



UNIVERSITA' DI PADOVA

Dipartimento di Medicina (DIMED)

UOSD – Malattie Trombotiche ed Emorragiche

**CHI SONO I PAZIENTI A
RISCHIO EMORRAGICO E
COME IDENTIFICARLI?**

Luca Spiezia

PBM: organizzazione clinica e scenari futuri

Cesena 28-29 Marzo 2019

	PILLAR ONE	PILLAR TWO	PILLAR THREE	THREE PILLARS OF PATIENT BLOOD MANAGEMENT
	Optimise RBC Mass	Minimise Blood Loss	Manage Anaemia	
PREOPERATIVE	<ul style="list-style-type: none"> > detect/treat anaemia & iron deficiency > treat underlying causes > optimise haemoglobin > cease medications 	<ul style="list-style-type: none"> > identify, manage & treat bleeding/bleeding risk > minimise phlebotomy > plan/rehearse procedure 	<ul style="list-style-type: none"> > patient's bleeding history & develop management plan > estimate the patient's tolerance for blood loss > optimise cardiopulmonary function 	
INTRAOPERATIVE	<ul style="list-style-type: none"> > time surgery with optimisation of erythropoiesis & red blood cell mass 	<ul style="list-style-type: none"> > meticulous haemostasis/surgical/anaesthetic techniques > cell salvage techniques > avoid coagulopathy > patient positioning/warming > pharmacological agents 	<ul style="list-style-type: none"> > optimise cardiopulmonary function > optimise ventilation & oxygenation > restrictive transfusion strategies 	
POSTOPERATIVE	<ul style="list-style-type: none"> > manage anaemia & iron deficiency > manage medications & potential interactions 	<ul style="list-style-type: none"> > monitor & manage post op bleeding > keep patient warm > minimise phlebotomy > awareness of drug interactions & adverse events > treat infections promptly 	<ul style="list-style-type: none"> > maximise oxygen delivery > minimise oxygen use > treat infections promptly > tolerance of anaemia > restrictive transfusion strategies 	

Adapted from Spahn DR, Goodnough LT. *Alternatives to Blood Transfusion*. Lancet 2013; 381:1855-65; Hofman A, Farmer S, Towler SC. *Strategies to preempt and reduce the use of blood products: an Australian perspective*. Curr Opin Anaesthesiol. 2012; 25:66-73; Isbister JP. *The three-pillar matrix of patient blood management – an overview*. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2013; 27:59-84.

CHI SONO I PAZIENTI A MAGGIOR RISCHIO EMORRAGICO?

1) PAZIENTI CON DIFETTO COAGULATIVO EMORRAGICO

2) PAZIENTI IN CORSO DI TRATTAMENTO:

- ANTICOAGULANTE

- ANTIAGGREGANTE

3) PAZIENTI CHE VENGONO SOTTOPOSTI A:

- RIPETUTI INTERVENTI CHIRURGICI

- CHIRURGIA “AORTICA”

- CARDIOCHIRURGIA

- NEUROCHIRURGIA

- PROSTATECTOMIA RADICALE

4) PAZIENTI DIALIZZATI

5) PAZIENTI POLITRAUMATIZZATI

CHI SONO I PAZIENTI A MAGGIOR RISCHIO EMORRAGICO?

1) PAZIENTI CON DIFETTO COAGULATIVO EMORRAGICO

CONGENITO:

- PIASTRINOPATIE
- MALATTIA DI VON WILLEBRAND
- EMOFILIE
- DIFETTI RARI DELLA COAGULAZIONE

ACQUISITO:

- EMOFILIA ACQUISITA

5) PAZIENTI POLITRAUMATIZZATI

Inherited disorders of platelet function

- a. Abnormalities of the plts receptors for:
 - i) adhesive proteins
 - ii) soluble agonists
- b. Abnormalities of the plts granules
- c. Abnormalities of the signal-transduction pathways
- d. Abnormalities of membrane phospholipids
- e. Miscellaneous

VON WILLEBRAND DISEASE

- **Common (most common?) inherited bleeding disorder**
- **Partial lack of vWF → mild/moderate bleeding tendency (i.e. menorrhagia, bleeding after surgery, bruising, etc.)**
- **Typically autosomal dominant with variable penetrance**
- **Laboratory:**
 - **Defective platelet adherence (PFA-100)**
 - **Prolonged bleeding time**
 - **Subnormal levels of vWFag and FVIII in plasma**
 - **Low Ristocetin cofactor activity or VWF activity**

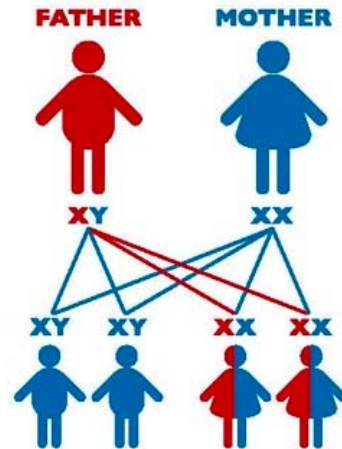
What is Hemophilia?

Hemophilia is an inherited bleeding disorder in which there is a deficiency or lack of factor VIII (hemophilia A) or factor IX (hemophilia B) or factor XI (hemophilia C)

Haemophilia Genetic Inheritance

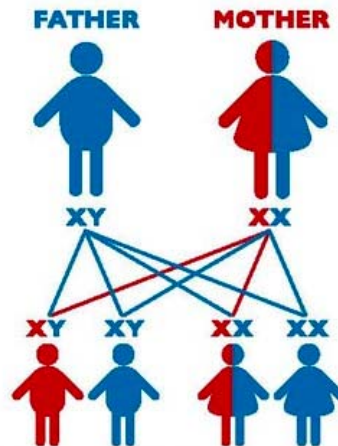
 or  = has an X chromosome with the "haemophilia" genetic alteration
 or  = has an unaltered X chromosome

When the father has haemophilia and the mother is unaffected



None of the sons will have haemophilia.
All of the daughters will carry the gene. Some might have symptoms.

When the mother carries the altered gene causing haemophilia and the father is unaffected



There is a 50% chance at each birth that a son will have haemophilia.
There is a 50% chance at each birth that a daughter will carry the gene.
Some might have symptoms.



Mild haemophilia

5 – 40% of normal clotting factor

- Usually only have bleeding problems after having teeth taken out, surgery or a bad injury or accident
 - Might never have a bleeding problem.
-

Moderate haemophilia

1 – 5% of normal clotting factor

- Might have bleeding problems after having teeth taken out, surgery or a bad injury or accident
 - May have bleeding problems after minor injuries, such as sporting injuries
 - Rarely have a bleed for no obvious reason.
-

Severe haemophilia

Less than 1% of normal clotting factor

- Often have bleeds into joints, muscles and soft tissues
- Can have bleeds for no obvious reason, as well as after surgery, dental work or injuries including minor bumps or knocks

Rare Bleeding Disorder Registry: deficiencies of factors II, V, VII, X, XIII, fibrinogen and dysfibrinogenemias

S. S. ACHARYA, A. COUGHLIN,* D. M. DIMICHELE and THE NORTH AMERICAN RARE BLEEDING DISORDER STUDY GROUP

*Division of Hematology-Oncology, Department of Pediatrics, Weill Medical College of Cornell University, New York, NY, USA; and *Department of Pediatrics, Yale University, New Haven, CT, USA*

To cite this article: Acharya SS, Coughlin A, DiMichele DM, The North American Rare Bleeding Disorder Study Group. Rare Bleeding Disorder Registry: deficiencies of factors II, V, VII, X, XIII, fibrinogen and dysfibrinogenemias. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 248–56.

Coagulation factor activity and clinical bleeding severity in rare bleeding disorders: results from the European Network of Rare Bleeding Disorders

F. PEYVANDI,* R. PALLA,* M. MENEGATTI,* S. M. SIBONI,* S. HALIMEH,† B. FAESER,† H. PERGANTOU,‡ H. PLATOKOUKI,‡ P. GIANGRANDE,§ K. PEERLINCK,¶ T. CELKAN,** N. OZDEMIR,** C. BIDLINGMAIER,†† J. INGERSLEV,‡‡ M. GIANSILY-BLAIZOT,§§ J. F. SCHVED,§§ R. GILMORE,¶¶ A. GADISSEUR,*** M. BENEDIK-DOLNIČAR,††† L. KITANOVSKI,††† D. MIKOVIC,‡‡‡ K. M. MUSALLAM* and F. R. ROSENDAAL§§§ ON BEHALF OF THE EUROPEAN NETWORK OF RARE BLEEDING DISORDERS (EN-RBD) GROUP

U.O.S. Dipartimentale per la Diagnosi e la Terapia delle Coagulopatie, A. Bianchi Bonomi Hemophilia and Thrombosis Center, Fondazione I.R.C.C.S. Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Università degli Studi di Milano and Luigi Villa Foundation, Milan, Italy; †MVZ Labor Duisburg GmbH, Duisburg, Germany; ‡Haemophillia Center, Haemostasis Unit, Agia Sofia Children's Hospital, Athens, Greece; §Oxford Haemophilia and Thrombosis Centre, Nuffield Department of Clinical Medicine, University of Oxford, Oxford, UK; ¶Hemofilie Centrum Leuven, Katholieke Universiteit, Leuven, Belgium; **Department of Pediatric Hematology-Oncology, Cerrahpasa Medical Faculty of Istanbul University, Istanbul, Turkey; ††Pediatric Hemophilia and Thrombosis Centre, Dr von Hauner's Children's University Hospital, Munich, Germany; ‡‡Centre for Hemophilia and Thrombosis, Department of Clinical Biochemistry, University Hospital Skejbi, Aarhus, Denmark; §§Hopital Saint Eloi, Montpellier, France; ¶¶National Centre for Hereditary Coagulation Disorders, St James's Hospital, Dublin, Ireland; *Antwerp University Hospital UZA, Edegem, Belgium; †††National Haemophilia Centre, Department of Pediatrics, University Medical Centre, Ljubljana, Slovenia; ‡‡‡Haemostasis Department and Haemophilia Center, Blood Transfusion Institute of Serbia, Belgrade, Serbia; and §§§Department of Thrombosis and Hemostasis and Department of Clinical Epidemiology, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands*

To cite this article: Peyvandi F, Palla R, Menegatti M, Siboni SM, Halimeh S, Faeser B, Pergantou H, Platokouki H, Giangrande P, Peerlinck K, Celkan T, Ozdemir N, Bidlingmaier C, Ingerslev J, Giansily-Blaizot M, Schved JF, Gilmore R, Gadisseur A, Benedik-Dolničar M, Kitanovski L, Mikovic D, Musallam KM, Rosendaal FR, on behalf of the European Network of Rare Bleeding Disorders (EN-RBD) group. Coagulation factor activity and clinical bleeding severity in rare bleeding disorders: results from the European Network of Rare Bleeding Disorders. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 615–21.

Table 2 Number of patients included in the European Network of Rare Bleeding Disorders database by diagnosis

Type of deficiency	<i>n</i> (%)
FVII	224 (38)
FXI	133 (22)
FV	60 (10)
Fibrinogen	46 (8)
FX	45 (8)
FXIII	42 (7)
Combined FV + VIII	20 (3)
FII	6 (1)
FXII	6 (1)
Other combined	10 (2)

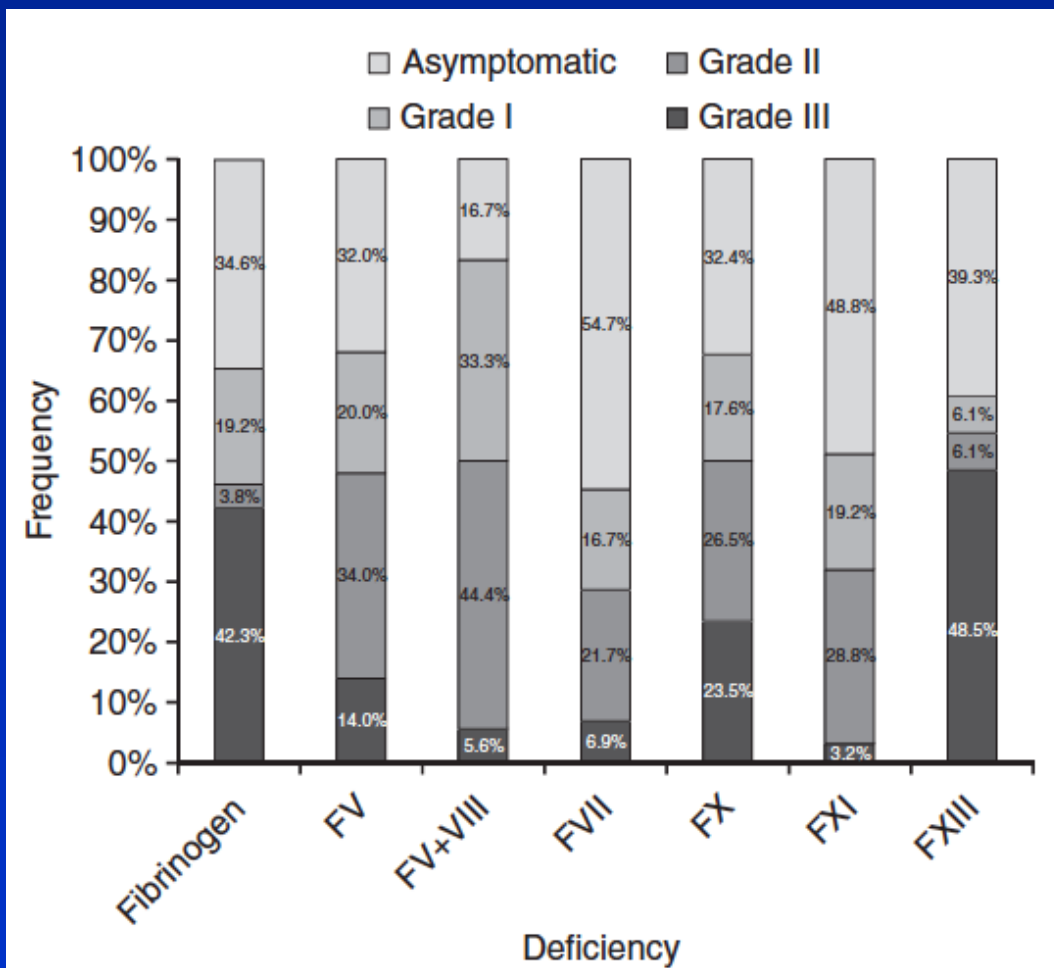


Fig. 1. Distribution of clinical bleeding severity categories within the different rare bleeding disorders.

CHI SONO I PAZIENTI A MAGGIOR RISCHIO EMORRAGICO?

1) PAZIENTI CON DIFETTO COAGULATIVO EMORRAGICO

CONGENITO:

- PIASTRINOPATIE
- MALATTIA DI VON WILLEBRAND
- EMOFILIE
- DIFETTI RARI DELLA COAGULAZIONE

ACQUISITO:

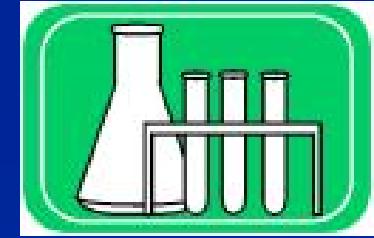
- EMOFILIA ACQUISITA

5) PAZIENTI POLITRAUMATIZZATI

LE COAGULOPATIE EMORRAGICHE ACQUISITE AUTOIMMUNI

- Autoanticorpi specifici che neutralizzano l'attività specifica di un fattore (es. emofilia acquisita)
- Autoanticorpi specifici o aspecifici che formano un complesso immune col fattore umentando la sua clearance dal circolo (es. VWD acquisita)

DIAGNOSI DI LABORATORIO



Sospetto

- paziente senza anamnesi personale o familiare di patologie emorragiche
- prolungamento isolato del aPTT e PT normale



Diagnosi

- aPTT non corretto dal “*mixing test*” (incubazione del plasma del paziente con un volume equivalente di plasma normale a 37° per due ore)

Test di 2 livello

- attività ridotta del FVIII
- presenza inibitori contro il FVIII


GUIDELINES**Management of severe perioperative bleeding***Guidelines from the European Society of Anaesthesiology*

Sibylle A. Kozek-Langenecker, Arash Afshari, Pierre Albaladejo, Cesar Aldecoa Alvarez Santullano, Edoardo De Robertis, Daniela C. Filipescu, Dietmar Fries, Klaus Görlinger, Thorsten Haas, Georgina Imberger, Matthias Jacob, Marcus Lancé, Juan Llau, Sue Mallett, Jens Meier, Niels Rahe-Meyer, Charles Marc Samama, Andrew Smith, Cristina Solomon, Philippe Van der Linden, Anne Juul Wikkelsø, Patrick Wouters and Piet Wyffels



Patients with congenital bleeding disorders

Platelet defects

We suggest referring the patient to a **haematologist** for assessment and planning of the intervention if inherited platelet defects are suspected preoperatively. [2C]

Von Willebrand disease

We suggest that if VWD is suspected preoperatively, the patient be referred to a **haematologist** for assessment and planning of the intervention. [2C]

Patients with congenital bleeding disorders

Hemophilia A and B

We recommend that hemophilia patients should be referred preoperatively to a **haematologist** for assessment/intervention. [1C]

Rare bleeding disorders

We recommend that patients with rare bleeding disorders should be referred preoperatively to a **haematologist** for assessment/intervention. [1C]

CHI SONO I PAZIENTI A MAGGIOR RISCHIO EMORRAGICO?

1) PAZIENTI CON DIFETTO COAGULATIVO EMORRAGICO CONGENITO

2) PAZIENTI IN CORSO DI TRATTAMENTO:

- ANTICOAGULANTE

- ANTIAGGREGANTE

3) PAZIENTI CHE VENGONO SOTTOPOSTI A:

- RIPETUTI INTERVENTI CHIRURGICI

- CHIRURGIA "AORTICA"

- CARDIOCHIRURGIA

- NEUROCHIRURGIA

- PROSTATECTOMIA RADICALE

4) PAZIENTI DIALIZZATI

5) PAZIENTI POLITRAUMATIZZATI

Protocollo AVK

Sintrom, Coumadin, Marcoumar



- 1. Richiedere in urgenza il PT INR**
- 2. Sospendere AVK**

se PT INR > 1.5:

- 3. Somministrare e.v. CCP**

**(Uman Complex o Protromplex TIM3 o Confidex)
(velocità infusione 2 ml/min al massimo)
in 10 minuti secondo il seguente schema:**

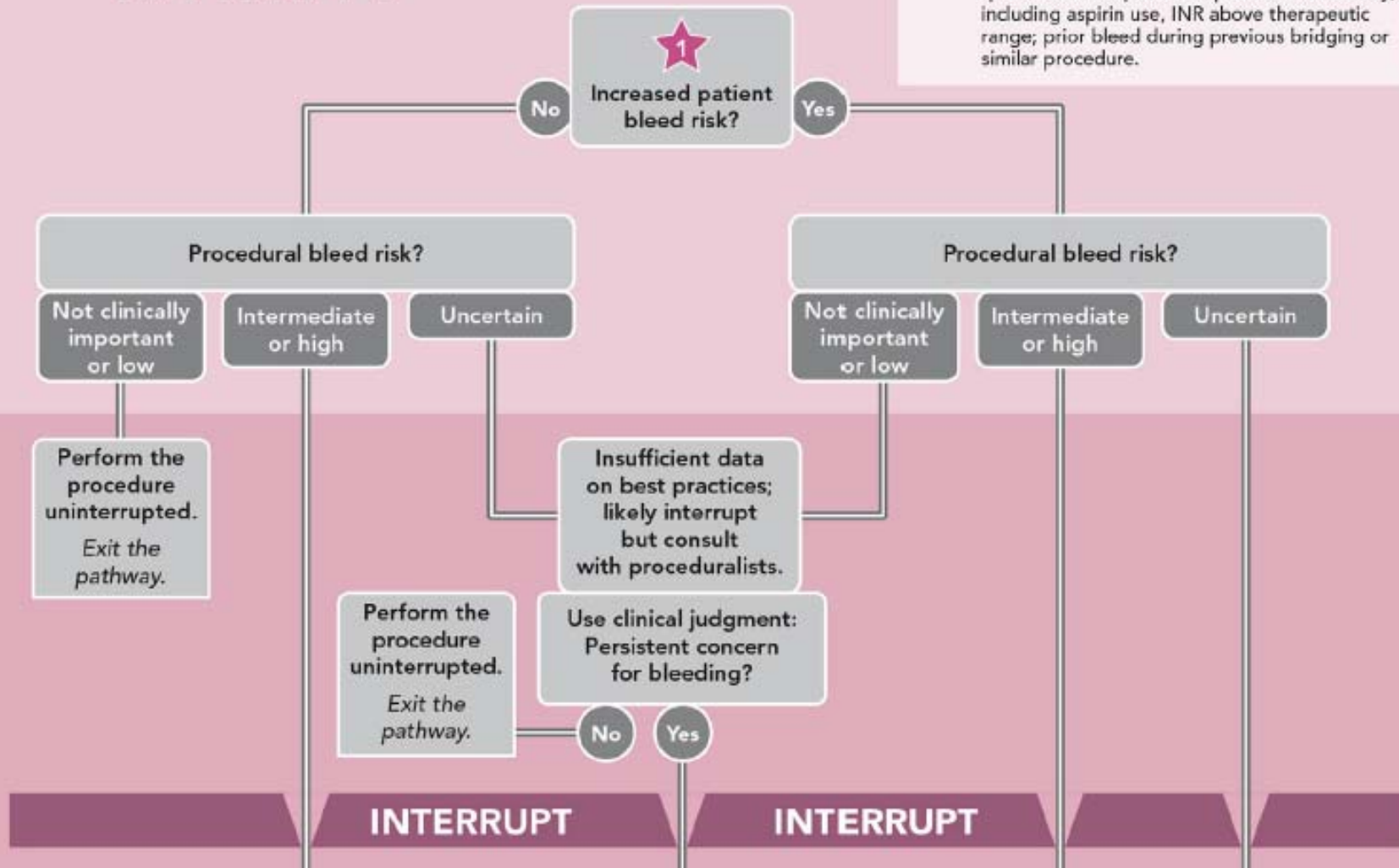
INR 1.5 – 2.0	20 UI/Kg
INR 2.1 – 3.9	30 UI/Kg
INR 4 -5.9	40 UI/Kg
INR > 6.0	50 UI/Kg

WHETHER TO INTERRUPT VKA THERAPY

1 **Assess patient bleed risk checklist**
 Bleed risk considered increased if any 1 of the following: major bleed or ICH <3 months; quantitative or qualitative platelet abnormality, including aspirin use, INR above therapeutic range; prior bleed during previous bridging or similar procedure.

CONSIDERATIONS

GUIDANCE



INTERRUPT

INTERRUPT

CONSIDERATIONS

WHEN TO INTERRUPT

INR measurement 5-7 days prior to procedure?

Supratherapeutic

Goal level
(2.0 to 2.5 or 2.0 to 3.0)

Subtherapeutic

GUIDANCE

Discontinue ≥ 5 days before procedure depending on current INR, time to procedure, and desired INR for procedure; recheck INR 24 hours before procedure.

Discontinue 5 days before procedure depending on current INR, time to procedure and desired INR for procedure; recheck INR 24 hours before procedure.

Discontinue 3-4 days before procedure; recheck INR 24 hours before procedure if a normal INR is desired.

DOAC — direct oral anticoagulant
ICH — intracranial hemorrhage
INR — international normalized ratio
VKA — vitamin K antagonist

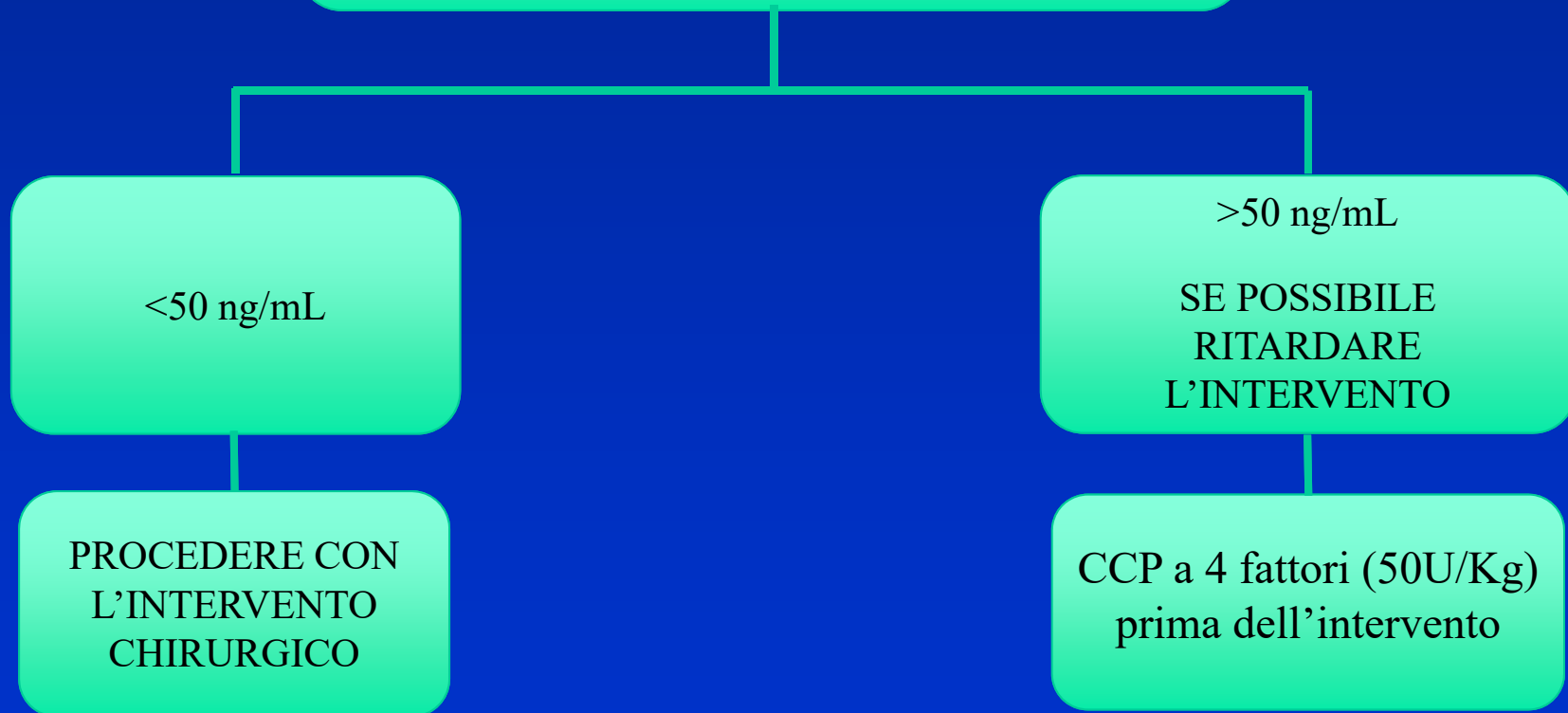
**CONTINUE TO
WHETHER TO BRIDGE**

Chirurgia in urgenza

Sospendere il farmaco e stabilire l'orario dell'ultima assunzione

Eseguire il dosaggio del farmaco

Somministrare carbone vegetale x os se Dabigatran o Rivaroxaban assunti da meno di 2 ore o Apixaban entro 3 ore

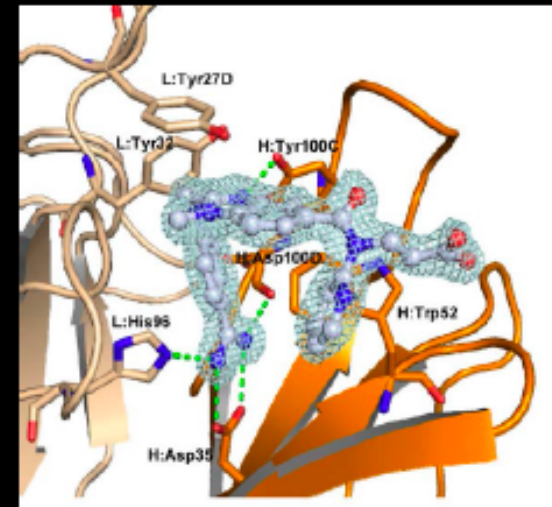


In pzt con concentrazioni di DOACs comprese tra 20 e 50 ng/mL si consiglia somministrazione di CCP a 4 fattori (50U/Kg) prima di interventi ad elevatissimo rischio emorragico (es. NCH)

Idarucizumab (*Praxbind*®)

**Anticorpo monoclonale
con affinità per Dabigatran
350 volte superiore a quella
della trombina**

Emivita breve 45 min circa



Clearance renale

503 pazienti arruolati: 301 (sanguinamneto non controllabile gruppo A) e 202 da sottoporre a chirurgia (gruppo B).

Reverse ottenuto nel 100 % dei casi.

Eventi trombotici: 4.8%; 14 nel gruppo A e 10 nel gruppo B

Pollack Cv jr et al. N Engl J Med 2017; 377:431-41

The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation

	Dabigatran		Apixaban – Edoxaban – Rivaroxaban	
	No important bleeding risk and/or adequate local haemostasis possible: perform at trough level (i.e. 12 h or 24 h after last intake)			
	Low risk	High risk	Low risk	High risk
CrCl ≥ 80 mL/min	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h
CrCl 50–79 mL/min	≥ 36 h	≥ 72 h	≥ 24 h	≥ 48 h
CrCl 30–49 mL/min	≥ 48 h	≥ 96 h	≥ 24 h	≥ 48 h
CrCl 15–29 mL/min	Not indicated	Not indicated	≥ 36 h	≥ 48 h
CrCl < 15 mL/min	No official indication for use			
No bridging with LMWH/UFH				
Resume full dose of NOAC ≥ 24 h post-low bleeding risk interventions and 48 (-72) h post-high-bleeding risk interventions (see also <i>Figure 8</i>)				



ESC

European Society
of Cardiology

European Heart Journal (2018) **39**, 1330–1393

doi:10.1093/eurheartj/ehy136

RISCHIO EMORRAGICO

1 **ELEVATO:** NCH, Chirurgia del Midollo Spinale, Chirurgia orbitaria, biopsia trans-bronchiale, biopsie a cielo coperto, polipectomie, Chirurgia prostatica e vescicale, Chirurgia addominale maggiore "caso per caso"

2 **BASSO MODERATO:** Chirurgia generale, Chirurgia ortopedica, Chirurgia plastica, Biopsie, Endoscopia, Cateterismo vasi, Cardiochirurgia, Ch. ORL, Ch. Urologica

CHI SONO I PAZIENTI A MAGGIOR RISCHIO EMORRAGICO?

1) PAZIENTI CON DIFETTO COAGULATIVO EMORRAGICO CONGENITO

2) PAZIENTI IN CORSO DI TRATTAMENTO:

- ANTICOAGULANTE

- ANTIAGGREGANTE

3) PAZIENTI CHE VENGONO SOTTOPOSTI A:

- RIPETUTI INTERVENTI CHIRURGICI

- CHIRURGIA "AORTICA"

- CARDIOCHIRURGIA

- NEUROCHIRURGIA

- PROSTATECTOMIA RADICALE

4) PAZIENTI DIALIZZATI

5) PAZIENTI POLITRAUMATIZZATI


GUIDELINES**Management of severe perioperative bleeding***Guidelines from the European Society of Anaesthesiology*

Sibylle A. Kozek-Langenecker, Arash Afshari, Pierre Albaladejo, Cesar Aldecoa Alvarez Santullano, Edoardo De Robertis, Daniela C. Filipescu, Dietmar Fries, Klaus Görlinger, Thorsten Haas, Georgina Imberger, Matthias Jacob, Marcus Lancé, Juan Llau, Sue Mallett, Jens Meier, Niels Rahe-Meyer, Charles Marc Samama, Andrew Smith, Cristina Solomon, Philippe Van der Linden, Anne Juul Wikkelsø, Patrick Wouters and Piet Wyffels



We recommend that **ASPIRIN** therapy **SHOULD CONTINUE** perioperatively in most surgical settings, especially cardiac surgery. [1C]

Where aspirin withdrawal is considered, we recommend a time interval of **5 DAYS**. [1C]

CLOPIDOGREL increases perioperative bleeding. In cases of increased bleeding risk, we recommend that it **SHOULD BE WITHDRAWN** for no more than **5 DAYS**. [1C]

PRASUGREL increases perioperative bleeding. In cases of increased bleeding risk, we recommend that it should be withdrawn for no more than **7 DAYS**. [1C]

According to pharmacological characteristics, we suggest that the management of **TICAGRELOR** may be comparable to clopidogrel (i.e. withdrawal interval of **5 DAYS**). [2C]

We suggest that the first postoperative dose of **clopidogrel or prasugrel** should be given no later than **24 h after skin closure**. We also suggest that this first dose should **not be a loading dose**. [2C]

We recommend **postponement of elective surgery following coronary stenting** (at least 6 to 12 weeks for bare metal stent and one year for drug-eluting stents). [1C]

We recommend that a **MULTIDISCIPLINARY TEAM** meeting should decide on the perioperative use of antiplatelet agents in **urgent and semi-urgent surgery**. [1C]

We suggest that urgent or semi-urgent surgery should be performed under aspirin/clopidogrel or aspirin/prasugrel combination therapy if possible, or at least under aspirin alone. [2C]

According to pharmacological characteristics, we suggest that the management of ticagrelor may be comparable to clopidogrel (i.e. withdrawal interval of 5 days). [2C]

**COME IDENTIFICARE I PAZIENTI A
MAGGIOR RISCHIO TROMBOTICO?**

ANAMNESI ED ESAME OBIETTIVO

Molta attenzione deve essere prestata all'anamnesi farmacologica, poiché sempre più aumenta il numero di pazienti in trattamento con antiaggreganti piastrinici o anticoagulanti, con farmaci antinfiammatori e antidepressivi, o con prodotti di erboristeria ad azione antiplastrinica.

Recenti LG (inglesi, australiane e italiane) raccomandano l'uso di questionari strutturati per ridurre il sanguinamento e preservare la riserva ematica individuale, per l'identificazione del paziente a rischio di emorragia e per una potenziale quantificazione del rischio emorragico nei pazienti con coagulopatia congenita.

Per lo screening pre-operatorio, infatti, un questionario standardizzato sull'anamnesi clinica e farmacologica del paziente sembra essere superiore alla valutazione basata solo sui risultati dei comuni test di laboratorio [tempo di protrombina parziale attivato (aPTT), tempo di protrombina/International Normalized Ratio (PT/INR), conta piastrinica].

Il secondo elemento importante è rappresentato dall'esame obiettivo del paziente volto a rilevare eventuali segni di emorragia cutanea (petecchie, ecchimosi, ematomi) che possano suggerire la presenza di patologia epatica, coagulopatia congenita o piastrinopatia.

ESAMI DI LABORATORIO

Sebbene diverse LG raccomandino l'uso dei test standard di laboratorio (aPTT, PT, conta piastrinica) per la definizione del rischio emorragico nella fase pre-operatoria, una revisione sistematica ha dimostrato che i test coagulativi di screening nel periodo pre-operatorio SE NORMALI non sono predittivi di sanguinamento intra- o post-operatorio.

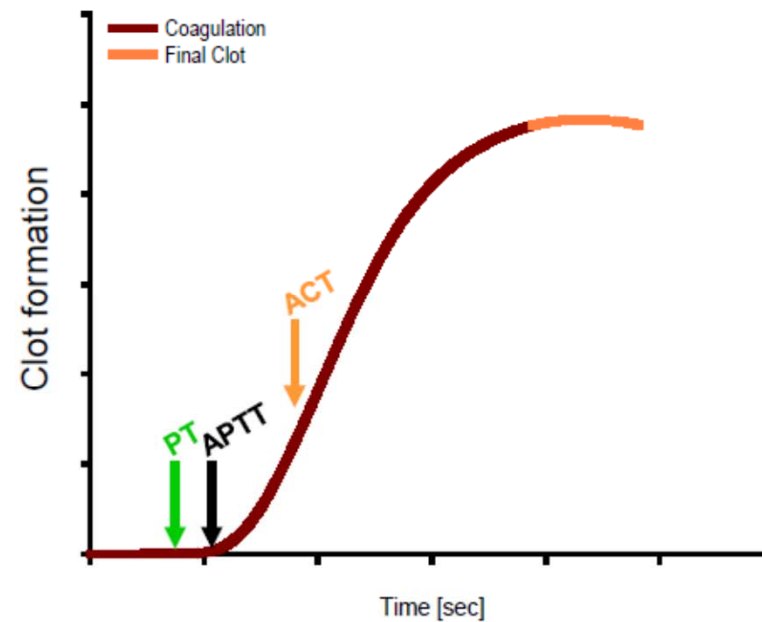
Pertanto, per il loro basso costo e per criteri prudenziali, le LG della Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi (SISET) suggeriscono di eseguire tali test. Bassi livelli plasmatici di fibrinogeno sembrano predittivi di un aumentato rischio emorragico intra-operatorio nella chirurgia cardiaca.

Anche se esistono segnalazioni circa la possibile correlazione di alcuni polimorfismi o mutazioni geniche di fattori connessi con l'emostasi con un aumentato rischio emorragico nel setting della chirurgia, al momento attuale non è possibile attribuire alcun valore predittivo certo ai test genetici.

Plasma Clotting Analyses

Shortcomings

- Traditional plasma coagulation analyses return only information of clot formation start



Main limitations of the routine coagulation tests

- **The number of platelets does not reflect the platelet function**
- **Platelet function does not play a role in coagulation test**
- **No tests explore fibrinolysis**
- **Cannot assess the effect of different conditions on hemostasis:**
 - **hypothermia**
 - **acidosis**
 - **hypocalcemia**

POINT OF CARE (POC)

La determinazione, in fase pre-operatoria, dei test di coagulazione mediante strumentazione diagnostica POC non ha valore predittivo di sanguinamento durante o dopo la chirurgia, mentre il monitoraggio dell'emostasi mediante POC trova, nella fase intra-operatoria, le indicazioni più utili per la valutazione delle cause di emorragia.

La funzionalità piastrinica può essere valutata con l'impiego di vari analizzatori (PFA 100/200, CPA Impact-R, MEA Multiplate, PlateletWorks, VerifyNow), più o meno sensibili ai diversi farmaci antiplastrinici. Tuttavia, per la variabilità e la scarsa standardizzazione dei test per la determinazione della funzione piastrinica, le LG della SISET non ne raccomandano l'esecuzione routinaria prima degli interventi chirurgici. Invece, le LG della Società Europea di Anestesiologia suggeriscono di valutare la funzionalità piastrinica in presenza di anamnesi positiva per emorragie e in caso di alterazione nota della funzionalità piastrinica per patologia congenita o per assunzione di farmaci.

TAKE HOME MESSAGES

Una **corretta gestione** pre-operatoria del rischio emorragico va attuata attraverso appropriati interventi su **fattori acquisiti** (farmaci, malattie) o **congeniti predisponenti al sanguinamento**.

Si raccomanda **un'accurata anamnesi** clinica personale e familiare orientata a rilevare un eventuale rischio emorragico, informazioni sulla terapia farmacologica in atto o sull'assunzione di prodotti da banco o di erboristeria, perché essa è ritenuta più indicativa del rischio di sanguinamento peri-operatorio rispetto alla valutazione isolata dei risultati dei test coagulativi dello screening pre-operatorio.

Si suggerisce l'esecuzione di **conta piastrinica, PT e aPTT** prima di ogni intervento chirurgico o manovra invasiva che comporti un rischio emorragico.

In presenza di anamnesi positiva per emorragia e/o alterazione dei test coagulativi tradizionali si suggerisce di consultare un **esperto di emostasi** per l'eventuale esecuzione della diagnostica delle sindromi emorragiche.



Grazie

*Università di Padova
Teatro Anatomico*

GESTIONE DELLA TRAPIA ANTIAGGREGANTE PIASTRINICA

È noto che i farmaci antinfiammatori non steroidei ciclossigenasi 2 (COX-2) selettivi non sono responsabili di aumentato sanguinamento in interventi di protesi totale di ginocchio (PTG) e di anca e, pertanto, non è richiesta la loro sospensione prima della chirurgia elettiva protesica dell'arto inferiore.

Al contrario, ibuprofene, diclofenac e indometacina aumentano significativamente la perdita ematica nell'intervento di PTG, per cui la loro sospensione è necessaria.

L'aspirina (ASA) e il clopidogrel in monoterapia non richiedono la sospensione prima di un intervento ortopedico urgente né è necessario ritardare l'intervento stesso a causa dell'assunzione di questi farmaci.

Secondo il recente consenso italiano intersocietario l'ASA, se assunta in prevenzione primaria, va sospesa 7 giorni prima degli interventi di artroplastica in elezione, mentre va sospesa al ricovero in caso di interventi per frattura di collo femorale. Se essa è assunta in prevenzione secondaria (in paziente con pregresso episodio cardiovascolare), va continuata anche nel periodo peri-operatorio a un dosaggio di 75-100 mg/die.

Si suggerisce di non sospendere i farmaci antinfiammatori non steroidei COX-2 selettivi prima della chirurgia elettiva protesica dell'arto inferiore [2B].

Si suggerisce di sospendere ibuprofene, diclofenac e indometacina prima della chirurgia elettiva protesica dell'arto inferiore [2B].

Si raccomanda di non sospendere la monoterapia con ASA, se assunta in prevenzione secondaria, prima della chirurgia elettiva protesica dell'arto inferiore [1B].

Ticlopidina e clopidogrel appartengono alla famiglia delle tienopiridine di prima e seconda generazione, rispettivamente; entrambe inibiscono l'attivazione piastrinica ADP-indotta, mediante il legame al recettore P2Y₁₂.

Prasugrel è una tienopiridina di terza generazione, che richiede la conversione a un metabolita attivo prima di legarsi al recettore piastrinico P2Y₁₂. Le tienopiridine hanno attività antiplastrinica molto più potente di quella dell'ASA.

Diversi studi hanno descritto complicanze emorragiche peri-operatorie associate all'uso di clopidogrel e il rischio di sanguinamento può aumentare quando il clopidogrel è combinato con l'ASA. Al momento, non ci sono dati disponibili relativi all'uso di prasugrel nel perioperatorio; l'inibizione piastrinica indotta da questo farmaco perdura almeno 7 giorni.

Ticagrelor, altro agente antiplastrinico, al contrario delle tienopiridine, esercita un'azione diretta sul recettore P2Y₁₂, senza necessità di biotrasformazione da parte del citocromo P450; esso ha una rapida comparsa di azione e l'inibizione piastrinica si riduce al 10% dopo circa 4,5 giorni.

Poiché clopidogrel e prasugrel sono responsabili di sanguinamento peri-operatorio, in caso di aumentato rischio emorragico, nel pre-operatorio si raccomanda di sospenderli 5 e 7 giorni prima dell'intervento, rispettivamente [1C].

Nel pre-operatorio si suggerisce di sospendere il ticagrelor 5 giorni prima dell'intervento [2C].

I pazienti con sindrome coronarica acuta o sottoposti a intervento di angioplastica beneficiano dell'associazione di ASA con altro farmaco antiaggregante (tienopiridina o ticagrelor), anche se questo aumenta il rischio di complicanze emorragiche.

In caso di interventi chirurgici in urgenza o emergenza, si raccomanda che la decisione relativa alla prosecuzione del trattamento con agenti antiplastrinici nel periodo peri-operatorio sia frutto di una valutazione multidisciplinare [1C].

Si suggerisce di procedere all'intervento in urgenza o emergenza mantenendo la doppia antiaggregazione (ASA/clopidogrel; ASA/prasugrel; ASA/ticagrelor) o almeno la sola ASA, qualora il rischio emorragico sia elevato [2C].

Una duplice terapia antiaggregante orale è necessaria per il paziente portatore di stent, nel quale la sospensione di uno o entrambi i farmaci antiaggreganti comporta, specie nei primi mesi dopo la procedura, un rischio significativo di trombosi di stent, evento potenzialmente mortale.

Il crescente numero di procedure di rivascularizzazione coronarica effettuate ogni anno comporta, inevitabilmente, un aumento del numero di pazienti portatori di stent coronarici che devono sottoporsi ad un intervento chirurgico.

La conduzione della terapia antiaggregante in questi pazienti è spesso arbitraria, nonostante una sua corretta gestione sia un elemento cruciale nella prevenzione dell'insorgenza di complicanze ischemicoemorragiche.

Si raccomanda di non procedere a interventi di chirurgia ortopedica elettiva durante i primi tre mesi dall'impianto di stent metallico e durante i primi dodici mesi dall'impianto di stent medicato [1C].

Gestione della terapia anticoagulante

I farmaci antagonisti della vitamina K (AVK) sono impiegati per la profilassi o il trattamento degli eventi tromboembolici, in particolare nei pazienti con sostituzione meccanica di valvola cardiaca, con fibrillazione atriale (FA) o con pregresso tromboembolismo venoso (TEV). La loro sospensione non è sempre indicata e dipende dal tipo e dalla sede di intervento o manovra invasiva da attuare.

Nei pazienti a basso/medio rischio tromboembolico, si suggerisce di sospendere la terapia con AVK 5 giorni prima di interventi di chirurgia protesica elettiva e di impostare la bridging therapy [somministrando eparina a basso peso molecolare (EBPM) a dosaggio profilattico] secondo il seguente schema: ultima dose del farmaco al giorno – 5; prima dose sottocutanea di EBPM per una volta al giorno, a partire dal giorno – 4, se in trattamento con acenocumarolo, a partire dal giorno – 3 se, invece, in trattamento con warfarin [2C].

Nei pazienti ad alto rischio tromboembolico (con FA e CHADS2 * score > 2; con TEV ricorrente trattati per meno di 3 mesi; con sostituzioni valvolari meccaniche) si raccomanda la bridging therapy (somministrando EBPM a dosaggio terapeutico) secondo il seguente schema: ultima dose del farmaco al giorno – 5; prima dose sottocutanea di EBPM per due volte al giorno a partire dal giorno – 4, se in trattamento con acenocumarolo, a partire dal giorno – 3, se in trattamento con warfarin [1C].

Uno studio italiano ha dimostrato l'efficacia e la sicurezza dell'uso di dosi terapeutiche ridotte (65-70 UI/kg per due volte al giorno) in luogo della classica bridging therapy con 100 UI/kg per due volte al giorno.

Si suggerisce di somministrare l'ultima dose di EBPM 12 ore prima dell'intervento e/o della manovra invasiva, salvo quando sia utilizzato il dosaggio anticoagulante pieno, nel qual caso si suggerisce un intervallo di 24 ore [2C].

Rivaroxaban e apixaban sono inibitori orali del fattore X attivato (FXa). Hanno un'emivita di 9-12 ore e di 10-15 ore, rispettivamente; il rivaroxaban è eliminato prevalentemente per via renale (anche se solo per la metà in forma attiva), mentre l'apixaban è escreto in parte per via epatica e in parte per via renale. Entrambi hanno indicazione nella prevenzione del TEV in chirurgia ortopedica maggiore, nella prevenzione delle embolie in pazienti con FA e nella terapia e prevenzione secondaria della trombosi venosa profonda e dell'embolia polmonare¹⁰⁶⁻¹¹³.

Gli atteggiamenti da tenere in occasione di interventi chirurgici in pazienti in trattamento con i nuovi anticoagulanti orali (NAO) sono prevalentemente basati su consensi di esperti, che hanno, tuttavia, prodotto indicazioni contrastanti, soprattutto in relazione all'indicazione e alla durata della bridging therapy con anticoagulanti parenterali, che è stata proposta da alcuni anche per i pazienti in trattamento con NAO. Questa, infatti, è la strategia terapeutica suggerita dalle recenti LG della Società Europea di Anestesiologia⁸⁸. Alcune società scientifiche hanno suggerito indicazioni alla sospensione o meno dei NAO¹¹⁴. Tuttavia, sulla base delle caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche dei NAO sarebbe possibile la sospensione temporanea (a breve termine) di questi farmaci, senza la necessità di ricorrere alla bridging therapy, che esporrebbe invece il paziente ad un più elevato rischio emorragico, come dimostrato da recenti dati di registro¹¹⁵. Per questo motivo, le raccomandazioni e i suggerimenti che seguono si attengono a dati di letteratura e alle recenti LG dell'European Heart Rhythm Association (EHRA), che non contemplano il ricorso alla bridging therapy^{114,116-118}.

della creatinina (ClCr) ≥ 80 mL/minuto] [2C].
Si suggerisce di sospendere i NAO 48 ore prima di procedure chirurgiche in elezione che comportino un alto rischio emorragico, in pazienti con normale funzione renale (ClCr ≥ 80 mL/minuto) [2C].

Per i pazienti con alterata funzione renale, la sospensione dei NAO va graduata in base alla tipologia di farmaco e alla ClCr, come indicato in tabella III in appendice 114.

Si suggerisce di sospendere rivaroxaban e apixaban 36 e 48 ore prima di interventi chirurgici,

rispettivamente, a basso e alto rischio emorragico, in pazienti con ClCr compresa tra 15-30

mL/minuto; di sospendere dabigatran, in caso di interventi chirurgici a basso o alto rischio emorragico, 36 e 72 ore prima, rispettivamente, in pazienti con ClCr compresa tra 50-80

mL/minuto; di sospendere dabigatran, in caso di interventi chirurgici a basso o alto rischio emorragico, 48 e 96 ore prima, rispettivamente, in pazienti con ClCr compresa tra 30-50

[2C].

Nuovi anticoagulanti orali e test di laboratorio
I NAO non richiedono un monitoraggio
routinario dei test di coagulazione; del resto i
test
globali, come il PT e l'aPTT, non sono utili per
una determinazione quantitativa dell'effetto
anticoagulante dei nuovi farmaci e altri test a
valenza quantitativa non sono ancora
disponibili
per l'uso routinario in tutti gli ospedali. Inoltre i
POC utilizzati per la determinazione
dell'INR non dovrebbero essere utilizzati nei
pazienti in trattamento con NAO. Tuttavia, in
situazioni di emergenza (gravi emorragie,
eventi trombotici, interventi chirurgici in
urgenza,
in caso di insufficienza epatica o renale, di
sospetto sovradosaggio o interazione
farmacologica) può essere necessario
quantificare e avere un'idea di massima
dell'effetto
anticoagulante dei NAO tramite i test
coagulativi disponibili; in tali casi è di
fondamentale

possiamo affermare che il PT e i test cromogenici

per il dosaggio dell'attività anti-FXa sono maggiormente influenzati dai farmaci anti-FXa (rivaroxaban, apixaban e edoxaban), mentre l'aPTT, il tempo di trombina (TT) e i test coagulativi e cromogenici all'ecarina [ecarin clotting time (ECT) e ecarin chromogenic assay (ECA)] risentono maggiormente dell'azione dei farmaci inibitori della trombina (dabigatran).

Al momento, la letteratura individua due test di coagulazione per la valutazione dell'effetto anticoagulante degli inibitori diretti della trombina, come il dabigatran: aPTT e tempo di trombina diluito (dTT), le cui alterazioni potrebbero essere indicative di aumentato rischio

emorragico^{119,120}. Tuttavia, mentre l'aPTT può consentire solo una valutazione qualitativa ed

esiste una grande variabilità fra i diversi reagenti presenti in commercio, il dTT è in grado di

fornire una valutazione quantitativa del livello di dabigatran presente in circolo e, considerata

119,120

tuttavia, il crescente utilizzo dei NAO e il conseguente aumento delle esigenze cliniche dei pazienti trattati, dovrebbero determinare un progressivo maggiore utilizzo di queste metodiche diagnostiche nelle diverse realtà ospedaliere.

Non si può formulare alcuna raccomandazione basata sull'evidenza per l'impiego di test di laboratorio nella valutazione pre-operatoria dell'effetto anticoagulante dei NAO.

Gestione del paziente con comorbilità associate ad alterazioni dell'emostasi

Pazienti con malattie sistemiche, metaboliche o endocrine come, ad esempio, il deficit di FX nell'amiloidosi, possono presentare alterazioni dell'emostasi in senso emorragico, analogamente ai pazienti affetti da deficit congeniti^{122,123}. Spesso la strategia di trattamento

per queste coagulopatie rimane incerta.

Si suggerisce che la terapia per i pazienti con alterazioni dell'emostasi associate a malattie sistemiche, metaboliche o endocrine, sia stabilita attraverso una consulenza con un esperto di

perché

esso può favorire il sanguinamento [2C].

Si raccomanda di non sospendere l'estratto di ginkgo biloba, in caso di interventi chirurgici [1B].

Gestione del paziente con disturbi emorragici congeniti

Difetti dell'emostasi primaria

Nell'ambito dei disturbi emorragici congeniti, il deficit ereditario del FvW è sicuramente quello più diffuso, con una prevalenza nella popolazione di 0,6-1,3%^{13,131}. La malattia è dovuta sia alla carenza sia alla disfunzione del FvW ed è classificata in tre tipi: tipo 1 - deficit quantitativo parziale; tipo 2 - deficit qualitativo, del quale si riconoscono quattro varianti: 2A, 2B, 2M, 2N; tipo 3 - deficit totale di FvW. La forma acquisita della malattia di von Willebrand (MvW) è conseguenza di patologie autoimmuni e/o neoplastiche, oppure può avere un substrato farmacologico¹³².

La tendenza emorragica consegue a un'alterata adesione piastrinica per carenza o disfunzione del FvW e/o ridotti livelli di FVIII^{13,131,132}.

Per quanto la diagnosi di laboratorio della

antifibrinolitici,
come adiuvante a trattamenti più specifici, e
l'impiego di trasfusioni piastriniche, solo in
caso
di fallimento di altre terapie [2C].

Nell'ambito dei disturbi dell'emostasi primaria,
la disfunzione piastrinica o piastrinopatia,
rappresenta una sfida per la diagnosi. Non
sembra esistere correlazione tra la gravità del
sanguinamento, l'entità della disfunzione
FvW/piastrine e i test diagnostici di laboratorio,
tanto che i difetti funzionali piastrinici
costituiscono un fattore di rischio, piuttosto che
una
causa inequivocabile di emorragia.

Nei pazienti con difetti dell'emostasi primaria,
non si può raccomandare l'impiego dei test
di valutazione della funzionalità piastrinica
mediante PFA 100/200, per la scarsa sensibilità
dei test e la presenza di falsi positivi e falsi
negativi¹⁴¹⁻¹⁴³.

I disordini piastrinici più comuni e meno severi
rispondono bene alla desmopressina, che
riduce il tempo di sanguinamento, sia se usata
in profilassi sia per il trattamento di un

quei pazienti con tromboastenia di Glanzmann che hanno anticorpi anti-GPIIb/IIIa o HLA o hanno sviluppato refrattarietà alla trasfusione di piastrine^{149,150}.

Quando impiegato, il rFVIIa dovrebbe essere somministrato alla dose di 90 µg/kg, immediatamente prima dell'intervento, da ripetere ogni 2 ore per le prime 12 ore e, successivamente, ogni 3-4 ore, fino a scomparsa del rischio emorragico¹⁵¹.

Tuttavia, non esiste un dosaggio del rFVIIa universalmente accettato e definito nei vari campi di impiego. Il rFVIIa non trova indicazioni in altre forme di piastrinopatia, per le quali è pertanto necessario il ricorso alle trasfusioni piastriniche.

Si raccomanda di considerare l'impiego del rFVIIa nei pazienti con tromboastenia di Glanzmann da sottoporre a interventi chirurgici [1C].

Prima di una chirurgia maggiore in elezione in pazienti con tromboastenia di Glanzmann o sindrome di Bernard-Soulier, si suggerisce il ricorso alla trasfusione di concentrati piastrinici quando le altre opzioni terapeutiche, compreso il rFVIIa, non garantiscono efficacia terapeutica^{142,145}.

Si suggerisce di somministrare le prime dosi di piastrine immediatamente prima dell'intervento e ulteriori dosi successivamente, in base alle necessità cliniche [2C].

In caso di interventi in urgenza potranno essere somministrati concentrati piastrinici da una sola unità, pur nella consapevolezza di un elevato rischio di alloimmunizzazione e di successive limitazioni di risposta a questa terapia¹⁴⁵.

Le piastrinopenie ereditarie sono assimilate per il trattamento ai disturbi piastrinici moderati in assenza di disfunzione piastrinica, dovrebbero essere trattate sulla base della conta piastrinica. Le LG sulle trasfusioni piastriniche suggeriscono una soglia di 50×10^9 piastrine/µL per interventi di chirurgia maggiore o manovre invasive¹⁵²⁻¹⁵⁵ [biopsia epatica, laparotomia, puntura lombare diagnostica, inserzione di cateteri venosi centrali (per l'ultima procedura recenti linee guida nord americane suggeriscono una soglia di $20 \times$

forme di emofilia si classificano come lieve, moderata e grave, sulla base del dosaggio di FVIII e FIX.

Nelle forme gravi di emofilia, la terapia sostitutiva può indurre la comparsa di anticorpi anti-

FVIII o FIX, noti come “inibitori”, che rappresentano un’ulteriore criticità e comportano

strategie terapeutiche diverse.

Autoanticorpi anti-FVIII caratterizzano invece un disordine emorragico noto come emofilia

acquisita: una condizione rara, con predisposizione a manifestazioni emorragiche potenzialmente pericolose. Essa è usualmente associata a neoplasie, malattie autoimmuni,

farmaci o gravidanza.

La terapia dell’emofilia è sostanzialmente una terapia sostitutiva con concentrati di fattore

carente (FVIII o FIX), plasmaderivati o ricombinanti.

L’EA lieve può essere trattata anche con desmopressina e TXA, in sostituzione dei concentrati di fattore carente di cui sopra.

Nonostante l’ampia variabilità nei dosaggi dei concentrati impiegati per la profilassi o il

trattamento delle emorragie, in caso di interventi chirurgici, la World Federation of Haemophilia raccomanda livelli del fattore carente in fase pre-operatoria pari a 80-100%¹⁵⁶;

essa raccomanda anche di mantenere questi livelli nel post-operatorio intorno al 60-
80%.

Europa molti centri per l'emofilia usano la profilassi antitrombotica farmacologica dopo chirurgia ortopedica¹⁶³.

Per la gestione dei pazienti emofilici da sottoporre a interventi di chirurgia maggiore, si suggerisce la tromboprofilassi individualizzata nel peri-operatorio [2C].

La carenza congenita dei fattori della coagulazione diversi dal FVIII e FIX è molto rara e ha

una prevalenza tra 1:500.000 e 1:2.000.000¹⁶⁴; la carenza autosomica dominante di FXI ha

una prevalenza pari a 1:30.000 ma la più comune fra tutte è la carenza del FVII.

I livelli di evidenza sul trattamento di questi difetti sono bassi (studi descrittivi e opinione di esperti) e i dati sulla terapia profilattica pre-operatoria scarsi.

Nel deficit di FVII, in occasione di intervento chirurgico maggiore, la soglia proposta per la

terapia sostitutiva con concentrato di FVII è il 10% del livello plasmatico normale¹⁶⁴⁻¹⁶⁶. Oltre

questo livello la terapia sostitutiva non sembra essere necessaria, come dimostrato in un'analisi retrospettiva di procedure chirurgiche condotte senza effettuarla e durante le quali

la frequenza degli eventi emorragici era pari al 15%¹⁶⁷.

Il rFVIIa è il trattamento di scelta per il deficit congenito di FVII; se questo non è disponibile,

il concentrato plasmatico di FVII è preferito rispetto all'impiego dei CCP, a causa del loro

rischio trombotico.

Il plasma fresco congelato, preferibilmente virus-inattivato di produzione industriale, è l'unica opzione terapeutica in caso di carenza congenita di FV e FXI164. Esiste in commercio un concentrato plasmaderivato di FXI ma, attualmente, esso non è disponibile in Italia.

Pazienti con deficit di FXI e inibitori sono stati trattati con successo, in occasione di intervento chirurgico, con basse dosi di rFVIIa (33-47 μ g/kg)¹⁶⁸; anche la somministrazione contemporanea di TXA si è dimostrata efficace nel controllare il sanguinamento¹⁶⁴.

I CCP sono i concentrati di riferimento per i deficit di FII e FX, per i quali non sono disponibili concentrati specifici^{164,169,170}.

Nei pazienti con altri deficit rari dei fattori della coagulazione non si può formulare alcuna raccomandazione basata sull'evidenza per l'impiego nel peroperatorio di rFVIIa, desmopressina o TXA.

Gestione del paziente con piastrinopenia acquisita

Nei pazienti con piastrinopenie acquisite, per ridurre il rischio di sanguinamento correlato a interventi di chirurgia maggiore o manovre invasive, si suggerisce una soglia di 50×10^9


GUIDELINES**Management of severe perioperative bleeding***Guidelines from the European Society of Anaesthesiology*

Sibylle A. Kozek-Langenecker, Arash Afshari, Pierre Albaladejo, Cesar Aldecoa Alvarez Santullano, Edoardo De Robertis, Daniela C. Filipescu, Dietmar Fries, Klaus Görlinger, Thorsten Haas, Georgina Imberger, Matthias Jacob, Marcus Lancé, Juan Llau, Sue Mallett, Jens Meier, Niels Rahe-Meyer, Charles Marc Samama, Andrew Smith, Cristina Solomon, Philippe Van der Linden, Anne Juul Wikkelsø, Patrick Wouters and Piet Wyffels



Evaluation of coagulation status

We recommend the use of a structured patient interview or questionnaire before surgery or invasive procedures, which considers clinical and family bleeding history and detailed information on the patient's medication. 1C

We recommend the use of standardised questionnaires on bleeding and drug history as preferable to the routine use of conventional coagulation screening tests such as aPTT, PT and platelet count in elective surgery. 1C

We recommend the application of transfusion algorithms incorporating predefined intervention triggers to guide haemostatic intervention during intraoperative bleeding. 1B

We recommend the application of transfusion algorithms incorporating predefined intervention triggers based on point-of-care (POC) coagulation monitoring assays to guide haemostatic intervention during cardiovascular surgery. 1C

We recommend that aspirin therapy should continue perioperatively in most surgical settings, especially cardiac surgery. 1C

Where aspirin withdrawal is considered, we recommend a time interval of 5 days. 1C

Clopidogrel increases perioperative bleeding. In cases of increased bleeding risk, we recommend that it should be withdrawn for no more than 5 days. 1C

Prasugrel increases perioperative bleeding. In cases of increased bleeding risk, we recommend that it should be withdrawn for no more than 7 days. 1C

We recommend that antiplatelet agent therapy should resume as soon as possible postoperatively to prevent platelet activation. 1C

We suggest that the first postoperative dose of clopidogrel or prasugrel should be given no later than 24 h after skin closure. We also suggest that this first dose should not be a loading dose. 2C

We recommend postponement of elective surgery following coronary stenting (at least 6 to 12 weeks for bare metal stent and one year for drug-eluting stents). 1C

We recommend that a multidisciplinary team meeting should decide on the perioperative use of antiplatelet agents in urgent and semi-urgent surgery. 1C

We suggest that urgent or semi-urgent surgery should be performed under aspirin/clopidogrel or aspirin/prasugrel combination therapy if possible, or at least under aspirin alone. 2C

According to pharmacological characteristics, we suggest that the management of ticagrelor may be comparable to clopidogrel (i.e. withdrawal interval of 5 days). 2C

Vitamin K antagonists

We recommend that vitamin K antagonists (VKAs) should not be interrupted for skin surgery, dental and other oral procedures, gastric and colonic endoscopies (even if biopsy is scheduled, but not polypectomy), nor for most ophthalmic surgery (mainly anterior chamber, e.g. cataract), although vitreoretinal surgery is sometimes performed in VKA treated patients. 1C

We recommend that for low-risk patients (e.g. atrial fibrillation patients with CHADS2 score 2, patients treated for > 3 months for a non-recurrent VTE) undergoing procedures requiring INR <1.5, VKA should be stopped 5 days before surgery. No bridging therapy is needed. Measure INR on the day before surgery and give 5mg oral vitamin K if INR exceeds 1.5. 1C

We recommend bridging therapy for high-risk patients (e.g. atrial fibrillation patients with a CHADS2 score > 2, patients with recurrent VTE treated for <3 months, patients with a mechanical valve). Day 5: last VKA dose; Day 4: no heparin; Days 3 and 2: therapeutic subcutaneous LMWH twice daily or subcutaneous UFH twice or thrice daily; Day 1: hospitalisation and INR measurement; Day 0: surgery. 1C

We recommend that for groups 1 and 2 above, VKAs should be restarted during the evening after the procedure. Subcutaneous LMWH should be given postoperatively until the target INR is observed in two measurements. 1C

We recommend that for group 3 above, heparin (UFH or LMWH) should be resumed 6–48 h after the procedure. VKA can restart when surgical haemostasis is achieved. 1C

We recommend that, in VKA treated patients undergoing an emergency procedure or developing a bleeding complication, PCC (25 IU FIX kg⁻¹) should be given. 1B

We recommend to assess creatinine clearance in patients receiving NOAs and being scheduled for surgery. 1B

We suggest that new oral anticoagulant agents (NOAs) should not be interrupted for skin surgery, dental and other oral procedures, gastric and colonic endoscopies (even if biopsy is scheduled, but not polypectomy), nor for most ophthalmic surgery, (mainly anterior chamber, e.g. cataract), although vitreoretinal surgery is sometimes performed in NOA treated patients. 2C

We recommend that for low-risk patients (e.g. atrial fibrillation patients with CHADS2 score 2, patients treated for > 3 months for a non-recurrent VTE) undergoing procedures requiring normal coagulation (normal diluted thrombin time or normal specific anti-FXa level), NOAs can be stopped 5 days before surgery. No bridging is needed. 1C

In patients treated with rivaroxaban, apixaban, edoxaban and in patients treated with dabigatran in which creatinine clearance is higher than 50 ml/min, we suggest bridging therapy for high-risk patients (e.g. atrial fibrillation patients with a CHADS2 score > 2, patients with recurrent VTE treated for < 3 months). Day 5: last NOA dose; Day 4: no heparin; Day 3: therapeutic dose of LMWH or UFH; Day 2: subcutaneous LMWH or UFH; Day 1: last injection of subcutaneous LMWH (in the morning, i.e. 24 h before the procedure) or subcutaneous UFH twice daily (i.e. last dose 12 h before the procedure), hospitalisation and measurement of diluted thrombin time or specific anti-FXa; Day 0: surgery. 2C

In patients treated with dabigatran with a creatinine clearance between 30 and 50 ml/min, we suggest to stop NOAs 5 days before surgery with no bridging. 2C

We suggest that for groups 2 and 3, heparin (UFH or LMWH) should be restarted 6–72 h after the procedure, taking the bleeding risk into account. NOAs may be resumed when surgical bleeding risk is under control. 2C

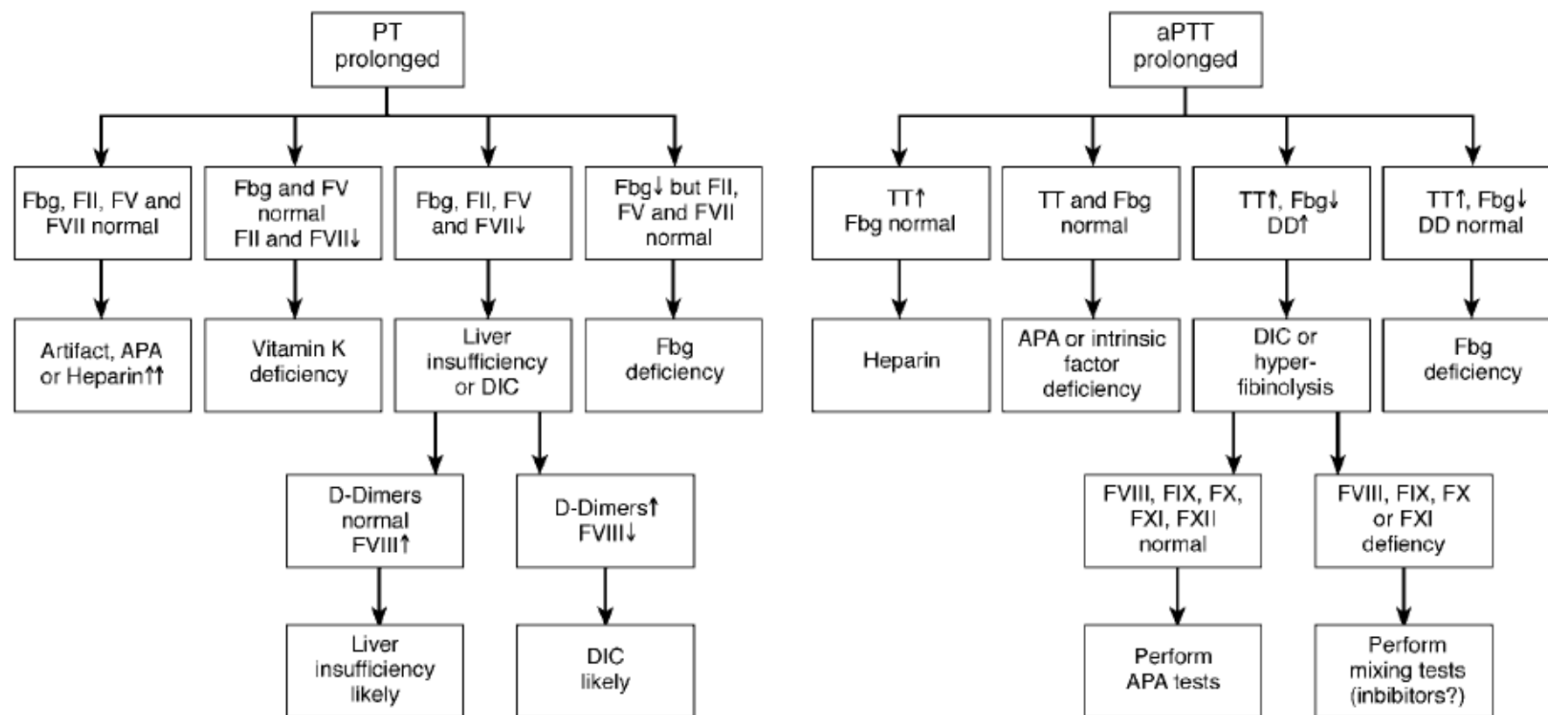


Fig 2 Laboratory evaluation of a prolonged prothrombin time (PT) and activated partial thromboplastin time (aPTT). Antiphospholipid antibody (APA) tests, as mentioned in the aPTT tree, may include lupus anticoagulants, anticardiolipin antibodies and anti- β_2 -GPI antibodies. Clotting mixing tests are performed to detect acquired neutralizing antibodies (inhibitors) to single coagulation factors. DD=D-dimers; DIC=disseminated intravascular coagulation; Fbg=fibrinogen; TT=thrombin time.