

# aPTT Lupus

Activated Partial Thromboplastin Time Lupus

cobas®

REF	CONTENT	SYSTEM
07153678190	▽ 600	N. d'ident. 07 2005 2 cobas t 511 cobas t 711

## Italiano

### Informazioni relative al sistema

Nome abbreviato	ACN (application code number – codice di applicazione)
aPTT Lupus	28020

### Finalità d'uso

Test *in vitro*, con aumentata sensibilità al lupus, per la determinazione del tempo di tromboplastina parziale attivata (*activated partial thromboplastin time*: aPTT) nel plasma citratato sugli analizzatori **cobas t** indicati. L'aPTT viene impiegato per valutare la cascata coagulativa intrinseca.

### Sommario

L'aPTT, descritto per la prima volta da Langdell et al.,<sup>1</sup> viene impiegato per lo screening di anomalie nella via intrinseca (fattori VIII, IX, XI, XII) e comune (fattori II, V, X e fibrinogeno) della cascata coagulativa.<sup>2,3,4,5</sup>

L'aPTT può essere richiesto come parte della valutazione preoperatoria relativa a tendenze emorragiche, specialmente se l'operazione ha un aumentato rischio di perdita di sangue o se il paziente ha una anamnesi di emorragie. L'aPTT viene inoltre impiegato per il monitoraggio della terapia con eparina non frazionata (*unfractionated heparin*: UFH).<sup>6,7,8,9,10</sup>

Un allungamento dell'aPTT viene anche osservato durante la terapia anticoagulante orale, dopo la somministrazione di inibitori della trombina, quali la bivalirudina, l'argatroban<sup>11</sup> ed il dabigatran,<sup>12,13</sup> o in presenza di anticorpi circolanti diretti contro un fattore coagulativo. In presenza di inibitori non specifici, quali anticoagulanti lupici, l'aPTT può risultare prolungato.<sup>14,15</sup> Patologie epatiche<sup>16,17</sup> o la coagulopatia da consumo possono provocare un aPTT prolungato.<sup>18</sup>

Risultati di aPTT ridotti sono stati associati ad ipercoagulabilità.<sup>19,20,21,22,23,24</sup>

### Principio del test

Il plasma viene pre-incubato con il reattivo aPTT Lupus, che contiene una miscela di fosfolipidi purificati e di attivatori di contatto che stimolano la generazione del fattore XIIa. Successivamente viene aggiunto il cloruro di calcio, che provoca l'avviamento della cascata coagulativa intrinseca. Si determina il tempo intercorso dall'aggiunta del cloruro di calcio fino al momento dell'inizio della coagulazione.

### Reattivi – soluzioni pronte all'uso

#### cobas t pack

**R1** Reattivo costituito da acido ellagico come attivatore di superficie e una miscela di fosfatidi purificati di soia e di cervello di coniglio, con tampone aggiunto, stabilizzatore e conservante.

R1 si trova nelle posizioni A, B e C.

### Precauzioni e avvertenze

Per uso diagnostico *in vitro* per i professionisti del settore sanitario. Osservare le precauzioni normalmente adottate durante la manipolazione dei reagenti di laboratorio.

#### Rifiuti infettivi e microbici

Avvertenza: trattare i rifiuti come materiale a potenziale rischio biologico. Smaltire i rifiuti a seconda delle istruzioni e procedure di laboratorio riconosciute.

#### Rischi ambientali

Per garantire uno smaltimento sicuro, applicare tutte le normative locali rilevanti in materia di rifiuti.

Scheda dati di sicurezza disponibile su richiesta per gli utilizzatori professionali.

Evitare la formazione di schiuma in tutti i reattivi e tipi di campione (campioni, calibratori e controlli).

### Utilizzo dei reattivi

Il reattivo contenuto nella cassetta è stato assemblato in un'unità pronta all'uso (**cobas t pack**).

Tutte le informazioni necessarie per l'utilizzo corretto sono disponibili tramite **cobas link**.

### Conservazione e stabilità

Conservare a 2-8 °C.

Conservare il **cobas t pack** in **posizione verticale**.

Stabilità del **cobas t pack** integro: fino alla data di scadenza indicata.

Stabilità del <b>cobas t pack</b> aperto:	
sull'analizzatore <b>cobas t</b>	5 giorni dopo la foratura

Non congelare.

### Prelievo e preparazione dei campioni

Solo i tipi di campione elencati di seguito sono stati testati e risultano accettabili.

Plasma umano citratato al 3.2 %.

Impiegare provette standard per prelievi di campioni in materiale plastico o in vetro siliconato. Il rapporto tra sangue (9 parti) e soluzione di citrato di sodio (0.11 M; 1 parte) deve essere esattamente rispettato.<sup>25,26</sup>

I tipi di campione elencati sono stati testati impiegando una selezione di provette per il prelievo di campioni disponibili in commercio al momento dell'analisi; non sono, quindi, state testate tutte le provette disponibili di tutte le case produttrici. Alcuni sistemi per il prelievo di campioni di vari produttori possono contenere diversi materiali e in alcuni casi possono interferire sui risultati del test. Quando si trattano i campioni in provette primarie (sistemi per il prelievo di campioni), seguire le istruzioni del produttore delle provette.

Centrifugare 15 minuti a 2500 g oppure in modo tale che il conteggio delle piastrine sia < 10000 piastrine/µL.

Eseguire la centrifugazione del sangue entro 1 ora dal prelievo.<sup>27</sup>

Il fattore piastrinico 4 (PF4) si lega all'eparina con elevata affinità. Viene rilasciato durante l'aggregazione piastrinica e in caso di rottura delle piastrine. Nel caso del monitoraggio di una terapia eparinica, un rilascio del PF4 a causa di un prelievo non corretto del campione può provocare risultati erranei.

Stabilità:	
a 15-25 °C	2 ore

Non congelare i campioni prima dell'uso.

### Materiali a disposizione

Vedere la sezione "Reattivi – soluzioni pronte all'uso".

### Materiali necessari (ma non forniti)

- [REF] 07154984190, CC 25mM, 50 mL
- [REF] 07530331190, Con 1, 20 x 1 mL
- [REF] 07532997190, Con 2, 20 x 1 mL
- [REF] 07539339190, Con 4, 20 x 1 mL
- Normale attrezzatura da laboratorio
- Acqua distillata o deionizzata

• Analizzatore di coagulazione **cobas t**. Per ulteriori materiali necessari consultare l'Assistenza Clienti del relativo analizzatore.

### Esecuzione

Per una performance ottimale del test, attenersi alle indicazioni riportate in questo documento. Per le istruzioni specifiche dell'analizzatore relative all'esecuzione del test, consultare l'Assistenza Clienti dello strumento.

Roche non risponde delle performance delle applicazioni che non sono state validate dalla stessa Roche – tali performance devono quindi essere definite dall'utilizzatore.

### Calibrazione

Non applicabile dato che sono riportate unità primarie (secondi).

### Controllo di qualità

Per la verifica dell'accuratezza e della riproducibilità dei risultati è necessario l'impiego di controlli.

# aPTT Lupus

Activated Partial Thromboplastin Time Lupus

cobas®

Per il controllo di qualità, impiegare le confezioni di controlli indicate nella sezione "Materiali necessari (ma non forniti)".

Gli intervalli ed i limiti del controllo dovranno essere conformi alle esigenze individuali di ogni laboratorio. I valori ottenuti devono rientrare nei limiti definiti. Ogni laboratorio deve definire delle misure correttive da attuare nel caso che alcuni valori siano al di fuori dei limiti definiti.

Per il controllo di qualità, attenersi alle normative vigenti e alle linee guida locali.

## Limiti del metodo – interferenze

È stato testato l'effetto delle seguenti sostanze endogene e dei seguenti composti farmaceutici sulla performance del test. Non è stata osservata alcuna influenza sui risultati fino alle concentrazioni elencate:

### Sostanze endogene

Composto	Concentrazione
Bilirubina coniugata	4 mg/dL
Bilirubina non coniugata	66 mg/dL
Emoglobina	750 mg/dL
Intralipid	400 mg/dL

Criterio di valutazione: recupero entro  $\pm 10$  % del valore iniziale.

Le interferenze da ipernemia, emoglobina e bilirubina sono state testate secondo Glick.<sup>28</sup>

Farmaci: non si è osservata alcuna interferenza a concentrazioni terapeutiche impiegando le più comuni famiglie di farmaci.<sup>29,30</sup>

In presenza di anticoagulanti lupici, l'aPTT può risultare prolungato.

L'attività fibrinolitica della streptochinasi (lisi dei coaguli) prolunga i tempi di coagulazione.

La PCR si lega ai fosfolipidi. Alti livelli possono provocare tempi di coagulazione prolungati.<sup>31</sup>

La presenza di inibitori diretti della trombina, quali l'argatroban, la bivalirudina ed il dabigatran, o di inibitori del fattore Xa, quali l'edoxaban, il rivaroxaban ed il fondaparinux, nel campione influenza i risultati del test aPTT, il che può essere importante dal punto di vista clinico.

Secondo le informazioni contenute nel foglietto illustrativo, il farmaco antibatterico ORBACTIV può causare tempi di coagulazione prolungati dopo la somministrazione.

Ai fini diagnostici, i risultati devono sempre essere valutati congiuntamente con la storia clinica del paziente, con gli esami clinici e con altre evidenze cliniche.

Quando il test aPTT viene impiegato per monitorare la terapia con eparina non frazionata, va considerato che le misurazioni dell'aPTT possono essere influenzate da fattori e variabili preanalitiche non associati al livello di UFH. Ad esempio, un aPTT prolungato può essere causato da bassi livelli di fattori coagulativi, come in caso di deficienza di fattore XII, o in presenza di anticoagulanti del lupus, ma questi aPTT di base prolungati non possono essere associati ad un elevato rischio di sanguinamento o alla protezione da trombosi.<sup>32,33</sup> In tali condizioni è possibile che vengano somministrate dosi inappropriatamente basse di eparina se è stato usato un target terapeutico di aPTT fissato. D'altro canto, l'aPTT può risultare ridotto in presenza di livelli elevati di fattore VIII o fibrinogeno. Ciò non è necessariamente in correlazione con un aumentato rischio di trombosi. Indipendentemente dalle variabili biologiche che possono alterare la risposta dell'aPTT all'UFH, è noto che combinazioni diverse di reagenti e strumenti possono determinare differenze significative nella sensibilità dell'aPTT ad una data concentrazione di eparina. I risultati dell'aPTT non dipendono solo dal reagente e dalla composizione dell'UFH impiegata, ma anche dall'analizzatore di coagulazione usato e dalle tecniche di rilevazione con cui è stato identificato il punto finale della coagulazione. Dal momento che, indipendentemente dall'effetto anticoagulante dell'UFH, l'aPTT può essere influenzato da fattori sia biologici, associati al sistema di coagulazione, sia preanalitici, si consiglia ad ogni istituzione di determinare autonomamente gli intervalli teorici specifici dei propri aPTT per la terapia eparinica, in base ad un livello di eparina corrispondente.<sup>34</sup>

Cicli di lavaggio extra: l'uso dei lavaggi extra è obbligatorio quando certe combinazioni di test vengono eseguite insieme sugli analizzatori **cobas t**. Per ulteriori istruzioni, consultare la versione più recente dell'elenco dei possibili carry-over allegato alla metodica CLEAN e l'Assistenza Utente. Se

richiesta, la procedura di lavaggi extra deve essere eseguita prima di riportare i risultati di questo test.

## Valori di riferimento

24.1-31.7 secondi

Questi valori corrispondono ai 2.5° e 97.5° percentili dei risultati ottenuti con complessivamente 200 campioni di plasma umano.

I valori normali possono variare a seconda delle condizioni locali e della popolazione di pazienti. Anche fattori quali il procedimento di prelievo, le condizioni di conservazione dei campioni ed il metodo di misurazione possono interferire sui risultati. Nei pazienti anziani i valori di aPTT tendono a risultare più bassi,<sup>35</sup> mentre nei neonati e bambini possono essere maggiori.<sup>36</sup>

Ogni laboratorio deve controllare l'applicabilità dei valori di riferimento alla propria popolazione di pazienti e, se necessario, determinare intervalli di riferimento propri.

## Dati specifici sulla performance del test

Qui di seguito sono riportati i dati rappresentativi delle prestazioni sugli analizzatori. I risultati dei singoli laboratori possono differire da questi.

## Precisione

La ripetibilità e la precisione intermedia sono state determinate usando campioni umani e controlli, eseguiti in conformità ai requisiti EP05 del CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*) (2 aliquote per serie, 2 serie al giorno, 21 giorni).<sup>37</sup> Sono stati ottenuti i seguenti risultati:

Campione	Media (s)	Ripetibilità		Precisione intermedia	
		DS (s)	CV (%)	DS (s)	CV (%)
Con 1	26.4	0.0831	0.3	0.258	1.0
Con 2	51.0	0.173	0.3	0.479	0.9
Con 4	71.4	0.288	0.4	0.435	0.6
Plasma 1	29.2	0.106	0.4	0.357	1.2
Plasma 2	44.7	0.135	0.3	0.441	1.0
Plasma 3	64.3	0.232	0.4	0.653	1.0
Plasma 4	110	0.500	0.5	0.788	0.7
Plasma 5	150	0.772	0.5	1.45	1.0

## Confronto tra metodi

Il confronto del test aPTT Lupus sull'analizzatore **cobas t 711 (y)** con un test di coagulazione automatico (x) ha prodotto le seguenti correlazioni (s):

Numero dei campioni misurati: 104

Deming<sup>38</sup>

$$y = 1.039x + 0.432 \text{ secondi}$$

$$r = 0.994$$

I risultati del tempo di tromboplastina parziale attivata ottenuti impiegando il reattivo aPTT Lupus erano compresi tra 24.4 e 161 secondi.

## Letteratura

- Langdell RD, Wagner RH, Brinkhous KM. Effect of antihemophilic factor on one-stage clotting tests. *J Lab Clin Med* 1953;41:637-647.
- Ignjatovic V. Activated Partial Thromboplastin Time. Haemostasis: methods and protocols (ed. Monagle P). *Methods in molecular biology* 2013;992:111-120.
- Bowyer A, Kitchen S, Markris M. The responsiveness of different APTT reagents to mild factor VIII, IX and XI deficiencies. *Int Jnl Lab Hem* 2011;33:154-158.
- Hayward CPM, Moffat KA, Liu Y. Laboratory Investigations for Bleeding Disorders. *Semin Thromb Hemost* 2012;38:742-752.
- Tripodi A, Lippi G, Plebani M. How to report results of prothrombin and activated partial thromboplastin times. *Clin Chem Lab Med* 2016;54(2):215-222.

- 6 Greaves M. Limitations of the laboratory monitoring of heparin therapy. Scientific and Standardization Committee Communications: on behalf of the Control of Anticoagulation Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society of Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 2002 Jan;87(1):163-4.
- 7 Faust AC, Kanyer D, Wittkowsky AK. Managing transitions from oral factor Xa inhibitors to unfractionated heparin infusions. *Am J Health-Syst Pharm* 2016;73:2037-2041.
- 8 Aarab R, van Es J, de Pont ACJM et al. Monitoring of unfractionated heparin in critically ill patients. *Neth J Med* 2013;71(9):466-471.
- 9 Vandiver JW, Vondracek TG. Antifactor Xa Levels versus Activated Partial Thromboplastin Time for Monitoring Unfractionated Heparin. *Pharmacotherapy* 2012;32(6):546-558.
- 10 Mehta TP, Smythe MA, Mattson JC. Strategies for Managing Heparin Therapy in Patients with Antiphospholipid Antibody Syndrome. *Pharmacotherapy* 2011;31(12):1221-1231.
- 11 Van Cott EM, Roberts AJ, Dager WE. Laboratory Monitoring of Parenteral Direct Thrombin Inhibitors. *Semin Thromb Hemost* 2017; [Epub ahead of print]
- 12 Adcock DM, Gosselin R. Direct Oral Anticoagulants (DOACs) in the Laboratory: 2015 Review. *Thromb Res* 2015;136:7-12.
- 13 Samuelson BT, Cuker A, Siegal DM et al. Laboratory assessment of the anticoagulant activity of direct oral anticoagulants. A systematic review. *Chest* 2017; 151(1):127-138.
- 14 Ames PRJ, Graf M, Archer J et al. Prolonged Activated Partial Thromboplastin Time: Difficulties in Discriminating Coexistent Factor VIII Inhibitor and Lupus Anticoagulant. *Clin Appl Thromb Hemost* 2015;21(2):149-154.
- 15 Kershaw G, Favaloro EJ. Laboratory identification of factor inhibitors: an update. *Pathology* 2012;44(4):293-302.
- 16 Tripodi A. Liver Disease and Hemostatic (Dys)function. *Semin Thromb Hemost* 2015;41:462-467.
- 17 Ha NB, Regal RE. Anticoagulation in Patients With Cirrhosis: Caught Between a Rock-Liver and a Hard Place. *Ann Pharmacother* 2016, Vol. 50(5):402-409.
- 18 Boral BM, Williams DJ, Boral LI. Disseminated Intravascular Coagulation. *Am J Clin Pathol* 2016;146:670-680.
- 19 Tripodi A, Chantarangkul V, Asti D, et al. Activated partial thromboplastin time: results of a case-control study evaluating six commercial reagents in assessing the risk of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2006;4:1407-1409.
- 20 Hron G, Eichinger S, Weltermann A, Quehenberger P, Halbmayer WM, Kyrle PA. Prediction of recurrent venous thromboembolism by the activated partial thromboplastin time. *J Thromb Haemost* 2006;4:752-6.
- 21 Tripodi A, Chantarangkul V, Martinelli I, et al. A shortened activated partial thromboplastin time is associated with the risk of venous thromboembolism. *Blood* 2004;104:12:3631-3634.
- 22 Boekel E, Bartels Piet. Abnormally Short Activated Partial Thromboplastin Times Are Related to Elevated Plasma Levels of TAT, F1+2, D-Dimer and FVIII:C. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002;32:137-142.
- 23 Sørensen B, Ingerslev J. Dynamic APTT parameters: applications in thrombophilia. *J Thromb Haemost* 2012;10:244-50.
- 24 Lin CH, Kuo YW, Kuo CY, et al. Shortened Activated Partial Thromboplastin Time Is Associated With Acute Ischemic Stroke, Stroke Severity, and Neurological Worsening. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015;24(10):2270-2276.
- 25 CLSI Document H21-A5, Vol.28, No.5, 2008. Collection, transport, and processing of blood specimens for testing plasma-based coagulation assays and molecular hemostasis assays; approved guideline, 5th edition.
- 26 CLSI Document H3-A6. Procedures for the collection of diagnostic blood specimens by venipuncture; approved standard - Sixth Edition, vol. 27, No. 26, 2007.
- 27 van den Besselaar AMHP, Meeuwisse-Braun J, Jansen-Gruter R, et al. Monitoring heparin therapy by the activated partial thromboplastin time: die effect of pre-analytical conditions. *Thromb Haenwst.* 1987;57:226-231.
- 28 Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. *Clin Chem* 1986;32:470-475.
- 29 Breuer J. Report on the Symposium "Drug effects in Clinical Chemistry Methods". *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1996;34:385-386.
- 30 Sonntag O, Scholer A. Drug interference in clinical chemistry: recommendation of drugs and their concentrations to be used in drug interference studies. *Ann Clin Biochem* 2001;38:376-385.
- 31 Devreese KMJ, Verfaillie CJ, De Bisschop F et al. Interference of C-reactive protein with clotting times. *Clin Chem Lab Med* 2015; 53(5): e141-e145.
- 32 Price EA, Jin J, Nguyen HM, et al. Discordant aPTT and Anti-Xa Values and Outcomes in Hospitalized Patients Treated with Intravenous Unfractionated Heparin. *Ann Pharmacother* 2013;47:151-8.
- 33 Vandiver JW, Vondracek TG. Antifactor Xa Levels versus Activated Partial Thromboplastin Time for Monitoring Unfractionated. *Pharmacotherapy* 2012;32(6):546-558.
- 34 Marlar RA, Clement B, Gausman J, et al. Activated Partial Thromboplastin Time Monitoring of Unfractionated Heparin Therapy: Issues and Recommendations. *Semin Thromb Hemost* 2017;43(3):253-260.
- 35 Cawkwell RD. Patient's age and activated partial thromboplastin time test. *Thromb Haemostasis* 1983;39:780-781.
- 36 Gallisti S, Muntean W, Leschnick B, et al. Longer aPTT Values in Healthy Children than in Adults: No Single Cause. *Thrombosis Research* 1997;88:355-359.
- 37 CLSI Document EP05-A3. Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures. Vol. 24, No. 25, 2014. Approved guideline, 3rd Edition.
- 38 Martin RF. General Deming Regression for Estimating Systematic Bias and its Confidence Interval in Method Comparison Studies. *Clinical Chemistry* 2000;46(1):100-104.

In questa metodica, per separare la parte intera da quella frazionaria in un numero decimale si usa sempre il punto. Il separatore delle migliaia non è utilizzato.

Per ulteriori informazioni, consultare l'Assistenza Clienti appropriata per il relativo analizzatore e le metodiche di tutti i componenti necessari.

È necessario segnalare qualsiasi incidente grave verificatosi in relazione al dispositivo sia al fabbricante che all'autorità competente dello Stato membro in cui l'utilizzatore e/o il paziente è stabilito.

La sintesi relativa alla sicurezza e alle prestazioni è disponibile sul seguente sito Web:

<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>

### Simboli

Oltre a quelli indicati nello standard ISO 15223-1, Roche Diagnostics impiega i seguenti simboli (per gli USA: per la definizione dei simboli impiegati, vedere [dialog.roche.com](http://dialog.roche.com)):

	Contenuto della confezione
	Analizzatori/strumenti su cui i reagenti possono essere usati
	Reattivo
	Calibratore
	Volume dopo ricostituzione o mescolamento
	Global Trade Item Number

Le aggiunte, cancellazioni o modifiche sono indicate mediante una linea verticale posizionata al margine.

© 2020, Roche Diagnostics

ms\_07153678190V3.0

# aPTT Lupus

Activated Partial Thromboplastin Time Lupus

cobas®

CE 0123



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim  
[www.roche.com](http://www.roche.com)

+800 5505 6606

