

L'uso corretto del laboratorio nei pazienti anticoagulati: presentazione della bozza di un Vademecum di istruzione per i clinici

Cristina Legnani

Fondazione Arianna Anticoagulazione, Bologna



LE TERAPIE ANTICOAGULANTI IN TASCA

Cristina Legnani



INDICE

1. Le terapie anticoagulanti: monitoraggio e controllo di laboratorio	4
Tavola 1. Indicazioni relative a tutte le terapie anticoagulanti	4
Tavola 2. Test di laboratorio raccomandati per il monitoraggio/controllo delle terapie anticoagulanti, espressione dei risultati, range terapeutici e timing del prelievo	5
Tavola 3. Intervalli di concentrazioni plasmatiche in pazienti in trattamento con DOAC.....	12
2. Alterazioni indotte dalle terapie anticoagulanti e interferenze sui test dell'emostasi	13
3. Quando eseguire i test dell'emostasi in pazienti in terapia anticoagulante	20



Tavola 1. Indicazioni relative a tutte le terapie anticoagulanti

- È raccomandato eseguire un controllo del PT e dell'aPTT prima dell'inizio di qualsiasi terapia anticoagulante
- I prelievi per il monitoraggio/controllo delle terapie anticoagulanti vanno eseguiti utilizzando provette contenenti sodio citrato bi-idrato (0.109 M, tamponato)
- Il rapporto sangue/anticoagulante deve essere 9:1. Provette non riempite fino ad almeno il 90% del volume previsto non sono accettabili
- Invertire le provette tre-sei volte per una corretta miscelazione sangue/anticoagulante
- Nel caso l'ematocrito risulti > 55% è necessario correggere la quantità di anticoagulante presente nelle provette (contattare il laboratorio)
- Mantenere le provette a temperatura ambiente controllata (20°C) e assicurarsi che i test vengano eseguiti entro 2-4 ore (stabilità anche fino a 8 ore per i DOAC)
- Non conservare i prelievi in frigorifero
- I campioni di sangue intero contenenti UFH sono molto instabili (a causa della neutralizzazione della UFH dovuta al PF4) e quindi devono essere trasferiti al laboratorio e centrifugati entro un'ora dal prelievo

DOAC = anticoagulanti orali ad azione diretta; UFH = eparina non frazionata



1. Le terapie anticoagulanti: monitoraggio e controllo di laboratorio

2. Alterazioni indotte dalle terapie anticoagulanti e interferenze sui test dell'emostasi

Farmaci anti vitamina K [Warfarin (Coumadin®), Acenocumarolo (Sintrom®), Fenprocumone (Marcumar®)]

Eparina non frazionata (UFH)

Eparina a basso peso molecolare (LMWH)

Fondaparinux (Arixtra®)

DOAC anti Fattore Xa [Apixaban (Eliquis®), Edoxaban (Lixiana®), Rivaroxaban (Xarelto®)]

DOAC anti Trombina [Dabigatran (Pradaxa®)]



Terapia parenterale con inibitori diretti della trombina (Irudina e analoghi, Argatroban)



Eparina a basso peso molecolare (LMWH)			
Test da richiedere	Espressione risultati	Range terapeutico o valori di riferimento	Timing del prelievo
Attività anti Xa	Anti Xa IU/ml	Doppia somministrazione: ≈ 0.5-1.0 IU anti Xa IU/ml Unica somministrazione: ≈ 1.0-2.0 IU anti Xa IU/ml	Indifferente in situazioni di emergenza Negli altri casi: a valle (subito prima della successiva somministrazione) e/o a picco (dopo 4 ore circa dall'ultima somministrazione)
<ul style="list-style-type: none"> Il monitoraggio della LMWH non è routinariamente necessario Un controllo dei livelli può essere utile nelle sotto-indicate situazioni: <ul style="list-style-type: none"> Evento emorragico Pazienti con insufficienza renale Pazienti sotto- o sopra-peso Donne in gravidanza Neonati e bambini Uso prolungato Poiché LMWH, Fondaparinux e DOAC ad azione anticoagulante diretta contro il fattore Xa (e in rari casi UFH) vengono dosati in laboratorio con lo stesso metodo (dosaggio cromogenico dell'attività anti Xa) è indispensabile specificare nella richiesta da inviare al laboratorio il tipo di farmaco che il paziente sta assumendo Per lo stesso motivo di cui sopra la somministrazione di UFH, Fondaparinux e DOAC ad attività anti FXa in pazienti in terapia con LMWH determina una sovrastima dei livelli della LMWH e viceversa L'aPTT può essere prolungato in pazienti in terapia con LMWH (specialmente se il prelievo è eseguito al punto di picco), ma l'entità dell'allungamento non è proporzionale alla concentrazione di LMWH; di conseguenza il test non è da utilizzare per il controllo della LMWH Benché l'uso di LMWH sia associato ad un minore rischio di sviluppare la HIT rispetto alla UFH, è raccomandato il monitoraggio del numero delle piastrine durante il trattamento nei pazienti ad alto rischio (ogni 2-3 giorni dal 4° al 14° giorno di trattamento o fino alla sospensione della LMWH) Per il Laboratorio: il dosaggio deve essere eseguito utilizzando lo specifico calibratore (LMWH o standard ibrido), con metodi che non prevedono l'aggiunta di Antitrombina esogena perché questo determina una sovrastima dell'attività anti Xa 			


DOAC = farmaci ad azione anticoagulante diretta; HIT = Heparin-induced thrombocytopenia



DOAC anti Fattore Xa [Apixaban (Eliquis®), Edoxaban (Lixiana®), Rivaroxaban (Xarelto®)]			
Test da richiedere	Espressione risultati	Range terapeutico o valori di riferimento	Timing del prelievo
Attività anti Xa	ng/ml	Al momento non sono stati stabiliti range terapeutici. Gli unici valori a cui ci si può riferire sono i livelli misurati in pazienti trattati con dosaggi terapeutici di questi farmaci (vedi tavola 3)	Indifferente in situazioni di emergenza Negli altri casi: a valle (subito prima della successiva assunzione del farmaco) e/o a picco (dopo 2 ore circa dall'ultima assunzione del farmaco)
<ul style="list-style-type: none"> Il monitoraggio dei DOAC anti FXa non è routinariamente necessario Un controllo dei livelli può essere utile nelle sotto-indicate situazioni: <ul style="list-style-type: none"> - Complicanze emorragiche/tromboemboliche - Intervento chirurgico/manovra invasiva (in urgenza o elettiva) - Indicazione alla trombolisi - Sospetto sovradosaggio - Peggioramento della funzionalità renale e/o epatica - Indicazione all'uso di antidoti - Sospetta interferenza farmacologica - In pazienti sotto- o sopra-peso Poiché LMWH, Fondaparinux e DOAC ad azione anticoagulante diretta contro il fattore Xa (e in rari casi UFH) vengono dosati in laboratorio con lo stesso metodo (dosaggio cromogenico dell'attività anti Xa) è indispensabile specificare nella richiesta da inviare al laboratorio il tipo di farmaco che il paziente sta assumendo Per lo stesso motivo di cui sopra la somministrazione di UFH, LMWH e Fondaparinux in pazienti in terapia con DOAC ad attività anti FXa determina una sovrastima dei livelli di questi farmaci e viceversa Il PT e l'aPTT risultano spesso alterati in pazienti in terapia con DOAC ad attività anti FXa; tuttavia il risultato di questi test correla scarsamente con la concentrazione del farmaco L'uso del PT e dell'aPTT per il controllo di laboratorio dei DOAC anti FXa non è quindi raccomandato in quanto questi test sono poco sensibili e poco specifici, quindi possono dare risultati normali in presenza di concentrazioni clinicamente rilevanti dei farmaci e viceversa Per il laboratorio: il dosaggio dell'attività anti Xa deve essere eseguito utilizzando lo specifico calibratore 			

DOAC anti Fattore Xa = farmaci ad azione anticoagulante diretta contro il Fattore Xa (FXa); LMWH = eparina a basso p.m.; UFH = eparina non frazionata









Tavola 3. Intervalli di concentrazioni plasmatiche in pazienti in trattamento con DOAC

	Dabigatran (Pradaxa) 150 mg/2 die	Apixaban (Eliquis) 5 mg/ 2 die	Edoxaban (Lixiana) 60 mg/die	Rivaroxaban (Xarelto) 20 mg/die
Indicazione: prevenzione degli eventi cardioembolici in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare				
Livelli al punto di valle	91 (61-143) ng/ml <small>(media; 25°-75° percentile)</small>	103 (41-230) ng/ml <small>(mediana; 5°-95° percentile)</small>	36 (19-62) ng/ml <small>(mediana; IQR)</small>	44 (12-137) ng/ml <small>(media; 5°-95° percentile)</small>
Livelli al punto di picco	175 (117-275) ng/ml <small>(media; 25°-75° percentile)</small>	171 (91-321) ng/ml <small>(mediana; 5°-95° percentile)</small>	± 170 (125-245) ng/ml <small>(mediana; IQR)</small>	249 (184-343) ng/ml <small>(media; 5°-95° percentile)</small>
Indicazione: trattamento del tromboembolismo venoso e prevenzione delle recidive				
Livelli al punto di valle	60 (39-95) ng/ml <small>(media; 25°-75° percentile)</small>	63 (22-177) ng/ml <small>(mediana; 5°-95° percentile)</small>	19 (10-39) ng/ml <small>(mediana; IQR)</small>	32 (6-239) ng/ml <small>(media; 5°-95° percentile)</small>
Livelli al punto di picco	175 (117-275) ng/ml <small>(media; 25°-75° percentile)</small>	132 (59-302) ng/ml <small>(mediana; 5°-95° percentile)</small>	234 (149-317) ng/ml <small>(mediana; IQR)</small>	215 (22-535) ng/ml <small>(media; 5°-95° percentile)</small>



2. Alterazioni indotte dalle terapie anticoagulanti e interferenze sui test dell'emostasi

Farmaci anti vitamina K [Warfarin (Coumadin®), Acenocumarolo (Sintrom®), Fenprocumone (Marcumar®)]			
Alterazioni	Test coagulativi di base	Test per emorragia	Test per trombofilia
Indotte dalla terapia	<ul style="list-style-type: none"> Allungamento PT ↑↑ Allungamento aPTT ↑ Riduzione D-dimeri 	<ul style="list-style-type: none"> Riduzione del Fattore II Riduzione del Fattore VII Riduzione del Fattore IX Riduzione del Fattore X Aumento del Fattore VIII 	<ul style="list-style-type: none"> Riduzione della Proteina C Riduzione della Proteina S
Dovute ad interferenza sui test di laboratorio			<ul style="list-style-type: none"> False negatività test APCR per FV Leiden (con alcuni metodi) Difficile interpretazione risultati test LAC

↑ = lieve allungamento; ↑↑ = marcato allungamento
APCR = Test di Resistenza alla proteina C attivata; FV= Fattore V; LAC = Lupus Anticoagulant



DOAC anti Fattore Xa [Apixaban (Eliquis®), Edoxaban (Lixiana®), Rivaroxaban (Xarelto®)]			
Alterazioni	Test coagulativi di base	Test per emorragia	Test per trombofilia
Indotte dalla terapia	<ul style="list-style-type: none"> Allungamento PT ↑↑ Allungamento aPTT ↑ Riduzione D-dimeri 		
Dovute ad interferenza sui test di laboratorio		<ul style="list-style-type: none"> Riduzione Fattore II Riduzione Fattore V Riduzione Fattore VII Riduzione Fattore X Riduzione Fattore VIII Riduzione Fattore IX Riduzione Fattore XI Riduzione Fattore XII False positività dosaggio inibitori specifici contro i fattori coagulativi (escluso inibitore Fattore XIII) 	<ul style="list-style-type: none"> Aumento Antitrombina (con metodi che usano FXa) Aumento della Proteina C (con metodi coagulativi) Aumento della Proteina S (con metodi coagulativi) False negatività test APCR per FV Leiden (con alcuni metodi) False positività test LAC o valori difficilmente interpretabili

↑ = lieve allungamento; ↑↑ = marcato allungamento
APCR = Test di Resistenza alla proteina C attivata; FV= Fattore V; FXa = Fattore X attivato; LAC = Lupus Anticoagulant; TT = Tempo di Trombina





3. Quando eseguire i test dell'emostasi in pazienti in terapia anticoagulante

Poiché le interferenze delle terapie anticoagulanti sui test dell'emostasi sono numerose e la possibilità di errori diagnostici (false-negatività e/o false-positività) è elevata e dipende da molti elementi (tipo di farmaco, posologia, tempo intercorso tra il momento del prelievo e l'ultima somministrazione/assunzione, tipo di test (coagulativo, cromogenico, immunologico) e reagente commerciale utilizzati dal laboratorio) si raccomanda di richiedere i test solo:

- Dopo 20 giorni dalla sospensione della terapia farmaci anti vitamina K
- Dopo almeno 48 ore dalla sospensione di eparina e derivati
- Dopo 4-5 giorni dalla sospensione dei DOAC

Nel caso sia indispensabile richiedere i test, il passaggio temporaneo all'eparina a basso peso molecolare potrebbe rappresentare una valida soluzione perchè questo è il farmaco che interferisce in misura minore sul risultato dei test. Nel caso dei DOAC una alternativa può essere quella di eseguire il prelievo al punto di valle (subito prima della successiva assunzione del farmaco), meglio se dopo sospensione dell'assunzione di una o due dosi, per i farmaci che vengono assunti una o due volte al giorno rispettivamente.

Nel caso in cui i test vengano richiesti senza sospendere la terapia anticoagulante si raccomanda di comunicare al laboratorio il tipo di terapia cui il paziente è sottoposto, il dosaggio e il momento dell'ultima somministrazione/assunzione rispetto al momento del prelievo. In queste circostanze, si raccomanda, comunque di interpretare con molta cautela i risultati ottenuti.

