

# Effetti degli Anticoagulanti Orali Diretti (DOAC) sui test di coagulazione

I Comitati Scientifici dell'ISTH per la Standardizzazione (ISTH SSC)<sup>1</sup> e il Comitato Britannico per gli Standard in Ematologia (BCSH)<sup>2</sup> raccomandano che tutti i laboratori comprendano appieno gli effetti che i DOAC esercitano sui test di coagulazione. Questa guida riporta non solo tutti i dati pubblicati sugli effetti dei DOAC sui più comuni parametri della coagulazione, ma anche il loro effetto sui reagenti HemosIL.

## COSA è cambiato nella terapia anticoagulante orale?

Il Warfarin (nome commerciale Coumadin®) e l'Acenocumarolo, (Sintrom®), comunemente noti come “Antagonisti della vitamina K” (AVK), sono stati per anni i farmaci di scelta per il trattamento e la prevenzione delle patologie trombotiche. Questi farmaci hanno un notevole grado di sicurezza e di efficacia, ma presentano alcuni inconvenienti, fra cui un frequente monitoraggio di laboratorio. Gli anticoagulanti orali diretti (DOAC) hanno come obiettivo l'inibizione diretta e selettiva della trombina (fattore IIa) o del fattore Xa. I DOAC attualmente in distribuzione in Italia sono il Dabigatran (nome commerciale Pradaxa®), il Rivaroxaban (Xarelto®), l'Edoxaban (Lixiana®) e l'Apixaban (Eliquis®). I DOAC non prevedono un continuo monitoraggio di laboratorio, è importante però conoscere bene gli effetti di questi farmaci sui test di coagulazione, confrontandoli con quelli degli AVK.<sup>3-11</sup>

Farmaci	Tmax Picco	T1/2 (ore) Emivita	No. Dosi Giornaliere	Escrezione Renale (%)	Potenziati Interazioni con farmaci	Antidoto
AVK	3-5 gg	40	1	0	Multiple	Vitamina K
<b>Dabigatran</b>	2 h	12-17	2	80	Inibitori e induttori della p-glicoproteina, FANS e Clopidogrel	Idarucizumab
<b>Rivaroxaban</b>	2-4 h	9-13	1 o 2	35	Inibitori e induttori di CYP3A4, Inibitori e induttori della p-glicoproteina, FANS, Clopidogrel	Andexanet alfa
<b>Apixaban</b>	1-3 h	8-15	2	25		
<b>Edoxaban</b>	1-2 h	10-14	1	50		In sviluppo

## In che modo gli Anticoagulanti Orali Diretti influenzano i test di coagulazione?

Questa tabella riassume l'influenza che i DOAC possono avere sui risultati di PT, APTT, TT, Fibrinogeno e D-Dimero

	PT	APTT	TT	Fibrinogeno (100 UI di trombina)	D-Dimero
<b>Dabigatran</b>	▲	▲▲	▲▲▲	○	○
<b>Rivaroxaban</b>	▲▲	▲	○	○	○
<b>Apixaban</b>	▲	▲	○	○	Non disponibile
<b>Edoxaban</b>	▲	▲	○	○	○

▲ = Poco sensibile / Moderato allungamento    ▲▲ = Sensibile / Medio allungamento    ▲▲▲ = Molto sensibile / Marcato allungamento    ○ = Nessun effetto

# In che modo gli Anticoagulanti Orali Diretti (DOAC) influenzano i test di coagulazione?

## Effetto dei DOAC sui reagenti HemosIL per il dosaggio del PT

Concentrazione (ng/mL)	Dabigatran		Rivaroxaban		Apixaban		Edoxaban	
	ReadiPlasTin	RecombiPlasTin 2G	ReadiPlasTin	RecombiPlasTin 2G	ReadiPlasTin	RecombiPlasTin 2G	ReadiPlasTin	RecombiPlasTin 2G
0	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
50	1.04	1.02	1.16	1.13	1.07	1.06	1.04	1.04
100	1.05	1.02	1.30	1.28	1.15	1.13	1.10	1.10
200	1.08	1.02	1.62	1.58	1.28	1.27	1.28	1.27
300	1.11	1.04	1.94	1.89	1.45	1.40	1.43	1.41
400	1.26	1.18	2.24	2.18	1.61	1.56	1.62	1.59
500	1.63	1.60	2.59	2.50	1.78	1.71	1.76	1.73

Valori in Ratio. Quando la concentrazione di farmaco è pari a zero la Ratio è pari a 1,00.

I risultati in Ratio sono stati ottenuti utilizzando lotti specifici di reagenti: sono dunque solo indicativi della tendenza all'allungamento (o meno) dei tempi di PT e APTT e non devono essere in alcun modo interpretati come una curva dose-risposta (Concentrazione di Farmaco-Ratio).

## Effetto dei DOAC sui reagenti HemosIL per il dosaggio dell'APTT

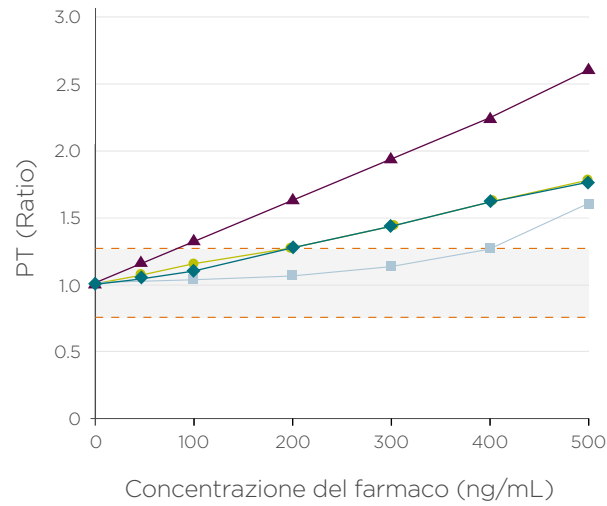
Concentrazione (ng/mL)	Dabigatran		Rivaroxaban		Apixaban		Edoxaban	
	SynthASil	APTT-SP	SynthASil	APTT-SP	SynthASil	APTT-SP	SynthASil	APTT-SP
0	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
50	1.41	1.47	1.18	1.14	1.09	1.09	1.17	1.07
100	1.64	1.66	1.26	1.22	1.14	1.14	1.22	1.15
200	2.09	2.01	1.39	1.34	1.21	1.20	1.32	1.27
300	2.42	2.23	1.52	1.51	1.25	1.23	1.41	1.39
400	2.65	2.46	1.63	1.59	1.29	1.28	1.49	1.50
500	2.93	2.66	1.72	1.71	1.32	1.31	1.56	1.59

Valori in Ratio. Quando la concentrazione di farmaco è pari a zero la Ratio è pari a 1,00

I risultati in Ratio sono stati ottenuti utilizzando lotti specifici di reagenti: sono dunque solo indicativi della tendenza all'allungamento (o meno) dei tempi di PT e APTT e non devono essere in alcun modo interpretati come una curva dose-risposta (Concentrazione di Farmaco-Ratio).

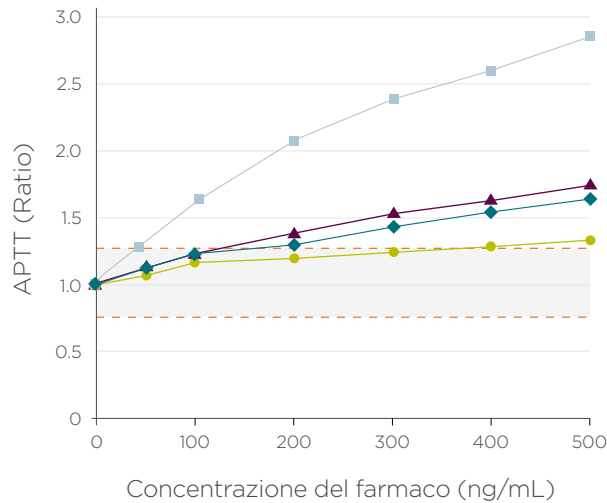
Le zone colorate identificano i valori in Ratio al di fuori dell'intervallo di normalità considerato (0,75-1,25).

### Effetto dei DOAC su HemosIL ReadiPlasTin



—■— Dabigatran —▲— Rivaroxaban —●— Apixaban —◆— Edoxaban - - - Intervallo di Normalità

### Effetto dei DOAC su HemosIL SynthASil



—■— Dabigatran —▲— Rivaroxaban —●— Apixaban —◆— Edoxaban - - - Intervallo di Normalità

Poiché gli anticoagulanti orali diretti (DOAC) hanno come obiettivo l’inibizione diretta e selettiva della trombina (fattore IIa) o del fattore Xa, è possibile riscontrare alcuni effetti della loro azione anche sui test di laboratorio di secondo livello, <sup>5, 6, 7, 8, 9,10.</sup>

\*\* Tutti i dati sono stati ottenuti *in vitro*, analizzando plasmi normali addizionati con DOAC

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
<b>Antitrombina (anti Xa)</b>	○	▲▲▲	▲▲▲	▲▲▲
<b>Proteina C (test cromogenico)</b>	○	○	○	○
<b>Proteina C (test coagulativo)</b>	▲▲	▲	▲	▲
<b>Proteina S (test coagulativo)</b>	▲▲	▲▲	▲	▲
<b>Proteina S (test antigenico)</b>	○	○	○	○
<b>APCR-V</b>	▲▲	▲	▲	▲
<b>dRVVT (screen e confirm)</b>	▲	▲▲	▲▲	▲▲
<b>Fattori VIII, IX, XI e XII (APTT)</b>	▼	▼▼	▼▼	▼
<b>Fattori II, V, VII e X (PT)</b>	▼▼	▼	▼	▼
<b>Fattore VIII (cromogenico)</b>	○	▼	▼	▼
<b>Fattore XIII (immunologico)</b>	○	○	○	○

▲▲▲ = Marcata sovrastima ▲▲ = Media sovrastima ▲ = Sovrastima ○ = Nessun effetto  
▼ = Sottostima ▼▼ = Media sottostima

## References

1. Baglin T, *et al.* 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(4):756-60.
2. Baglin T, *et al.* 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(4):427-9.
3. Funk DM. Coagulation assays and anticoagulant monitoring. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012;2012:460-5.
4. Favaloro EJ, *et al.* Interference of direct oral anticoagulants in haemostasis assays; high potential for diagnostic false positive and false negatives. *Blood Transfus.* 2017;7:1-4.
5. Mani H. Interpretation of coagulation test results under direct oral anticoagulants. *Int Jnl Lab Hem.* 2014;36:261-8.
6. Dager WE, *et al.* Dabigatran effects on the international normalized ratio, activated partial thromboplastin time, thrombin time, and fibrinogen: a multicenter, in vitro study. *Ann Pharmacother.* 2012;46(12):1627-36.
7. Hoxa A, *et al.* Detection of lupus anticoagulant in the era of direct oral anticoagulants. *Autoimmun Rev.* 2017;16(2):173-8.
8. Kim YA, *et al.* The effects of dabigatran on lupus anticoagulant, diluted plasma thrombin time, and other specialized coagulation assays. *Int J Lab Hematol.* 2015;37(4):e81-4.
9. Maryamchik E, *et al.* Rivaroxaban causes missed diagnosis of protein S deficiency but not of activated protein C resistance (factor V Leiden). *Arch Pathol Lab Med.* 2018; 142(1):70-4.
10. Gosselin R, *et al.* Comparison of the effect of the anti-Xa direct oral anticoagulants apixaban, edoxaban, and rivaroxaban on coagulation assays. *Int Jnl Lab Hem.* 2016;38:505-13.
11. Douxfils J, *et al.* Edoxaban: Impact on routine and specific coagulation assays. A practical laboratory guide. *Thromb Haemost.* 2015;115(2):368-81.

HEMOSTASIS INNOVATION IS HERE ►