



«The power of Heparin-Activity-Assays»

Dagli anni Quaranta le eparine vengono usate con ottimi risultati come anticoagulanti nella terapia e nella profilassi delle trombosi. Lo sviluppo di varianti a basso o ultra-basso peso molecolare, così come successivamente gli inibitori orali diretti del fattore Xa (DOAC, NOAC, nuovi anticoagulanti orali diretti) hanno migliorato notevolmente la biodisponibilità, l'efficienza e la sicurezza dell'anticoagulazione. Oggi, grazie a un test funzionale comune (=attività eparinica, attività anti-fattore Xa) è possibile misurare con precisione in laboratorio l'intensità della terapia eparinica per qualsiasi prodotto. Questo test pratico può essere utilizzato anche per i più recenti inibitori diretti del fattore Xa (DOAC, NOAC); esso riflette affidabilmente l'intensità del trattamento e permette di definire cut-off critici.

Conosciamo due classi di eparine: l'eparina non frazionata (UFH, Liquemin®) e le eparine a basso peso molecolare (EBPM, Fragmin®, Clexane®, Fraxiparin®). Entrambe esercitano un effetto combinato indiretto antitrombina e anti-fattore Xa. La stessa classe comprende altri due prodotti: il pentasaccaride fondaparinux (Arixtra®) e il danaparoid (Orgaran®), che inibiscono indirettamente ed esclusivamente il fattore Xa della coagulazione. Tutti questi prodotti vengono somministrati per via parenterale, endovenosa o sottocutanea e sono consolidati da tempo nella pratica clinica come terapia o profilassi della trombosi venosa e dell'embolia polmonare.

Il monitoraggio regolare dell'attività eparinica in laboratorio per la gestione del dosaggio è formalmente richiesto solo per l'eparina non frazionata a causa della sua farmacocinetica e biodisponibilità sfavorevoli. Le eparine a basso peso molecolare e i DOAC richiedono una stima dell'intensità della terapia solo in casi eccezionali (tabella 1). Solitamente questa viene eseguita in laboratorio per tutte le eparine e ora anche per i DOAC al fine di stabilire l'attività anti-fattore Xa. Si tratta di un metodo semplice, disponibile per tutti i laboratori organizzati. L'interpretazione dei risultati richiede cautela. Per tutti i DOAC della classe degli inibitori del fattore Xa, disponiamo di valori guida derivati dai principali studi di omologazione per questi prodotti (tabella 2).

Tabella 1

Possibili indicazioni per la determinazione dell'attività anti-fattore Xa in caso di terapia con DOAC o EBPM per stimarne l'intensità (adeguato da [1]).

Indicazioni sensate

- Complicazioni trombotiche o emorragiche
- Valutazione preoperatoria dell'intensità dell'effetto
- Sovradosaggio/intossicazione
- Insufficienza renale acuta^a
- Insufficienza epatica acuta^b

Indicazioni facoltative

- Obesità maligna
- Valutazione dell'aderenza alla terapia
- Co-medicazione con induttori/inibitori di P-gp/CYP3A4
- Insufficienza renale cronica^a
- Insufficienza epatica cronica^b

^a specialmente con edoxaban; ~50% eliminazione renale

^b specialmente con apixaban, rivaroxaban, edoxaban; ~30-50% eliminazione epatica

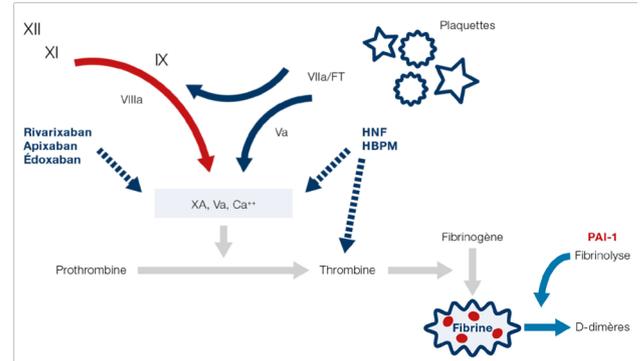


Fig. 1: visualizzazione classica della cascata della coagulazione con il percorso estrinseco (freccia blu) e intrinseco (freccia rossa) e punto d'intervento degli anticoagulanti. I fattori della coagulazione sono espressi in numeri romani (TF: fattore tissutale, UFH: eparina non frazionata, EBPM: eparina a basso peso molecolare) (adeguato da [1])

Tabella 2:

Valori indicativi dell'attività anti-fattore Xa al picco e al nadir dell'effetto di una terapia con inibitori diretti del fattore Xa, suddivisi in base a prodotto e dosaggio (adeguato secondo [1][2][3]).

Prodotto	Dosaggio	Anti-Xa al picco (UI/ml) Mediana (Range)	Anti-Xa al nadir (UI/ml) Mediana (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)
	1x60mg	3.8	0.64 (0.37-1.12)

Lucerna, 14.12.2021

Autore: Dr. med. Dimitrios Tsakiris, Prof.

FAMH Ematologia, FMH Ematologia/Medicina interna

Persone incaricate presso MEDISYN Ticino



Dr. med. Mario Uhr
FMH Medicina interna e Ematologia
FAMH Ematologia



Dr. med. Leda Leoncini
FMH Medicina interna e Ematologia
FAMH Ematologia

Bibliografia:

- 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: Willemin 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

Nel modulo di richiesta o nell'elenco delle analisi selezionare l'esame «Attività dell'eparina, attività anti-fattore Xa (punti tariffali dell'elenco delle analisi 45), riempire le provette corrispondenti e inviarle a MEDISYN, noi ci occupiamo del resto.