

# GESTIONE PERI-PROCEDURALE DEI PAZIENTI IN TERAPIA CON I NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI

La corretta valutazione del rischio emorragico e trombotico riveste una importanza fondamentale per la gestione ottimale della terapia anticoagulante in pazienti che vengono sottoposti a interventi chirurgici e/o manovre invasive . In particolare, nei pazienti che assumono nuovi anticoagulanti orali (NAO), il periodo peri-procedurale rappresenta una condizione ad incrementato emorragico (che può, in taluni casi, necessitare la sospensione della terapia anticoagulante) ma anche ad elevato rischio trombotico (associato, appunto, alla eventuale sospensione della anticoagulazione stessa) . Gestione perioperatoria dei NAO: cosa dice la letteratura

Le recenti linee guida della EHRA forniscono interessanti raccomandazioni relativamente alla gestione peri-procedurale dei pazienti in terapia con i NAO . E', innanzitutto, necessario stabilire il livello di urgenza della manovra (elezione, urgenza differibile, emergenza) e, quindi, considerare i seguenti fattori:

- il rischio emorragico della procedura (Tabella 1) e del paziente;
- il rischio trombotico associato alla (eventuale) sospensione del farmaco;
- il tipo, la posologia e l'ora di assunzione dell'ultima dose del farmaco;
- l'emivita del NAO (che è notevolmente più breve rispetto al warfarin) (Tabella 2);
- la funzionalità renale del paziente;
- l'inizio dell'effetto anticoagulante del NAO (che di solito si raggiunge entro due ore circa dalla assunzione, nel caso ovviamente di normale assorbimento intestinale);
- la possibilità di "reverse" della anticoagulazione, in caso di interventi o procedure da eseguire in emergenza.

Intervento e rischio emorragico correlato		
Interventi per i quali non è sempre necessario sospendere i NAO	Interventi a basso rischio emorragico	Interventi ad elevato rischio emorragico
<ul style="list-style-type: none"><li>• Estrazioni dentali</li><li>• Incisioni di ascessi</li><li>• Cataratta/glaucoma</li><li>• Endoscopie senza chirurgia</li><li>• Chirurgia superficiale (dermatologica)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Endoscopia con biopsia</li><li>• Studio elettrofisiologico/ablazione</li><li>• Angiografia</li><li>• Impianto di pacemaker</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Interventi con anestesia spinale o epidurale</li><li>• Chirurgia toracica</li><li>• Chirurgia addominale</li><li>• Chirurgia ortopedica maggiore</li><li>• Biopsia del fegato/reni</li><li>• Resezione della prostata</li><li>• NCH</li></ul>

**TABELLA 1**

EHRA Practical Guide, Europace, 2013

### Emivita media dei farmaci anticoagulanti

- Warfarin: 36-42 ore
- Rivaroxaban: 7-11 ore
- Apixaban: 12 ore
- Edoxaban 8-10 ore
- Dabigatran: 12-14 ore
- EBPM: 3-6 ore
- Fondaparinux: 13-21 ore

**TABELLA 2**

## CHIRURGIA/PROCEDURE IN ELEZIONE

Se la procedura è a basso rischio emorragico, la somministrazione del NAO può essere continuata senza interruzione; è raccomandabile eseguire la manovra invasiva al momento della minima concentrazione plasmatica del farmaco (per esempio  $\geq 12$  ore o 24 ore dall'ultima somministrazione, in relazione al differente tipo di NAO impiegato) evitando, al contrario, di compierla quando la concentrazione plasmatica del NAO è al picco. Nei pazienti nei quali è indicata la interruzione, la terapia con i NAO deve essere sospesa almeno 24 ore prima della procedura; tale periodo di sospensione preoperatoria del farmaco deve essere anticipato fino a 72-96 ore prima, in caso di interventi ad elevato rischio emorragico (ad esempio interventi NCH) e/o oppure in caso di fattori di rischio emorragico personali del paziente (ad esempio una concomitante insufficienza renale). Questa condotta è applicabile per le procedure in elezione; al contrario, se è necessario un intervento in urgenza, la somministrazione del NAO deve ovviamente essere sospesa e, se possibile, la chirurgia va posticipata fino alla scomparsa dell'effetto anticoagulante del farmaco. In questo scenario clinico, un tempo di protrombina (PT) utilizzando un test sensibile per rivaroxaban (per rivaroxaban) o un assay cromogenico per il dosaggio della attività anti-Xa (per rivaroxaban e apixaban) o un tempo di tromboplastina parziale attivata sensibile (aPTT) o un tempo di trombina diluito (dTT, Hemoclot) (per dabigatran) dovrebbe essere impiegato per misurare l'attività anticoagulante nel plasma. Valori persistentemente elevati dei parametri coagulativi sono suggestivi per alte concentrazioni plasmatiche del NAO e l'intervento dovrebbe essere rimandato, se possibile. Se la procedura non può essere posticipata, il clinico dovrebbe considerare l'incremento del rischio emorragico e l'effettiva urgenza dell'intervento. Dopo l'intervento, il NAO a piene dosi terapeutiche dovrebbe essere ripreso una volta ripristinata una adeguata emostasi e, comunque, non appena possibile (48-72 ore dopo il termine dell'intervento); inoltre, in accordo al rischio trombotico ed emorragico e al tipo di procedura, può essere suggeribile ripartire inizialmente nell'immediato post-operatorio con un dosaggio ridotto di NAO (per esempio 10 mg/die per

rivaroxaban, metà del dosaggio giornaliero per dabigatran e apixaban), anche se questo suggerimento non è supportato da evidenze solide. In considerazione del rapido inizio dell'effetto anticoagulante dei NAO, non è indicato raccomandare un bridging con eparina dopo la chirurgia. Quando la terapia orale non può essere somministrata immediatamente dopo l'intervento, i pazienti dovrebbero essere sottoposti ad un breve periodo di terapia eparinica e, quindi, riprendere il NAO non appena possibile.

**Interruzione di apixaban, dabigatran e rivaroxaban prima di intervento chirurgico o manovre invasive**

Clearance creatinina, mL/min	Emivita, Ore	Timing dell'ultima dose prima della chirurgia (Ore)	
		Rischio emorragico standard *	Rischio emorragico elevato §
<b>Apixaban</b>	12 (9-14)	24	48
<b>Dabigatran</b>			
- > 80	13 (11-22)	24	48
- >50 e </=80	15 (12-34)	24	48
- >30 e </=50	18 (13-23)	48	96
- </= 30	27 (2-35)	96	144
<b>Rivaroxaban</b>			
- >30	12 (11-13)	24	48
- <30	Sconosciuto	48	96

\*Esempi includono il cateterismo cardiaco, la ablazione, la colonscopia diagnostica, le procedure laparoscopiche non complicate (ad esempio colecistectomia).

§ Esempi includono la cardiocirurgia, la neurochirurgia, l'impianto di pacemakers o defibrillatori (rischio di ematoma della tasca), chirurgia addominale/ oncologica/ ortopedica/urologica/vascolare maggiore.

**TABELLA 3**

**CHIRURGIA / PROCEDURE IN EMERGENZA**

Se l'intervento o la procedura (per esempio una angioplastica coronarica in emergenza o una procedura endoscopica diagnostica) sono a basso rischio emorragico, la somministrazione del NAO dovrebbe essere continuata. In caso di chirurgia di emergenza eseguita per un evento non emorragico (e in presenza di un rischio emorragico non basso), deve essere fatto ogni tentativo per posticipare l'intervento di almeno 12 ore (meglio addirittura di 24 ore). Dopo aver eseguito i test di laboratorio relativi alla presenza e alla quantificazione della attività anticoagulante, si può procedere all'intervento in caso di esami normali; se, al contrario, viene rilevata una attività anticoagulante residua, l'utilizzo di concentrati di complesso protrombinico (PCC), dei PCC attivati (FEIBA) dovrebbe essere considerato quando la procedura non può essere rimandata e il rischio emorragico è elevato. Nel caso, infine, di pazienti con emorragia maggiore in corso che necessitino di un intervento chirurgico e/o una manovra

invasiva per arrestare il sanguinamento, è indicato il reverse urgente dei NAO con PCC o FEIBA. La gestione periprocedurale dei pazienti in terapia con i NAO è riassunta nella Tabella 3.

### **Gestione peri-operatoria dei NAO: pratica clinica**

Esistono in letteratura interessanti evidenze relative a pazienti in terapia con NAO sottoposti ad interventi chirurgici e/o manovre invasive; è necessario, comunque, ricordare come, ad oggi, dati solidi riguardo alla gestione ottimale del periodo peri-procedurale in tale contesto clinico siano ancora scarsi. Nello studio RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy trial), circa il 25% dei pazienti assegnati ad entrambe le dosi di dabigatran e warfarin ha avuto necessità di essere sottoposto a procedure invasive (5). Il rischio tromboembolico nel periodo peri-procedurale (compreso tra sette giorni prima e trenta giorni dopo l'intervento) è stato simile per entrambe le dosi di dabigatran (110 mg/bid e 150 mg/bid) e di warfarin, sia per gli interventi in elezione che in urgenza; i pazienti trattati con dabigatran, negli interventi in urgenza, hanno avuto meno sanguinamenti rispetto a quelli in trattamento con warfarin e questa differenza è risultata statisticamente significativa. Infine, va sottolineato come il tempo medio di sospensione del farmaco prima della manovra invasiva sia stato significativamente più breve nei pazienti trattati con dabigatran (mediana 49 ore; range 35-85) rispetto ai pazienti trattati con warfarin (mediana 114 ore; range 87-144;  $p < 0.001$ ). Un registro prospettico tuttora in corso ha valutato il management peri-procedurale di pazienti non selezionati in terapia con i NAO (6). Tra i 2.179 pazienti inclusi nel registro, 595 (27.3%) sono stati sottoposti a 863 procedure (15.6% minime, 74.3% minori, 10.1% maggiori). Nel periodo compreso tra i giorni  $30 \pm 5$  post-procedura, eventi cardiovascolari maggiori si sono verificati nell'1% dei pazienti e complicanze emorragiche maggiori nell'1.2%. Le complicanze cardiovascolari e i sanguinamenti maggiori sono risultati più frequenti dopo procedure maggiori (4.6 e 8.0%, rispettivamente). La terapia con i NAO non è stata sospesa in 187 procedure (21.7%), temporaneamente sospesa senza effettuare "bridging" con eparina in 419 (48.6%), sospesa effettuando "bridging" con dosi profilattiche o terapeutiche di eparina in 63 (7.3%) e 194 (22.5%) procedure, rispettivamente. Nel caso di interruzione della terapia anticoagulante, il NAO è stato sospeso per una durata mediana di 2 giorni prima e 1 giorno dopo la procedura. Il "bridging" con eparina non ha ridotto le complicanze cardiovascolari ma si è associato ad un rischio significativamente più elevato di emorragie maggiori (2.7%) rispetto ai pazienti non sottoposti a "bridging" (0.5%;  $p = 0.010$ ). Le procedure maggiori sono risultate - alla analisi multivariata - un importante fattore di rischio sia per gli eventi cardiovascolari (odds ratio; OR 13.2) che per le complicanze emorragiche maggiori (OR 16.8). In conclusione, la prosecuzione della terapia con i NAO (o in alternativa la sua sospensione solo per un periodo breve di tempo) è risultata essere sicura per la maggior parte delle procedure; nei pazienti ad elevato rischio cardiovascolare, sottoposti ad interventi maggiori il "bridging" con eparina, può essere utile ma il rischio emorragico deve essere attentamente considerato. In conclusione, la gestione peri-operatoria dei NAO sembra più semplice rispetto a quella di warfarin per molteplici ragioni (breve emivita, rapido onset/offset di azione, non necessità di bridging con eparina). Peraltro, queste considerazioni dovranno essere confermate da ulteriori studi clinici, ben disegnati e di ampie dimensioni campionarie.

### **BIBLIOGRAFIA**

- 1) Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th Ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (suppl 2): e326S-e350S.
- 2) Huisman MV, Lip GY, Diener HC, et al. Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: resolving uncertainties in routine practice. *Thromb Haemost* 2012; 107:838-47.
- 3) Palareti G, Ageno W, Ferrari A, Filippi A, Imberti D, et al. Clinical management of rivaroxaban-treated patients. *Expert Opin Pharmacother*. 2013 Feb 17. [Epub ahead of print].

- 4) Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M et al. *EHRA Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary*. *Eur Heart J* 2013. [Epub ahead of print]
- 5) Healey JS, Eikelboom J, Douketis J et al. *Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: results from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) Randomized Trial*. *Circulation* 2012; 126: 343-348.
- 6) Beyer-Westendorf J, Gelbricht V, Förster K, et al. *Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: results from the prospective Dresden NOAC registry*. *Eur Heart J*. 2014 Jan 6. [Epub ahead of print]