

Linee guida sulla gestione di terapie preoperatorie antiaggreganti ed anticoagulanti

Marco Moia

Centro Emofilia e Trombosi A. Bianchi Bonomi
Fondazione IRCCS Ca' Granda
Ospedale Maggiore Policlinico di Milano

ANEMO – Roma, 22 Settembre 2011

Premesse

- La riduzione del rischio emorragico è un obiettivo primario nell'atto chirurgico
- Tale rischio è valutabile in base al tipo di chirurgia ed alle caratteristiche del paziente
- L'uso di antiaggreganti e/o anticoagulanti è la più frequente causa di deficit dell'emostasi
- L'interruzione di tali farmaci espone il paziente ad un rischio tromboembolico, correlato alle indicazioni al trattamento ed alla durata della sospensione

Anticoagulanti ed antiaggreganti: indicazioni generalmente DIVERSE !

- **Antiaggreganti:** profilassi, generalmente secondaria, degli eventi arteriosi (occlusione degli stent coronarici, IMA, stroke, ...)
- **Anticoagulanti:** FA, protesi valvolari cardiache (meccaniche), profilassi primaria e secondaria del TEV

Antiaggreganti

- ASA
- Tienopiridine (ticlopidina, clopidogrel, prasugrel)
- Indobufene
- Picotamide
- Dipyridamolo

Se un paziente in attesa di intervento chirurgico è in terapia antiaggregante....

**Sospendere,
o non
sospendere
l'antiaggregante?**

**Questo è il
dilemma !**



Pazienti in terapia antiaggregante (1): a chi e che cosa sospendere

- Pazienti a rischio non elevato di eventi cardiaci: si raccomanda l'interruzione della terapia **grado 1C**
- Pazienti a rischio elevato di eventi cardiaci (esclusi stent coronarici): si suggerisce di continuare ASA durante e oltre il periodo peri-operatorio **grado 2C**, ma sospendere clopidogrel, almeno 5 (meglio 10) giorni prima **grado 2C**

Pazienti in terapia antiaggregante (2): gli stent coronarici

- Per chirurgia entro 6 settimane con stent non medicati, e fino a 12 mesi dal posizionamento di stent coronarici medicati, si raccomanda di continuare ASA + clopidogrel nel periodo peri-operatorio **grado 1C**

Pazienti in terapia antiaggregante (3): quando sospendere e quando riprendere

- In pazienti che devono interrompere temporaneamente il trattamento con ASA o clopidogrel, si suggerisce di sospendere il trattamento circa 7-10 giorni prima **grado 2C**
- In pazienti con interruzione temporanea di ASA o clopidogrel, in presenza di un'ottimale emostasi, si suggerisce di reintrodurre tale terapia circa 24 ore dopo la chirurgia **grado 2C**

Pazienti in terapia antiaggregante (4): sostituire antiaggreganti con eparine?

- Negli stent coronarici che hanno interrotto la terapia antiaggregante si suggerisce di non utilizzare bridging con ENF, EBPM, inibitori diretti della trombina o inibitori della glicoproteina IIb/IIIa **grado 2C**

Pazienti in terapia antiaggregante (5): che cosa fare in caso di emorragia?

- Per pazienti trattati con ASA, clopidogrel o entrambi, sottoposti a chirurgia, che presentano un sanguinamento eccessivo, si suggerisce l'utilizzo di concentrati piastrinici o di altri agenti pro-emostatici **grado 2C**

Anticoagulanti

Per os

- Cumarinici (warfarin, acenocumarolo)
- Nuovi farmaci (dabigatran, rivaroxaban, apixaban)

Parenterali

- Eparina non frazionata
- Eparine a basso peso molecolare
- Fondaparinux

**Pazienti in terapia anticoagulante
orale con cumarinici (TAO):
il problema del bridging**



**Il problema da risolvere è:
bilanciare il
rischio fra
emorragia e
trombosi**

Pazienti in TAO (1): quando sospendere e riprendere il warfarin

- Sospendere TAO circa 5 giorni prima della procedura **grado 1B**
- Se l'INR è ancora elevato (>1.5) 1 o 2 giorni prima della chirurgia, si suggerisce la somministrazione di basse dosi (1-2 mg) di vitamina K per os **grado 2C**
- In presenza di un'adeguata emostasi, si raccomanda di ripristinare la TAO 12-24 ore dopo la chirurgia **grado 1C**

Pazienti in TAO (2)

- Nelle protesi valvolari meccaniche, o FA, o TEV a rischio tromboembolico elevato o moderato, si raccomanda bridging con dosi (sub-)terapeutiche di EBPM sottocute, o di ENF per via EV **grado 1C**; si suggerisce EBPM sottocute rispetto a ENF EV **grado 2C**
- In pazienti a rischio tromboembolico basso, si suggerisce EBPM a basse dosi, o nessuna terapia eparinica di copertura **grado 2C**

Chirurgia e dosi (sub-)terapeutiche di eparine

- Si raccomanda di somministrare l'ultima dose di EBPM 24 ore prima della chirurgia, utilizzando 50% della dose **grado 1C**
- Per l'eparina EV, si raccomanda di sospendere l'infusione circa 4 ore prima della chirurgia **grado 1C**

Quando riprendere l'eparina

- **Chirurgia minore:** si raccomanda di ripristinare la terapia entro 24 ore dalla procedura, in presenza di un'adeguata emostasi **grado 1C**
- **Chirurgia maggiore, o ad elevato rischio emorragico:** si raccomanda di ritardare la ripresa di dosi terapeutiche per 48/72 ore: in presenza di un'emostasi controllata somministrare EBPM/ENF a basse dosi; in alternativa evitare EBPM/ENF dopo la chirurgia rispetto a somministrare dosi terapeutiche di in stretta prossimità della chirurgia **grado 1C**

Come applicare questi protocolli?

- Si raccomanda di valutare su base individuale il rischio emorragico del paziente e l'adeguatezza dell'emostasi post-operatoria per determinare il momento ottimale per il ripristino della terapia anticoagulante dopo la chirurgia, piuttosto che adottare schemi fissi di reintroduzione dell'anticoagulazione in tutti i pazienti **grado 1C**

“Adelante, presto, con juicio”

Alessandro Manzoni. I Promessi Sposi. Capitolo XIII

Chirurgia d'urgenza nel paziente in TAO

- Si raccomanda il trattamento con basse dosi (2.5 -5 mg) di vitamina K per via endovenosa o orale **grado 1C**
- Per una riconversione immediata dell'effetto anticoagulante, si suggerisce il trattamento con plasma fresco congelato o concentrati del complesso protrombinico in aggiunta a basse dosi di vitamina K per via endovenosa o orale **grado 2C**

**I risultati dell'applicazione di
un protocollo razionale
nella pratica clinica**

Vascular Medicine

Standardized Low-Molecular-Weight Heparin Bridging Regimen in Outpatients on Oral Anticoagulants Undergoing Invasive Procedure or Surgery An Inception Cohort Management Study

V. Pengo, MD; U. Cucchini, MD; G. Denas, MD; N. Erba, MD; G. Guazzaloca, MD; L. La Rosa, MD;
V. De Micheli, MD; S. Testa, MD; R. Frontoni, MD; D. Prisco, MD; G. Nante, MD; S. Illiceto, MD;
for the Italian Federation of Centers for the Diagnosis of Thrombosis and Management of
Antithrombotic Therapies (FCSA)

Circulation. 2009;119:2920-2927

Day -5 (prior to procedure):
Stop OAT

Day -4 /-3 (prior to procedure):
Start LMWH according to Protocol A or B, on day -4 if the OA is acenocoumarol, on day -3 if it is warfarin.

Day -1 (prior to procedure):
Administer last dose of LMWH at least 12 hours before the procedure

Day 0 (day of procedure):
• Check INR; if INR>1.5 consider postponing the procedure

Day +1 / +2 (post procedure):
Resume OAT at pre-procedure dose + 50% boost dose;
Resume LMWH at pre-procedure dose on *day +1* (at least 12h after the procedure) or *day +2* according to haemostasis adequacy

Day +3 / +5 (post procedure):
If haemostasis is adequate continue OAT at the usual pre-procedure dose
Continue LMWH

Day +6 (post procedure):
Check INR and stop LMWH if INR is therapeutic
Continue OAT at usual pre-procedure dose

Table 1. Anticoagulation Protocols Applied According to Patient Thromboembolic Risk

Weight, kg	Protocol A: Patients at High TE Risk, IU		Protocol B: Patients at Low to Intermediate TE Risk, IU	
	Nadroparin* (Twice Daily, SC)	Enoxaparin* (Twice Daily, SC)	Nadroparin* (Once Daily, SC)	Enoxaparin† (Once Daily, SC)
<50	2850	2000	2850	4000
50–69	3800	4000	3800	4000
70–89	5700	6000	5700	4000
90–110	7600	8000	5700	4000
>110	9500	10 000	5700	4000

TE indicates thromboembolic.

*Dosages (units of anti-factor Xa) varying according to body weight.

†Prophylactic dosage that is independent of body weight.

1401 surgical/invasive diagnostic procedures considered for the standardized protocol in 22 Italian anticoagulation centres

139 cases excluded:

- dual antiplatelet plus oral anticoagulation therapy (n=46)
- renal insufficiency (n=41)
- emergency interventions (n=15)
- history of heparin induced thrombocytopenia (n=2)
- patients already included for a previous intervention (n=12)
- intervention not performed as scheduled (n=23)

1262 interventions were included in the study

295 patients (23.4%)
bridged with protocol A

967 patients (76.6%)
bridged with protocol B

Results

In the intention-to-treat analysis, there were:

- 5 thromboembolic events (0.4%; 95% confidence interval, 0.1 to 0.9), all in high-thromboembolic-risk patients
- 15 major bleedings (1.2%; 95% confidence interval, 0.7 to 2.0)
- 53 minor bleedings (4.2%; 95% confidence interval, 3.2 to 5.5)

Table 4. Thromboembolic Event Details

Patient	Sex	Age, y	Indication	Procedure	Event	Event Day*	Comments
1	F	64	DVT	Hemicolectomy	PE	5	Thrombosis of the pulmonary artery segmental branches
2	F	63	AF+MVR	Saphenectomy	PE	0	No preoperative bridging with LMWH because day -4 INR=3.1
3	F	83	PE	Femoral osteosynthesis	PE (fatal)	6	History of PE
4	F	57	AVR+MV repair	Saphenectomy	Systemic embolism	3	No postoperative LMWH because of a considerable surgical site hematoma
5	F	70	AF+stroke+MVR	Colonoscopy	TIA	13	Day 10 INR=2.7

DVT indicates deep vein thrombosis; PE, pulmonary embolism; AF, atrial fibrillation; MVR, mitral valve replacement; AVR, aortic valve replacement; and TIA, transient ischemic attack.

*Number of days after the procedure.

Bridging of OAT with LMWH: experience in 373 patients with renal insufficiency undergoing invasive procedures

Hammersingl C et al. Thromb Haemost 2009;101:1085-90

- CrCl 20-50 ml/min
- Enoxaparin 1 mg/kg/die
- No case of TE
- 30 bleeding events: 3 major (0.8%) and 27 minor (7.2%)

Conclusioni

- In mancanza di evidenze di più alto livello, i protocolli esistenti funzionano bene
- E' opportuno discuterli, adattarli alle realtà locali, scriverli, condividerli, ricordando che semplicità fa rima con applicabilità

DA RICORDARE SEMPRE:

- prudenza ed attenzione verso il singolo paziente
- documentare l'iter decisionale in cartella clinica