

**Titolo: Il piano di trattamento nel paziente in terapia antitrombotica.**

**Società: Società Italiana di Chirurgia Orale (SIIdCO)**

**Autore: Saturnino Marco Lupi**

Indice

1. Testo
2. Caso clinico

# 1. Testo

Nel presente modulo didattico viene presentato l'articolo di S. Johnston: An evidence summary of the management of patients taking direct oral anticoagulants (DOACs) undergoing dental surgery. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2016; 45: 618–630.

In esso viene presentata una revisione della letteratura sul tema della gestione del paziente in trattamento con i nuovi anticoagulanti orali.

**Abstract:** I nuovi anticoagulanti orali (dabigatran, rivaroxaban e apixaban) sono stati introdotti negli ultimi anni per superare le problematiche relative alla somministrazione della famiglia precedente di farmaci. Ancora poco è conosciuto riguardo alla gestione del paziente odontoiatrico in terapia con anticoagulanti orali di nuova generazione. Attraverso un approccio di revisione semplificata della letteratura, sono state identificate le ricerche scientifiche e i trial clinici riguardanti la chirurgia nei pazienti in terapia con i nuovi anticoagulanti orali, al fine di ottenere un riassunto basato sull'evidenza scientifica. La revisione della letteratura non ha identificato alcuna revisione sistematica della letteratura o trial clinici originali e la qualità dell'evidenza scientifica riscontrata è stata bassa. La maggior parte della letteratura è rappresentata da revisioni non strutturate e linee guida basate su assunzioni di studi provenienti da settori diversi da quello odontoiatrico e opinioni di esperti; le raccomandazioni sono risultate molto differenti tra loro. I risultati delle revisioni variano considerevolmente. Attualmente, le raccomandazioni sono basate su dati scientifici di scarsa qualità e sono necessari ulteriori trial clinici per stabilire quali siano i migliori protocolli con evidenza scientifica.

Introduzione. Le procedure di chirurgia orale per definizione espongono a rischio di sanguinamento, che può essere di entità variabile. Il chirurgo deve prendere i necessari accorgimenti per raggiungere una corretta emostasi e per ridurre al minimo il rischio di sanguinamento post-operatorio. Un fattore che aumenta il rischio di sanguinamento è l'assunzione di una terapia anticoagulante. Numerosi farmaci anticoagulanti sono stati sviluppati negli ultimi anni, e le implicazioni per la chirurgia orale non sono ancora totalmente chiarite.

L'emostasi secondaria si basa sulla conversione in fibrina del fibrinogeno, il quale si aggrega per formare il coagulo ematico; questo processo avviene in simultanea con l'emostasi primaria. La sintesi dei fattori II, VII, IX e X nella cascata della coagulazione è regolata dalla presenza di vitamina K; l'anticoagulante più comune, il warfarin, è un competitore della vitamina K, inibendo le vie intrinseca, estrinseca e comune della coagulazione. L'eparina, un anticoagulante somministrato per via parenterale di frequente utilizzo, agisce sulla via comune inibendo indirettamente in maniera variabile sia il fattore Xa che il fattore IIa. Nonostante il warfarin sia un farmaco anticoagulante orale molto utilizzato da oltre sessanta anni, presenta dei limiti legati alle interazioni alimentari e con altri farmaci, allo stretto range terapeutico, e alla conseguente necessità di un costante monitoraggio. Una delle maggiori problematiche legate all'eparina è la necessità di somministrazione parenterale. Pertanto di recente sono stati introdotti alcuni nuovi farmaci con effetto anticoagulante, i quali dovrebbero possedere una maggiore sicurezza e un valore terapeutico più elevato rispetto ai loro predecessori. Molti dei primi studi hanno definito questi ultimi farmaci 'new' (nuovi) o 'novel' (innovativo) (NOACs); tuttavia utilizzare questi termini presenta delle limitazioni. Per esempio, l'abbreviazione 'No AC' viene utilizzata in medicina per indicare il paziente che non assume anticoagulanti, generando confusione. Inoltre definire questi farmaci nuovi o innovativi appare limitativo nel tempo. Pertanto sono apparsi in letteratura i termini 'direct oral anticoagulant' (anticoagulante orale diretto) (DOAC) e 'target-specific oral anticoagulant' (anticoagulante orale target-specifico) (TSOAC). Il primo è stato

adottato dal Comitato Scientifico della International Society on Thrombosis and Haemostasis e pertanto è stato utilizzato in questo articolo. I DOAC sono composti da due sottogruppi: gli inibitori diretti della trombina (DTI) e gli inibitori del fattore Xa (FXaI), i quali specificamente colpiscono un fattore della cascata della coagulazione. La prescrizione di questi farmaci è in costante aumento ed il loro utilizzo ha significative implicazioni per la gestione del paziente che deve essere sottoposto ad interventi di chirurgia orale. La differenza più evidente rispetto agli anticoagulanti tradizionali è la mancanza della necessità di monitoraggio, anche per il paziente che deve essere sottoposto a chirurgia. Inoltre, questi farmaci vengono somministrati a dosi fisse giornaliere, aumentando la *compliance* del paziente (Tabella 1).

<b>Tabella 1. Caratteristiche degli anticoagulanti orali</b>						
	<b>Assunzioni giornaliere</b>	<b>Onset</b>	<b>Emivita</b>	<b>Valutazione della coagulazione</b>	<b>Metabolismo /escrezione</b>	<b>Antidoto</b>
<b>Competitori della vit. K</b>						
Warfarin	1 (dose variabile)	36-72 h	20-60 h	INR	Epatico	Vit. K, plasma, concentrati del complesso della protrombina
<b>Inibitori diretti della trombina (DTI)</b>						
Dabigatran (Pradaxa®)	2	1-2 h	14-17 h	aPTT * TT/TCT ECT	Renale (80%)	No
<b>Inibitori del fattore Xa (FXaI)</b>						
Rivaroxaban (Xarelto®)	1	2-4 h	5-9 h	PT*	Renale (66%) Epatico	
Apixaban (Eliquis®)	2	3-4 h	12 h	PT * aPTT *	Renale (27%) Epatico	
* cautela nell'interpretazione dei risultati per attendibilità variabile						

Il primo DTI approvato è stato il Dabigatran etexilato (Pradaxa®) e nonostante altri inibitori diretti della trombina siano stati approvati (argatroban, bivalirudin, desirudin, e lepirudin), essi sono somministrati per via parenterale e riservati ai pazienti affetti o a rischio di trombocitopenia indotta dall'eparina. Il dabigatran agisce inibendo reversibilmente il fattore IIa (trombina), un potente agonista dell'attivazione e aggregazione piastrinica, sia nella forma libera che in quella legata alla fibrina. Il farmaco risparmia una piccola quota di trombina attiva per l'emostasi. Il dabigatran viene assunto due volte al giorno, raggiunge un picco di concentrazione dopo 1-2 ore dalla somministrazione e permette un dosaggio fisso senza monitoraggio. Pertanto, pur essendo il farmaco di per sé più costoso, la terapia nel suo complesso è economicamente vantaggiosa rispetto al warfarin. In caso di compromissione epatica l'assorbimento e l'escrezione del farmaco sono quasi completamente inalterati, mentre

in caso di compromissione renale moderata o grave si osserva un accumulo del farmaco. Pertanto la funzione renale deve essere valutata sia in caso di prescrizione del farmaco ma anche prima di un'eventuale sospensione in previsione di un intervento chirurgico. Il trial multicentrico RE-LY (Connolly et al. 2009), effettuato su 18113 pazienti, ha dimostrato una riduzione degli eventi tromboembolici e del rischio di sanguinamento del dabigatran rispetto al warfarin in caso di fibrillazione atriale. Inoltre il farmaco si è dimostrato ugualmente efficace sia all'eparina a basso peso molecolare sia al warfarin nella prevenzione della tromboembolia venosa in seguito a interventi di sostituzione di protesi d'anca o ginocchio e nella prevenzione della tromboembolia venosa ricorrente. Il National Institute for Health and Care Excellence (NICE) nel Regno Unito prevede la somministrazione di Dabigatran come possibilità di trattamento per la prevenzione della trombosi venosa profonda e dell'embolia polmonare nei pazienti che devono essere sottoposti a sostituzione di anca o ginocchio o nella gestione della fibrillazione atriale non valvolare. Nonostante le attese, sono stati pubblicati anche risultati negativi, come un aumento del rischio di infarto miocardico nei pazienti che assumono dabigatran per la fibrillazione atriale; inoltre il dabigatran è controindicato nei pazienti con valvole cardiache meccaniche per l'aumento di rischio di infarto. Nonostante non sia necessario un monitoraggio con il dabigatran, nel caso di sanguinamento può essere richiesta una valutazione del livello di anticoagulazione. Il tempo di protrombina (PT) non è sensibile all'anticoagulazione prodotta dal dabigatran, mentre il tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) può essere utilizzato con accortezza in caso di emergenza o qualora non siano disponibili altri test. Il tempo di (coagulazione della) trombina (TT/TCT) ed il tempo di coagulazione dell'ecarina (ECT) sono test più affidabili per la valutazione dell'anticoagulazione in caso di inibitori diretti della trombina, anche se non sono ancora molto diffusi. Un antidoto non è ancora disponibile, anche se vi sono promettenti sviluppi a riguardo. Inoltre, la trombina gioca un ruolo anche nell'angiogenesi, nella risposta immunitaria, nelle infezioni, nella crescita tumorale e

nella funzione endoteliale e non è ancora chiaro se gli inibitori diretti della trombina interferiscano con questi processi.

Gli inibitori del fattore Xa (FXaI) si legano reversibilmente al fattore Xa, libero o legato al coagulo, inibendolo. Il rivaroxaban (Xarelto®), normalmente assunto una volta al giorno, e l'apixaban (Eliquis®), preso due volte al giorno, raggiungono picchi plasmatici rispettivamente dopo 2-4 ore e 3-4 ore, e sono meglio tollerati rispetto al dabigatran. Entrambi i farmaci possono essere utilizzati con cautele (a dosi ridotte) in caso di insufficienza renale o epatica lieve o moderata. Il monitoraggio non è richiesto, ma possono essere effettuate valutazioni dell'effetto anticoagulante quando richiesto. L'apixaban può provocare un allungamento del PT (a seconda dei reagenti utilizzati in laboratorio) e aumenta il aPTT, ma in maniera variabile. Il rivaroxaban ha un effetto dose-dipendente sul PT con la maggior parte dei reagenti utilizzati.

Tuttavia per ottenere una valutazione accurata dell'effetto anticoagulante sono necessari test cromogenici anti-Xa, che non sono sempre disponibili. Anche per gli inibitori del fattore Xa sono in corso ricerche per sviluppare un antidoto. I trial clinici ROCKET e ARISTOTLE (Patel et al., 2011, Granger et al., 2011) hanno dimostrato che il rivaroxaban e l'apixaban possiedono un'efficacia pari al warfarin nella gestione della fibrillazione atriale non valvolare, con una riduzione delle complicanze emorragiche. Entrambi si sono dimostrati ugualmente efficaci rispetto all'eparina a basso peso molecolare nella profilassi e nel trattamento del tromboembolismo venoso nei pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica; il National Institute for Health and Care Excellence (NICE) nel Regno Unito li considera come possibili terapie in quei casi. I FXaI sono stati studiati anche nel paziente con sindromi coronariche acute, ma è stato osservato un aumento dei sanguinamenti gravi in questi pazienti. In seguito ad alcuni studi clinici, un altro inibitore del fattore Xa, l'edoxaban (conosciuto come Savaysa in USA e Lixiana in EU) è stato approvato dall'FDA americana ed è in approvazione in EU. Il betrixaban ha completato gli studi di Fase 2 per la prevenzione del tromboembolismo venoso nei pazienti con fibrillazione atriale ed in seguito a chirurgia ortopedica.

La ricerca in Web of Science sull'uso di Dabigatran in pazienti sottoposti a chirurgia orale o procedure dentali invasive ha individuato 33 articoli. Dopo la lettura degli abstract sono stati esclusi 4 articoli perché non rilevanti, 1 perché duplicato e 1 perché non in lingua Inglese. Dei residui 27, due erano lettere all'editore del giornale e la maggior parte erano revisioni o documenti di indirizzo.

La ricerca riguardante il rivaroxaban ha individuato 28 risultati. In seguito a revisione degli abstract sono stati esclusi 13 studi perché non rilevanti ed 1 perché duplicato. Dei restanti, due erano lettere all'editor del giornale, e due sono stati esclusi perché non avevano alcun riferimento alla chirurgia orale nel testo. I 10 studi restanti erano revisioni. Per quanto riguarda l'apixaban, la ricerca bibliografica ha prodotto 14 risultati. Dopo la lettura degli abstract sono stati esclusi due studi, di cui uno era un duplicato ed uno non era in lingua inglese. Il testo completo degli studi rimasti è stato esaminato ed ulteriori 5 articoli sono stati esclusi perché non riferiti alla chirurgia orale; quelli rimasti erano prevalentemente revisioni. Ulteriori 5 studi sono stati individuati attraverso la ricerca con PubMed e rifacendo la ricerca utilizzando termini più generici per indicare i farmaci. Tutti gli studi sono compresi nella seguente discussione, ma nessuno degli studi soddisfaceva tutti i criteri CASP, principalmente perché gli studi non erano validi e gli autori, in assenza di valide ricerche scientifiche, in definitiva davano raccomandazioni basate su opinioni di esperti e quindi soggette a bias. La maggior parte degli studi erano revisioni di qualità variabile e solo tre fornivano dettagli sul metodo di ricerca. Le conclusioni e raccomandazioni sono risultate variabili ed in conflitto tra loro.

Non sono stati trovati né revisioni sistematiche né trial clinici originali che valutassero la gestione dentale del paziente in terapia con DOAC. Healey e Coll. (Healey et al., 2012) hanno preso i dati dello studio RE-LY e hanno valutato il rischio di sanguinamento peri-operatorio per due dosi di dabigatran (110 mg e 150 mg) confrontandolo con il warfarin. Approssimativamente il 25% dei pazienti (4591) di ciascun gruppo è stato sottoposto ad interventi chirurgici ed il 10% di questi a terapie odontoiatriche. Il farmaco è stato sospeso prima della chirurgia, con l'ultima dose



somministrata 35-85 h (media 49 h) prima della procedura, rispetto alle 87-144 h (media 114 h) del warfarin. Nonostante la durata della sospensione sia stata inferiore per il dabigatran, non vi sono state differenze nel sanguinamento peri-operatorio tra i due gruppi. Una volta ottenuta e considerata stabile l'emostasi, il farmaco è stato reintrodotta. I risultati principali dello studio di Healy et al. sono stati sottoposti ad un'analisi statistica appropriata e presentati utilizzando il rischio relativo e il test chi-quadro; non sono state riscontrate differenze di sanguinamento nei due gruppi. Un possibile difetto dei dati è stato che gli interventi sono stati definiti maggiori se duravano più di un'ora, cosa che non è indicativa del rischio di sanguinamento. Tuttavia, nonostante lo studio RE-LY non è stato disegnato per valutare il rischio peri-operatorio, aveva il vantaggio di avere un elevato numero di soggetti randomizzati. Il maggiore svantaggio nell'uso del dabigatran è stata l'assenza di un antidoto. Sono stati dimostrati due principali vantaggi: una riduzione del tempo di sospensione (che minimizza il rischio di eventi tromboembolici e permette di cominciare prima la chirurgia) e che la sostituzione con eparina è stata necessaria meno frequentemente. Inoltre, la breve emivita del dabigatran permette un ritorno alla normale emostasi relativamente rapido; questo riduce la necessità di un antidoto nella maggior parte dei casi. Healey e Coll. hanno concluso che per procedure a rischio di sanguinamento standard il dabigatran debba essere sospeso 2-3 emivite prima dell'intervento, e per procedure ad alto rischio di sanguinamento debba essere sospeso 4-5 emivite prima dell'intervento e che debbano essere eseguiti i test aPTT o TT. Garcia e Coll. (Garcia et al., 2014) hanno valutato i risultati in pazienti sottoposti ad interventi chirurgici in terapia con Apixaban o Warfarin. ARISTOTLE è un trial clinico randomizzato a doppio cieco che mette a confronto Apixaban con il Warfarin in 18201 pazienti con fibrillazione atriale dimostrando la superiorità dell'apixaban e una riduzione di sanguinamenti. Garcia e Coll. hanno utilizzato i dati di questo studio per identificare tutti i pazienti sottoposti ad interventi per i quali la terapia dovesse essere interrotta. Gli interventi di estrazione dentale/chirurgia orale erano il 14.6% di queste. Nel 37.5% delle 9260 procedure incluse non vi è stata sospensione del

farmaco, mentre nel restante 62.5% vi è stata una sospensione che andava da 1 a 7 giorni, per la maggior parte fra i 3 e 5 giorni. A causa del disegno dello studio ARISTOTLE, la terapia ponte nei pazienti in terapia con apixaban è stata utilizzata più frequentemente di quanto atteso (11.7%), e i risultati suggeriscono che essa non sia necessaria. Un difetto dell'analisi di Garcia et al. è stato che la scoagulazione peri-operatoria non è stata randomizzata o controllata in ARISTOTLE. La durata dell'interruzione di apixaban era variabile e pertanto non possono essere dedotte conclusioni sulla durata ideale della sospensione. Garcia et al. hanno concluso che la durata della sospensione dell'apixaban dipenda dalla valutazione del rischio operatorio e dal rischio di eventi tromboembolici. Anche Lopes et al. (Lopes et al., 2010, Lopes et al. 2013) hanno valutato le complicanze peri-operatorie utilizzando i dati del trial ARISTOTLE. Nonostante i risultati siano simili a quelli di Garcia e Coll., hanno presentato i risultati in un breve abstract di un congresso. Beyer-Westendorf e Coll. (Beyer-Westendorf et al., 2014) hanno utilizzato i dati prospettici di 2100 pazienti per valutare la gestione peri-operatoria dei DOACs consigliando la sospensione dei DOACs senza sostituzione con eparina. Nonostante parzialmente si basino su quanto riferito dai pazienti per le complicanze, lo studio nel complesso era ben condotto. Gli interventi erano classificati in minimamente invasivi (procedure non-estrattive) e procedure minori (estrazioni dentali). La maggior parte dei pazienti assumevano rivaroxaban (76%), seguiti da dabigatran (23.5%) e apixaban (0.5%). La frequenza maggiore di sanguinamenti è stata riscontrata come prevedibile nei pazienti in terapia sostitutiva con eparina, senza un'influenza sul rischio di eventi tromboembolici. La sostituzione con eparina pertanto non è raccomandabile nella gestione peri-operatoria dei pazienti in terapia con DOAC, e la sospensione di breve durata sembra essere sicura nei due gruppi. Gli autori hanno riconosciuto di essere esposti ad un bias di selezione. Inoltre è necessario un campione più ampio di pazienti dal momento che alcuni fattori di rischio sono stati valutati non significativi ma con un alto intervallo di confidenza. Breik e Coll. (Breik et al., 2014) hanno presentato un case series di cinque pazienti in terapia con dabigatran. Essi hanno

ipotizzato, dopo una breve revisione della letteratura, che il mantenimento del dabigatran sia sicuro per le procedure di scaling, di conservativa, di endodonzia e per le estrazioni singole in aggiunta di misure emostatiche locali; invece in caso di estrazioni multiple (numero non specificato) consigliano il consulto con il medico del paziente. Gli autori suggeriscono che la sospensione del dabigatran debba essere effettuata solo dopo consulto con il medico che lo ha prescritto, poiché può essere sicura per un paziente con fibrillazione atriale senza infarti pregressi, mentre in un paziente con ricorrenti trombosi venosa profonda la sospensione può comportare grossi rischi. Nonostante la reintroduzione del farmaco non appena l'emostasi sia stata ottenuta è raccomandato dalla casa farmaceutica, Breik et al. propongono un approccio più cauto per quanto riguarda il rischio operatorio, consigliando la reintroduzione del farmaco 24-48 h dopo l'intervento. Un caso della serie presentata suggerisce che la sospensione del farmaco, in aggiunta a misure emostatiche locali, possa essere una valida opzione in caso di sanguinamento. Questo caso è emblematico anche per l'aumento di rischio di sanguinamento legato ad una età del paziente superiore ai 75 anni e per lo scarso valore prognostico dell'INR nei pazienti che assumono DOACs. Infatti mentre un valore di INR pari a 1.5 in pazienti con terapia con warfarin può essere considerato sicuro, esso non è indicativo del reale rischio di sanguinamento nei pazienti che assumono DOACs, nei quali la valutazione dell'aPTT risulta maggiormente appropriata. Romond e Coll. (Romond et al., 2013) hanno presentato il caso di un paziente in terapia con dabigatran sottoposto a otto estrazioni e chirurgia pre-protetica (alveolo-plastica e riduzione del tuber mascellare). La funzione renale del paziente era normale ed il dabigatran veniva sospeso la notte prima dell'intervento e reintrodotta il giorno dopo. Dopo il curettaggio e la revisione alveolare, come mezzi di emostasi locale, venivano posizionate spugne di collagene e suture. Non veniva osservato sanguinamento postoperatorio, anche se il posizionamento di una protesi immediata poteva aver favorito l'emostasi. Il paziente veniva visitato una settimana dopo e riportava solo un sanguinamento minimo. Gli autori hanno discusso la decisione di sospendere il farmaco motivandola con tre

ragioni: 1. assenza di un antidoto, 2. parere favorevole alla sospensione del medico curante, 3. tipo di chirurgia. Van Diermen e Coll. (Van Diermen et al., 2013) hanno effettuato una revisione sistematica per trovare ricerche relative a trattamenti dentali in pazienti in terapia antitrombotica. Gli autori raccomandano di non sospendere il farmaco prima di estrazioni fino a tre denti, posizionamento di al massimo tre impianti, scaling e root planing, sondaggio, lembi chirurgici, e alveolo-plastica, ma che il paziente non deve assumere il farmaco entro le tre ore prima dell'intervento. Mingarro-de-Leon et Coll. hanno identificato solo tre articoli riguardanti i DOAC. Uno di questi era una revisione pubblicata da Little nel 2012 quando i DOAC non erano ancora di largo uso; di conseguenza non venivano fatte raccomandazioni sulla chirurgia orale. Il secondo, sempre una revisione, di Firriolo e Hupp, considerava il rischio di sanguinamento con il rivaroxaban e dabigatran simile a quello dell'eparina a basso peso molecolare. Il terzo, di Fakhri e Coll. (Fakhri et al., 2013), era una revisione che proponeva quattro considerazioni principali da effettuare nel paziente in terapia con DOAC in previsione di un intervento chirurgico: 1. l'emivita del farmaco, 2. il rischio di sanguinamento legato alla procedura, 3. comorbilità, come la compromissione renale e 4. il rischio di complicanze tromboemboliche. Gli autori propongono di sospendere due somministrazioni di dabigatran per procedure ad alto rischio ed una sola per quelle a rischio moderato, ma la definizione di rischio non è ben chiara. Alcune revisioni non sistematiche hanno suggerito la prosecuzione del farmaco per le estrazioni dentali. O'Connell e Stassen scrivono che "Turpie et al. suggeriscono che l'interruzione del rivaroxaban non è necessaria per estrazioni semplici'. Ma questa interpretazione sembra essere più forte di quanto gli autori originali non volessero intendere. Infatti essi hanno proposto una raccomandazione intesa come opinione degli autori, sottolineando che deve essere fornita una motivazione per continuare la terapia anticoagulante. Weitz et al. non hanno fornito riferimenti alla raccomandazione di continuare l'anticoagulante per le estrazioni, e pertanto si deve considerare come opinione. Inoltre suggeriscono che l'intervento debba essere effettuato più di 10 h dopo l'ultima assunzione di Dabigatran; tuttavia

questo può essere difficile per i pazienti che assumono il farmaco al mattino presto. Una breve revisione di Syeed et al. enfatizza la sicurezza di proseguire la terapia con dabigatran in caso di massimo tre estrazioni. Questa opinione è fondata sulle linee guida belghe del 2013, discusse dopo, le quali sono basate su opinioni di esperti. Una revisione di Davis et al. utilizza un approccio metodologico valido con referenze adeguate. Essi osservano che una revisione della Cochrane del 2010, che confronta il dabigatran all'eparina a basso peso molecolare e al warfarin nella gestione del tromboembolismo venoso in oltre 27000 pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica, non ha riscontrato differenze significative per quanto riguarda il rischio di sanguinamento. Essi hanno concluso che trattare un paziente in terapia con dabigatran corrisponde a trattarne uno in terapia con Warfarin con un INR compreso tra 2 e 3. Tuttavia, questi dati erano basati sull'INR target e non su quello reale, il quale non può essere stimato dato che molti pazienti sono al di fuori del proprio range terapeutico. Inoltre il livello plasmatico di DOAC aumenta rapidamente dopo l'assunzione e quindi si riduce gradualmente, ma non è chiaro dopo quanto tempo la scoagulazione sia equiparabile ad un INR di 2-3. Infine gli autori suggeriscono di valutare la sospensione quando debbano essere effettuate estrazioni multiple o interventi maxillo-facciali. Una revisione di Scott et al. sulla gestione dei pazienti che assumono dabigatran, rivaroxaban e apixaban, sottolinea che la reintroduzione del DOAC non porta ad un effetto di iperscoagulazione come nel warfarin e che la breve emivita sia favorevole nel caso sia necessario ripristinare velocemente la coagulazione. Inoltre essi stimano che il sanguinamento postoperatorio sia abbastanza raro, come per il warfarin, se vengono utilizzati i corretti presidi emostatici. Infine vengono suggerite due raccomandazioni sulla base di gruppi di studio: 1. non interrompere il farmaco e trattare il paziente come se assume warfarin con un INR inferiore a 4 oppure 2. rimandare i trattamenti invasivi il più lontano possibile dall'ultima assunzione (24 h per il rivaroxaban e 12 h per dabigatran e apixaban) ed attendere 4 ore prima di ricominciare. Curtin et al. riprendono le raccomandazioni dei produttori di sospendere 24 h prima di procedure chirurgiche a basso rischio di

sanguinamento, ricominciando appena l'emostasi è stata ripristinata. Rider e Rider riportano un breve resoconto sui DOAC ma con pochi riferimenti. Essi si riferiscono principalmente al Dabigatran, con poche informazioni sugli altri. Essi ipotizzano che, data la rapida emivita del farmaco, la sospensione è da effettuarsi e, poiché non vi è antidoto, bisogna prestare molta attenzione. Inoltre sottolineano come la sospensione del farmaco comporterà delle difficoltà per il dentista che è abituato a non sospendere più il warfarin da anni. Una breve revisione di Cohen et al. non aveva un metodo strutturato, aveva poche referenze ed era di scarsa qualità. Wynn ricorda che in caso di somministrazione di DOAC come prevenzione di eventi tromboembolici in seguito a chirurgia ortopedica, la terapia sarà di breve durata e pertanto gli interventi elettivi possono essere rimandati. McCormick et al. non riportano letteratura, dal momento che si basano solo su di un lavoro di Gomez-Moreno del 2010. Quest'ultimo, in un articolo precedente alla diffusione dei NOAC, riporta solo opinioni di esperti. In un recente articolo si fa riferimento a lavori precedenti con importanti omissioni, forse per la mancanza di una ricerca strutturata.

Numerose linee guida sono state pubblicate in tutto il mondo. Il National Health Service (NHS) raccomanda di non sospendere il NOAC, limitando il numero di estrazioni a tre-quattro e effettuando una valutazione del sanguinamento dopo la prima estrazione. Non vengono riportati riferimenti o fonti. Le linee guida prodotte dall'Università della California raccomandano la prosecuzione del farmaco per le procedure a basso rischio, ma in caso di rischio elevato (apicectomie o chirurgie alveolari) si raccomanda la sospensione come da Tabella 2.

**Tabella 2. Modalità di sospensione dei DOAC secondo l'Università della California**

Funzione renale (ClCr ml/min)	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
>50	1-2 giorni	1-2 giorni	1-2 giorni
30-50	2-4 giorni	1-4 giorni	1-4 giorni
<30	4-6 giorni	2-4 giorni	2-4 giorni

Gli autori hanno assunto una posizione più prudente rispetto ai produttori, con finestre più ampie di sospensione. Questo approccio è particolare, specificamente per gli inibitori del fattore Xa, dal momento che essi non hanno un effetto di accumulo paragonabile al dabigatran nei pazienti con insufficienza renale.

Curto e coll. (Curto et al., 2017), riportano le modalità di sospensione per il dabigatran specificate in Tabella 3.

**Tabella 3. Modalità di sospensione di dabigatran**

Funzione renale (ClCr ml/min)	Rischio di sanguinamento medio	Rischio di sanguinamento elevato
>80	1 giorno prima	2 giorni prima
50-80	2 giorni prima	3 giorni prima
30-50	>48 h	4 giorni prima
<30	2-5 giorni prima	5 giorni prima

Le linee guida del Galles suggeriscono che effettuare un'estrazione in un paziente che assume DOACs equivalga ad un paziente warfarinizzato con INR<4. Nel 2013 la European Heart Rhythm Association ha compilato una linea guida stilata da cardiologi. Sulla base di opinioni, si asserisce che per le procedure a basso rischio di sanguinamento possano essere eseguite lontano dal picco di concentrazione plasmatica del farmaco (circa 2 ore dopo l'assunzione). Tuttavia, per ragioni pratiche, potrebbe essere necessario saltare una somministrazione dei farmaci assunti due volte al giorno (apixaban e dabigatran). Una volta ottenuta un'emostasi stabile, il farmaco

può essere assunto 6-8 ore dopo la chirurgia. In questa linea guida si considerano sicure senza sospendere l'assunzione di DOAC l'estrazione fino a tre denti, la chirurgia parodontale, l'incisione di ascessi e il posizionamento di impianti. La linea guida di Clinical Pharmacist é stata redatta da un ematologo e da un farmacista clinico. Essi suggeriscono la sospensione del DOAC il giorno prima dell'intervento. In alternativa effettuare l'intervento in corrispondenza della concentrazione plasmatica minima. Per apixaban e dabigatran, assunti due volte al giorno, significa saltare o ritardare la somministrazione mattutina e prendere normalmente quella serale, quando l'emostasi é stabile. Per il rivaroxaban, assunto in un'unica dose giornaliera, la somministrazione mattutina può essere posticipata, ma di meno di 12 ore, fino all'arresto del sanguinamento. Le linee guida del British Columbia Drug and Poison Information Centre suggeriscono che il trattamento dentale possa essere più sicuro con il rivaroxaban ed il dabigatran rispetto al warfarin, ma che sia necessario un maggiore approfondimento. Il Belgian Thrombosis Guidelines Group ha prodotto due documenti: nel primo si sostiene che ove non vi sia un elevato rischio di sanguinamento il rivaroxaban non debba essere interrotto. Inoltre suggeriscono una sospensione di 18 ore in caso di rischio emorragico, ma tale sospensione non sembra pratica se il paziente assume il farmaco la mattina. Nel secondo si dice che il dabigatran non debba essere interrotto per l'estrazione fino a tre denti, per la chirurgia parodontale, per l'incisione di ascessi ed il posizionamento di impianti. L'intervento dovrebbe essere eseguito almeno 12 ore dopo l'ultima somministrazione (con l'effetto di ritardare o saltare una dose). Dovrebbe essere effettuata una valutazione del rischio di sanguinamento rispetto al rischio di incidente tromboembolico e se il dabigatran deve essere sospeso deve poi essere ripreso il prima possibile. Gli autori raccomandano che qualora l'intervento sia importante debba essere effettuato in un centro di chirurgia maxillo-facciale. In entrambi i documenti non si fa riferimento a letteratura odontoiatrica o a opinioni di odontoiatri. Nelle linee guida del North West Medicines Information Centre si utilizzano le istruzioni dei farmaci per indicare il tempo di sospensione. Tuttavia non viene



specificato se per il dabigatran la chirurgia orale ricada nelle procedure a rischio o invece non debba richiedere la sospensione. Per gli inibitori del fattore Xa, la chirurgia non è divisa in livelli di rischio di sanguinamento e non è chiaro se la chirurgia orale sia da considerarsi chirurgia. Se deve essere interrotto il DOAC, gli autori sottolineano l'importanza di chiedere al medico prescrittore. Lo Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme (SDCEP) ritiene che se il paziente debba essere sottoposto a interventi a basso o medio rischio di sanguinamento il DOAC non debba essere interrotto (Tabella 4). Se il paziente deve essere sottoposto a interventi a rischio di sanguinamento, la dose mattutina di apixaban o dabigatran non deve essere assunta. Nel caso del rivaroxaban, assunto normalmente il mattino, il farmaco deve essere ritardato a quattro ore dopo l'intervento. Se invece il paziente assume il farmaco la sera, non deve essere alterata l'assunzione.

<b>Tabella 4. Rischio di sanguinamento delle procedure odontoiatriche secondo lo SDCEP</b>		
<b>Procedure ragionevolmente NON a rischio di sanguinamento</b>	<b>Procedure che ragionevolmente producono un sanguinamento</b>	
	<b>Basso rischio di sanguinamento post-operatorio</b>	<b>Alto rischio di sanguinamento post-operatorio</b>
Anestesia locale plessica o tronculare	Estrazioni semplici (da 1 a 3 denti, con dimensioni della ferita ristretti)	Estrazioni complesse, o di denti adiacenti con ferita ampia, o di più di 3 denti
Valutazione periodontale di base (BPE)	Incisione o drenaggio di ascessi	Procedure con lembo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• estrazioni chirurgiche elettive</li> <li>• chirurgia parodontale</li> <li>• chirurgia pre-protetica</li> <li>• chirurgia endodontica</li> <li>• impiantologia</li> </ul>
Rimozione sopragengivale di placca, tartaro e pigmentazioni	Valutazione completa periodontale dettagliata in sei punti	Plastica gengivale
Restauri diretti o indiretti con margini sopragengivali	Levigatura radicolare	Biopsie
Endodonzia (ortograde)	Restauri diretti o indiretti con margini sottogengivali	
Impronte o altre procedure protesiche		
Ortodonzia		

Il sottile bilancio tra accettare il basso rischio di un evento tromboembolico in caso di interruzione di DOAC ed il rischio di danno in seguito a sanguinamento ad alto rischio è difficile da effettuare. Esso deve essere valutato caso per caso, con il coinvolgimento del paziente e dei colleghi medici, e considerando la possibilità di inviare il paziente a specialisti odontoiatri. Lo SDCEP evidenzia come trattare il paziente il mattino, anche se in corrispondenza del picco plasmatico, è importante per

monitorarlo correttamente nel post-operatorio. Alcune informazioni rilevanti sono reperibili direttamente dal produttore del farmaco.

Boehringer Ingelheim Ltd (dabigatran, Pradaxa®): generalmente Pradaxa® deve essere sospeso 24 ore prima dell'intervento chirurgico, o 2-4 giorni prima di una chirurgia ad alto rischio di sanguinamento. Una funzione renale ridotta può aumentare l'emivita fino a 18 ore. Inoltre secondo il produttore il dabigatran deve essere temporaneamente interrotto e il trattamento ritardato a 12 ore dopo l'ultima dose in caso di intervento in urgenza. Tuttavia il produttore ritiene che alcune procedure, non specificate, possano essere condotte senza sospendere il farmaco. Inoltre viene annotato che la polvere del dabigatran non deve essere rimossa dalla capsula protettiva per evitare un aumento della indisponibilità fino al 75% e un aumento del rischio di sanguinamento. Questo è importante nel caso di interventi di chirurgia orale per cui il paziente può presentare difficoltà ad assumere la capsula intera. In questo caso può essere somministrata LMWH per via parenterale.

Bayer Pharma AG (rivaroxaban, Xarelto®): Xarelto® dovrebbe essere sospeso 24 ore prima di un intervento chirurgico. Deve essere ripreso il prima possibile una volta ottenuta l'emostasi.

Bristol-Myers Squibb Pfizer (apixaban, Eliquis®): deve essere sospeso 24 ore prima dell'intervento a basso rischio e 48 ore prima di intervento ad alto rischio.

Il NICE Clinical Knowledge Summaries sostiene che qualora vi sia un rischio di sanguinamento ridotto, come estrazioni fino a tre denti, chirurgia parodontale o posizionamento di impianti, l'intervento debba essere effettuato appena prima della somministrazione di una nuova dose e 18-24 ore dopo l'ultima dose (ricominciando 6 ore dopo), con il risultato di saltare una o due somministrazioni.

La revisione di Johnston conclude con le seguenti considerazioni. 1. Non è necessario effettuare test della coagulazione ma può essere necessaria una valutazione della clearance della creatinina, soprattutto con il dabigatran, se vi è una storia di insufficienza renale e non sono disponibili esami recenti. 2. Se il paziente ha fattori addizionali che possono aumentare il rischio di sanguinamento, ulteriori valutazioni

vanno effettuate con il suo medico generale. 3. In caso di procedure invasive, utilizzare l'intervento che espone al minor rischio di sanguinamento. Inoltre, nel caso in cui l'assunzione del farmaco sia circoscritta nel tempo, se è possibile posticipare l'intervento. 4. Anestetici locali con adrenalina dovrebbero essere utilizzati quando possibile. 5. Suddividere l'intervento in più appuntamenti è un buon approccio. Questo inoltre permette al chirurgo di testare il paziente. 6. E' necessario avere a disposizione suture e materiali emostatici. 7. Anticipare le procedure ad alto rischio all'inizio del giorno e all'inizio della settimana. 8. L'emostasi deve sempre essere ottenuta prima delle dimissioni del paziente. 9. Può essere utile non assumere FANS dopo l'intervento.

## 2. Caso clinico

Viene presentato il caso di estrazione di un terzo molare mandibolare in un paziente di sesso maschile di 79 anni di età in terapia con Xarelto®.

L'anamnesi medica rivelava una cardiopatia ipertensiva con funzione sistolica ai limiti inferiori (FE49%) in presenza di fibrillazione atriale, dilatazione della radice e dell'aorta ascendente (49 mm), calcificazione dell'anello mitralico, ipertensione arteriosa (160/100 mmHg), diabete mellito in terapia ipoglicemizzante orale in terapia combinata con metformina e solosa, pregressa eteroplasia prostatica, pregressa emorragia vitreale all'occhio sinistro, pregressa colecistectomia per calcolosi, laparocèle mediano, dispnea da sforzo. Il paziente era in terapia con coaprovel 300 mg /12.5 mg 1 cpr die, metformina 500 mg 2 cpr die, Solosa cpr 3 mg 1 die, Torasemide 10 mg cpr 1 die, Cardura 4 mg 1 cpr die, Sinvastatina 20 mg 1 cpr die. Inoltre assumeva Xarelto 20 mg 1 cpr die, all'ora di pranzo.

Il paziente doveva essere sottoposto ad estrazione del terzo molare mandibolare per carie di quinta classe non recuperabile conservativamente.

Gli esami di laboratorio effettuati una settimana prima dell'intervento riscontravano PT: 14.1 secondi, aPTT: 42 secondi, CrCl: 71 ml/min. L'intervento è stato programmato alle 9 del mattino.

Il terzo molare mandibolare da estrarre era normalmente eretto in arcata. Nonostante la letteratura riporti frequentemente il consiglio di utilizzare anestesia con vasocostrittore, essendo questo un caso di intervento chirurgico di breve durata in un paziente con alterazioni della coagulazione, veniva utilizzata anestesia SENZA vasocostrittore, al fine di poter valutare correttamente l'emostasi e non scambiare l'assenza di sanguinamento dovuto alla vasocostrizione per il raggiungimento dell'emostasi. In questo caso veniva effettuata una anestesia tronculare al nervo alveolare inferiore e al nervo buccinatore con mepivacaina al 3% senza vasocostrittore. Quindi venivano effettuate le normali manovre di periotomia, lussazione ed estrazione del dente. In seguito all'estrazione l'emostasi non veniva correttamente raggiunta. Per ottenere una coagulazione stabile venivano utilizzate una spugnetta di collagene imbevuta di acido tranexamico e una sutura attenta. In seguito al posizionamento della spugnetta imbibita di acido tranexamico nell'alveolo post-estrattivo era necessario suturare, ma per poter vedere i margini della ferita il sangue in eccesso veniva rimosso con una garza. Non veniva utilizzata in questa fase l'aspirazione chirurgica per non rimuovere accidentalmente la spugnetta di collagene, che risultava particolarmente instabile nell'alveolo. Dopo la sutura veniva posizionato un tampone di garza sterile imbibita con acido tranexamico per 15 minuti. Prima di dimettere il paziente l'emostasi veniva controllata (Figure 1-12). Ai controlli il giorno seguente e a sette giorni il paziente non riportava episodi di sanguinamento.

Discussione. In questo paziente, date le comorbilità e il basso rischio di sanguinamento associato all'intervento, è stata decisa la continuazione dell'assunzione di rivaroxaban. Nonostante il mantenimento della terapia anticoagulante, alla fine dell'intervento veniva raggiunta una corretta emostasi grazie a diversi fattori. Il primo era l'utilizzo di sussidi adeguati per ottenere la coagulazione (spugnette di collagene, acido tranexamico, sutura, tamponi). In particolare la sutura è stata ripetuta fino ad ottenere l'interruzione del sanguinamento. Secondariamente la scelta di operare il paziente il più lontano possibile dall'ultima assunzione di DOAC, quindi di operare al

mattino mentre l'ultima assunzione era stata effettuata il giorno precedente a pranzo. Importante è stata anche la scelta di utilizzare una anestesia locale senza vasocostrittore, per poter valutare correttamente l'emostasi e non essere tratti in inganno dalla vasocostrizione legata all'uso di adrenalina.

Illustrazioni.



Figura 1. Il terzo molare mandibolare prima dell'estrazione.

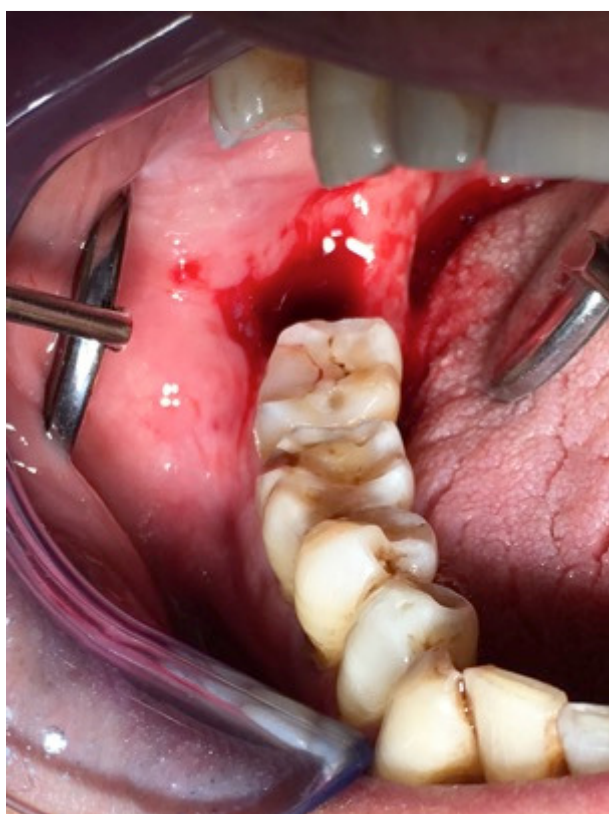


Figura 2. Alveolo post-estrattivo senza una corretta emostasi.



Figura 3. Spugnetta di collagene, acido tranexamico e garze per tamponare.



Figura 4. La spugnetta di collagene viene imbibita con acido tranexamico.





Figura 5. La spugnetta di collagene imbibita di acido tranexamico viene posizionata nell'alveolo post-estrattivo.



Figura 6. L'alveolo post-estrattivo dopo il posizionamento della spugnetta di collagene imbibita di acido tranexamico. L'emostasi non é completa ed il coagulo appare debole.



Figura 7. L'alveolo post-estrattivo viene tamponato con garza sterile per rimuovere l'eccesso di sangue e visualizzare la ferita.



Figura 8. L'emostasi dopo tamponamento appare migliorata ma non completata.



Figura 9. Dopo la sutura l'emostasi migliora ancora ma non é sufficiente per poter dimettere il paziente.



Figura 10. Imbibizione di una garza con acido tranexamico.



Figura 11. Tamponamento per 15 minuti della ferita con garza imbibita di acido tranexamico.



Figura 12. Alla rimozione del tampone l'emostasi appare completata. Il paziente può essere dimesso.

## Bibliografia

Beyer-Westendorf, J., Gelbricht, V., Forster, K., Ebertz, F., Kohler, C., Werth, S., et al. (2014) Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: results from the prospective Dresden NOAC registry. *European Heart Journal* 35:1888–96.

Breik, O., Cheng, A., Sambrook, P., Goss, A. (2014) Protocol in managing oral surgical patients taking dabigatran. *Australian Dental Journal* 59: 296–301.

Connolly, S., Ezekowitz, M., Yusuf, S., Eikelboom, J., Oldgren, J., Parekh, A., et al. (2009) Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine* 361: 1139–51.

Curto, A., Albaladejo, A., Alvarado, A. (2017) Dental management of patients taking novel oral anticoagulants (NOAs): Dabigatran. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry* 9:e289-e293

Fakhri, H., Janket, S., Jackson, E., Baird, A.,  
Dinnocenzo, R., Meurman, J. (2013) Tutorial in oral antithrombotic therapy: biology and dental implications. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 18:461–72.

Garcia, D., Alexander, J.H., Wallentin, L., Wojdyla, D.M., Thomas, L., Hanna, M., et al. (2014) Management and clinical outcomes in patients treated with apixaban vs warfarin undergoing procedures. *Blood* 124: 3692–8.

Granger, C., Alexander, J., McMurray, J., Lopes, R., Hylek, E., Hanna, M., et al. (2011) Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine* 365: 981–92.

Healey, J.S., Eikelboom, J., Douketis, J., Wallentin, L., Oldgren, J., Yang, S., et al. (2012) Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: results from the Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy (RE-LY) randomized trial. *Circulation* 126:343–8.

Johnston, S. (2016) An evidence summary of the management of patients taking direct oral anticoagulants (DOACs) undergoing dental surgery. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 45, 618–630.

Lopes, R.D., Alexander, J.H., Al-Khatib, S.M., Ansell, J., Diaz, R., Easton, J.D., et al. (2010) Apixaban for reduction in stroke and other thrombo- embolic events in atrial fibrillation (ARIS-TOTLE) trial: design and rationale. *American Heart Journal* 159:331–9.

Lopes, R.D., Garcia, D.A., Wojdyla, D., Dorian, P., Alexander, J.H., Wallentin, L., et al. (2013) Use of apixaban and warfarin in patients undergo- ing invasive procedures: insights from ARISTOTLE. *Can J Cardiol* 29:S232–3.

Patel, M., Mahaffey, K., Garg, J., Pan, G., Singer, D., Hacke, W., et al. (2011) Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine* 365:883–91.

Romond, K., Miller, C., Henry, R. (2013) Dental management considerations for a patient taking dabigatran etexilate: a case report. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology* 116:191–5.

van Diermen, D.E., van der Waal, I., Hoogstraten, J. (2013) Management recommendations for invasive dental treatment in patients using oral antithrombotic



medication, including novel oral anticoagulants. Oral Surgery Oral Medicine Oral  
Pathology Oral Radiology

116: 709–16.