

Due pazienti fragili in Pronto Soccorso: il ruolo del laboratorio nel monitoraggio della terapia con anticoagulanti orali ad azione diretta

Monica Casini^{1,2}, Tiziana Pavia¹, Valentina Guerri^{1,2}, Monica Martelloni³, Lucia Macchia^{2,3}, Barbara Fedi¹, Claudia Giusti¹, Eva Gaudio¹, Paolo Chiarugi^{1,2}, Giovanni Pellegrini^{1,2}

¹Dipartimento di Medicina di Laboratorio, UOC Laboratorio Analisi Chimico Cliniche, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana (AOUP), Pisa

²Dipartimento di Medicina di Laboratorio, UOC Laboratorio Analisi Chimico Cliniche, Centro Antitrombosi FCSA (Federazione Centri per la diagnosi della trombosi e la Sorveglianza delle terapie Antitrombotiche) n. 281 (AOUP), Pisa

³Dipartimento di Medicina di Laboratorio, SD Patologia Clinica Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana (AOUP), Pisa

Questo lavoro è stato in parte presentato al 53° Congresso SIBioC - 11-13 Ottobre 2021, Virtual Edition, nella sessione Casi Clinici

ABSTRACT

Two frail patients in the Emergency Room: the laboratory role in the monitoring of the direct anticoagulants therapy

This case report is about two frail women admitted to the Emergency Room. The first patient, with a history of alcohol dependence, accessed to First Aid because of an accidental fall; she presented anemia, and elevation of the coagulation tests (prothrombin time 3.02; activated partial thromboplastin time 2.45). After the clinicians' prescription for the measurements of coagulation factors, the FII was found significantly reduced (6%). Suspecting previous assumption of dabigatran (not declared at the admission), the laboratory decided to measure the plasma concentration of dabigatran, which resulted rather elevated (658 ng/mL). The second patient, aged 94, accessed to the first aid for anuria. Laboratory tests revealed severe anemia, kidney impairment and elevated coagulation tests. The patient was on dabigatran and verapamil. The dabigatran plasma concentrations were particularly elevated (1 224 mg/L). The dabigatran was discontinued in both patients and its plasma concentrations decreased rapidly; the coagulation tests returned to normal. Stroke prevention in elderly people with atrial fibrillation is of great importance, as stroke risk rises greatly with age. The elderly and frail patients have more favourable outcomes when on direct oral anticoagulant (DOACs). The use of these drugs in daily clinical practice does not require monitoring of coagulation. However, the measurement of DOACs is advisable in certain situations, as demonstrated in these two case reports, since elevated drug concentrations pose the patients at an increased bleeding risk. Anticoagulant activity can be measured easily measured in laboratory practice, using specific coagulation assays developed for the quantification of DOACs plasma levels

Parole chiave: DOAC, dabigatran, monitoraggio terapeutico dei farmaci

CASI CLINICI

Presentiamo due pazienti con pregressa diagnosi di fibrillazione atriale (FA), ricoverate in Pronto Soccorso.

La prima, una donna di 68 anni in condizioni generali scadute e traumi multipli dovuti ad una caduta accidentale domestica, con storia di abuso alcolico, presentava anemia macrocitica, riduzione degli indici di funzionalità epatica, tempo di protrombina e tempo di tromboplastina parziale attivato espressi come ratio (PTR e aPTTr) entrambi allungati [1,61 (i.r. 0,80-1,20), e 1,92

(i.r. 0,80-1,20) rispettivamente] (Tabella 1). Trasferita in Medicina d'Urgenza, per la successiva comparsa di melena e di un progressivo allungamento dei tempi di coagulazione, (fino a PTR 3,02 e aPTTr 2,45), è stata richiesta la misura di fattori della coagulazione (FXII, FXI, FIX, FX, FV) che sono risultati moderatamente ridotti. L'attività del fattore II era ridotta in modo più marcato, 6% (i.r. 70-150), facendo sorgere il sospetto ai medici del settore coagulazione del laboratorio, di assunzione non comunicata di dabigatran, inibitore diretto della trombina (FIIa), la cui concentrazione è risultata infatti elevata, 658

Corrispondenza a: Monica Casini, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, via Paradisa, 2, 56124 Pisa.
Email: mocasini65@gmail.com

Ricevuto: 27.09.2022

Rivisto: 11.10.2022

Accettato: 27.11.2022

Publicato online: 28.11.2022

DOI: 10.19186/BC_2022.084

Tabella 1

Valori degli esami di laboratorio relativi alla Paziente 1

| Analisi (unità di misura) | Intervalli di riferimento | 19/8* | 22/8** | 26/8** | 28/8** | 29/8** | 2/9* |
|---|------------------------------|-------|--------|-------------|--------|--------|------|
| Creatinina (mg/dL) | 0,50-0,90 | 1,10 | | | | | |
| Proteine totali (g/dL) | 6,0-8,2 | | 5,4 | | | | |
| Emoglobina (g/L) | 115-150 | 92 | | | | | |
| Volume eritrocitario medio (fL) | 80-100 | 110 | | | | | |
| Tempo di protrombina (ratio) | 0,80-1,20 | 1,61 | | 3,02 | 1,29 | | |
| Tempo di tromboplastina parziale attivato (ratio) | 0,80-1,20 | 1,92 | | 2,45 | 1,33 | 1,23 | |
| Tempo di trombina (ratio) | 0,80-1,28 | | | non coagula | | 4,51 | |
| Antitrombina (%) | 83-128 | | 51 | | | | |
| Dabigatran (ng/mL)*** | valle 32-293 picco 49-585 | | | 658 | 68,6 | | 36,9 |
| Fattore XII (%) | 60-150 | | | 39 | | | |
| Fattore XI (%) | 60-150 | | | 26 | | | |
| Fattore IX (%) | 65-150 | | | 35 | | | |
| Fattore VIII (%) | 60-150 | | | 156 | | | |
| Fattore V (%) | 70-120 | | | 45 | | | |
| Fattore X (%) | 70-120 | | | 34 | | | |
| Fattore II (%) | 70-120 | | | 6 | | | |

* Analisi eseguite durante la degenza in Pronto Soccorso, giorno e mese dell'anno 2020.

**Analisi eseguite durante la degenza in Medicina d'Urgenza, giorno e mese dell'anno 2020.

*** Gli intervalli di riferimento del dabigatran si riferiscono alla distribuzione (percentile 2,5-97,5) dei valori di una popolazione di 300 pazienti, afferenti al Centro FCSA n. 281, in terapia stabilizzata, in assenza di complicanze emorragiche e trombotiche. Non indicano intervalli terapeutici o concentrazioni di farmaco sicure.

ng/mL (i.r. valle 32-293; picco 49- 585). E' stato appurato in seguito che il campione utilizzato per la determinazione era stato prelevato dopo oltre quarantotto ore dall'ultima assunzione dell'anticoagulante.

Il secondo caso è quello di una donna di 94 anni giunta in Pronto Soccorso anurica, con astenia intensa, creatininemia elevata e in stato soporoso. Anche in questo caso il PTr e l'aPTTr risultavano allungati (4,97 e 3,27, rispettivamente). I risultati delle analisi di laboratorio sono riportati nella Tabella 2. Per questa paziente, l'assunzione di dabigatran era nota e, tra gli altri farmaci segnalati, anche quella di verapamil, un farmaco calcio-antagonista che potenzia l'azione dell'anticoagulante. La concentrazione plasmatica di dabigatran è risultata 1 224 ng/mL con la sola sospensione dei due farmaci e l'idratazione della paziente, il giorno successivo, la concentrazione era già più che dimezzata a 579 ng/mL (Tabella 2).

La spettrometria e la cromatografia liquida sono i metodi di riferimento per la misura plasmatica degli anticoagulanti orali ad azione diretta (DOAC) (1), tuttavia questo tipo di analisi presenta una complessità tale da renderne difficile l'utilizzo nella pratica clinica. A questo scopo sono state quindi sviluppate analisi specifiche che

la maggior parte dei coagulometri di laboratorio è in grado di eseguire in tempi molto brevi. I metodi validati per la misura del dabigatran sono il Tempo di Trombina diluito (dTT), l'esame cromogenico all'ecarina (ECA) e l'attività anti FII attivato (anti-FII-a). Per gli inibitori del fattore Xa (rivaroxaban, apixaban ed edoxaban) il metodo in uso è l'esame cromogenico anti-FXa, mediante l'impiego di calibratori specifici per ciascuna molecola. Questi metodi dimostrano una correlazione stretta con quelli di riferimento (1).

Per la determinazione del dabigatran è stato utilizzato HemosIL Direct Thrombin Inhibitor Assay (Werfen, Milano) su analizzatori ACL TOP (Werfen); si tratta di un tempo di trombina modificato che prevede la diluizione del plasma del paziente, per correggere la sensibilità eccessiva del test alla presenza del farmaco. I secondi del tempo di coagulazione ottenuto sono convertiti mediante una curva di interpolazione in ng/mL e ciò consente di esprimere il risultato come concentrazione plasmatica del farmaco.

Per interpretare correttamente l'attività di questi farmaci è necessario conoscere l'orario di assunzione dell'ultima dose, sapendo che l'effetto massimo si raggiunge dopo 2-3 ore.

Tabella 2

Valori degli esami di laboratorio relativi alla Paziente 2

| Analisi | Intervalli di riferimento | 21/5* | 22/5** | 23/5** | 24/5** | 26/5** |
|---|------------------------------|-------|--------|--------|--------|--------|
| Emoglobina (g/L) | 115-150 | 56 | | 78 | 81 | 113 |
| Creatinina (mg/dL) | 0,50-0,90 | 2,3 | 1,21 | | 1,01 | |
| Tempo di protrombina (ratio) | 0,80-1,20 | 4,97 | 2,50 | 1,43 | 1,21 | |
| Tempo di tromboplastina parziale attivato (ratio) | 0,80-1,20 | 3,57 | 2,35 | 1,57 | 1,13 | |
| Dabitrán (ng/mL)*** | valle 32-293 picco 49-585 | 1 224 | 579 | | 59 | |

*Analisi eseguite durante la degenza in Pronto Soccorso, giorno e mese dell'anno 2021.

**Analisi eseguite durante la degenza in Medicina d'Urgenza, giorno e mese dell'anno 2021.

*** Gli intervalli di riferimento del dabigatran si riferiscono alla distribuzione (percentile 2,5-97,5) dei valori di una popolazione di 300 pazienti, afferenti al Centro FCSA n. 281, in terapia stabilizzata, in assenza di complicanze emorragiche e trombotiche. Non indicano intervalli terapeutici o concentrazioni di farmaco sicure.

DISCUSSIONE

A partire dai primi anni novanta del secolo scorso, numerosi studi hanno dimostrato l'efficacia dei farmaci anticoagulanti orali nella prevenzione primaria dello stroke nei pazienti con FA (2). All'epoca gli anticoagulanti orali a disposizione erano gli antagonisti della vitamina K (AVK). L'avvento dei DOAC, che hanno dimostrato efficacia e sicurezza non inferiori rispetto agli AVK, ha ampliato in misura considerevole le possibilità terapeutiche, tanto che i DOAC sono oggi i farmaci di prima scelta per la prevenzione dello stroke in corso di fibrillazione atriale non valvolare (FANV) e per il trattamento e la prevenzione delle recidive in caso di tromboembolismo venoso (3,4). Riconoscendo come bersaglio un singolo fattore della coagulazione (nello specifico dabigatran per FIIa; rivaroxaban, apixaban ed edoxaban per FXa) e possedendo un'emivita più breve, hanno un effetto farmacologico più prevedibile dei dicumarolici, che antagonizzano tutti i fattori vitamina K dipendenti. Sempre rispetto agli AVK, sono di più semplice gestione, hanno minore interazione con l'alimentazione, minori interferenze con altri farmaci e non necessitano di frequenti controlli di laboratorio per l'aggiustamento posologico, in quanto assunti a dosi fisse.

Al momento della diagnosi di FA, la decisione di avviare il singolo paziente alla terapia anticoagulante si basa sulla stratificazione del rischio di stroke e sulla valutazione del rischio emorragico. Molte condizioni di fragilità, che assumono un'importanza particolarmente rilevante col crescere dell'età, sono definite "fattori condivisi", in quanto costituiscono allo stesso tempo un rischio aumentato sia di trombotosi che di sanguinamento. In virtù del rapporto rischio-beneficio, le evidenze sono tuttavia favorevoli alla profilassi anticoagulante anche nei pazienti più fragili e più anziani (3,4).

La maneggevolezza dei DOAC, il fatto che negli studi registrativi non si faccia riferimento alle concentrazioni per la posologia da utilizzare e le modalità

di commercializzazione, hanno contribuito all'idea che il laboratorio sia di scarsa utilità nella gestione di queste terapie. La misura plasmatica di questi farmaci, nonostante sia semplice, rapida e a costi ragionevoli, stenta ad entrare nella pratica clinica; non sempre inoltre vengono prescritte, all'inizio del trattamento, le analisi di base, funzionali alla gestione della terapia (1,3,4).

Sono in costante aumento le richieste da parte delle società scientifiche perché le misure dei DOAC siano disponibili in ogni laboratorio, soprattutto in regime di urgenza, e perché vengano prodotte a questo scopo linee guida specifiche. Al momento le raccomandazioni disponibili si basano su evidenze ancora limitate e sul parere degli esperti (1,3). Se resta controversa l'utilità della misura dei DOAC in fase di induzione al trattamento, è ormai diffusamente condiviso che sia utile misurarne la concentrazione in alcune condizioni particolari. Per gli interventi chirurgici o le manovre invasive in elezione, questa determinazione generalmente non è richiesta. Confidare nella completa eliminazione per la breve emivita, adeguando l'intervallo di sospensione alla funzione renale e al rischio emorragico della procedura, come si fa nella pratica clinica (strategia farmacocinetica), potrebbe non essere sufficiente a garantire la sicurezza del paziente. La dimostrazione che il farmaco non è più in circolo si può avere soltanto misurandone la concentrazione plasmatica con gli esami specifici (strategia farmacodinamica) (1,3), giacché PT e aPTT possono risultare normali anche in presenza di considerevoli livelli circolanti di farmaco e viceversa, essendo la loro sensibilità all'effetto anticoagulante dei DOAC alquanto variabile (1,5). La misura di questi farmaci è particolarmente importante in diverse situazioni cliniche di emergenza, quali la presenza di emorragie o di trombotosi, la necessità di interventi chirurgici o di procedure invasive non differibili, per consentire la trombolisi, per guidare la somministrazione di antidoti e valutarne la risposta. Le determinazioni si dimostrano utili anche nei pazienti con insufficienza renale o epatica e

con estremi di peso corporeo, giacché gli studi clinici non hanno tenuto conto di questa variabile.

A causa della grande variabilità interindividuale, non è possibile stabilire degli intervalli terapeutici per i DOAC; sono disponibili invece dei valori di concentrazione attesi con ampia sovrapposizione fra i valori di valle e quelli di picco. I valori di allarme continuano ad essere ancora poco accurati: si può affermare che concentrazioni <30 ng/mL consentono di escludere quantità apprezzabili di farmaco; all'opposto, concentrazioni >500 ng/mL sono da considerarsi elevate. Prima di iniziare una terapia anticoagulante è necessario che siano eseguiti emocromo, creatinina, transaminasi, PT ed aPTT ed è importante rivalutare questi parametri, unitamente al rischio trombotico e a quello emorragico, ad intervalli di tempo da stabilire sulla base delle condizioni cliniche (1,3,4).

Sull'utilità di misurare i DOAC all'avvio del trattamento e nelle visite di controllo non c'è consenso, anche se alcuni studi dimostrano che elevate concentrazioni plasmatiche del farmaco si associano ad un aumento del rischio di emorragia (6) e al contrario basse concentrazioni correlano con l'insorgenza di complicanze trombotiche (7,8). Alcuni esami di laboratorio di coagulazione sono alterati in modo eterogeneo e variabile dall'assunzione dei DOAC (1,9). Nel caso siano richiesti questi esami, per evitare conclusioni diagnostiche sbagliate, è fondamentale che il laboratorio venga messo a conoscenza dell'eventuale assunzione di DOAC, dato che esiste la possibilità di utilizzare dei presidi che consentono di neutralizzare l'attività dei farmaci in provetta, senza dover ricorrere alla sospensione della terapia (10).

In entrambi i casi presentati in questo contributo le misure del dabigatran sono state suggerite dal laboratorio, nel primo caso per il basso livello di FII misurato, giacché l'assunzione del DOAC non era stata dichiarata e la misura ha consentito di evitare la diagnosi di un'improbabile carenza fattoriale. Le determinazioni probabilmente hanno inciso in modo limitato sulla decisione clinica di modificare la terapia anticoagulante che, date le condizioni delle pazienti, sarebbe stata rivalutata comunque in entrambi i casi. Riteniamo tuttavia che le misure siano servite a chiarire il quadro clinico in modo più preciso e che potrebbero essere utili, in casi selezionati, anche nelle visite ambulatoriali di controllo per tentare di ridurre l'incidenza di complicanze come quelle che hanno condotto le pazienti descritte in Pronto Soccorso: la prima con una storia di solitudine e di alcolismo con riduzione della funzionalità epatica; la seconda dall'età molto avanzata, in terapia concomitante con un farmaco interferente (verapamil) e con un blocco temporaneo della funzione renale.

CONFLITTO DI INTERESSE

Nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Tripodi A, Ageno W, Ciaccio M 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;5:462-70.
2. Atrial Fibrillation Investigators, Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994;154:1449-57.
3. Steffel J, Collins R, Antz M et al. The 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide of the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018;39:1330-93.
4. Guida alla terapia antitrombotica -Raccomandazioni- FCSA Federazione Centri per la diagnosi della trombosi e la Sorveglianza delle terapie Antitrombotiche, XIX edizione 2020- 2021.
5. Testa S, Legnani C, Tripodi A 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.
6. Testa S, Legnani C, Antonucci E, et al. Drug levels and bleeding complications in atrial fibrillation patients treated with direct oral anticoagulants. *J Thromb Haemost* 2019;17:1064-72.
7. Testa S, Paoletti O, Legnani C et al. Low drug levels and thrombotic complications in high- risk atrial fibrillation patients treated with direct oral anticoagulants. *J Thromb Haemost* 2018;16:842-8.
8. Reilly PA, Lehr T, Haertter S, et al. The effect of dabigatran plasma concentrations 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.
9. Favalaro EJ, Lippi G. Interferences of direct oral anticoagulants in haemostasis assay: high potential for diagnostic false positives and false negatives. *Blood Transfus* 2017;15:491-4.
10. Baker SA, Jin J, Pfaffroth C et al. DOAC-Stop in lupus anticoagulant testing: direct oral anticoagulant interference removed in most samples. *Res Pract Throm Haemost* 2021;5:314-25.