

# INFLUENZA DELLA PRESENZA DI EPARINA A BASSO PESO MOLECOLARE (EBPM) SUL DOSAGGIO DEGLI ANTICOAGULANTI ORALI ANTI FATTORE X ATTIVATO (ANTI-XA)

Michela Cini, Cristina Legnani

HEPARIN INTERFERENCE ON PLASMA LEVELS OF DIRECT ORAL ANTI-Xa ANTICOAGULANTS MEASURED BY DEDICATED CHROMOGENIC ASSAYS: AN ANALYSIS WITHIN THE START-REGISTER  
Cini M, Legnani C, Palareti G, Testa S, Tripodi A, Cosmi B  
Submitted JTH, 12 dicembre 2017



## BACKGROUND

- La co-somministrazione di EBPM e xabani (apixaban, edoxaban, rivaroxaban) non è frequente nella pratica clinica
- Non si può escludere che in certe situazioni possa verificarsi una transizione da EBPM a xabani o viceversa (management peri-operatorio, cambio di terapia) ed eventuale loro sovrapposizione in circolo
- Quando viene richiesto il dosaggio dei DOAC, la presenza di un co-trattamento con EBPM può non essere nota al laboratorista



## BACKGROUND

- Monitoraggio di EBPM: misurazione dell'attività anti-Xa con metodi cromogenici e calibratori/controlli specifici
- Dosaggio di xabani: misurazione dell'attività anti-Xa con metodi cromogenici e calibratori/controlli specifici per ciascun farmaco
- Come viene influenzato il dosaggio di apixaban, edoxaban e rivaroxaban dalla presenza di EBPM nel campione?



## BACKGROUND

- I dati presenti in letteratura suggeriscono che la presenza di EBPM causa un aumento dell'attività anti-Xa per apixaban/rivaroxaban ma:
  - non tutti i metodi anti-Xa sono stati esaminati
  - non sempre sono stati usati calibratori specifici
  - non ci sono dati su edoxaban

- Un metodo cromogenico anti-Xa (Biophen DiXal, Hyphen BioMed) è stato messo a punto dichiarando che non risente della presenza di eparina per il dosaggio di rivaroxaban

Thromb Haemost 2010; 104: 1078–1079

### An optimised, rapid chromogenic assay, specific for measuring direct factor Xa inhibitors (rivaroxaban) in plasma

Meyer Michel Samama<sup>1,2</sup>; Jean Amiral<sup>3</sup>; Céline Guinet<sup>2</sup>; Elisabeth Perzborn<sup>4</sup>; François Depasse<sup>2</sup>

The assay is performed in a high ionic strength pH 7.90 buffer, inhibiting the catalytic action of heparins/fondaparinux, but without effect on the FXa inhibition by rivaroxaban.



## SCOPO DELLO STUDIO

Nell'ambito delle attività dello START-Laboratorio ([www.start-register.org](http://www.start-register.org); ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02219984), abbiamo condotto uno studio *in vitro* per valutare la possibile interferenza di concentrazioni crescenti di EBPM sui livelli plasmatici di apixaban, edoxaban e rivaroxaban misurati mediante diversi metodi anti-Xa disponibili in commercio con calibratori e controlli specifici per ogni DOAC



## MATERIALI E METODI

### SET 1

Sample 1 = PNP + EBPM 0 IU/ml  
Sample 2 = PNP + EBPM 0.125 IU/ml  
Sample 3 = PNP + EBPM 0.25 IU/ml  
Sample 4 = PNP + EBPM 0.5 IU/ml  
Sample 5 = PNP + EBPM 1.0 IU/ml  
Sample 6 = PNP + EBPM 1.5 IU/ml  
Sample 7 = PNP + EBPM 2.0 IU/ml



+ apixaban  
~ 50 ng/ml

### SET 2

Sample 1 = PNP + EBPM 0 IU/ml  
Sample 2 = PNP + EBPM 0.125 IU/ml  
Sample 3 = PNP + EBPM 0.25 IU/ml  
Sample 4 = PNP + EBPM 0.5 IU/ml  
Sample 5 = PNP + EBPM 1.0 IU/ml  
Sample 6 = PNP + EBPM 1.5 IU/ml  
Sample 7 = PNP + EBPM 2.0 IU/ml



+ edoxaban  
~ 50 ng/ml

### SET 3

Sample 1 = PNP + EBPM 0 IU/ml  
Sample 2 = PNP + EBPM 0.125 IU/ml  
Sample 3 = PNP + EBPM 0.25 IU/ml  
Sample 4 = PNP + EBPM 0.5 IU/ml  
Sample 5 = PNP + EBPM 1.0 IU/ml  
Sample 6 = PNP + EBPM 1.5 IU/ml  
Sample 7 = PNP + EBPM 2.0 IU/ml



+ rivaroxaban  
~ 50 ng/ml

EBPM=Enoxaparina

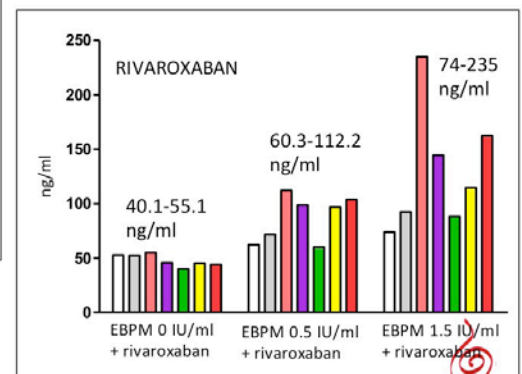
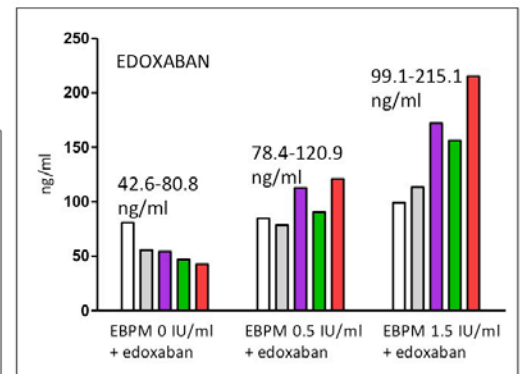
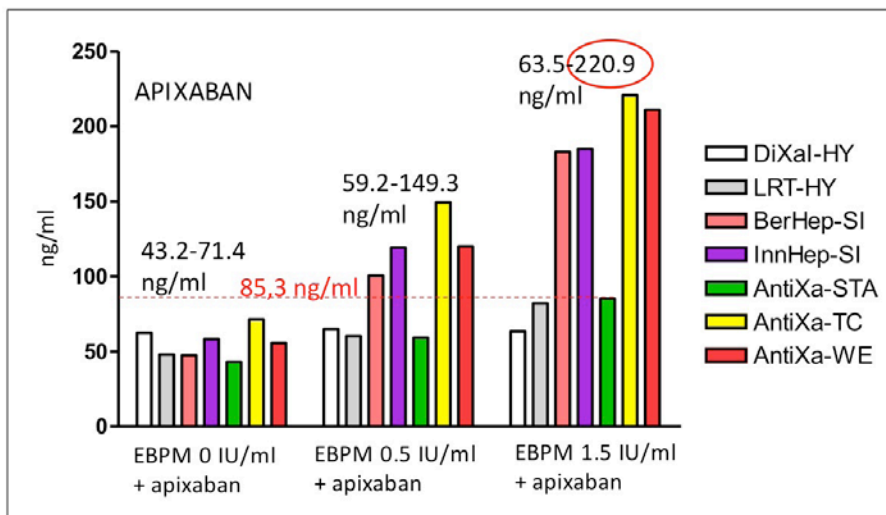
Apixaban Calibrator, Edoxaban Calibrator, Rivaroxaban Calibrator (Hyphen BioMed)



Metodo	Kit commerciale (ditta)	apixaban	edoxaban	rivaroxaban
1 DiXal-HY (normal-low range)	Biophen DiXal (Hyphen BioMed)	✓	✓	✓
2 LRT-HY (normal-low range)	Biophen Heparin (LRT) (Hyphen BioMed)	✓	✓	✓
3 BerHep-SI	Berichrom Heparin (Siemens Healthcare Diagnostics)	✓		✓
4 InnHep-SI	Innovance Heparin (Siemens Healthcare Diagnostics)	✓	✓	✓
5 AntiXa-STA	STA-Liquid Anti-Xa (Stago Diagnostics)	✓	✓	✓
6 AntiXa-TC (normal-low range)	Technochrom anti-Xa (Technoclone GmbH)	✓		✓
7 AntiXa-WE	HemosIL Liquid Anti-Xa (Werfen)	✓	✓	✓



## RISULTATI





## RISULTATI – rivaroxaban (% sovrastima)

Metodo	Sample 1 PNP+EBPM 0 IU/ml	Sample 2 PNP+EBPM 0.125 IU/ml	Sample 3 PNP+EBPM 0.25 IU/ml	Sample 4 PNP+EBPM 0.5 IU/ml	Sample 5 PNP+EBPM 1.0 IU/ml	Sample 6 PNP+EBPM 1.5 IU/ml	Sample 7 PNP+EBPM 2.0 IU/ml
	ng/ml	% SOVRASTIMA					
DiXal-HY	52.8	7.4%	12.7%	18.2%	30.1%	40.2%	56.4%
LRT-HY	52.5	8.6%	14.1%	36.8%	61.5%	76.4%	103.8%
BerHep-SI	55.1	21.1%	75.3%	103.6%	251.5%	326.5%	415.2%
InnHep-SI	45.9	46.4%	72.1%	115.3%	179.3%	214.8%	297.4%
AntiXa-STA	40.1	11.2%	21.2%	50.4%	96.5%	120.0%	166.3%
AntiXa-TC	45.5	36.7%	82.4%	113.0%	141.5%	152.1%	251.6%
AntiXa-WE	44.2	36.2%	76.2%	135.1%	225.6%	267.9%	334.8%

## CONCLUSIONI

- La presenza di EBPM influisce sulla determinazione dei livelli di apixaban, edoxaban e rivaroxaban; la sovrastima dei risultati è variabile in funzione del tipo di metodo e della concentrazione di eparina
- Anche il metodo che in letteratura è riportato non dover essere influenzato da eparina (DiXal, Hyphen BioMed) ha mostrato un certo grado di sovrastima dei risultati, anche se minore rispetto agli altri metodi
- Quando si esegue il dosaggio di xabani, sarebbe prudente che il laboratorista segnalasse sul referto che la presenza di EBPM può determinare una sovrastima del livello degli xabani

Grazie per l'attenzione



 3° CONVEGNO DI  
ANTIAGOAGULAZIONE.it

“  
**ANTIAGOAGULAZIONE**

Attualità cliniche e di laboratorio.  
Aspetti sociali

”

BOLOGNA 25-26 GENNAIO 2018

 fondazione  
**arianna**  
ANTIAGOAGULAZIONE



3° CONVEGNO DI ANTIAGOAGULAZIONE.it

“ ANTIAGOAGULAZIONE | Attualità cliniche e di laboratorio. Aspetti sociali ”

BOLOGNA 25-26 GENNAIO 2018 Savoia Hotel Regency - Via del Pilastro 2, 40127 Bologna