

Il laboratorio: cosa i clinici devono sapere

Cristina Legnani

**Laboratorio Specialistico di Coagulazione
UO Angiologia e Malattie della Coagulazione
Policlinico S. Orsola – Malpighi, Bologna**

Il laboratorio: cosa i clinici devono sapere

- In quali condizioni è indicato un controllo di laboratorio dei DOA
- Quali test richiedere per il controllo di laboratorio
- Problemi relativi all'uso dei test globali (PT e aPTT)
- Interferenze su altri test

Condizioni nelle quali è indicato un controllo di laboratorio dei DOA

- Presenza di eventi avversi (emorragia o trombosi)
- Chirurgia o manovre invasive (in emergenza e non)
- Trombolisi
- Sovradosaggio
- Pazienti sotto- o sovra-peso, pazienti molto anziani
- Insufficienza renale e/o alter. funzionalità epatica
- Sospetta o nota interazione con altri farmaci
- Uso di antidoti

Il laboratorio: cosa i clinici devono sapere

- In quali condizioni è indicato un controllo di laboratorio dei DOA
- Quali test richiedere per il controllo di laboratorio
- Problemi relativi all'uso dei test globali (PT e aPTT)
- Interferenze su altri test

Il laboratorio: cosa i clinici devono sapere

Il controllo va eseguito con test specifici

- Dosaggio cromogenico attività anti Xa (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban)
- Tempo trombina diluito, Ecarin clotting time, dosaggio cromogenico attività anti IIa (Dabigatran)

Misura dell'attività degli anticoagulanti orali diretti: Test specifici

Vantaggi	Svantaggi
<ul style="list-style-type: none">• Specifici (risultati espressi in ng/ml)• Sensibili (< 10-20 ng/ml)• Risultati non reagente dipendenti• Dose/risposta lineare	<ul style="list-style-type: none">• Costosi• Lunghi tempi di esecuzione• Complessi• Alti CV%• Non disponibili in tutti i labs

Dabigatran Assays

Sample	n	Median (ng/ml)	Range (ng/ml)	CV (%)
S14:11	45*	34.0	5.0-75.09	38.7
S14:13	49	158.5	80.0-249.6	19.1

Rivaroxaban Assays

Sample	n	Median (ng/ml)	Range (ng/ml)	CV (%)
S14:15	53**	37.0	12.9-80.0	37.8
S14:16	55	140.3	94.0-473.0	33.7

Apixaban Assays

Sample	n	Median (ng/ml)	Range (ng/ml)	CV (%)
S14:18	24	45.55	20.8-69.49	22.2
S14:19	24	179.5	131.4-220.9	11.1

Dabigatran Assay

	DOAC 15:01				DOAC 15:02			
	n	Median	CV	Range	n	Median	CV	Range
Overall	56	92.0	15.1	48-125	55	154.0	16.7	101-295

Rivaroxaban Assay

	DOAC 15:03				DOAC 15:04			
	n	Median	CV	Range	n	Median	CV	Range
Overall	68	140.7	55.1 (16.5)	60-827.6	68	140.0	18.2	88-249

Apixaban Assay

	DOAC 15:05				DOAC 15:06			
	n	Median	CV	Range	n	Median	CV	Range
Overall	47	167.0	20.4	35.9-260	47	44.9	45.2	0-155.2

D-DIMER ASSAY

Table 10. Quantitative Results D-Dimer Kit	Total n	Median ng/ml	CV (%)	Range ng/ml
Overall (ng/ml) non-FEU	343	115	32.2 (34.5)	30.0 - 350.0
Overall (ng/ml) FEU	352	300	25.8 (38.2)	10.0 - 2030.0

Il laboratorio: cosa i clinici devono sapere

- In quali condizioni è indicato un controllo di laboratorio dei DOA
- Quali test richiedere per il controllo di laboratorio
- Problemi relativi all'uso dei test globali (PT e aPTT)
- Interferenze su altri test

Misura dell'attività degli anticoagulanti orali diretti: PT - aPTT

Vantaggi

- Semplici
- Rapidi
- Poco costosi
- Bassi CV%
- Disponibili in tutti i labs

Svantaggi

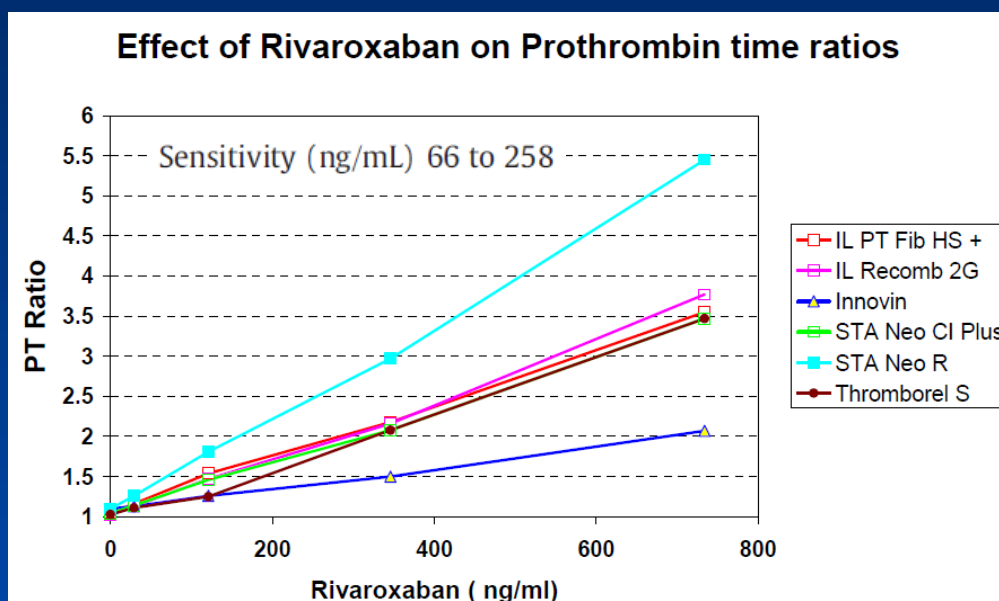
- Risultati reagente dipendenti
- Poco sensibili (a volte normali in presenza di concentrazioni rilevanti del farmaco)
- Poco specifici (spesso alterati per altre cause)

UK NEQAS

UK NEQAS FOR BLOOD COAGULATION
UK NATIONAL EXTERNAL QUALITY ASSESSMENT SCHEMES

RIVAROXABAN SUPPLEMENTARY EXERCISE September 2014

Plot of median PT ratio against Rivaroxaban concentration for reagents used by >20 centres



Valori attesi (Rivaroxaban 20 mg od): valle = 12-137 ng/ml; picco: 184-343 ng/ml

ANTICOAGULAZIONE:

attualità cliniche, di laboratorio e aspetti sociali

BOLOGNA, 21-22 GENNAIO 2016

RIVAROXABAN SUPPLEMENTARY EXERCISE September 2014

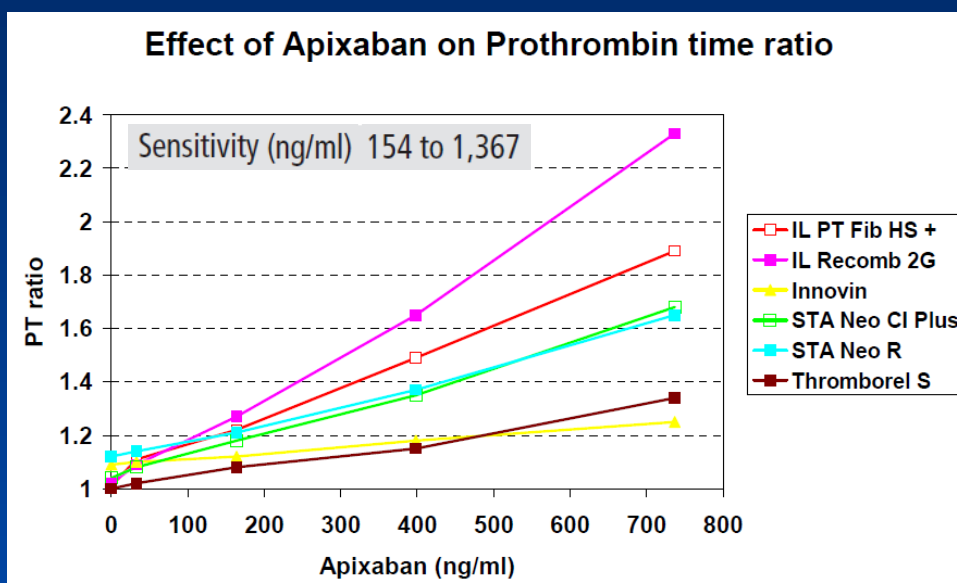
Plot of median PT ratio against Rivaroxaban concentration for reagents used by >20 centres

Table 5. S14:04 (246 ng/ml)	n	Median Ratio	CV (%)
IL HemosIL PT-FIB HS Plus	31	2.18	12.9%
IL HemosIL Recombiplastin 2G	210	2.16	8.8%
Siemens Innovin	292	1.5	7.1%
Siemens Thromborel S	22	1.60	5.6%
STA Neoplastin CI Plus	43	2.08	12.5%
STA Neoplastin R	38	2.97	4.1%

Rivaroxaban 246 ng/ml => PT ratio 1.50 – 2.97

APIXABAN SUPPLEMENTARY EXERCISE September 2014

Plot of median PT ratio against Apixaban concentration for reagents used by >20 centres



Valori attesi (Apixaban 5 mg bid): valle = 22-352 ng/ml; picco: 52-486 ng/ml

APIXABAN SUPPLEMENTARY EXERCISE September 2014

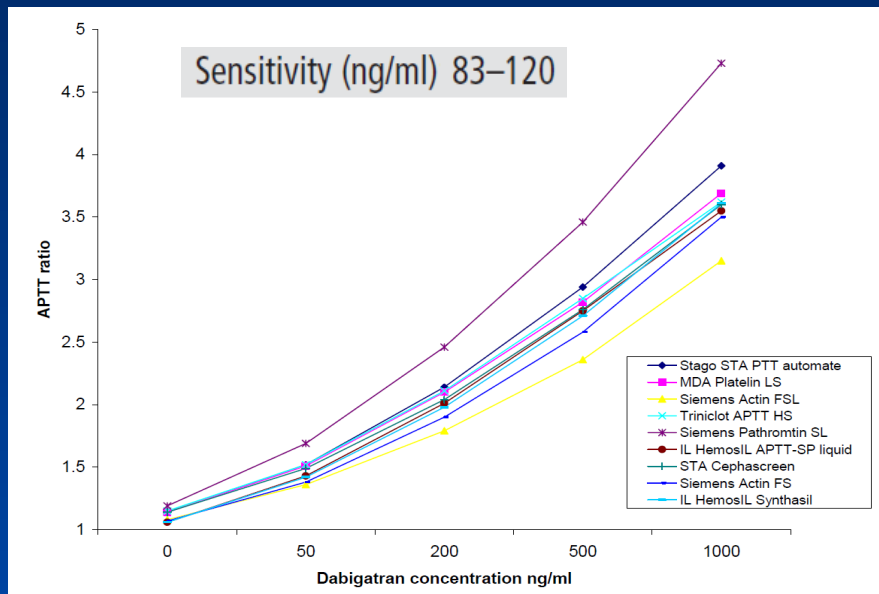
Plot of median PT ratio against Apixaban concentration for reagents used by >20 centres

Table 4. S14:08 (164 ng/ml Apixaban)	n	Median Ratio	CV (%)
IL HemosIL PT-FIB HS Plus	31	1.22	8.8%
IL HemosIL Recombiplastin 2G	210	1.27	8.6%
Siemens Innovin	292	1.12	5.6%
Siemens Thromborel S	22	1.08	7.9%
STA Neoplastin CI Plus	43	1.18	4.9%
STA Neoplastin R	38	1.21	4.6%

Apixaban 164 ng/ml => PT ratio 1.08 – 1.27

DABIGATRAN SUPPLEMENTARY EXERCISE APRIL 2012

Plot of median APTT ratio against Dabigatran concentration for reagents used by >10 centres



Valori attesi (Dabigatran 150 mg bid): valle = 40-215 ng/ml; picco: 74-383 ng/ml

DABIGATRAN SUPPLEMENTARY EXERCISE APRIL 2012

Plot of median APTT ratio against Dabigatran concentration for reagents used by >10 centres

Table 10. S12:03 (155ng/ml)	n	Median Ratio	CV (%)
IL HemosIL APTT-SP liquid	32	2.01	6.2
IL HemosIL Synthasil	188	1.98	5.8
MDA Platelin LS	14	2.10	4.0
Siemens Actin FS	176	1.90	5.2
Siemens Actin FSL	15	1.79	8.1
Siemens Pathromtin SL	23	2.46	4.0
STA Cephascreen	43	2.04	4.0
Stago STA PTT automate	12	2.14	4.2
Triniclot APTT HS	20	2.11	7.5

Dabigatran 155 ng/ml => aPTT ratio 1.79 – 2.46

POOR RELIABILITY OF COAGULATION SCREENING TEST IN PATIENTS TREATED WITH DIRECT ORAL ANTICOAGULANTS: A MULTICENTER OBSERVATIONAL STUDY

Sophie Testa^{*}, Cristina Legnani[†], Armando Tripodi[‡], Oriana Paoletti[§], Vittorio Pengo[§], Rosanna Abbate[¶], Claudia Dellanoce^{*}, Paolo Carraro[#], Michela Cini[†], Rita Paniccia[¶], Daniela Poli[¶], Gualtiero Palareti^{**} for the START-Laboratory Register

aPTT normale	33/391
Dabigatran > 50 ng/ml	(8.4%)
PT normale	46/329
Rivaroxaban > 50 ng/ml	(14.0%)
PT normale	104/248
Apixaban > 50 ng/ml	(41.9%)
aPTT alterato	37/85
Dabigatran ≤ 50 ng/ml	(43.5%)
PT alterato	26/199
Rivaroxaban ≤ 50 ng/ml	(13.1%)
PT alterato	1/12
Apixaban ≤ 50 ng/ml	(8.3%)

Il laboratorio: cosa i clinici devono sapere

- In quali condizioni è indicato un controllo di laboratorio dei DOA
- Quali test richiedere per il controllo di laboratorio
- Problemi relativi all'uso dei test globali (PT e aPTT)
- Interferenze su altri test

Influence of DOAC on coagulation assays and methods for monitoring DOAC

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
PT	↑	↑↑↑	↑
aPTT	↑↑↑	↑↑	↑
Thrombin time	↑↑↑↑↑	–	–
Fibrinogen			
Claus method	↓(↓)	–	–
Derived Fibrinogen	(↑)	↑	(↑)
Intrinsic coagulation factors VIII, IX, XI, XII (if based on aPTT)	↓↓	↓	↓
Extrinsic coagulation factors II, V, VII, X (if based on PT)	↓	↓↓	↓↓
Factor XIII			
Photometric	↓↓	–	–
Immunologic	–	–	–
Antithrombin			
Factor Xa-based assay	–	↑	↑
Factor IIa-based assay	↑	–	–
Protein S (clotting)	↑↑	↑↑	↑
Free Protein S antigen (immunologic)	–	–	–
Protein C (clotting)	↑↑	↑	↑
(chromogenic)	–	–	–
Diluted Russel's Viper Venom – test	↑	↑↑↑	↑↑
Activated Protein C-Ratio (based on aPTT-assay)	↑↑	↑	↑

Int. Jnl. Lab. Hem. 2014, **36**, 261–268

The Effect of Dabigatran on Select Specialty Coagulation Assays

Dorothy M. Adcock, MD,¹ Robert Gosselin, CLS,² Steve Kitchen, PhD,³ and Denis M. Dwyre, MD²

Am J Clin Pathol 2013;139:102-109

Table 2 Effect of Dabigatran on Factor VIII Bethesda Assay

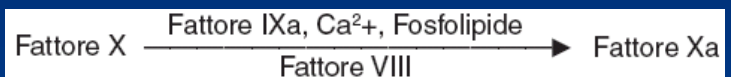
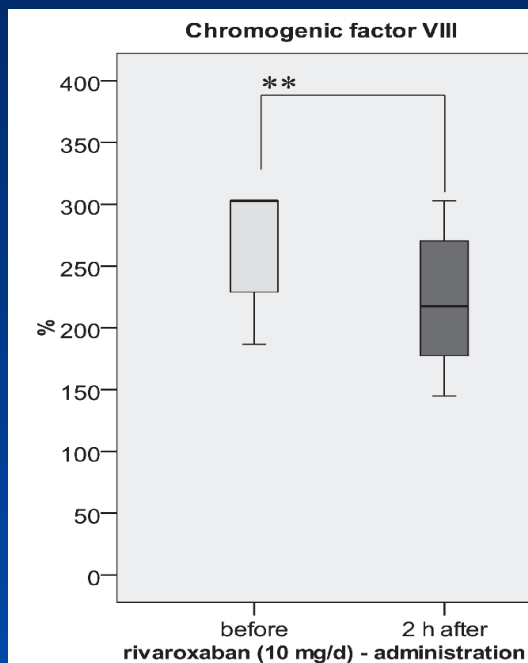
Dabigatran Concentration, ng/mL	Recovered Mean Factor VIII Activity, %	Bethesda Units		
		1:1 ^a	1:5 ^a	1:10 ^a
0	>100	0	0	0
25	>100	0	0	0
50	>100	0	0	0
75	>100	0	0	0
100	>100	0	0	0
125	>100	0	0	0
150	90	<0.3	0	0
200	72	0.3	<0.3	<0.3
300	50	1.0	6.3	11.2
400	35	1.6	6.7	11.8
500	18	2.5	5.9	12.6

Nessun dato per Rivaroxaban e Apixaban

Ex vivo effects of low-dose rivaroxaban on specific coagulation assays and coagulation factor activities in patients under real life conditions

Helen Mani; Christian Hesse; Gertrud Stratmann; Edelgard Lindhoff-Last

Thromb Haemost 2013; 109: 127-136



Nessuna interferenza per Dabigatran
Nessun dato per Apixaban

ANTICOAGULAZIONE:

attualità cliniche, di laboratorio e aspetti sociali

BOLOGNA, 21-22 GENNAIO 2016

Main considerable factors for correct laboratory test interpretation under DOA treatment

Helen Mani* and Edelgard Lindhoff-Last

Thrombosis Journal 2013, **11**:22

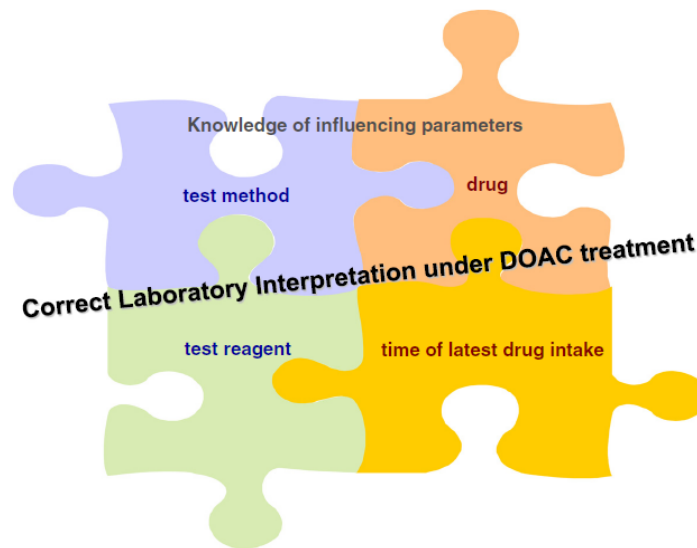


Figure 2 The four main considerable factors for correct laboratory test interpretation under DOA treatment.