

LINEE GUIDA PER IL CONTROLLO DI LABORATORIO DELLE TERAPIE ANTIEMORRAGICHE E ANTITROMBOTICHE

Armando Tripodi

**Centro Emofilia e Trombosi "A. Bianchi Bonomi"
Istituto di Medicina Interna, Università e IRCCS - Ospedale
Maggiore, Milano.**

**La fonte di queste linee guida una bozza della Siset (1999)
attualmente in fase di correzione e non ancora sottoposta a
diffusione**

INTRODUZIONE

Il ruolo del laboratorio è determinante per il buon esito di alcuni trattamenti, quali la terapia sostitutiva nelle malattie emorragiche e trombotiche, la terapia anticoagulante orale e quella eparinica, che si giovano del dato di laboratorio per aggiustare la dose del farmaco.

In altri trattamenti, quali ad esempio la terapia trombolitica, il laboratorio può essere utile per seguire il decorso della malattia e giudicare il successo della terapia. Mentre in altre ancora, quali ad esempio la terapia antiaggregante il laboratorio non è di alcuna utilità (Tabella 1).

TERAPIA SOSTITUTIVA

Riguarda tutti i trattamenti con concentrati dei fattori della coagulazione ad azione procoagulante (singoli fattori o complessi di fattori) o anticoagulanti (antitrombina, proteina C, ecc.), che hanno lo scopo di normalizzare i livelli circolanti dei fattori carenti. In tutti questi casi la dose efficace del farmaco non è sempre prevedibile sulla base del peso corporeo. La variabilità nel recupero del fattore infuso può dipendere da fattori individuali, ridotta attività specifica del concentrato infuso e presenza di inibitori. La misura dei livelli plasmatici del fattore somministrato prima e dopo l'infusione guida, quindi, il medico nell'aggiustamento della terapia. I metodi che il laboratorio userà a questo scopo debbono necessariamente essere di tipo funzionale. Molto spesso la concentrazione antigenica del fattore

infuso è superiore alla sua attività a causa dell'inevitabile denaturazione conseguente ai processi di purificazione e liofilizzazione del preparato. In alcuni casi particolari oltre alla misura del fattore infuso, il laboratorio sarà chiamato a dare un giudizio sui livelli di eventuali inibitori presenti nel plasma del paziente in trattamento (emofilico con inibitore).

TERAPIA ANTICOAGULANTE ORALE

Gli anticoagulanti orali deprimono l'attività funzionale di tutte quelle proteine per la cui sintesi completa è necessario l'apporto della vitamina K. Fra le proteine di pertinenza emostasiologica, alcune hanno funzione procoagulante (Fattore IX, VII, X e II), altre funzione anticoagulante (proteina C e proteina S). Nonostante l'apparente paradosso di una terapia che riduce i fattori procoagulanti, ma nel contempo anche alcuni fra quelli ad azione anticoagulante, è evidente dagli studi clinici quanto l'uso di questi farmaci sia efficace nel trattamento e nella profilassi di molte condizioni trombotiche venose ed arteriose. A causa dell'imprevedibilità della risposta terapeutica, che dipende da fattori ambientali (dieta, stile di vita, variazioni stagionali, ecc.), o individuali (età, peso corporeo, assunzione di altri farmaci, ecc.), la dose di farmaco necessaria a deprimere in maniera efficace la forza procoagulante del plasma, mantenendo nel contempo un adeguato livello emostatico, deve necessariamente essere individualizzata attraverso un controllo periodico di laboratorio (1).

Il test universalmente usato a tale scopo è il tempo di protrombina (PT), o sue modificazioni. Numerosi sono i reagenti commerciali usati per il PT (tromboplastine) e diversi sono i tessuti dai quali essi vengono ricavati. A causa di questa variabilità, la risposta al difetto indotto dalla terapia anticoagulante varia a seconda del reagente adoperato. Pertanto, lo stesso livello di anticoagulazione sarà giudicato in maniera diversa da laboratori che usano reagenti diversi. Tutto ciò renderebbe alquanto complicata la gestione della terapia. Da una parte il paziente sarebbe limitato nei suoi spostamenti, dovendosi sempre riferire allo stesso laboratorio per il controllo. Dall'altro il medico non si potrebbe giovare dei range terapeutici più efficaci e sicuri per le diverse condizioni, se non quelli dettati dalla sua esperienza personale con un particolare tipo di reagente. Numerosi tentativi sono stati fatti nel corso degli anni per porre rimedio a tale situazione e nel 1983 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), ha adottato e

raccomandato un sistema di espressione del risultato del PT che, pur consentendo di mantenere la pluralità dei reagenti commerciali, minimizza le differenze dovute alla loro diversa sensibilità (2). Il sistema prende il nome di International Normalized Ratio (INR) e consiste nella espressione del risultato del PT non già in secondi o percentuale di attività, come avveniva in passato, ma in rapporto definito come:

Rapporto = PT (secondi) paziente/PT (secondi) Controllo normale

tale rapporto viene poi normalizzato e trasformato in INR mediante l'equazione:

$INR = (\text{Rapporto}) \text{ ISI}$

dove l'ISI è il valore di un coefficiente che viene calcolato calibrando il reagente usato per la misura in rapporto ad uno Standard Internazionale custodito e distribuito a cura dell'OMS. Il valore di ISI di un qualsivoglia reagente dipenderà dalla sensibilità che il reagente avrà nei riguardi del difetto indotto dal farmaco anticoagulante in rapporto allo Standard Internazionale. Valori di ISI vicini a 1 denotano una sensibilità del reagente simile a quella dello Standard Internazionale, mentre valori via via crescenti denotano una sensibilità minore. La procedura di calibrazione viene di norma eseguita dal fabbricante della tromboplastina, o da un laboratorio designato allo scopo. Limitatamente al paziente in terapia anticoagulante l'espressione del risultato in INR consente di misurare il PT con qualsivoglia reagente e ottenere un risultato molto simile a quello che si sarebbe ottenuto se fosse stato usato per la misura lo Standard Internazionale.

Ovviamente, come tutti i sistemi empirici basati su una risposta media, l'INR ha i suoi limiti e deve essere considerato come la migliore approssimazione possibile che si può ottenere con un test globale quale il PT. Quindi, non è sorprendente se occasionalmente il valore di INR misurato sullo stesso campione con reagenti diversi sia discrepante. Pur con tutti i limiti del caso, l'adozione del sistema INR ha finalmente consentito di parlare la stessa lingua, indipendentemente dal reagente adoperato, e di avviare gli studi clinici degli ultimi anni, atti a definire range terapeutici più efficaci e sicuri per le varie condizioni cliniche. La sua adozione nella pratica clinica per il controllo della terapia anticoagulante è quindi indifferibile (1, 2).

TERAPIA EPARINICA

L'uso dell'eparina non frazionata a dosi fisse nella profilassi della trombosi venosa e l'uso di eparina a basso peso molecolare nella profilassi e nel trattamento della trombosi venosa, non richiedono generalmente nessun tipo di controllo di laboratorio. Al contrario, l'uso di eparina non frazionata a dosi anticoagulanti richiede un aggiustamento della dose sulla base dei risultati di un test di laboratorio. Storicamente il test più usato è stato il tempo di tromboplastina parziale attivato (APTT). Anche se altri test sono stati via via proposti, alcuni più complessi quali la titolazione con solfato di protamina, il tempo di trombina e, più recentemente la misurazione dell'attività anti-Xa, l'APTT mantiene ancora inalterato il suo valore ed è tuttora il test più impiegato. Come accade per il PT anche per l'APTT esiste il problema della diversa sensibilità dei reagenti commerciali all'effetto anticoagulante indotto dall'eparina (3). Pertanto, anche qui lo stesso livello di anticoagulazione viene giudicato in maniera diversa da laboratori che usano reagenti diversi. Purtroppo l'analogia fra le due situazioni si interrompe qui, poiché il tentativo di trasferire il sistema di conversione dell'INR anche all'APTT ha incontrato una serie di ostacoli di natura teorica e pratica, che ne hanno impedito l'attuazione (4). Il medico che somministra l'eparina si trova, pertanto, nella poco felice situazione di non conoscere il range terapeutico ottimale al di fuori del reagente per il quale ha una consolidata esperienza clinica. Storicamente il range terapeutico per il trattamento della trombosi venosa era stato empiricamente fissato a valori di APTT corrispondenti ad un prolungamento da 1.5 a 2.5 volte i valori di base. Successivamente, l'uso di tale intervallo si è consolidato, anche in assenza di studi clinici rigorosi. In anni più recenti, l'intervallo è stato sconsideratamente estrapolato anche a reagenti molto diversi fra loro per sensibilità all'eparina. Si è creata così una situazione di incertezza e pericolosità che ancora persiste, impedendo di fatto l'esecuzione di una corretta terapia eparinica al di fuori di pochi centri specializzati. In mancanza di un sistema di espressione del risultato che armonizzi le misure ottenute con diversi reagenti, le raccomandazioni che si possono dare sono:

Utilizzare il reagente e il range terapeutico per il quale si ha una consolidata esperienza clinica.

Quando è indispensabile cambiare reagente, bisogna verificare il range terapeutico con il nuovo reagente ed eventualmente

stabilirne uno nuovo. Ciò può essere empiricamente ottenuto misurando l'APTT sul plasma di una serie di soggetti normali e pazienti sottoposti a terapia eparinica con entrambi i reagenti. Dopo aver verificato che esista una ragionevole relazione lineare fra i due set di dati, tracciare la migliore retta che descrive la relazione ed estrapolare graficamente il range terapeutico del nuovo reagente rispetto a quello noto per il vecchio (5).

L'esperienza accumulata in anni di uso del test al solfato di protamina e gli studi su modelli animali fanno ritenere che un range terapeutico adeguato debba essere tale da mantenere livelli di eparina corrispondenti a 0.2-0.4 U/ml se misurata con quel test (3). Una alternativa accettabile potrebbe essere quella di estrapolare il range terapeutico del proprio APTT sulla base della relazione fra APTT e test al solfato di protamina in maniera analoga a quanto raccomandato al punto 2 (3). Una procedura simile, sostituendo al test al solfato di protamina, la misura dell'attività anti-Xa, è limitata dalla relativa scarsa esperienza che si ha del range terapeutico in termini di attività anti-Xa.

È, inoltre, importante ricordare che:

Lo stesso reagente impiegato su strumenti diversi può avere una risposta all'eparina anche considerevolmente diversa.

L'uso di curve dose risposta, ottenute con plasma normale dopo aggiunta di eparina *in vitro*, è da sconsigliare a ragione del fatto che la risposta all'eparina *in vitro* di un determinato reagente può essere considerevolmente diversa, rispetto a quella ottenuta con l'eparina in vivo (6).

TERAPIA TROMBOLITICA

La dose del farmaco trombolitico non viene regolata sulla base dei test di laboratorio. Pertanto, questa terapia non si avvale del laboratorio se non per valutare il decorso della malattia, svelare sanguinamenti occulti (di solito mediante l'ematocrito) ed eventualmente ricavare indizi sull'efficacia della terapia, nei casi in cui il trombolitico sia la streptochinasi (misura del fibrinogeno). In questi casi la caduta del fibrinogeno è un metodo indiretto per escludere che il paziente presenti anticorpi neutralizzanti la streptochinasi.

TERAPIA ANTIAGGREGANTE

Nessun tipo di controllo di laboratorio è previsto per tale terapia.

BIBLIOGRAFIA

1. FCSA (Federazione dei Centri per la Sorveglianza Anticoagulati). Nuova guida alla terapia con anticoagulanti orali. Edizione, 1997 .
2. Guidelines for thromboplastins and plasma used to control oral anticoagulant therapy.
In: WHO Expert Committee on Biological Standardization. *Forty-eight report, 1998* . In Press
3. Brill-Edwards P., Ginsberg J.S., Johnston M., Hirsh J. Establishing a therapeutic range for heparin therapy. *Ann Int Med, 1993* ; 119: 104.
4. Van der Velde E.A., Poller L. The APTT monitoring of heparin. The ISTH/ICSH collaborative study. *Thromb Haemost, 1995* ; 73: 73.
5. Cugno M.M., Chantarangkul V., Tripodi A., Mannucci P.M. Assessment of a new instrument (Coag-A-Mate X 2) for performing global clotting tests and specific clotting factor assays. *Clin Lab Haematol, 1985* ; 7: 75.
6. van den Besselaar A.M.H.P., Meeuwisse-Braun J., Bertina R.M. Monitoring heparin therapy: relationships between the activated partial thromboplastin time and heparin assays based on ex-vivo heparin samples. *Thromb Haemost, 1990* ; 63: 16.

Tabella 1. Controllo di laboratorio delle terapie antiemorragiche e antitrombotiche

Terapia	Metodo di laboratorio
Sostitutiva	Dosaggio del fattore somministrato pre- e post-infusione (metodo funzionale)
Anticoagulante orale	PT (risultati espressi in INR)
Eparina non frazionata (dosi fisse)	Nessuno
Eparina non frazionata (dosi anticoagulanti)	APTT
Eparina a basso peso molecolare	Nessuno
Trombolitica	Nessuno
Antiaggregante	Nessuno