

Gestione perioperatoria della terapia cronica con farmaci antitrombotici nell'artroprotesi elettiva dell'anca e del ginocchio

Riassunto: L'artroprotesi totale dell'anca e del ginocchio è un intervento ortopedico maggiore che viene eseguito su un numero crescente di pazienti. Molti pazienti sottoposti ad artroprotesi totale delle articolazioni (TJA) assumono agenti antitrombotici cronici a causa di altre condizioni mediche, come la fibrillazione atriale o la sindrome coronarica acuta. Dato il rischio di sanguinamento associato alle TJA, nonché il rischio di eventi tromboembolici nel periodo postoperatorio, la gestione degli agenti antitrombotici cronici nel perioperatorio è fondamentale per ottenere risultati positivi nell'artroprotesi. In questo articolo, viene fornita una panoramica concisa delle linee guida riguardanti la gestione perioperatoria degli agenti antitrombotici cronici nel contesto di TJA elettivi e un riassunto della letteratura recente che potrebbe informare le linee guida future. In definitiva, la gestione del regime antitrombotico dovrebbe essere specifica per il paziente, in consultazione con cardiologia, medicina interna, ematologia e altri medici che svolgono un ruolo essenziale nella cura perioperatoria.

Parole chiave: artroprotesi; anticoagulante; tromboembolia venosa; sanguinamento maggiore; complicanze chirurgiche.

1. Introduzione

Il trattamento cronico con agenti antitrombotici, compresi gli anticoagulanti e gli antiaggreganti, è una componente crescente nella gestione di una varietà di condizioni mediche. Indicazioni comuni per il trattamento a lungo termine con agenti antitrombotici includono fibrillazione atriale, stati di ipercoagulabilità intrinseca, una storia di tromboembolia venosa (TEV), sindrome coronarica acuta e immobilità prolungata. Gli anticoagulanti prevengono la formazione di trombina nella cascata della coagulazione e comprendono gli antagonisti della vitamina K (AVK) (ad es. warfarin), i derivati dell'eparina (eparina non frazionata e a basso peso molecolare (LMWH)), gli inibitori diretti della trombina (dabigatran) e inibitori del fattore Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban). Gli agenti antiplastrinici interferiscono con l'adesione, l'attivazione e l'aggregazione delle piastrine durante la formazione del trombo, e includono inibitori della cicloossigenasi-1 (aspirina) e antagonisti del recettore P2Y₁₂ (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor).

L'artroprotesi totale dell'anca (THA) e del ginocchio (TKA) sono comuni interventi ortopedici maggiori. Si stima che nel 2014 siano state eseguite oltre 370.000 THA primarie e 680.000 TKA primarie, con una crescita prevista di THA primarie del 71% e TKA primarie dell'85% entro il 2030. Le THA e le TKA sono generalmente procedure ben tollerate ma sono associate a un rischio più elevato di eventi di TEV. Gli eventi di TEV postoperatori sono associati a morbidità e mortalità del paziente e all'aumento dei costi sanitari.

Con la crescita del numero di pazienti gestiti con agenti antitrombotici cronici, i chirurghi ortopedici e le loro équipe avranno sempre più il compito di gestire l'interruzione del trattamento perioperatorio dei regimi antitrombotici. Pertanto, questa revisione ha lo scopo di fornire un aggiornamento conciso sulla

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

gestione perioperatoria degli agenti antitrombotici cronici durante PHA e PKA elettiva sulla base delle linee guida della società pubblicate e dei recenti studi. Questa revisione evidenzia la necessità di una gestione individualizzata centrata sul paziente e il ruolo essenziale della collaborazione con la medicina interna, la medicina vascolare, la cardiologia, la pneumologia e l'anestesiologia nella cura multidisciplinare di pazienti chirurgici sempre più complessi.

2. Panoramica sugli eventi tromboembolici ed emorragici dopo TJA (artroprotesi articolare)

Il bilanciamento del rischio di eventi tromboembolici avversi rispetto al sanguinamento maggiore è la considerazione fondamentale della gestione perioperatoria degli agenti antitrombotici all'interno di un TJA. Nel periodo preoperatorio, la gestione antitrombotica è mirata principalmente a evitare il tromboembolismo arterioso (TEA) predisposto dalle condizioni di base del paziente. Nel periodo postoperatorio, il TEV rappresenta una preoccupazione maggiore, e comprende la trombosi venosa profonda (TVP) e l'embolia polmonare (EP). Fattori di rischio indipendenti per TEV dopo un TJA includono ipercoagulabilità, cancro metastatico, ictus, sepsi, obesità, BPCO e infezione da HIV. Storicamente e prima dell'uso routinario di agenti antitrombotici, il tasso di TEV sottoposto a screening venografico dopo un TJA era stato stimato tra il 41% e l'84%. Molti di questi casi erano probabilmente eventi clinicamente non significativi. Tuttavia, con l'introduzione di agenti antitrombotici, il tasso di TEV è notevolmente diminuito. Januel et al. riportano l'incidenza di TEV sintomatico dopo THA e TKA con l'uso di antitrombotici moderni allo 0,53% e 1,09%, rispettivamente. Mentre è chiaro che il tasso di TEV è diminuito con la somministrazione di routine di agenti antitrombotici perioperatori, dati gli oltre 1 milione di TJA eseguiti ogni anno, il numero assoluto di eventi di TEV rimane clinicamente consistente. In particolare, anche con la maggiore adozione dell'uso di agenti antitrombotici perioperatori *tra il 1996 e il 2010, il tasso di embolia polmonare dopo TKA non è diminuito significativamente.*

D'altra parte, gli eventi emorragici maggiori dopo una TJA sono anche associati a esiti negativi per il paziente e conseguenze economiche. Sebbene non vi sia una definizione consensuale per il sanguinamento maggiore dopo un TJA, esso può manifestarsi come sviluppo di un ematoma o sanguinamento esterno che richiede un intervento terapeutico, drenaggio della ferita con sangue persistente, sanguinamento in un sito non chirurgico o necessità di una trasfusione postoperatoria. Anche il drenaggio persistente della ferita o la formazione di ematomi possono aumentare il rischio di infezione del sito chirurgico. I fattori di rischio noti del paziente per il sanguinamento dopo un TJA includono sesso femminile, anemia preoperatoria, BMI < 30, età avanzata e un indice di comorbidità più elevato. Il tasso di sanguinamento maggiore dopo un TJA con somministrazione di agenti antitrombotici perioperatori è stato riportato tra l'1,7% e il 18%, con variazioni dipendenti dalla definizione di sanguinamento e dalla potenza degli agenti antitrombotici utilizzati. Indipendentemente dall'agente scelto, la profilassi farmacologica del TEV aumenta i sanguinamenti maggiori con solo un piccolo o addirittura nessun effetto nel ridurre la mortalità per TEV. Ciò mette in discussione il vantaggio clinico di ridurre i tassi di TEV con agenti farmacologici.

Il bilanciamento dei rischi di tromboembolia rispetto a quello di sanguinamento diventa ancora più complesso con i pazienti a cui vengono prescritti agenti antitrombotici cronici, poiché in genere

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

presentano comorbidità associate a un rischio basale più elevato di tromboembolia. Le sezioni seguenti esplorano le strategie basate sull'evidenza per la tempistica di interruzione e ripresa dell'agente antitrombotico nei pazienti che assumono agenti antitrombotici cronici per ridurre al minimo i rischi di tromboembolia e sanguinamento maggiore durante THA e TKA. **FIN**

3. Sintesi delle linee guida per la gestione perioperatoria degli agenti antitrombotici cronici

Numerose società hanno pubblicato linee guida sulla gestione degli agenti antitrombotici cronici nel contesto perioperatorio, nonché ai fini della profilassi del TEV. Le linee guida comuni includono quelle pubblicate dall'American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) nel 2010 e 2011, dall'American College of Chest Physicians (ACCP) nel 2012 e 2016, dall'American College of Cardiology (ACC) nel 2017, l'American College of Surgeons (ACS) nel 2018, l'American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine (ASRA) nel 2018 e l'American Society of Hematology (ASH) nel 2019. Linee guida sono state pubblicate anche al di fuori degli Stati Uniti, come quelle di organizzazioni in Gran Bretagna nel 2016, in Spagna nel 2018 e in Francia nel 2019.

Sebbene la gestione degli agenti antitrombotici cronici nel contesto perioperatorio richieda considerazioni separate dalla selezione degli agenti per la profilassi del TEV, nella nostra esperienza, i chirurghi spesso impiegano l'agente antitrombotico cronico precedentemente prescritto da un paziente per la profilassi del TEV nel postoperatorio. Esiste una letteratura limitata per determinare se una strategia di gestione che impieghi temporaneamente un farmaco diverso dall'agente cronico del paziente nel contesto postoperatorio, prima di tornare al farmaco cronico, migliorerebbe i risultati postoperatori. Pertanto, in questa sezione riassumiamo e confrontiamo gli algoritmi di gestione degli agenti antitrombotici cronici proposti dalle linee guida esistenti, con attenzione a come interrompere, sostituire e riprendere i farmaci più comunemente riscontrati allo scopo di eseguire un TJA elettivo.

3.1. Classificazione del rischio di sanguinamento chirurgico e del paziente e di tromboembolia

La maggior parte delle linee guida sono simili nel raccomandare la classificazione della tempistica chirurgica, del rischio emorragico chirurgico, del rischio emorragico del paziente e del rischio tromboembolico del paziente prima di decidere su un piano di gestione dell'agente antitrombotico. Le linee guida AAOS classificano i tempi chirurgici come urgenti (intervento chirurgico necessario entro 24 ore), semi-urgenti (entro 24-72 ore) o elettivi. Discuteremo solo della gestione delle TJA elettive in questa revisione, ma in generale per le procedure urgenti e semi-urgenti, si raccomanda l'antagonismo dell'anticoagulazione prima dell'intervento chirurgico. Rimandiamo ad altre revisioni sulla gestione degli agenti antitrombotici per la chirurgia della frattura dell'anca. Per le TJA elettive, le linee guida dell'AAOS considerano intermedio il rischio di emorragia postoperatoria per la TJA, il che è coerente con altre linee guida che suggeriscono che sia a rischio intermedio o alto. Questa classificazione è in gran parte soggettiva, ma siamo d'accordo con la determinazione delle linee guida AAOS.

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

Dopo aver stabilito la tempistica chirurgica e il rischio di sanguinamento chirurgico, il paziente può quindi essere stratificato in base al proprio rischio individuale di tromboembolia e sanguinamento per prendere specifiche decisioni di gestione antitrombotica. Il rischio di tromboembolia è classificato da più linee guida come alto, intermedio o basso, in genere in base al punteggio CHADS₂ o CHA₂DS₂-VASc del paziente, precedente storia di TEV, presenza di valvole cardiache o stent e altri parametri medici come fattori di rischio. La determinazione del rischio di sanguinamento del paziente dopo l'intervento è più difficile. L'ACC raccomanda di considerare il punteggio HAS-BLED del paziente, che è stato sviluppato per valutare il rischio di sanguinamento nel contesto della fibrillazione atriale. Le linee guida notano che è predittivo di sanguinamento periprocedurale, ma non convalidato per questo scopo. Altri elementi dell'anamnesi del paziente devono essere considerati quando si valuta il rischio di sanguinamento, come la precedente storia di sanguinamento e gli esami di laboratorio. Eventuali fattori di rischio devono essere mitigati nella misura del possibile prima dell'intervento chirurgico.

3.2. Gestione del warfarin e terapia ponte

C'è un alto grado di consenso tra le linee guida AAOS, ACCP, ACC, ASRA e ACS per quanto riguarda la gestione perioperatoria del warfarin, con piccole differenze nei tempi e nei target INR (rapporto internazionale normalizzato). I pazienti in terapia con warfarin sottoposti a TJA elettiva devono sospendere warfarin 5 giorni prima dell'intervento, con un INR target $\leq 1,3$ secondo AAOS o $< 1,5$ secondo ACCP, ASRA e ACS misurato il giorno prima dell'intervento. Nei casi refrattari, la vitamina K è raccomandata come coadiuvante per normalizzare l'INR, che in genere evita la necessità di ritardare l'intervento chirurgico. AAOS raccomanda la vitamina K orale rispetto alle forme endovenose (IV) o intramuscolari; L'ACCP raccomanda anche la vitamina K per via orale (da 1 a 2,5 mg), mentre l'ACS suggerisce 1,0 mg EV. Le linee guida ACC propongono la tempistica dell'interruzione del warfarin in base agli obiettivi INR misurati da 5 a 7 giorni prima dell'intervento, interrompendo ≥ 5 giorni prima dell'intervento se l'INR è > 3 , 5 giorni prima per INR tra 2,0 e 3,0 e da 3 a 4 giorni prima per INR da 1,5 a 1,9. In ogni caso, devono essere prese decisioni individuali per i pazienti che assumono dosi di mantenimento di warfarin più elevate o se è noto che l'INR si normalizza rapidamente. Secondo AAOS, ACCP, ACC e ACS, il warfarin può essere ripreso alla dose normale la sera o la mattina dopo l'intervento se è stata raggiunta un'emostasi adeguata (da 12 a 24 ore dopo).

Se associare alla sospensione del warfarin altri anticoagulanti prima dell'intervento dopo la sua interruzione, o dopo l'intervento prima della sua ripresa richiede ulteriore considerazione. Le linee guida variano a seconda che raccomandino o meno uno specifico regime di terapia ponte quando è indicato. Le linee guida AAOS raccomandano l'uso di LMWH per la terapia ponte (bridging), in gran parte a causa della sua efficacia e del rapporto costo-efficacia, a meno che la paziente non sia incinta o soffra di insufficienza renale, nel qual caso è raccomandata l'eparina non frazionata (UFH). Altre linee guida, come quelle dell'ACCP, non raccomandano specifici regimi di terapia ponte. Secondo l'ACCP, esempi di regimi di terapia ponte includono, per il dosaggio terapeutico: enoxaparina 1 mg/kg BID (due volte al giorno) o 1,5 mg/kg al giorno; dalteparina 100 UI/kg BID o 200 UI/kg al giorno; tinzaparina 175 UI/kg al giorno; UFH endovena per raggiungere un target aPTT (tempo di tromboplastina parziale attivata) da 1,5 a 2 volte

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

il controllo; o eparina s.c. 250 UI/kg BID senza monitoraggio aPTT; e per il dosaggio profilattico: enoxaparina 30 mg BID o 40 mg al giorno; dalteparina 5000 UI al giorno; o UFH 5000–7500 UI BID.

C'è consenso dalle linee guida AAOS, ACCP, ACC, ASRA e ACS sul fatto che la stratificazione del rischio di tromboembolia di un paziente imponga la necessità di una terapia ponte postoperatoria per i pazienti in warfarin. Per i pazienti ad alto rischio di tromboembolia (>10% di rischio per anno) e CHA₂DS₂-VASc 7-9, la terapia ponte, come con LMWH terapeutica (1 mg/kg BID), è raccomandato quando l'INR è sub terapeutico (generalmente <1,8 secondo AAOS; nella fibrillazione atriale non valvolare, le linee guida ACC raccomandano la terapia ponte quando l'INR è <2,0). L'EBPM deve essere interrotta 24 h prima dell'intervento, mentre l'UFH deve essere interrotta 4-6 h prima dell'intervento.

Se il paziente è anche ad alto rischio di sanguinamento, si raccomanda il giudizio clinico in consultazione con la medicina vascolare, la cardiologia e/o l'anestesia per quanto riguarda la necessità di creare una terapia ponte, una strategia di collegamento o se è indicato un filtro della vena cava inferiore (IVC). Il warfarin può essere ripreso la sera dopo l'intervento alla dose di mantenimento preoperatoria; una dose di carico non è raccomandata dalle linee guida AAOS o ACC. Per il rischio di sanguinamento intermedio o basso, una terapia ponte con EBPM terapeutica può iniziare quando viene raggiunta l'emostasi della ferita (in genere entro 24-48 ore dall'intervento) e interrotto quando l'INR è terapeutico (AAOS raccomanda INR ≥ 1,8, ACC raccomanda > 2,0 per non- fibrillazione atriale valvolare). Per i pazienti ad alto rischio di sanguinamento, le linee guida presentano alcune opzioni: una terapia ponte con una dose profilattica di LMWH (30-40 mg BID per via sottocutanea) può essere preso in considerazione secondo l'AAOS, il ponte terapeutico potrebbe essere ritardato a 48-72 ore dopo l'intervento secondo l'AAOS ACS, o in alcuni scenari potrebbe essere meglio non eseguirla secondo ACC.

Per i pazienti con un rischio intermedio di tromboembolia (dal 5% al 10% di rischio all'anno) e CHA₂DS₂-VASc da 5 a 6, le linee guida AAOS, ACCP e ACS raccomandano il giudizio clinico sull'opportunità o meno di creare una terapia ponte con anticoagulanti terapeutici. Le linee guida AAOS suggeriscono che un filtro IVC può essere preso in considerazione in questo scenario. Le linee guida ACC offrono una guida più specifica, informata in parte dallo studio BRIDGE controllato randomizzato (Bridging Anticoagulation in Patients Who Require Temporary Interruption of VKA Therapy for an Elective Invasive Procedure or Surgery): se il paziente è ad alto rischio di sanguinamento, il bridging dovrebbe in genere essere evitato, mentre se hanno un rischio di sanguinamento inferiore ma hanno una storia di ictus, attacco ischemico transitorio (TIA) o embolizzazione sistemica, il bridging è tipicamente indicato. Indipendentemente da ciò, in questo scenario gli agenti antitrombotici profilattici sono raccomandati per la profilassi del TEV, come l'LMWH, fino a 12 ore prima dell'intervento e ricominciati la notte dell'intervento finché l'INR non è terapeutico.

Per i pazienti con un basso rischio di tromboembolia (<5% di rischio per anno) e CHA₂DS₂-VASc ≤ 4, il bridging non è raccomandato dalle linee guida AAOS, ACCP, ACC o ACS. La profilassi farmacologica del TEV è ancora indicata per il gruppo a rischio tromboembolico intermedio.

Le linee guida ASRA si applicano agli interventi chirurgici eseguiti in anestesia spinale. In alcuni centri, la TJA viene eseguita in anestesia spinale invece che in anestesia generale. Queste linee guida sono state pubblicate per la prima volta nel 2012 e aggiornate nel 2018. A causa dell'anatomia del canale spinale,

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

anche una piccola quantità di sanguinamento che si traduce in un ematoma spinale può causare una morbidità significativa, il che rende l'anestesia neuroassiale una procedura ad alto rischio di sanguinamento. Per il warfarin, le linee guida ASRA raccomandano un target INR <1,5 prima di inserire o rimuovere un catetere spinale. L'ENF deve essere interrotta da 4 a 6 h prima di un blocco spinale o prima della rimozione del catetere, con normali studi di coagulazione verificati, simili a TJA. I pazienti possono essere nuovamente eparinizzati un'ora dopo il posizionamento o la rimozione. La dose profilattica di LMWH deve essere interrotta 12 h prima e la dose terapeutica di LMWH 24 h prima dell'inserimento o della rimozione del catetere, sempre simile al TJA. La ripresa della LMWH profilattica deve essere ritardata di almeno 12 h dopo il posizionamento del catetere e 4 h dopo la rimozione, mentre la LMWH terapeutica deve essere ritardata da 24 a 72 h dopo il posizionamento del catetere a seconda del rischio di sanguinamento. **FIN**

3.3. Anticoagulanti orali diretti (DOAC)

Solo le linee guida ACC, ACS e ASRA discutono la gestione perioperatoria della terapia anticoagulante orale diretta cronica (DOAC). La gestione dei DOAC è in genere più semplice della gestione del warfarin, principalmente a causa della loro emivita più breve, degli intervalli di interruzione più brevi e perché non è richiesto il monitoraggio di laboratorio. La tempistica esatta per l'interruzione del DOAC dipende dall'emivita dell'agente e dalla funzione renale del paziente (Tabella 1). Per il dosaggio terapeutico, le linee guida ACC raccomandano di mantenere i DOAC per un intervallo di emivita da 4 a 5 prima di iniziare una procedura a rischio di sanguinamento intermedio o elevato come un TJA, mentre un intervallo di emivita da 2 a 3 è accettabile per i pazienti con dosaggio in profilassi. Per riprendere la terapia con DOAC, l'ACC raccomanda di attendere da 24 a 72 ore dopo l'intervento (a seconda del rischio di sanguinamento del paziente) e per il raggiungimento dell'emostasi della ferita, a quel punto la terapia può essere ripresa alla dose precedente completa, senza una dose di carico. Per un basso rischio di sanguinamento del paziente in cui un DOAC viene riavviato entro 24 ore dalla procedura, una dose iniziale ridotta può essere considerata secondo le linee guida ACC.

L'interruzione del DOAC generalmente non richiede una terapia ponte a causa della breve emivita di questi farmaci. Nello scenario in cui un paziente è ad alto rischio di sanguinamento postoperatorio, ha bisogno di un'altra procedura o non può ancora tollerare i farmaci per via orale, le linee guida dell'ACC propongono che ENF o EBPM possano essere temporaneamente utilizzate per poi passare a un DOAC, sebbene si tratti di un caso non comune.

La maggior parte dei DOAC riporta un avviso di attenzione evidenziato per l'ematoma epidurale spinale nel contesto dell'anestesia neuroassiale, prestando particolare attenzione al loro uso nelle TJA eseguite in anestesia spinale. Le linee guida ASRA raccomandano l'interruzione della terapia con inibitori del fattore Xa (apixaban, edoxaban e rivaroxaban) per 72 ore prima dell'inserimento del catetere e la rimozione del catetere almeno 6 ore prima della prima dose post-operatoria (Tabella 1). Per il dabigatran, un intervallo di interruzione di 72 ore può essere utilizzato per i pazienti con funzione renale normale (clearance della creatinina (CrCl) ≥ 80 mL/min), ma sono raccomandati intervalli più lunghi in caso di funzionalità renale ridotta (Tabella 1).

LE PAGINE UTILI*rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)***Tabella 1.** intervallo di interruzione degli anticoagulanti orali diretti (DOAC) per artroprotesi articolare e anestesia spinale

DOAC		Emivita funzione renale normale	Interruzione TJA		Interruzione per anestesia spinale Intervallo terapeutico	
			CrCl (ml/min)	Intervallo	CrCl (ml/min)	Intervallo
Inibitore diretto della trombina	Dabigatran (Pradaxa)	12-17 h	< 15	non dati*	< 15	Spinale non raccomandata
			15-29	≥ 5 giorni	15-29	
			30-49	≥ 4 giorni	30-49	
			50-79	≥ 3 giorni	50-79	
			≥ 80	≥ 2 giorni	≥ 80	
Inibitore fattore Xa	Apixaban (eliquis)	12 h	≥ 30*	≥ 2 giorni	≥ 30	≥ 3 giorni
	Edoxaban (lixiana)	10-14 h	≥ 30*	≥ 2 giorni	≥ 30	≥ 3 giorni
	Rivaroxaban (Xarelto)	5-13 h	≥ 30*	≥ 2 giorni	≥ 30	≥ 3 giorni

*Non dati disponibili; ** non sono disponibili dati per CrCl < 30 ml/min;

Le linee guida ASRA prevedono anche intervalli di interruzione per procedure impreviste, che generalmente non si applicano ai TJA elettivi. Una revisione precedente ha suggerito che gli intervalli di interruzione presentati dall'ASRA per la somministrazione profilattica di DOAC in procedure neuroassiali impreviste siano utilizzati per guidare la gestione delle TJA, anche se è una TJA è programmata in elezione e il dosaggio terapeutico di DOAC è tipicamente utilizzato per l'anticoagulazione cronica. Se si prendono in considerazione intervalli più brevi per uno qualsiasi dei DOAC, si può prendere in considerazione un test della trombina diluita (dTT, per dabigatran) o un livello di anti-Xa (per gli inibitori del fattore Xa).

Farmaci antiplastrinici

C'è generalmente consenso tra le linee guida AAOS, ACCP, ACC e ACS sugli intervalli preoperatori ai quali tenere l'aspirina e gli agenti antiplastrinici (clopidogrel, prasugrel e ticagrelor). Per la maggior parte dei pazienti, l'aspirina deve essere interrotta da 7 a 10 giorni prima dell'intervento e gli agenti antiplastrinici da 5 a 7 giorni prima dell'intervento. Le linee guida ACCP raccomandano che i pazienti a rischio cardiovascolare moderato o elevato sottoposti a intervento chirurgico continuino l'aspirina nel perioperatorio. Allo stesso modo, le linee guida ACS raccomandano di interrompere l'aspirina prima dell'intervento a meno che non ci sia una storia di intervento coronarico percutaneo (PCI).

Per i pazienti sottoposti a stent cardiaco, l'intervento chirurgico dovrebbe essere ritardato di almeno 6 mesi dopo uno stent a rilascio di farmaco e di almeno 3 mesi per gli stent di metallo nudo, secondo le linee guida AAOS 2010. A questo punto, l'aspirina e gli agenti antiaggreganti piastrinici possono essere sospesi come sopra, e ripresi una volta raggiunta l'emostasi postoperatoria.

Nel caso di procedure eseguite in anestesia spinale, le linee guida ASRA raccomandano un intervallo di interruzione preoperatoria da 5 a 7 giorni per clopidogrel e ticagrelor, ma da 7 a 10 giorni per prasugrel. Gli antiplastrinici possono essere riavviati 24 ore dopo l'intervento o immediatamente dopo la rimozione del catetere, purché non venga utilizzata una dose di carico.

Ci sono stati numerosi studi recenti, tipicamente retrospettivi, che hanno valutato i protocolli di gestione perioperatoria per gli agenti antitrombotici presentati in precedenza. Mussa et al. hanno presentato uno

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

studio retrospettivo su 40 pazienti in trattamento cronico con warfarin sottoposti a THA, metà dei quali ha continuato il warfarin nel perioperatorio a una dose ridotta e l'altra metà ha mantenuto il warfarin nel perioperatorio. La prosecuzione del warfarin perioperatorio è stata associata a una minore durata della degenza e a un tasso simile di complicanze postoperatorie e trasfusioni. Allo stesso modo, Phillips et al. ha pubblicato uno studio retrospettivo su 61 pazienti sottoposti a TKA il cui warfarin è stato continuato nel perioperatorio e non ha riscontrato differenze nei tassi di complicanze o nella durata della degenza rispetto ai controlli che non erano in warfarin. Questi studi sono limitati dalle loro dimensioni ridotte e dal disegno dello studio retrospettivo; tuttavia, questi studi suggeriscono che il rischio di sanguinamento associato alla prosecuzione perioperatoria del warfarin può essere basso. Certamente, sono necessarie ulteriori ricerche sulla continuazione perioperatoria del warfarin per i pazienti sottoposti a TJA.

Nella valutazione delle linee guida ACCP 2012, Leijten et al. hanno presentato che 12 pazienti su 13 (92%) che hanno ricevuto la terapia ponte con EBPM nella loro serie retrospettiva di 972 pazienti sottoposti a TJA hanno avuto complicanze emorragiche, con nove (69%) che hanno richiesto un intervento. Le linee guida ACCP 2012, insieme alle linee guida pubblicate da AAOS, ACC e ACS, suggeriscono che il bridging dovrebbe essere implementato quando il rischio di tromboembolia del paziente è elevato, riconoscendo che così facendo aumenta il rischio di sanguinamento. Questo studio ci ricorda che i rischi di tromboembolia rispetto ai rischi di sanguinamento devono essere attentamente considerati, idealmente in consultazione con il gruppo multidisciplinare e il paziente. Simile a questo studio, uno studio di coorte danese su 649 pazienti sottoposti a TKA o THA in terapia cronica con AVK ha valutato i risultati dei pazienti sottoposti a terapia ponte rispetto a quelli che avevano semplicemente interrotto la terapia. Questo studio danese non ha riscontrato differenze statisticamente significative nel TEV o negli eventi di sanguinamento maggiore tra i gruppi, ma si sono verificati più eventi di sanguinamento nei pazienti sottoposti a ponte (sette eventi su 430 pazienti (1,6%) rispetto a un evento su 215 pazienti (0,5%) nel gruppo in interruzione).

Ci sono stati anche numerosi studi che hanno valutato i protocolli di gestione perioperatoria per gli agenti antiplatefrenici, ma pochi studi che hanno valutato i DOAC. Uno studio su 201 pazienti sottoposti a TKA non ha riscontrato differenze nelle complicanze emorragiche o nella perdita di sangue perioperatoria in 32 pazienti il cui agente antitrombotico cronico è stato continuato nel perioperatorio rispetto a 169 pazienti che non erano in terapia cronica. Dei pazienti nel gruppo antitrombotico continuato, tre (9%) assumevano VKA, 11 (34%) assumevano aspirina, 12 (38%) assumevano agenti antiplatefrenici diversi dall'aspirina, sei (19%) su DOAC e uno (3%) sia su un DOAC che su un agente antiplatefrenico.

Un altro studio retrospettivo su 757 pazienti sottoposti a THA ha confrontato gli esiti di 205 pazienti che hanno ricevuto aspirina durante il periodo perioperatorio con 552 pazienti che non hanno ricevuto alcun anticoagulante o antiplatefrenico prima dell'intervento. Questo studio non ha rilevato differenze nei cambiamenti dell'emoglobina, nei tassi di riammissione, negli eventi cardiovascolari o nella mortalità tra i gruppi, suggerendo che i rischi della terapia perioperatoria con aspirina sono bassi. Allo stesso modo, Meier et al. ha presentato uno studio su 175 pazienti sottoposti a TJA e non ha riscontrato alcuna differenza nella perdita di sangue o nelle complicanze emorragiche locali nei 36 pazienti che hanno continuato l'aspirina nel perioperatorio rispetto ai 139 che hanno interrotto l'aspirina. In particolare, il

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

gruppo che ha continuato l'aspirina ha avuto tassi più elevati di gonfiore del ginocchio post-operatorio (81,3% contro 35,1%).

Oltre agli studi che si sono concentrati sulla continuazione perioperatoria dell'aspirina, è stata valutata la continuazione del clopidogrel. Uno studio su 142 pazienti trattati con clopidogrel sottoposti a TJA ha rilevato che coloro che hanno continuato il clopidogrel perioperatorio avevano tassi più elevati di trasfusioni di sangue (31,8% vs. 7,7%, $p = 0,004$) ma nessuna differenza negli eventi cardiaci rispetto a quelli la cui terapia con clopidogrel è stata interrotta. Tuttavia, uno studio diverso su 67 pazienti sottoposti a TKA, 38 dei quali hanno continuato ad assumere antiaggreganti piastrinici o vasodilatatori nel perioperatorio (17 di questi pazienti erano trattati con clopidogrel o ticlopidina e sette con aspirina) non ha riscontrato differenze nella perdita di volume sanguigno rispetto ai pazienti che hanno interrotto questi farmaci. Questi studi suggeriscono un profilo di rischio di sanguinamento più elevato per clopidogrel rispetto all'aspirina, sebbene le misure di esito di sanguinamento utilizzate fossero limitate. Nella nostra pratica, può essere appropriato continuare la terapia con aspirina nel periodo perioperatorio per pazienti selezionati, ma in genere aderiamo alle linee guida della società con la gestione di altri agenti antiplastrinici. Sarebbero necessarie ulteriori ricerche per dimostrare che i benefici della prosecuzione degli agenti antiplastrinici nel perioperatorio superano i rischi per alcuni pazienti.

5. proposto di un algoritmo per la gestione perioperatoria degli agenti antitrombotici

Sebbene gran parte della letteratura recente abbia esplorato le variazioni nella gestione degli agenti antitrombotici perioperatori proposte dalle linee guida della società, con alcuni studi che scelgono di continuare questi agenti nel perioperatorio, generalmente non riteniamo che vi siano prove sufficienti per modificare in modo significativo la gestione proposta dalle linee guida. In eccezione a questo, consideriamo sicuro continuare l'aspirina nella maggior parte dei pazienti. Riteniamo che la letteratura recente abbia ulteriormente evidenziato la necessità di considerare i rischi individuali di sanguinamento e tromboembolia del paziente e di prendere decisioni di gestione in concerto con altri medici consulenti, a seconda dei casi. Sulla base delle linee guida esaminate in precedenza, la nostra gestione perioperatoria degli agenti antitrombotici per TJA è presentata nella Figura 1.

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

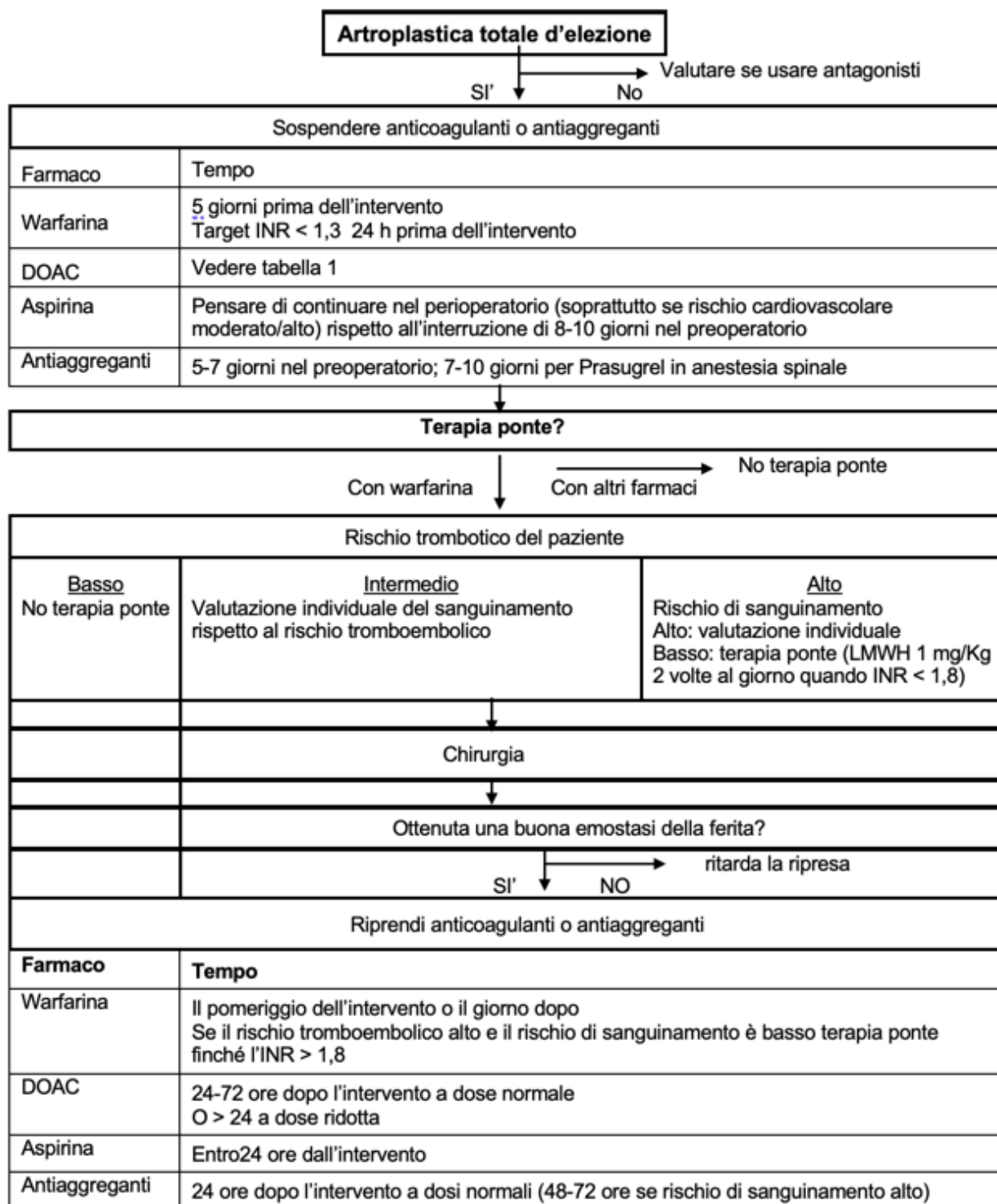


Figura 1. Algoritmo per l'interruzione perioperatoria dei farmaci antitrombotici. DOAC: anticoagulanti orali diretti; INR: rapporto internazionale normalizzato

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

6. Conclusioni

La gestione perioperatoria degli agenti antitrombotici cronici nelle TJA elettive richiede un'attenta considerazione dei rischi di sanguinamento e tromboembolia del paziente. La decisione di quando interrompere e riprendere questi farmaci si basa sulla farmacodinamica dei farmaci e il tempo necessario per la rigenerazione dei fattori della coagulazione. Le linee guida delle società presentano approcci basati sull'evidenza per guidare la gestione del singolo paziente, ma alla fine la gestione dovrebbe essere un approccio di squadra con medicina interna, ematologia, cardiologia e altri medici coinvolti nella cura del paziente perioperatorio.