

Il controllo di laboratorio dei trattamenti anticoagulanti

Armando Tripodi

Angelo Bianchi Bonomi

Hemophilia and Thrombosis Center

Dept. of Clinical Sciences and Community Health

University of Milano

Utilità della misura dell'effetto dei DOAC

Utilità della misura dell'effetto dei DOAC

- **Richiesto**

- Prima di iniziare la terapia
- Prima di intervento chirurgico/manovra invasiva
- Evento avverso (emorragia o trombosi)
- Prima della terapia trombolitica nei pazienti con ictus
- Prima di decidere se e quale antidoto usare

- **Utile**

- Subito prima e dopo l'inizio di un farmaco addizionale
- Peso corporeo estremo

- **Potenzialmente utile**

- A raggiungimento dell'anticoagulazione cronica (1-2 settimane dopo l'inizio)
- Ad intervalli regolari durante le visite

ORIGINAL ARTICLE

Idarucizumab for Dabigatran Reversal

Charles V. Pollack, Jr., M.D., Paul A. Reilly, Ph.D., John Eikelboom, M.B., B.S.,
Stephan Glund, Ph.D., Peter Verhamme, M.D., Richard A. Bernstein, M.D., Ph.D.,
Robert Dubiel, Pharm.D., Menno V. Huisman, M.D., Ph.D., Elaine M. Hylek, M.D.,
Pieter W. Kamphuisen, M.D., Ph.D., Jörg Kreuzer, M.D., Jerrold H. Levy, M.D.,
Frank W. Sellke, M.D., Joachim Stangier, Ph.D., Thorsten Steiner, M.D., M.M.E.,
Bushi Wang, Ph.D., Chak-Wah Kam, M.D., and Jeffrey I. Weitz, M.D.

- Il protocollo non prevedeva la misura del farmaco prima dell'antidoto
- 22 dei 90 pazienti (24%) avevano dTT normale prima dell'antidoto

Conclusioni

Una percentuale non trascurabile dei pazienti riceverebbe (inutilmente) l'antidoto se il dabigatran non fosse misurato prima del trattamento

ORIGINAL ARTICLE

Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors

Stuart J. Connolly, M.D., Truman J. Milling, Jr., M.D., John W. Eikelboom, M.D., C. Michael Gibson, M.D., John T. Curnutte, M.D., Ph.D., Alex Gold, M.D., Michele D. Bronson, Ph.D., Genmin Lu, Ph.D., Pamela B. Conley, Ph.D., Peter Verhamme, M.D., Ph.D., Jeannot Schmidt, M.D., Saskia Middeldorp, M.D., Alexander T. Cohen, M.D., Jan Beyer-Westendorf, M.D., Pierre Albaladejo, M.D., Jose Lopez-Sendon, M.D., Shelly Goodman, Ph.D., Janet Leeds, Ph.D., Brian L. Wiens, Ph.D., Deborah M. Siegal, M.D., Elena Zotova, Ph.D., Brandi Meeks, B.Eng., Juliet Nakamya, Ph.D., W. Ting Lim, M.Sc., and Mark Crowther, M.D., for the ANNEXA-4 Investigators*

- Il protocollo non prevedeva la misura del farmaco prima dell'antidoto
- 20 dei 67 pazienti (30%) avevano concentrazioni di farmaco <75 ng/mL prima dell'antidoto

Conclusioni

Una percentuale non trascurabile di pazienti riceverebbe (inutilmente) l'antidoto se Riva/Api non fossero misurati prima dell'antidoto

Come misurare l'effetto dei DOAC

I test di base della coagulazione (PT, APTT or TT) sono influenzati dai DOAC

Come i DOAC modificano i test di coagulazione

Test	Farmaco				
	AVK	Dabi	Riva	Api	Edo
PT					
APTT					
Tempo di trombina					
Attività anti-FXa					

Come i DOAC modificano i test di coagulazione

Test	Farmaco				
	AVK	Dabi	Riva	Api	Edo
PT	↑↑↑	↑	↑↑	↑	↑
APTT					
Tempo di trombina					
Attività anti-FXa					

Come i DOAC modificano i test di coagulazione

Test	Farmaco				
	AVK	Dabi	Riva	Api	Edo
PT	↑↑↑	↑	↑↑	↑	↑
APTT	↑↑	↑↑	↑	↑	↑
Tempo di trombina					
Attività anti-FXa					

Come i DOAC modificano i test di coagulazione

Test	Farmaco				
	AVK	Dabi	Riva	Api	Edo
PT	↑↑↑	↑	↑↑	↑	↑
APTT	↑↑	↑↑	↑	↑	↑
Tempo di trombina	Nessuna	↑↑↑↑	Nessuna	Nessuna	Nessuna
Attività anti-FXa					

Come i DOAC modificano i test di coagulazione

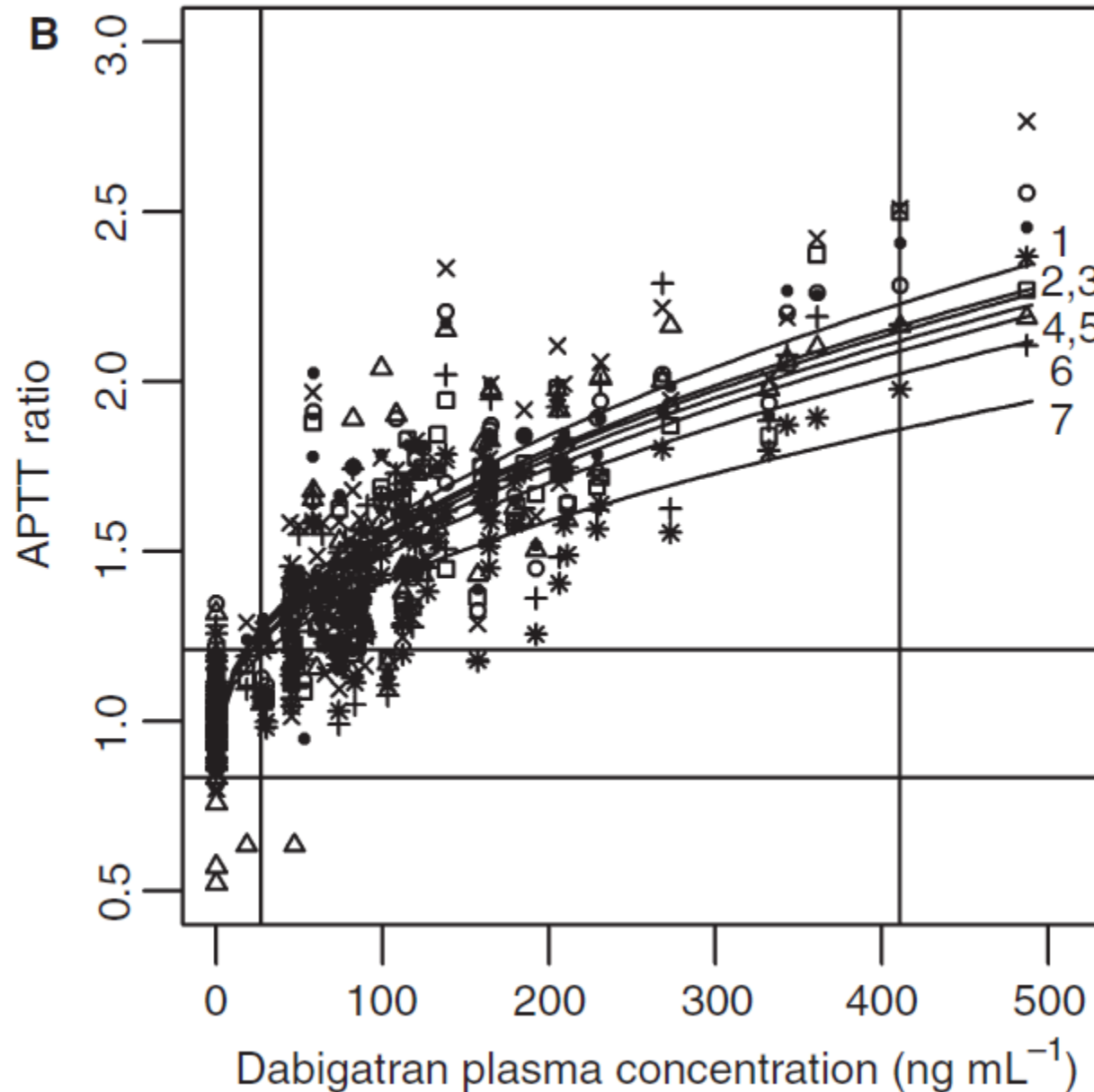
Test	Farmaco				
	AVK	Dabi	Riva	Api	Edo
PT	↑↑↑	↑	↑↑	↑	↑
APTT	↑↑	↑↑	↑	↑	↑
Tempo di Trombina	Nessuna	↑↑↑↑	Nessuna	Nessuna	Nessuna
Attività anti-FXa	Nessuna	Nessuna	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑

Come misurare l'effetto dei DOAC

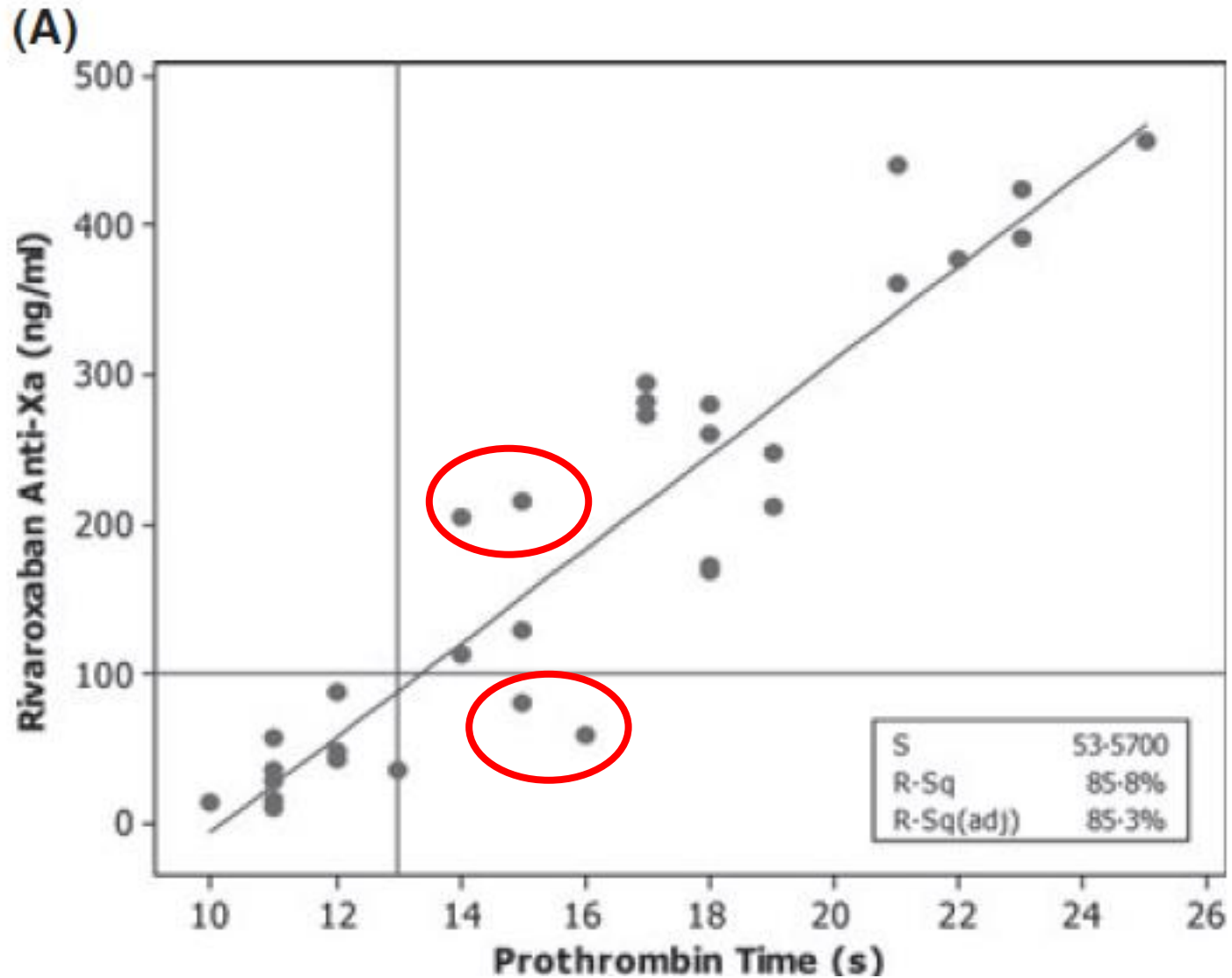
I test di base della coagulazione (PT, APTT or TT) sono influenzati dai DOAC

A causa della variabilità fra reagenti il loro prolungamento non è inequivocabilmente associato alla loro concentrazione plasmatica

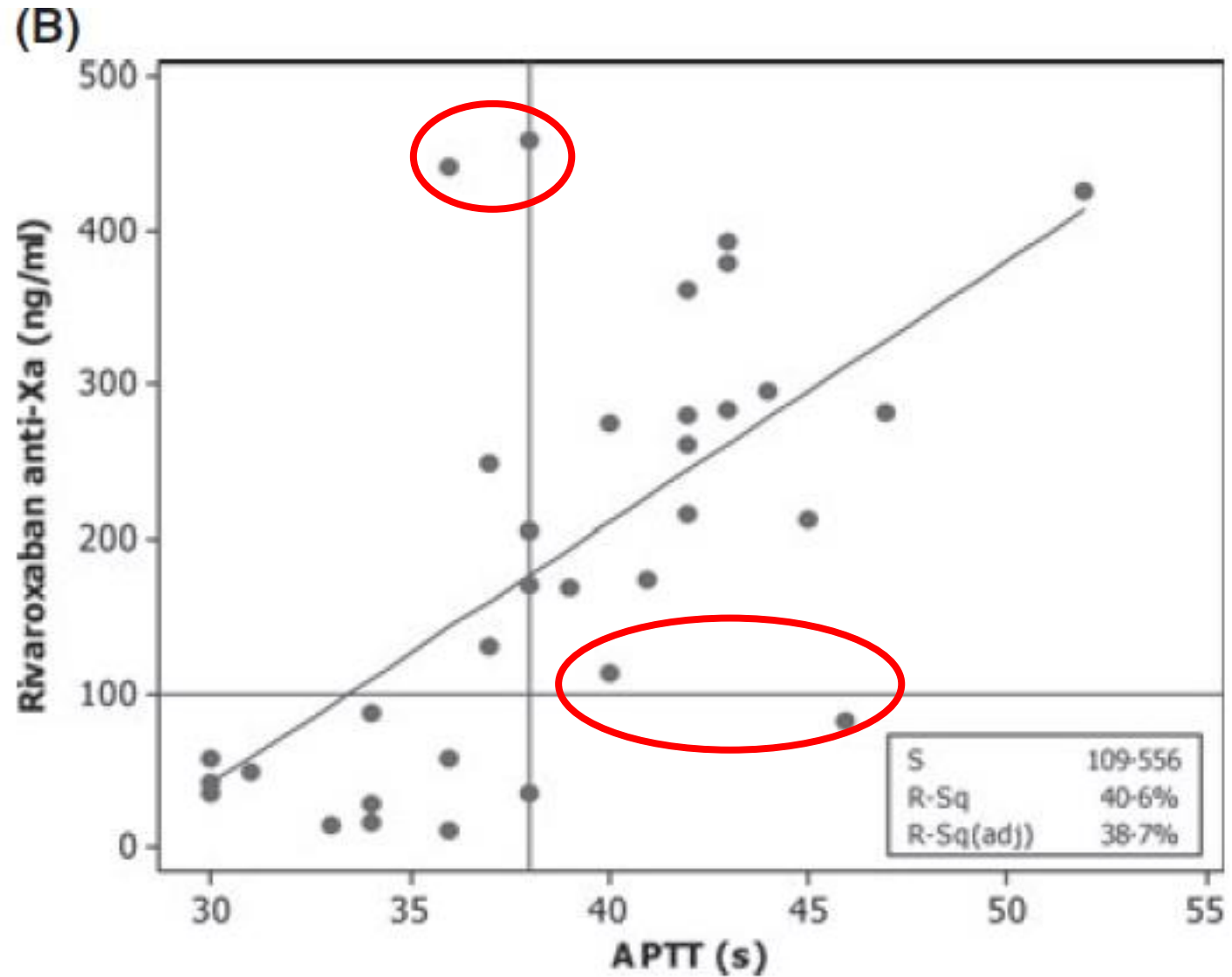
APTT commerciali & Dabigatran



Rivaroxaban & PT



Rivaroxaban & APTT



Rivaroxaban & PT/APTT

Table I. Comparison of rivaroxaban concentration and effect on PT and APTT.

	<125 ng/ml	<223 ng/ml	>223 ng/ml
Normal PT	65/67 (97%)	79/88 (90%)	10/37 (27%)
Normal APTT	61/66 (92%)	73/87 (84%)	10/37 (27%)
Normal PT & APTT	58/65 (89%)	68/86 (79%)	6/37 (16%)
Raised PT, normal APTT	2/65 (3%)	5/86 (6%)	4/37 (11%)
Normal PT, raised APTT	5/65 (8%)	9/86 (10%)	4/37 (11%)
Raised PT & APTT	0/65 (0%)	4/86 (5%)	23/37 (62%)
Increase in PT*	3/32 (9%)	10/41 (24%)	19/20 (95%)

Platton S et al, 2016

Conclusioni su DOAC & PT/APTT

- La risposta di PT/APTT ai DOAC è variabile
- PT/APTT potrebbero essere ingannevoli se usati come unico test per decidere
- Se ne sconsiglia l'uso generalizzato
- Fondamentale conoscere la risposta del reagente locale ai DOAC
- *Uso di plasmi DOAC certificati per determinare la minima concentrazione di DOAC capace di allungare PT/APTT oltre il limite superiore della norma*

Quale Test per quale DOAC

- *Dabigatran*
 - Tempo di Trombina Diluito
 - Test all'Ecarina (cromogenico o coagulante)
- *Riva, Api, Edo*
 - Anti-FXa

Valori di allarme

A causa della variabilità inter-individuale e della
esperienza clinica limitata, valori di allarme accurati
non sono ancora noti

*Esistono valori di concentrazione attesi sulla base
degli studi di registrazione*

DOAC Valori attesi in ng/mL (da scheda tecnica EMA)

	PICCO			VALLE		
	Media	Minimo	Massimo	Media	Minimo	Massimo
DABI 150	175	117	275	91	61	143
RIVA 20	215	22	535	32	6	239
API 2.5	67	30	153	32	11	90
API 5.0	132	59	302	63	22	177
API 10	251	111	572	120	41	335
EDO 30	--	--	--	27	15	45
EDO 60	--	--	--	36	20	62

Effetti dei DOAC sui più comuni parametri dell'emostasi

- Antitrombina
- Fibrinogeno
- APC-resistenza
- Fattori
- Proteina C/S attività anticoagulante
- Anticoagulante lupico
- Attività del Fattore XIII
- *Sovrastima*
- *Sottostima per dabigatran*
- *Sottostima*
- *Sottostima*
- *Sovrastima*
- *Difficile interpretazione*
- *Sottostima per dabigatran*

DOAC & Lab: Azioni da intraprendere (1)

- ***Società scientifiche***

- Redigere e diffondere linee guida

- ***Autorità regolatorie (AIFA)***

- Autorizzare l'uso dei test dedicati

- ***Amministratori***

- Favorire l'implementazione dei test dedicati

DOAC & Lab: Azioni da intraprendere (2)

- **Laboratorio**

- Mettere a punto con urgenza i metodi
- Renderli disponibili anche in emergenza (30 minuti)
- Informare i clinici (tavolo aziendale)

- **Clinici**

- Pretendere che il proprio lab si attrezzi
- Conoscere le situazioni dove il test può essere utile
- Conoscere le interferenze dei DOAC sui più comuni test dell'emostasi

Position Paper on Laboratory Testing for Patients on Direct Oral Anticoagulants. Consensus Document of Siset, FCSA, SIBIOC and SIPMEL

Armando Tripodi¹, Walter Ageno², Marcello Ciaccio³, Cristina Legnani⁴, Giuseppe Lippi⁵, Cesare Manotti⁶, Rossella Marcucci⁷, Marco Moia¹, Benedetto Morelli⁸, Daniela Poli⁹, Agostino Steffan¹⁰, Sophie Testa¹¹

Sottomesso a Blood Transfusion