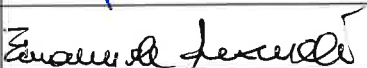
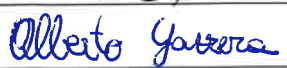
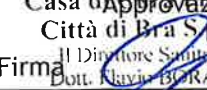


## SOMMARIO

1. TITOLO E DESCRIZIONE SINTETICA
  - 1.1 Titolo
  - 1.2 Descrizione sintetica
2. SCOPO
3. AMBITO DI APPLICAZIONE
4. ACRONIMI E ABBREVIAZIONI
5. PREMESSA
6. DESCRIZIONE DELLE ATTIVITÀ
  - 6.1 Valutazione del rischio tromboembolico
  - 6.2. Valutazione del Rischio emorragico
  - 6.3. Valutazione funzione renale ed epatica del paziente
  - 6.4. NAO e tempi di sospensione
  - 6.5. Timing riassunzione NAO
  - 6.6. TAO e tempi di sospensione
  - 6.7. Gestione durante il periodo di sospensione
  - 6.8. Terapia ponte
  - 6.9. Timing Riassunzione TAO
7. ANTIAGGREGANTI E TEMPI DI SOSPENSIONE
  - 7.1 Inibitori Della Cox 1
  - 7.2. Antagonisti Dei Recettori P2y
8. DOPPIA ANTIAGGREGAZIONE
9. ALTRI FARMACI
10. BIBLIOGRAFIA
11. TABELLE RIASSUNTIVE

| Gruppo di lavoro                 |                                       |                                                                                       |
|----------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Nominativo                       | Struttura                             | Firma                                                                                 |
| Dott. Flavio Boraso              | Direttore Sanitario                   |  |
| Dott. Antonio Riberi             | Responsabile Anestesia e Rianimazione |  |
| Dott. Emanuele Antonielli D'Oulx | Responsabile Cardiologo               |  |
| Dott. Alberto Gazzera            | Responsabile Farmacista               |  |

|                                                                                           |                |                                                                                           |              |                                                                                              |               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| Redazione                                                                                 |                | Verifica                                                                                  |              | Casa di Approvazione<br>Città di Bra S.p.A.<br>Il Direttore Sanitario<br>Dott. Flavio BORASO |               |
| Firma  | data 5/07/2024 | Firma  | data 8/07/24 | Firma   | data 10/07/24 |

## 1.TITOLO E DESCRIZIONE SINTETICA

### 1.1 Titolo

Gestione perioperatoria TAO, NAO, antiaggreganti e altri farmaci maggiori.

### 1.2 Descrizione sintetica

Il presente protocollo descrive la gestione perioperatoria dei farmaci anticoagulanti (NAO, TAO ed ANTIAGGREGANTI) e altri farmaci che necessitano di sospensione pre-operatoria e, attraverso l'elaborazione di uno schema condiviso, definisce il periodo di sospensione di tali farmaci e l'eventuale terapia ponte. Lo schema di sospensione e l'eventuale terapia ponte vengono riassunti in specifici moduli che saranno consegnati al paziente nel corso della valutazione preoperatoria anestesiológica.

Inoltre viene suggerito il timing di riassunzione di tali farmaci dopo l'intervento chirurgico e/o anestesia neuro-assiale (anestesia subaracnoidea o anestesia peridurale)

Il presente documento fornisce indicazioni limitatamente all'argomento in oggetto, non esclude l'autonomia e la responsabilità decisionale dei singoli professionisti sanitari e presuppone la corretta esecuzione dei singoli atti nella specifica competenza dei professionisti.

## 2. SCOPO

Lo scopo di questo documento è quello di fornire:

- uno strumento per valutare i rischi trombotici ed emorragici, sulla base della migliore evidenza clinica disponibile;
- un supporto alla decisione clinica che consenta scelte uniformi;
- uno strumento per informare i pazienti.

La complessità di alcuni pazienti richiede valutazioni specialistiche multidisciplinari.

## 3. AMBITO DI APPLICAZIONE

Il presente protocollo si applica nell'ambito della CC Città di Bra, in tutti i pazienti in trattamento NAO, TAO, ANTIAGGREGANTI e altri farmaci maggiori che necessitano di un intervento chirurgico e/o anestesia neuro-assiale.

#### 4. ACRONIMI E ABBREVIAZIONI

ACC - American College of Cardiology  
 ACCP - American College of Chest Physicians  
 AL - Anestesia locale  
 ALR - Anestesia loco regionale  
 ASRA - American society of regional anesthesia  
 ClCrea - Clearance della creatinina  
 COX - Ciclossigenasi  
 EBPM - Eparina a basso peso molecolare  
 eGFR - Estimated glomerular filtration rate  
 ESC - European society of cardiology  
 FA - Fibrillazione Atriale  
 FANV - Fibrillazione atriale non valvolare  
 FDA - Food and Drug Administration  
 ICD - Implantable Cardioverter Defibrillator  
 INR - International Normalized Ratio  
 IR - Insufficienza Renale  
 LG - Linee Guida  
 NAO - Nuovi anticoagulanti orali  
 NCH - Neurochirurgia  
 PM - Pacemaker  
 PT - Tempo di protrombina  
 PTT - tempo di tromboplastina parziale  
 SCR - Creatininemia (Mg / 100 ml)  
 TAO - Terapia anticoagulante orale  
 TIA - Attacco ischemico transitorio  
 TE - Tromboembolismo  
 UFH - Eparina non frazionata  
 VLC - Colecistectomia video laparoscopica  
 VTE - Tromboembolismo venoso

## 5. PREMESSA

Le patologie tromboemboliche arteriose e venose sono una delle cause principali di mortalità e morbidità in tutto il mondo.

Milioni di pazienti richiedono l'utilizzo di trattamenti antitrombotici, sia con farmaci antiaggreganti (interagiscono negativamente con la funzione di aggregazione piastrinica, come Acido Acetilsalicilico, Ticlopidina e Clopidogrel) che anticoagulanti (interagiscono negativamente con la cascata coagulativa, distinti in TAO come Warfarin ed Acenocumarolo, e NAO come Dabigatran, Rivaroxaban, Edoxaban ed Apixaban) e spesso in combinazione con ambedue le classi di farmaci<sup>1</sup>.

Ogni anno circa il 10% dei pazienti trattati con farmaci antitrombotici deve essere sottoposto ad interventi chirurgici o a procedure invasive.

È importante che l'esecutore della procedura (chirurgo, anestesista, ...), il richiedente della stessa (medico di reparto, medico di famiglia, ...) ed il paziente abbiano tutti familiarità con la loro gestione in modo da ridurre il rischio di eventi avversi quali emorragie e trombosi o da evitare la sospensione di procedure già programmate.

Per la gestione ottimale nel periodo perioperatorio è necessario conoscere il rischio tromboembolico del paziente, il suo rischio di sanguinamento, il rischio di sanguinamento legato alla procedura, la funzione renale ed epatica del paziente.

Analogo discorso vale per un'altra serie di farmaci e le loro possibili interazioni con il momento anestesilogico.

## 6. DESCRIZIONE DELLE ATTIVITÀ

### 6.1 Valutazione del rischio tromboembolico

La valutazione del rischio trombotico richiede un'attenta analisi di molteplici fattori di rischio legati al paziente e all'intervento chirurgico a cui è candidato<sup>2</sup>.

La letteratura corrente<sup>3,4</sup> raccomanda la stratificazione del rischio tromboembolico in pazienti con valvola meccanica, pazienti in fibrillazione atriale e quelli con tromboembolismo venoso.

Queste tre gruppi di pazienti sono a loro volta suddivisi in tre categorie di rischio (Tab.1):

- TE Alto (rischio 10% per anno)
- TE moderato (rischio 5-10% per anno)
- TE basso (rischio <5% per anno)

Questa stratificazione permette di decidere quali pazienti necessitino di bridging therapy.

**Tab. 1: Stratificazione del rischio per tromboembolismo perioperatorio suggerito da ACCP<sup>4</sup>, modificato secondo l'aggiornamento proposto da ACC 2017<sup>5</sup>**

| Rischio         | VALVOLA MECCANICA                                                                                                                                                                      | FIBRILLAZIONE<br>ATRIALE                                                                                                                                | TROMBOEMBOLISMO<br>VENOSO                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ALTO</b>     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Valvola mitralica</li> <li>Valvola aortica a palla o a disco (non più impiantate)</li> <li>Valvola meccanica + TIA/ictus &lt; 6 mesi</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥ 7</li> <li>TIA/ICTUS &lt; 3 mesi</li> <li>Valvulopatia reumatica</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>VTE &lt; 3 mesi</li> <li>Severa trombofilia (Deficit proteina C, S, Antitrombina, anticorpi antifosfolipidi)</li> <li>Cancro attivo</li> <li>Fattore V Leiden omozigote</li> </ul>  |
| <b>MODERATO</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Valvola aortica a due emidischi + fattori di rischio (FA, pregresso TIA /Ictus, ipertensione, diabete, età &gt; 75 anni)</li> </ul>             | <ul style="list-style-type: none"> <li>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 5-6</li> </ul>                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>VTE 3-12 mesi</li> <li>VTE ricorrente</li> <li>trombofilia non severa (eterozigosi fatt V Leiden, mutazione gene protrombina)</li> <li>patologia tumorale in fase attiva</li> </ul> |
| <b>BASSO</b>    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Valvola aortica a due emidischi senza fattori di rischio</li> </ul>                                                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 1-4, senza pregressi ICTUS/TIA</li> </ul>                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>VTE &gt; 12 mesi senza altri fattori di rischio</li> </ul>                                                                                                                          |

**Pazienti con FA**

Si è deciso di utilizzare l'aggiornamento proposto da ACC 2017<sup>5</sup> che utilizza lo score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (Tab.2)

- ALTO RISCHIO:** CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥ 7
- MODERATO RISCHIO:** CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 5-6
- BASSO RISCHIO:** CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 1-4

Tab. 2:  $CHA_2DS_2$ -VASc score

| Condizione                                   | Punteggio |
|----------------------------------------------|-----------|
| Scompenso cardiaco/disfunzione ventricolo sx | 1 punto   |
| Ipertensione arteriosa                       | 1 punto   |
| Età $\geq 75$ aa                             | 2 punti   |
| Età 65-74 anni                               | 1 punto   |
| Diabete Mellito                              | 1 punto   |
| Stroke                                       | 2 punti   |
| Patologia vascolare (IM e arteriopatie)      | 1 punto   |
| Sesso femminile                              | 1 punto   |

## 6.2. Valutazione del Rischio emorragico

Il rischio di sanguinamento è legato a caratteristiche proprie del paziente e della procedura a cui viene sottoposto; esso ha un ruolo centrale per decidere quali pazienti sottoporre a bridging therapy.

### ✓ Rischio emorragico legato al paziente

Tutti gli studi sono concordi nell'affermare che gli eventi TE sono rari nel periodo perioperatorio, mentre gli eventi emorragici sono molto più frequenti<sup>6,7,8</sup>.

Per la valutazione del rischio emorragico del paziente viene proposto come supporto decisionale lo score HAS-BLED (RISCHIO ELEVATO SE HAS-BLED > 3)<sup>5</sup>

Tale score (Tab.3) è validato per i pazienti in TAO e FANV, tuttavia suggerisce alcuni dei fattori di rischio più frequenti riscontrabili nel periodo periprocedurale.

**Tab. 3: HASBLED Score**

| HAS-Bled Score | Fattore di rischio                                                                                                                                        | Punteggio                |
|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| H              | Hypertension<br>(ipertensione non controllata, PAS>160mmHg)                                                                                               | 1                        |
| A              | Alterata funzionalità epatica (cirrosi, bilirubina > 2,5, AST-ALT superiore al doppio del valore normale) o renale (dialisi, trapianto, creatinina > 2,2) | 1 o 2 (1 punto per item) |
| S              | Stroke                                                                                                                                                    | 1                        |
| B              | Bleeding<br>(storia/predisposizione al sanguinamento)                                                                                                     | 1                        |
| L              | Labile INR                                                                                                                                                | 1                        |
| E              | Elderly (età >65 aa)                                                                                                                                      | 1                        |
| D              | Drug (farmaci antiaggreganti, FANS) abuso alcolico                                                                                                        | 1 o 2 (1 punto per item) |

✓ *Rischio emorragico legato alla procedura*

La seguente tabella (Tab.4) riassume il rischio emorragico legato alle principali procedure chirurgiche, anestesiolgiche e gastroenterologiche<sup>9,10</sup>

**Tab. 4: Rischio emorragico legato alla procedura**

| <b>Basso rischio di sanguinamento</b><br>(Rischio emorragico entro 30 giorni approssimativamente dello 0%)                                     | <b>Moderato rischio di sanguinamento</b><br>(Rischio emorragico entro 30 giorni approssimativamente $\leq$ al 2%)                                                                                                                                                                         | <b>Alto rischio di sanguinamento</b><br>Rischio emorragico entro 30 giorni approssimativamente $\geq$ al 2%)                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Chirurgia di superficie (incisione ascesso)</li> <li>Inserimento JJ</li> <li>Cataratta in AL</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Polipectomia, ablazione e coagulazione con laser, trattamento di varici, papillosfinterotomia</li> <li>Biopsia prostatica e vescicale</li> <li>Ernioplastica addominale Chirurgia anale, VLC</li> <li>Chirurgia della mano, Artroscopia</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Anestesia Neuroassiale</li> <li>NCH</li> <li>Chirurgia Oncologica Addominale/Ginecologica/urologica</li> <li>Chirurgia della Tiroide</li> <li>Chirurgia Ortopedica Maggiore</li> <li>Chirurgia Naso/Bocca/Orecchio</li> <li>Biopsia Epatica/Renale</li> <li>TURP-TURB</li> </ul> |

### 6.3. Valutazione funzione renale ed epatica del paziente

Valutazione di ematochimici preoperatori completi di Creatinina, eGFR, AST, ALT, Bilirubina.

### 6.4. NAO e tempi di sospensione

Gli inibitori diretti del fattore Xa (Apixaban, Rivaroxaban, Edoxaban) e gli inibitori diretti della trombina (Dabigatran) sono approvati per la prevenzione dell'ictus ischemico nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare e nella profilassi e trattamento del tromboembolismo venoso.

I vantaggi dei NAO rispetto alla TAO sono rappresentati da una farmacocinetica prevedibile, che annulla la necessità del dosaggio seriato del farmaco, dalla rapida insorgenza del meccanismo di azione e dal diminuito rischio di sanguinamento, con efficacia non inferiore rispetto a Warfarin.

I limiti principali sono rappresentati da:

- *assenza di protocolli condivisi per la gestione nel perioperatorio;*
- *manca di un antidoto (ad eccezione del Dabigatran) e di protocolli standardizzati di reversal.*

I test di routine (PT, aPTT) sono test qualitativi che indicano la presenza dell'attività anticoagulante, ma non la concentrazione del farmaco.

Esistono test quantitativi (tempo di trombina diluito d-TT, attività anti-Xa) che permettono di determinare la concentrazione del farmaco, tuttavia non sono disponibili in urgenza.

**Tab.5: Emivita NAO**

| NAO                   | Emivita | Emivita in IR |
|-----------------------|---------|---------------|
| Dabigatran (Pradax)   | 12-15 h | 18-28 h       |
| Rivaroxaban (Xarelto) | 5-9 h   | 11-13 h       |
| Apixaban (Eliquis)    | 10-15 h | 17 h          |
| Edoxaban (Lixiana)    | 10-14 h | 17 h          |

La maggior parte degli esperti raccomanda la sospensione dei NAO prima di una procedura invasiva utilizzando il numero di emivita che verosimilmente corrisponda ad una riduzione del farmaco circolante a livelli di sicurezza; sospendendo il farmaco per un periodo corrispondente a due emivite rimane nel plasma il 25% del farmaco, il 3% dopo 5 emivite.

Il tempo di sospensione corrispondente a 5 emivite permette la risoluzione del 97% dell'effetto anticoagulante<sup>12,13</sup>.

Le LG ASRA 2018<sup>12</sup> raccomandano un tempo di sospensione di 72 ore prima di anestesia neuro assiale (sempre per Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban e per Dabigatran in caso funzionalità renale normale)

Le LG ESC<sup>11</sup>, Australiane<sup>14</sup> e Francesi<sup>15</sup> hanno un atteggiamento più conservativo indicando un tempo di sospensione  $\geq 48$  ore oppure un intervallo di tempo tra le 48 e le 72 ore.

Tuttavia alcuni studi concludono che la sospensione 48 ore prima dell'intervento non garantisca l'assenza dell'effetto anticoagulante residuo<sup>16,17</sup>; le procedure neuro assiali necessitano del più basso livello di anticoagulazione.<sup>18</sup>

Dato il basso rischio di eventi tromboembolici nel perioperatorio e il maggior rischio di sviluppare eventi emorragici, si è deciso di stabilire il tempo di sospensione pari a 72 ore prima di una procedura in elezione ad alto rischio di sanguinamento per gli inibitori del fattore Xa.

Nel caso di Dabigatran il tempo di sospensione può aumentare da 72 ore a 120 ore in caso di funzione renale alterata. <sup>34</sup> (Tab.6)

**Tab.6: Tempi di sospensione NAO**

| NAO                                 | Alto/Moderato rischio sanguinamento | Basso rischio di sanguinamento |
|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|
| <b>DABIGATRAN (<i>Pradaxa</i>)</b>  |                                     |                                |
| ClCrea ≥ 80                         | 72 ore                              | 24 ore                         |
| ClCrea 50-79                        | 96 ore                              | 36 ore                         |
| ClCrea <50                          | 120 ore                             | 48 ore                         |
| <b>RIVAROXABAN (<i>Xarelto</i>)</b> | 72 ore                              | 24 ore                         |
| <b>APIXABAN (<i>Eliquis</i>)</b>    | 72 ore                              | 24 ore                         |
| <b>EDOXABAN (<i>Lixiana</i>)</b>    | 72 ore                              | 24 ore                         |

Formula calcolo ClCrea:  $\frac{140 - Et\grave{a}}{72 \times SCR} \times \text{Peso}$

**La terapia ponte con EBPM a dose scoagulante NON** è indicata nel periodo di sospensione dei NAO, ad eccezione dei pazienti con alto rischio di TE.

In caso di sospensione di NAO per un periodo prolungato (>5 giorni) è necessaria una valutazione specialistica multidisciplinare al fine di considerare l'eventuale embridicazione con EBPM a dose scoagulante. <sup>19,20,21,28,29</sup>

## 6.5. Timing riassunzione NAO<sup>20</sup>

Tab.7: Timing riassunzione NAO

|                          | Basso rischio TE | Alto/Moderato rischio TE                                          |
|--------------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Basso rischio emorragico | 24 ore           | 24 ore                                                            |
| Alto rischio emorragico  | 48-72 ore        | Valutazione multidisciplinare per corretto timing di riassunzione |

Successivamente alla rimozione di cateterino peridurale sarà possibile riprendere la terapia con NAO dopo 6 ore.

## 6.6. TAO e tempi di sospensione

Gli antagonisti della vit. K inibiscono la sintesi delle forme biologicamente attive dei fattori di coagulazione II, VII, IX e X dipendenti dalla vitamina K.

Tale effetto è proporzionale alla dose di farmaco assunta.

In previsione dell'intervento chirurgico, il Warfarin (Coumadin) **deve essere sospeso 5 giorni prima della procedura**.

Il giorno prima dell'intervento si richiede INR (valore ottimale <1.4).

Qualora il valore target di INR non sia raggiunto, è necessario somministrare una dose di Vitamina K seguita da monitoraggio dell'INR la mattina dell'intervento.

Dopo la sospensione del farmaco l'INR riflette prevalentemente i livelli di fattore VII, ma i livelli di fattore II e X potrebbero non essere adeguati a garantire un'adeguata emostasi; pertanto, l'INR eseguito prima di 4-5 giorni dalla sospensione della TAO, ANCHE SE NORMALE, non è da ritenersi sicuro ai fini del rischio di sanguinamento.<sup>22</sup>

## 6.7. Gestione durante il periodo di sospensione

Le LG correnti dell'American Heart Association<sup>23,24</sup>, American College of Cardiology<sup>5</sup>, Heart Rhythm Society<sup>11</sup>, American College of Chest Physician<sup>4</sup>, ESC<sup>25</sup>, sono concordi su tre importanti principi:

1. l'anticoagulazione orale non deve essere interrotta per le procedure a basso rischio di sanguinamento;

2. pazienti ad alto rischio tromboembolico dovrebbero iniziare una terapia ponte;
3. pazienti a basso rischio tromboembolico non dovrebbero iniziare una terapia ponte;

I pazienti a rischio tromboembolico intermedio devono essere valutati caso per caso considerando i rischi della procedura e del paziente relativi sia al sanguinamento che al tromboembolismo (Tab.8).

**Tab.8: Schema per indicazione a terapia ponte dopo sospensione TAO**

| <u>Rischio TE</u> | VALVOLA<br>MECCANICA                                                                                                                                                                   | FIBRILLAZIONE<br>ATRIALE                                                                                                                               | TROMBOEMBOLISMO<br>VENOSO                                                                                                                                                                                                  | TERAPIA<br>PONTE<br>(EBPM x<br>2/die o UFH)                 |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| <b>ALTO</b>       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Valvola mitralica</li> <li>Valvola aortica a palla o a disco (non più impiantate)</li> <li>Valvola meccanica + TIA/ictus &lt; 6 mesi</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥ 7</li> <li>TIA/ICTUS &lt;3 mesi</li> <li>Valvulopatia reumatica</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>VTE &lt; 3 mesi</li> <li>Severa trombofilia (Deficit proteina C, S, Antitrombina, anticorpi antifosfolipidi)</li> </ul>                                                             | <b>SI</b>                                                   |
| <b>MODERATO</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Valvola aortica a due emidischi + fattori di rischio (FA, pregresso TIA /Ictus, ipertensione, diabete, età &gt;75 anni)</li> </ul>              | <ul style="list-style-type: none"> <li>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 5-6</li> </ul>                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>VTE 3-12 mesi</li> <li>VTE ricorrente</li> <li>trombofilia non severa (eterozigosi fatt V Leiden, mutazione gene protrombina)</li> <li>patologia tumorale in fase attiva</li> </ul> | <b>SI</b> se valvola meccanica o VTE<br><br><b>NO</b> se FA |
| <b>BASSO</b>      | Valvola aortica a due emidischi <i>senza</i> fattori di rischio                                                                                                                        | CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc 1-4, senza pregressi ICTUS/TIA                                                                                  | VTE >12 mesi senza altri fattori di rischio                                                                                                                                                                                | <b>NO</b>                                                   |

Il BRIDGE trial<sup>26,27</sup> suggerisce che il tasso di sanguinamento periprocedurale nei pazienti con terapia ponte è significativamente maggiore rispetto al tasso di trombosi nei pazienti in cui non viene eseguita la terapia ponte.

### 6.8. Terapia ponte

Per terapia ponte o Bridging Therapy si intende la somministrazione di un anticoagulante a breve durata di azione (EBPM o Eparina non frazionata UFH) nel periodo perioperatorio, nel corso dell'interruzione temporanea della terapia anticoagulante orale<sup>2,4,24,27</sup>.

Per esempio

- Enoxaparina (Clexane 1mg = 100U)  
1 mg/Kg ogni 12 ore

La terapia con EBPM a dose scoagulante è da iniziare 3 giorni prima dell'intervento e da sospendere 24 ore prima della procedura (Tab.9).

**Tab.9: Schema di sospensione TAO ed embridicazione con EBPM**

| Farmaco<br>data | -5      | -4      | -3      | -2      | -1                         | INTERVENTO |
|-----------------|---------|---------|---------|---------|----------------------------|------------|
| Coumadin        | NO EBPM | NO EBPM | SI EBPM | SI EBPM | Ultima<br>dose ore<br>8.00 |            |
| Sintrom         | NO EBPM | SI EBPM | SI EBPM | SI EBPM | Ultima<br>dose ore<br>8.00 |            |

- UFH in infusione continua con controllo aPTT da interrompere 4-6 ore prima della procedura

EMBM e UFH sono entrambi anticoagulanti parenterali che possono causare HIT (trombocitopenia indotta da eparina). UFH richiede tuttavia l'ospedalizzazione e la monitoraggio dei livelli di anticoagulazione, ma ha il vantaggio di essere indipendente dalla funzionalità renale del paziente.

### 6.9. Timing Riassunzione TAO

- 1 Assicurarsi di avere ottenuto un'adeguata emostasi chirurgica;
- 2 Iniziare Warfarin (Coumadin) entro 24-36 h dopo la procedura (l'effetto anticoagulante si ha dopo 24-72 ore dall'assunzione);
- 3 EBPM (a dose anticoagulante): iniziare 24 ore dopo la procedura, posticipando l'inizio della somministrazione a 48-72 ore dopo la procedura in caso di alto rischio emorragico;
- 4 stop EBPM quando INR è in range terapeutico ( $\geq 2$ ).

## 7. ANTIAGGREGANTI E TEMPI DI SOSPENSIONE

I farmaci antiaggreganti sono farmaci in grado di ostacolare l'aggregazione piastrinica, riducendo il rischio di formazione di trombi

### 7.1 Inibitori della COX 1

Fra gli inibitori delle ciclossigenasi di tipo 1 come antiaggreganti piastrinici in ambito terapeutico ritroviamo:

- Acido acetilsalicilico (cardioaspirina)
- Indobufene
- Trifural

Le linee guida attualmente raccomandano di non sospendere tali farmaci prima di una procedura chirurgica in pazienti con precedenti ischemici / trombotici.

A discrezione dell'operatore tali farmaci possono essere sospesi 4/5 giorni prima se assunti a scopo preventivo.

- Ascriptin

**Tale farmaco deve essere sospeso invece 5 giorni prima dell'intervento.**

## 7.2 Antagonisti dei recettori P2Y

Un'altra tipologia di farmaci antiaggreganti è rappresentata dagli antagonisti dei recettori P2Y presenti nelle piastrine.

Si tratta principalmente di profarmaci che, una volta trasformati nel corrispondente metabolita attivo, interagiscono con il recettore P2Y il cui substrato endogeno è rappresentato dall'ADP.

Fra i principali utilizzati in terapia troviamo:

- Ticlopidina (TIKLID)
- Clopidogrel (PLAVIX)
- Ticagrelor (BRILIQUE)
- Prasugrel (EFIENT)

Le linee guida consigliano la sospensione di tali farmaci in intervento ad alto rischio emorragico o in caso di anestesia spinale 5 giorni prima dell'intervento e 10 giorni per il Prasugrel e la Ticlopidina.

La sospensione di tali farmaci non prevede la terapia ponte in quanto l'EBPM è un anticoagulante e non ha lo stesso effetto antitrombotico dei farmaci antiaggreganti.

La terapia antiaggregante può essere ripresa 24h dopo il completamento della procedura chirurgica.

## 8. DOPPIA ANTIAGGREGAZIONE

Nei pazienti in **doppia antiaggregazione** che sono stati sottoposti ad impianto di stent coronarici entro i 12 mesi precedenti, si consiglia di posticipare l'intervento.

Se si ritiene che l'intervento debba essere eseguito tra i 3 e i 12 mesi dall'impianto degli stent, si consiglia l'interruzione del solo inibitore del P2Y. Tale decisione deve anche prendere in considerazione altri fattori (se più vicino ai 3 o ai 12 mesi, se stent DES o bare-metal, se posizionato su vaso dominante o periferico, numero e lunghezza degli stent impiantati).

## 9. ALTRI FARMACI

Si tratta di una serie di farmaci che potenzialmente possono interagire con il momento anestesilogico, aumentando il rischio per il paziente di possibili eventi avversi.

ANTIESTROGENI (Tamoxifene, Novaldex, Raloxifene e simili): **sospensione** almeno 1 mese prima

ARIMIDEX (anastrozolo), FEMARA, ARONASIN (exemescane): **non** devono essere sospesi

IMMUNOSOPPRESSORI (es. ciclosporina): **sospensione** il giorno dell'intervento in caso di narcosi

PLAQUENIL (idrossiclorochina): **sospensione** 14 gg prima

AZATIOPRINA, 6-MERCATOURINA, CICLOFOSFAMIDE: **no sospensione**

ANTICORPI MONOCLONALI anti -TNF, ENBREL (Etanercept), INFlixMAB (remicade), ADALIMUMAB (humira): **sospensione** 2/3 settimane prima (rischio settico)

METHOTREXATE, ARAVA: **sospensione** 14 gg prima - ripresa dopo una settimana

ACE-INIBITORI E ANTAGONISTIANGIOTENSINA 2: **sospensione** 12 h prima se assunto per ipertensione No sospensione se assunto x insufficienza cardiaca

METFORMINA: **sospensione** 48 h prima eccetto se interventi eseguiti sicuramente in A.L.

## 10. BIBLIOGRAFIA

1. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Periprocedural Management of Anticoagulation in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation
2. Bridging Anticoagulation. Is it Needed When Warfarin Is Interrupted Around the Time of a Surgery or Procedure? The BRIDGE Study Investigators. 27 Mar 2012. Circulation. 2012;125: e496-e498
3. 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(2) (Suppl): e326S-e350S
4. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Periprocedural Management of Anticoagulation in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY, 2017
5. Bleeding, recurrent venous thromboembolism, and mortality risks during warfarin interruption for invasive procedures. Clark NP, Witt DM, Davies LE, et al. JAMA Intern Med 2015; 175:1163-8.
6. Major bleeding as a predictor of mortality in patients with venous thromboembolism: findings from the RIETE Registry. Prandoni P, Trujillo-Santos J, Sanchez- Cantalejo E, et al. J Thromb Haemost 2010; 8:2575-7.
7. Anticoagulant use, the prevalence of bridging, and relation to length of stay among hospitalized patients with non-valvular atrial fibrillation. Smoyer-Tomic K, Siu K, Walker DR, et al. Am J Cardiovasc Drugs 2012;12:403-13.
8. Risk stratification, perioperative and periprocedural management of the patient receiving anticoagulant therapy. Journal of Clinical Anesthesia (2016) 34, 586-599
9. Perioperative management of patients on direct oral anticoagulants. Dubois et al. Thrombosis Journal (2017) 15:14
10. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. ESC, European Heart Journal (2018) 00, 1-64
11. Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy, ASRA 4° Ed, aprile 2018
12. Interventional Spine and Pain Procedures in Patients on Antiplatelet and Anticoagulant Medications (ASRA 2015)
13. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants (NOAC) Guidelines. Clinical Excellence Commission Updated July 2017
14. Management of direct oral anticoagulants in patients undergoing elective surgeries and invasive procedures: Updated guidelines from the French Working Group on Perioperative Hemostasis (GIHP) -September 2015.SFAR. Anaesth Crit Care Pain Med 36 (2017) 73-76
15. Practical issues, limitations, and periprocedural management of the NOAC's, J Thromb Thrombolysis, 2013
16. Perioperative management of patients on direct oral anticoagulant, Thrombosis Journal, 2017
17. New oral anticoagulant and regional anaesthesia (BJA 2013)
18. Decision Pathway for Periprocedural Management of Anticoagulation in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation, ACC2017

19. Perioperative management of patients on direct oral anticoagulant, Thrombosis Journal, 2017
20. Peri-interventional management of novel oral anticoagulant in daily care - 2014
21. Regional Anesthesia in the Patient Receiving Antithrombotic or Thrombolytic Therapy American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Third Edition. ASRA. Reg Anesth Pain Med 2010
22. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 Guideline for Management of Patients with Atrial Fibrillation A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines, and the Heart Rhythm Society
23. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2017;135: e1159-e1195
24. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. European Heart Journal (2016) 37, 2893-2962
25. BRIDGE Investigators. Perioperative Bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. New England Journal of Medicine, 373-9, 2015
26. Bridging anticoagulation. Primum Non Nocere. J Am Coll Cardiol 2015; 66:1392-403
27. Perioperative bridging anticoagulation during dabigatran or warfarin interruption among patients who had an elective surgery or procedure. Substudy of the RE-LY trial. Thromb Haemost 2015; 113:625.
28. Use and outcomes associated with bridging during anticoagulation interruptions in patients with atrial fibrillation: findings from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). Circulation 2015; 131:488.
29. Perioperative management of patients with atrial fibrillation receiving a direct oral anticoagulant. JAMA Intern Med , 5 August 2019

## 11. TABELLE RIASSUNTIVE

Le Tabelle riassuntive, contenenti le istruzioni per i pazienti, relative alla sospensione NAO, TAO, ANTIAGGREGANTI ed altri farmaci, si possono trovare nella sezione modulistica del portale. Il numero del modulo è **Mod. 0055** - Rev. 13/06/2024 - "Tabelle riassuntive sospensione NAO, TAO, ANTIAGGREGANTI ed altri farmaci *istruzioni per il paziente*" - **Parola Chiave:** NAO - TAO - Antiaggr.