

Periendoscopic management of direct oral anticoagulants: a prospective cohort study

Radaelli F, Fuccio L, Paggi S, Hassan C, Repici A, Rondonotti E, Semeraro R, Di Leo M, Anderloni A, Amato A, Trovato C, Bravi I, Buda A, de Bellis M, D'Angelo V, Segato S, Tarantino O, Musso A, Fasoli R, Frazzoni L, Liverani E, Fabbri C, Di Giulio E, Esposito G, Pigò F, Iannone A, Dentali F; Bowell Group. Gut. 2018 Jul 31. pii: gutjnl-2018-316385. doi: 10.1136/gutjnl-2018-316385.

I farmaci anticoagulanti orali ad azione diretta (DOAC), Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban, sono sempre più utilizzati nella pratica clinica, in sostituzione del Warfarin, per la prevenzione delle complicanze tromboemboliche in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare (nv-AF), e per la prevenzione e trattamento del tromboembolismo venoso [1-3].

I DOAC sono caratterizzati da un rapido onset ed offset d'azione, una breve emivita ed un effetto anticoagulante prevedibile ad un dosaggio fisso. Tuttavia i test di laboratorio, come il tempo di protrombina e il tempo di tromboplastina parziale attivata, hanno una sensibilità inadeguata per la valutazione quantitativa dell'attività anticoagulante del DOAC.

Si stima che, annualmente, circa il 10-15% dei pazienti in terapia con DOAC necessiti di una sospensione temporanea del farmaco per l'esecuzione di procedure chirurgiche o altre procedure invasive[4].

Le linee guida recentemente pubblicate dalle società scientifiche europee British Society of Gastroenterology (BSG) ed European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), dall' American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) e dalle società scientifiche asiatiche APAGE/APSDE, riguardo la gestione periendoscopica dei DOAC presentano raccomandazioni in parte discordanti.

Lo scopo dello studio prospettico, multicentrico di Radaelli et al, è stato quello di valutare gli eventi avversi associati alle differenti strategie di gestione periendoscopica della terapia con DOAC in pazienti che dovevano essere sottoposti ad esami endoscopici, e valutare l'efficacia e la sicurezza delle raccomandazioni dell' ESGE/BSG sulla gestione periendoscopica dei DOAC (Tabella 1).

Nello studio sono stati consecutivamente arruolati 529 pazienti sottoposti a procedure endoscopiche a basso rischio (61,8%) o ad alto rischio (38,2). La sospensione e reintroduzione del farmaco è stata gestita in accordo con le linee guida europee (ESGE/BSG) in 222 pazienti (42%) riguardo alla sospensione, e 324 pazienti (61%) riguardo la reintroduzione.

Tabella 1: Gestione periendoscopica dei DOAC in accordo con le linee guida BSG/ESGE

	Procedure a basso rischio		Procedure ad alto rischio	
	Timing ultima dose prima dell'esame	Timing della prima dose prima dell'esame	Timing ultima dose prima dell'esame	Timing della prima dose prima dell'esame
Dabigatran etexilate (CrCl>50mL/min)	Sera del giorno -1	Sera del giorno dell'esame	Mattina del giorno -2 o sera del giorno -3	Giorno +2 *
Dabigatran etexilate (CrCl 30-50mL/min)	Sera del giorno -1	Sera del giorno dell'esame	Mattina del giorno -3 o sera del giorno -4	Giorno +2 *
Apixaban	Sera del giorno -1	Sera del giorno dell'esame	Mattina del giorno -2 o sera del giorno -3	Giorno +2 *
Rivaroxaban	Giorno -1	Stesso giorno dell'esame	Giorno -3	Giorno +2 *
Edoxaban	Giorno -1	Stesso giorno dell'esame	Giorno -3	Giorno +2 *

CrCl = clearance della creatinina; * Giorno +3, a discrezione dell'endoscopista, per procedure ad elevato rischio emorragico (EMR, ESD).

L'outcome primario dello studio è stato quello di valutare l'incidenza dell'evento sanguinamento maggiore e del sanguinamento non maggiore clinicamente rilevante (CRNMB), che si verifica o durante l'endoscopia (sanguinamento intraprocedurale) o entro i 30gg dalla procedura (sanguinamento tardivo). Outcome secondario era l'incidenza di eventi tromboembolici arteriali e venosi.

In totale sono stati registrati 45 eventi emorragici e 2 eventi tromboembolici, entrambi rappresentati da attacchi ischemici transitori.

L'incidenza degli eventi emorragici è stata del 1.8% (95% CI, 0.7%- 4%) e del 19.3% (95%CI, 14.1%-25.4%) nelle procedure a basso ed alto rischio, rispettivamente.

L'analisi degli eventi emorragici in relazione al timing di sospensione dell'anticoagulante, per le procedure a basso rischio emorragico, ha mostrato un rischio del 5.2% di sanguinamento intraprocedurale, a seguito di esecuzione di biopsie, nei pazienti che non avevano interrotto l'assunzione della terapia anticoagulante la giornata dell'esame. Nei pazienti in cui erano state applicate le raccomandazioni ESGE/BSG, con assunzione dell'ultima dose del farmaco il giorno antecedente l'esame endoscopico, si è registrato un rischio di sanguinamento intraprocedurale del 1,7%.

Per le procedure ad alto rischio, l'incidenza degli eventi emorragici intraprocedurali, in caso di sospensione dell'anticoagulante in accordo con le linee guida ESGE/BSG (ultima assunzione del farmaco 48 ore prima della procedura), è risultata essere sovrapponibile a quella registrata nei pazienti con una più precoce sospensione dell'anticoagulante (10.3% vs.10.8%, $p=0.99$), ma inferiore rispetto quella registrata nei pazienti con sospensione più tardiva (10.3% vs. 25%, $p=0.07$).

Per quanto riguarda i sanguinamenti tardivi, influenzati dalla ripresa dell'anticoagulante, l'incidenza è apparsa simile nei pazienti che hanno reintrodotta l'anticoagulante secondo le linee guida ESGE/BSG e in quelli che hanno invece ritardato la reintroduzione oltre 48-72 ore (6.6%vs.7.7%). Invece l'incidenza di sanguinamento tardivo è risultata essere circa il doppio nei pazienti che hanno anticipato la reintroduzione (14.4%vs.6.6) del farmaco rispetto alle linee guida ESGE/BSG.

Inoltre si è valutato il rischio di sanguinamento nei pazienti che dovevano sottoporsi a procedure endoscopiche ad alto rischio e ricevevano terapia bridging con eparina a basso peso molecolare (EBPM). In totale si sono verificati 4 sanguinamenti intraprocedurali (4/18; 22,8%) e 4 sanguinamenti tardivi (4/15; 26,7%).

Ciò mostra un rischio di sanguinamento significativamente maggiore, sia intraprocedurale che tardivo, in pazienti che hanno ricevuto terapia bridging con EBPM.

In conclusione i risultati dello studio suggeriscono che pazienti in trattamento con DOAC, che devono essere sottoposti ad esami endoscopici invasivi, hanno un rischio molto basso di sviluppare un evento tromboembolico. Inoltre in relazione al rischio di sanguinamento intraprocedurale, si è visto come vi sia un rischio considerevole di sanguinamento in corso di biopsie nei pazienti che non avevano sospeso la terapia anticoagulante la giornata dell'esame, rispetto a quelli che avevano sospeso la terapia anticoagulante secondo le linee guida ESGE/BSG.

Quindi la breve sospensione temporanea del DOAC, secondo le linee guida ESGE/BSG, sembra essere una strategia sicura ed efficace, sia nella riduzione del rischio di sanguinamento, sia nella riduzione del rischio tromboembolico.

Per quanto riguarda il rischio di sanguinamento tardivo, questo è risultato essere strettamente correlato con la tempistica di ripresa della terapia anticoagulante. Infatti si è visto che una ripresa in anticipo della terapia, rispetto alle raccomandazioni ESGE/BSG, risulta essere correlata con aumento del rischio di sanguinamento. Inoltre una ripresa tardiva della terapia non risultava essere correlata con una riduzione del rischio di sanguinamento tardivo.

Infine lo studio mostra come vi sia un aumentato rischio di sanguinamento nei pazienti che avevano eseguito terapia bridging con EBPM, rispetto a quelli non sottoposti a tale strategia terapeutica. Quindi, nel contesto della gestione periprocedurale dei DOAC, non sembra essere necessaria la terapia bridging [5].

Bibliografia

1. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a metaanalysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383:955–62.
2. López-López JA, Sterne JAC, Thom HHZ, et al. Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis. *BMJ* 2017;359:j5058.
3. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin-K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: Executive summary. *Eur Heart J* 2017;38:2137–49.
4. Douxfils J, Ageno W, Samama CM, et al. Laboratory testing in patients treated with direct oral anticoagulants: a practical guide for clinicians. *J Thromb Haemost* 2018;16:209–19.
5. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, et al. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2015;373:823–33.