

La Rivista Italiana della Medicina di Laboratorio Italian Journal of Laboratory Medicine

Documento di consenso FCSA, SIMeL, SIBioC e CISMEL sul monitoraggio di laboratorio dei nuovi farmaci anticoagulanti orali --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	RIME-D-13-00011
Full Title:	Documento di consenso FCSA, SIMeL, SIBioC e CISMEL sul monitoraggio di laboratorio dei nuovi farmaci anticoagulanti orali
Article Type:	Review (Rassegna)
Section/Category:	
Keywords:	
Corresponding Author:	Sophie Testa, MD ITALY
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Sophie Testa, MD
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Sophie Testa, MD
Order of Authors Secondary Information:	
Abstract:	

Documento di consenso FCSA, SIMeL, SIBioC e CISMEL sul monitoraggio di laboratorio dei nuovi farmaci anticoagulanti orali.

Giuseppe Lippi¹, Giancarlo Di Iorio², Sophie Testa³, Cesare Manotti⁴, Armando Tripodi⁵

1. Laboratory of Clinical Chemistry and Hematology, Department of Pathology and Laboratory Medicine, Academic Hospital of Parma, Italy.
2. Laboratory of Clinical Chemistry, Anticoagulation Service, General Hospital, Pescara, Italy.
3. Hemostasis and Thrombosis Center, General Hospital, Cremona, Italy.
4. Anticoagulation Service, Fidenza, Italy.
5. Angelo Bianchi Bonomi Hemophilia and Thrombosis Center, Department of Clinical Sciences and Community Health, IRCCS Cà Granda Maggiore Hospital Foundation and Università degli Studi di Milano, Italy.

Correspondence:

Prof. Giuseppe Lippi

U.O. Diagnostica Ematochimica,

Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma,

Via Gramsci, 14

43126 - Parma, Italy

Tel. 0039-0521-703050

Tel. 0039-0521-703791

E-mail: glippi@ao.pr.it, ulippi@tin.it

English title: Consensus document of FCSA, SIMeL, SIBioC e CISMEL on laboratory monitoring of novel oral anticoagulant drugs.

Introduzione

La somministrazione di farmaci anticoagulanti rappresenta il cardine di profilassi e terapia di un ampio spettro di patologie tromboemboliche, tra le quali fibrillazione atriale, tromboembolismo venoso, protesi valvolari e sindrome coronarica acuta (1). Storicamente, l'eparina (standard e a basso peso molecolare) congiuntamente agli antagonisti della vitamina K hanno rappresentato i farmaci anticoagulanti maggiormente utilizzati. Più recentemente, l'armamentario terapeutico si è avvalso dell'introduzione di nuovi farmaci anticoagulanti orali (NAO), che pur mantenendo le ottime caratteristiche terapeutiche dei precursori, hanno il vantaggio di non richiedere un monitoraggio stringente al fine di evitare sovra o sotto-dosaggio (2,3). Tre farmaci sono in fase avanzata di commercializzazione e saranno pertanto utilizzati a breve in Italia. Essi comprendono un inibitore diretto della trombina (darbigratran, Pradaxa®, Boehringer Ingelheim) e due inibitori del fattore X attivato (FXa) (rivaroxaban, Xarelto®, Bayer; apixaban, Eliquis®, Pfizer). Quest'articolo, che esprime il consenso di tre società scientifiche italiane di medicina di laboratorio che si occupano di trombosi ed emostasi, si pone quali principali finalità sintetiche: (i) la definizione della tipologia di pazienti da sottoporre ai test; (ii) la revisione sistematica del tipo di analisi che devono essere utilizzate per valutare l'effetto anticoagulante di ciascuno dei NOA attualmente disponibili; (iii) la descrizione della tempistica delle analisi (4-7).

Pazienti da sottoporre al test

Nei pazienti in terapia con NAO, il monitoraggio di laboratorio non è generalmente necessario. Fanno tuttavia eccezioni alcune condizioni, dettagliate come segue:

- Pazienti che si presentino in emergenza con eventi trombotici o emorragici e senza chiare indicazioni in merito alla terapia. In queste circostanze, può essere utile conoscere la tipologia del NAO assunto, ed il dosaggio ematico attuale.
- Necessità di antagonizzare rapidamente l'effetto anticoagulante del farmaco.
- Necessità di sottoporre pazienti in terapia con NAO ad interventi invasivi.
- Pazienti con insufficienza renale o epatica, in cui il metabolismo dei NAO può essere alterato.
- Interazione con altri farmaci che possono ridurre o potenziare l'effetto dei NAO.
- Pazienti con estremi di peso (eccessiva magrezza o obesità).

Farmaci e test

Dabigratan

- Si raccomanda l'esecuzione del Tempo di Trombina diluito (dTT), del tempo di ecarina (Ecarin Clotting Time, ECT) o del tempo di trombina (Thrombin Clotting Time, TCT).
- I risultati dei suddetti test devono essere espressi in termini di rapporto (paziente su normale), o come concentrazione del farmaco mediante interpolazione del tempo di coagulazione del campione in esame su una curva di calibrazione definita localmente utilizzando plasma calibranti contenuti darbigratran.

Rivaroxaban

- Si raccomanda l'esecuzione dell'attività anti-FXa o del tempo di protrombina (PT). Il primo test risulterebbe più sensibile a basse concentrazioni di rivaroxaban, mentre il secondo, ad oggi, è più accessibile a tutti i laboratori clinici.
- I risultati del PT devono essere espressi in termini di rapporto (paziente su normale), mentre è sconsigliata l'espressione in termini di "International Normalized Ratio" (INR) che è invece tradizionalmente usata per il monitoraggio degli antagonisti della vitamina K.
- I risultati di entrambi i test possono anche essere espressi in termini di concentrazione del farmaco mediante interpolazione del tempo di coagulazione o dell'assorbanza del campione in esame su una curva di calibrazione definita localmente utilizzando plasma calibranti contenuti rivaroxaban.

Apixaban

- Non sono ad oggi disponibili sufficienti informazioni per esprimere raccomandazioni definitive in merito al monitoraggio di questo NAO. Nondimeno, considerando le molteplici analogie con il rivaroxaban, si ritiene che le considerazioni espresse per il suddetto farmaco siano valide anche per apixaban.

Tempistica dell'analisi

- Si raccomanda di valutare sempre accuratamente il periodo intercorso tra la somministrazione del NAO ed il suo monitoraggio, considerando che i valori di picco vengono generalmente raggiunti due ore dopo l'assunzione, dopo di che la concentrazione decade progressivamente in funzione del metodo utilizzato per la sua determinazione. In merito al monitoraggio terapeutico, non esistono ancora indicazioni definitive se sia più indicata la determinazione prima dell'assunzione della dose successiva o in corrispondenza del valore di picco.
- Si rammenta infine che alcuni parametri (soprattutto antitrombina, fibrinogeno, resistenza alla proteina C attivata, proteina C ed S, Lupus Anticoagulante) sono eterogeneamente e considerevolmente alterati dalla terapia con NAO (4).

Bibliografia.

1. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G; American College of Chest Physicians. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141(2 Suppl):e44S-88S.
2. Tripodi A, Palareti G. New Anticoagulant Drugs for Treatment of Venous Thromboembolism and Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. J Intern Med 2012;271:54–565.
3. Favalaro EJ, Lippi G. Laboratory testing and/or monitoring of the new oral anticoagulants/antithrombotics: for and against? Clin Chem Lab Med 2011;49:755-7.
4. Tripodi A. Interference of new oral anticoagulants with frequently used coagulation tests. Clin Chem Lab Med 2012. In press.
5. Samama MM, Contant G, Spiro TE, Perzborn E, Guinet C, Gourmelin Y, Le Flem L, Rohde G, Martinoli JL, for the 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
6. Ten Cate H. Monitoring new oral anticoagulants, managing thrombosis, or both? Thromb Haemost 2012;107:803-5.
7. Douxfils J, Mullier F, Robert S, Chatelain C, Chatelain B, Dogné JM. Impact of dabigatran on a large panel of routine or specific coagulation assays. Laboratory recommendations for monitoring of dabigatran etexilate. Thromb Haemost 2012;107:985-97.



Conflict of Interest Disclosure Form

È politica La Rivista Italiana della Medicina di Laboratorio-Italian Journal of Laboratory Medicine garantire l'equilibrio, l'indipendenza, l'obiettività e il rigore scientifico dei suoi contenuti. Tutti gli autori sono tenuti a esplicitare ai lettori un conflitto reale o apparente di interessi che possono avere un rapporto diretto con il loro articolo. Questo riguarda i rapporti con le aziende farmaceutiche, i produttori di dispositivi biomedicali o altre società i cui prodotti o servizi possono essere correlati all'argomento dell'articolo o alla sponsorizzazione dello studio descritto. Non si vuole assolutamente contrastare la pubblicazione di articoli da parte di autori con un potenziale conflitto di interessi. L'esplicitazione di quest'ultimo infatti è necessario esclusivamente ai lettori, che avranno così gli strumenti per potersi formare un proprio giudizio e stabilire se il conflitto di interessi abbia o meno portato a una possibile distorsione sia nell'esposizione sia nelle conclusioni presentate. Si prega il corresponding author di compilare e inviare il modulo per l'Editor-in-Chief per conto di tutti gli autori elencati di seguito.

It is the policy of La Rivista Italiana della Medicina di Laboratorio-Italian Journal of Laboratory Medicine to ensure balance, independence, objectivity, and scientific rigor in the Journal. All authors are expected to disclose to the readers any real or apparent conflict(s) of interest that may have a direct bearing on the subject matter of the article. This pertains to relationships with pharmaceutical companies, biomedical device manufacturers or other corporation whose products or services may be related to the subject matter of the article or who have sponsored the study. The intent of the policy is not to prevent authors with a potential conflict of interest from publication. It is merely intended that any potential conflict should be identified openly so that the readers may form their own judgements about the article with the full disclosure of the facts. It is for the readers to determine whether the authors' outside interest may reflect a possible bias in either the exposition of the conclusions presented. The corresponding author will complete and submit this form to the Editor-in-Chief on behalf of all authors listed below.

Rivista/Journal La Rivista Italiana di Medicina di Laboratorio

Titolo dell'Articolo/Article Title Spese per il consumo FCSA. S. Mel. S. Inno. C. Prisc. del servizio support di laboratorio dei nuovi farmaci anti-coagulanti oral

Autori/Authors Giuseppe Lipari, Cesare Lombardi, Saverio Testa, Cesare Mancini, Annunziata Tripodi

Per cortesia tenga presente che il conflitto di interessi verrà pubblicato su ogni articolo.

Please note that a conflict of interest statement is published with each paper.

Per cortesia dichiarare qui di seguito l'eventuale conflitto di interesse

If any conflict exists, please define hereafter:

(Se non è presente alcun conflitto scriva "Nessuno", altrimenti descriva gli accordi/interessi finanziari con una o più organizzazioni che potrebbero essere percepiti come reali o apparenti conflitti di interesse in relazione ai contenuti del suo articolo.)

(If none, "None" or describe financial interest/arrangement with one or more organizations that could be perceived as a real or apparent conflict of interest in the context of the subject of this article):

NONE

Nome/Name

Sophie Tesse

Firma/Signature

Data/Date

21. 2. 13

Per cortesia compili questo documento e lo carichi in Editorial Manager insieme al suo articolo.

Please fill in this document and upload it in Editorial Manager while submitting your manuscript.