hematology, University Hospital Basel, CH-4031 Basel, Switzerland;
heike.schwarb@usb.ch

* Correspondence: dimitrios.tsakiris@usb.ch; Tel.: +41-61-265-4275

Academic Editor: Claude Jaquier

Received: 10 January 2016; Accepted: 9 March 2016; Published: 11 March 2016

Table 1. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of DOAC (once daily (OD); twice daily (BID); P-glycoprotein (P-gp); area under the curve (AUC); heparin induced thrombocytopenia (HIT); maximum drug concentration in plasma (Cmax)).

| DOAC | Rivaroxaban Xarelto [®] | Edoxaban Lixiana [®] | Apixaban Eliquis [®] | Dabigatran Pradaxa [®] |
|------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|
| Target | FXa | FXa | FXa | FIIa |
| t _{1/2} | 7–13 h | 10–14 h | 8–15 h | 12–17 h |
| Cmax | 2–4 h | 2–4 h | 2–4 h | 1–2 h |
| Renal clearance | 33% active 33% inactive | 50% | 25% | 80% |
| Bioavailability | 80% | 62% | 50% | 6% |
| Dosing scheme | OD | OD | BID | BID |
| Interaction | CYP3A4, CYP2J2, P-gp | P-gp | CYP3A4 P-gp | P-gp |
| Interference with food | Increases AUC to 39% | None | None | Prolongs Cmax to 2 h |
| Antidote | Andexanet alfa | Andexanet alfa | Andexanet alfa | Idarucizumab |
| Allowed in pregnancy | No | No | No | No |
| Induces HIT II | No | No | No | No |

DOAC Guidelines

LABORATORY TESTING IN PATIENTS TREATED WITH DIRECT ORAL ANTICOAGULANTS: A PRACTICAL GUIDE FOR CLINICIANS

Jonathan Douxfils¹, Walter Ageno², Charles-Marc Samama³, Lessire Sarah⁴, Hugo ten Cate⁵, Peter Verhamme⁶, Jean-Michel Dogné¹, François Mullier⁷

Table 2. Interference of direct oral anticoagulants with various coagulation assays

| Test | Dabigatran | Rivaroxaban | Apixaban | Edoxaban | Notes |
|--|------------|-------------|----------|----------|--|
| PT based measurements of clotting factors/inhibitors | ↓ | ↓↓/↓↓↓ | ↓/↓↓ | ↓↓ | <ul style="list-style-type: none"> • All factors affected • Most sensitive to rivaroxaban • Depends on the reagent |
| aPTT based measurements of clotting factors/inhibitors | ↓↓↓ | ↓↓ | ↓/↓↓ | ↓/↓↓ | <ul style="list-style-type: none"> • All factors affected • Most sensitive to dabigatran • Depends on the reagent • Rivaroxaban also interferes with one-stage and chromogenic Factor VIII:C assays • Clotting assays based on activation of coagulation at prothrombinase level unaffected by factor Xa inhibitors |

Mặc dù DOAC đã làm cho việc điều trị chống đông máu thuận tiện và dễ tiếp cận hơn, nhưng hiện tại phải đối mặt với những thách thức và những câu hỏi cần trả lời liên quan đến việc sử dụng :

- Lựa chọn và định lượng DOAC tối ưu,
- Sử dụng ở những bệnh nhân phức tạp trong thực tiễn lâm sàng,
- Vai trò giám sát và các vấn đề xung quanh việc tuân thủ điều trị

THÁCH THỨC KHI SỬ DỤNG DOACs

- Thời gian bán thải ($T_{1/2}$), ngắn đòi hỏi sự tuân thủ cao
- Khuyến cáo không theo dõi thường quy => bỏ sót các bệnh nhân không tuân thủ điều trị
- Giá thành cao hơn so với thuốc chống đông máu truyền thống
- Ảnh hưởng đến các xét nghiệm đông máu thường quy
- Thuốc có tác dụng đối kháng (Antidote) với giá thành cao

CHỈ ĐỊNH ĐỊNH LƯỢNG NỒNG ĐỘ DOACs

❖ Chỉ định chính trong các trường hợp

- Đánh giá sự đáp ứng/tuân trị của bệnh nhân với phác đồ điều trị.
- Phát hiện tình trạng quá liều.
- Xác định nguyên nhân xuất huyết.
- Bệnh nhân suy thận/suy gan.
- Trước khi tiến hành phẫu thuật hoặc các thủ thuật xâm lấn đối với các bệnh nhân sử dụng DOAC trong vòng 24h.

❖ Các trường hợp khác

- Các đối tượng không có bằng chứng về mức độ an toàn trong các thử nghiệm lâm sàng về thuốc:
 - ✓ Bệnh nhân cân nặng quá cao/thấp.
 - ✓ Bệnh nhân suy thận nặng
 - ✓ Sử dụng cùng lúc nhiều loại thuốc.

DOAC Guidelines

BẢN TÓM TẮT

**Khuyến cáo về chẩn đoán, điều trị và dự phòng
thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch
của Hội Tim mạch học quốc gia Việt Nam**

| | | |
|---|---|---|
| Thuốc chống đông đường uống thể hệ mới | Trường hợp HKTMSCD có chức năng thận bình thường, không muốn dùng đường tiêm. | Không cần theo dõi xét nghiệm thường quy. Chỉ làm xét nghiệm đông máu trong một số trường hợp đặc biệt: suy thận nặng, chảy máu nặng do nghi ngờ quá liều thuốc, cần phẫu thuật cấp cứu. Trong điều kiện Việt Nam: - Rivaroxaban: Prothrombine, antiXa - Dabigatran: aPTT |
|---|---|---|

DOAC Measurements

ISTH-SSC recommendation

- Bán định lượng - Sẵn có, dễ thực hiện
- **Định lượng - Đo ở cấp độ thuốc**

| | Qualitative | Quantitative |
|-------------|-------------|---------------------|
| Dabigatran | APTT/TT | Calibrated anti-IIa |
| Rivaroxaban | PT | Calibrated anti-Xa |
| Apixaban | PT | Calibrated anti-Xa |

DOAC Guidelines

International Council for Standardization in Haematology (ICSH) Recommendations for Laboratory Measurement of Direct Oral Anticoagulants

Robert C. Gosselin¹ Dorothy M. Adcock² Shannon M. Bates³ Jonathan Douxfils⁴
Emmanuel J. Favaloro⁵ Isabelle Gouin-Thibault⁶ Cecilia Guillermo⁷ Yohko Kawai⁸
Edelgard Lindhoff-Last⁹ Steve Kitchen¹⁰

| | Dabigatran | | Rivaroxaban | | Apixaban | | Edoxaban | |
|-----------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Indication | Stroke prevention in NVAF | Treatment PE/VTE | Stroke prevention in NVAF | Treatment PE/VTE | Stroke prevention in NVAF | Treatment PE/VTE | Stroke prevention in NVAF | Treatment PE/VTE |
| Dose | 150 mg bid | 150 mg bid | 20 mg qd | 20 mg qd | 5 mg bid | 5 mg bid | 60 mg qd | 60 mg qd |
| Peak concentration, ng/mL | 175 ^a (117–275) | 175 ^a (117–275) | 249 ^b (184–343) | 270 ^b (189–419) | 171 ^c (91–321) | 132 ^c (59–302) | 170 ^d (125–245) | 234 ^e (149–317) |
| Trough concentration, ng/mL | 91 ^a (61–143) | 60 ^a (39–95) | 44 ^b (12–137) | 26 ^b (6–87) | 103 ^c (41–230) | 63 ^c (22–177) | 36 ^e (19–62) | 19 ^e (10–39) |

Abbreviations: bid, twice daily; IQR, interquartile range; NVAF, non-valvular atrial fibrillation; PE, pulmonary embolism; qd, once daily; VTE, venous thromboembolism.

Notes: Other approved indications for DOACs include secondary prevention of PE/VTE, and post hip and knee replacement, which may have alternative dosing strategies. Additionally, changes in doses may occur after initiation phase of DOAC treatment. Consultation of regional DOAC labeling information is required before interpreting or using these peak and trough DOAC concentration data.

^aMean (25th–75th percentile).

^bMean (5th–95th percentile).

^cMedian (5th–95th percentile).

^dMedian (1.5 x IQR).

^eMedian (IQR).

DOAC Guidelines

An update on laboratory assessment for direct oral anticoagulants (DOACs)

Robert C. Gosselin¹  | Dorothy M. Adcock²  | Jonathan Douxfils^{3,4} 

TABLE 1 DOAC characteristics^{1-8,14,16,17}

| | Dabigatran | Apixaban | Betrixaban | Edoxaban | Rivaroxaban |
|-------------------------------------|---|---|--------------------------|--------------------------------|--|
| Manufacturer | Boehringer Ingelheim | Bristol-Myers-Squibb/Pfizer | Portola Pharmaceuticals | Daiichi Sankyo | Janssen Pharmaceuticals/ Bayer Healthcare AG |
| Trade name | Pradaxa | Eliquis | Bevyxxa | Savaysa Lixiana | Xarelto |
| Target | Bound and free thrombin | Bound and free factor Xa | Bound and free factor Xa | Bound and free factor Xa | Bound and free factor Xa |
| Bioavailability | 3%-7% | ~50% | ~35% | ~60% | ~80%-100% |
| Clearance | ~80% renal | ~55% fecal | ~85% fecal | ~50% renal | ~70% renal |
| Protein binding | ~35% | ~90% | ~60% | ~55% | ~95% |
| Tmax | 1.5-3 h | 3-4 h | ~3-4 h | 1-2 h | 2-3 h |
| Half-life ^a | ~13 h | ~12 h | ~19-27 h | ~12 h | ~ 5-13 h |
| C _{through} ^{b,c} | 60 (35-95) ng/mL (mean; 25-75 th percentile) | 63 (22-177) ng/mL (median; 5-95 th percentile) | 12 ng/mL (mean) | 19 (10-39) ng/mL (median; IQR) | 32 (6-239) ng/mL (mean; 10 th -90 th percentile) |

^aHalf-life is dependent on renal function, with increased half-life associated with renal impairment

^bValues listed for doses associated with prevention and recurrence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism.

^cFor betrixaban, values are based on 80 mg once-daily dose for thromboprophylaxis in adult hospitalized patients.

Kết luận

- Theo dõi điều trị AVK: PT và INR → dao động
- Theo dõi điều trị Heparin: aPTT và Anti-Xa
 - ✓ APTT ít đặc hiệu, có thể bị ảnh hưởng bởi thiếu yếu tố, các chất ức chế và LA
 - ✓ Anti-Xa đo lường hoạt động Heparin với các phạm vi điều trị được công bố
- Theo dõi điều trị DOACs:
 - Dabigatran: xét nghiệm DTI assay
 - Rivaroxaban, Apixaban: xét nghiệm anti-Xa với calibration và control chuyên dụng

