

# I Nuovi Anticoagulanti Orali nel Perioperatorio

Un approccio multidisciplinare

Marini F. \*, Masotti L. °, Landini G. °, Veneziani F. °, Calabrese F. °, Franco A. \*, Pavoni V. \*, Sarti A. ^

\*U.O. Anestesia e Rianimazione Ospedale Santa Maria Nuova (Dir. Dr. Pavoni) ASF  
 °U.O. Medicina Interna Ospedale Santa Maria Nuova (Dir. Dr. Landini - Direttore Dipartimento Medicina e delle Specialistiche Mediche) ASF  
 ^U.O. Anestesia e Rianimazione Ospedale Santissima Annunziata (Dir. Dr. Sarti - Direttore Dipartimento Emergenza e Medicina Critica) ASF  
 † Laboratorio Patologia Clinica Ospedale Santa Maria Nuova (Dir. F. Veneziani) - Dipartimento dei Servizi ASF  
 ‡ SAPO Servizio Accoglienza Percorso Operatorio Ospedale Santa Maria Nuova ASF



L'attesa dell'intervento chirurgico programmato costituisce per il paziente un momento psicologicamente delicato, ma favorevole, per prendersi cura di sé e per riconsiderare vari aspetti della propria condizione di salute. Per tale ragione dal marzo 2014 è stato costituito un Ambulatorio di Medicina Perioperatoria destinato ai pazienti che per le proprie co-morbidità o per l'entità dell'intervento chirurgico programmato presentano un rischio perioperatorio elevato o che comunque necessitano di particolare preparazione all'intervento.

Introduzione: Durante il 2014 un gruppo di studio multidisciplinare dell'Azienda Sanitaria Firenze ha sollevato la necessità di una Consensus Interdipartimentale/Multidisciplinare sul management perioperatorio dei nuovi anticoagulanti orali (NAO) in emergenza/urgenza ed in elezione: tale protocollo è stato presentato nel dicembre 2014. Per valutarne l'applicabilità, dal gennaio 2015 sono stati registrati i casi di pazienti in terapia con NAO gestiti in ambito di medicina perioperatoria secondo le indicazioni della consensus interdipartimentale/multidisciplinare, in attesa di intervento chirurgico in elezione o urgenza/emergenza.

Materiali e metodi: Sono stati gestiti 14 pazienti in terapia con NAO, ASA 2-3, sottoposti ad interventi di chirurgia generale, ortopedia e otorinolaringoiatria. Il NAO è stato sospeso in base alle caratteristiche del paziente, al tipo di intervento (ad alto o basso rischio peri-procedurale) e al valore di clearance della creatinina, calcolata per ogni paziente secondo la formula di Cockcroft, preferibilmente entro una settimana dall'intervento. La mattina dell'intervento è stato richiesto un profilo di esami in urgenza (a PTT ratio e TT ratio per Dabigatran e PT ratio per Rivaroxaban, nessun esame possibile per Apixaban): l'intervento veniva eseguito se tale valore era  $\leq 1,2$ . Il paziente al momento della visita veniva informato dall'anestesista della possibilità, anche se rara, di rinvio dell'intervento, qualora fosse presente ancora attività anticoagulante nonostante la sospensione. Gli interventi sono stati condotti in anestesia generale, troncolare o locale. Non sono stati eseguiti blocchi centrali per la mancanza di dati validati sulla sicurezza della tecnica in pazienti in terapia con NAO. In caso di alterazione, nonostante la adeguata sospensione del NAO, l'intervento è stato rimandato. Dei 14 interventi chirurgici eseguiti, 11 sono stati condotti in elezione e 3 in urgenza/emergenza. In nessun paziente è stata eseguita «bridging therapy», in accordo con le linee guida. Quando necessario, è stata somministrata eparina a basso peso molecolare (EBPM) come prevenzione del tromboembolismo venoso.

CICr	Timing della sospensione del NAO	
	Basso rischio di sanguinamento	Alto rischio di sanguinamento
<b>DABIGATRAN</b>		
$\geq 80$ ml/min	24 ore prima	48 ore prima
80-50 ml/min	36 ore prima	72 ore prima
50-30 ml/min	48 ore prima	96 ore prima
<30 ml/min	Controindicazione all'impiego	
<b>RIVAROXABAN E APIXABAN</b>		
$\geq 80$ ml/min	24 ore prima	48 ore prima
80-50 ml/min	24 ore prima	48 ore prima
50-30 ml/min	24 ore prima	48 ore prima
30-15 ml/min	36 ore prima	48 ore prima
<15 ml/min	Controindicazione all'impiego	

Alto rischio di sanguinamento 2-4% emorragia peri-procedurale	Basso rischio di sanguinamento <2% emorragia peri-procedurale
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ablazione trans-cateretere complessa (isolamento vena polmonare)</li> <li>Anestesia spinale/epidurale*</li> <li>Biopsia renale</li> <li>Cardioclirivirglio</li> <li>Ch. addominale, mammario, testa/collo, neoplastico</li> <li>Ch. ortopedico protesico</li> <li>Ch. toracico</li> <li>Ch. urologico (anche TURP)</li> <li>Ch. Vascolare</li> <li>Endoscopia operativa (Polipectomia, mucosectomia, dissezione sottomucosa, ERCP, intervento su varici esofagee, sfinterotomia bilare, dilatazione pneumatica su esofago, via biliari, papillotomia, ecceodoscopia operativa, debulking lesioni neoplastiche)</li> <li>Entozioni &gt;2 denti o particolari interventi anche su unico dente (VII dente) che prevedano manovre cruente (a giudizio del chirurgo odontoiatra)</li> <li>Neurochirurgia</li> <li>PEC</li> <li>Qualsiasi intervento che dura &gt; 45 minuti</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Angiografia</li> <li>Biopsia prostatica/vescivale</li> <li>Chirurgia della cataratta</li> <li>Chirurgia cutanea di superficie</li> <li>Endoscopia digerente non operativa ± biopsia, tonoscopia, timing delle vie digerenti senza dilatazione, enteroscopia device-assisted, ecceodoscopia diagnostica, videocapsula</li> <li>Endoscopia urologica</li> <li>Implanto P.M.I.C.D.</li> <li>Studio elettrofisiologico con ablazione</li> </ul>

CASE	SESSO	ETÀ	TIPO DI INTERVENTO	ELEZIONE	GRADO DI RISCHIO INTERVENTO	INTERVENTO RIMANDATO	NOTIZIA POSTICIPA	TIPO DI ANESTESIA	EMORRAGIA	NAO	TEMPO SOSPENSIONE NAO PRIMA INTERVENTO	DOF. PRE-INTERVENTO (n/ml)	TEMPO DI TROMBINA	PTT ratio dabigatran	PT ratio rivaroxaban	CONCENTRAZIONE NAO	EBPM NEL PERI-OPERATORIO	Die dall'intervento EBPM	TEMPO NAO DOPO INTERVENTO
N°1	F	85	Lesi aderenze periton.	NO	ASA 3	no	no	An. Generale	NO	Apixaban 2,5 mg x2	Non sospeso (1 cp non assunto)	43,61	/	/	/	non richiesta	Clexane 4000 UT x2 post op	12h	15 gg
N°2	M	70	PROTESI GINOCCHIO	SI	ASA 3	problemi respiratori	no	An. Generale	NO	Dab 150 mg x2	72h	66,13	non richiesto per errore	/	/	32 ng/ml	Clexane 4000 UT die post op	6h	48h
N°3	M	61	ernia ingomb.	SI	ASA 3	si	NAO sup 1,2	An. generale	NO	Dab 150 mg x 2	48h	118	1,1	0,9	non richiesta	Clexane 4000 UT x2 post op	12h	4 gg	
N°4	M	65	ernia inguinale	SI	ASA 3	no	no	An. Locale + sedazione	NO	Rivar 20 mg	48h	142	/	/	1,17	non richiesta	NO	NO	
N°5	F	81	Frattura polso	no	ASA 2	no	no	An. generale	NO	Apixaban 2,5 mg x2	24h	/	/	/	/	non richiesta	NO	NO	
N°6	F	76	ernia inguinale sin	no	ASA 3	no urgenza	no	An. Locale	NO	Dabigatran + coumadin	6h	100,26	1,15	/	/	non richiesta	Clexane 4000 UT die post op	12h	4 gg
N°7	M	79	ernia inguinale bil	SI	ASA 3	no	no	An. Generale	NO	Rivar 15 mg	36h	42	1,02	/	91%	non richiesta	Clexane 4000 UT die post op	12h	10gg
N°8	F	84	Amputazione alluce	SI	ASA 3	SI	NAO sup 1,2	Blocco periferico	NO	Rivar 15 mg x2	96h	/	/	/	/	non richiesta	Clexane 4000 UT pre e post op	24h	48h
N°9	F	81	Frattura mano dex	no	ASA 2	no	no	An. generale	NO	Apixaban 5 mg x2	24h	38,3	/	/	/	non richiesta	NO	NO	
N°10	F	83	Tumore carpale	SI	ASA 2	no	no	blocco periferico	NO	Apixaban 2,5 mg x2	36h	40,85	/	/	/	non richiesta	NO	NO	
N°11	M	75	polipo corde vocali	SI	ASA 3	no	no	An. generale	NO	Dab 110 mg x2	48h	108	1,94	23,07	/	non richiesta	NO	NO	
N°12	M	75	ernia inguinale	SI	ASA 2	no	no	An. locale	NO	Rivar 20 mg	24h	74	/	/	1,1	non richiesta	Clexane 4000 UT post op	12h	36h
N°13	F	81	ernia omb. strozzata	no	ASA 2	no	no	An. generale	NO	Rivar 15 mg	Non sospeso (assunto la sera prima)	66,33	/	25 sec	86,1%	non richiesta	NO	NO	
N°14	F	92	Frattura femore	no	ASA 3	no	no	An. generale	NO	Apixaban 2,5 mg x2	48h	39,9	/	/	/	non richiesta	Clexane 4000 UT die post-op	8h	NO



Definizione del rischio tromboembolico nei pazienti in NAO. DA LINEE GUIDA ESC/ESA 2014		
FANV		TEV
<b>Alto rischio</b>	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASC $\geq 4$ Recente TIA o stroke Valvulopatia reumatica	Episodio di TEV negli ultimi 3 mesi Trombofilia severa
<b>Rischio intermedio</b>	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASC 2-3	Episodio di TEV 3-12 mesi Recidiva di TEV Trombofilia non severa Neoplasia
<b>Basso rischio</b>	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASC 0-1	Singolo episodio di TEV > 12 mesi non idiopatico e nessuna altro fattore di rischio

Risultati: Su 14 casi, 2 interventi sono stati rimandati perché ancora presente attività anticoagulante la mattina dell'intervento nonostante siano stati rispettati i tempi di sospensione del farmaco; non è stato possibile richiedere la concentrazione del NAO in urgenza. In 1 caso l'intervento è stato eseguito con valori di attività anticoagulante leggermente superiore al valore normale senza sanguinamento. Dei 3 interventi in urgenza/emergenza, non è stato eseguito reverse del NAO perché in 1 caso l'urgenza era differibile di 48 h e negli altri 2 casi non si sono verificati sanguinamenti NAO correlati. In nessun caso è stata eseguita bridging therapy e è stato valutato per ogni paziente il rischio sia trombotico che emorragico; in 8 casi è stata utilizzata EBPM come prevenzione della trombosi venosa profonda e negli altri, quando possibile, è stato reintrodotta il NAO. Non si sono verificati sanguinamenti maggiori o minori NAO correlati né eventi tromboembolici a 30 giorni.

**Discussione e Conclusioni:** La gestione del NAO nel perioperatorio deve seguire indicazioni di sospensione e controllo del l'attività del farmaco in base al tipo di intervento e alle caratteristiche del paziente. La strategia adottata ha fornito buoni risultati, anche se i dati sono preliminari e i casi osservati sono solo un campione.

La visita anestesiologica risulta un momento fondamentale per la pianificazione delle strategie sia di sospensione e di reinserimento del NAO, che di valutazione delle interazioni con altri farmaci. Inoltre il paziente viene adeguatamente informato sulle tecniche di anestesia e analgesia, preferendo l'utilizzo di blocchi perineurali al blocco centrale.

Il paziente deve sempre essere informato al momento della visita pre-operatoria che l'intervento potrebbe essere rimandato in quanto, in alcuni casi, l'attività del farmaco potrebbe essere presente nonostante l'adeguata sospensione.

Non è stata eseguita «bridging therapy», come suggerito dalla letteratura corrente, in quanto vi è un aumento del rischio emorragico senza riduzione del rischio trombotico. Nonostante ciò il NAO deve essere reinserito il prima possibile nel post-operatorio, dopo aver adeguatamente valutato l'emostasi chirurgica.

Da tali considerazioni risulta evidente la necessità di linee guida condivise dai vari «attori» coinvolti nella gestione del paziente chirurgico.



Azienda Sanitaria di Firenze **ASF**

Dipartimento di Medicina e delle Specialistiche Mediche Direttore Dr Giancarlo Landini  
 Dipartimento di Chirurgia Direttore Dr Stefano Michelagnoli  
 Dipartimento di Emergenza e Medicina Critica Direttore Dr Luciano Bagnoli  
 Dipartimento Aziendale dei Servizi Direttore Dr Roberto Carpi

**Bibliografia:**  
 «Perioperative Management of Dabigatran: A prospective Cohort Study» Schulman S. et al Circulation 2015  
 «Coagulation assessment with the new generation of oral anticoagulants» Pollack C. Emerg Med J 2015  
 «Update in the perioperative and emergency management of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants» Faraoni D. et al. Critical Care 2015  
 «2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA)» Kristensen S. et al Eur J Anaesthesiol 2014