

*Corso di aggiornamento*

Gestione dei farmaci antiaggreganti e anticoagulanti  
in specifici contesti clinici  
Rimini 15/03/2011

Gestione di terapia antiaggregante e  
anticoagulante  
nella manovre invasive percutanee

**Dr. Gabriele Donati**



# SCENARIO CLINICO 1

Paziente di 66 aa

Epatite cronica HCV+, genotipo 1

Valutazione per eventuale tp antivirale con interferone + ribavirina

Utile biopsia epatica per stadiazione

In corso tp con aspirina in pz diabetico con ateromasia carotidea

**COSA FACCIAMO?**

Tentiamo di determinare la probabilità di sanguinare del pz:

- PT/INR < 1.5
- aPTT 25 – 35 sec.
- Conta piastrinica > 50.000 $\mu$ l

## Liver Biopsy

Don C. Rockey,<sup>1</sup> Stephen H. Caldwell,<sup>1</sup> Zachary D. Goodman,<sup>2</sup> Brandon G. Nelson,<sup>4</sup> and Alastair D. Smith<sup>5</sup>

### GUIDELINES

#### **Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology**

Wielcke Geigerich, Erik Vandrommelen, Hugo Van Aken, Skylar Kozak, Juan V. Llau and Charlotte M. Somers

#### **Consensus Guidelines for Periprocedural Management of Coagulation Status and Hemostasis Risk in Percutaneous Image-guided Interventions**

Patrick C. Malloy, MD, Clement J. Grassei, MD, Sanjay Yandla, MD, Dalira Ann Gervais, MD, Donald L. Miller, MD, Robert E. Orens, MD, Darius W. Protack, MD, Dhruvraj K. Mehta, MD, David Braker, MD, Marc S. Scherzberg, MD, Tareq A. Tashkhan, MD, and John T. Cordella, MD, for the Standards of Practice Committee with Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe (CIRS-E) endorsement

1 Published Online 1999 10000-000

# CHEST<sup>®</sup>

Official publication of the American College of Chest Physicians

**The Perioperative Management of Antithrombotic Therapy<sup>™</sup> : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)**



# Non chiara l'utilità di questi test nel predire il rischio emorragico!

*18. The decision to perform liver biopsy in the setting of abnormal laboratory parameters of hemostasis should continue to be reached as the result of local practice(s) and consideration of the risks and benefits of liver biopsy because there is no specific PT-INR and/or platelet count cutoff at or above which potentially adverse bleeding can be reliably predicted (Class I, Level C).*

Tempo di emorragia?

Non si è dimostrato utile nello screening pre-procedure invasive

Scarsa standardizzazione, variabilità tra laboratori

Da proporre in caso di anamnesi di eventi emorragici

*Linee guida Soc. Italiana Studio Emostasi e Trombosi 2007*

*Lehman, Clin Chem 2001*

Tromboelastografia?

Scarsa standardizzazione, variabilità tra laboratori

*Wegner J Semin Thromb Hemost 2010*

*Chitlur M Semin Thromb Hemost 2010*

Dove trovo rifugio?



Accurata anamnesi (questionari) ed e. o.

*Racc. Soc. Italiana Studio Emostasi e Trombosi 2007*

Piastrine > 56.000 – 60.000 (bio epatica)

*Seeff Clin Gastroenterol Hepatol 2010  
Tripodi Hepatology 2006*





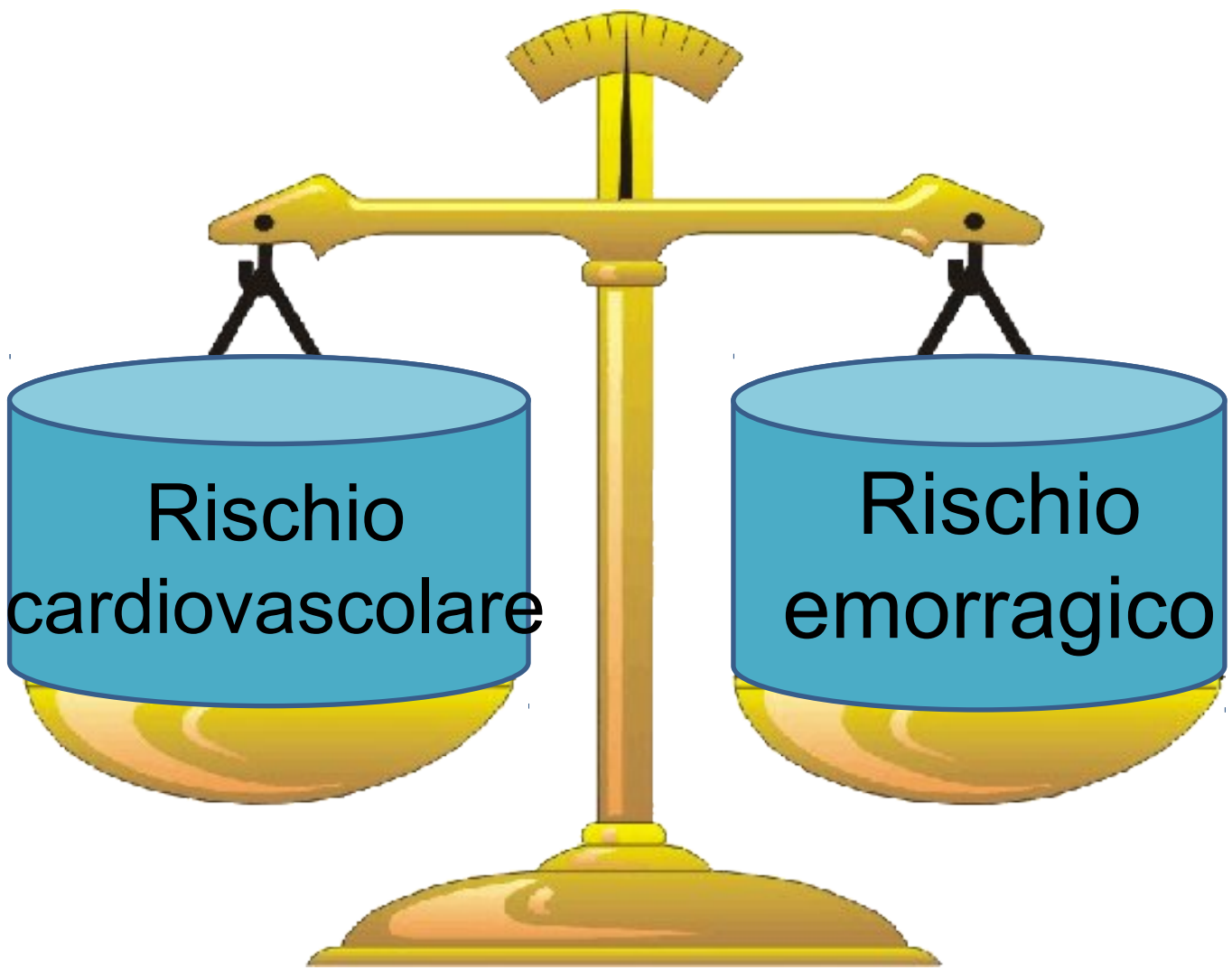
QUINDI?

# SOSPENDIAMO L'ASPIRINA!!

*5. Antiplatelet medications should be discontinued several to 10 days before liver biopsy, although there is uncertainty surrounding the need for their discontinuation. Management of specific compounds should be handled on a case-by-case basis, taking into account their clinical indications, as well as the potential bleeding risk associated with their use in the setting of liver biopsy (Class I, Level C).*

*Liver Biopsy, Rockey Hepatology 2009*

.....ANCHE LA TICLOPIDINA  
E IL CLOPIDOGREL!?!?



Rischio  
cardiovascolare

Rischio  
emorragico



Chiamiamo il  
cardiologo  
e il centro emostasi!



...e insieme decidiamo che:

- A. Si sospendono gli antiaggreganti
- B. Si pospone la biopsia
- C. Non si esegue la biopsia

Non dati certi per definire la safety della biopsia epatica in corso di antiaggreganti

Possibilità di interrompere l'antiaggregazione in caso di patologie a minor rischio trombotico:

- Cardiopatía ischemica senza stents
- Mal. Cerebro-vascolare
- Arteriopatía periferica

Necessità di proseguire l'antiaggregazione in portatori di stents coronarici:

- Doppia antiaggregazione dopo posizionamento di stents medicati o no

# Se decidiamo di sospenderli: per quanto?

Farmaco

Durata di azione

Aspirina

10 gg

FANS

varia

Dipiridamolo

2 – 3 gg

Tienopiridine  
(clopidogrel, ticlopidina)

3 – 7 gg

7. *Antiplatelet therapy may be restarted 48-72 hours after liver biopsy (Class I, Level C).*

5. *Antiplatelet medications should be discontinued several to 10 days before liver biopsy, although there is uncertainty surrounding the need for their discontinuation. Management of specific compounds should be handled on a case-by-case basis, taking into account their clinical indications, as well as the potential bleeding risk associated with their use in the setting of liver biopsy (Class I, Level C).*

# SCENARIO CLINICO 2

Paziente di 62 aa

All'ecografia riscontro di piccola lesione espansiva del pancreas e di due lesioni focali epatiche dubbie per secondarismi.

Utile biopsia epatica per stadiazione, caratterizzazione istologica

In corso tp con warfarin per fibrillazione atriale non valvolare

**COSA FACCIAMO?**

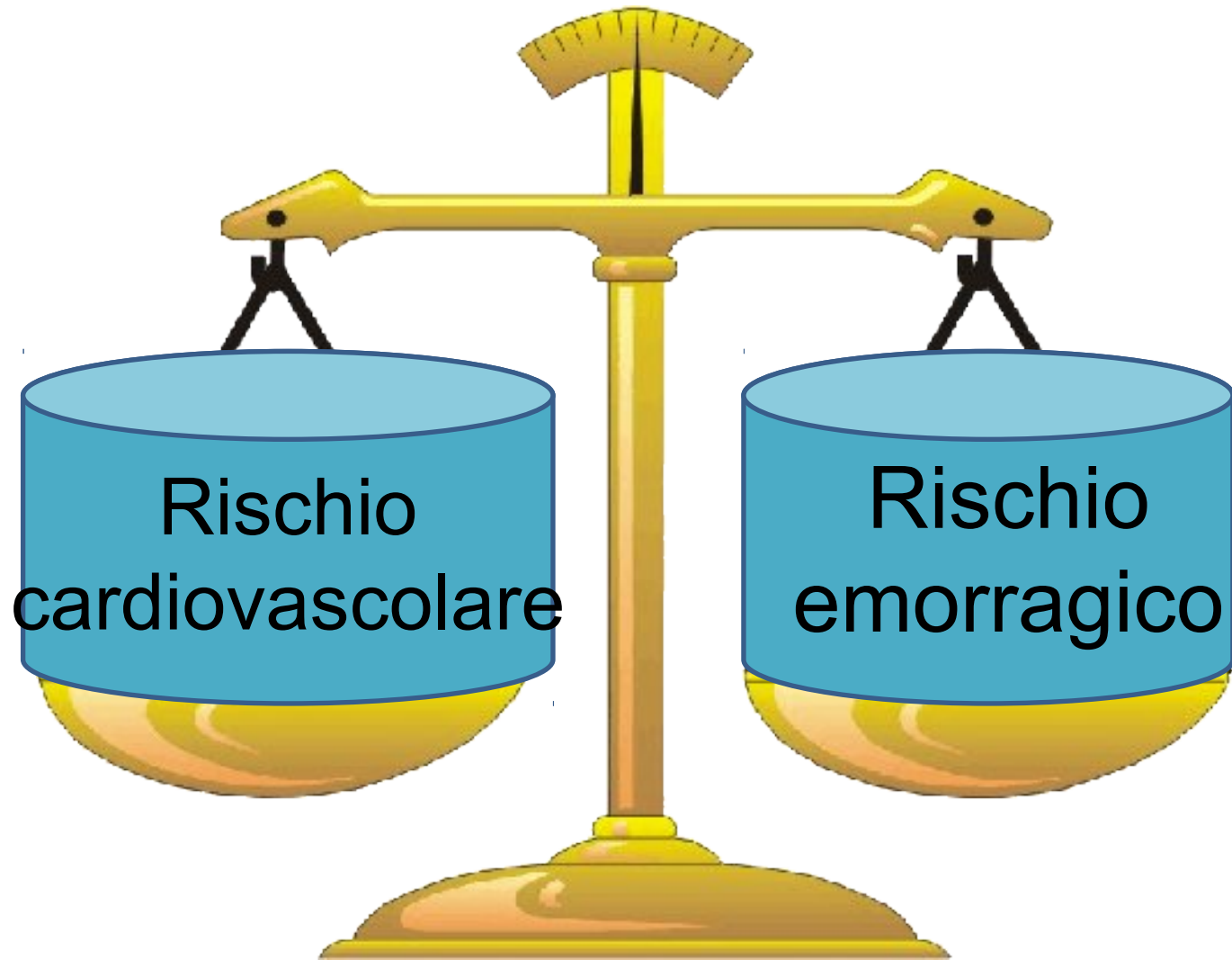
# SOSPENDIAMO IL WARFARIN!!

*6. Anticoagulant medications should be discontinued prior to liver biopsy. Warfarin should generally be discontinued at least 5 days prior to liver biopsy. Heparin and related products should be discontinued 12-24 hours prior to biopsy. In all patients, the risk of discontinuing anticoagulant medications must be weighed against the (potential) risk of bleeding during/after liver biopsy (Class I, Level C).*

*Liver Biopsy, Rockey Hepatology 2009*

.....E' NECESSARIA L'EPARINA?  
(BRIDGING THERAPY)





Rischio  
cardiovascolare

Rischio  
emorragico



Chiamiamo il  
cardiologo e il  
centro emostasi!



...e insieme decidiamo che:

- Se a basso rischio tromboembolico: no bridging therapy  
(o bridging therapy a basse dosi)
- Se ad alto rischio tromboembolico: si bridging therapy

# INDICAZIONI ALLA BRIDGING THERAPY

## Condizioni ad alto rischio TE

- Fibrillazione atriale associata a: valvulopatia, scompenso cardiaco in atto, FE < 35%, storia di eventi TE, ipertensione, diabete, età > 75aa.
- Valvola meccanica mitralica
- Valvola meccanica + precedente evento tromboembolico

## Condizioni a basso rischio TE

- Fibrillazione atriale non valvolare
- Valvola biologica
- Valvola meccanica aortica
- Trombosi venosa profonda

# BRIDGING THERAPY

Preferito l'uso delle EPBM:

Efficacia

Semplicità di utilizzo

Costi complessivi

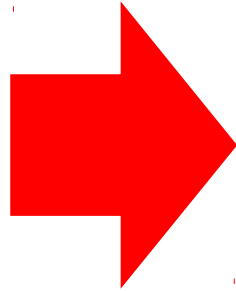
*ACCP guidelines 2008*

Razionale della BT basato su studi non controllati con campioni spesso esigui quindi: ampi spazi di incertezza.

## Guidelines

Guidelines for the management of anticoagulant and antiplatelet therapy in patients undergoing endoscopic procedures

A M Veitch,<sup>1</sup> T P Baglin,<sup>2</sup> A H Gershlick,<sup>3</sup> S M Harnden,<sup>1</sup> R Tighe,<sup>4</sup> S Cairns<sup>5</sup>



# BRIDGING THERAPY

## Condizioni ad alto rischio TE

Giorno -5: stop TAO

Giorno -4: inizio eparina se in tp con acenocumarolo

Giorno -3: inizio eparine se in tp con warfarin

Usare EBPM a dosi intorno al 70% di quelle terapeutiche

es: pz di 70 – 89 Kg Nadroparina 5700 U x 2, Enoxaparina 6000 U x 2

Ultima somministrazione 12 h prima della biopsia

Biopsia con INR < 1.5

## Condizioni a basso rischio TE

Giorno -5: stop TAO

Giorno -4: inizio eparina se in tp con acenocumarolo

Giorno -3: inizio eparine se in tp con warfarin

Usare EBPM a dosi profilattiche ogni 24 h

es: pz > 70 Kg Nadroparina 5700 U , Enoxaparina 4000 U

Ultima somministrazione 12 h prima della biopsia

# BRIDGING THERAPHY

Dosaggio delle EBPM sempre tarato sulla clearance della creatinina

Possibilità di somministrare VIT K (possibilmente per os)

L'azione sull'INR avviene in 12 – 24 h

VIT K (Konakion) 1 gtt = 1 mg

2mg se INR fra 2 e 3

3 mg se INR fra 3 e 4.5

4 mg se > 4.5

*Raccomandazioni FCSEA 2005  
Linee guida aziendali 2004*

# BRIDGING THERAPY

## Condizioni ad alto rischio TE

Eparina alle stesse dosi il giorno successivo (se emostasi OK)

Giorno +1: TAO a dose del 50% superiore all'abituale

Giorno +2: continua TAO a dose del 50% superiore all'abituale

Giorno +3: prosegue TAO alla dose abituale

Sospendere eparina dopo due giorni di INR a target

## Condizioni a basso rischio TE

Eparina a dosi profilattiche (se emostasi OK)

Giorno +1: TAO a dose del 50% superiore all'abituale

Giorno +2: continua TAO a dose del 50% superiore all'abituale

Giorno +3: prosegue TAO alla dose abituale

Sospendere eparina dopo due giorni di INR a target



## Aree di incertezza:

Sospensione della BT a dosi tp 12 o 24 h prima della manovra?

Dosi inferiori del 30% rispetto a quelle terapeutiche?

Ripresa del warfarin a dosi  $>$  del 50% rispetto a quelle abituali?

Le suddette procedure sono da ritenersi valide anche per:

- Biopsie e posizionamenti di drenaggi addominali e toracici
- Posizionamento di drenaggi biliari
- Trattamenti di termoablazione radiofrequenza o microonde
- Biopsia transgiugulare
- Posizionamento di TIPS

# Considerazioni particolari

## BIOPSIA RENALE

Manovra ad alto rischio di sanguinamento (1.2% - 6.4%)

Spesso consigliato il ricovero

Consigliata la sospensione di EBPM per 24 h

Alcuni centri somministrano la desmopressina prima della biopsia

*Linee guida Società Italiana di Nefrologia*

# Considerazioni particolari

## ANESTESIA NEURASSIALE

Da effettuare ad almeno 12 h dall'ultima iniezione profilattica di EBPM

A 24 h da dosi terapeutiche di EBPM

INR < 1.5

ASPIRINA: non rischio rilevante di sanguinamento

TICLOPIDINA: stop almeno 10 gg prima dell'intervento

CLOPDOGREL: stop 7 gg prima dell'intervento

Dopo posizionamento, successiva dose di EBPM dopo 2 – 4 h

Se puntura traumatica attendere 24 h

*Racc. European Society of Anestes. 2010*

*Raccomandazioni FCSA 2005*

# Considerazioni particolari

- Non necessitano di sospensione della tp **anticoagulante**:

Biopsie cutanee

Artrocentesi e iniezioni in tessuti molli ed articolari

Punture e cateterismi di vene ed arterie superficiali

Biopsia osteomidollare

Agoaspirati di: tiroide, linfonodi superficiali

*Raccomandazioni FCSSA 2005*

La Società di reumatologia Francese ha recentemente indicato le manovre che possono essere eseguite senza sospendere la TAO fra cui: artrocentesi ed iniezioni di articolazioni periferiche, iniezioni nel canale di Alcock's, biopsie delle ghiandole salivari accessorie.

*Pernod, Thrombosis Research 2010*

# Considerazioni particolari

- Non necessitano di sospensione degli antiaggreganti:

CVC

Toracentesi

Paracentesi

Sostituzione di drenaggi biliari, nefrostomie

Angiografie



*Corso di aggiornamento*  
Gestione dei farmaci antiaggreganti e anticoagulanti  
in specifici contesti clinici  
Rimini 15/03/2011

Gestione di terapia antiaggregante e  
anticoagulante  
nella manovre invasive percutanee  
**Dr. Gabriele Donati**





## SCENARIO CLINICO 1

Paziente di 66 aa

Epatite cronica HCV+, genotipo 1

Valutazione per eventuale tp antivirale con interferone + ribavirina

Utile biopsia epatica per stadiazione

In corso tp con aspirina in pz diabetico con ateromasia carotidea

**COSA FACCIAMO?**

Tentiamo di determinare la probabilità di sanguinare del pz:

•PT/INR < 1.5

•aPTT 25 – 35 sec.

•Conta piastrinica > 50.000 $\mu$ l

**1999-2000**

**Low Budget**

© 1999-2000 by [unreadable]

English grammar and writing programs  
in the Department of English at the University of  
California, Berkeley.

For more information, please contact  
the Department of English at the University of  
California, Berkeley.

For more information, please contact  
the Department of English at the University of  
California, Berkeley.

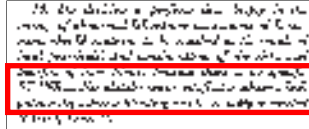
**CHEST**

© 1999-2000 by [unreadable]

For more information, please contact  
the Department of English at the University of  
California, Berkeley.



**Non chiara l'utilità di questi test  
nel predire il rischio emorragico!**



Tempo di emorragia?

Non si è dimostrato utile nello screening pre-procedure invasive

Scarsa standardizzazione, variabilità tra laboratori

Da proporre in caso di anamnesi di eventi emorragici

*Linee guida Soc. Italiana Studio Emostasi e Trombosi 2007  
Lehman, Clin Chem 2001*

Tromboelastografia?

Scarsa standardizzazione, variabilità tra laboratori

*Wegner J Semin Thromb Hemost 2010  
Chitlur M Semin Thromb Hemost 2010*

Dove trovo rifugio?



Accurata anamnesi (questionari) ed e. o.

*Racc. Soc. Italiana Studio Emostasi e Trombosi 2007*

Piastrine > 56.000 – 60.000 (bio epatica)

*Seeff Clin Gastroenterol Hepatol 2010  
Tiripodi Hepatology 2006*



QUINDI?

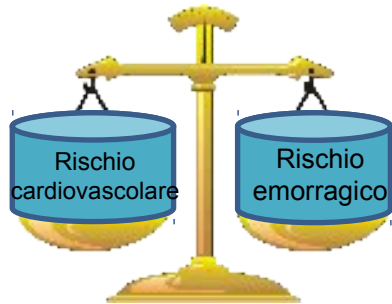


## SOSPENDIAMO L'ASPIRINA!!

**Il rischio di sanguinamento è aumentato**  
in pazienti con insufficienza epatica grave  
trattati con aspirina. In questi pazienti  
il rischio di sanguinamento è aumentato  
in modo significativo rispetto ai controlli.  
Il rischio di sanguinamento è aumentato  
in modo significativo rispetto ai controlli.  
Il rischio di sanguinamento è aumentato  
in modo significativo rispetto ai controlli.

*Liver Biopsy, Rocky Hepatology 2009*

.....ANCHE LA TICLOPIDINA  
E IL CLOPIDOGREL!?!?





Chiamiamo il  
cardiologo  
e il centro emostasi!



...e insieme decidiamo che:

- A. Si sospendono gli antiaggreganti
- B. Si pospone la biopsia
- C. Non si esegue la biopsia

Non dati certi per definire la safety della biopsia epatica in corso di antiaggreganti

Possibilità di interrompere l'antiaggregazione in caso di patologie a minor rischio trombotico:

- Cardiopatía ischemica senza stents
- Mal. Cerebro-vascolare
- Arteriopatía periferica

Necessità di proseguire l'antiaggregazione in portatori di stents coronarici:

- Doppia antiaggregazione dopo posizionamento di stents medicati o no

Se decidiamo di sospenderli: per quanto?

Farmaco	Durata di azione
Aspirina	10 gg
FANS	varia
Dipiridamolo	2 – 3 gg
Tienopiridine (clopidogrel, ticlopidina)	3 – 7 gg

*Liver Biopsy, Rocky Hepatology 2009*

## SCENARIO CLINICO 2

Paziente di 62 aa

All'ecografia riscontro di piccola lesione espansiva del pancreas e di due lesioni focali epatiche dubbie per secondarismi.

Utile biopsia epatica per stadiazione, caratterizzazione istologica

In corso tp con warfarin per fibrillazione atriale non valvolare

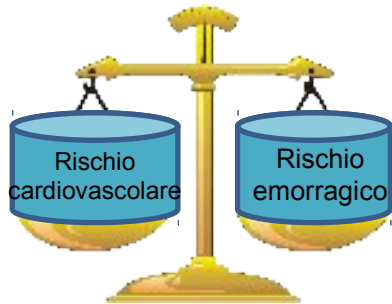
**COSA FACCIAMO?**

## SOSPENDIAMO IL WARFARIN!!

Il Warfarin è un anticoagulante orale che agisce inibendo la sintesi di fattori della coagulazione II, VII, IX, X, e PC. La sua azione è reversibile. In caso di sovradosaggio o di emorragie, la terapia di emergenza è rappresentata dal plasma fresco congelato (PFC) e dal plasma ricco in fattori (PRF). La vitamina K<sub>1</sub> (fitinile) è un antidoto specifico del Warfarin, ma la sua azione è lenta e non è sufficiente a risolvere le emorragie acute. In caso di emorragie, è necessario somministrare il PFC o il PRF, che forniscono i fattori della coagulazione mancanti. La vitamina K<sub>1</sub> può essere somministrata in concomitanza con il PFC o il PRF, ma non deve essere considerata l'unica terapia di emergenza.

*Liver Biopsy, Rocky Hepatology 2009*

....E' NECESSARIA L'EPARINA?  
(BRIDGING THERAPY)







Chiamiamo il  
cardiologo e il  
centro emostasi!



...e insieme decidiamo che:

- Se a basso rischio tromboembolico: no bridging therapy  
(o bridging therapy a basse dosi)
- Se ad alto rischio tromboembolico: si bridging therapy

## INDICAZIONI ALLA BRIDGING THERAPY

### Condizioni ad alto rischio TE

- Fibrillazione atriale associata a: valvulopatia, scompenso cardiaco in atto, FE<35%, storia di eventi TE, ipertensione, diabete, età>75aa.
- Valvola meccanica mitralica
- Valvola meccanica + precedente evento tromboembolico

### Condizioni a basso rischio TE

- Fibrillazione atriale non valvolare
- Valvola biologica
- Valvola meccanica aortica
- Trombosi venosa profonda

*AHA/ACC guidelines 2006  
ACCP guidelines 2008*

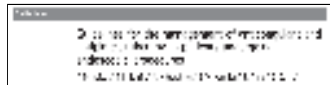
## BRIDGING THERAPY

Preferito l'utilizzo delle EPBM:

Efficacia  
Semplicità di utilizzo  
Costi complessivi

*ACCP guidelines 2008*

Razionale della BT basato su studi non controllati  
con campioni spesso esigui quindi: ampi spazi di  
incertezza.





## BRIDGING THERAPY

### Condizioni ad alto rischio TE

Giorno -5: stop TAO

Giorno -4: inizio eparina se in tp con acenocumarolo

Giorno -3: inizio eparina se in tp con warfarin

Usare EBPM a dosi intorno al 70% di quelle terapeutiche

es: pz di 70 – 89 Kg Nadroparina 5700 U x 2, Enoxaparina 6000 U x 2

Ultima somministrazione 12 h prima della biopsia

Biopsia con INR < 1.5

### Condizioni a basso rischio TE

Giorno -5: stop TAO

Giorno -4: inizio eparina se in tp con acenocumarolo

Giorno -3: inizio eparina se in tp con warfarin

Usare EBPM a dosi profilattiche ogni 24 h

es: pz > 70 Kg Nadroparina 5700 U , Enoxaparina 4000 U

Ultima somministrazione 12 h prima della biopsia

*Raccomandazioni FCSA 2005*

## BRIDGING THERAPY

Dosaggio delle EBPM sempre tarato sulla clearance della creatinina

Possibilità di somministrare VIT K (possibilmente per os)

L'azione sull'INR avviene in 12 – 24 h

VIT K (Konakion) 1 gtt = 1 mg

2mg se INR fra 2 e 3

3 mg se INR fra 3 e 4.5

4 mg se > 4.5

*Raccomandazioni FCSA 2005  
Linee guida aziendali 2004*

## BRIDGING THERAPY

### Condizioni ad alto rischio TE

Eparina alle stesse dosi il giorno successivo (se emostasi OK)  
Giorno +1: TAO a dose del 50% superiore all'abituale  
Giorno +2: continua TAO a dose del 50% superiore all'abituale  
Giorno +3: prosegue TAO alla dose abituale  
Sospendere eparina dopo due giorni di INR a target

### Condizioni a basso rischio TE

Eparina a dosi profilattiche (se emostasi OK)  
Giorno +1: TAO a dose del 50% superiore all'abituale  
Giorno +2: continua TAO a dose del 50% superiore all'abituale  
Giorno +3: prosegue TAO alla dose abituale  
Sospendere eparina dopo due giorni di INR a target

*Raccomandazioni FCSA 2005*

**Aree di incertezza:**

Sospensione della BT a dosi tp 12 o 24 h prima della manovra?

Dosi inferiori del 30% rispetto a quelle terapeutiche?

Ripresa del warfarin a dosi > del 50% rispetto a quelle abituali?



Le suddette procedure sono da ritenersi valide anche per:

- Biopsie e posizionamenti di drenaggi addominali e toracici

- Posizionamento di drenaggi biliari

- Trattamenti di termoablazione radiofrequenza o microonde

- Biopsia transgiugulare

- Posizionamento di TIPS

## Considerazioni particolari

### BIOPSIA RENALE

Manovra ad alto rischio di sanguinamento (1.2% - 6.4%)

Spesso consigliato il ricovero

Consigliata la sospensione di EBPM per 24 h

Alcuni centri somministrano la desmopressina prima della biopsia

*Linee guida Società Italiana di Nefrologia*

## Considerazioni particolari

### ANESTESIA NEURASSIALE

Da effettuare ad almeno 12 h dall'ultima iniezione profilattica di EBPM

A 24 h da dosi terapeutiche di EBPM

INR < 1.5

ASPIRINA: non rischio rilevante di sanguinamento

TICLOPIDINA: stop almeno 10 gg prima dell'intervento

CLOPDOGREL: stop 7 gg prima dell'intervento

Dopo posizionamento, successiva dose di EBPM dopo 2 – 4 h

Se puntura traumatica attendere 24 h

*Racc. European Society of Anesthesiologists. 2010  
Raccomandazioni FCSA 2005*

### Considerazioni particolari

•Non necessitano di sospensione della tp **anticoagulante**:

Biopsie cutanee

Artrocentesi e iniezioni in tessuti molli ed articolari

Punture e cateterismi di vene ed arterie superficiali

Biopsia osteomidollare

Agoaspirati di: tiroide, linfonodi superficiali

*Raccomandazioni FCSA 2005*

La Società di reumatologia Francese ha recentemente indicato le manovre che possono essere eseguite senza sospendere la TAO fra cui: artrocentesi ed iniezioni di articolazioni periferiche, iniezioni nel canale di Alcock's, biopsie delle gh salivari accessorie.

*Period, Thrombosis Research 2010*

## Considerazioni particolari

•Non necessitano di sospensione degli antiaggreganti:

CVC

Toracentesi

Paracentesi

Sostituzione di drenaggi biliari, nefrostomie

Angiografie

*Mallory J Vasc Interv Radiol 2009*

