

Antiaggreganti: sospendere o non sospendere e, se sì, come?

a cura di Mariagiovanna Amoroso¹, Chiara Villani²

¹ SIMG BAT; ² SIMG Taranto

Il caso

A volte capita che la nostra routine lavorativa sia interrotta da circostanze, eventi e casi clinici che mettono in dubbio le nostre certezze e ci impongono una opportuna pausa di riflessione. È accaduto oggi a noi, durante un turno di continuità assistenziale:

Il sig. Umberto, 70 anni, diabetico, iperteso e dislipidemico deve sottoporsi a colonscopia in seguito all'esito positivo del sangue occulto nelle feci eseguito a scopo di screening. Si rivolge alla continuità assistenziale perché non ha fatto in tempo a recarsi dal curante per la prescrizione di enoxaparina 4000 U/die che l'endoscopista gli ha consigliato di sostituire all'ASA una settimana prima dell'esame.

Umberto è in terapia antiaggregante con ASA 100 mg/die da due anni, dopo aver riscontrato una stenosi della carotide sinistra del 60%. Siamo perplesse: è proprio necessario sospendere la terapia antiaggregante per eseguire una colonscopia? In ogni caso, ha senso fare una terapia ponte sostituendo un antiaggregante, usato per prevenire un evento acuto ischemico su base aterosclerotica, con un anticoagulante, somministrato al dosaggio utile per la profilassi per il tromboembolismo venoso?

Esprimiamo le nostre perplessità ad altri giovani colleghi che, candidamente, ci rispondono: "Cosa c'è di strano? Io ho sempre visto fare così, anche in ospedale!".

Nella nostra pratica quotidiana spesso adottiamo in modo acritico, consuetudini diagnostiche o terapeutiche che abbiamo "ereditato" e che applichiamo senza domandarci se siano realmente utili e appropriate.

Abbiamo pertanto chiesto consiglio a un collega medico di famiglia più anziano e insieme ci siamo messi alla ricerca di articoli, studi, linee guida che potessero chiarire i nostri dubbi, ma non abbiamo trovato chiari riferimenti in letteratura, diversamente da quanto accade per la terapia anticoagulante orale per la quale la stessa nota AIFA n. 97 definisce le condizioni in cui è necessario interrompere temporaneamente la terapia e le modalità con cui procedere alla sospensione.

Non ci resta che chiedere aiuto a qualche esperto!

Esperto di emostasi e trombosi

Pier Mannuccio Mannucci

Fondazione IRCCS Ca' Granda Maggiore
Ospedale Maggiore Policlinico

È necessario sospendere la terapia antiaggregante per una procedura diagnostica invasiva o per un intervento chirurgico? Se sì, con quanto anticipo occorre farlo?

Dipende dal tipo di procedura invasiva e/o

intervento chirurgico. Se l'operatore vede il sito che potrebbe sanguinare, può esercitare un'emostasi locale efficace e non è necessario sospendere l'antiaggregante piastrinico. In una procedura "cieca" è invece meglio sospendere l'antiaggregante per almeno 6 giorni prima della procedura.

Dopo quanto tempo dall'intervento si può riprendere con sicurezza il trattamento antiaggregante?

La terapia antiaggregante può essere

ripresa 24 ore dopo il completamento della procedura.

La terapia anticoagulante parenterale con eparina a basso peso molecolare può sostituire la terapia antiaggregante garantendo una paragonabile efficacia anti-ischemica? Se sì, a quale dosaggio?

No. L'eparina è un anticoagulante e non ha lo stesso effetto antitrombotico dei farmaci antiaggreganti.

Conflitto di interessi

Le Autrici dichiarano nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Amoroso M, Villani C, a cura di. Antiaggreganti: sospendere o non sospendere e, se sì, come? Rivista SIMG 2022;29(3):31-35.

© Copyright by Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

Cardiologo

Francesco Maria Bovenzi

Direttore Unità di Cardiologia,
Ospedale Campo di Marte, Lucca

La singola terapia antiaggregante è prescritta in un ampio spettro di condizioni patologiche che spaziano dalla prevenzione primaria nei soggetti ad alto rischio cardiovascolare fino al potenziamento con duplice terapia antiaggregante (DAPT) post sindrome coronarica acuta o rivascolarizzazione miocardica mediante angioplastica e stent.

In quale misura il rischio tromboembolico del paziente condiziona l'opportunità di sospendere temporaneamente la terapia quando ciò è richiesto da una procedura diagnostica invasiva o da un intervento chirurgico?

La terapia antiaggregante piastrinica è fondamentale per ridurre le complicanze trombotiche intrastent e gli eventi ischemici sistemici nei pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica, ma è inevitabilmente associata a un aumento del sanguinamento in alcuni contesti sia clinici che di chirurgia minore o maggiore, oltre in varie procedure diagnostico-terapeutiche non solo endoscopiche. Non vi è dubbio che sia il rischio ischemico che quello emorragico siano più elevati nella fase peri-procedurale che vede poi il rischio di sanguinamento divenire stabile nel tempo, mentre il rischio ischemico ridursi dopo 1-3 mesi dalla procedura con variabilità legata alla presentazione clinica; ad esempio, è molto più alto nel contesto di una sindrome coronarica acuta. Il rischio di sanguinamento è ovviamente proporzionale all'intensità del trattamento antitrombotico. Questa circostanza è davvero evidente nei pazienti con fibrillazione atriale rivascolarizzati con angioplastica che necessitano sia di terapia antiaggregante che anticoagulante. Queste considerazioni cliniche hanno stimolato l'interesse per una personalizzazione, adattamento, riduzione, sostituzione o sospensione dei regimi terapeutici in relazione alla tipologia di intervento. La sospensione dell'aspirina in prevenzione primaria come nel caso clinico descritto non accresce più di tanto il rischio ischemico e non richiede alcuna sostituzione con altri anti-

trombotici, tanto più se pensiamo alle EBPM (eparine a basso peso molecolare). Queste ultime come terapia *bridge* non hanno alcuna evidenza scientifica, né alcuna attività antiaggregante, semmai potrebbero persino accrescere il rischio emorragico peri-procedurale o chirurgico.

Nelle circostanze in cui è richiesta, come va attuata la sospensione della terapia antiaggregante?

Si può sospendere senza alcun particolare accorgimento e senza un rischio significativo di effetto rebound. Nella DAPT il rischio di eventi ischemici e di trombotosi dello stent dopo sospensione di entrambi i farmaci antiaggreganti è stato valutato nei pazienti con SCA (sindrome coronarica acuta) arruolati nello studio PLATO trattati con ASA associata a ticagrelor o clopidogrel. Storey et al. hanno valutato l'incidenza di eventi nei primi 30 giorni dopo la sospensione programmata dei due farmaci di studio in un totale di 12.487 pazienti. L'incidenza dell'endpoint primario (morte cardiovascolare, infarto miocardico, ictus) è stata molto bassa, senza alcuna differenza nei pazienti trattati con ticagrelor rispetto ai pazienti trattati con clopidogrel (0,05 vs 0,05%). Tuttavia, è bene sottolineare come la terapia con aspirina non vada quasi mai sospesa, tranne in casi particolari e ad altissimo rischio emorragico di chirurgia o procedure interventistiche o endoscopiche. La ticlopidina il clopidogrel, il prasugrel, il ticagrelor vanno sospesi dai 5 ai 7 giorni prima della procedura. La DAPT potrà essere ripresa poche ore dopo la procedura fino a 48 ore successive nei casi di particolare complessità procedurale. Il buon senso nella valutazione delle problematiche cliniche connesse al rischio emorragico non può prescindere dalla valutazione delle comorbidità, come insufficienza renale e ipertensione, ma anche del peso corporeo e della quantità di emoglobina di base.

Bibliografia di riferimento

- 1 Angiolillo DJ, Galli M, Collet JP, et al. Antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention. *EuroIntervention* 2022;17:e1371-e1396.
- 2 Rossini R, Bramucci E, Castiglioni B. et al., a nome della Società Italiana di Cardiologia Invasiva (GiSE) e dell'Associazione Nazionale

Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO). Stent coronarico e chirurgia: la gestione perioperatoria della terapia antiaggregante nel paziente portatore di stent coronarico candidato a intervento chirurgico. *G Ital Cardiol* 2012;13:528-551.

- 3 Storey RF, Ardissino D, Vignali L, et al. PLATO Investigators. Ischaemic Events and Stent Thrombosis following Planned Discontinuation of Study Treatment with Ticagrelor or Clopidogrel in the PLATO Study. *Thromb Haemost* 2018;118:427-429.
- 4 Valgimigli M, Frigoli E, Heg D, et al. MASTER DAPT Investigators. Dual Antiplatelet Therapy after PCI in Patients at High Bleeding Risk. *N Engl J Med* 2021;385:1643-1655.

Chirurgo gastroenterologo

Giuseppe Galloro

Università di Napoli Federico II,
Scuola di Medicina e Chirurgia,
Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia,
UOC di Chirurgia Endoscopica

Le procedure endoscopiche di competenza gastroenterologica sono gravate da un rischio emorragico variabile. In quali circostanze si richiede la sospensione della terapia antiaggregante piastrinica? Con quali modalità la sospensione e il ripristino della terapia devono essere attuati?

L'aspirina in monoterapia, profilassi primaria o secondaria di MCV (malattie cardiovascolari) in corso di procedure endoscopiche a basso rischio emorragico (procedure diagnostiche, biopsie, polipectomie di lesioni polipoidi ≤ 2 cm) si è mostrata sicura e non va sospesa in nessun caso (raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata). Al contrario, la sospensione dell'aspirina in pazienti che eseguono profilassi secondaria a basse dosi da lungo tempo è associata a un rischio tre volte maggiore di eventi avversi cardiovascolari o cerebro-vascolari. Nelle procedure ad alto rischio emorragico (polipectomie di lesioni > 2 cm, *Endoscopic Mucosal Resection ed Endoscopic Sub-mucosal Dissection*) in pazienti a basso rischio trombotico si raccomanda di sospendere gli antagonisti del recettore P2Y₁₂ (clopidogrel) 5 giorni prima della procedura (raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata), sempre sotto

controllo del cardiologo. In queste stesse procedure ad alto rischio emorragico, ma in pazienti ad alto rischio trombotico, si raccomanda di continuare l'aspirina e di discutere con il cardiologo l'opportunità di sospendere gli antagonisti del recettore P2Y12 (clopidogrel) (raccomandazione forte, evidenza di qualità elevata). Questo perché gli eventi emorragici secondari a procedure resettive endoscopiche, possono essere ben controllati endoscopicamente e raramente sono fatali.

Esistono linee guida o documenti di consenso su questa problematica?

Sì, le linee guida dell'*European Society of Gastrointestinal Endoscopy*.

Bibliografia di riferimento

- Biondi-Zoccai GC, Lotrionte M, Agostoni P, et al. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50.279 patients at risk for coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006;27:2667-2674.
- Geiger J, Brich J, Honig-Liedl P. Specific impairment of human platelet P2Y (AC) ADP receptor-mediated signaling by the antiplatelet drug clopidogrel. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:2007-2011.
- Hui AJ, Wong RM, Ching JY, et al. Risk of colonoscopic polypectomy bleeding with anticoagulants and antiplatelet agents: analysis of 1657 cases. *Gastrointest Endosc* 2004;59:44-48.
- Karstensen JG, Ebigbo A, Aabakken L, et al. Nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Cascade Guideline. *Endosc Int Open* 2018;6:E1256-E1263.
- Nelson DB, Freeman ML. Major hemorrhage from endoscopic sphincterotomy: risk factor analysis. *J Clin Gastroenterol* 1994;19:283-287.
- Shiffman ML, Farrel MT, Yee YS. Risk of bleeding after endoscopic biopsy or polypectomy in patients taking aspirin or other NSAIDs. *Gastrointest Endosc* 1994;40:458-462.
- Veitch AM, Vanbiervliet G, Gershlick AH, et al. Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy, including direct oral anticoagulants: British Society of Gastroenterology (BSG) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guidelines. *Endoscopy* 2016;48:1-18.
- Yousfi M, Gostout CG, Baron TH. Postpolypectomy lower gastrointestinal bleeding: potential role of aspirin. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1785-1789.

Urologo

Pasquale Ditunno¹, Paolo Minafra²

¹ Dipartimento delle Emergenze e dei Trapianti d'Organo, Unità di Urologia, Andrologia e Trapianto renale, Università "Aldo Moro" di Bari; ² Unità di Urologia, Ospedale "SS. Annunziata", Taranto

Le più comuni procedure diagnostiche e terapeutiche in urologia [cistoscopia diagnostica, TURP (Resezione Transuretrale della Prostata), TURBT (resezione transuretrale di cancro della vescica), biopsia prostatica, litotrixxia, ecc.] sono gravate da un rischio emorragico variabile.

In quali circostanze è richiesta la sospensione della terapia antiaggregante piastrinica? Con quali modalità la sospensione e il ripristino della terapia devono essere attuati?

Occorre valutare i rischi di sanguinamento perioperatorio contro il rischio di complicanze tromboemboliche, individualizzando le scelte sul singolo paziente (livello di rischio trombotico) e sulla singola procedura (livello di rischio emorragico).

Nelle procedure a basso rischio emorragico (uretrocistoscopia flessibile, cateterizzazione ureterale e ureterosopia) l'ASA va sempre continuata. Gli inibitori del P2Y12 vanno sospesi 5 giorni prima e ripresa 24-72 ore dopo nei pazienti a basso rischio aterosclerotico (> 6 mesi dopo PCI (angioplastica coronarica) con BMS (stent metallici) o > 12 mesi dopo PCI con DES (stent medicati)). Nel rischio intermedio e alto (< 1 mese dopo PCI con BMS, < 6 mesi dopo PCI con DES, < 12 mesi dopo PCI complessa con DES, < 1 mese dopo TIA (attacco ischemico transitorio) o stroke).

Biopsia prostatica, circoncisione e orchietomia sono invece considerate procedure a rischio emorragico intermedio. ASA va sospesa per i pazienti a basso rischio trombotico, mentre deve essere assunta dai pazienti a rischio intermedio e alto; gli inibitori di P2Y12 vanno invece sospesi, avviando *bridge therapy* con inibitori della glicoproteina IIb/IIIa.

Tutti gli interventi di chirurgia maggiore, ma anche gli interventi endoscopici come TURBT e TURP sono invece considerati

a elevato rischio emorragico. I pazienti a basso rischio possono sospendere ASA e anche i P2Y12-1 5 giorni prima e riprenderli 24-72 ore dopo. Tali procedure per i pazienti a rischio intermedio e alto vanno rimandate se non urgenti; se ciò non è possibile, potranno essere eseguite continuando e sospendendo P2Y12-1 con le stesse modalità descritte e avviando la *bridge therapy*.

Gli interventi che prevedono l'impiego di laser come l'ureterosopia e litotrixxia con laser a olmio o la fotovaporizzazione laser della prostata possono essere eseguite in sicurezza senza sospendere la singola antiaggregazione (ASA).

Esistono linee guida o documenti di consenso su questa problematica?

Le indicazioni attualmente disponibili su questo argomento provengono da cinque tra "linee guida" e "raccomandazioni sulla pratica clinica" approvati a livello internazionale: le linee guida dell'Associazione Europea di Urologia (EAU) pubblicate nel 2017, dell'*American College of Chest Physicians* (ACCP) e dell'*European Society of Cardiology/European Society of Anaesthesiology* (ESC/ESA). Inoltre, sono presenti in letteratura un documento di consenso tra le società italiane di cardiologia, anestesia e di diverse branche chirurgiche e le raccomandazioni sulla buona pratica clinica forniti dall'*International Consultation on Urological Disease* (ICUD)/*American Urological Association* (AUA).

Bibliografia di riferimento

- Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, et al. 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). *Eur Heart J* 2014;35:2383-2431.
- Culkin DJ, Exaire EJ, Green D, et al. Anticoagulation and Antiplatelet Therapy in Urological Practice: ICUD/AUA Review Paper. *J Urol* 2014;192:1026-1034.
- Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-

Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141(2 Suppl):e326S-e350S.

- 4 Rossini R, Musumeci G, Visconti LO, et al. Perioperative management of antiplatelet therapy in patients with coronary stents undergoing cardiac and non-cardiac surgery: a consensus document from Italian cardiological, surgical and anaesthesiological societies. EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol 2014;10:38-46.
- 5 Savonitto S, Caracciolo M, Cattaneo M, et al. Management of patients with recently implanted coronary stents on dual antiplatelet therapy who need to undergo major surgery. J Thromb Haemost JTH 2011;9:2133-2142.
- 6 Tikkinen KAO, Craigie S, Agarwal A, et al. Procedure-specific Risks of Thrombosis and Bleeding in Urological Cancer Surgery: Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol 2018;73:242-251.
- 7 Tikkinen KAO, Craigie S, Agarwal A, et al. Procedure-specific Risks of Thrombosis and Bleeding in Urological Non-cancer Surgery: Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol 2018;73:236-241.

Riflessioni e conclusioni

Gaetano D'Ambrosio

SIMG Area Cardiovascolare, SIMG BAT

Essendo, ahimè, il collega anziano al quale le colleghe Chiara e Mariagiovanna hanno chiesto consiglio, tocca a me trarre le conclusioni.

Gli specialisti che abbiamo consultato ci forniscono delle risposte molto interessanti e utili.

L'esperto di emostasi e trombosi, il prof. Mannuccio Mannucci sottolinea che l'opportunità di sospendere il trattamento antiaggregante dipende dal rischio emorragico connesso alla procedura e alla possibilità di rimediare tempestivamente a un eventuale sanguinamento. Inoltre, egli afferma in modo inequivocabile che antiaggreganti e anticoagulanti non sono intercambiabili e per questo non ha senso sostituire l'ASA con una eparina a basso peso molecolare (EBPM).

Ricordiamo che le EBPM (e il fondaparinux) hanno una azione inibitoria sulla cascata emocoagulativa, che si esplica tramite un potenziamento dell'antitrombina, prevalentemente a livello del fattore X attivato,

meccanismo analogo a quello della maggior parte degli anticoagulanti orali diretti (Fig. 1). Gli antiaggreganti, invece, agiscono con meccanismi diversi (Fig. 2) ma sempre orientati a interferire con la funzione piastrinica. Si tratta quindi di classi di farmaci dai meccanismi di azione completamente diversi e, pertanto, non intercambiabili. Tra l'altro, bisogna ricordare che le EBPM usate a dosaggio profilattico (ad es. enoxaparina 4000 U/die) hanno l'indicazione nel paziente non chirurgico solo per la prevenzione del tromboembolismo venoso in presenza di patologie acute che determinino un prolungato allettamento. Nessuna EBPM ha l'indicazione per la profilassi del tromboembolismo arterioso nella fibrillazione atriale o per la prevenzione primaria/secondaria degli eventi cardiovascolari su base aterosclerotica motivo per cui il loro utilizzo, in tali condizioni, deve essere considerato off-label.

Da queste considerazioni discende anche che, se un paziente in trattamento con ASA a scopo antiaggregante necessita della profilassi del tromboembolismo venoso perché temporaneamente allettato, i due farmaci possono essere associati pur con la necessaria cautela derivante dall'incremento del rischio emorragico.

Il cardiologo dott. Francesco Bovenzi, ribadisce il principio che non ha alcun senso sostituire un antiaggregante con un antico-

agulante tanto e vero che le due classi di farmaci devono essere associate in alcune condizioni, come per esempio le procedure di rivascularizzazione miocardica nei pazienti fibrillanti nei quali sono necessari sia l'effetto antiaggregante che quello anticoagulante.

Egli inoltre richiama la nostra attenzione sul fatto che la decisione in merito alla eventuale sospensione della terapia antiaggregante deve essere presa caso per caso dopo una attenta valutazione del profilo di rischio trombotico ed emorragico del paziente. Se, infatti, sospendere un trattamento con ASA in prevenzione primaria non comporta significative conseguenze, come nel caso di Umberto, molto diversa è la condizione di un paziente trattato con doppia antiaggregazione dopo una sindrome coronarica acuta, per il quale almeno l'ASA non avrebbe sospesa se non eccezionalmente.

Il gastroenterologo prof. Galloro sottolinea come l'ASA in monoterapia non debba essere sospesa nelle procedure endoscopiche a basso rischio emorragico, come nel caso di Umberto, e ci suggerisce la consultazione di un utile documento che contiene chiare indicazioni sul comportamento da tenere nei pazienti in trattamento antiaggregante o anticoagulante candidati a procedure endoscopiche.

Gli urologi prof. Ditonno e il dott. Minafra ci

FIGURA 1.

Inibizione della cascata emocoagulativa da parte degli anti-coagulanti orali (di vecchia e nuova generazione) e delle eparine a basso peso molecolare.

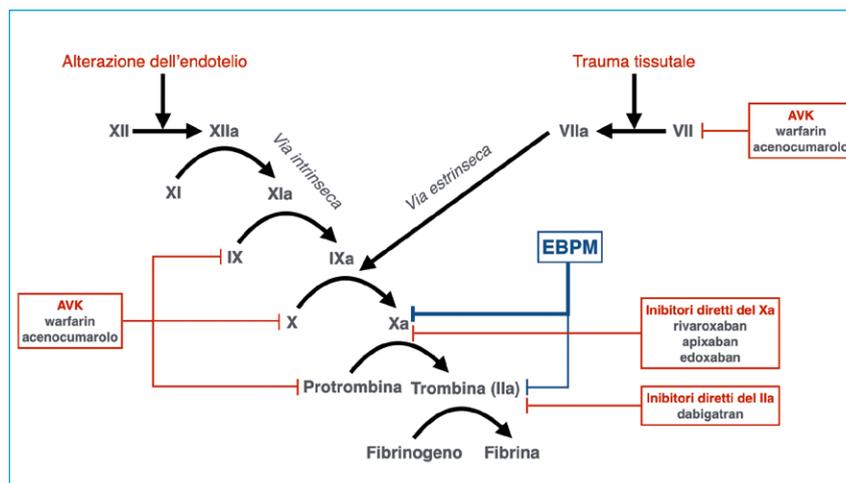
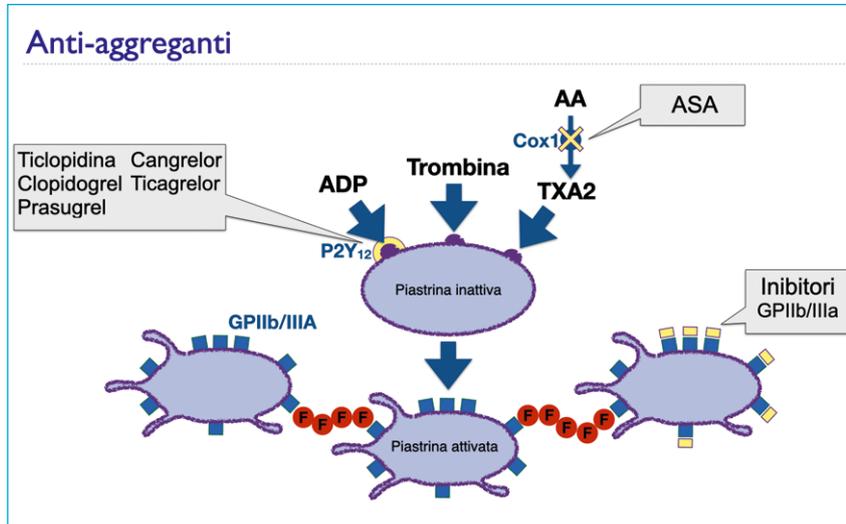


FIGURA 2.

Meccanismo di azione delle varie classi di farmaci antiaggreganti: ASA, inibitori del recettore adenosinico ($P2Y_{12}$), inibitori della glicoproteina GPIIb/IIIa. AA: acido arachidonico. Cox1: cicloossigenasi 1. F: fibrinogeno. TXA2: trombossano A2. ADP: adenosindifosfato. $P2Y_{12}$: recettore adenosinico.



forniscono ulteriori indicazioni e riferimenti di letteratura relative alle procedure di loro competenza.

In realtà sono molte le branche specialistiche interessate a questa problematica, pensiamo per esempio agli interventi di chirurgia oculistica, dermatologica, odontoiatrica, per i quali ci viene spesso proposto di sospendere un trattamento anti-trombotico in atto.

Di fronte a una molteplicità di linee guida

e raccomandazioni di varie società scientifiche sarebbe auspicabile che, almeno per quanto riguarda gli interventi diagnostici o terapeutici eseguibili ambulatorialmente, per i quali il medico di medicina generale è quasi sempre coinvolto nel processo decisionale/prescrittivo, ci si dotasse di documenti condivisi che uniformino i comportamenti in modo da garantire il massimo della sicurezza delle procedure.

Key message

1. In previsione di molte procedure diagnostiche o terapeutiche si può evitare di interrompere la terapia antiaggregante con ASA.
2. Nei casi in cui l'ASA deve essere interrotto, per l'alto rischio di sanguinamento in un paziente a rischio ischemico non elevato, non è appropriato eseguire una terapia ponte con eparina a basso peso molecolare.
3. Il trattamento anticoagulante con eparina e la terapia antiaggregante non sono intercambiabili e hanno precise e limitate indicazioni d'uso.
4. Il fatto che una procedura sia largamente adottata nella pratica clinica non sempre è garanzia di appropriatezza.

Per concludere, quindi, Umberto può sottoporsi alla colonscopia di screening tranquillamente senza sospendere la sua terapia antiaggregante. Nel caso in cui l'endoscopista insista per interrompere la terapia, l'ASA deve essere sospeso con almeno 5 giorni di anticipo ma non deve essere embricato con una inutile e potenzialmente dannosa profilassi eparinica.