PREVENZIONE DELLE COMPLICANZE

Gestione della terapia antiaggregante ed anticoagulante

Emanuele Rondonotti MD, PhD
Gastroenterology Unit, Valduce Hospital, Como, Italy

Rapporto Nazionale AIFA 2015

Gruppo	Sottogruppo	Spesa totale (milioni)	% su spesa SSN	DDD totali (milioni)
Antiaggreganti e anticoagulanti		**868,4**	**4,0**	**2.037,9**
	Eparine a basso peso molecolare	335,6	1,5	215,9
	Antiaggreganti piastrinici, esclusi clopidrogel, prasugrel e ticagrelor	187,8	0,9	1.308,7
	Nuovi antitrombotici orali	181,3	0,8	134,1
	Clopidrogel da solo o in associazione	85,8	0,4	214,8
	Ticagrelor	34,5	0,2	13,2
	Eparinici	18,1	0,1	9,9
	Anticoagulanti orali	15,3	0,1	135,3
	Prasugrel	10,0	0,0	6,0

Figura 7.2.4a. Antiaggreganti e anticoagulanti, andamento temporale del consumo (2007-2015)

Scelta decisionale:

Rischio emorragico

Rischio trombotico

Evento emorragico GI:

- In genere controllabile
- Esito spesso favorevole
- Esiti in genere assenti

Evento trombotico CV:

- Non sempre controllabile
- Esito spesso sfavorevole
- Esiti talvolta permanenti

Scelta decisionale:

Rischio emorragico

Rischio trombotico

Scelta decisionale

Evento emorragico GI:

- In genere controllabile
- Esito spesso favorevole
- Esiti in genere assenti

Evento trombotico CV:

- Non sempre controllabile
- Esito spesso sfavorevole
- Esiti talvolta permanenti

Rischio tromboembolico correlato alla sospensione di ASA

→ Studi **osservazionali retrospettivi** in pazienti in terapia con ASA a bassa dose per prevenzione secondaria

- Incremento di circa 3 volte di eventi cerebrovascolari e cardiovascolari

- Eventi cerebrovascolari e cardiovascolari si verificano nel 70% dei casi entro 7-10 gg

Maulaz AB, Arch Neurol 2005; 62: 1217-20;
Biondi Zoccai GG. Eur Heart J . 2006; 27:2667-74)

→ Studi **prospettici randomizzati-controllati:**

- Eventi cardiovascolari maggiori a 30 gg: 9% *vs* 1.2%

Oscarsson A, Br J Anesth 2010; 104; 305-12

- Complicanze cerebrovascolari e cardiovascolari a 30 gg: 6.4% *vs* 1.3% (60% entro 10 gg)

Sung JJ, Ann Intern Med 2010; 152: 1e-9

Scelta decisionale:

Rischio emorragico

Rischio trombotico

Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy, including direct anticoagulants: British Society of Gastroenterology (BSG) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guidelines
(Veitch A et al., Gut 2016, Endoscopy 2016)

The management of antithrombotic agents in patients undergoing GI endoscopy
(Acosta RD et al., Gastrointest Endosc 2016)

The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation
(Steffel J et al., European Heart Journal 2018)

Endoscopia: stratificazione del rischio emorragico (ESGE)

Basso rischio

Rischio 0 – 0.5%

- Endoscopia diagnostica (EGDS, Colonscopia, Enteroscopia) ± biopsie
- ERCP ± stenting biliare/ pancreatico
- EUS diagnostica
- Videocapsula endoscopica
- Enteroscopia device-assisted senza polipectomia

Alto rischio

Rischio 1 – 22%

Polipectomia

Mucosectomia (EMR)/ Dissezione sottomucosa (ESD)

Ampullectomia

Sfinterotomia biliare / pancreatica ± dilatazione papillare

EUS operativa + FNA/FNB

Trattamento varici

Dilatazione e stenting di stenosi vie digerenti

Debulking lesioni neoplastiche (indipendentemente da metodo)

Gastrostomia/ digiunostomia percutanea (PEG, PEJ)

Argon Plasma ? - LR in LG ASGE
RFA Barrett ? - LR in LG ASGE

Stratificazione del rischio emorragico (EHRA guidelines)

Interventions with minor bleeding risk
Dental interventions
Extraction of 1–3 teeth
Paradontal surgery
Incision of abscess
Implant positioning
Cataract or glaucoma intervention
Endoscopy without biopsy or resection
Superficial surgery (e.g. abscess incision; small derm excisions; . . .)

Interventions with low bleeding risk (i.e. infrequent or with low clinical impact)
Endoscopy with biopsy
Prostate or bladder biopsy
Electrophysiological study or catheter ablation (except complex procedures, see below)
Non-coronary angiography (for coronary angiogr see Patients undergoing a planned invasive proce or ablation section)
Pacemaker or ICD implantation (unless complex ting, e.g. congenital heart disease)

Interventions with high bleeding risk (i.e. frequent and/or with high impact)
Complex endoscopy (e.g. polypectomy, ERCP with sphincterot-omy etc.)
Spinal or epidural anaesthesia; lumbar diagnostic puncture
Thoracic surgery
Abdominal surgery
Major orthopaedic surgery
Liver biopsy
Transurethral prostate resection
Kidney biopsy
Extracorporeal shockwave lithotripsy (ESWL)

BASSO
RISCHIO

Procedure a basso rischio emorragico

ASA → Prosecuzione terapia

P2Y12 antagonisti → Prosecuzione terapia

DAPT → Prosecuzione terapia → Valutare *reale necessità* biopsie!!

VKAs → Prosecuzione terapia → Biopsie se INR in range terapeutico stabile

DOACs →

- Prosecuzione terapia — **ASGE**
- Stop assunzione dose mattutina — **ESGE**
- Stop ≥ 24h — **EHRA**

Farmacodinamica dei DOAC

Gong Y. Can J Cardiol 2013

08:00 10:00

20:00

08:00

Persiste una attività anticoagulante (minima), minor rischio di sanguinamento

Periendoscopic management of direct oral anticoagulants: a prospective cohort study

Radaelli F. Gut 2018

Table 3 Number of endoscopic procedures, stratified by bleeding risk

Low-risk procedure, n (%)		High-risk procedure, n (%)	
Diagnostic upper or lower endoscopy, without biopsy*	161 (49.2)	Snare polypectomy†	111 (54.9)
Diagnostic upper or lower endoscopy, with biopsy (single site)‡	51 (15.7)	EMR§	48 (23.8)
Diagnostic endoscopy with biopsy (multiple sites)¶	101 (30.9)	ESD**	4 (2.0)
Diagnostic EUS††	7 (2.1)	ERCP with sphincterotomy	19 (9.4)
ERCP* without sphyncterotomy	7 (2.1)	EUS-guided tissue sampling	11 (5.4)
		PEG/PEJ	5 (2.5)
		Miscellaneous††	4 (2.0)
Total	327 (100)	Total	202 (100)

Sanguinamento intra-procedurale in pazienti sottoposti a biopsia

Pazienti che hanno continuato l'assunzione	2/38	(5.2%)	p=0.23
Pazienti che hanno saltato la dose mattutina	2/114	(1.7%)	

Procedure a basso rischio emorragico

ASA → Prosecuzione terapia

P2Y12 antagonisti → Prosecuzione terapia

DAPT → Prosecuzione terapia → Valutare *reale necessità* biopsie!!

VKAs → Prosecuzione terapia → Biopsie se INR in range terapeutico stabile

DOACs → Stop assunzione dose mattutina

Effetto della funzione renale

	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

EHRA Guidelines, Europace 2013; 15: 625-651

Steffel J. Eurpean Heart Journal 2018

ALTO
RISCHIO

Procedure ad alto rischio emorragico

ASA → Prosecuzione terapia → Considerare interruzione *on individual basis* per:
- EMR colon > 20mm, EMR gastriche
- ESD
- Ampullectomia
- FN lesioni cistiche pancreatiche

P2Y12 antagonisti → Interruzione terapia → Polipectomie polipi <10mm (+clip)?

DAPT → Sospensione P2Y12 se basso rischio TE
Rimandare procedura se alto rischio TE

Low risk condition	High risk condition
• Ischaemic heart disease without coronary stent • Cerbrovascular disease • Peripheral vascular disease	• Coronary artery stents
↓	↓
Stop clopidogrel, prasugrel or ticagrelor 5 days before endoscopy • Continue aspirin if already prescribed	**Liaise with cardiologist** • Consider stopping clopidogrel, prasugrel or ticagrelor 5 days before endoscopy if: – >12 months after insertion of drug-eluting coronary stent – >1 month after insertion of bare metal coronary stent • Continue aspirin

Continuare ASA
Interruzione 5gg (prasugrel 7gg)
Reintroduzione in caso di sospensione al giorno +3

Rischio di trombosi dello stent in pazienti con stent coronarici

TABLE 1 Thrombotic Risk in Patients Treated With Coronary Stents Undergoing Surgery

	PCI Patients With Clinical* or Angiographic* Increased Ischemic Risk Characteristics					PCI Patients Without Clinical* or Angiographic* Increased Ischemic Risk Characteristics				
Surgery to PCI Time	POBA	BMS	First-Generation DES	Second-Generation DES†	BVS	POBA	BMS	First-Generation DES	Second-Generation DES†	BVS
<1 months	High	High	High	High	High	High (<2 weeks) intermediate	High	High	High	High
1-3 months	Intermediate	High	High	High	High	Low	Intermediate	High	Intermediate	High
4-6 months	Intermediate	High	High	Intermediate/high	High	Low	Low/intermediate	Intermediate	Low/intermediate	High
6-12 months	Intermediate	Intermediate	Intermediate	Intermediate	High	Low	Low	Intermediate	Low	High
>12 months	Low	Low	Low	Low	Undetermined	Low	Low	Low	Low	Undetermined

*For further details, see Table 2. †The recommendations for bioresorbable polymer stents are the same as for second-generation generation drug-eluting stents (DES).
BMS = bare-metal stent(s); BVS = bioresorbable vascular scaffold; PCI = percutaneous coronary intervention; POBA = plain old balloon angioplasty.

Rossini R, JACC 2018

Endoscopia non procrastinabile in pazienti in DAPT

FIGURE 2 Bridging Protocol Using Cangrelor for Patients on Dual Antiplatelet Therapy With Aspirin Plus a $P2Y_{12}$ Receptor Inhibitor Referred to Cardiac or Noncardiac Surgery

Clopidogrel and ticagrelor should be discontinued for 5 days and prasugrel for 7 days. Start cangrelor at bridging dose regimen 3 to 4 days after prasugrel discontinuation and 2 to 3 days of clopidogrel and ticagrelor discontinuation and discontinue 1 to 6 h before surgery. Platelet function testing may be considered to help guide timing of starting cangrelor infusion. After surgery, prasugrel and ticagrelor administration should be discouraged and clopidogrel should be resumed with a loading dose as soon as oral administration is possible and the risk of severe bleeding is acceptable. If the use of oral $P2Y_{12}$ inhibiting therapy is not possible, post-surgery bridging might be considered. Adapted with permission from Angiolillo et al. (47).

NB:

-OFF-LABEL

-SEMPRE NECESSARIA CONSULENZA CARDIOLOGICA E CHIARA DOCUMENTAZIONE DELLA EFFETTIVA NECESSITA' DELLA PROCEDURA!

Rossini R, JACC 2018

Procedure ad alto rischio emorragico

VKA → Sospensione (giorno -5)
EBPM bridging solo per alto rischio → BRIDGE trial NEJM 2015

Indicazioni a EBPM bridging:

- Protesi meccanica mitralica
- Protesi meccanica + pregresso evento TE
- FA + (stroke o TIA recenti)
  oppure + ($CHADS_2$ 5-6)
- TEV recente (<3 mesi)

$CHADS_2$ 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)

Procedure ad alto rischio emorragico

DOAC → Sospensione

Dabigatran, CrCl 30-50ml/min: ultima dose 72 ore prima dell'esame

Periendoscopic management of direct oral anticoagulants: a prospective cohort study

Gut. 2018 Jul 31 [Epub ahead of print]

Table 3 Number of endoscopic procedures, stratified by bleeding risk

Low-risk procedure, n (%)		High-risk procedure, n (%)	
Diagnostic upper or lower endoscopy, without biopsy*	161 (49.2)	Snare polypectomy†	111 (54.9)
Diagnostic upper or lower endoscopy, with biopsy (single site)‡	51 (15.7)	EMR§	48 (23.8)
Diagnostic endoscopy with biopsy (multiple sites)¶	101 (30.9)	ESD**	4 (2.0)
Diagnostic EUS††	7 (2.1)	ERCP with sphincterotomy	19 (9.4)
ERCP* without sphyncterotomy	7 (2.1)	EUS-guided tissue sampling	11 (5.4)
		PEG/PEJ	5 (2.5)
		Miscellaneous††	4 (2.0)
Total	327 (100)	Total	202 (100)

Sanguinamento intra-procedura, in pazienti sottoposti a procedure ad alto rischio, secondo il timing di sospensione del DOAC

	Sosp. precoce	Sosp. Secondo LG ESGE
Sanguinamento intra-procedura, n (%)	12/117 (10.3%)	7/65 (10.8%)

p=0.9

Procedure ad alto rischio emorragico

Dabigatran, CrCl 30-50ml/min: ultima dose 72 ore prima dell'esame

Bridging therapy anche per i DOAC?

Farmacodinamica dei DOAC

Farmacodinamica dei DOAC

OR (95% CI) sia per sanguinamento che per eventi confrontando pazienti con bridging vs. pazienti senza bridging

	Procedures with bridging, n (%)	Bleeding Events	Cardiovascular Events
Dresden NOAC registry[1]	194/863 (22.5%)	3.84 (2.07-7.14)	1.65 (0.95-2.78)
ORBIT-AF registry[2]	665/2200 (24%)	5.6 (1.4-21.9)	1.9 (0.5-7.1)
JDPC database[3]	NA	1.52 (1.25-1.85)	1.37 (1.05-1.79)

[1] Beyern Westendorf J , Eur Heart J. 2014; 35:1888-96
[2] Steinberg BA, Circulation 2015; 131; 488-94
[3] Nagata, Gut 2018; 1805-12

Farmacodinamica dei DOAC

Periendoscopic management of direct oral anticoagulants: a prospective cohort study

Radaelli F. Gut 2018

Pre		Post
18 pts. con bridging therapy	Procedura ad alto rischio emorragico	15 pts. con bridgning therapy
184 pts. senza bridging therapy		187 pts. senza bridging therapy

Sanguinamento intra e post- procedura in pazienti con e senza bridging therapy

4/18 **(22.2%)** vs. 20/184 **(10.9%)**, p = 0.24		
4/15 **(26.7%)** vs. 11/187 **(5.5%)**, p=0.017		

Procedure ad alto rischio emorragico

DOAC → Sospensione

Dabigatran, CrCl 30-50ml/min: ultima dose 72 ore prima dell'esame

Procedure ad alto rischio emorragico

DOAC → Sospensione

Dabigatran, CrCl 30-50ml/min: ultima dose 72 ore prima dell'esame

Considerare ripresa dopo 72-96 ore serischio di sanguinamento tardivo significativo (EMR lesioni >20mm, ESD)

Periendoscopic management of direct oral anticoagulants: a prospective cohort study

Gut. 2018 Jul 31 [Epub ahead of print]

Table 3 Number of endoscopic procedures, stratified by bleeding risk

Low-risk procedure, n (%)		High-risk procedure, n (%)	
Diagnostic upper or lower endoscopy, without biopsy*	161 (49.2)	Snare polypectomy†	111 (54.9)
Diagnostic upper or lower endoscopy, with biopsy (single site)‡	51 (15.7)	EMR§	48 (23.8)
Diagnostic endoscopy with biopsy (multiple sites)¶	101 (30.9)	ESD**	4 (2.0)
Diagnostic EUS††	7 (2.1)	ERCP with sphincterotomy	19 (9.4)
ERCP* without sphyncterotomy	7 (2.1)	EUS-guided tissue sampling	11 (5.4)
		PEG/PEJ	5 (2.5)
		Miscellaneous††	4 (2.0)
Total	327 (100)	Total	202 (100)

Sanguinamento tardivo in paziente sottoposti a procedure ad alto rischio, secondo il tempo di ripresa della terapia con DOAC

	Secondo indicaz. ESGE	Ripresa tardiva
Sanguinamento tardivo, n (%)	9/136 (6.6%)	4/52 (7.7%)

p=0.76

certezze
dubbi

Rischio sanguinamento per polipectomia di piccoli polipi (≤ 10mm) senza interruzione del warfarin

- Studio osservazionale, prosecuzione TAO fino a 36h prima esame, no controllo INR
- INR non misurato routinariamente
- Polipectomia: 95% con ansa (caldo o freddo)
- *Uso routinario* di endoclips dopo polipectomia
- Ripresa warfarin dopo precedura secondo schema abituale

Dimensioni polipi	Diametro medio	# pazienti	# polipi	sanguinamenti, n (%)
Polipi ≤ 10mm*	**5±2mm (range 2-10)**	**123**	**220**	**1 (0.45%)**

(* 70% adenomi, 20% iperplastici, 10% non recuperati)

Polipi < 1cm possono essere rimossi con un basso rischio emorragico senza interrompere warfarin (ma con uso routinario di clips)

Frieland S, WJG 2009

ANSA A FREDDO (70 pazienti):

rischio minore di emorragia immediata (5.7% vs 23.0% ansa a caldo)

rischio nullo di emorragia tardiva (0% vs 14%)

Horiuchi A, GIE 2014

Annals of Internal Medicine

Continuous Anticoagulation and Cold Snare Polypectomy Versus Heparin Bridging and Hot Snare Polypectomy in Patients on Anticoagulants With Subcentimeter Polyps

A Randomized Controlled Trial

- PZ in terapia anticoagulante (esclusi antiaggreganti) per lo più solo FA cronica
- Polipi <1 cm (esclusi polipi peduncolati)
- *Emostasi profilattica (pre-polipectomia) non standardizzata*
- *Non uso standard di clip o emostasi post (osservazione x 30 sec e emostasi meccanica e/o termica se sanguinamento)*

- **DISEGNO:** prospettico randomizzato non-inferiorità
- Strategia A **(HB+HSP):** sospensione terapia + bridge con eparina + asportazione ansa a caldo
- Strategia B **(CA+CSP):** continuazione terapia + asportazione con ansa a freddo

	HB + HSP	CA+ CSP
Pazienti	90	92
DOAC - TAO	70% - 30%	65% - 35%
Diminutive - Small	72% - 28%	69% - 31%
Major bleeding	12.7%	4.7%
Minor bleeding (clip/emostasi)	3.8%	7.1%

Takeuci Y, Ann Int Med 2018

Annals of Internal Medicine

Continuous Anticoagulation and Cold Snare Polypectomy Versus Heparin Bridging and Hot Snare Polypectomy in Patients on Anticoagulants With Subcentimeter Polyps

A Randomized Controlled Trial

- PZ in terapia anticoagulante (esclusi antiaggreganti) per lo più solo FA cronica
- Polipi <1 cm (esclusi polipi peduncolati)
- *Emostasi profilattica (pre-polipectomia) non standardizzata*
- *Non uso standard di clip o emostasi post (osservazione x 30 sec e emostasi meccanica e/o termica se sanguinamento)*

- **DISEGNO:** prospettico randomizzato non -inferiorità
- Strategia A **(HB+HSP)**: sospensione terapia + bridge con eparina + asportazione ansa a caldo
- Strategia B **(CA+CSP)**: continuazione terapia + asportazione con ansa a freddo

	HB + HSP	CA+ CSP
Pazienti	90	92
DOAC - TAO	70% - 30%	65% - 35%
Diminutive - Small	72% - 28%	69% - 31%
Major bleeding	12.7%	4.7%
Minor bleeding (clip/emostasi)	3.8%	7.1%

Takeuci Y, Ann Int Med 2019

Sanguinamento ed urgenza endoscopica nei pazienti in terapia anticoagulante

Ringraziamenti

- Dr. **Franco Radaelli**, Gastroenterology Unit, Ospedale Valduce, Como, Italy

- Dott.ssa **Silvia Paggi**, Gastroenterology Unit, Ospedale Valduce, Como, Italy

Grazie per la vostra attenzione

Como, Italy