

45°

**Convegno Nazionale
di Studi di Medicina Trasfusionale**

Rimini | 29-31 maggio 2024



**GESTIONE PERIPOERATORIA DEI
FARMACI ANTIAGGREGANTI E
ANTICOAGULANTI**

Giuffrida Anna Chiara

UOC Medicina Trasfusionale

AOUI Verona

45°

Convegno Nazionale
di Studi di Medicina Trasfusionale

Rimini | 29-31 maggio 2024



La sottoscritta, in qualità di Relatrice

dichiara che

nell'esercizio della Sua funzione e per l'evento in oggetto, NON È in alcun modo portatrice di interessi commerciali propri o di terzi; e che gli eventuali rapporti avuti negli ultimi due anni con soggetti portatori di interessi commerciali non sono tali da permettere a tali soggetti di influenzare le sue funzioni al fine di trarne vantaggio.

Anna Chiara Giuffrida

Giuffrida Anna Chiara
UOC Medicina Trasfusionale
AOUI Verona

45°

Convegno Nazionale
di Studi di Medicina Trasfusionale

Rimini | 29-31 maggio 2024



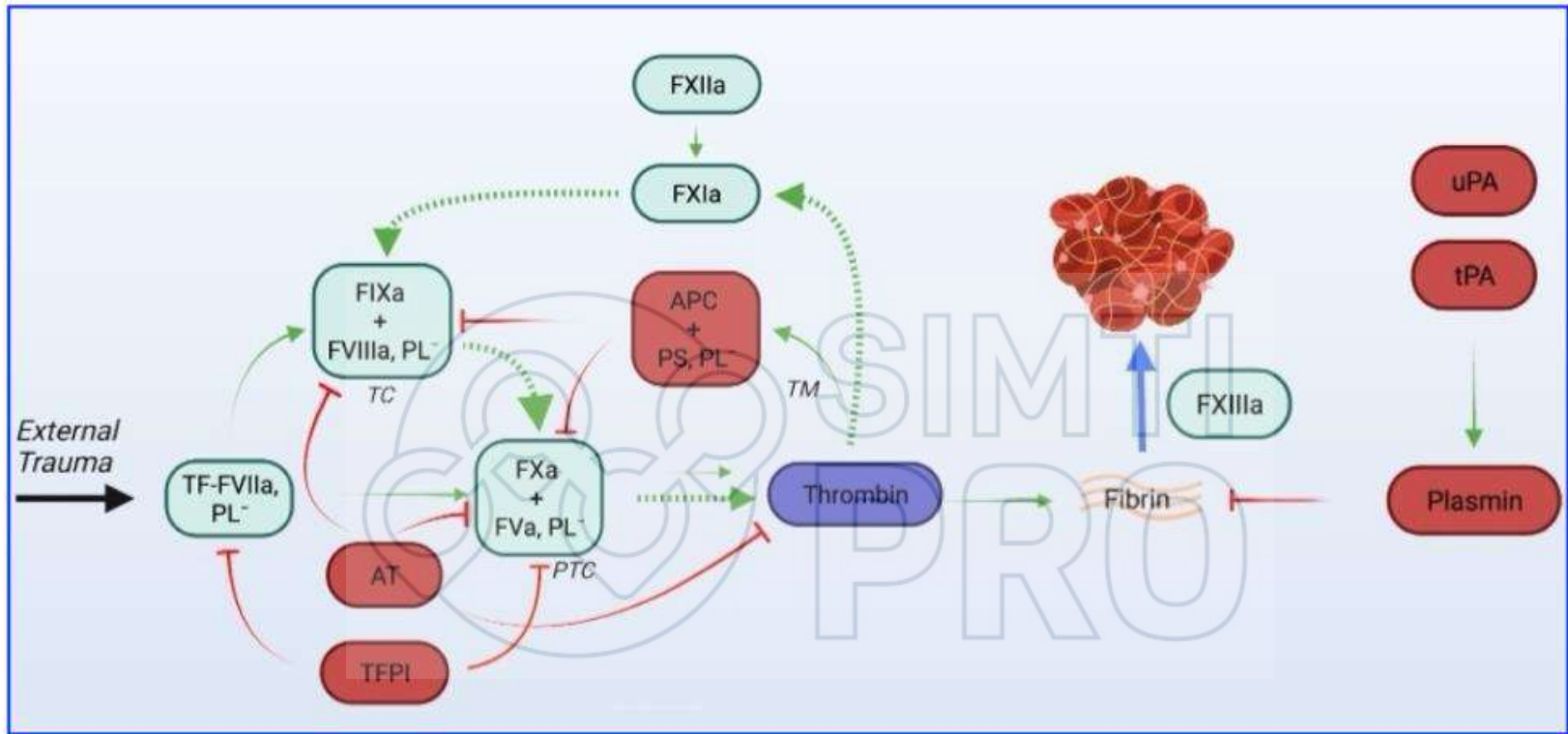
PREMESSA ALL'ARGOMENTO

«GESTIONE PERIPOERATORIA DEI FARMACI ANTIAGGREGANTI E ANTICOAGULANTI»

- **Coagulazione**
- **Farmaci**
- **Intervento chirurgico (non cardiocirurgia)**
- **PBM nella gestione dei pazienti**
- **Urgenza**

*Giuffrida Anna Chiara
UOC Medicina Trasfusionale
AOUI Verona*

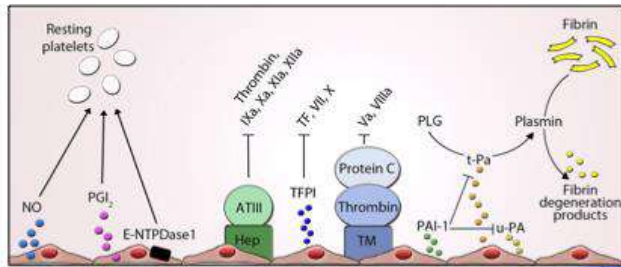
COAGULAZIONE



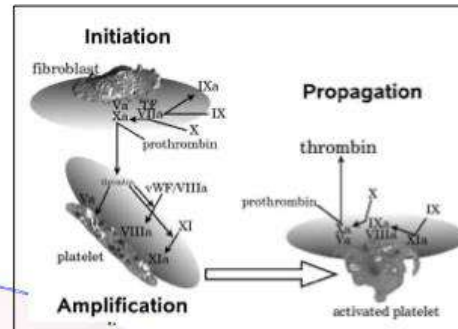
Rappresentazione schematica della cascata della coagulazione (Adattato da D. Sondag Chem. Eur. J. 2023 doi.org/10.1002/chem.202203473)

Giuffrida Anna Chiara
UOC Medicina Trasfusionale
AOUI Verona

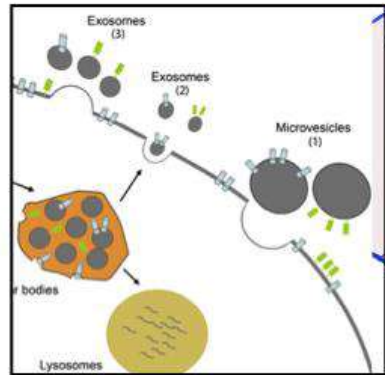
Endotelio



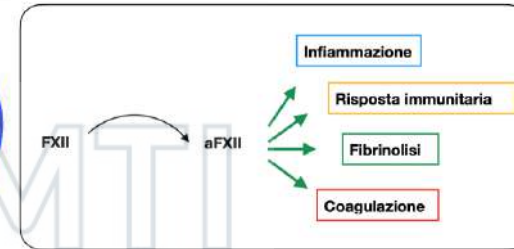
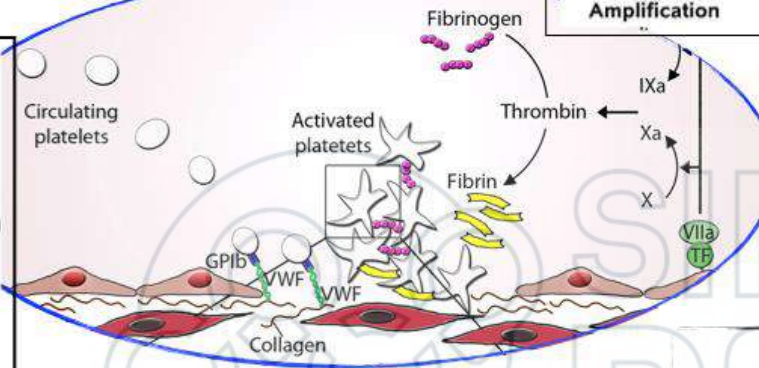
Il ruolo di fibroblasti



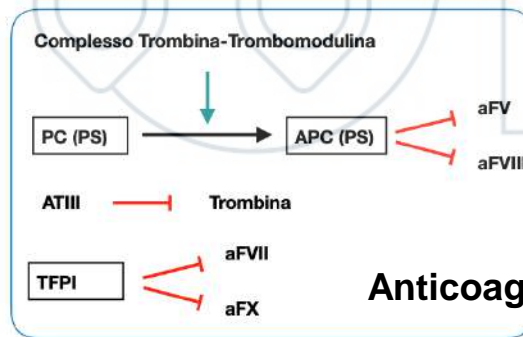
e piastrine...



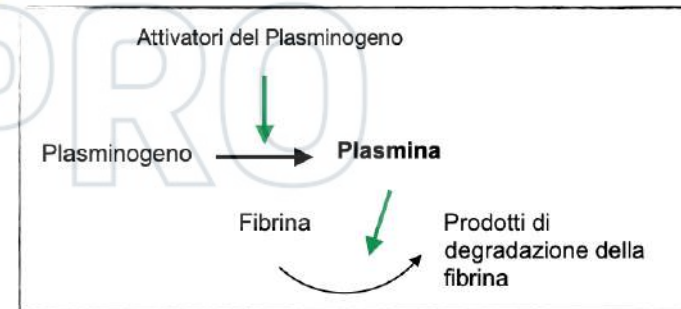
Vescicole extra-cellulari



Fase di contatto



Anticoagulanti naturali



Adattato da: F. Simao, E.P. Feener. Front Med 2022;4:121
 M. Hoffman et al. Thromb Haemost 2001;85: 958-965
 D. Sondag et al. Chem. Eur J 2023 doi.org/1003/chem.202203473
 K. Neubauer, Zieger B. Cell and Tissue Res, 2022;387:391-398
 Y. Yuana et al. Blood Rev 2013;27:31-39
 D. Mehic et al. Haemophilia 2021;27:701-709

Giuffrida Anna Chiara
 UOC Medicina Trasfusionale
 AOUI Verona

Coagulazione

Emorragia



**Formazione
di un
trombo**

Coagulazione e Malattie

Difetti emorragici di coagulazione

- ❖ acquisiti
- ❖ congeniti

Trombofilie

- ❖ condizioni acquisite*
- ❖ condizioni congenite*

* Aumentano il rischio di trombosi arteriosa/venosa; tuttavia l'eziologia è multifattoriale >>> la singola condizione è uno dei più elementi che determinano il rischio!



Giuffrida Anna Chiara
UOC Medicina Trasfusionale
AOUI Verona

Coagulazione e Malattie

Iperensione arteriosa

i livelli di FVII, fibrinogeno e D-dimero sono aumentati, così pure ATIII e prot. C.

Alterazioni dell'endotelio influiscono sull'equilibrio emostatico.

Aterotrombosi

I trombi che si formano dopo la rottura delle placche non sono solo aggregati di PLTS ma contengono anche alte quantità di TF con attivazione della coagulazione.

Malattie infiammatorie

Infezioni, malattie autoimmuni e alterazioni dell'ematopoiesi sono associate a maggior rischio trombotico (rapporto tra flogosi e coagulazione).

Giuffrida Anna Chiara
UOC Medicina Trasfusionale
AOUI Verona

Coagulazione e Malattie

Malattie del SNC

Fattori della coagulazione e altre proteine con effetto modulatorio sono coinvolte in malattie del SNC (malattie neurodegenerative, sclerosi multipla, stroke ischemico, neoplasie)

Neoplasie

Il TF gioca un ruolo nella progressione e nella trombosi. Prodotto dalle cellule neoplastiche, attiva la coagulazione. Alcune cellule producono altre sostanze (per esempio: fattori protrombotici, citochine infiammatorie).

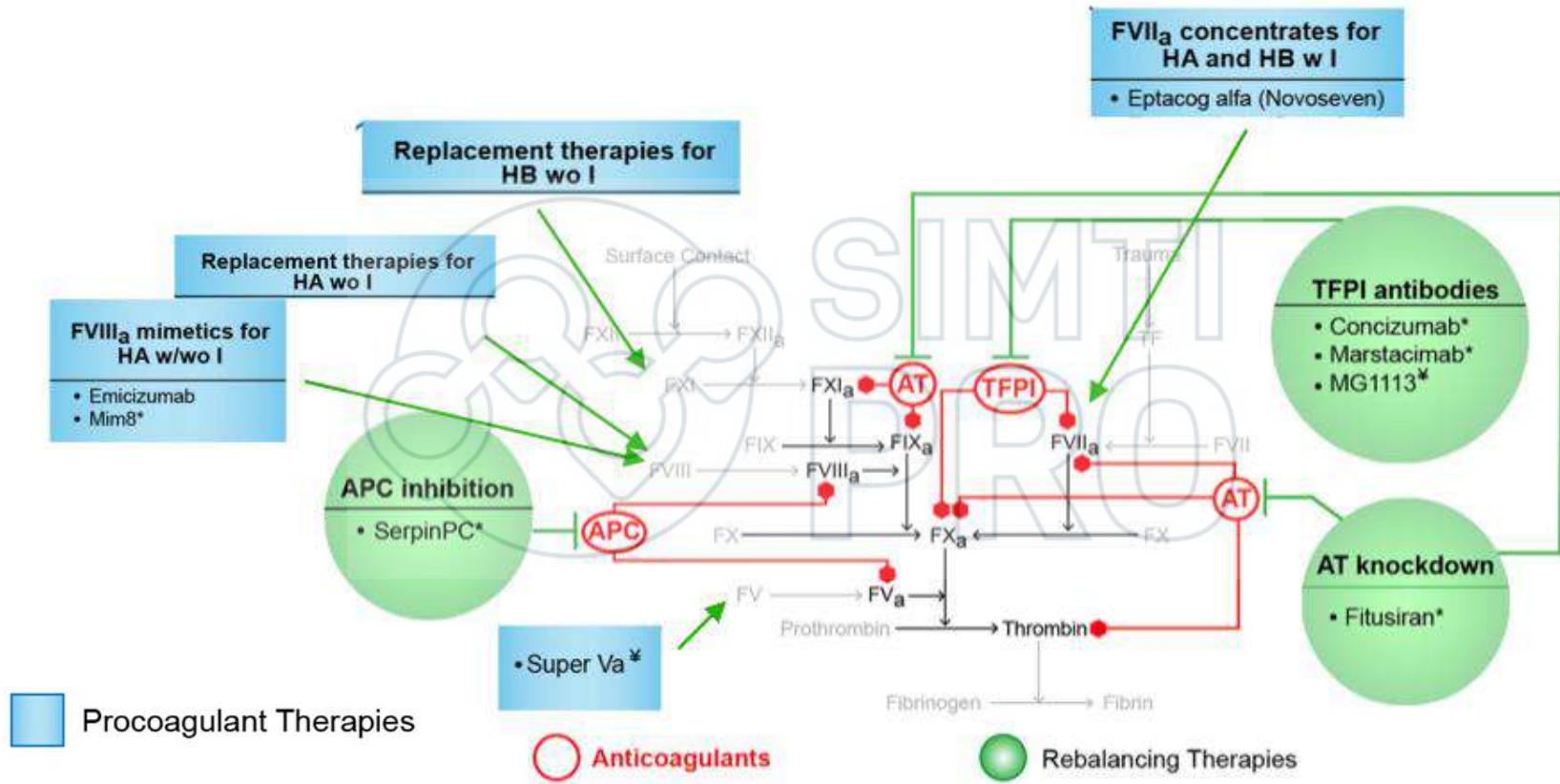
Malattie epatiche

La cirrosi epatica e le malattie epatiche comportano alterazioni importanti nel sistema emostatico

Giuffrida Anna Chiara
UOC Medicina Trasfusionale
AOUI Verona

Farmaci coinvolti nella coagulazione (1)

Dal punto di vista terapeutico, molti farmaci sono stati introdotti in clinica per modificare l'equilibrio emostatico.



Modificato da M. Lawandowska, et al. Hemophilia 2022; 28(Suppl. 4):77-92.

Giuffrida Anna Chiara
 UOC Medicina Trasfusionale
 AOUI Verona

Farmaci coinvolti nella coagulazione (2)

Farmaci ad azione antiaggregante usati comunemente.

FARMACO	CARATTERISTICHE	AZIONE	EMIVITA	NOTE
ASA	Inibizione di COX irreversibile	Rapida (picco in 1 ora)	Breve (15-30 min)	Gli effetti persistono per qualche giorno dopo lo stop
CANGRELOR	Inibizione di P2Y12 reversibile già attivo (non è un pro-farmaco) somministrazione e.v.	Rapida (azione massima in 15 minuti)	Brevissima (2-5 min)	l'aggregazione normalizza rapidamente dopo lo stop del farmaco (entro 60 minuti)
TICAGRELOR	Inibizione di P2Y12 reversibile è un profarmaco	Rapida (poche ore)	7 ore	L'effetto si riduce al 30% dopo 2-5 giorni
CLOPIDOGREL	Tienopiridinico di 2° generazione inibizione di P2Y12 irreversibile è un profarmaco	2-4 ore per inibire la f(x) piastrinica	8 ore	Agisce come la ticlopidina ma non ha le sue problematiche Gli effetti rimangono fino a 10 giorni
PRASUGREL	Tienopiridinico di 3 generazione inibizione di P2Y12 irreversibile è un profarmaco	Rapida e potente (30 minuti)	7 ore	Lunga (l'aggregazione richiede 7-9 giorni per normalizzare dopo lo stop del farmaco!)

Giuffrida Anna Chiara
UOC Medicina Trasfusionale
AOUI Verona

Farmaci coinvolti nella coagulazione (3)

Farmaci ad azione anticoagulante usati comunemente.

FARMACO	CARATTERISTICHE	AZIONE	EMIVITA	NOTE
WARFARIN	Inibisce la sintesi epatica dei fattori vit-K dipendenti (FII, FVII, FX, proteina S e C)		Due isomeri con differente T1/2 (32 e 46 ore)	Circola legato all'albumina Metabolismo sostanzialmente epatico
DABIGATRAN	DOAC, inibisce selettivamente l'azione della trombina	Rapida (picco entro 2 ore)	14-17 ore	Eliminazione prevalentemente renale (no se CrCl < 30 ml/min)
APIXABAN	DOAC, inibisce selettivamente l'azione del FXa	Rapida (picco in 3 ore)	8-14 ore	Eliminazione non solo renale [†]
EDOxabAN	DOAC, inibisce selettivamente l'azione del FXa	Rapida (picco in 1-2 ore)	8-10 ore	Eliminazione bifasica (renale per il 35%) [†]
RIVAROXABAN	DOAC, inibisce selettivamente l'azione del FXa	Rapida (picco in 2-3 ore)	7-11 ore	Eliminazione renale e fecale (dopo metabolismo epatico)

[†] Necessaria la riduzione della dose in caso di almeno due delle condizioni seguenti: età > 80 anni, peso < 60 Kg, creatinina > 1,5 mg/dl o CrCl 15-29 ml/min.

Giuffrida Anna Chiara
UOC Medicina Trasfusionale
AOUI Verona

INTERVENTO CHIRURGICO

In chirurgia, le complicanze emorragiche possono insorgere per:

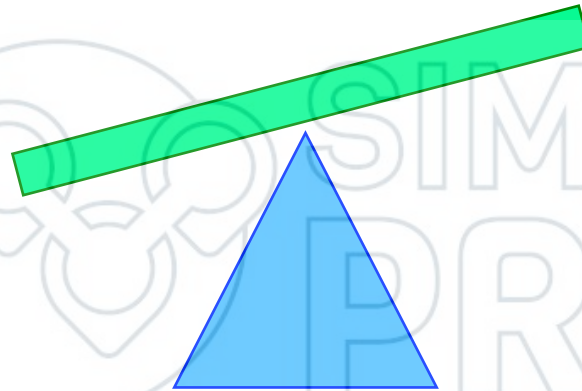
- inadeguata emostasi intraoperatoria,
- insufficiente attività emostatica del sistema di coagulazione.



In chirurgia, le complicanze emorragiche possono insorgere per:

- **inadeguata emostasi intraoperatoria,**
- **insufficiente attività emostatica del sistema di coagulazione.**

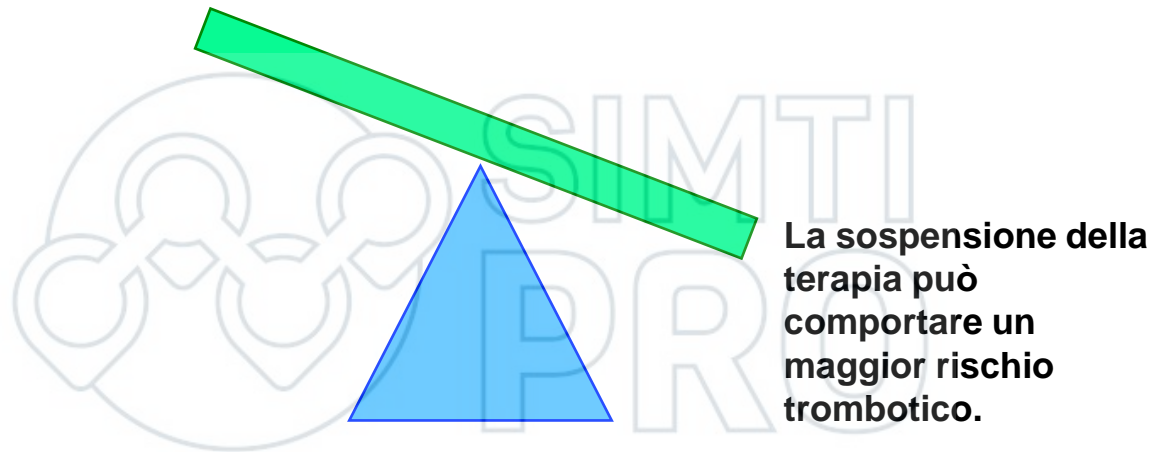
**I pazienti candidati a
chirurgia ed in terapia
antiaggregante/
anticoagulante sono
esposti a maggior
rischio emorragico;
hanno una prognosi
peggiore.**



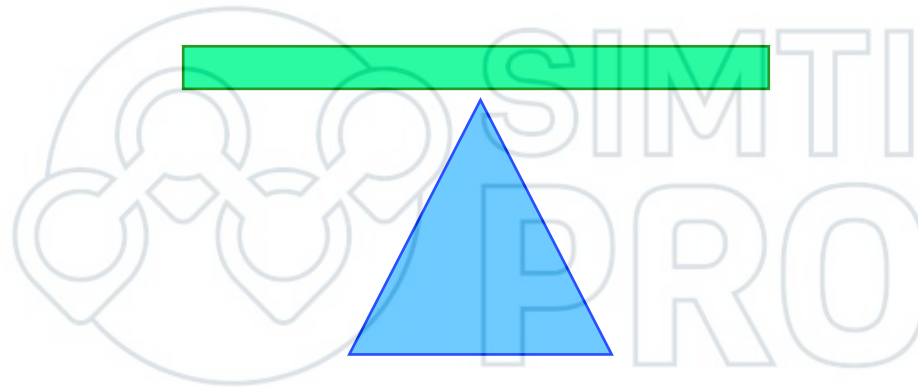
Giuffrida Anna Chiara
UOC Medicina Trasfusionale
AOUI Verona

In chirurgia, le complicanze emorragiche possono insorgere per:

- **inadeguata emostasi intraoperatoria,**
- **insufficiente attività emostatica del sistema di coagulazione.**



**Per un risultato chirurgico ottimale, è necessario trovare un equilibrio tra rischio emorragico e rischio trombotico;
La gestione dei pazienti in profilassi antiaggregante/anticoagulante è complessa e dovrebbe coinvolgere più specialisti in un ambito multidisciplinare.**



Valutazione del rischio emorragico nel perioperatorio (suggerite dalle LG di ISTH e Trial BRIDGE)

PROCEDURA AD ALTO RISCHIO DI SANGUINAMENTO

RISCHIO DI EMORRAGIA MAGGIORE ENTRO 30 GIORNI > 2%

Chirurgia maggiore con danno tessutale esteso
Chirurgia oncologica (in particolare resezione di tumore solido)
Chirurgia ortopedica maggiore (inclusa protesi della spalla)
Chirurgia plastica ricostruttiva
Chirurgia urologica e GI (in particolare anastomosi)
Resezione prostatica, resezione vescicale, resezione di tumore
Nefrectomia, biopsia renale
Resezione di polipo del colon
Resezione del colon
Posizionamento di gastronomia percutanea (PEG)
ERCP
Chirurgia a carico di organi altamente vascolarizzati (fegato, milza, reni)
Cardiochirurgia, chirurgia intracranica e spinale
Qualsiasi intervento maggiore (durata > 45 minuti)
Anestesia neurassiale

PROCEDURA A RISCHIO DI SANGUINAMENTO MODERATO/BASSO

RISCHIO DI EMORRAGIA MAGGIORE ENTRO 30 GIORNI 0-2%

Artroscopia
Biopsia di linfonodo superficiale
Chirurgia del piede/mano
Angiografia coronarica
Endoscopia digestiva (+/- biopsia)
Colonscopia (+/- biopsia)
Broncoscopia (+/- biopsia)
Iniezione epidurale

PROCEDURA A RISCHIO DI SANGUINAMENTO MINIMO

RISCHIO DI EMORRAGIA MAGGIORE ENTRO 30 GIORNI 0%

Chirurgia minore dermatologica (escissione di lesioni cutanee come carcinoma squamoso, basalioma, nevi non maligni e cancerosi)
Catarratta
Procedure odontoiatriche minori (estrazione dentale, protesica, terapia ortodontica, igiene orale)
Impianto di pacemaker o device per la cardioversione-defibrillazione

Adattato da: A.C. Spyropoulos, et al. J Thromb Haemost 2019;17:1966

Giuffrida Anna Chiara

45°

Convegno Nazionale di Studi di Medicina Trasfusionale

Rimini, 29-31 maggio 2024

UOC Medicina Trasfusionale

AOUI Verona

Rischio di evento tromboembolico nel perioperatorio

Categorie di rischio	Valvole cardiache metalliche	Fibrillazione atriale	Tromboembolismo venoso
ALTO (> 10%/y rischio di ATE; > 10%/mo rischio di VTE)	Valvole (tutte) meccaniche mitraliche Valvole Caged-ball, Tilting-disc in sostituzione mitralica/aortica Stroke o TIA < 3 mo	CHADS ₂ score di 5 o 6 CHA ₂ DS ₂ VASc score di 7 o > 7 Stroke o TIA < 3 mo Malattia reumatica con danno cardiaco	Deficit di PS, PC o ATIII LAC Trombofilia multifattoriale Associata a filtro cavale (Neoplasia attiva)
MODERATO (4-10%/y rischio di ATE; 4-10%/mo rischio di VTE)	Sostituzione valvola aortica con protesi "bileaflet" e fattori di rischio maggiori per stroke ^o	CHADS ₂ score di 3 o 4 CHA ₂ DS ₂ VASc score di 5 o 6	VTE senza episodi nei 3-12 mesi precedenti VTE ricorrenti Trombofilia non grave Storia di cancro presente o recente (ultimi 5 anni)
BASSO (< 4%/y rischio di ATE; <2 %/mo rischio di VTE)	Sostituzione valvola aortica con protesi "bileaflet" senza fattori di rischio maggiori per stroke ^o	CHADS ₂ score di 0-2 (E non stroke o TIA precedente) CHA ₂ DS ₂ VASc score di 1-4	VTE pregressa (> 12 mesi scorsi)

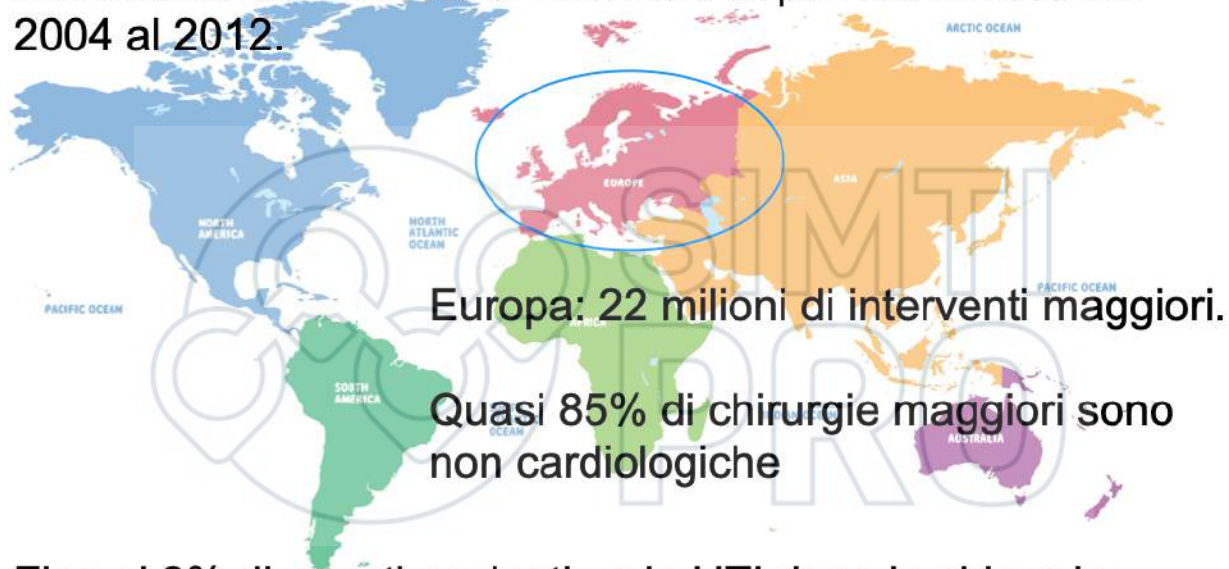
^o FA, recedente stroke o TIA, ipertensione, diabete, insufficienza cardiaca congestizia, età > 75 anni.

Adattato da: A.C. Spyropoulos, et al. J Thromb Haemost 2019;17:1966

Giuffrida Anna Chiara
UOC Medicina Trasfusionale
AOUI Verona

La portata del problema (chirurgia non-cardiologica)

Ogni anno circa 300 milioni di pazienti vanno incontro a chirurgia (circa il 5% della popolazione mondiale).
Incremento del numero di interventi superiore al 30% dal 2004 al 2012.



Fino al 8% di questi pazienti va in UTI dopo la chirurgia;
Mortalità media ospedaliera del 4%.
La nostra popolazione sta invecchiando rapidamente: il numero di chirurgie è destinato ad aumentare.

Adattato da: S. Halvorsen, et al. Eur Heart J 2022;43:3826

Giuffrida Anna Chiara
UOC Medicina Trasfusionale
AOUI Verona

PATIENT BLOOD MANAGEMENT

1st Pillar

OPTIMISE RED CELL MASS

2nd Pillar

MINIMISE BLOOD LOSS AND BLEEDING

3rd Pillar

HARNESS AND OPTIMISE PHYSIOLOGICAL RESERVE OF ANAEMIA

PREOP

Identify and manage bleeding risk
Minimise iatrogenic blood loss
Procedure planning and rehearsal

INTRAOP

Meticulous homeostasis and surgical techniques
Blood-sparing surgical devices
Anaesthetic blood conserving strategies
Autologous blood options
Maintain normothermia
Pharmacological/hemostatic agents

POSTOP

Vigilant monitoring and management of post-operative bleeding
Avoid secondary hemorrhages
Rapid warming/maintain normothermia (unless hypothermia specifically indicated)
Autologous blood salvage
Minimise iatrogenic blood loss
Hemostasis/anticoagulation management
Prophylaxis of upper GI hemorrhage
Avoid/treat infections
Be aware of adverse effects of medications

Figura modificata da S.L. Farmer et al. *The Open Anesthesiology Journal*, 2015, 9, 1-11

Patient blood management in major digestive surgery

Recommendations from the Italian multisociety (ACOI, SIAARTI, SIdEM, and SIMTI) modified Delphi consensus conference

Marco Catarci^{a*}, Luigi Tritapepe^b, Maria Beatrice Rondinelli^c, Ivo Beverina^d, Vanessa Agostini^e, Filippo Buscemi^f,

Catarci M, Tritapepe L, Rondinelli MB, et al. Patient blood management in major digestive surgery: recommendations from the Italian multi-society (ACOI, SIAARTI, SIdEM, SIMTI) modified Delphi consensus conference. *G Chir* 2024;41:e41.

Patient Blood Management in Major Digestive Surgery

Terapia antiaggregante

Statement #8 Monoterapia

PREVENZIONE PRIMARIA:

la terapia con asa andrebbe sospesa 5-7 giorni prima della chirurgia.

PREVENZIONE SECONDARIA:

nei pazienti sottoposti precedentemente a PCI, si raccomanda di proseguire l'asa, se il rischio emorragico lo permette.

Nei pazienti trattati con inibitori di P2Y12: stop ticagrelor e clopidogrel almeno 5 giorni prima, 7 giorni per prasugrel – se clinicamente fattibile e se il paziente non è ad alto rischio di evento ischemico.

La chirurgia andrebbe eseguita in un ospedale con UTIC disponibile 24/7.

Da: **Catarci M, et al.** G Chir 2024;41:e41.

Giuffrida Anna Chiara
UOC Medicina Trasfusionale
AOUI Verona

Patient Blood Management in Major Digestive Surgery

Terapia antiaggregante

Statement #9 Duplice terapia antiaggregante

Se è indicata la sospensione degli inibitori di P2Y12, si raccomanda di sospendere ticagrelor per 3-5 giorni, clopidogrel per 5 giorni e prasugrel per 7 giorni prima della chirurgia.

Pazienti sottoposti a precedente PCI dovrebbero proseguire l'asa.

Si raccomanda di riprendere la terapia con inibitori di P2Y12 appena possibile dopo la chirurgia (48 ore) in accordo con la valutazione (multidisciplinare) del rischio ischemico.

Da: **Catarci M, et al.** G Chir 2024;41:e41.

Giuffrida Anna Chiara
UOC Medicina Trasfusionale
AOUI Verona

Patient Blood Management in Major Digestive Surgery

Terapia con DOAC

Statement #10-14 DOACs

Il bridging dei DOACs con LMWH o UFH è raccomandato solo nei pazienti ad alto rischio trombotico.

L'interruzione dei DOACs dovrebbe basarsi sul farmaco, funzione renale e rischio emorragico: se il rischio è basso non occorre lo stop.

Table 7.

Timing of interruption/resumption of DOACs therapy before and after elective surgery.

-3	-2	-1	Day of surgery	+1	+2	+3
High bleeding risk procedure						
Regular DOAC dose	X	X	X	X	Regular DOAC dose	Regular DOAC dose
Low bleeding risk procedure						
Regular DOAC dose	Regular DOAC dose	X	X	Regular DOAC dose	Regular DOAC dose	Regular DOAC dose

This strategy applies to all DOACs in individuals with normal kidney function (e.g., CrCl >50 ml/min) and individuals taking apixaban, edoxaban, or rivaroxaban with CrCl 30 to 50 ml/min. For individuals taking dabigatran who have CrCl of 30 to 50 ml/min, omit an additional dose before the procedure. For any DOAC and a high bleeding risk procedure, it may be reasonable to omit the DOAC for an additional postoperative day (5 days total interruption).

Da: **Catarci M, et al.** G Chir 2024;41:e41.

Giuffrida Anna Chiara
UOC Medicina Trasfusionale
AOUI Verona

Patient Blood Management in Major Digestive Surgery

Terapia con DOAC

Statement #19-21 VKAs

Gli VKAs non dovrebbero essere sospesi per manovre a basso rischio (gastroscopia, colonscopia con biopsie).

Nei pazienti ad alto rischio trombotico, che necessitano di chirurgia con $INR < 1,5$, si raccomanda la sospensione del farmaco 5 giorni prima e bridging con UFH/LMWH. La terapia con VKAs va ripresa 24 ore dopo la chirurgia sospendendo l'eparina quando INR è in range.

Quando il VKA è sospeso, la terapia dovrebbe riprendere entro 12-24 ore, se il sanguinamento è ben controllato.

Da: **Catarci M, et al.** G Chir 2024;41:e41.

Giuffrida Anna Chiara
UOC Medicina Trasfusionale
AOUI Verona

La chirurgia in urgenza

Acido tranexamico, evitare i FANS, valutazione multidisciplinare del rischio emorragico/trombotico, sospendere subito i DOACs.

Trasfusione di piastrine nei pazienti in antiaggregazione: indicata in caso di sanguinamento intra- o post-operatorio; è inefficace nel caso del ticagrelor.

PCC e (aPCC): efficaci nel normalizzare la coagulazione nei pazienti in terapia con VKAs; la dose va individualizzata. Nei pazienti in DOACs sono da somministrare «in alternativa all'antidoto specifico».

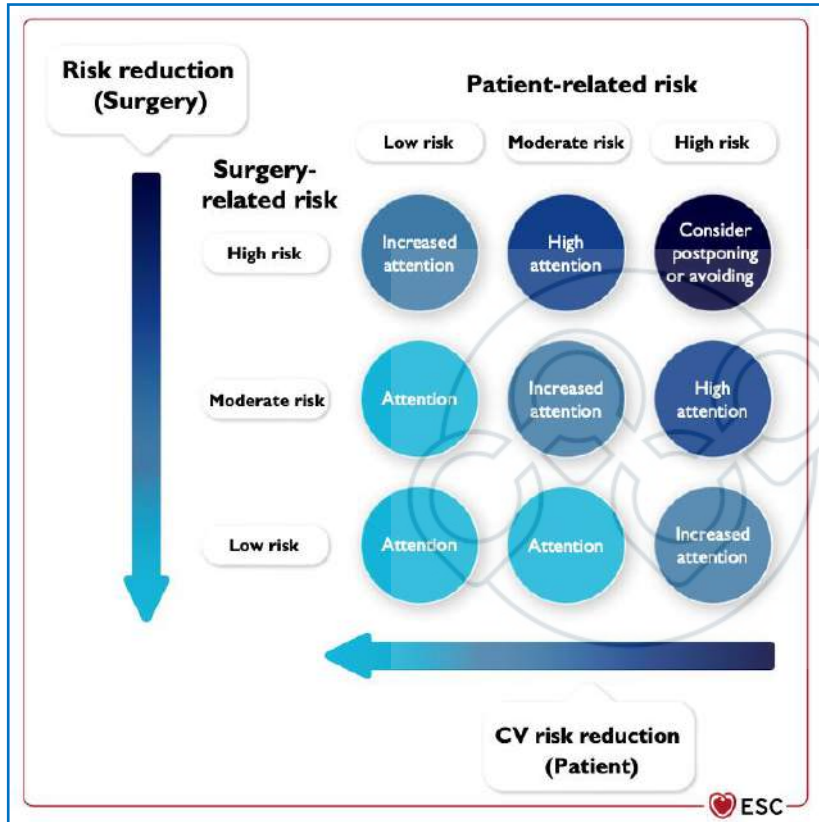
Idarucizumab: antidoto per dabigatran. Safety?

Andexanet: analogo del Xa, sembra efficace per la reversal dei DOACs. Registrato per apixaban/rivaroxaban. Schema di terapia indaginoso. Safety?

Da: **Linee Guida ESC (2022), EJA (2023)**

Giuffrida Anna Chiara
UOC Medicina Trasfusionale
AOUI Verona

CONCLUSIONI



Morbilità e mortalità dei pazienti sottoposti a NCS sono determinati da due fattori: rischio patient-related e chirurgia.

Questo rischio può essere ridotto con un'adeguata valutazione del paziente ed individuando tipo e timing di procedura chirurgica.

Tale valutazione deve essere multidisciplinare.

European Heart Journal (2022) 43, 3826–3924
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac270>



45°

Convegno Nazionale
di Studi di Medicina Trasfusionale

Rimini | 29-31 maggio 2024



Grazie

