

RACCOMANDAZIONI E LINEE GUIDA

Consenso sulla diagnostica di laboratorio per i pazienti in trattamento con farmaci anticoagulanti ad azione diretta

Sottoscritto dalla Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi (SISSET), dalla Federazione Centri per la diagnosi della trombosi e la Sorveglianza delle terapie Antitrombotiche (FCSA), dalla Società Italiana di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica (SIBioC) e dalla Società Italiana di Patologia Clinica e Medicina di Laboratorio (SIPMeL)

Consensus on laboratory testing for patients on direct oral anticoagulants

Endorsed by the Italian Society on Thrombosis and Hemostasis (Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi, SISSET), the Italian Federation of Thrombosis Centres (Federazione Centri per la diagnosi della trombosi e la Sorveglianza delle terapie Antitrombotiche, FCSA), the Italian Society of Clinical Biochemistry and Clinical Molecular Biology (Società Italiana di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica, SIBioC) and the Italian Society of Clinical Pathology and Laboratory Medicine (Società Italiana di Patologia Clinica e Medicina di Laboratorio, SIPMeL)

Oriana PAOLETTI ¹, Cristina LEGNANI ², Giuliana MARTINI ³, Michele BERTINI ⁴, Pierfrancesco AGOSTINI ⁵, Francesco BONDANINI ⁶, Maria R. COZZI ⁷, Marta S.A. DEMICHELI ⁸, Giovina DI FELICE ⁹, Cristina NOVEMBRINO ¹⁰, Simona PEDRINI ¹¹, Lucia RUOCCO ¹², Agostino STEFFAN ⁷, Lucia TERZUOLI ¹³, Sophie TESTA ¹ *

¹Centro Emostasi e Trombosi, Dipartimento di Medicina di Laboratorio, ASST Cremona, Cremona, Italia; ²Fondazione Arianna Anticoagulazione, Bologna, Italia; ³Centro Emostasi, Laboratorio, Spedali Civili, Brescia, Italia; ⁴UOC di Patologia Clinica e Ambulatorio per lo studio della Trombofilia, Ospedale S. Filippo Neri, ASL Roma1, Roma, Italia; ⁵UOC Patologia Clinica, PO San Paolo, Asl Bari, Bari, Italia; ⁶UOC Biochimica Clinica, Ospedale Sandro Pertini, ASL Roma2, Roma, Italia; ⁷Immunopatologia e Biomarcatori Oncologici, IRCCS Centro di Riferimento Oncologico, Aviano (PN), Italia; ⁸Laboratorio Malattie Emorragiche e Trombotiche, Laboratorio Analisi, Azienda Ospedaliera SS Antonio e Biagio e C. Arrigo, Alessandria, Italia; ⁹Laboratorio Analisi Roma, IRCCS Ospedale Bambino Gesù, Roma, Italia; ¹⁰Centro Emofilia e Trombosi Angelo Bianchi Bonomi, e Laboratorio Centrale Analisi Chimico Cliniche e Microbiologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, Italia; ¹¹Servizio di Medicina di Laboratorio, Istituto Ospedaliero, Fondazione Poliambulanza, Brescia, Italia; ¹²Ambulatorio Antitrombosi, UO Laboratorio Analisi Cliniche, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa, Italia; ¹³Dipartimento Biotecnologie Mediche, Università degli Studi di Siena, Siena, Italia

*Autore di contatto: Sophie Testa, Centro Emostasi e Trombosi, Dipartimento di Medicina di Laboratorio, ASST-Cremona, Cremona, Italia.
E-mail: s.testa@asst-cremona.it

RIASSUNTO

I farmaci anticoagulanti orali ad azione diretta (*direct oral anticoagulants*, DOAC) rappresentano una nuova classe di farmaci anticoagulanti orali che, a differenza degli antagonisti della vitamina K (AVK), agiscono direttamente inibendo un singolo fattore della coagulazione. Questi farmaci hanno mostrato pari efficacia e sicurezza rispetto ai farmaci AVK nel trattamento e prevenzione del tromboembolismo venoso e delle complicanze cardioemboliche nei pazienti affetti da fibrillazione atriale non valvolare. Sebbene i DOAC non richiedano aggiustamenti del dosaggio in base ai risultati di test di laboratorio, la misura della loro attività anticoagulante può essere necessaria in particolari situazioni cliniche. Lo scopo di questo documento è descrivere i test attualmente disponibili per la determinazione delle concentrazioni plasmatiche dei DOAC e fornire una guida sulla loro utilità nella gestione dei pazienti anticoagulati. Questo documento rappresenta un consenso tra diverse società scientifiche: Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi (SISSET), Federazione Centri per la diagnosi della trombosi e la Sorveglianza delle terapie Antitrombotiche (FCSA), Società Italiana di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica (SIBioC) e la Società Italiana di Patologia Clinica e Medicina di Laboratorio (SIPMeL).

(Per citare questo articolo: Paoletti O, Legnani C, Martini G, Bertini M, Agostini P, Bondanini F, *et al.* Consenso sulla diagnostica di laboratorio per i pazienti in trattamento con farmaci anticoagulanti ad azione diretta. Riv Ital Med Lab 2019;15:60-9. DOI: 10.23736/S1825-859X.19.00009-4)

Parole chiave: Anticoagulanti ad azione diretta; Test dell'ecarina; Tempo di trombina diluito.

ABSTRACT

Direct oral anticoagulants (DOAC) represent a new class of oral anticoagulants which, unlike vitamin K antagonists (VKA), directly inhibit a single coagulation factor. DOACs showed comparable efficacy and safety with VKA in prevention and treatment of venous thromboembolism and in the prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation. DOACs do not require dose adjustments based on laboratory tests, but their specific measurements could be necessary in specific clinical conditions. Aims of this position paper are to describe the available tests useful to measure plasma DOAC concentration and to provide indications for their use in the management of anticoagulated patients. This document represents a consensus statement of the Italian Society on Thrombosis and Hemostasis (Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi, SISSET), the Italian Federation of Thrombosis Centres (Federazione Centri per la diagnosi della trombosi e la Sorveglianza delle terapie Antitrombotiche, FCSA), the Italian Society of Clinical Biochemistry and Clinical Molecular Biology (Società Italiana di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica, SIBioC) and the Italian Society of Clinical Pathology and Laboratory Medicine (Società Italiana di Patologia Clinica e Medicina di Laboratorio, SIPMeL).

Key words: Anticoagulants; Ecarin; Thrombin time.

Introduzione

Questo documento è tratto dall'articolo "Position Paper on laboratory testing for patients on direct oral anticoagulants. A Consensus Document from the SISSET, FCSA, SIBioC and SIPMeL", pubblicato sulla rivista *Blood Transfusion* da parte di Tripodi *et al.*¹

I farmaci anticoagulanti orali ad azione diretta (DOAC) rappresentano una nuova classe di farmaci anticoagulanti orali che, a differenza degli antagonisti della vitamina K (VKA), sono diretti contro un singolo fattore della coagulazione.² Questi farmaci hanno mostrato, nei trial clinici randomizzati di confronto con i farmaci VKA condotti nell'ultimo decennio, pari efficacia e sicurezza nel trattamento e prevenzione del tromboembolismo venoso (TEV) e delle complicanze cardioemboliche nei pazienti affetti da fibrillazione atriale non valvolare (FA).² Sebbene i DOAC non richiedano aggiustamenti del dosaggio in

base ai risultati di test di laboratorio, la misura della loro attività anticoagulante può essere necessaria in particolari situazioni cliniche.

La spettrometria e la cromatografia liquida rappresentano i test di riferimento per determinare le concentrazioni plasmatiche dei DOAC, ma tali tecniche sono difficilmente implementabili nei laboratori generali. Invece negli ultimi anni, sono stati messi a punto e sono facilmente eseguibili test specifici quali tempo di trombina diluito (dTT), l'attività anti-FIIa, il tempo di ecarina o l'attività anti-FXa (anti-FXa).

Lo scopo di questo documento è descrivere i test attualmente disponibili per la determinazione delle concentrazioni plasmatiche dei DOAC e fornire una guida sulla loro utilità nella gestione dei pazienti anticoagulati. Questo documento rappresenta un consenso tra diverse società scientifiche: Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi (SISSET), Federazione Centri per la diagno-

si della trombosi e la Sorveglianza delle terapie Antitrombotiche (FCSA), Società Italiana di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica (SIBioC) e la Società Italiana di Patologia Clinica e Medicina di Laboratorio (SIPMeL).¹

I farmaci

I DOAC attualmente autorizzati nella maggior parte dei paesi occidentali comprendono il dabigatran (Pradaxa), profarmaco convertito durante l'assorbimento nella molecola attiva diretta contro la trombina (FII), sia libera che legata al trombo, il rivaroxaban (Xarelto), l'apixaban (Eliquis) e l'edoxaban (Lixiana) che sono inibitori diretti del Fattore Xa. Le principali caratteristiche di questi farmaci sono riportate nella Tabella I.

I test globali: tempo di protrombina, tempo di tromboplastina parziale attivato, tempo di trombina

Tempo di protrombina

Il tempo di protrombina (PT), è un test di screening della coagulazione che misura il tempo (espresso in secondi) che il plasma impiega a coagulare dopo attivazione con tromboplastina tissutale e calcio cloruro. È un test globale sensibile ai fattori VII, X, V, II e al fibrinogeno e può risultare allungato anche per la presenza di anticorpi circolanti (es. anticoagulante lupico), alte concentrazioni di eparina non frazionata o severa carenza di vitamina K e, conseguentemente, di Fattori vitamina K dipendenti. Anche i DOAC, sia diretti contro il FXa o FIIa possono provocarne l'allungamento. Il PT può essere determinato utilizzando una grande varietà di tromboplastine commerciali che, per la natura del fattore tissutale (di diversa provenienza: coniglio, cervello o placenta umana) e la composizione dei fosfolipidi possono presentare una differente sensibilità ai DOAC così come ai VKA.

Le conseguenze derivanti da tali osservazioni sono le seguenti:

- le informazioni derivate dal test nei pazienti in trattamento con DOAC, utilizzando una determinata tromboplastina, non possono essere generalizzate ad altre trombo-

boplastine anche se presentano la stessa origine (estratte o ricombinanti);

- l'espressione del PT in INR (ratio internazionale normalizzato), sviluppato e validato per i pazienti in trattamento con VKA non è necessariamente valido per i pazienti trattati con DOAC. Sono state proposte specifiche calibrizioni per il PT espresso come INR validato per il rivaroxaban ma non ancora implementate;^{3,4}
- se si utilizza il PT per i pazienti in DOAC i risultati dovrebbero essere espressi come tempo di coagulazione o rapporto tra il tempo di coagulazione del plasma del paziente rispetto a quello di un plasma normale;
- quando si interpreta il risultato del PT nei pazienti trattati con DOAC si deve tenere presente che il test potrebbe essere prolungato per difetti della coagulazione differenti da quelli provocati dal farmaco assunto dal paziente.

Tempo di tromboplastina parziale attivato

Il tempo di tromboplastina parziale attivato (aPTT) è il test di base della coagulazione che misura il tempo (espresso in secondi) che il plasma richiede per coagulare, dopo aggiunta di un attivatore della fase di contatto (silice, kaolino, acido ellagico), fosfolipidi come sostituti delle piastre e calcio cloruro.

È un test globale sensibile a tutti i fattori della coagulazione, a eccezione del Fattore VII e XIII, ed è spesso prolungato in caso di carenza di fattori, in presenza di anticoagulanti circolanti (es. anticoagulante lupico), eparina non frazionata e meno frequentemente eparina a basso peso molecolare. Sulla base di quanto precedentemente descritto, l'aPTT può essere prolungato da tutti i DOAC, diretti sia contro il Fattore Xa o la trombina, ma anche da altri difetti. Come per il PT anche per l'aPTT sono disponibili numerosi reagenti commerciali che, per la natura dei reattivi e la composizione dei fosfolipidi presentano una diversa sensibilità ai DOAC.⁵⁻¹¹ Inoltre un test aPTT normale o accorciato per la presenza di alti livelli di Fattore VIII o per altre cause potrebbe attenuare o mascherare l'effetto dei DOAC. Si possono pertanto trarre le seguenti osservazioni:

- i risultati ottenuti utilizzando un determinato reagen-

TABELLA I.—Principali caratteristiche dei DOAC attualmente autorizzati.

Farmaco	Dosaggio	Eliminazione	Tempo al picco	Tempo a valle
Dabigatran	150 o 110 b.d.	Renale (80%)	Circa 2 ore	Circa 12 ore
Rivaroxaban	20 o 15 o.d.	Renale (33%) e/o epatica	Circa 2 ore	Circa 24 ore
Apixaban	5 o 2,5 b.d.	Renale (27%) e/o epatica	Circa 2 ore	Circa 12 ore
Edoxaban	60 o 30 b.d.	Renale (50%) e/o epatica	Circa 2 ore	Circa 24 ore

te aPTT nei pazienti trattati con DOAC non possono essere generalizzati ad altri reagenti, anche se della stessa origine;

- nei pazienti trattati con DOAC i risultati dovrebbero essere espressi come rapporto tra il tempo di coagulazione del plasma del paziente e quello di un plasma normale;
- nell'interpretazione dei risultati bisogna considerare che il test potrebbe essere allungato anche per altri difetti della coagulazione.

Tempo di trombina

Il tempo di trombina (TT) è un test di base che misura il tempo (in secondi) che impiega il plasma a coagulare dopo attivazione con aggiunta di trombina e calcio cloruro. È un test globale sensibile al fibrinogeno (sia in caso di ipo- che di disfibrinogenemia) e alla presenza di inibitori della formazione di fibrina. È allungato dalla presenza di eparina non frazionata e da tutti i farmaci che hanno come target la trombina (es. argatroban, irudina, dabigatran)¹² ma anche da altri difetti. Anche per la misura del tempo di trombina è disponibile una varietà di reagenti commerciali che a causa della loro origine (umana o bovina) e della concentrazione di trombina mostrano una diversa sensibilità agli inibitori della trombina. Anche per il TT si possono pertanto trarre le seguenti osservazioni:

- i risultati ottenuti utilizzando un determinato TT nei pazienti trattati con inibitori della trombina non possono essere generalizzati ad altri reagenti, anche se della stessa origine;
- i risultati del TT dovrebbero essere espressi come rapporto tra il tempo di coagulazione del plasma del paziente rispetto a quello di un plasma normale;
- nell'interpretazione dei risultati bisogna considerare che il test potrebbe essere allungato anche per altri difetti della coagulazione.

Test specifici

Sono disponibili test specifici utili a determinare le concentrazioni plasmatiche dei DOAC.

Tempo di trombina diluito

Il tempo di trombina diluito (dT_T) presenta le stesse caratteristiche del TT ma il plasma del paziente viene diluito con un pool di plasma normale al fine di ridurre l'eccessiva sensibilità del test agli inibitori della trombina (in particolare il dabigatran).¹³ Il dT_T può essere facilmente messo a punto su coagulometri automatizzati ed essere eseguito anche in urgenza. I risultati possono essere espressi in

ng/mL, mediante interpolazione del risultato del paziente su una curva dose-risposta ottenuta utilizzando plasmi calibranti a concentrazioni note del farmaco testato. Sono disponibili in commercio calibratori certificati e specifici controlli per il dabigatran.

Dosaggio dabigatran: test cromogenico

Si tratta di un test cromogenico che riflette la capacità del plasma di inibire la trombina (IIa). Viene eseguito miscelando una determinata quantità del plasma del paziente con una quantità in eccesso di trombina (IIa). La trombina residua viene poi misurata utilizzando un substrato cromogenico sintetico, specifico per la trombina. Minore è la quantità residua di trombina maggiore sarà la concentrazione del farmaco. Tale test può essere eseguito anche in urgenza e i risultati possono essere espressi in ng/mL mediante interpolazione del risultato del paziente su una curva dose-risposta ottenuta utilizzando plasmi calibranti a concentrazioni note del farmaco testato. Calibratori e controlli specifici per dabigatran sono disponibili in commercio.

Dosaggio dabigatran: test all'ecarina

L'ecarina è un estratto di veleno di vipera in grado di convertire direttamente la protrombina (FII) in meizo-trombina, saltando la cascata coagulativa a monte della protrombina. Sono disponibili due versioni del test.¹⁴ Nella prima l'ecarina è mescolata con il plasma del paziente e la meizo-trombina generata è misurata utilizzando un substrato cromogenico specifico, esprimendo di conseguenza l'attività cromogenica. Nella seconda versione la meizo-trombina che si genera viene misurata registrando il tempo di coagulazione della miscela. Sia l'attività cromogenica che la valutazione del tempo di coagulazione riflettono la concentrazione del farmaco in esame. I risultati possono essere espressi come ng/mL mediante interpolazione dei dati su una curva dose-risposta e possono essere eseguiti anche in urgenza. Calibratori plasmatici specifici per il dabigatran sono disponibili in commercio e possono essere utilizzati per preparare curve di calibrazione localmente.

Dosaggio dei farmaci ad attività anti-FXa (apixaban, edoxaban, rivaroxaban): test cromogenico

Si tratta di un test cromogenico che riflette la capacità del plasma di inibire il FXa.¹⁵ Viene eseguito miscelando una determinata quantità del plasma del paziente con una quantità in eccesso di FXa.

Il FXa residuo viene poi misurato utilizzando un sub-

strato cromogenico sintetico specifico. Minore è la quantità residua di FXa maggiore sarà la concentrazione del farmaco. Tale test può essere eseguito anche in urgenza e i risultati possono essere espressi in ng/mL mediante interpolazione dell'attività cromogenica del paziente su una curva dose-risposta ottenuta utilizzando plasmi calibranti a concentrazioni note del farmaco in esame. Calibratori e controlli plasmatici specifici per rivaroxaban, apixaban e edoxaban sono disponibili in commercio e possono essere utilizzati per la misura dei rispettivi farmaci.

Test di identificazione del tipo di farmaco anticoagulante

È estremamente importante per i clinici, soprattutto nei dipartimenti d'emergenza, sapere quale farmaco anticoagulante è stato assunto dal paziente, soprattutto in caso si renda necessaria un'immediata neutralizzazione dell'attività anticoagulante (con antidoti o concentrati di fattori). Questo aspetto è particolarmente critico in caso di pazienti non coscienti o che non ricordino il tipo di farmaco assunto, in assenza di una documentazione sanitaria. Questo aspetto assumerà una sempre maggior rilevanza, in considerazione del costante incremento del numero di pazienti trattati e di molecole in uso.

È auspicabile che si rendano disponibili test semplici, da poter eseguire al letto del paziente per supportare i clinici nelle scelte terapeutiche in condizioni di emergenza.¹⁶

Raccomandazioni

In base all'esperienza finora accumulata possono essere fatte le seguenti raccomandazioni:

- se possibile evitare di utilizzare PT e aPTT come test per valutare l'attività anticoagulante dei DOAC. I risultati di questi test possono essere alterati da altre condizioni rispetto all'effetto farmacologico dei DOAC, causando errate interpretazioni.^{3, 5-11, 17} Può accadere, infatti, (a seconda dei reagenti utilizzati) che i test risultino entro i limiti della norma pur in presenza di concentrazioni plasmatiche di farmaco clinicamente significative o, al contrario, che i test

risultino alterati in presenza di concentrazioni relativamente basse.¹¹ Il PT (se misurato utilizzando alcune tromboplastine) è più sensibile al rivaroxaban rispetto a dabigatran, apixaban o edoxaban. Il PTT (se misurato con alcuni reagenti) è più sensibile a dabigatran e molto meno a rivaroxaban, apixaban o edoxaban. Pertanto, ciascun laboratorio dovrebbe valutare la sensibilità ai DOAC dei reagenti in uso, utilizzando calibratori certificati per ogni molecola;

- il dTT e il test cromogenico anti-FIIa rappresentano i test di scelta per misurare la concentrazione plasmatica di dabigatran, che deve essere espressa in ng/mL;

- in considerazione dell'eccessiva sensibilità al dabigatran,¹² un TT nella norma può essere utile per escludere la presenza di concentrazioni di dabigatran clinicamente significative, sebbene un TT ratio significativamente prolungato (=7,0) sia stato osservato per concentrazioni relativamente basse di dabigatran;

- il test cromogenico anti-FXa è il test di scelta per misurare le concentrazioni plasmatiche dei farmaci anti-FXa, rivaroxaban, apixaban o edoxaban. Un'attività anti-FXa non rilevabile probabilmente esclude la presenza di concentrazioni clinicamente rilevanti di farmaco (Tabella II).

Situazioni nelle quali è utile utilizzare i test

I DOAC sono farmaci che non richiedono aggiustamenti posologici sulla base dei risultati dei test di laboratorio. Questo fatto ha probabilmente scoraggiato molti laboratori, fino a poco tempo fa, dall'implementare test specifici in questo ambito. In ogni caso sta aumentando il consenso tra gli esperti sull'utilità di valutare, mediante test di laboratorio, l'attività anticoagulante dei DOAC in determinate circostanze¹⁸⁻²¹ e le società scientifiche hanno fornito raccomandazioni in tal senso.¹⁹⁻²¹ Le considerazioni seguenti, in assenza di studi prospettici randomizzati e controllati, si basano su limitate evidenze della letteratura scientifica e sul parere di esperti:

- test specifici per i DOAC dovrebbero essere urgentemente messi a punto in tutti i laboratori clinici;²²
- le autorità regolatorie dovrebbero urgentemente ap-

TABELLA II.—Raccomandazioni sui test che devono essere utilizzati per i DOAC.

Farmaco	PT	aPTT	TT	dTT	Ecarina	Anti-FXa
Dabigatran	^a No	^b No	^c Si	Si	^d Si	No
Rivaroxaban	^e No	^f No	No	No	No	Si
Apixaban	^f No	^f No	No	No	No	Si
Edoxaban	^f No	^f No	No	No	No	Si

^APoco sensibile alle concentrazioni di farmaco e reagente-dipendente; ^bsensibile alle concentrazioni di farmaco e reagente-dipendente; ^ceccessivamente sensibile. Se normale esclude significativi livelli circolanti di farmaco; ^dcoagulativo o cromogenico; ^emoderatamente sensibile alle concentrazioni di farmaco ma reagente-dipendente; ^fscarsamente sensibile alle concentrazioni di farmaco e reagente-dipendente

provare il loro utilizzo per la gestione dei pazienti in trattamento con DOAC, soprattutto in particolari condizioni;²²

- linee guida riferite a come e quando misurare i DOAC dovrebbero essere urgentemente implementate in tutti gli ospedali.

In questo documento viene esaminata la potenziale utilità dei test.

Inizio del trattamento

Una valutazione di parametri di laboratorio di base (esame emocromocitometrico, PT, aPTT, funzionalità epatica e una stima della clearance della creatinina)²³ è indispensabile prima di iniziare un qualsiasi trattamento anticoagulante.

Chirurgia o procedure chirurgiche o invasive

Caratteristiche dei DOAC sono la rapida azione e la breve emivita. Pertanto la sospensione del trattamento pochi giorni prima di un intervento (chiamata strategia “farmacocinetica”) dovrebbe limitare la probabilità di avere in circolo un eccesso di farmaco, tale da aumentare il rischio di sanguinamento. Questa strategia, per essere sicura, richiede la valutazione del rischio di sanguinamento associato all’intervento e l’accurata conoscenza del tempo di assunzione dell’ultima dose e dell’assorbimento gastrointestinale. Inoltre, dal momento che l’eliminazione dei DOAC (specialmente dabigatran) è principalmente dipendente dalla funzione renale, tale strategia si basa sulla valutazione della clearance della creatinina (CrCl).²³ Poiché la CrCl, in particolare nella popolazione anziana, può variare in modo imprevedibile, la sua valutazione dovrebbe essere fatta poco tempo prima della procedura e tuttavia darebbe solo un’indicazione surrogata dei livelli di farmaco circolante residuo. Inoltre la CrCl può non essere correlata con la concentrazione plasmatica dei DOAC.²⁴ I test specifici per valutare l’attività anticoagulante dei DOAC rappresentano invece un indicatore diretto e importante della concentrazione residua di farmaco (“strategia di laboratorio o farmacodinamica”).²⁵⁻²⁷ Vi sono opinioni favorevoli verso entrambe le strategie ma mancano studi conclusivi in questo ambito.²⁵⁻²⁸ Uno studio canadese ha mostrato che l’80% dei pazienti in trattamento con dabigatran, sottoposti a procedure chirurgiche o invasive, che aveva sospeso il farmaco pochi giorni prima con un protocollo standardizzato, presentava valori di aPTT nel range di normalità o livelli plasmatici di farmaco (misurati con dTT) trascurabili.²⁹ Lo studio era comunque sottodimensionato per stimare il rischio di emorragia postoperatoria. Gli autori hanno concluso che la “strategia farmacocine-

tica” è convincente e non rischiosa per i pazienti.²⁹ Comunque, in questo studio, il 20% dei pazienti presentavano rilevanti concentrazioni plasmatiche di farmaco al momento della procedura invasiva. Inoltre vi sono argomenti contro la “strategia di laboratorio” dal momento che i livelli plasmatici di “allarme” non sono ancora stati determinati. È comunque ragionevole considerare che i valori di cut off per l’intervento possano essere inferiori al limite più basso di rilevazione della maggior parte dei sistemi analitici (30-40 mg/mL). Inoltre il tempo di esecuzione di tali test dovrebbe essere rapido affinché il test risulti utile. Tutti i test specifici per i DOAC sono relativamente semplici e rapidi da eseguire fornendo risultati in circa 30 minuti.

Trombolisi

Si stima che circa il 2% dei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare, in trattamento con i DOAC, possa andare incontro, ogni anno, a uno stroke ischemico acuto che richiederebbe una terapia trombolitica. La terapia trombolitica è noto essere associata a un rischio di emorragia intracranica 5 volte maggiore.³⁰ I test di laboratorio per i DOAC identificherebbero quei pazienti nei quali il rischio di sanguinamento risulterebbe maggiore rispetto ai benefici del trattamento, indicando i pazienti in cui la terapia trombolitica è controindicata.

Complicanze emorragiche e tromboemboliche

I pazienti, in corso di trattamento anticoagulante, possono sviluppare eventi avversi trombotici o emorragici. In queste occasioni è importante per il clinico conoscere i livelli del farmaco anticoagulante.

Eccesso di anticoagulazione

I test di laboratorio sono utili nel sospetto di un eccesso di anticoagulazione, anche in assenza di evidenti eventi clinici.

Utilizzo di antidoti

Idarucizumab è l’antidoto disponibile per dabigatran, mentre è in fase di commercializzazione Andexanet-alpha, l’antidoto per i farmaci ad azione anti-FXa.

Dati preliminari derivanti dai trial clinici mostrano che la somministrazione di questi agenti è efficace e sicura per i pazienti con complicanze emorragiche maggiori a rischio di vita.^{31, 32} Il protocollo adottato nei trial non includeva la misura delle concentrazioni plasmatiche dei DOAC prima della somministrazione degli antidoti. I test di laboratorio eseguiti *post-hoc* sui campioni di plasma raccolti hanno

mostrato che nel 25-30% dei pazienti i livelli plasmatici di farmaco erano relativamente bassi prima del trattamento.^{31, 32}

I test di laboratorio, se prontamente disponibili, potrebbero quindi aiutare i clinici a utilizzare gli antidoti in modo appropriato.^{33, 34}

Farmaci interferenti

Le interferenze farmacologiche per i DOAC sono meno rilevanti che per i farmaci VKA, vi sono però alcune molecole che possono interferire in modo significativo sulle concentrazioni dei DOAC.

Per alcuni farmaci non conosciamo ancora le eventuali interferenze, così come non sono noti gli effetti derivanti dall'associazione di farmaci comunemente utilizzati. Pertanto il test di laboratorio, eseguito prima e dopo pochi giorni dall'inizio di nuove terapie, potrebbe fornire importanti informazioni. Il test potrebbe essere inoltre raccomandato in caso di insorgenza di una condizione patologica acuta (es. polmonite con vomito o diarrea e conseguente disidratazione).

Soggetti sopra o sotto-peso

La strategia del "singolo dosaggio uguale per tutti" potrebbe non essere sempre valida.³⁵ Questo aspetto non è stato opportunamente considerato nei trial regolativi, dal momento che i pazienti con pesi corporei estremi sono stati esclusi.

Quindi i test di laboratorio possono essere utili per migliorare la nostra conoscenza in tale ambito.

Compliance

Il test di laboratorio potrebbe essere potenzialmente utile anche per valutare l'aderenza del paziente al trattamento anticoagulante, anche se, in considerazione della breve emivita dei DOAC, la dimenticanza di una dose pochi giorni prima del test potrebbe non essere comunque rilevata.

Tempo del prelievo

I DOAC sono caratterizzati da un rapido inizio di azione e da una breve emivita. Raggiungono i livelli di picco dopo circa 2 ore dall'ingestione e livelli basali dopo 24 o 12 ore a seconda che siano somministrati una o due volte rispettivamente. Ne deriva che l'interpretazione del test per i DOAC richieda una accurata conoscenza del tempo trascorso tra l'assunzione dell'ultima dose e il prelievo di sangue. Un altro aspetto pratico riguarda la rilevanza

clinica dei livelli di picco o di valle. Sebbene siano disponibili pochi dati, uno studio recente che ha valutato le concentrazioni di dabigatran nei pazienti arruolati nello studio RE-LY, ha mostrato che l'associazione tra gli eventi emorragici e i livelli farmacologici è più importante per i livelli basali che per quelli al picco.³⁶ Simili informazioni sono state riportate anche per edoxaban.³⁷

Espressione dei risultati

I risultati dei test dovrebbero essere espressi come concentrazione di farmaco in ng/mL. A oggi non sono noti in modo accurato i livelli plasmatici dei pazienti, determinati con i test specifici, allo steady state. Sul referto dovrebbe essere riportata la concentrazione di farmaco, informando i clinici dei valori presunti attesi nei pazienti in trattamento. Possono essere considerati, quando disponibili, i dati delle relazioni tecniche dell'EMA.³⁸⁻⁴¹ In Tabella III sono riportati i valori medi di concentrazione allo steady state attesi per dabigatran, rivaroxaban e apixaban. Dall'EMA non sono riportati dati su edoxaban,⁴¹ e quelli disponibili in letteratura sono molto limitati. Ruff *et al.*⁴² hanno riportato in un ampio studio che ha incluso 6780 pazienti del trial ENGAGE AF-TIMI, le concentrazioni attese di valle dopo somministrazione di 30 o 60 mg al giorno di edoxaban (vedi Tabella III).

Effetti dei DOAC sui principali test dell'emostasi

Oltre a influenzare variabilmente i test globali dell'emostasi (es. PT e aPTT), i DOAC possono interferire con la maggior parte dei parametri emostatici valutati come test funzionali; i test antigenici non vengono invece modificati. Questo è un aspetto estremamente importante per la corretta interpretazione dei risultati (Tabella IV).

Antitrombina

L'attività plasmatica dell'antitrombina è misurata utilizzando, come enzimi target, la trombina o il FXa. La metodica richiede l'aggiunta al plasma di una quantità in eccesso di uno o dell'altro enzima e la successiva misura dell'attività enzimatica residua. Maggiore è l'attività enzimatica residua, minore sarà l'attività dell'antitrombina. Se il paziente sta assumendo dabigatran e come enzima target è utilizzata la trombina, l'attività dell'antitrombina risulterà sovrastimata poiché l'attività della trombina sarà inibita non solo dall'antitrombina ma anche dal dabigatran presente nel plasma. La stessa sovrastima si avrà quando il paziente assume un farmaco anti-FXa e la metodica uti-

TABELLA III.—Livelli attesi di picco e di valle riportati per ciascuna molecola dalle schede tecniche dell'EMA per dabigatran, rivaroxaban e apixaban o dai dati della letteratura per edoxaban.

Farmaco e dose (mg)	Picco (ng/mL)		Valle (ng/mL)	
	Media	Range	Media	Range
Dabigatran 150	175	117-275	91	61-143
Rivaroxaban 20	215	22-535	32	6-239
Apixaban per la prevenzione del TEV: intervento di artroprotesi elettiva di anca o ginocchio 2,5 b.d.	77	41-146	51	23-109
Apixaban per la prevenzione dello stroke ed embolismo sistemico 2,5 b.d.	123	69-221	79	34-162
5 b.d.	171	91-321	103	41-230
Apixaban per il trattamento della TVP e dell'EP e per la prevenzione delle recidive 2,5 b.d.	67	30-153	32	11-90
5 b.d.	132	59-302	63	22-177
10 b.d.	251	111-572	120	41-335
Edoxaban 30	NA	NA	27	15-45
Edoxaban 60	NA	NA	36	19-62

TEV: tromboembolismo venoso; TVP: trombosi venosa profonda; EP: embolia polmonare; NA: non disponibile; b.d.: bi-somministrazione.

TABELLA IV.—Influenza dei DOAC sui più comuni parametri emocoagulativi.

Parametri emocoagulativi	Effetto atteso
Attività Antitrombina (metodo cromogenico)	Sovrastima
PC e PS (metodo coagulativo)	Sovrastima
Fattori della coagulazione	Sottostima
Fibrinogeno	Sottostima ^a
Resistenza alla proteina C attivata (APC)	Sovrastima
Lupus Anticoagulant	Difficile interpretazione dei risultati

^aNei pazienti trattati con dabigatran.

lizza come enzima target il FXa. Questo fatto potrebbe rendere difficile la diagnosi di carenze congenite di antitrombina.^{5-7, 10, 43} Per evitare queste interferenze per il dosaggio dell'antitrombina nei pazienti in trattamento con dabigatran dovrebbero essere utilizzati metodi basati sull'uso di FXa e, viceversa, metodi basati sull'uso di trombina nei pazienti trattati con farmaci anti-FXa.

Misura dell'attività della PC e PS

I DOAC possono determinare una sovrastima dell'attività della PC e PS, se valutate con metodi coagulativi.^{7, 10} I DOAC infatti aumentano il tempo di coagulazione mimando un'aumentata attività inibitoria della PC e PS. Questo effetto può essere dipendente dal reagente utilizzato, come mostrato in un recente studio sull'apixaban, nel quale sono state confrontate 3 diverse piattaforme commerciali.¹⁰ La misura dell'attività della PC con test cromogenico non viene invece influenzata dalla presenza dei DOAC.⁷

Fattori della coagulazione

I fattori della coagulazione risultano sottostimati nei pazienti che assumono DOAC.^{10, 44} L'attività del FVIII misurata con test cromogenici può risultare sottostimata nei pazienti trattati con farmaci anti-FXa;⁴⁵ l'attività del Fattore XIII può invece risultare sottostimata in pazienti in trattamento con dabigatran. I DOAC potrebbero anche causare false diagnosi di inibitori del FVIII determinando false positività nella titolazione degli anticorpi anti-FVIII con metodo Bethesda.

Fibrinogeno

Il fibrinogeno viene solitamente determinato con il metodo di Clauss, valutando il tempo di coagulazione mediante aggiunta di trombina al plasma, quindi può risultare sottostimato nei pazienti in trattamento con dabigatran. L'effetto è metodo-dipendente⁵ e dovrebbe essere verificata ogni possibile interferenza prima di eseguire il test nei pazienti trattati con DOAC.

Resistenza alla proteina C attivata

Quando la resistenza alla PC attivata (APC) viene valutata con metodi basati sull'aPTT, con e senza aggiunta di proteina C attivata, e i risultati espressi come APC ratio, potrebbe risultare sovrastimata nei pazienti in DOAC.^{5, 6}

Ricerca del Lupus Anticoagulant

Per la ricerca del Lupus Anticoagulant (LA) si utilizzano test fosfolipidi-dipendenti, come l'aPTT o il test al veleno

di vipera di Russel diluito (dRVV), che sono variabilmente influenzati dalla presenza dei DOAC. Pertanto l'interpretazione di tali test, nei pazienti trattati con DOAC, può essere problematica.^{7, 10, 46} In letteratura sono descritte speciali procedure per cercare di superare l'interferenza dei DOAC su questi test.⁴⁷⁻⁴⁹ Comunque i reagenti e i metodi impiegati non sono ancora ampiamente disponibili né standardizzati e quindi non possono essere raccomandati. Nel caso si renda necessario eseguire la diagnostica di laboratorio per la ricerca del LA è il passaggio temporaneo del paziente dai DOAC all'eparina a basso peso molecolare potrebbe rappresentare una valida alternativa.

Fattore XIII

Il dosaggio del Fattore XIII può essere sottostimato in pazienti in trattamento con dabigatran.⁵⁰

Eparine

La misura dell'attività anticoagulante dell'eparina a basso peso molecolare si basa sullo stesso principio utilizzato per valutare l'attività dei farmaci ad azione anti-FXa. Perciò la presenza di eparina può erroneamente mimare l'effetto di questi farmaci. Per superare l'interferenza indotta dall'eparina alcune metodiche commerciali contengono prodotti neutralizzanti l'eparina.⁵⁰

Raccomandazioni

- I clinici e i laboratori dovrebbero essere consapevoli che la maggior parte dei comuni parametri emostatici può essere alterato in presenza di DOAC;
- se possibile questi test dovrebbero essere eseguiti dopo la sospensione del trattamento (4-5 giorni);
- se ciò non è possibile i risultati dovrebbero essere interpretati con estrema cautela.

Bibliografia

1. Tripodi A, Ageno W, Ciaccio M, Legnani C, Lippi G, Manotti C, *et al.* Position Paper on laboratory testing for patients on direct oral anticoagulants. A Consensus Document from the SISET, FCSA, SIBioC and SIPMeL. *Blood Transfus* 2018;16:462-70.
2. Lee LH. DOACs - advances and limitations in real world. *Thromb J* 2016;14(Suppl 1):17.
3. Tripodi A, Chantarangkul V, Guinet C, Samama MM. The International Normalized Ratio calibrated for rivaroxaban has the potential to normalize prothrombin time results for rivaroxaban-treated patients: results of an in vitro study. *J Thromb Haemost* 2011;9:226-8.
4. Harenberg J, Marx S, Krämer R, Giese C, Weiss C. Determination of an international sensitivity index of thromboplastin reagents using a WHO thromboplastin as calibrator for plasma spiked with rivaroxaban. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2011;22:637-41.

5. Lindahl TL, Baghaei F, Blixter IF, Gustafsson KM, Stigendal L, Sten-Linder M, *et al.*; Expert Group on Coagulation of the External Quality Assurance in Laboratory Medicine in Sweden. Effects of the oral, direct thrombin inhibitor dabigatran on five common coagulation assays. *Thromb Haemost* 2011;105:371-8.

6. Hillarp A, Baghaei F, Fagerberg Blixter I, Gustafsson KM, Stigendal L, Sten-Linder M, *et al.* Effects of the oral, direct factor Xa inhibitor rivaroxaban on commonly used coagulation assays. *J Thromb Haemost* 2011;9:133-9.

7. Hillarp A, Gustafsson KM, Faxälv L, Strandberg K, Baghaei F, Fagerberg Blixter I, *et al.* Effects of the oral, direct factor Xa inhibitor apixaban on routine coagulation assays and anti-FXa assays. *J Thromb Haemost* 2014;12:1545-53.

8. Douxfils J, Dogné JM, Mullier F, Chatelain B, Rönquist-Nii Y, Malmström RE, *et al.* Comparison of calibrated dilute thrombin time and aPTT tests with LC-MS/MS for the therapeutic monitoring of patients treated with dabigatran etexilate. *Thromb Haemost* 2013;110:543-9.

9. Douxfils J, Chatelain B, Chatelain C, Dogné JM, Mullier F. Edoxaban: impact on routine and specific coagulation assays. A practical laboratory guide. *Thromb Haemost* 2016;115:368-81.

10. Tripodi A, Padovan L, Testa S, Legnani C, Chantarangkul V, Scalabrino E, *et al.* How the direct oral anticoagulant apixaban affects hemostatic parameters. Results of a multicenter multiplatform study. *Clin Chem Lab Med* 2015;53:265-73.

11. Testa S, Legnani C, Tripodi A, Paoletti O, Pengo V, Abbate R, *et al.* Poor comparability of coagulation screening test with specific measurement in patients receiving direct oral anticoagulants: results from a multicenter/multiplatform study. *J Thromb Haemost* 2016;14:2194-201.

12. Stangier J, Feuring M. Using the HEMOCLOT direct thrombin inhibitor assay to determine plasma concentrations of dabigatran. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2012;23:138-43.

13. Stangier J, Rathgen K, Stähle H, Gansser D, Roth W. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64:292-303.

14. Nowak G. The ecarin clotting time, a universal method to quantify direct thrombin inhibitors. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003;33:173-83.

15. Samama MM, Contant G, Spiro TE, Perzborn E, Guinet C, Gourmelon Y, *et al.*; Rivaroxaban Anti-Factor Xa Chromogenic Assay Field Trial Laboratories. Evaluation of the anti-factor Xa chromogenic assay for the measurement of rivaroxaban plasma concentrations using calibrators and controls. *Thromb Haemost* 2012;107:379-87.

16. Harenberg J, Du S, Wehling M, Zolfaghari S, Weiss C, Krämer R, *et al.* Measurement of dabigatran, rivaroxaban and apixaban in samples of plasma, serum and urine, under real life conditions. An international study. *Clin Chem Lab Med* 2016;54:275-83.

17. Samama MM, Martinoli JL, LeFlem L, Guinet C, Plu-Bureau G, Depasse F, *et al.* Assessment of laboratory assays to measure rivaroxaban—an oral, direct factor Xa inhibitor. *Thromb Haemost* 2010;103:815-25.

18. Tripodi A. The laboratory and the direct oral anticoagulants. *Blood* 2013;121:4032-5.

19. Baglin T, Keeling D, Kitchen S; British Committee for Standards in Haematology. Effects on routine coagulation screens and assessment of anticoagulant intensity in patients taking oral dabigatran or rivaroxaban: guidance from the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2012;159:427-9.

20. Baglin T, Hillarp A, Tripodi A, Elalamy I, Buller H, Ageno W. Measuring Oral Direct Inhibitors (ODIs) of thrombin and factor Xa: A recommendation from the Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost* 2013;11:756-60.

21. Kitchen S, Gray E, Mackie I, Baglin T, Makris M; BCSH committee. Measurement of non-coumarin anticoagulants and their effects on tests of Haemostasis: Guidance from the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2014;166:830-41.

22. Weitz JI, Eikelboom JW. Urgent need to measure effects of direct oral anticoagulants. *Circulation* 2016;134:186–8.
23. Pengo V, Crippa L, Falanga A, Finazzi G, Marongiu F, Palareti G, *et al.*; Italian Federation of Thrombosis Centers. 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 Thrombosis Centers (FCSA). *Thromb Haemost* 2011;106:868–76.
24. Testa S, Tripodi A, Legnani C, Pengo V, Abbate R, Dellanoce C, *et al.*; START-Laboratory Register. Plasma levels of direct oral anticoagulants in real life patients with atrial fibrillation: results observed in four anticoagulation clinics. *Thromb Res* 2016;137:178–83.
25. Tripodi A. To measure or not to measure direct oral anticoagulants before surgery or invasive procedures. *J Thromb Haemost* 2016;14:1325–7.
26. Tripodi A. To measure or not to measure direct oral anticoagulants before surgery or invasive procedures: reply [reply]. *J Thromb Haemost* 2016;14:2559–61.
27. Tripodi A. To measure or not to measure direct oral anticoagulants before surgery or invasive procedures: reply [reply]. *J Thromb Haemost* 2017;15:202–4.
28. Spyropoulos AC, Al-Badri A, Sherwood MW, Douketis JD. To measure or not to measure direct oral anticoagulants before surgery or invasive procedures: comment [comment]. *J Thromb Haemost* 2016;14:2556–9.
29. Douketis JD, Wang G, Chan N, Eikelboom JW, Syed S, Barty R, *et al.* Effect of standardized perioperative dabigatran interruption on the residual anticoagulation effect at the time of surgery or procedure. *J Thromb Haemost* 2016;14:89–97.
30. Raval AN, Cigarroa JE, Chung MK, Diaz-Sandoval LJ, Diercks D, Piccini JP, *et al.*; American Heart Association Clinical Pharmacology Subcommittee of the Acute Cardiac Care and General Cardiology Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Disease in the Young; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Management of Patients on Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in the Acute Care and Periprocedural Setting: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2017;135:e604–33.
31. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, *et al.* Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med* 2015;373:511–20.
32. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, *et al.* Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity. *N Engl J Med* 2015;373:2413–24.
33. Bauer KA. Targeted Anti-Anticoagulants. *N Engl J Med* 2015;373:569–71.
34. Simon A, Domanovits H, Ay C, Sengoelge G, Levy JH, Spiel AO. The recommended dose of idarucizumab may not always be sufficient for sustained reversal of dabigatran. *J Thromb Haemost* 2017;15:1317–21.
35. Martin K, Beyer-Westendorf J, Davidson BL, Huisman MV, Sandset PM, Moll S. Use of the direct oral anticoagulants in obese patients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2016;14:1308–13.
36. Reilly PA, Lehr T, Haertter S, Connolly SJ, Yusuf S, Eikelboom JW, *et al.*; RE-LY Investigators. The effect of dabigatran plasma concentra-
- tions and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *J Am Coll Cardiol* 2014;63:321–8.
37. Weitz JI, Connolly SJ, Patel I, Salazar D, Rohatagi S, Mendell J, *et al.* Randomised, parallel-group, multicentre, multinational phase 2 study comparing edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2010;104:633–41.
38. European Medicine Agency. Annex I. Dabigatran summary of product characteristics [Internet]. Available from: at <http://www.ema.europa.eu/> [citato 11 settembre 2018].
39. European Medicine Agency. Annex I. Rivaroxaban summary of product characteristics [Internet]. Available from: <http://www.ema.europa.eu/> [citato 11 settembre 2018].
40. European Medicine Agency. Annex I. Apixaban summary of product characteristics [Internet]. Available from: at <http://www.ema.europa.eu/> [citato 11 settembre 2018].
41. European Medicine Agency. Annex I. Edoxaban summary of product characteristics [Internet]. Available from: at <http://www.ema.europa.eu/> [citato 11 settembre 2018].
42. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Morrow DA, Murphy SA, Kuder JF, *et al.* Association between edoxaban dose, concentration, anti-Factor Xa activity, and outcomes: an analysis of data from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Lancet* 2015;385:2288–95.
43. Mani H, Hesse C, Stratmann G, Lindhoff-Last E. Rivaroxaban differentially influences ex vivo global coagulation assays based on the administration time. *Thromb Haemost* 2011;106:156–64.
44. Adcock DM, Gosselin R, Kitchen S, Dwyre DM. The effect of dabigatran on select specialty coagulation assays. *Am J Clin Pathol* 2013;139:102–9.
45. Bonar R, Favaloro EJ, Mohammed S, Ahuja M, Pasalic L, Sioufi J, *et al.* The effect of the direct factor Xa inhibitors apixaban and rivaroxaban on haemostasis tests: a comprehensive assessment using in vitro and ex vivo samples. *Pathology* 2016;48:60–71.
46. Hoxha A, Banzato A, Ruffatti A, Pengo V. Detection of lupus anticoagulant in the era of direct oral anticoagulants. *Autoimmun Rev* 2017;16:173–8.
47. van Os GM, de Laat B, Kamphuisen PW, Meijers JC, de Groot PG. Detection of lupus anticoagulant in the presence of rivaroxaban using Tai-pan snake venom time. *J Thromb Haemost* 2011;9:1657–9.
48. Moore GW. Recent guidelines and recommendations for laboratory detection of lupus anticoagulants. *Semin Thromb Hemost* 2014;40:163–71.
49. Krilis SA, Giannakopoulos B. Laboratory methods to detect antiphospholipid antibodies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2014;2014:321–8.
50. Halbmayer WM, Weigel G, Quehenberger P, Tomasits J, Haushofer AC, Aspöck G, *et al.* Interference of the new oral anticoagulant dabigatran with frequently used coagulation tests. *Clin Chem Lab Med* 2012;50:1601–5.

Conflitti di interesse.—Gli autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse.

Studi condotti su esseri umani e animali.—L'articolo non contiene alcuno studio eseguito su esseri umani e su animali da parte degli autori.

Publicato online: 23 aprile 2019. - Accettato: 14 dicembre 2018. - Ricevuto: 11 settembre 2018.