

CONVEGNO

# Terapie Anticoagulanti

EVIDENZE ED OPINIONI A CONFRONTO

Cremona, venerdì 4 marzo 2016

## II SESSIONE IL LABORATORIO

*Moderatori: A. Falanga, S. Testa*

11.00-11.15

**Il ruolo del laboratorio**

*Davide Giavarina (Vicenza)*

CONVEGNO

**Terapie Anticoagulanti**

EVIDENZE ED OPINIONI A CONFRONTO

II SESSIONE

IL LABORATORIO

# Monitoraggio terapia con warfarin

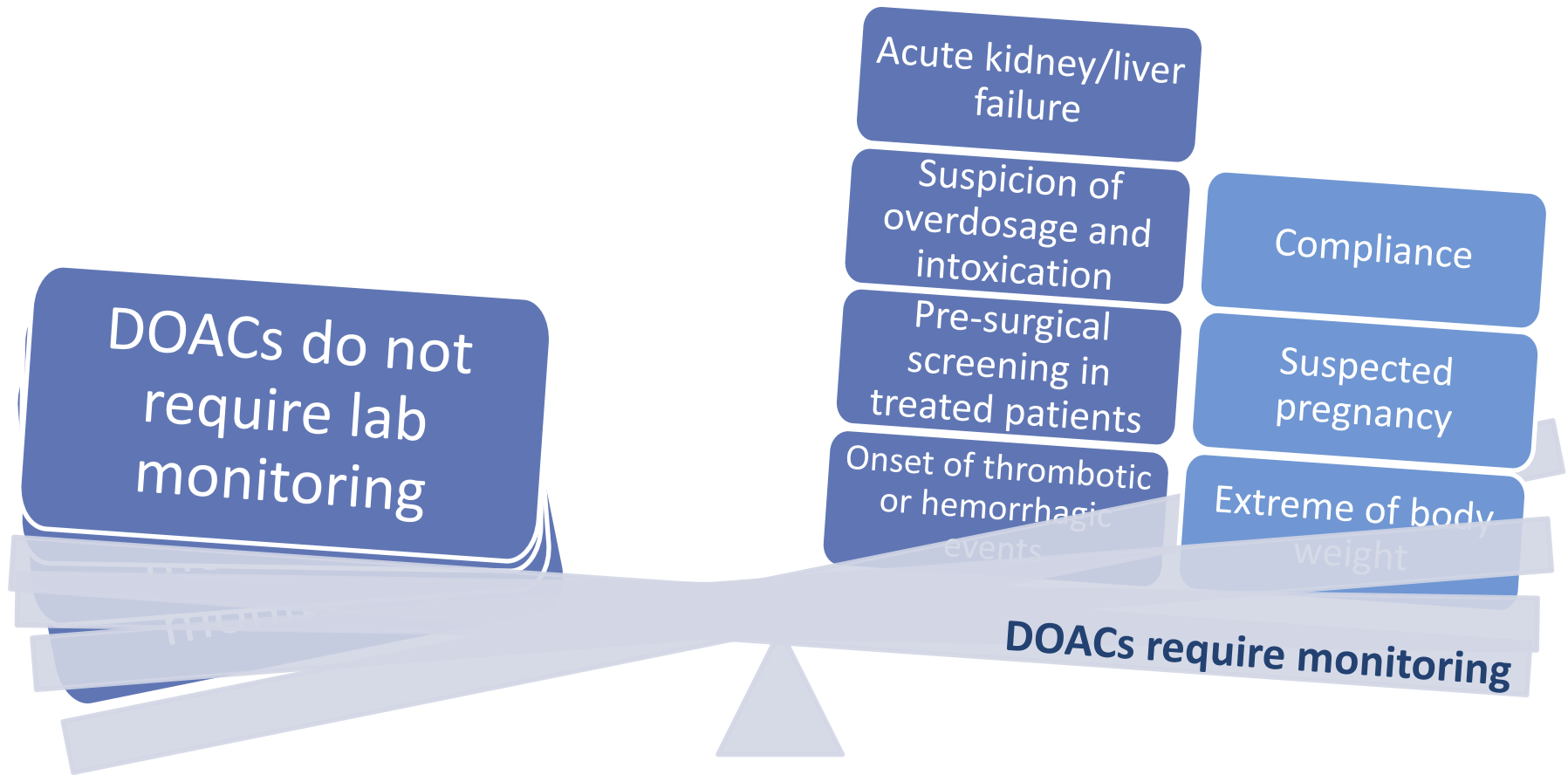
## Variabilità della sensibilità al farmaco - FARMACOGENETICA

- Polimorfismi citocromo P450 (2C9)
- Polimorfismi dell'enzima vitamina K epossido-reduttasi

## POCT vs LAB

- Laboratorio e Specialista
- Laboratorio e MMG
- Centri FCSA
- patient self-testing" (PST)
- patient self-management (PSM)

# DOACs



# NOACS e Laboratorio: quesiti

## Esami

- Screening Coagulativi?
- Monitoraggio terapeutico del farmaco?

## Tempi

- Routine
- Urgenza

## Interpretazione

- Referto
- Valori decisionali, Commenti, ...

# Decreto appropriatezza



Condizioni di erogabilità o indicazioni di appropriatezza prescrittiva alle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale (*legge n. 125 del 6 agosto 2015*)

numero nota	note dm 1996	codice prestazione	PRESTAZIONI DI SPECIALISTICA AMBULATORIALE	CONDIZIONI DI EROGABILITA'	INDICAZIONI DI APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA
87		90.63.1	EPARINA (Mediante dosaggio inibitore fattore X attivato)	In emergenza emorragica con sospetto sovradosaggio di eparina a basso peso molecolare o di Xabani	

numero nota	note dm 1996	codice prestazione	PRESTAZIONI DI SPECIALISTICA AMBULATORIALE	CONDIZIONI DI EROGABILITA'	INDICAZIONI DI APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA
78	R	90.46.4	ALFA 2 ANTIPLASMINA	Indagine di II livello per la diagnosi di diatesi emorragiche	
85		90.58.3	BETA TROMBOGLOBULINA		esame obsoleto
87		90.63.1	EPARINA (Mediante dosaggio inibitore fattore X attivato)	In emergenza emorragica con sospetto sovradosaggio di eparina a basso peso molecolare o di Xabani	
94		90.69.5	INIBITORE ATTIVATORE DEL PLASMINOGENO (PAI I)		esame obsoleto
95		90.75.4	TEMPO DI PROTROMBINA (PT)		A) Indagine di I livello per la prevenzione e la profilassi della trombosi venosa.; B) Ausilio diagnostico nell'identificazione delle malattie emorragiche; C) Utile nel monitoraggio dei farmaci anticoagulanti orali.
96		90.76.1	TEMPO DI TROMBOPLASTINA PARZIALE (PTT)		Indagine di I livello che contribuisce ad identificare episodi emorragici e più raramente trombotici. Utile anche come screening per la presenza di anticorpi antifosfolipidi e nel monitoraggio della terapia anticoagulante con Eparina standard non a basso PM.
98		90.77.2	TEST DI RESISTENZA ALLA PROTEINA C ATTIVATA	Per inquadramento diagnostico-terapeutico delle diatesi trombofiliche congenite	
136	R	91.29.2	ANALISI DEL DNA PER POLIMORFISMO Con reazione polimerasica a catena, digestione enzimatica ed elettroforesi	Per le patologie e condizioni riportate nell'Allegato GENETICA (colonna A, colonna C e colonna E), su prescrizione specialistica.	In caso di utilizzo per analisi di farmacogenetica, se ne raccomanda l'uso solo su indicazioni EMA/AIFA

# LA LOGICA DIAGNOSTICA 1988

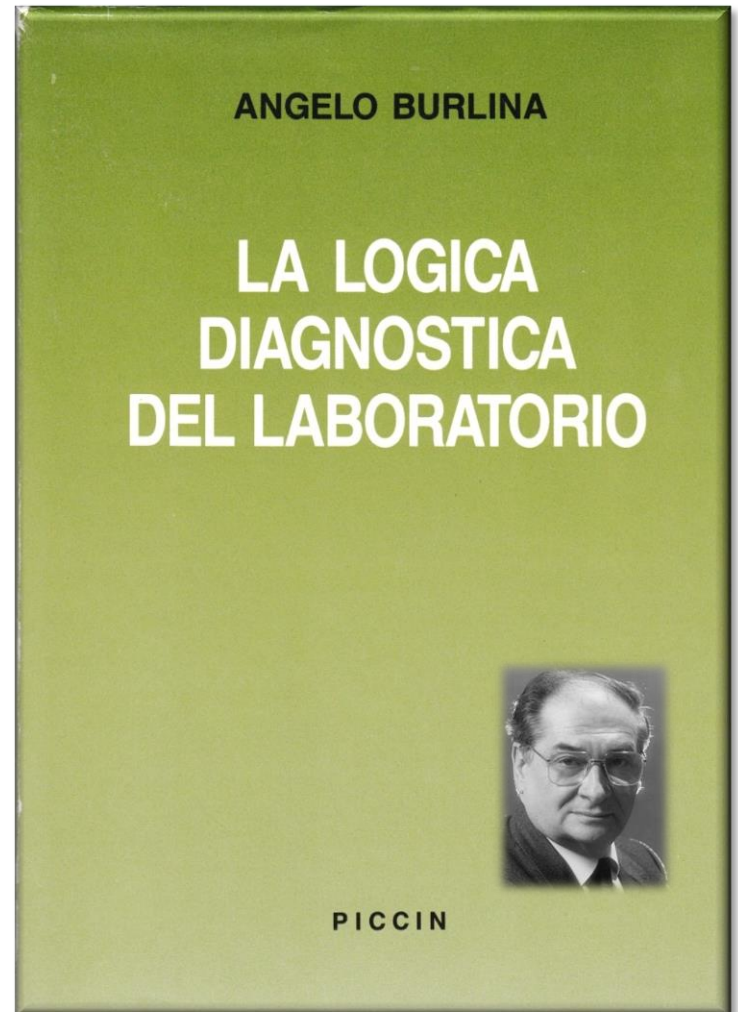
- Finalizzata esclusivamente ai problemi decisionali del clinico

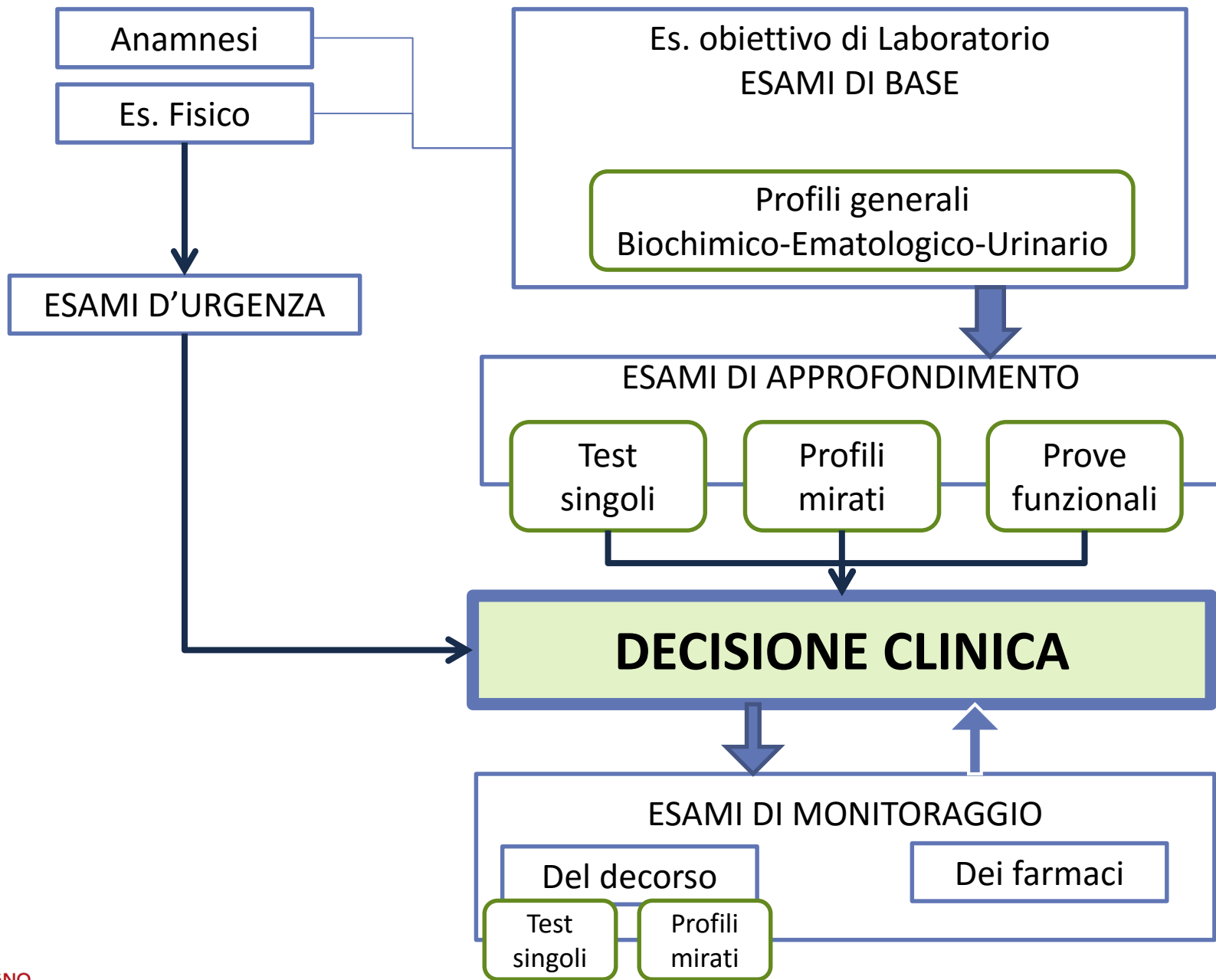
Esami d'urgenza

Esami diagnostici

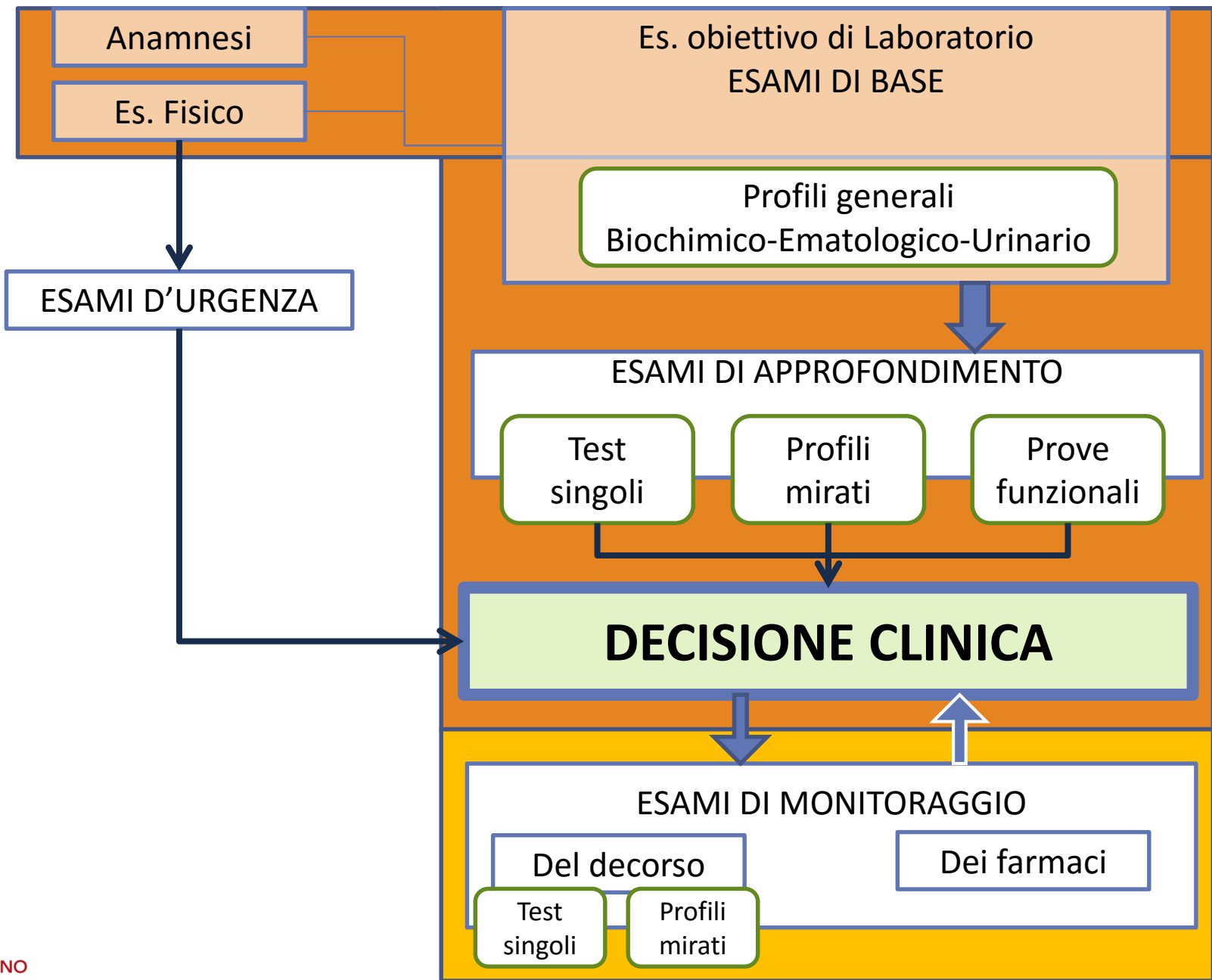
- di base  
(l'esame obiettivo di laboratorio)
- di approfondimento

Esami di monitoraggio









XXI secolo

Best available evidence

Doctor's judgment

EBM

Patient values

PAZIENTE

DOMANDA

TEST

DECISIONE

AZIONE

OUTCOME

CONVEGNO

Terapie Anticoagulanti

EVIDENZE ED OPINIONI A CONFRONTO

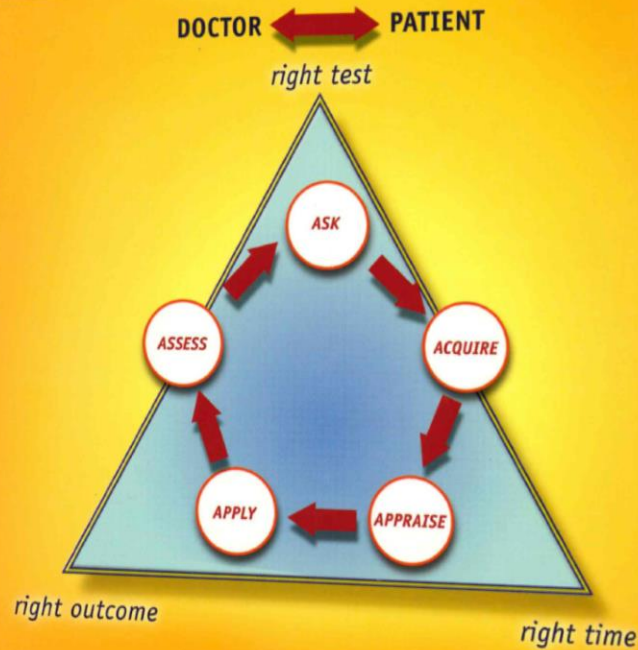
II SESSIONE

IL LABORATORIO

D- Giavarina - Cremona, 04 marzo 2016

# Applying Evidence-Based Laboratory Medicine

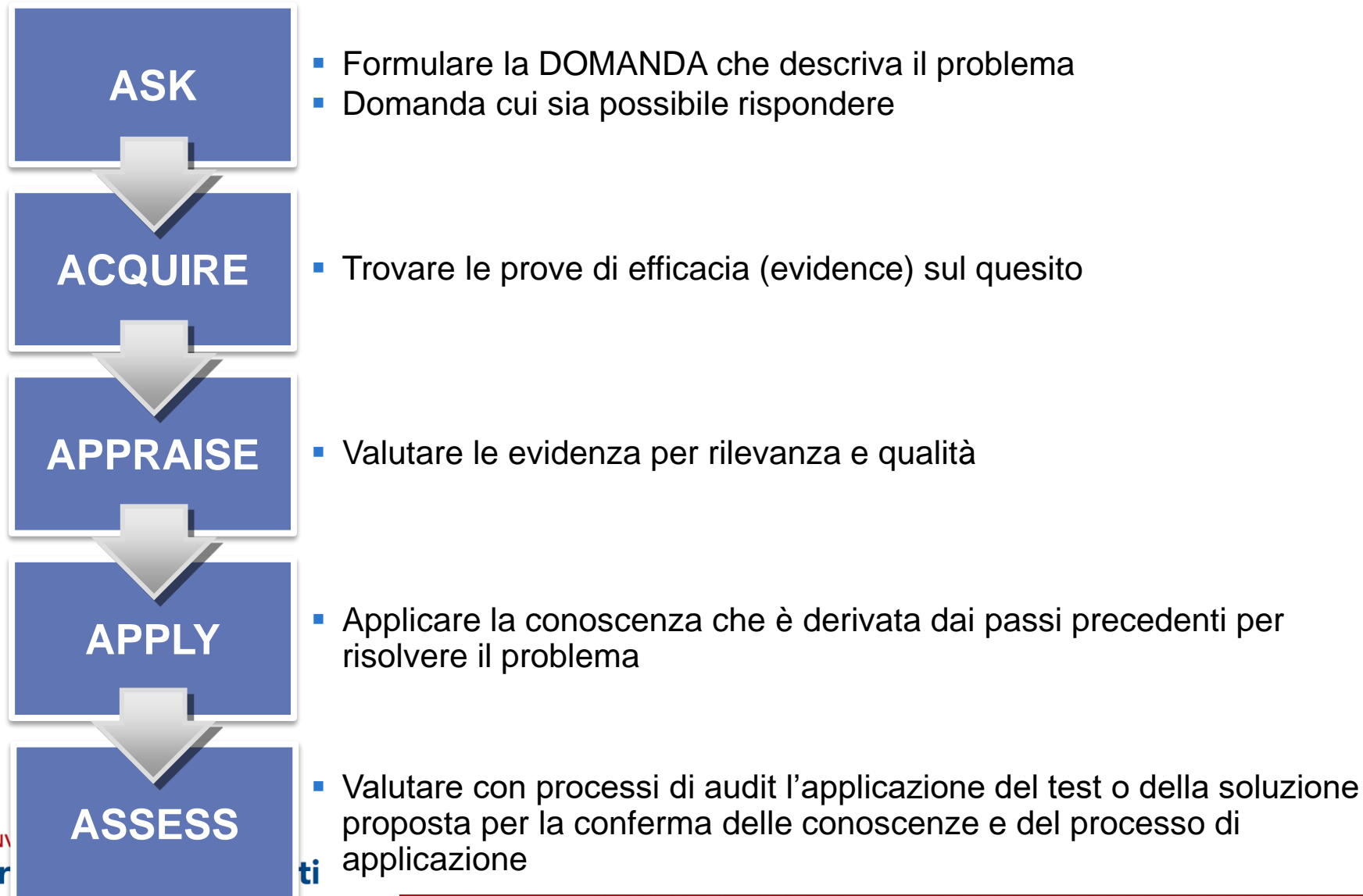
A STEP-BY-STEP GUIDE



Christopher P. Price  
Joanne Lozar Glenn  
Robert H. Christenson

**AACCPress**

# Il ciclo A5 per praticare l'EBLM



# Background & Foreground question

## FOREGROUND QUESTION

- Questo Test mi aiuterà nella diagnosi?
- Questo Test mi aiuterà nel trattamento?
- Questo Test mi aiuterà a decidere?

Esperienza con il test



## BACKGROUND QUESTION

- Il test è sensibile e correlato alla concentrazione del farmaco?
- Il livello del prolungamento corrisponde allo stato di scoagulazione?

# PICO

# Question

**P**aziente popolazione

Quali sono le caratteristiche, i sintomi e gli aspetti demografici del paziente?  
Considera tutte le condizioni che possono essere presenti

**I**ntervento

l'esposizione ad un trattamento, un test diagnostico, un fattore di rischio

**C**onfronto

eventuale trattamento/test diagnostico/esposizione alternativo

**O**utcome

uno o più eventi rilevanti

# Tre Condizioni/Paziente

## Monitoraggio della terapia

- Semplice
- IRC
- Insuff. Epatica
- Altri farmaci
- Obesità
- ...

## Screening pre-eventi a rischio

- Semplice
- Reverse
  - Programmata
  - Urgente
- ...

## Valutazione in acuto

- Emorragia
- Intossicazione
- ...

domanda strutturata secondo la metodologia PICO



## • Monitoraggio della Terapia Anticoagulante

<b>PAZIENTE</b>	Paziente in terapia anticoagulante orale con DOA
<b>INTERVENTO</b>	Tempo di Trombina Diluito / Tempo di Ecarina / Inibizione del X
<b>CONFRONTO</b>	Nulla (nessun monitoraggio)
<b>OUTCOME</b>	Riduzione numero eventi trombotici - tempo libero da eventi Riduzione numero eventi emorragici maggiori Riduzione numero eventi emorragici minori Sopravvivenza Costo/Beneficio



domanda strutturata secondo la metodologia PICO

## • Screening pre-eventi a rischio

<b>PAZIENTE</b>	<p>Da sottoporre urgentemente a Trattamento Chirurgico/invasivo con possibile rischio emorragico</p> <p>PZ con insufficienza renale</p>
<b>INTERVENTO</b>	<p>Esami ASAP h24: Tempo di Trombina Diluito / Tempo di Ecarina / Inibizione del X</p>
<b>CONFRONTO</b>	<p>PT, APTT, TT, nulla</p>
<b>OUTCOME</b>	<p>Riduzione numero eventi emorragici maggiori</p> <p>Sopravvivenza</p> <p>Numero di sacche trasfuse</p> <p>...</p>

CONV

domanda strutturata secondo la metodologia PICO

## • Diagnosi in acuto

<b>PAZIENTE</b>	Paziente con sovradosaggio casuale/volontario Paziente con Emorragia in atto AKI
<b>INTERVENTO</b>	Esami ASAP h24: Tempo di Trombina Diluito / Tempo di Ecarina / Inibizione del X
<b>CONFRONTO</b>	PT, APTT, TT
<b>OUTCOME</b>	Sopravvivenza

# Il ciclo A5 per praticare l'EBLM

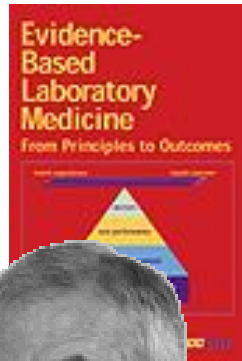
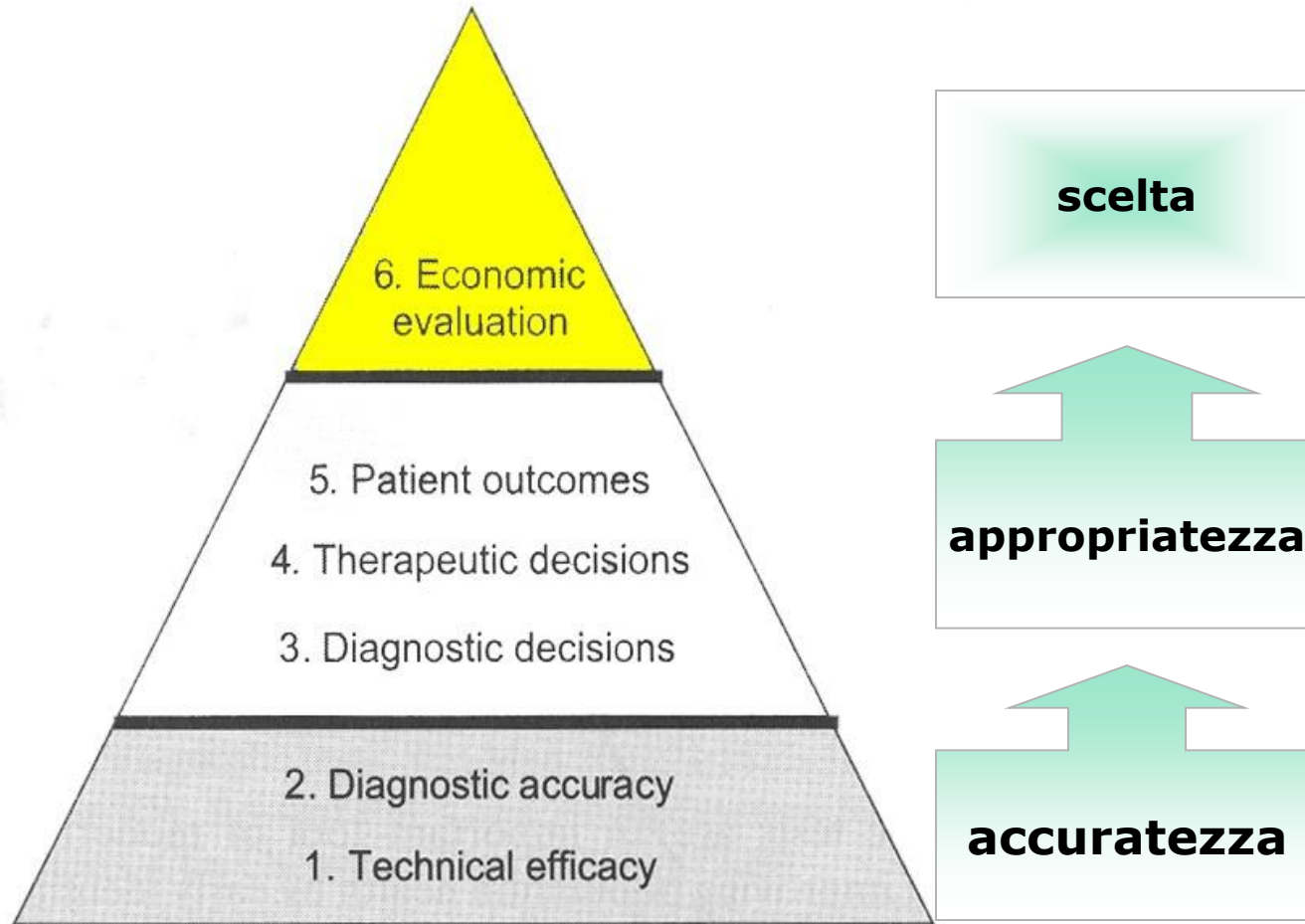


- Formulare la DOMANDA che descriva il problema
- Domanda cui sia possibile rispondere

- Studi primari
- Letteratura secondaria

- Valutare le evidenze per rilevanza, qualità, applicabilità

# Evidence-Based Laboratory Medicine: From Principles to Outcomes



C. Price

# Questions and answers on the use of dabigatran and perspectives on the use of other new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation

A consensus document of the Italian Federation of Hematology

Vittorio Pengo<sup>1</sup>; Luciano Crippa<sup>2</sup>; Anna Falanga<sup>3</sup>; Guido Finazzi<sup>4</sup>; Sophie Testa<sup>5</sup>; Eros Tiraferri<sup>6</sup>; Alberto Tositto<sup>10</sup>; Armando Tripodi<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Clinical Cardiology, Thrombosis Centre, University of Padova, Padova, Italy; <sup>2</sup>Thrombotic Transfusion Medicine, Ospedali Riuniti, Bergamo, Italy; <sup>3</sup>Division of Hematology, Ospedale Civile, Padova, Italy; <sup>4</sup>Department of Hematology, Ospedale Civile, Padova, Italy; <sup>5</sup>Department of Hematology, Ospedale Civile, Padova, Italy; <sup>6</sup>Department of Hematology, Ospedale Civile, Padova, Italy; <sup>7</sup>Department of Hematology, Ospedale Civile, Padova, Italy; <sup>8</sup>Department of Hematology, Ospedale Civile, Padova, Italy; <sup>9</sup>Department of Hematology, Ospedale Civile, Padova, Italy; <sup>10</sup>Department of Hematology, Ospedale Civile, Padova, Italy

## INTERNAL MEDICINE JOURNAL

Internal Medicine Journal 44 (2014)

CLINICAL PERSPECTIVES

### New oral anticoagulants: a practical guide on prescription, laboratory testing and peri-procedural/bleeding management

H. Tran,<sup>1</sup> J. Joseph,<sup>2</sup> L. Young,<sup>3</sup> S. McRae,<sup>4</sup> J. Curnow,<sup>5</sup> H. Nandurkar,<sup>6</sup> P. Worthington,<sup>7</sup> M. Stock<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Haemostasis Thrombosis Unit, The Alfred Hospital, <sup>2</sup>Haematology Department, Melbourne University, <sup>3</sup>Department, St Vincent's Hospital, <sup>4</sup>Haemophilia Treatment Centre, SA Pathology, Royal Adelaide Hospital, <sup>5</sup>Department, Concord Hospital, Sydney, New South Wales, <sup>6</sup>Pathology Queensland, Princess Alexandra Hospital, <sup>7</sup>Department, Concord Hospital, Sydney, New South Wales, <sup>8</sup>Department, Concord Hospital, Sydney, New South Wales, <sup>9</sup>Department, Concord Hospital, Sydney, New South Wales, <sup>10</sup>Clinical Haematology, <sup>11</sup>Obstetric Medicine, National Women's Health, Auckland City Hospital, Auckland, New Zealand

**Key words**  
new oral anticoagulant, pharmacology, laboratory testing, perioperative management, bleeding.

**Correspondence**  
Huyen Tran, Clinical Haematology Department, Haemophilia Treatment Centre, The Alfred Hospital, 55 Commercial Road, Melbourne, Vic. 3004, Australia.  
Email: Huyen.tran@monash.edu

#### Abstract

New oral anticoagulants (NOAC) prevent systemic embolism in patients with atrial fibrillation. However, their pharmacology is invaluable for the management of patients receiving these agents, or the patient requiring surgery, or the patient with bleeding and Haemostasis has set out recommendations for the use of NOAC on current available evidence. (i) management of patients with bleeding, (ii) management of patients with thrombocytopenia and (iii) management of patients with renal impairment.

### Hypercoagulable states: an algorithmic approach to laboratory testing and update on monitoring of direct oral anticoagulants

Megan O. Maloney



University of Cincinnati, Cincinnati, OH, United States

A hypercoagulable state is a result from a variety of inherited and, more commonly, acquired conditions. The underlying cause of thrombosis in a patient is complicated by a variety of clinical conditions that can cause hypercoagulability as well as laboratory assay interferences. Using an algorithmic approach to hypercoagulable states provides the ability to tailor assay selection to the clinical scenario, thereby minimizing the number of unnecessary tests performed, saving cost and time, and providing more reliable results. New oral anticoagulants are powerful tools for many patients; however, their use introduces new challenges in terms of laboratory testing and therapeutic monitoring. The coagulation laboratory plays an essential role in the diagnosis and treating hypercoagulable states. The input of laboratory professionals is needed to guide appropriate testing and synthesize interpretation of results.

#### Opinion Paper

### Recent guidelines and recommendations for laboratory assessment of the direct oral anticoagulants (DOACs): is there consensus?

DOI 10.1515/cclm-2014-0767  
Received July 25, 2014; accepted August 22, 2014; previously published online September 22, 2014

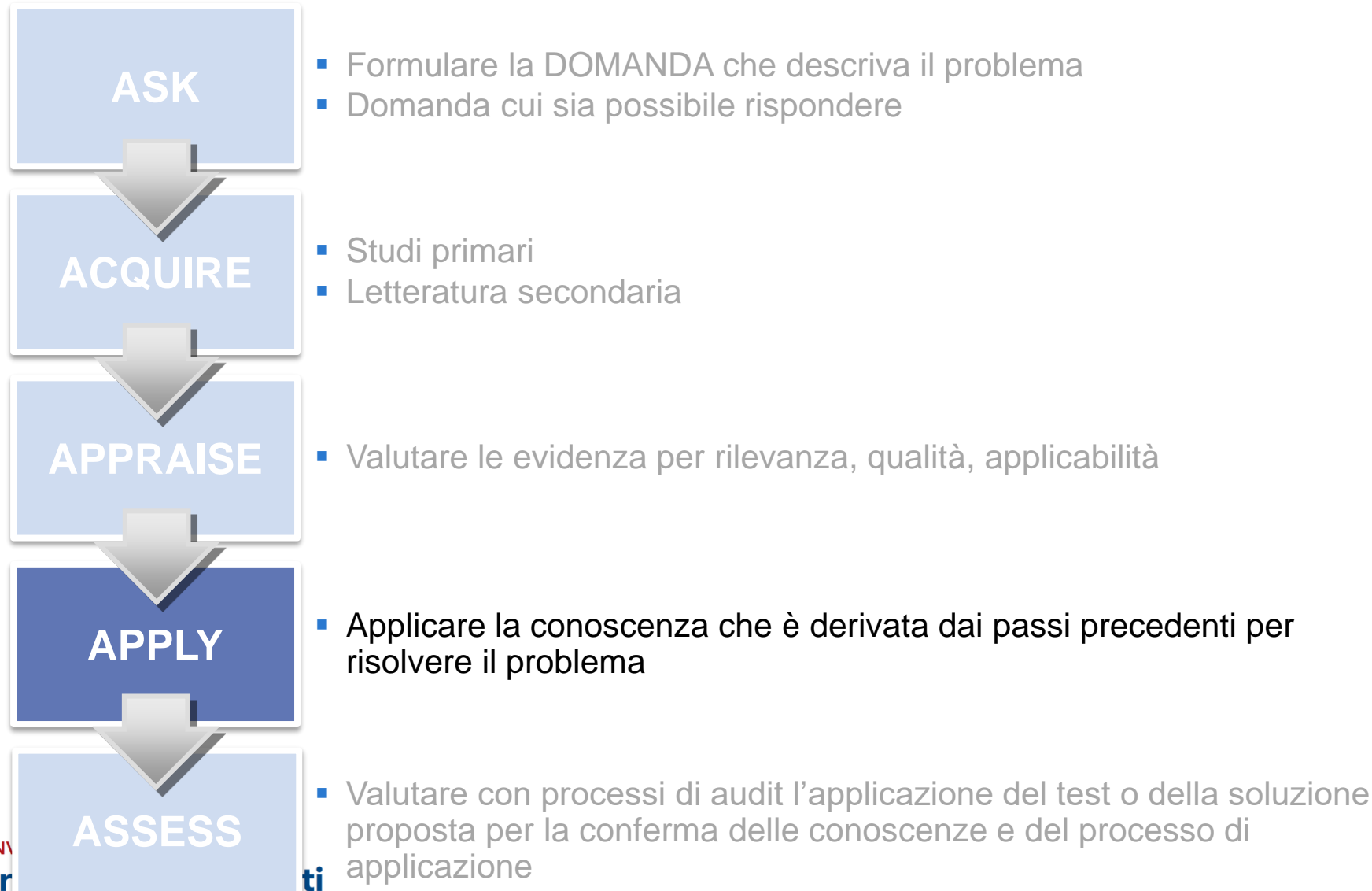
**Abstract:** A new generation of antithrombotic agents, which are conventionally known as direct oral anticoagulants (DOACs), have recently emerged and are currently being used. These provide direct inhibition of thrombin (factor IIa; FIIa) or factor Xa (FXa). Currently available DOACs include dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and edoxaban.

recommendation, and instead there was generalized support for direct quantitative assessment using immunoassays and specific apixaban standardization. Insufficient data for other DOACs are available for guidance in the laboratory.

Algorithmic approach, Antiphospholipid syndrome, Hypercoagulable states, Thromboembolism

Clin Chem Lab Med 2015; 53(2): 185-194

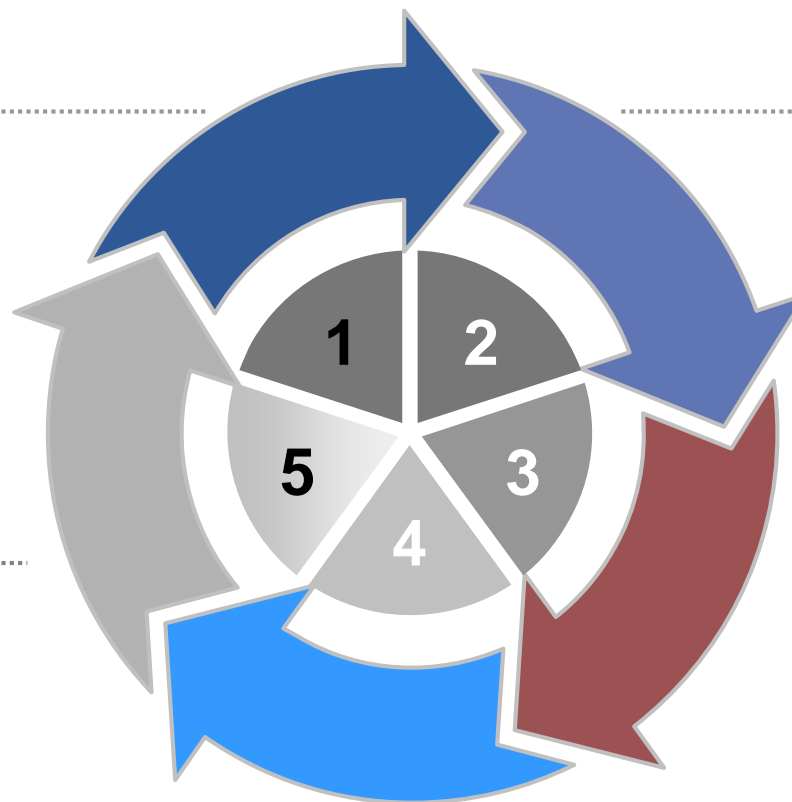
# Il ciclo A5 per praticare l'EBLM



*J.Barth ,2005, Il ruolo dell'audit clinico*

Cosa dovresti fare?

Cosa stai facendo?



C'è un miglioramento?

Perchè non stai facendo quello che dovresti fare?

Cosa avresti dovuto fare per migliorare?



## CLINICAL PERSPECTIVES

# New oral anticoagulants: a practical guide on prescription, laboratory testing and peri-procedural/bleeding management

H. Tran,<sup>1</sup> J. Joseph,<sup>2</sup> L. Young,<sup>3</sup> S. McRae,<sup>4</sup> J. Curnow,<sup>5</sup> H. Nandurkar,<sup>6</sup> P. Wood<sup>7</sup> and C. McLintock<sup>8</sup>

## Methods

Experts in thromboembolic disorders representing the Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis (ASTH) were invited to join the panel of guideline development. The process included reviewing up-to-date evidence and existing high-quality evidence-based international guidelines for NOAC. We conducted monthly teleconferences from 6 June 2012 to 19 June 2013 during which specific questions, drafting and revisions of the guideline were discussed. Further revisions were made by consensus through email. All eight members of the panel are the authors of this article.

Consensus recommendations were reached in an equitable manner. Agreement of all members of the expert panel was required in order to proceed with making the recommendation. We acknowledge the lack of evidence in this area and that the recommendations are based largely on expert opinions.

# largely on expert opinions.



# Laboratory Measurement of the Anticoagulant Activity of the Non-Vitamin K Oral Anticoagulants



Adam Cuker, MD, MS,\* Deborah M. Siegal, MD, MSc,† Mark A. Crowther, MD, MSc,† David A. Garcia, MD‡

## CONCLUSIONS

these effects facilitate  
between drug levels and  
College of Cardiology

More information on the relationship  
between drug levels and clinical outcomes is needed.

# Conclusioni

- Lavorare con i clinici, come i clinici  
**(MEDICINA DI LABORATORIO)**
- Lavorare per i pazienti  
**(OUTCOMES)**
- Valutare con senso critico e cercare le prove  
**(EBM)**
- Associare clinica e ricerca, per la revisione continua dei processi diagnostici e di monitoraggio  
**(APPLY – ASSESS)**
- **NON DIRE CHE GLI ESAMI NON SERVONO**

## Daide Giavarina

davide.giavarina@ulssvicenza.it

