

S1 Laboratorijska dijagnostika hemostaze

S1-1

Harmonizacija u laboratorijskoj dijagnostici sustava hemostaze

Ana Bronić

Klinički zavod za kemiju, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb, Hrvatska

Harmonizacija je postupak ujednačavanja rezultata laboratorijskih pretraga neovisno o primijenjenoj metodologiji i o tome gdje je mjerenje napravljeno. U fokusu harmonizacije sigurnost je pacijenta, a osim standardizacije analitičke faze, harmonizacija zahtjeva standardizaciju postupaka u izvananalitičkoj fazi laboratorijskog rada.

Laboratorijska dijagnostika sustava hemostaze vrlo je kompleksna. Zahtijeva specifičnu tehničku i kliničku stručnost, ne samo u smislu poznavanja mjernog postupka, već i tumačenja rezultata. Struktura i funkcija koagulacijskih faktora su složene, a niska koncentracija i stabilnost u plazmi čini njihovo određivanje zahtjevnim. Analiza većine komponenti sustava hemostaze se izvodi na tzv. usporednoj bazi, prema standardu poznate biološke aktivnosti, laboratoriji u radu koriste široki spektar metoda različitog principa izvedbe a rezultati se izražavaju u različitim jedinicama (koncentracija, aktivnost, vrijeme, omjer i postotak). Reagensi nisu u potpunosti standardizirani i imaju različitu osjetljivost na promjene pojedinih faktora dok rezultati pretraga uvelike ovise već o malim promjenama u predanalitičkoj fazi. Osim toga, istraživanja provedena do danas su pokazala da je praksa u pojedinoj fazi laboratorijskog rada među koagulacijskim laboratorijima vrlo neujednačena. Iako je standardizacija pojedinih postupaka nedostatna, postojeći standardizirani postupci se ponekad ne primjenjuju što dodatno otežava harmonizaciju. Primjerice, unutar predanalitičke faze neophodnim se pokazalo unaprijediti korištenje standardiziranih postupaka za prikupljanje uzoraka i postupanje s uzorcima, dok je zahtjeve za izvođenjem koagulacijskih analiza potrebno standardizirati. Kako bi se osigurala istovjetnost rezultata mjerenja jedan od ključnih koraka je i metrološka standardizacija metoda. Dakako, kod parametara za koje nije moguće postići metrološku standardizaciju, potrebno je po-

S1 Laboratory diagnostics of haemostasis

S1-1

Harmonization of laboratory testing in haemostasis

Ana Bronić

Department of Clinical Chemistry, Sestre milosrdnice University Hospital Center, Zagreb, Croatia

Harmonization is a process of equalizing laboratory test results independently of applied methodology and where measurement was made. Focus of the harmonization is patient's safety, and apart from standardization of analytical phase, it requires standardization of procedures in the extra-analytical phase of laboratory work. Laboratory diagnostics of the haemostatic system is very complex and requires specific technical and clinical expertise, not only in terms of knowledge of the measurement procedure, but interpretation of results as well. The structure and function of coagulation factors is complex and due to stability and low concentration in the plasma, their determination is demanding. The analysis of most haemostasis components is performed on a comparative basis, according to established standards of known biological activity; laboratories use a wide spectrum of methods with different performance principles whereas results are expressed in different units (concentration, activity, time, ratio and percentage). Reagents are not completely standardized and have different sensitivity to changes of individual factors while results are largely dependent on small changes in the pre-analytical phase. Besides, studies to date have shown inconsistent practice among coagulation laboratories at a particular phase of laboratory work. Although standardization of certain procedures is insufficient, standardized procedures were not always implemented, thus making harmonization much more difficult. For example, adherence to the standardized sample collection and handling procedures should be improved whereas appropriate requesting of coagulation tests demands standardization. In order to ensure the test result equivalence, one of the key steps is metrological standardization. If it is not possible to achieve metrological standardization of measurand, harmonization should be pro-

kušati uspostaviti harmonizaciju. U tom smislu jedan od najuspješnijih primjera iz područja koagulacije smatra se izražavanje protrombinskog vremena kao Internacionalnog normaliziranog omjera (engl. *International Normalised ratio*). Izražavanje rezultata na ovaj način znatno je unaprijedilo usporedivost rezultata među različitim laboratorijima kod pacijenata koji su na terapiji antagonistima vitamina K. Primjer pokazuje da je usporedivost rezultata moguća ukoliko su dostupni međunarodni referentni pripravci. Pa ipak, za većinu parametara sustava hemostaze takav službeni normizacijski sustav ne postoji. Zbog mogućih brojnih utjecaja na hemostatske parametre, u koagulaciji se zahtjevnom pokazala i harmonizacija referentnih intervala (RI). Referentni intervali koji se primjenjuju izrazito su ovisni o kombinaciji primijenjenog analizatora i reagensa, a promjene pojedinih faktora zgrušavanja u nekim fiziološkim stanjima ne mijenjaju samo rezultat tih specifičnih faktora nego i rezultate globalnih pretraga. Stoga je pri odabiru i/ili određivanju RI, osim populacije koja će se primarno procjenjivati važno voditi brigu i o uvjetima određivanja RI. U postanalitičkoj fazi rada nedostatnim se pokazalo i upravljanje kritičnim vrijednostima. Uz elektrolite, kritične vrijednosti najčešće se izvješćuju za koagulacijske pretrage, međutim, izvještavanje među laboratorijima vrlo je neujednačeno i zahtjeva usaglašavanje u smislu odabira odgovarajućeg testa, mjerne jedinice te praga koji će se izvjestiti.

Za postizanje harmonizacije u koagulaciji potrebno je unaprijediti primjenu postojećih standardiziranih postupaka te raditi na prepoznavanju i standardizaciji postupaka kod kojih je ona nedostatna. Pojedini postupci cjelokupnog laboratorijskog procesa mogu se harmonizirati internacionalno, međutim neke je bolje harmonizirati na lokalnoj ili nacionalnoj razini. Neovisno o razini na kojoj se provodi, harmonizacija nije nimalo jednostavan proces, zahtjeva sistematski pristup i suradnju brojnih sudionika unutar i izvan samog laboratorija.

e-adresa: anabronic@yahoo.com

motet. The most successful example in coagulation is the expression of prothrombin time as International Normalized Ratio (INR) thus improving comparability of results among different laboratories for patients receiving vitamin K antagonists. Therefore, comparability is possible if international reference materials are available. However, for most parameters in haemostasis, an official normalization system as such does not exist. Harmonization of reference intervals (RI) as well is extremely difficult due to numerous impacts on haemostasis parameters. Reference intervals are highly dependent on the analyzer/reagent combination whereas changes of individual clotting factors in certain physiological conditions do not change only their result, but also the results of global tests. So far, when selecting and/or determining RI, except population that will be primarily evaluated, determination conditions of the RI should be considered. In the postanalytical phase, management of critical values also should be improved. In addition to electrolytes, most commonly reported critical values are those for coagulation tests. However, reporting among laboratories is not consistent and agreement in terms of the test and measurement unit selections, as well as critical value thresholds is needed.

To achieve harmonization in coagulation, basic prerequisite is improvement of adherence to the existing standardized procedures while recognising and working on standardization of the procedures that are still not standardized. Certain steps of the total laboratory process could be harmonized internationally while for some is better to be harmonized at the local or national level. Regardless of the level, harmonization is demanding process, requiring a systematic approach and cooperation of numerous stakeholders.

e-mail: anabronic@yahoo.com

S1-2

Biološka varijacija sustava hemostaze i posljedice na analitičke specifikacije izvedbe analiza

Piet Meijer

ECAT Foundation, Voorschoten, Nizozemska

Koagulacija je složen sustav ovisan o ravnoteži prokoagulacijskih i antikoagulacijskih čimbenika (hemostatska ravnoteža). Neravnoteža spomenutih čimbenika može voditi u trombotičke poremećaje ili poremećaje krvarenja. Laboratorijska dijagnostika hemostatskih poremećaja počinje globalnim testovima probira kao što su protrombinsko vrijeme (PV) ili aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (APTV). Dodatno se provodi testiranje specifičnih hemostatskih čimbenika kao što su fibrinogen, čimbenici zgrušavanja, von-Willebrandov faktor itd.

Osiguranje odgovarajuće kvalitete nužno je zbog važnog utjecaja rezultata laboratorijskih ispitivanja na kliničku odluku. Za procjenu kvalitete mogu se koristiti analitičke specifikacije izvedbe. Danas je široko prihvaćena definicija analitičkih specifikacija izvedbe temeljena na biološkoj varijabilnosti. Raspraviti će se koncept biološke varijacije i dati pregled novih spoznaja o biološkoj varijaciji parametara hemostaze. Demonstrirat će se iznimna važnost uporabe prikladnih podataka o biološkoj varijaciji. Postojeći dostupni literaturni podaci ponekad pokazuju veliku varijaciju, što može znatno utjecati na uspostavljanje specifikacija izvedbe i u konačnici imati bitne posljedice na upravljanje kvalitetom.

Prezentirat će se koncept prema kojem se temeljem rezultata vanjske procjene kvalitete mogu utvrditi dugoročna analitička nepreciznost i netočnost, te prikazati njihova usporedba s analitičkim specifikacijama izvedbe. Prezentirani koncept predstavlja važan alat medicinskim laboratorijima za upravljanje kontrolom kvalitete. Primjenom opisanoga evaluacijskog modela može se dobiti uvid u dugoročnu kontrolu kvalitete izvedbe. Na praktičnim primjerima demonstrirat će se važnost takve procjene.

e-adresa: p.meijer@ecat.nl

S1-2

Biological variation in haemostasis and consequences for analytical performance specifications

Piet Meijer

ECAT Foundation, Voorschoten, The Netherlands

Blood coagulation is a very complex system and depends on a dedicated balance between pro- and anticoagulant factors (haemostatic balance). Any disbalance between pro- and anticoagulant factors may lead to either thrombotic or bleeding disorders. Any laboratory investigation for haemostatic disorders usually starts with some common screening test, like the prothrombin time (PT) or activated partial thromboplastin time (APTT). In addition, laboratory tests for specific haemostatic factors can be performed, like fibrinogen, clotting factors, von Willebrand factor, etc.

Because of the importance of laboratory investigations in clinical decision-making, proper quality is indispensable. To assess whether the quality is appropriate, so-called analytical performance specifications can be used. Today it is widely accepted to define analytical performance specifications on the basis of the biological variation. The concept of biological variation will be discussed and an overview will be given on the current knowledge about biological variation for haemostatic parameters. It will be demonstrated that the use of appropriate data for biological variation is crucial. Current data in the literature sometimes show wide variation. This may have significant impact on the establishment of performance specifications. The consequences for quality management will be discussed.

In addition, a concept will be demonstrated how, on the basis of results from external quality assessment, the long-term analytical imprecision and bias can be established as well as how these can be compared to analytical performance specifications. This concept is an important tool for medical laboratories in their quality management. With this evaluation model, insight can be obtained in the long-term quality of performance. The relevance of such evaluation will be demonstrated with some practical examples.

e-mail: p.meijer@ecat.nl

S1-3

Lupus antikoagulans: s laboratorijske točke gledišta

Sandra Margetić

Klinički zavod za kemiju, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb, Hrvatska

Lupus antikoagulans (LA) predstavlja podskupinu antifosfolipidnih autoantitijela usmjerenih na fosfolipid-vezujuće proteine zbog čega interferiraju s koagulacijskim testovima ovisnim o fosfolipidima u *in vitro* uvjetima. Prisutnost LA u plazmi povezana je s kliničkim sindromom, poznatim kao antifosfolipidni sindrom (APS), koji uzrokuje nastanak venske i/ili arterijske tromboze i ponavljanih spontanih pobačaja. Posljednjih godina, objavljivanje smjernica od strane međunarodnih stručnjaka i društava rezultiralo je poboljšanjima u laboratorijskoj dijagnostici LA, a sve s ciljem osiguranja najprikladnijih dijagnostičkih postupaka u dokazivanju LA. Međutim, unatoč ovim pokušajima dogovornih smjernica sa svrhom poboljšanja, laboratorijska dijagnostika LA i dalje ostaje izazov. Tako su i dalje prisutne značajne razlike među laboratorijima koje se odnose na primjenu pojedinih testova, postupaka i rezultata ispitivanja u dijagnostici LA. Nadalje, udio lažno pozitivnih i lažno negativnih rezultata i dalje je relativno visok, a oboje mogu imati velik utjecaj na sigurnost i ishod liječenja bolesnika. Varijabilnost rezultata testiranja na LA pripisuje se svim fazama u sklopu cjelokupnog dijagnostičkog postupka, uključujući ključne predanalitičke (priprema plazme, akutna faza bolesti, testiranje bolesnika na antikoagulantnoj terapiji), analitičke (izbor testova/metoda i reagensa) kao i postanalitičke čimbenike (izražavanje i interpretacija rezultata). Utjecaj predanalitičkih čimbenika, kao što su pravilna priprema uzorka plazme i interferencija antikoagulantnih lijekova u dijagnostici LA, pokazao se kritičnima za pouzdanost rezultata ispitivanja. Nadalje, zbog heterogenosti LA protutijela, niti jedna zasebno učinjena pretraga nije dostatna za dokazivanje ovih protutijela. Stoga je u laboratorijskoj dijagnostici LA neophodna primjena stupnjevite algoritma upotrebom kombinacije (panela) koagulacijskih pretraga. Ovaj postupak uključuje primjenu najmanje dva probirna testa s različitim mjernim načelom i najmanje jedan potvrdni test kako bi se zadovoljili kriteriji koji doka-

S1-3

Lupus anticoagulant: from the laboratory point of view

Sandra Margetić

Department of Clinical Chemistry, Sestre milosrdnice University Hospital Center, Zagreb, Croatia

Lupus anticoagulant (LA) represents a subset of antiphospholipid autoantibodies directed against phospholipid-binding proteins thus interfering with *in vitro* phospholipid-dependent coagulation tests. Presence of LA in plasma is associated with a clinical syndrome, known as antiphospholipid syndrome (APS), that predisposes for venous and/or arterial thrombosis and recurrent pregnancy loss. In recent years, the laboratory diagnosis of LA has been refined with the publication of guidelines by international experts and societies in order to provide best LA testing practices. However, despite these attempts to produce consensus guidelines for improving performance, laboratory diagnostics of LA still remains a challenge. Thus, significant differences still exist among laboratories with respect to LA assays, practices and test results. Further, rates of false positive and false-negative test results remain relatively high and both can have a huge impact on patient safety and outcome. The variability in LA test results is attributable to all phases in the overall diagnostic process including key preanalytical (plasma preparation, acute phase of illness, testing patients on anticoagulant therapy), analytical (selection of tests/methods and reagents) as well as postanalytical (result expression and interpretation) variables. The impact of preanalytical variables, such as proper plasma preparation and interference of anticoagulant drugs, has been proved to be critical to the reliability of results. Further, due to heterogeneity of LA antibodies, no single test is sufficient for their detection. Therefore, the use of a step-wise algorithm with a panel of coagulation-based assays is mandatory in the laboratory detection of LA. This approach includes at least two screening tests with different measurement principles and at least one confirmatory test in order to fulfil criteria which prove the presence of LA: 1) prolongation of at least one phospholipid-dependent clotting-based test, 2) evidence of inhibitor activity by mixing test of patient plasma

zuju prisutnost LA: 1) produžen barem jedan koagulometrijski test ovisan o fosfolipidima, 2) dokaziva- nje inhibicijske aktivnosti antitijela testom miješanja plazme ispitanika i normalne plazme, i 3) potvrda inhibitornog učinka LA dodatkom fosfolipida u su- višku. Navedene kriterije koji dokazuju prisutnost LA osiguravaju mjerni postupci koji uključuju probirne testove, test miješanja i potvrdni test. Preporučeni te ujedno i najčešće korišteni testovi probira u dijagno- stici LA su aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (APTV) uz reagens osjetljiv na LA, APTV test miješanja i dRVVT (engl. *dilute Russell's viper venom time*) test koji se izvodi i kao probirni (uz nizak sadr- žaj fosfolipida) i kao potvrdni (fosfolipidi u suvišku) test. Međutim, različita obilježja pojedinih komerci- jalnih reagensa doprinose i značajnim varijabilno- stima rezultata među laboratorijima. Stoga je u po- stupku dijagnostike LA neophodno obratiti pažnju na optimalan izbor testova i reagensa kako bi se osi- gurala najveća osjetljivost kao i pouzdana interpre- tacija rezultata ispitivanja. Iako pridržavanje ispitiva- nja u skladu s objavljenim smjericama nedvojbeno poboljšava laboratorijsku dijagnostiku LA, očita je potreba za daljnjim dogovorom između laborato- rijskih stručnjaka, liječnika i proizvođača reagensa o najučinkovitijoj kombinaciji testova/metoda kao i iz- boru reagensa u svrhu postizanja optimalne osjetlji- vosti i specifičnosti u dijagnostici LA. U predavanju će biti govora o temeljnom pristupu laboratorijskoj dijagnostici LA uzimajući u obzir trenutno važeće međunarodne preporuke, ali i najvažnije problema- tične točke u postupku ispitivanja, kao što su preda- nalitički čimbenici, izbor odgovarajućih pretraga i re- agensa kao i interpretaciju rezultata, od kojih svaka može imati značajan utjecaj na kliničku korisnost la- boratorijske dijagnostike LA.

e-adresa: margeticsandra@gmail.com

with normal plasma, and 3) confirmation that in- hibitory activity is dependent on phospholipid by addition of excess phospholipids. These criteria are provided by screening, mixing, and confirmatory testing procedures, respectively. The recommended and most commonly used screening assays include the activated partial thromboplastin time (APTT) with a LA-sensitive reagent, the APTT mixing test and the dilute Russell's viper venom time (dRVVT) test performed both as screening (low content of phospholipids) and confirmation (phospholipids in excess) assay. However, different characteristics of individual commercial reagents contribute to the significant result variability among laboratories. Therefore, it is essential to pay attention to the op- timal choice of tests/reagents for maximal sensitiv- ity and reliable interpretation of results. Although adherence to published guidelines undoubtedly improve performance of LA testing, there is a need for consensus among laboratory experts, clinicians and manufacturers of laboratory reagents on the most effective combination of tests/methods and choice of reagents for optimal sensitivity and speci- ficity of LA testing. The lecture will discuss the basic approach for laboratory detection of LA taking into account current international recommendations and the most important issues, such as preanalytical variables, the choice of appropriate tests/reagents as well as the interpretation of results, that all can af- fect the clinical utility of LA testing.

e-mail: margeticsandra@gmail.com

S1-4

Direktni oralni antikoagulansi: nadogradnje u laboratorijskim istraživanjima

Désirée Coen Herak

Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

Nakon približno 10 godina od početka primjene u kliničkoj praksi, u cijelom se svijetu bilježi neprekidni porast uporabe direktnih oralnih antikoagulansa (DOAK-a), koji su postupno zamijenili antagoniste vitamina K za većinu kliničkih indikacija. Iako zbog predvidljivih farmakokinetičkih osobina i primjene fiksne doze rutinsko praćenje DOAK-a nije potrebno, određivanje koncentracije DOAK-a poželjno je u nekim kliničkim situacijama, posebice u slučaju po život opasnih krvarenja, akutnom moždanom udaru ili neplaniranom operativnom zahvatu. Stoga se laboratorijsko određivanje antikoagulacijskog djelovanja DOAK-a nametnulo kao novo područje djelatnosti koagulacijskih laboratorija. Unatoč dostupnosti različitih komercijalnih testova, određivanje koncentracije DOAK-a još uvijek nije moguće u većini laboratorija, jer se prije svega smatra kako su testovi zahtjevni za izvođenje.

Načelno bi izbor pogodnog kvalitativnog ili kvantitativnog laboratorijskog testa za određivanje DOAK-a trebao ovisiti o hitnosti donošenja medicinskih odluka. Brzi kvalitativni testovi, koji su ujedno i jednostavni za izvođenje i dostupni na većini koagulacijskih analizatora, pogodni su u hitnim situacijama jer omogućuju dobivanje informacija o tome je li DOAK prisutan ili nije u ispitivanom uzorku. Osnovni je problem što do danas ne postoji jedinstveni test probiranja s optimalnom osjetljivošću na sve DOAK-ove. Dosadašnja su istraživanja pokazala kako jedino rezultat trombinskog vremena unutar referentnog intervala u potpunosti isključuje prisutnost dabigatranu u ispitivanom uzorku citratne plazme. Za razliku od toga, brojna su istraživanja pokazala kako zbog značajno različite osjetljivosti reagensa za protrombinsko vrijeme (PV) i aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (APTV) prema svakom pojedinačnom DOAK-u, rezultati PV-a i APTV-a ne mogu pouzdano ukazati na koncentraciju DOAK-a u plazmi. Rezultati PV-a i APTV-a unutar referentnih intervala ne isključuju prisutnost DOAK-a u uzorku, a pone-

S1-4

Direct oral anticoagulants: update on status of laboratory testing

Désirée Coen Herak

Department of Laboratory Diagnostics, University Hospital Centre Zagreb, Zagreb, Croatia

After approximately 10 years of their introduction in clinical practice, direct oral anticoagulants (DOAC) are increasingly used worldwide, and are replacing vitamin K antagonists for the majority of clinical indications. Although routine monitoring of DOACs is not required due to their predictable pharmacokinetic properties, knowledge of the drug level is desirable in certain clinical circumstances, especially in case of life-threatening bleeding, acute stroke or unplanned surgery. Therefore, laboratory assessment of DOACs anticoagulant activities has emerged as a new area in laboratory diagnostics. Despite the availability of different qualitative and quantitative commercial tests for DOACs, they are still not widely applied, mainly as they are perceived to be difficult to perform. In general, the choice of a suitable laboratory test for DOACs, either qualitative or quantitative, should rely on the need for rapid assessment of the drug in urgent medical decisions. Rapid and easy to perform qualitative assays, that are available on most coagulation platforms, may be feasible in emergency situations to provide information regarding the presence or absence of DOACs. The problem arises as no unique screening assay with optimal sensitivity for all DOACs is available.

Based on the available evidence, a thrombin time within the reference interval excludes the presence of dabigatran in investigated plasma sample. On contrary, numerous studies have demonstrated that due to the widely variable sensitivity and responsiveness of different prothrombin time (PT) and activated partial thromboplastin time (aPTT) reagents to each DOAC, PT and aPTT results do not reliably reflect plasma DOAC concentration. Results within the reference intervals do not exclude the presence of DOAC and depending on a DOAC and reagent used, normal PT and aPTT results can be observed even at therapeutic plasma concentrations. An alternative and promising qualitative point of care test for the

kad su, ovisno o kombinaciji primijenjenog DOAK-a i reagensa, rezultati PV-a i APTV-a unutar referentnih intervala mogući čak kod terapijskih koncentracija DOAK-a u plazmi. Za kvalitativno utvrđivanje prisutnosti ili odsutnosti DOAK-a predložen je i alternativni i obećavajući test uz krevet bolesnika namijenjen za izvođenje u uzorcima mokraće.

Razrijeđeno trombinsko vrijeme i ekarinsko vrijeme zgrušavanja pokazuju linearnu ovisnost vremena zgrušavanja i doze dabigatrana, te su stoga pogodni za kvantitativno određivanje lijeka u plazmi ako su kalibrirani uporabom kalibratora za dabigatran. Za kvantitativno određivanje koncentracije dabigatrana pogodne su i metode koje koriste kromogene supstrate specifične za trombin ili ekarinski kromogeni test.

Prema objavljenim preporukama i smjernicama najpouzdaniji test za kvantitativno određivanje direktnih inhibitora FXa je određivanje anti-Xa aktivnosti fotometrijskom metodom s uporabom kromogenog supstrata koji je kalibriran pomoću specifičnih, komercijalno dostupnih kalibratora za rivaroksaban, apixaban i edoksaban. U svakodnevnoj praksi to znači kako bi laboratoriji za svaki pojedini DOAK trebali koristiti reagente, te pripadajuće kalibratore i kontrolne uzorke specifične za DOAK koji se određuje, što znači da bi laboratorij trebao uspostaviti najmanje tri zasebna testa za određivanje dosad odobrenih direktnih inhibitora FXa.

U zaključku, važno je naglasiti kako je pojedinačni rezultat izmjerene koncentracije DOAK-a moguće interpretirati samo uz poznavanje doze primijenjenog DOAK-a i vremena uzimanja posljednje doze lijeka. Dodatna otežavajuća okolnost je to što niti za jedan DOAK još uvijek nisu utvrđeni terapijski intervali, kao ni granične vrijednosti pojedinih koagulacijskih testova koje sa sigurnošću omogućuju izvođenje operativnih ili invazivnih zahvata, bez povećanog rizika od krvarenja.

e-adresa: dcoen@kbc-zagreb.hr

identification of the presence or absence of DOACs in urine samples has also been proposed.

Currently available quantitative assays for the determination of dabigatran in plasma samples are diluted thrombin time and ecarin clotting time assays that provide linearly dose-dependent prolongation of clotting times and enable quantification of the drug when calibrated with dabigatran calibrators. Methods using thrombin specific chromogenic substrate or ecarin chromogenic assay are also applicable for the quantitative measurement of dabigatran concentrations. According to available recommendations and guidelines, the most reliable assay for estimating direct activated factor X (FXa) inhibitors is the chromogenic anti-Xa assay calibrated with specific, commercially available DOAC calibrators for rivaroxaban, apixaban and edoxaban. In the real world setting, this means that the laboratory would require using DOAC specific reagents, calibrators and controls for each tested drug, implying that the laboratory would require implementing and performing at least three different tests for currently approved direct FXa inhibitors.

Finally, it has to be emphasized that single measured DOAC concentration is valuable only when the dose and timing of the last DOAC administration is known. Moreover, it has to be kept in mind that there are no established therapeutic ranges for any DOAC or thresholds for any coagulation tests, ensuring that surgery or invasive procedures can be safely performed without elevated bleeding risk.

e-mail: dcoen@kbc-zagreb.hr