

GESTIONE DELLA TERAPIA ANTITROMBOTICA IN PAZIENTI SOTTOPOSTI A PROCEDURE ENDOSCOPICHE

Franco Radaelli¹, Giovanni Corrado²

¹U.O.C. Gastroenterologia ed ²U.O.C. Cardiologia
Ospedale Valduce di Como

Revisione a cura di Lorenzo Fuccio

Dipartimento di Scienza Medica e Chirurgica, Università di Bologna

INTRODUZIONE

I farmaci antiaggreganti e anticoagulanti sono farmaci di uso comune nella pratica clinica, specie nelle fasce di popolazione di età più avanzata. In particolare, gli antiaggreganti sono sempre più utilizzati nella profilassi cardiocerebrovascolare, sia essa primaria che secondaria, ed il loro utilizzo in associazione è attualmente il cardine di trattamento di pazienti con sindrome coronarica acuta o sottoposti a procedure di rivascularizzazione coronarica. Gli anticoagulanti sono comunemente utilizzati per la prevenzione del tromboembolismo arterioso in pazienti con protesi valvolari meccaniche e fibrillazione atriale e nella prevenzione e trattamento del tromboembolismo venoso. La gestione della terapia antitrombotica in pazienti candidati a procedure endoscopiche rappresenta pertanto un problema sempre più frequente nella pratica clinica.

Una corretta scelta decisionale si basa sulla difficile stima del rischio emorragico correlato alla procedura in caso di prosecuzione del trattamento e del rischio tromboembolico a cui è esposto il paziente in caso di sospensione del trattamento stesso. Non esistono attualmente, per nessuno dei trattamenti anti-trombotici, studi prospettici randomizzati che possano dimostrare quale strategia sia vantaggiosa. Di conseguenza, le indicazioni delle linee guida su questo argomento si basano in genere su bassi livelli di evidenza, derivanti da studi osservazionali di coorte o caso-controllo, o addirittura sul solo parere di esperti (1-3).

Ciononostante una errata gestione della terapia antitrombotica, non conforme alle raccomandazioni delle linee guida, può esporre il paziente a gravi conseguenze cliniche ed il medico a pericolosi contenziosi medico-legali. Anche per tale motivo, è spesso *raccomandabile* un approccio *multidisciplinare* e condiviso tra gastroenterologo, ematologo, cardiologo o angiologo nella gestione di questi pazienti.

Tabella 1: stratificazione delle procedure endoscopiche in relazione al rischio emorragico

Procedure a BASSO rischio emorragico

Endoscopia diagnostica (EGDS, Colonscopia) ± biopsie

Enteroscopia device-assisted

Videocapsula endoscopica

ERCP ± stenting biliare/pancreatico o dilatazione papillare

EUS diagnostica

Stenting vie digerenti senza dilatazione

Procedure ad ALTO rischio emorragico

Polipectomia

Mucosectomia (EMR), Dissezione sottomucosa (ESD)

Ampullectomia

Sfinterotomia biliare/pancreatica

EUS operativa (FNA/Tru-cut, drenaggio pseudo cisti, etc...)

Trattamento varici

Dilatazione di stenosi delle vie digerenti (meccanica o pneumatica)

Debulking lesioni neoplastiche (indipendentemente da metodo)

Gastrostomia/digiunostomia percutanea (PEG, PEJ)

COME GESTIRE I PAZIENTI IN TRATTAMENTO CON ANTICOAGULANTI ORALI DICUMAROLICI?

In pazienti in trattamento con gli antagonisti della vitamina K (*Coumadin*[®], *Sintrom*[®]), ed in generale in pazienti in trattamento anti-trombotico, è necessario innanzitutto stratificare il rischio emorragico delle procedure in quelle a BASSO rischio (rischio di complicità emorragica maggiore < 1%) o ALTO rischio (rischio > 1%) (Tabella 1).

Per **procedure a BASSO rischio emorragico**, non è necessaria la sospensione dell'anticoagulante, ciononostante:

- ▶ si consiglia di non eseguire biopsie in caso di valori di INR sovra-terapeutici (INR > 3); utile pertanto un controllo dell'INR nei giorni precedenti la procedura
- ▶ si consiglia di rimandare l'esecuzione dell'esame endoscopico se l'indicazione alla terapia anticoagulante è temporanea e le indicazioni all'esame lo consentono (procedure inizialmente programmate come a basso rischio emorragico - es. la colonscopia - possono infatti trasformarsi in procedure a rischio elevato - es. colonscopia con polipectomia).

GESTIONE DELLA TERAPIA ANTITROMBOTICA IN PAZIENTI SOTTOPOSTI A PROCEDURE ENDOSCOPICHE

Per **procedure ad ALTO rischio emorragico**, è necessaria la sospensione dell'anticoagulante 5 giorni prima della procedura, con ripristino di valori di INR < 1.5. Il controllo dell'INR prima della procedura non è raccomandato, ma comunque consigliabile. La ripresa del trattamento anticoagulante dipende principalmente dal tipo di procedura eseguita e dal rischio stimato di sanguinamento post-procedura. Qualora sia ottenuta una adeguata emostasi, in genere la ripresa del trattamento alla dose abituale (senza carico) è possibile nelle 24 ore successive la procedura, in quanto il ripristino di livelli adeguati di anticoagulazione dopo la ripresa del trattamento avviene dopo un intervallo di latenza relativamente lungo (3-5 giorni). Qualora sussistano condizioni che espongono il paziente ad un ALTO rischio tromboembolico, è necessaria l'introduzione di eparina a basso peso molecolare (EBPM) a dosaggio anticoagulante nel periodo di sospensione dell'anticoagulante ("bridging therapy"), secondo le modalità indicate nella **Tabella 2** (4).

COME GESTIRE I PAZIENTI IN TRATTAMENTO CON I NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI (NOACS)?

I nuovi farmaci anticoagulanti orali (*Dabigatran*, *Pradaxa*®; *Rivaroxaban*, *Xarelto*®; *Apixaban*, *Eliquis*®) esercitano l'attività anticoagulante attraverso l'inibizione diretta del fattore

Xa (rivaroxaban ed apixaban) o della trombina (dabigatran). La loro attuale indicazione è la prevenzione degli eventi tromboembolici in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare ed almeno un fattore di rischio cardiovascolare o sottoposti a chirurgia ortopedica sostitutiva (anca e ginocchio); rivaroxaban è anche approvato per il trattamento del tromboembolismo venoso e la prevenzione delle recidive. Sono già disponibili studi di fase III su edoxaban (anch'esso un inibitore diretto del fattore Xa) nel trattamento della malattia tromboembolica venosa e della fibrillazione atriale non valvolare; è verosimile che nel prossimo futuro anche questa molecola divenga disponibile per l'uso clinico.

Presentano indubbi vantaggi rispetto agli antagonisti della vitamina K (dose fissa, non necessità di monitoraggio, più rapido inizio di azione e ripristino di normali valori di coagulazione alla sospensione, minori interazioni farmacologiche, non interazioni significative con gli alimenti, minore incidenza di eventi emorragici cerebrali), ma anche alcuni svantaggi (assenza di antidoti in caso di evenienza di complicanza emorragica, possibile maggiore rischio di complicanze emorragiche gastrointestinali, intensità e durata dell'attività anticoagulante influenzata dalla funzione renale, in special modo per dabigatran, costi di terapia elevati) (5).

È importante sottolineare che allo stato attuale non sono disponibili per uso clinico test per misurare l'intensità della coagulazione.

Tabella 2: gestione della terapia anticoagulante con VKAs in pazienti ad ALTO rischio tromboembolico

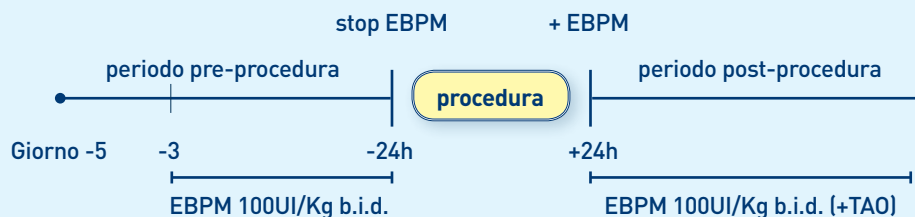
In caso di condizioni ad ALTO rischio trombotico:

- Valvola meccanica mitralica
- Valvola meccanica aortica di "vecchia generazione" (caged ball, tilting disk)
- Valvola meccanica con stroke o TIA recenti (< 6 mesi)
- FA con fattori di rischio (CHADS₂ score 5-6)
- FA con valvulopatia reumatica
- FA con stroke o TIA recenti
- Tromboembolismo venoso recente (< 3 mesi)
- Stati trombofilici ad alto rischio

CHADS₂ score:

- C** scompenso cardiaco (+1)
- H** ipertensione arteriosa (+1)
- A** età > 75 anni (+1)
- D** diabete mellito (+1)
- S2** prevenzione secondaria in pregresso ictus o TIA o tromboembolismo (+2)

- Stop TAO 5 giorni prima della procedura
- EBPM a dosi terapeutiche (100 UI/Kg b.i.d.) dal giorno -3
- EBPM da sospendere circa 24h prima della esecuzione della procedura (ultima somministrazione la mattina precedente la procedura)
- EBPM a dosi terapeutiche (100 UI/Kg b.i.d.) 24 h ore dopo intervento, associata a reintroduzione TAO al dosaggio abituale (senza carico) se emostasi sicura



EBPM: eparina a basso peso molecolare

Il dosaggio dell'aPTT può fornire dati qualitativi sull'effetto del dabigatran mentre il dosaggio del PT può farlo sugli inibitori del fattore Xa, ma di fatto nessuno di questi dà dati quantitativi. Per tale ragione, le tempistiche di sospensione e successiva ripresa di questi farmaci sono basati su dati empirici basandosi sull'emivita delle singole molecole (6) (Tabella 3).

In generale:

- ▶ il corretto timing di sospensione del farmaco prima della procedura è strettamente correlata ai valori di funzionalità renale del soggetto, che pertanto è necessario conoscere
- ▶ anche per procedure a BASSO rischio emorragico è consigliato un breve intervallo di sospensione del farmaco
- ▶ l'intervallo di sospensione del trattamento pre-procedura è prolungato nei pazienti con alterata funzione renale
- ▶ la necessità di "bridging therapy" è rara, per le vantaggiose caratteristiche farmacocinetiche dei NO-ACs ed il rischio embolico relativamente contenuto delle condizioni per le quali questi farmaci possono essere utilizzati (i farmaci non sono attualmente approvati nella FA valvolare)
- ▶ • dopo procedure endoscopiche a BASSO rischio emorragico il ripristino della terapia è possibile dopo 6-8h
- ▶ • dopo procedure endoscopiche ad ALTO rischio emorragico il ripristino della terapia va posticipato a 48 - 72h, per il rapido raggiungimento di livelli di anticoagulazione ed la assenza di antidoti in caso di emorragia. Se il rischio trombotico è elevato, può essere appropriato iniziare EBPM a dose profilattica dopo 6-8 dalla procedura.

COME GESTIRE I PAZIENTI IN TERAPIA ANTIAGGREGANTE?

La Tabella 4 riassume le principali caratteristiche degli antiaggreganti più comunemente utilizzati nella pratica clinica. Per procedure a BASSO rischio emorragico, non è mai raccomandata la sospensione del trattamento antiaggregante, anche in somministrazione combinata (doppia antiaggregazione). In corso di doppia antiaggregazione, è possibile l'esecuzione di biopsie, ma è opportuno che queste vengano eseguite solo in caso di assoluta rilevanza clinica.

Per procedure ad ALTO rischio emorragico, le indicazioni alla sospensione del trattamento antiaggregante secondo le Linee Guida ESGE (1) sono riassunte nella Tabella 5.

In generale, il trattamento con tienopiridine (clopidogrel o ticlopidina) limita l'esecuzione di un maggiore numero di procedure operative rispetto al trattamento con aspirina (ASA), sia per un effettivo maggiore rischio emorragico, sia per l'assenza di dati di letteratura.

Qualora il paziente sia in trattamento con tienopiridine, non sia allergico ad ASA e sia giudicato ad alto rischio trombotico, si consideri la possibilità di "switch" al trattamento con ASA come alternativa antitrombotica. Il timing corretto di ripresa del trattamento antiaggregante è tutt'ora argomento controverso.

Per analogia a quanto suggerito nei pazienti emorragici in trattamento con ASA (7) la ripresa del trattamento deve essere tanto più precoce quanto maggiore è il rischio trombotico del paziente, pur a fronte di un maggiore aumento del rischio emorragico, ammesso che la procedura endoscopica operativa abbia garantito una sicura emostasi.

COME GESTIRE I PAZIENTI IN DOPPIA ANTIAGGREGAZIONE?

La doppia antiaggregazione piastrinica (DAP) con aspirina e un bloccante del recettore P2Y12 (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor) rappresenta il cardine del trattamento della sindrome coronarica acuta e dei pazienti sottoposti a rivascolarizzazione coronarica con stent vascolare; è inoltre sempre più utilizzata nel trattamento delle malattie cerebrovascolari.

Le attuali linee guida cardiologiche raccomandano la DAP per almeno 1 mese dopo il posizionamento di stent "non medicato" (BMS), 12 mesi in caso di stent a rilascio di farmaci (DES) e dopo infarto non-Q (NSTEMI). Il trattamento con aspirina è da proseguire "life-long" (8).

L'interruzione prematura della terapia antitrombotica è il maggiore fattore di rischio per la trombosi dello stent, sia precoce (entro 1 mese) che tardiva, evento questo associato ad elevata morbilità e mortalità (9).

Per questo motivo, ogni decisione in merito alla gestione della DAP è bene che sia condivisa con gli specialisti referenti (cardiologo, neurologo).

La DAP esclude la possibilità di eseguire la maggior parte delle procedure endoscopiche operative, come riassunto nella Tabella 5.

Per pazienti in DAP ad ALTO rischio trombotico, ovvero pazienti con 1) DES posizionato da < 12 mesi, 2) BMS posizionato da < 1 mese 3) ictus cerebri recente (< 6 set-

Tabella 3: gestione dei nuovi anticoagulanti orali: tempi di assunzione dell'ultima dose di NOAC prima di procedure in elezione

	Dabigatran		Rivaroxaban		Apixaban	
	Basso rischio	Alto rischio	Basso rischio	Alto rischio	Basso rischio	Alto rischio
CrCl ≥ 80mL/min	24h*	48h	24h**	48h	24h*	48h*
CrCl 50-80mL/min	36h	72h	24h	48h	24h	48h
CrCl 30-50mL/min	48h	96h	24h	48h	24h	48h
CrCl 15-30mL/min	non indicato	non indicato	36h	48h	36h	48h

CrCl: creatinina clearance

* In genere si suggerisce (per i farmaci in somministrazione bid) di evitare l'assunzione della dose serale il giorno precedente l'esame e di evitare l'assunzione della dose il mattino dell'esame dell'esame

** Per rivaroxaban (farmaco in monosomministrazione) l'assunzione del farmaco il giorno precedente è possibile solo se l'assunzione è al mattino; in caso contrario, la dose deve essere omessa, unitamente alla dose del mattino dell'esame

GESTIONE DELLA TERAPIA ANTITROMBOTICA IN PAZIENTI SOTTOPOSTI A PROCEDURE ENDOSCOPICHE

Tabella 4: farmaci antiaggreganti

	Aspirina	Clopidogrel Ticlopidina	Prasugrel	Ticagrelor
Meccanismo azione	Inibizione enxima cox-1 (blocco sintesi TXA2)	Inibizione irreversibile recettore P2Y12 (blocco via ADP-dipendente)	Inibizione irreversibile recettore P2Y12 (blocco via ADP-dipendente)	Antagonista reversibile recettore P2Y12 (blocco via ADP-dipendente)
Utilizzo clinico	singola <i>oppure</i> doppia antiaggregazione	singola <i>oppure</i> doppia antiaggregazione	doppia antiaggregazione	doppia antiaggregazione
Potenza antiaggregante	+	++	+++	+++
Rischio emorragico	++	+	+++	+++
Tempo minimo di sospensione (per ripristino aggregazione piastrinica)	5gg	5gg	7gg	5gg

Tabella 5: gestione della terapia antiaggregante nelle procedure endoscopiche

Procedura	Aspirina	Clopidogrel Ticlopidina	Doppia antiaggregazione
EGDS/Colonoscopia ± biopsie			Nota 1
EUS diagnostica			
ERCP ± stenting (senza sfinterotomia)			
Videocapsula endoscopica			
Enteroscopia device-assisted			
Argon Plasma Coagulation (APC)			
Polipectomia colica (polipi < 1cm)	Nota 2	Nota 2/3	
Gastrostomia/Digiunostomia percutanea		Nota 4 (N/A)	
EUS + FNA masse solide			
Stenting vie digerenti			
ERCP + sfinterotomia			
Polipectomia colica (polipi > 1cm)			
Trattamento di varici esofagee			
ERCP + sfinterotomia + sfinteroplastica	Nota 5		
EUS + FNB lesioni cistiche	Nota 5		
Ampullectomia	Nota 5		
Mucosectomia/Dissezione (EMR/ESD)	Nota 5		

 *Proseguimento trattamento*

 *Interruzione trattamento*

Nota 1: è opportuno che le biopsie vengano eseguite solo in caso di assoluta rilevanza clinica

Nota 2: è raccomandato che NON venga usata corrente di solo taglio

Nota 3: la polipectomia è probabilmente sicura; è raccomandato che NON venga usata corrente di solo taglio; consigliabile eventuale utilizzo di misure di profilassi del sanguinamento

Nota 4: le linee guida europee (ESGE) non si esprimono in merito, in assenza di dati della letteratura

Nota 5: le linee guida europee (ESGE) a differenza di quelle americane (ASGE) raccomandano la sospensione dell'aspirina in procedure con rischio emorragico particolarmente elevato

timane), è *assolutamente controindicato* sospendere la DAP. Pertanto la procedura *in elezione* va necessariamente rimandata. Per pazienti in DAP ma non ad alto rischio, è

possibile la sospensione del bloccante del recettore P2Y12 (5 giorni clopidogrel e ticagrelor, 7 giorni prasugrel), proseguendo il trattamento con aspirina.

Corrispondenza

Franco Radaelli

U.O.C. Gastroenterologia
Ospedale Valduce
Via Dante, 11 - 22100 Como
Fax + 39 031 300940
e-mail: francoradaelli@virgilio.it

Giovanni Corrado

U.O.C. Cardiologia
Ospedale Valduce
Via Dante, 11 - 22100 Como
Fax + 39 031 300940
e-mail: corradogiovanni@tiscali.it

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. Boustière C, Veitch A, Vanbiervliet G et al. Endoscopy and antiplatelet agents. European Society of gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guidelines. *Endoscopy* 2011;43:445-58.
2. ASGE Standards of Practice Committee. Management of antithrombotic agents for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 2009;70:1060-70.
3. Kwork A. Management of anticoagulation before and after gastrointestinal endoscopy. *Am J Gastroenterol* 2009;104:3085-97.
4. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA et al. Perioperative management of antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141(Suppl):e326S-e350S.
5. Desai J, Granger CB, Weitz JI et al. Novel oral anticoagulants in gastroenterology practice. *Gastrointest Endosc* 2013;78:227-39.
6. Hein Heimbuchel, Peter Verhamme, Marco Alings 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;34:2094-106.
7. Sung JJ, Lau JY, Ching JY et al. Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010;152:1-9.
8. King SB 3rd, Smith SC Jr, Hirshfeld JW Jr et al. 2007 focused update of the ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:172-209.
9. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA*. 2005;293:2126-30.