

Il paziente in NOAC deve sottoporsi a colonscopia per SOF+

Francesca Rogai

PROBLEMA CLINICO

L'endoscopista si trova quotidianamente ad eseguire procedure endoscopiche su pazienti con comorbidità tali da richiedere l'assunzione di terapie anticoagulanti ed antiaggreganti per la prevenzione ed il trattamento del tromboembolismo venoso ed arterioso. Recentemente sono stati introdotti nuovi farmaci anticoagulanti (NOAC), che hanno un meccanismo d'azione diverso rispetto ai dicumarolici.

Discutiamo il caso di un uomo di 60 anni, affetto da ipertensione arteriosa e fibrillazione atriale non valvolare e basso rischio tromboembolico (CHADS2 = 1) in terapia con dabigatran 150 mg cp x2/die, che esegue la ricerca del sangue occulto con risultato positivo e deve quindi eseguire colonscopia.

DIMENSIONE DEL PROBLEMA

È stato stimato che in corso di colonscopia di screening venga diagnosticato almeno un adenoma in circa il 40% dei pazienti. Per tale motivo, molto spesso la colonscopia da diagnostica diventa operativa, con necessità di eseguire una polipectomia o mucosectomia. L'emorragia post-polipectomia è una complicanza relativamente frequente, con un'incidenza del 2.8%, per quanto riguarda gli eventi immediati, e dello 0.6% per quanto riguarda quelli tardivi (2-14 giorni dopo la procedura). Un recente studio retrospettivo, eseguito su un'ampia casistica (15.553 polipectomie), ha identificato quali siano i fattori di rischio principali per emorragia post-polipectomia. Tra questi è stata individuata l'assunzione recente di anticoagulanti, oltre a dimensioni dei polipi >10 mm, tipologia istologica, localizzazione nel colon destro e presenza di ipertensione arteriosa.

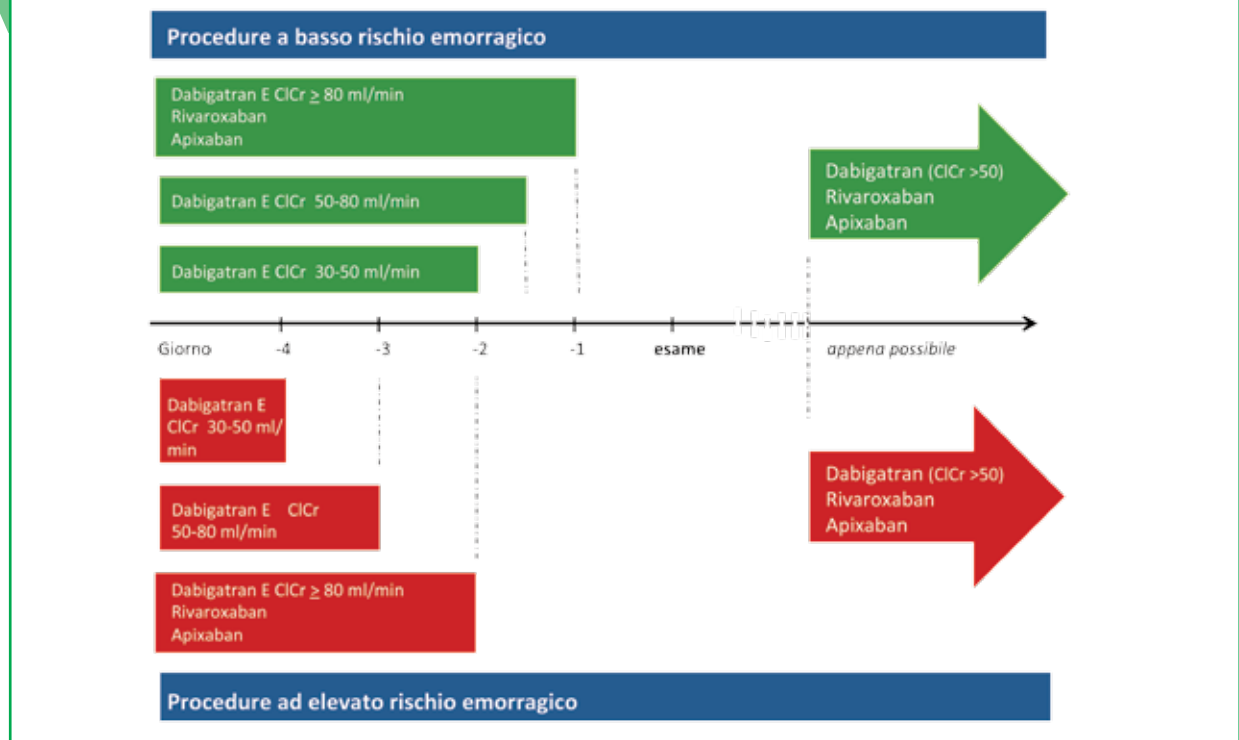
Attualmente circa 600.000 pazienti in Italia assumono dicumarolici ed è stimato che circa un ulteriore 7-10% assuma terapia con NOAC. Studi di analisi decisionale nel setting della colonscopia di screening hanno dimostrato che, vista la prevalenza di polipi in tale contesto, l'approccio più costo-efficace (1) è rappresentato dalla sospensione dei dicumarolici cinque giorni prima della procedura (con eventuale bridging therapy con eparina a basso peso molecolare), così che non venga pregiudicata un'eventuale polipectomia e non sia necessaria la ripetizione dell'esame operativo.

I nuovi anticoagulanti orali (NOAC) quali dabigatran (Pradaxa 150 mg cp), rivaroxaban (Xarelto 20 mg cp), apixaban (Eliquis 2.5 mg cp) ed edoxaban (Lixiana 60 mg cp) hanno indicazioni simili, ma meccanismo d'azione diverso rispetto ai classici anticoagulanti. Attualmente in Italia trovano indicazione per la terapia della fibrillazione atriale non valvolare con almeno un fattore di rischio trombotico (dabigatran, rivaroxaban, apixaban), per la profilassi del tromboembolismo venoso durante interventi di protesica ortopedica (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) e per la terapia del tromboembolismo venoso e profilassi delle recidive (rivaroxaban, apixaban). L'edoxaban è attualmente in corso di valutazione dall'EMA, e pertanto non ha ancora ottenuto licenza di prescrizione in Italia. È stato stimato che, a 2 anni dall'inizio delle terapie con NOAC, circa il 20-25% dei pazienti debba temporaneamente interrompere per sottoporsi a procedure diagnostiche invasive o chirurgiche (2). Attualmente non esistono linee guida nazionali o europee sul timing di sospensione ed assunzione postuma dei NOAC in caso di procedure endoscopiche.

NOAC: MECCANISMO D'AZIONE

I NOAC, a differenza degli antagonisti della vitamina K, agiscono attraverso una inibizione diretta della trombina (dabigatran) o del fattore Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban). I vantaggi che li caratterizzano, rispetto ai routinari anticoagulanti orali, sono molteplici, tra cui un'azione più

Figura 1 Tempi di sospensione e ripresa dei NOAC per procedure endoscopiche a basso ed elevato rischio emorragico



rapida (1-3 h dall'assunzione), minore interazione con altri farmaci e con la dieta, dose fissa e di conseguenza non necessità di monitoraggio costante con test coagulativi, minore incidenza di emorragie cerebrali. Esistono invece dati discordanti sul rischio di emorragie gastroenteriche; infatti gli studi registrativi di dabigatran (3) e rivaroxaban (4) hanno documentato rischi maggiori rispetto al warfarin, mentre non è stato dimostrato un rischio incrementale per apixaban. Una recente meta-analisi di 12 RCT di fase III non ha dimostrato differenze nell'incidenza di eventi emorragici gastrointestinali maggiori tra NOAC e warfarin (5). I NOAC sono eliminati dal rene in maniera variabile dal 27% (apixaban) all'80% (dabigatran), per cui è necessario un adeguamento della posologia in caso di insufficienza renale e sono controindicati negli stadi avanzati; è inoltre raccomandabile un monitoraggio della funzione renale durante il loro utilizzo. Non sono ad oggi disponibili trattamenti antagonisti in grado di inattivare in modo rapido ed efficace l'effetto dei NOAC, anche se sono in corso studi ex vivo e su volontari sani sull'efficacia di antidoti farmacologici. Pertanto, in caso di complicanze emorragiche, data la breve emivita di questi farmaci, il tempo rappresenta il migliore antidoto per i NOAC, insieme alle misure di supporto emodinamico. Inoltre, sebbene i dati della letteratura siano fino ad ora limitati, nelle emorragie severe può avere

un ruolo la somministrazione complessi protrombinici e fattore VII attivato, sia per contrastare l'attività di rivaroxaban ed apixaban che di dabigatran.

GESTIONE DEI NOAC IN CASO DI PROCEDURE INTERVENTISTICHE

Se il paziente in terapia con NOAC deve sottoporsi a procedure diagnostiche e interventistiche, come nel caso in questione, il timing di sospensione del farmaco deve essere deciso in base al rischio emorragico della procedura ed in base alla funzionalità renale del paziente. Si identificano infatti procedure con nullo, basso o elevato rischio emorragico (**tabella 1**). L'endoscopia puramente diagnostica rientra nella categoria delle procedure a rischio nullo, mentre in caso di biopsia, l'esame rientra fra quelli a basso rischio (6). Mentre nel primo caso non è necessariamente richiesta la sospensione della terapia, le linee guida della European Heart Rhythm Association (EHRA) suggeriscono che, per la breve emivita dei farmaci, sia sufficiente una breve sospensione dei NOAC senza necessità di "bridging therapy" con eparine a basso peso molecolare per le procedure a basso rischio

emorragico. Per tale motivo viene raccomandato che la procedura venga programmata nella fase temporale di minima azione del farmaco (12-24 ore dopo l'ultima somministrazione) (**tabella 2**). Per tale motivo nei pazienti con normale funzione renale, il suggerimento è stato di programmare la procedura almeno 24 ore dopo l'ultima dose di NOAC, cioè di non somministrare la dose serale del giorno prima della procedura e quella della mattina stessa nel caso di dabigatran e di omettere solo quella della mattina della procedura in caso di rivaroxaban ed apixaban. In pazienti che assumono dabigatran, se la clearance della creatinina è compresa tra 50-80 mL/min,

il farmaco va sospeso almeno 36 ore, che diventano 48 ore se il valore è compreso fra 30-50 mL/min.

In pazienti in terapia con rivaroxaban o apixaban è necessario un incremento della sospensione (36 ore) solo per valore di clearance della creatinina compresi fra 15-30 mL/min (6).

Per quanto riguarda le procedure a rischio elevato quale l'eventuale polipectomia endoscopica, l'interruzione di tali molecole suggerita è dalle 48 alle 72 ore prima della procedura (**tabella 2**).

Non esistono raccomandazioni precise per quanto riguarda la ripresa della terapia nella fase post-procedura.

Tabella 1 Classificazione delle procedure in base al rischio emorragico

Rischio nullo	Rischio elevato
Estrazione dentaria (fino a 3 denti)	Anestesia lombare, epidurale
Chirurgia parodontale, impianti	Puntura lombare, neurochirurgia
Endoscopia senza biopsia	Legatura varici esofagee
Interventi per cataratta o glaucoma	Polipectomia endoscopica
Chirurgia cutanea minore	Sfinterotomia/dilatazione di stenosi
Rischio basso	Chirurgia toracica ed addominale
Endoscopia con biopsia	Chirurgia ortopedica maggiore
Biopsia prostatica e vescicale	Biopsie epatiche e renali
Studi elettrofisiologici, ablazione con radiofrequenza, angiografie	Resezione prostatica trans-uretrale
Impianto di pacemaker / ICD	

Tabella 2 Management preoperatorio dei pazienti in terapia con NOAC

	Dabigatran		Rivaroxaban		Apixaban	
	Basso rischio	Alto rischio	Basso rischio	Alto rischio	Basso rischio	Alto rischio
CrCl > 80mL/min	> 24h	> 48h	> 24h	> 48h	> 24h	> 48h
CrCl 50- 80mL/min	> 36h	> 72h	> 24h	> 48h	> 24h	> 48h
CrCl 30-50mL/min	> 48h	> 96h	> 24h	> 48h	> 24h	> 48h
CrCl 15-30mL/min	Non indicato		> 36h	> 48h	> 36h	> 48h

Le linee guida EHRA suggeriscono che, nelle procedure a basso rischio, la terapia possa essere ripresa dopo 6-12 h, mentre per le procedure ad elevato rischio emorragico è consigliata una reintroduzione del farmaco 48-72 ore dopo la manovra, a patto che si sia garantita una emostasi sicura (6,7).

Attualmente non esistono studi sull'incidenza dei sanguinamenti post-polipectomia in pazienti che assumono NOAC né linee guida o raccomandazioni sul comportamento da assumere in caso di polipi > 2 cm di diametro.

Tornando al caso clinico in questione, valutando anche il rischio tromboembolico del paziente (nel nostro caso 2.8% all'anno in assenza di terapia anticoagulante), è preferibile che, poiché la funzione renale è normale, si sospenda il dabigatran 48 h prima della procedura. Infatti, in caso di riscontro di polipi, si eviterà di dover ripetere l'esame e differire una eventuale polipectomia. In seguito il farmaco potrà essere ripreso in prima giornata, nel caso che non vengano eseguite polipectomie, o dopo 48-72 ore in caso di manovre operative.

Take home message

- La positività del sangue occulto fecale è una delle indicazioni più frequenti alla colonscopia, considerando il diffondersi dei programmi di screening del carcinoma colo-rettale su tutto il territorio nazionale. È dimostrato che in tale caso l'approccio più costo-efficace sia rappresentato dalla sospensione profilattica della terapia anticoagulante orale, poiché circa il 40% delle colonscopie di screening rivelano polipi
- I pazienti che si sottopongono a colonscopia di screening possono avere comorbidità per cui devono assumere farmaci anticoagulanti orali. Recentemente sono stati introdotti i NOAC che hanno come indicazione la profilassi del tromboembolismo nella FA non valvolare e la profilassi e terapia del tromboembolismo venoso. Tali farmaci hanno un meccanismo d'azione diverso dagli anticoagulanti tradizionali, agendo mediante inibizione diretta dei fattori della coagulazione
- Le linee guida EHRA suggeriscono la sospensione di questi farmaci almeno 48 ore prima di procedure ad elevato rischio emorragico, fra le quali è compresa la colonscopia con polipectomia
- È fondamentale la valutazione della funzione renale del paziente per determinare il corretto timing di sospensione della terapia con NOACs

CORRISPONDENZA

FRANCESCA ROGAI
Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi
SOD Gastroenterologia 2
Largo Brambilla, 3 - 50134 Firenze
Tel. + 39 055 7946284
Fax + 39 057 7946117
E-mail: frogai@hotmail.com

Bibliografia essenziale

1. Gerson LB, Triadafilopoulos G, Gage BF. The management of anticoagulants in the periendoscopic period for patients with atrial fibrillation: a decision analysis. *Am J Med* 2004;116:451-9.
2. Douketis J, Bell AD, Eikelboom J et al. Approach to the new oral anticoagulants in family practice. *Can Fam Physician* 2014;60:997-1001.
3. Healey JS, Eikelboom J, Douketis J et al. Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared to warfarin: results from the Rely Randomized Trial. *Circulation* 2012;126:343-8.
4. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91.
5. Chai-Adisaksopha C, Crowther M, Isayama T et al. The impact of bleeding complications in patients receiving target-specific oral anticoagulant: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2014 Aug 22. pii: blood-2014-07-590323. [Epub ahead of print]
6. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013;15:625-51.
7. Sie P, Samama CM, Godier A et al. Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants: thrombin or factor Xa inhibitors. Recommendations of the working Group on Perioperative haemostasis and the French Study Group on Thrombosis and Haemostasis. *Arch Cardiovasc Dis* 2011;104:669-76.