

DOCUMENTO DI CONSENSO

Stent coronarico e chirurgia: la gestione perioperatoria della terapia antiaggregante nel paziente portatore di stent coronarico candidato a intervento chirurgico

Roberta Rossini¹, Ezio Bramucci², Battistina Castiglioni³, Stefano De Servi⁴, Corrado Lettieri⁵,
Maddalena Lettino⁶, Giuseppe Musumeci¹, Luigi Oltrona Visconti², Emanuela Piccaluga⁷,
Stefano Savonitto⁸, Daniela Trabattoni⁹, Francesca Buffoli⁵, Dominick J. Angiolillo¹⁰,
Francesco Bovenzi¹¹, Alberto Cremonesi¹², Marino Scherillo¹³, Giulio Guagliumi¹,
a nome della Società Italiana di Cardiologia Invasiva (GISE)
e dell'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO)

¹Dipartimento Cardiovascolare, Ospedali Riuniti, Bergamo

²Divisione di Cardiologia, IRCCS Fondazione Policlinico S. Matteo, Pavia

³U.O. di Cardiologia 2, Ospedale di Circolo, Varese

⁴Dipartimento Cardiovascolare, Azienda Ospedaliera di Legnano, Legnano (MI)

⁵Divisione di Cardiologia, Ospedale Carlo Poma, Mantova

⁶U.O.C. Cardiologia Clinica I, Istituto Clinico Humanitas, Rozzano (MI)

⁷Divisione di Cardiologia, Ospedale L. Sacco, Milano

⁸S.C. di Cardiologia, Arcispedale S. Maria Nuova, IRCCS, Reggio Emilia

⁹Dipartimento di Scienze Cardiovascolari, Centro Cardiologico Monzino, IRCCS, Milano

¹⁰University of Florida, College of Medicine-Jacksonville, Jacksonville, Florida, USA

¹¹U.O. di Cardiologia, Ospedale Campo di Marte, Lucca

¹²Dipartimento Cardiovascolare, GVM Care and Research - Maria Cecilia Hospital, Cotignola (RA)

¹³Cardiologia Riabilitativa, Clinic Center, Napoli

con la collaborazione di:

Piersilvio Gerometta¹, Alessandro Parolari², Gianlorenzo Dionigi³, Luigi Boni³, Enrico Guffanti⁴, Federico Biglioli⁵,
Giada Beltramini⁵, Luigi Valdatta⁶, Luca Devalle⁷, Andrea Droghetti⁸, Antonio Bozzani⁹, Paolo Ravelli¹⁰, Claudio Crescini¹¹,
Giovanni Staurenghi¹², Sergiomaria Gaini¹³, Pietro Scarone¹³, Luca Francetti¹⁴, Stefano Corbella¹⁴, Fabio D'Angelo¹⁵,
Andrea Comel¹⁶, Franco Gadda¹⁷, Luca Salvi¹⁸, Antonio Castelli¹⁹, Emanuela Menozzi¹⁹

¹U.O. di Cardiocirurgia, Humanitas Gavazzeni, Bergamo, ²Dipartimento di Scienze Cardiovascolari, Centro Cardiologico Monzino, IRCCS, Università degli Studi, Milano, ³Dipartimento di Chirurgia, Università dell'Insubria, Varese, ⁴Chirurgia II, Ospedale di Circolo, Varese, ⁵U.O. di Chirurgia Maxillo-Facciale, Ospedale San Paolo, Milano, ⁶Dipartimento di Biotecnologie e Scienze della Vita, Università dell'Insubria, Varese, ⁷U.S.C. di Chirurgia Plastica, Ospedali Riuniti, Bergamo, ⁸Divisione di Chirurgia Toracica, Ospedale Carlo Poma, Mantova, ⁹Divisione di Chirurgia Vascolare, IRCCS Fondazione Policlinico S. Matteo, Pavia, ¹⁰U.O. di Endocrinologia ed Endoscopia Digestiva, Ospedali Riuniti, Bergamo, ¹¹U.O. di Ostetricia Ginecologia, Ospedale di S. Giovanni Bianco (BG), ¹²Clinica Oculistica, Dipartimento di Scienze Cliniche "L. Sacco", Università degli Studi di Milano, Ospedale L. Sacco, Milano, ¹³U.O. di Neurochirurgia, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, ¹⁴Dipartimento di Tecnologie per la Salute, Università degli Studi di Milano, Clinica Odontoiatrica, IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi, Milano, ¹⁵Dipartimento di Biotecnologie e Scienze della Vita, Università dell'Insubria, Varese, ¹⁶Divisione di Pneumologia, Ospedale Carlo Poma, Mantova, ¹⁷U.O. di Urologia, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, ¹⁸U.O. di Anestesia e Terapia Intensiva, IRCCS Centro Cardiologico Monzino, Milano, ¹⁹U.O. di Anestesia e Rianimazione, Ospedale L. Sacco, Milano

con l'endorsement di:

Associazione Chirurghi Ospedalieri Italiani*

Stefano Bartoli (Chirurgia Vascolare ASL RMC), Luigi Presenti (U.O. di Chirurgia Generale, Ospedale Giovanni Paolo II, Olbia),
Mauro Longoni (A.O. Istituti Clinici di Perfezionamento di Milano, P.O. di Sesto San Giovanni)

Associazione Ostetrici Ginecologi Ospedalieri Italiani**

Claudio Crescini (U.O. di Ostetricia Ginecologia, Ospedale di S. Giovanni Bianco, BG)

Federazione Italiana Società Malattie Apparato Digerente**

Marco Soncini (U.O. di Fisiopatologia Digestiva, Ospedale San Carlo Borromeo, Milano), Giancarlo Spinzi
(U.O. di Gastroenterologia, Ospedale Valduce, Como), Maurizio Vecchi (U.O. di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva,
Policlinico San Donato, San Donato Milanese, MI)

Società Italiana Chirurgia Maxillo-Facciale*

Giuseppe Ferronato (Chirurgia Maxillo-Facciale, Azienda Ospedaliero Universitaria di Padova)

Società Italiana di Chirurgia Cardiaca*

Piersilvio Gerometta (U.O. di Cardiocirurgia, Humanitas Gavazzeni, Bergamo)

*endorsement nazionale, **endorsement regionale.

© 2012 Il Pensiero Scientifico Editore

Ricevuto 16.03.2012.

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

Dr.ssa Roberta Rossini U.S.C. di Cardiologia, Dipartimento Cardiovascolare, Ospedali Riuniti, Largo Barozzi 1, 24128 Bergamo
e-mail: roberta_rossini@yahoo.it

STENT CORONARICO E CHIRURGIA

- Società Italiana di Chirurgia Plastica ed Estetica**
Enrico Robotti (U.S.C. di Chirurgia Plastica, Ospedali Riuniti, Bergamo)
- Società Italiana di Chirurgia Toracica**
Davide Dell'Amore (U.O. di Chirurgia Toracica "Antonio Vio", Ospedale G.B. Morgagni-L. Pierantoni, Forlì)
- Società Italiana di Chirurgia Vascolare ed Endovascolare**
Carlo Setacci (Dipartimento di Chirurgia Vascolare ed Endovascolare, Università degli Studi, Siena)
- Società Italiana di Chirurgia**
Gianluigi Melotti (Chirurgia Generale, Ospedale di Baggiovara-NOCSAE, USL Modena)
- Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia**
Paolo Cherubino (Dipartimento di Biotecnologie e Scienze della Vita, Università dell'Insubria, Varese)
- Società Italiana di Parodontologia**
Luca Francetti (Dipartimento di Tecnologie per la Salute, Università degli Studi di Milano, Clinica Odontoiatrica, IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi, Milano)
- Società Italiana di Urologia**
Francesco Rocco (U.O. di Urologia, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano)
- Società Italiana di Neurochirurgia**
Franco Servadei (Azienda Ospedaliera Universitaria di Parma)
- Società Lombarda di Chirurgia***
Giampietro Creperio (Chirurgia Generale, Ospedale Erba-Renaldi di Menaggio, CO)
- Società Oftalmologica Lombarda***
Giovanni Staurengi (Clinica Oculistica, Dipartimento di Scienze Cliniche "L. Sacco", Università degli Studi di Milano, Ospedale L. Sacco, Milano)

The management of antiplatelet therapy in patients with coronary stents undergoing surgery is a growing clinical problem and often represents a matter of debate between cardiologists and surgeons. It has been estimated that about 4-8% of patients undergoing coronary stenting need to undergo surgery within the next year. Surgery represents one of the most common reasons for premature antiplatelet therapy discontinuation, which is associated with a significant increase in mortality and major adverse cardiac events, in particular stent thrombosis. In addition, surgery confers an additional risk of perioperative cardiac ischemic events, being high in these patients because of the pro-inflammatory and pro-thrombotic effects of surgery.

Current international guidelines recommend to postpone non-urgent surgery for at least 6 weeks after bare metal stent implantation and for 6-12 months after drug-eluting stent implantation. However, these recommendations provide little support with regard to managing antiplatelet therapy in the perioperative phase in case of urgent operations and/or high hemorrhagic risk. Furthermore, ischemic and hemorrhagic risk is not defined in detail on the basis of clinical and procedural characteristics. Finally, guidelines shared with cardiologists and surgeons are lacking.

The present consensus document provides practical recommendations on the management of antiplatelet therapy in the perioperative period in patients with coronary stents undergoing surgery. Cardiologists and surgeons contributed equally to its creation. An ischemic risk stratification has been provided on the basis of clinical and procedural data. All surgical interventions have been defined on the basis of the hemorrhagic risk. A consensus on the most appropriate antiplatelet regimen in the perioperative phase has been reached on the basis of the ischemic and hemorrhagic risk. Dual antiplatelet therapy should not be withdrawn for surgery at low bleeding risk, whereas aspirin should be continued perioperatively in the majority of surgical operations. In the event of interventions at high risk for both bleeding and ischemic events, when oral antiplatelet therapy withdrawal is required, perioperative treatment with short-acting intravenous glycoprotein IIb/IIIa inhibitors (tirofiban or eptifibatide) should be considered.

Key words. Aspirin; Clopidogrel; Coronary heart disease; Stent; Surgery.

G Ital Cardiol 2012;13(7-8):528-551

INTRODUZIONE

Il numero di pazienti portatori di stent coronarico che hanno necessità di effettuare un intervento chirurgico è in costante aumento. È noto che il paziente portatore di stent necessita di una duplice terapia antiaggregante orale per un tempo, ad oggi, non ben definito, e che la sospensione di uno o entrambi i farmaci antiaggreganti comporta, specie nei primi mesi dopo la procedura, un rischio significativo di trombosi di stent (ST), evento potenzialmente mortale¹⁻⁶.

D'altra parte, la terapia antiaggregante aumenta notevolmente il rischio emorragico in corso di procedure chirurgiche o endoscopiche.

La gestione perioperatoria della terapia antiaggregante è spesso individuale e non necessariamente condivisa tra cardiologi e chirurghi. Le attuali linee guida non forniscono protocolli operativi chiari in relazione al rischio trombotico del paziente ed alle diverse tipologie di interventi chirurgici e rimandano, per lo più, ad una valutazione dei singoli casi^{1,2}.

Al fine di superare i limiti sopracitati, gli estensori del presente documento hanno sentito il bisogno di definire una posizione che colmasse il vuoto esistente nelle attuali linee guida, fornendo indicazioni precise sulla gestione della terapia antiaggregante nel corso dei principali interventi chirurgici. La stesura del documento è opera di cardiologi clinici, cardiologi interventisti, chirurghi delle principali discipline chirurgiche ed endoscopiche ed anestesisti, che hanno condiviso ogni passaggio. I cardiologi hanno provveduto a definire il rischio trombotico del paziente. I chirurghi hanno stratificato il rischio emorragico dei singoli interventi. Infine, sulla base del rischio ischemico ed emorragico, è stato concordato il regime di terapia antiaggregante più adatto ai diversi interventi chirurgici.

Pertanto, il presente documento è frutto di una collaborazione intersocietaria, promossa dalla Società Italiana di Cardiologia Invasiva (GISE), in collaborazione con l'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO) della Lombardia, con il coinvolgimento delle rispettive Società nazionali. L'obiettivo è stato quello di uniformare la gestione della terapia antiaggregante, indirizzando in modo ragionevole e al meglio delle conoscenze attuali, le scelte terapeutiche. Il protocollo è stato realizzato nel corso di incontri con i principali rappresentanti delle varie Società Scientifiche.

"STENT E CHIRURGIA": LE DIMENSIONI DEL PROBLEMA

Il numero di procedure di angioplastica coronarica (PCI) è in crescente aumento nei pazienti affetti da cardiopatia ischemica. Si stima, infatti, che sia negli Stati Uniti che in Europa si eseguano più di 1 milione di procedure ogni anno^{7,8}, ed altrettante procedure si effettuano nel resto del mondo, con una percentuale di posizionamento di stent che supera l'85% delle PCI⁹.

Le attuali linee guida raccomandano una terapia antiaggregante con aspirina ed inibitore del recettore P2Y₁₂ per almeno 1 mese dopo posizionamento di stent metallico e 6-12 mesi dopo posizionamento di stent medicato^{1,2}. La prematura sospensione di tale terapia, infatti, si è rivelata un importante fattore di rischio per la ST³⁻⁶. La ST è spesso un evento drammatico, che presenta frequentemente come corrispettivo clinico un infarto miocardico acuto (IMA) o la morte, ed è gravato da una mortalità che varia dal 20% al 45%.

In letteratura, la sospensione prematura (temporanea o permanente) della terapia antiaggregante dopo impianto di stent presenta una prevalenza variabile tra il 10% e il 50%^{5,10}. Un recente studio condotto su 1358 soggetti sottoposti a PCI con impianto di stent medicato¹¹ ha dimostrato che circa il 9% dei pazienti sospendeva prematuramente la terapia antiaggregante entro il primo anno dopo la PCI ed il 4.8% dei pazienti la sospendeva dopo i primi 12 mesi. Rispetto ai pazienti che assumevano regolarmente la terapia, l'incidenza di eventi avversi risultava significativamente maggiore tra coloro che sospendevano la terapia antiaggregante (28.6 vs 13.7%, p<0.001), con un aumento più che doppio di mortalità (13.4 vs 4.7%, p<0.001) e di ST (7.6 vs 3.4%, p=0.038). La prima causa di sospensione prematura della terapia antiaggregante è risultata la necessità di sottoporre il paziente ad un intervento chirurgico.

La sospensione della terapia antiaggregante in vista di un intervento chirurgico, nei pazienti portatori di stent coronarici sta diventando un problema di dimensioni crescenti e comporta difficoltà gestionali per cardiologi, chirurghi ed anestesisti. Il nu-

mero di procedure di PCI con impianto di stent medicato è infatti considerevole e tale dato, insieme alla durata prolungata della terapia antiaggregante, rende ragione della rilevanza epidemiologica del problema. Peraltro, l'allungamento della vita media e l'aumento del numero di pazienti anziani, spesso con plurime comorbilità, che vengono sottoposti a PCI, rende ancora più probabile che un soggetto portatore di stent coronarico necessiti successivamente di un intervento chirurgico. È stato stimato che una quota variabile tra il 4% e l'8% di pazienti portatori di stent coronarici vada incontro a chirurgia non cardiaca nel primo anno dopo la procedura di rivascularizzazione¹²⁻¹⁷. Tuttavia, il problema della gestione della terapia antiaggregante nel paziente portatore di stent non si limita al primo anno dopo la PCI. Il rischio di ST e, più in generale, di un nuovo evento ischemico, non riconosce un limite temporale né una sola tipologia di stent, anche se l'entità del rischio tende a ridursi col tempo che intercorre tra la PCI e la sospensione della terapia antiaggregante.

La gestione perioperatoria del paziente con cardiopatia ischemica rappresenta un problema rilevante non solo in termini epidemiologici ma anche in termini prognostici. È stato dimostrato che dei circa 100 milioni di adulti sottoposti in tutto il mondo a chirurgia non cardiaca, 40 milioni sono già affetti da o presentano un alto rischio di cardiopatia ischemica¹⁸. È noto, inoltre, che un IMA perioperatorio è associato ad una mortalità intraospedaliera del 15-25%¹⁹⁻²¹.

Il numero crescente di PCI effettuate ogni anno comporta inevitabilmente un aumento del numero di pazienti, portatori di stent coronarici che devono sottoporsi ad un intervento chirurgico. La gestione perioperatoria della terapia antiaggregante in questi pazienti è spesso arbitraria, nonostante sia un elemento cruciale nell'insorgenza di complicanze ischemico-emorragiche.

RISCHIO CONNESSO ALLA SOSPENSIONE DELLA TERAPIA ANTIAGGREGANTE NEL PAZIENTE CON CARDIOPATIA ISCHEMICA SOTTOPOSTO A INTERVENTO CHIRURGICO (IL PUNTO DI VISTA DEL CARDIOLOGO)

Il ruolo protettivo svolto dall'aspirina nei confronti di eventi cardiovascolari è noto da tempo. L'aspirina viene impiegata da decenni per la prevenzione secondaria di IMA ed ictus in pazienti con cardiopatia ischemica nota o malattia cerebrovascolare e la sua efficacia è stata ben documentata. Il documento dell'Anti-thrombotic Trialists' Collaboration pubblicato nel 2002 ha riportato una riduzione del rischio di IMA non fatale di circa un terzo, di ictus non fatale di un quarto e di eventi vascolari di un sesto²².

Uno dei problemi associati alla sospensione della terapia con aspirina è il rischio di un effetto *rebound*. La sospensione improvvisa determina un aumento dell'attività del trombositano A₂ ed una riduzione della fibrinolisi, con un conseguente aumento dell'adesione e dell'aggregazione piastrinica^{23,24}.

D'altra parte, l'intervento chirurgico induce di per sé uno stato di ipercoagulabilità legato, a sua volta, ad un aumento del numero delle piastrine e della loro reattività, oltre che ad un aumento della concentrazione di fibrinogeno e di altre proteine della cascata della coagulazione⁹. In tal senso, giocano un ruolo patogenetico anche un'alterazione della deformabilità degli eritrociti ed una riduzione della concentrazione di proteine attive nel sistema fibrinolitico (proteina C, antitrombina III, α₂-macroglobulina)²⁵. Negli interventi di bypass aortocoronarico (BPAC), l'impiego di un circuito cardiopolmonare potrebbe indurre uno sta-

to di ipercoagulabilità sistemica, mediato dall'attivazione del fattore tissutale, della callicreina e del complemento^{26,27}. Peraltro, la maggior parte degli interventi non cardiaci non differibili sono eseguiti in uno stato pro-infiammatorio e pro-trombotico, legato alla presenza di neoplasia, anemia o recente trauma¹.

A fronte di queste considerazioni fisiopatologiche, tuttavia, un'evidenza scientifica sul ruolo protettivo dell'aspirina nella fase perioperatoria è molto limitata, a causa della scarsità di studi clinici randomizzati e dell'estrema variabilità dei dosaggi dell'aspirina impiegati (tra 80 e 2600 mg/die). A tutt'oggi, esiste un solo trial randomizzato in doppio cieco che ha valutato il ruolo protettivo e la sicurezza della somministrazione di aspirina nella fase perioperatoria di interventi elettivi a rischio elevato ed intermedio²⁸. Tale studio, tuttavia, disegnato per arruolare 540 pazienti, è stato sospeso prematuramente dopo aver arruolato solo 220 pazienti per la difficoltà ad arruolare pazienti ad alto rischio, specie dopo la pubblicazione di linee guida che consigliavano di mantenere l'aspirina in questo tipo di pazienti. A fronte di questi evidenti limiti, tuttavia, è emersa un'incidenza significativamente più elevata di eventi cardiaci avversi maggiori (MACE) (IMA, aritmie severe, arresto cardiaco, morte cardiovascolare) nei primi 30 giorni dopo l'intervento chirurgico nel gruppo placebo rispetto al gruppo trattato con aspirina (9.0 vs 1.8%, riduzione del rischio relativo 80%; $p=0.02$). È emerso che è necessario trattare 14 pazienti per prevenire un MACE [intervallo di confidenza (IC) 95% 7.6-78]. Dei pazienti in terapia cronica con basse dosi di aspirina, il 10% di quelli randomizzati a placebo ha sviluppato un MACE rispetto al 2% di quelli randomizzati ad aspirina ($p=0.03$). Questo dato potrebbe essere, in parte, riconducibile ad un effetto *rebound* della sospensione del farmaco.

Una metanalisi di 6 studi clinici, condotta su 50 279 pazienti, ha dimostrato che la sospensione della terapia con aspirina era associata ad un aumento di 3 volte del rischio di MACE [odds ratio (OR)=3.14 (1.75-5.61), $p=0.0001$]. Il tempo medio intercorrente tra la sospensione della terapia antiaggregante e gli eventi trombotici è risultato pari a 10.6 giorni (IC 95% 10.25-11.07). Tale dato è coerente con l'emivita delle piastrine e suggerisce che, in caso di necessità di sospensione della terapia con aspirina negli interventi ad alto rischio emorragico, questa dovrebbe essere ripresa il prima possibile, idealmente entro 8-10 giorni²⁴.

Anche negli interventi di BPAC, il mantenimento della terapia con aspirina nella fase perioperatoria si associa ad una significativa riduzione della mortalità^{29,30}.

Dati sull'effetto del clopidogrel in associazione all'aspirina sono molto scarsi e derivano, per lo più, da analisi *post-hoc* di studi clinici randomizzati e da alcuni registri. Per questo motivo, è difficile valutare l'efficacia della terapia con clopidogrel sulla prevenzione di eventi ischemici perioperatori. Tra le analisi *post-hoc* di studi clinici randomizzati, il trial CURE non fornisce alcun dato sul potenziale ruolo protettivo di clopidogrel, in quanto il 93% dei pazienti sottoposti a BPAC sospendeva la terapia antiaggregante prima dell'intervento e solo il 75% dei pazienti la riprendeva dopo l'intervento¹⁰. Uno studio randomizzato di modeste dimensioni sulla sospensione della terapia con clopidogrel nei pazienti candidati a BPAC ha dimostrato che l'incidenza di IMA postoperatorio era più alta nei pazienti che avevano sospeso la terapia con clopidogrel per 3 giorni, mentre nessun paziente che aveva mantenuto la terapia con clopidogrel nella fase perioperatoria aveva presentato un IMA postoperatorio³¹.

Nonostante la mancanza di studi randomizzati ad hoc, vi sono evidenze che la terapia con aspirina svolge un importante ruolo

protettivo rispetto ad eventi cardiovascolari nella fase perioperatoria, che comporta, di per sé, uno stato di stress e di ipercoagulabilità. Sono carenti i dati relativi alla doppia antiaggregazione.

RISCHIO PERIOPERATORIO DEL PAZIENTE PORTATORE DI STENT CORONARICO SOTTOPOSTO A CHIRURGIA

Se il paziente con cardiopatia ischemica è ad alto rischio di presentare eventi ischemici perioperatori, il paziente portatore di stent coronarico presenta un rischio ancora maggiore. L'importanza di mantenere la terapia antiaggregante nella fase perioperatoria è testimoniata dai noti dati in letteratura sull'aumento del rischio di ST nei pazienti che sospendono prematuramente la terapia antiaggregante e sul ruolo protettivo che gli antiaggreganti svolgono sulla prevenzione di eventi vascolari (indipendenti rispetto alla ST)^{1-6,22}.

Diversi studi hanno valutato il rischio perioperatorio di pazienti, portatori di stent coronarici, sottoposti a chirurgia. Quello che è emerso è un rischio relativamente elevato, specie nei primi giorni dopo l'intervento. Nel registro EVENT, il rischio composito di morte, IMA e ST era aumentato di 27 volte nella settimana che seguiva l'intervento di chirurgia non cardiaca rispetto alle settimane successive¹³.

Una delle ipotesi che possono spiegare l'aumento significativo di MACE nella fase perioperatoria nei pazienti portatori di stent potrebbe essere rappresentata dalla sospensione prematura della terapia antiaggregante. Tuttavia, i dati in letteratura derivano per lo più da registri e da studi osservazionali e non da trial clinici randomizzati. Questo rende difficile identificare i predittori indipendenti di MACE perioperatori. Peraltro, da un'attenta analisi degli studi disponibili, sono emersi dati discordanti riguardo a:

1. ruolo protettivo della terapia antiaggregante nella fase perioperatoria;
2. relazione inversa tra il tempo intercorso tra PCI e chirurgia e il rischio perioperatorio;
3. rischio di ST.

1. In letteratura sono discordanti i dati sul ruolo della terapia antiaggregante nella fase perioperatoria di pazienti portatori di stent coronarico. In un recente studio prospettico multicentrico, la completa sospensione della terapia antiaggregante per oltre 5 giorni rappresentava un predittore indipendente di complicanze cardiovascolari a 30 giorni (OR 2.11, IC 95% 1.23-3.63; $p=0.007$)³². In un'analisi di 36 casi di ST tardiva documentata angiograficamente, il 42% degli eventi si verificava in relazione ad un intervento chirurgico per il quale uno o entrambi i farmaci antiaggreganti erano stati sospesi³³. Il tempo mediano che intercorreva tra la sospensione della terapia antiaggregante e la ST era 7 giorni nel caso di sospensione di entrambi gli antiaggreganti, mentre saliva a 30 giorni quando veniva sospeso solo il clopidogrel. Dati analoghi provengono dalla prima casistica del Centro Medico Erasmus di Rotterdam pubblicata nel 2007 e riguardante 192 pazienti³⁴. La sospensione della terapia antiaggregante si associava ad una prognosi sfavorevole nel sottogruppo di pazienti sottoposti a chirurgia precocemente dopo impianto di stent, con un'incidenza di MACE del 31% nei pazienti che sospendevano la terapia antiaggregante e dello 0% in coloro che la mantenevano.

Il ruolo protettivo della terapia antiaggregante nella fase perioperatoria, tuttavia, non è emerso in altri studi. Nel secon-

do, più ampio registro Erasmus³⁵, che ha incluso 550 pazienti, si è osservata una forte relazione tra ritardo della chirurgia ed eventi cardiovascolari, indipendentemente dalla concomitante terapia antiaggregante. La maggior parte degli interventi effettuati precocemente dopo l'impianto di stent, infatti, era eseguita mantenendo la doppia terapia antiaggregante. Un altro studio¹⁶ ha dimostrato che la somministrazione di aspirina e/o clopidogrel nelle 24h precedenti la chirurgia non svolgeva alcun ruolo protettivo nel prevenire eventi cardiovascolari, mentre, paradossalmente, la somministrazione di eparina non frazionata risultava un fattore di rischio.

Tali dati, in apparenza discordanti, potrebbero essere spiegati da un *bias* di selezione dei pazienti, per cui i pazienti ritenuti a più alto rischio cardiovascolare non sospendevano la terapia antiaggregante e potevano, in alcuni casi, essere sottoposti a terapia con eparina non frazionata. Inoltre, è verosimile che parte dei pazienti in cui la terapia antiaggregante non veniva sospesa nella fase chirurgica, fossero soggetti candidati ad interventi urgenti e, quindi, gravati da un rischio maggiore. Infine, non è riportata la durata media di sospensione della terapia antiaggregante ed è stato dimostrato che la sospensione della terapia antiaggregante, specie dell'aspirina, si associa ad un aumento di eventi cardiovascolari a partire dalla decima giornata. È possibile che alcuni pazienti, pur avendo mantenuto la terapia antiaggregante fino a 48h prima dell'intervento (risultando, in tal modo, ancora "protetti" dalla loro azione antiaggregante), siano stati classificati come pazienti che avevano sospeso la terapia.

2. Il rischio di eventi ischemici cardiaci tende a ridursi con l'aumentare del tempo intercorso tra la PCI e l'intervento chirurgico. Alcuni studi hanno dimostrato un rischio pari al 30% nel primo mese dopo l'impianto di stent, indifferentemente per stent metallico o medicato. Tale rischio si riduceva al 10-15% tra il secondo e il sesto mese e, seppur ridotto, persisteva comunque, anche quando l'intervento chirurgico veniva eseguito dopo 2-3 anni dalla PCI¹⁵. Anche in questo caso, tuttavia, in letteratura, i dati non sono univoci. Nella casistica della Mayo Clinic, ad esempio, l'incidenza di morte ed IMA perioperatorio risultava alquanto stabile nel primo anno dopo impianto di stent medicato³⁶.

La riduzione del rischio di eventi cardiovascolari "tempo-dipendente" potrebbe essere espressione del tempo necessario all'endotelizzazione della superficie dello stent, che è molto più lunga nel caso degli stent medicati. È importante sottolineare, tuttavia, che il paziente portatore di stent presenterà sempre un aumentato rischio, sia per le eventuali complicanze dello stent in sé, sia perché è un paziente affetto da cardiopatia ischemica.

3. In alcuni studi, si è osservato un aumento dei MACE complessivi, piuttosto che un aumento della ST. Nella serie di Anwaruddin et al.¹⁶, l'incidenza di ST è risultata pari al 2%, mentre quella di ST, morte ed IMA ha raggiunto il 9%. Altri studi hanno riportato simili percentuali di eventi cardiaci combinati^{35,36}.

A tale proposito, è importante sottolineare che la malattia coronarica è spesso multifocale³⁷. Si deve, tuttavia, precisare che negli studi citati la definizione di ST era spesso variabile, non aderente all'attuale classificazione dell'Academic Research Consortium³⁸, e questo rende difficile paragonare tra di loro i dati derivati dai singoli registri.

In letteratura, i dati sulla prognosi di pazienti portatori di stent e candidati a chirurgia derivano per lo più da studi osservazionali e da registri, mentre sono molto scarsi quelli forniti da studi clinici randomizzati. Sembra, comunque, che il paziente portatore di stent coronarico presenti un aumentato rischio di

complicanze ischemiche nella fase perioperatoria. Questo potrebbe essere legato alla sospensione della terapia antiaggregante, al breve tempo intercorso dalla PCI all'intervento e ad un aumento della ST.

VALUTAZIONE DEL RISCHIO EMORRAGICO CORRELATO ALL'INTERVENTO CHIRURGICO (IL PUNTO DI VISTA DEL CHIRURGO)

Indipendentemente dal rischio emorragico intra- e postoperatorio specifico per un dato intervento, è noto che la doppia terapia antiaggregante si associa ad un aumento del rischio di sanguinamento^{10,22}. Sfortunatamente, gli studi sul rischio emorragico intraoperatorio legato alla terapia antiaggregante, sebbene numerosi, spesso non hanno sufficiente potere statistico e sono scarsi gli studi randomizzati prospettici. Questi ultimi sono stati condotti per lo più in ortopedia e in cardiocirurgia³⁹.

La stratificazione del rischio emorragico per i singoli interventi è fondamentale al fine di definire al meglio il rapporto rischio/beneficio in termini ischemici ed emorragici in relazione al mantenimento o alla sospensione della terapia antiaggregante. A tal proposito, è importante, inoltre, che la stratificazione del rischio emorragico sia fatta in termini assoluti, piuttosto che in termini relativi: spesso, infatti, anche se la terapia antiaggregante si associa ad un aumento relativo del rischio emorragico, questo rimane in assoluto modesto, specie in relazione alla riduzione degli eventi ischemici che si ottiene con il mantenimento della terapia antiaggregante.

Un'analisi retrospettiva condotta su pazienti sottoposti a polipectomia in corso di colonscopia⁴⁰ ha dimostrato un aumento significativo dei sanguinamenti tardivi nel gruppo in terapia con clopidogrel (specie se era concomitante la terapia con aspirina), mentre erano sovrapponibili i sanguinamenti intraprocedurali. Tuttavia, il rischio assoluto era basso (intorno al 3%), la prognosi comunque favorevole e pertanto gli autori concludevano che la sospensione routinaria di clopidogrel prima di una procedura di colonscopia/polipectomia non è necessaria.

Un'ampia metanalisi di 49 590 pazienti, sottoposti a diversi tipi di chirurgia, ha dimostrato che nei pazienti in terapia con aspirina, il rischio emorragico intraoperatorio risultava aumentato del 50%, senza che questo si associasse ad un aumento di mortalità e morbilità perioperatorie⁴¹. Inoltre, quando i chirurghi non sono a conoscenza dell'impiego o meno di aspirina, spesso non sanno distinguere, sulla base della tipologia di sanguinamento, i pazienti in aspirina da quelli che l'hanno sospesa⁴². Con l'eccezione di neurochirurgia intracranica e prostatectomia transuretrale, in cui sono riportati sanguinamenti fatali associati all'assunzione di aspirina⁴³, basse dosi di aspirina sembrano aumentare solo quantitativamente i sanguinamenti, e non sempre in modo sensibile, senza modificarli nella tipologia, e, pertanto, senza renderli a più alto rischio. Quindi, nella maggior parte dei casi, le complicanze emorragiche possono essere gestite come lo sarebbero state anche in assenza di terapia antiaggregante. Inoltre, è importante sottolineare che la maggior parte degli studi non sono randomizzati e, di conseguenza, il mantenimento della terapia con basse dosi di aspirina potrebbe essere un indicatore di maggiore comorbilità e quindi rappresentare, di per sé, un marker di aumentato rischio emorragico⁴⁴.

Nell'unico studio randomizzato, precedentemente menzionato, in doppio cieco sull'uso perioperatorio dell'aspirina negli interventi di chirurgia non cardiaca (addominale, urologica, or-

topedica e ginecologica) non si è riscontrato alcun aumento significativo di sanguinamenti tra i pazienti che ricevevano 75 mg di aspirina rispetto a coloro che non assumevano terapia antiaggregante²⁸. Tuttavia, va sottolineato che l'incidenza di sanguinamenti perioperatori era bassa, lo studio non era stato disegnato per valutare la differenza nei sanguinamenti tra i due gruppi e, quindi, lo studio era sottodimensionato per verificare eventuali differenze.

Una recente revisione di studi randomizzati ed osservazionali ha dimostrato che il mantenimento della terapia con aspirina nella fase perioperatoria si associa ad un rischio significativamente aumentato, seppur clinicamente poco rilevante, di sanguinamenti dopo BPAC. Tuttavia, tale rischio è aumentato con dosi di aspirina >325 mg/die, mentre non lo è con dosi inferiori⁴⁵.

Dati sul rischio della somministrazione di clopidogrel nella fase perioperatoria di interventi di BPAC sono estremamente limitati. Solo uno studio randomizzato ha valutato il rischio emorragico associato alla terapia con clopidogrel in corso di BPAC in 130 pazienti³¹. La tendenza all'aumento dei sanguinamenti, delle trasfusioni e della necessità di reinterventi correlava con il ridotto periodo di sospensione preoperatorio di clopidogrel, anche se, in considerazione dei numeri limitati, la significatività statistica si otteneva solo tra i pazienti che mantenevano la terapia con clopidogrel vs coloro che la sospendevano per più di 5 giorni ($p=0.007$ per sanguinamenti e $p=0.008$ per necessità di emotrasfusioni).

Nel trial CURE, la decisione di sospendere la terapia con clopidogrel era lasciata alla discrezione del singolo Centro⁴⁶. Il ruolo protettivo del clopidogrel rispetto al placebo si manifestava prevalentemente nel periodo preoperatorio piuttosto che nella fase postoperatoria. I sanguinamenti maggiori erano più frequenti nei pazienti in terapia con clopidogrel, ma si riducevano se il clopidogrel veniva sospeso per almeno 5 giorni prima dell'intervento di BPAC. Successivi studi osservazionali hanno dimostrato un'incidenza più elevata di trasfusioni e reinterventi, ma non di mortalità, nei casi in cui il clopidogrel era somministrato nei 5 giorni precedenti il BPAC⁴⁷⁻⁴⁹.

Nel trial ACUITY, 1539 pazienti sono stati sottoposti a BPAC, di questi il 51% era in terapia con clopidogrel prima dell'intervento. Questi ultimi presentavano un periodo di ospedalizzazione più lungo, ma meno eventi ischemici (morte, IMA o rivascolarizzazione non programmata) a 30 giorni. Non si osservava, invece, alcuna differenza nei sanguinamenti maggiori non correlati al BPAC, né di quelli postchirurgici, rispetto ai pazienti non trattati con clopidogrel prima dell'intervento. La terapia con clopidogrel prima del BPAC risultava un predittore indipendente di riduzione di eventi ischemici, ma non di incremento dei sanguinamenti⁵⁰. Si è ipotizzato che altri fattori, diversi rispetto alla finestra di somministrazione o interruzione della terapia con clopidogrel prima del BPAC, giochino un ruolo nell'aumento dei sanguinamenti. In uno studio di 4794 pazienti sottoposti a BPAC, i fattori associati in modo indipendente a sanguinamenti erano costituiti dai valori basali di ematocrito, chirurgia *on-pump*, sesso femminile, l'esperienza del cardiocirurgo nell'eseguire il BPAC, bassi valori di *clearance* di creatinina, presenza di angina, uso di inibitori della glicoproteina (GP) IIb/IIIa prima dell'intervento, numero di coronarie malate⁵¹. La somministrazione di clopidogrel nei 5 giorni precedenti il BPAC non era associata ad un'incidenza più elevata di sanguinamenti dopo aver preso in considerazione i fattori sopracitati.

Sulla base di tali dati, le ultime linee guida della Società Europea di Cardiologia sulle sindromi coronariche acute senza so-

prasilivellamento del tratto ST raccomandano di non sospendere la terapia con clopidogrel nei pazienti ad alto rischio con ischemia in atto sottoposti a BPAC, in presenza di anatomia coronarica ad elevato rischio (ad esempio, tronco comune o malattia multivasale prossimale) e precisano che tali pazienti dovrebbero essere sottoposti a BPAC mantenendo la terapia con clopidogrel e prestando particolare attenzione a ridurre i sanguinamenti^{52,53}. Solo nei casi di interventi ad elevato rischio emorragico (come reinterventi di BPAC o interventi complessi di BPAC e chirurgia valvolare) potrebbe essere ragionevole sospendere il clopidogrel per 3-5 giorni prima del BPAC anche tra i pazienti con ischemia in atto e si dovrebbero considerare terapie "ponte"⁵².

I dati sul rischio emorragico negli interventi di chirurgia non cardiaca nei pazienti in doppia terapia antiaggregante sono scarsi. Nella serie Erasmus, l'incidenza di sanguinamenti maggiori nei pazienti in singola e duplice terapia antiaggregante nella chirurgia non cardiaca era del 4% e 21%, rispettivamente ($p<0.001$)³⁵.

Nei pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia vascolare, ortopedia e chirurgia viscerale, la necessità di emotrasfusioni si verificava nel 39% dei controlli e nel 43% dei casi in doppia terapia antiaggregante⁵⁴. In uno studio retrospettivo condotto su 306 pazienti candidati a chirurgia vascolare, che erano stati sottoposti ad analgesia epidurale senza sospendere la terapia con clopidogrel, non si è riscontrato alcun ematoma epidurale postoperatorio, né altre complicanze neurologiche. È importante sottolineare che il 71% dei pazienti erano anche in terapia con aspirina⁵⁵.

Seppur con i limiti legati ad uno studio con una casistica limitata, la terapia con clopidogrel in corso di analgesia epidurale non sembrerebbe associarsi ad un aumento di complicanze significative locali o neurologiche⁵⁶. Va, peraltro, ricordato che i dati disponibili in letteratura dimostrano un aumentato rischio di ematoma spinale quando il blocco neuroassiale viene eseguito in corso di terapia con eparina, mentre non ci sono dati che suggeriscano un aumentato rischio con l'associazione di clopidogrel. Pertanto, le attuali raccomandazioni della Società Americana di Anestesia Regionale di sospendere il clopidogrel 7 giorni prima dell'intervento sono basate sul giudizio clinico e su sporadiche segnalazioni di ematomi epidurali dopo analgesia spinale, analgesia combinata spinale-epidurale, o entrambi in pazienti in terapia con clopidogrel ed altri farmaci antitrombotici⁵⁷⁻⁵⁹, piuttosto che sui risultati di studi clinici. Fino ad ora, infatti, non è stato condotto alcuno studio prospettico sull'analgesia epidurale in pazienti in terapia con clopidogrel.

Una recente revisione della letteratura sulle procedure urologiche concludeva che i dati più consistenti sono inerenti a biopsia prostatica, prostatectomia transuretrale ed ureterosopia. Si evince che le procedure di biopsia prostatica ed ureterosopia potrebbero essere eseguite in terapia con aspirina, senza che si verifichi un incremento significativo di complicanze emorragiche maggiori⁶⁰⁻⁶³.

Per quanto riguarda gli interventi di prostatectomia transuretrale, i dati sono discordanti, anche se sembra, comunque, che l'uso di aspirina si associ ad un'incidenza più elevata di sanguinamenti tardivi, con necessità di reintervento^{64,65}.

Una recente revisione su 104 pazienti in terapia con clopidogrel sottoposti a chirurgia addominale, ha dimostrato che, mentre l'uso di clopidogrel nei 7 giorni precedenti l'intervento aumentava significativamente il rischio emorragico postoperatorio, la maggior parte dei sanguinamenti potevano essere gestiti con successo tramite emotrasfusioni, senza un aumento della mortalità legata all'emorragia o alla necessità di reintervento⁶⁶.

Quanto ai pazienti con frattura di femore non si sono rilevate differenze statisticamente significative in termini di mortalità e morbilità tra i pazienti in terapia con clopidogrel e quelli senza. Tuttavia i pazienti in terapia con clopidogrel presentano più frequentemente gravi comorbilità e quindi un più alto rischio anestesiológico. In accordo con le linee guida dello Scottish Intercollegiate Guidance Network, il consiglio è di procedere subito ad intervento chirurgico soprattutto in questa tipologia di pazienti ad alto rischio⁶⁷.

Gli studi sul rischio emorragico intraoperatorio legato alla terapia antiaggregante, sebbene numerosi, spesso non hanno sufficiente potere statistico e sono scarsi gli studi randomizzati prospettici. Con l'eccezione di neurochirurgia intracranica e prostatectomia transuretrale, in cui sono riportati sanguinamenti fatali associati all'assunzione di aspirina, basse dosi di aspirina sembrano aumentare solo quantitativamente i sanguinamenti, e non sempre in modo sensibile, senza modificarli nella tipologia, e, pertanto, senza renderli a più alto rischio. Dati sul rischio della doppia antiaggregazione sono scarsi.

I NUOVI ANTIAGGREGANTI ORALI: PRASUGREL E TICAGRELOR

Prasugrel è una nuova tienopiridina che determina una inibizione piastrinica più rapida e più consistente rispetto a clopidogrel⁶⁸. Il trial randomizzato TRITON-TIMI 38 ha dimostrato che la somministrazione di prasugrel in pazienti con sindrome coronarica acuta e candidati a PCI si associava ad una riduzione significativa dell'endpoint primario di morte cardiovascolare, IMA non fatale o ictus⁶⁹. Si è riscontrato un significativo aumento dei sanguinamenti maggiori (secondo la classificazione TIMI) non relati al BPAC [2.4 vs 1.8%; hazard ratio (HR) 1.32; IC 95% 1.03-1.68; p=0.03], per lo più determinati da un aumento significativo di sanguinamenti spontanei⁶⁹. Nel sottogruppo di pazienti che veniva sottoposto a rivascularizzazione chirurgica entro 7 giorni dalla sospensione della tienopiridina, l'incidenza dei sanguinamenti relati al BPAC risultava di 4 volte superiore nei pazienti trattati con prasugrel. Ciò nonostante, questi pazienti presentavano una mortalità totale inferiore (3.7 vs 9.0%)^{69,70}.

Ticagrelor è il capostipite di una nuova classe di farmaci antiaggreganti, che inibisce, attraverso un legame reversibile, il recettore P2Y₁₂ piastrinico ed ha un'emivita plasmatica di circa 6-8h. Come prasugrel, ha un'attività antiaggregante maggiore e ad esordio più rapido rispetto a clopidogrel, ma presenta un'inattivazione più veloce consentendo una ripresa della normale attività piastrinica in tempi più brevi⁷¹. Nel trial PLATO, che arruolava pazienti con sindrome coronarica acuta indipendentemente dalla strategia terapeutica di tipo interventistico, la terapia con ticagrelor si associava ad una riduzione statisticamente significativa dell'endpoint combinato di morte, IMA o ictus rispetto alla terapia con clopidogrel (9.8 vs 11.7%, HR 0.84; IC 95% 0.77-0.92; p<0.001)⁷². Si osservava, inoltre, una riduzione significativa (dal 5.1% al 4.0%, p=0.001) della mortalità cardiovascolare nei pazienti trattati con ticagrelor. Non si è osservata alcuna differenza significativa nell'incidenza di sanguinamenti tra il gruppo trattato con clopidogrel e quello trattato con ticagrelor (11.2 vs 11.6%; p=0.43). Tuttavia, la terapia con ticagrelor si associava ad un aumento significativo dei sanguinamenti non relati all'intervento di BPAC. Come nel trial TRITON-TIMI 38, anche nel trial PLATO i pazienti che venivano sottoposti a BPAC entro 7 giorni dalla sospensione della terapia antiag-

gregante presentavano una riduzione significativa della mortalità totale (da 9.7% a 4.7%, HR 0.49; p<0.01) e cardiovascolare (da 7.9% a 4.1%, HR 0.52; p<0.01) nel gruppo trattato con ticagrelor rispetto al gruppo trattato con clopidogrel. Tale effetto protettivo non era legato ad una diversa incidenza di sanguinamenti, che risultavano analoghi nei due gruppi⁷³.

Complessivamente, i dati emersi dai due trial suggeriscono che un'efficace antiaggregazione piastrinica in fase operatoria si associerebbe ad un effetto protettivo in termini di mortalità indipendentemente dal rischio emorragico.

Nel caso sia necessaria la sospensione di tali farmaci in fase preoperatoria, le attuali linee guida sulla rivascularizzazione consigliano di sospendere clopidogrel e ticagrelor almeno 5 giorni prima di un intervento chirurgico, mentre è consigliabile una sospensione di almeno 7 giorni nel caso di terapia con prasugrel.

Prasugrel e ticagrelor sono due nuovi antiaggreganti orali, più potenti rispetto a clopidogrel. È necessario che vengano sospesi alcuni giorni prima dell'intervento chirurgico, nel caso questo comporti un elevato rischio emorragico.

LE LINEE GUIDA: COSA DICONO (E COSA NON DICONO)

Esistono numerose linee guida e raccomandazioni di esperti sulla gestione perioperatoria della terapia antiaggregante^{39,74-84}. Queste si basano per lo più su opinioni piuttosto che su chiare evidenze scientifiche, poiché i dati in letteratura provenienti da studi randomizzati sono estremamente limitati.

Tutte le linee guida, comunque, sono concordi nel consigliare di differire gli interventi chirurgici non urgenti di almeno 14 giorni dopo PCI semplice, da 6 settimane a 3 mesi dopo posizionamento di stent metallico e oltre 12 mesi dopo posizionamento di stent medicato. Inoltre, si raccomanda di mantenere almeno la terapia con aspirina nella maggior parte degli interventi, con le uniche possibili eccezioni di chirurgia intracranica e prostatectomia transuretrale. Si sottolinea, infine, un approccio multidisciplinare al paziente da parte di cardiologi, anestesisti e chirurghi e si rimanda ad una valutazione del singolo caso in relazione al rapporto rischio/beneficio.

Al fine di decidere la terapia antiaggregante da mantenere nella fase perioperatoria, viene raccomandata un'attenta stratificazione del rischio ischemico ed emorragico. Per quanto riguarda il rischio emorragico, alcuni tipi di chirurgia, come quella dermatologica od oftalmologica, sono ritenute a basso rischio e non dovrebbero richiedere la sospensione della terapia antiaggregante. Altre chirurgie a rischio moderato di sanguinamento come gli interventi ortopedici o addominali possono essere eseguiti in aspirina. Solo nei pazienti che devono essere sottoposti ad interventi chirurgici in cavità chiuse (ad es. neurochirurgia intracranica, della camera posteriore dell'occhio, del canale midollare, ecc.) o quando si reputa elevato il rischio di complicanze emorragiche maggiori, la sospensione della terapia antiaggregante 5-7 giorni prima dell'intervento andrebbe valutata nei singoli casi. È opportuna la valutazione del rischio trombotico di ogni paziente considerando fattori clinici (come l'età, il diabete, l'insufficienza renale, la bassa frazione di eiezione e la presenza di sindrome coronarica acuta al momento della procedura di PCI o nella storia clinica precedente) e di quelli angiografici, rappresentati da stenting di lesioni lunghe, multiple, biforcioni o lesioni ostiali, o posizionamento di stent in *overlap*. Tale precisa valutazione richiede un'attenta analisi e la disponibilità dei dati tecnici della PCI.

STENT CORONARICO E CHIRURGIA

Qualora sia necessario sospendere la terapia antiaggregante per interventi ad alto rischio emorragico, il clopidogrel dovrebbe essere sospeso 5-10 giorni prima della chirurgia e reintrodotta il prima possibile dopo l'intervento. Nel caso di sospensione della terapia con clopidogrel, l'uso di eparina non frazionata o di eparina a basso peso molecolare è generalmente non raccomandato, in quanto tale terapia è associata ad un aumento del rischio dei sanguinamenti⁸⁵ e non ha alcun effetto antiaggregante.

Tuttavia le linee guida in proposito presentano alcuni limiti, che ne condizionano l'applicabilità nella pratica clinica. Tali limiti possono essere così sintetizzati:

- non sono frutto di un consenso intersocietario di cardiologi, chirurghi ed anestesisti;
- non stratificano il rischio emorragico per i singoli interventi;
- non stratificano il rischio trombotico in relazione alle caratteristiche angiografiche e cliniche;
- non forniscono indicazioni operative precise sulla gestione del paziente ad alto rischio trombotico candidato a chirurgia non differibile;
- non offrono una strategia generale da applicare alle diverse tipologie di interventi in relazione al rischio trombotico ed emorragico, ma rimandano piuttosto ad una valutazione del rapporto rischio/beneficio nel singolo paziente;
- nel caso di necessità di sospensione della terapia antiaggregante, non precisano le modalità di ripresa della terapia antiaggregante (quando e con quali dosi);
- benché sia condivisibile il consiglio di discutere i casi più complessi tra cardiologi, chirurghi ed anestesisti, tale opzione potrebbe risultare non sempre percorribile e comunque porterebbe ad una decisione opinabile.

Le attuali linee guida consigliano di mantenere la terapia antiaggregante, almeno quella con aspirina, nella maggior parte degli interventi chirurgici. Tuttavia, rimandano ad una valutazione del singolo caso senza fornire precise indicazioni operative.

LA COSTRUZIONE DEL DIAGRAMMA RISCHIO TROMBOTICO VERSUS RISCHIO EMORRAGICO

Definizione del rischio trombotico

La ST riconosce una genesi multifattoriale ed è legata al paziente, alla lesione coronarica, alle caratteristiche procedurali, al sistema della coagulazione ed alla risposta alla terapia antiaggregante⁷⁵. Appare, perciò, evidente la difficoltà nello stratificare il rischio di ST per ciascun paziente. Nel presente docu-

mento, il rischio trombotico è stato definito sulla base di quattro fattori (Tabella 1):

1. il tipo di stent posizionato (metallico vs medicato),
2. il tempo intercorso dalla PCI all'intervento chirurgico,
3. le caratteristiche angiografiche delle lesioni trattate,
4. i fattori clinici.

1. Come è noto, lo stent medicato si associa ad un processo di endotelizzazione significativamente più lento. Tale fenomeno è legato al rilascio del farmaco contenuto sulle maglie dello stent medicato. Gli stent medicati, infatti, grazie a farmaci antiproliferativi adesivi, tramite polimeri, alla superficie dello stent, riducendo la proliferazione delle cellule muscolari lisce hanno ridotto la restenosi e la necessità di nuove rivascolarizzazioni della lesione *target* del 50-70% rispetto agli stent metallici⁸⁶.

La PCI determina un danno a livello della parete endoteliale e della media che si ripara attraverso la formazione di neointima, di solito entro 2-6 settimane dopo il posizionamento di uno stent metallico⁸⁷. Tuttavia, nel caso di posizionamento di stent medicati, i processi di riendotelizzazione e di riparazione della neointima sono ritardati. Questo fenomeno fa sì che le maglie dello stent rimangano esposte al flusso ematico più a lungo, favorendo l'aggregazione piastrinica e la formazione di trombi⁸⁷. Studi autoptici hanno evidenziato un ritardato processo di guarigione, che si manifesta con persistente deposizione di fibrina ed incompleta endotelizzazione. Tale fenomeno contraddistingue gli stent medicati rispetto a quelli metallici. Il processo di endotelizzazione è quasi completo negli stent metallici esaminati ad una distanza di oltre 6 mesi, mentre un'endotelizzazione ancora incompleta si rileva anche ad oltre 40 mesi dall'impianto negli stent medicati⁸⁸.

2. Per il rallentato processo di endotelizzazione, dopo l'impianto di uno stent medicato è necessaria una doppia terapia antiaggregante per un periodo di tempo significativamente più prolungato rispetto a quello necessario dopo il posizionamento di stent metallico. Le linee guida raccomandano il mantenimento della doppia antiaggregazione per almeno 6-12 mesi e per 1 mese dopo stent metallico^{1,2}. Nel presente documento, è stato definito a basso rischio trombotico un paziente che è stato sottoposto a impianto di stent medicato da più di 12 mesi e da oltre 6 mesi nel caso di stent metallico. Abbiamo ritenuto opportuno estendere a 6 mesi il periodo di rischio ischemico intermedio-alto dopo impianto di stent metallico, poiché nel presente documento, è contemplata un'eventuale, completa sospensione della terapia antiaggregante nei pazienti ritenuti a basso rischio ischemico. Nonostante alcuni studi abbiano dimostrato che po-

Tabella 1. Definizione del rischio trombotico.

Rischio basso	Rischio intermedio	Rischio alto
<ul style="list-style-type: none"> • >6 mesi dopo PCI con BMS • >12 mesi dopo PCI con DES 	<ul style="list-style-type: none"> • >1 mese <6 mesi dopo PCI con BMS • >6 mesi <12 mesi dopo DES • >12 mesi dopo DES a rischio elevato (stent lunghi, multipli, in <i>overlapping</i>, piccoli vasi, biforcazioni, tronco comune, <i>last remaining vessel</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> • <1 mese dopo PCI con BMS • <6 mesi dopo DES • <12 mesi dopo DES a rischio elevato (stent lunghi, multipli, in <i>overlapping</i>, piccoli vasi, biforcazioni, tronco comune, <i>last remaining vessel</i>)

La presenza di sindrome coronarica acuta in occasione della PCI, pregressa trombosi di stent, frazione di eiezione <35%, insufficienza renale cronica, diabete mellito aumentano il rischio di trombosi intrastent. I pazienti sottoposti a bypass aortocoronarico ed i pazienti con sindrome coronarica acuta non sottoposti a PCI vengono considerati ad alto rischio entro il primo mese, rischio intermedio tra 1 e 6 mesi, basso rischio oltre i 6 mesi. I pazienti sottoposti a PCI con il solo palloncino sono ritenuti ad alto rischio entro 2 settimane, a rischio intermedio tra 2 e 4 settimane, a basso rischio oltre le 4 settimane.

ASA, aspirina; BMS, stent metallico; DES, stent medicato; PCI, angioplastica coronarica.

trebbe essere sicura la sospensione a 6 mesi della duplice terapia antiaggregante nel caso di alcuni tipi di stent medicati di seconda generazione^{89,90}, non abbiamo ritenuto ancora sufficienti tali evidenze per suggerire strategie diverse in relazione agli interventi chirurgici per gli stent medicati di seconda generazione.

3. Alcune caratteristiche angiografiche conferiscono un aumentato rischio trombotico, indipendentemente dal tipo di stent e da quando è stato posizionato⁷⁵.

Un'analisi di quasi 6000 pazienti con IMA con soprallivellamento del tratto ST trattati con PCI primaria ha identificato in fattori procedurali, come ad esempio il piccolo calibro dello stent impiantato (HR 31.60; IC 95% 3.96-252.24; p=0.001), importanti predittori di trombosi nei primi 30 giorni⁹¹. In un altro studio che ha valutato i predittori di ST ad 1 anno, tra i fattori procedurali associati alla ST è emerso il numero di lesioni trattate⁹². Anche il trattamento di biforcazioni è risultato aumentare significativamente il rischio di ST^{4,93}. Peraltro, studi autoptici hanno dimostrato che il trattamento di biforcazioni, lesioni lunghe e il posizionamento di stent in *overlap* aumenterebbe il rischio di ST in quanto ritarderebbe il processo di "guarigione" della parete vasale dopo PCI⁹⁴. Il posizionamento di stent a livello del tronco comune o del "last remaining vessel" non aumenta di per sé il rischio di ST, ma rappresenta una condizione in cui un'eventuale ST potrebbe risultare fatale.

4. Esistono caratteristiche cliniche che si associano ad un aumentato rischio di ST. In uno studio condotto su oltre 2000 pazienti, l'insufficienza renale (HR 6.49; IC 95% 2.60-16.15; p<0.001), il diabete mellito (HR 3.71; IC 95% 1.74-7.89; p=0.001) ed una ridotta frazione di eiezione del ventricolo sinistro (HR 1.09; IC 95% 1.05-1.36; p<0.001 per ogni riduzione del 10%) sono emersi all'analisi multivariata come importanti predittori di ST⁴.

Anche l'indicazione per la procedura di PCI "index" (angi-na stabile vs sindrome coronarica acuta) è un elemento che

condiziona il rischio futuro di ST. Nella casistica della Cleveland Clinic¹⁶, il più importante predittore di mortalità perioperatoria, infarto del miocardio o ST è stata la presenza di infarto miocardico nei 30 giorni precedenti la chirurgia. La persistenza di uno stato pro-trombotico dopo sindrome coronarica acuta può spiegare queste osservazioni^{35,95}.

Non va dimenticato, tuttavia, che uno dei predittori più importanti di ST è la prematura sospensione della doppia terapia antiaggregante^{3,4,6}.

Definizione del rischio emorragico

Il rischio emorragico specifico per ogni tipo di intervento relativo alle varie branche chirurgiche è stato definito dagli specialisti che hanno partecipato alla stesura del documento. Nello specifico esso appare nelle tabelle che corredano il documento (Tabelle 2-15). La definizione di alto, medio e basso rischio emorragico è, perciò, basata su valutazione frutto dell'esperienza dei chirurghi interpellati oltre che sui dati della letteratura, laddove presenti^{48-53,60-66,75,77,79,96-153}. Si sottolinea che tali Tabelle contengono delle indicazioni generali e non tengono conto di situazioni cliniche particolari. Si raccomanda, pertanto, di procedere sempre ad una valutazione del singolo caso, in merito al rischio ischemico ed emorragico individuale. Anche la tempistica della ripresa della terapia antiaggregante nel post-operatorio potrà essere differita in caso di complicanze emorragiche clinicamente rilevanti. Inoltre, nel caso di terapia con prasugrel e ticagrelor, sospesa nella fase preoperatoria, andrebbe valutata la possibilità di passare a terapia con clopidogrel, nel postoperatorio, con relative dosi di carico, in relazione al rischio emorragico stimato.

Nell'attuale documento, è stato definito un rischio trombotico in base a caratteristiche angiografiche e cliniche. È stato, altresì, stilato un rischio emorragico riferito agli interventi delle principali discipline chirurgiche.

Protocolli operativi della gestione della terapia antiaggregante nei singoli interventi chirurgici (Tabelle 2-15)

Tabella 2. Cardiocirurgia^{48-53,96}.

Rischio emorragico	Rischio trombotico		
	Basso	Intermedio	Alto
Basso			
Intermedio Minitoracotomia TAVI (approccio apicale) OPCAB CABG Sostituzione valvolare	ASA: proseguire Inibitori recettore P2Y ₁₂ : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico	Chirurgia elettiva: differire Chirurgia non differibile: ASA: proseguire Inibitori recettore P2Y ₁₂ : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico	Chirurgia elettiva: differire Chirurgia non differibile: ASA: proseguire Inibitori recettore P2Y ₁₂ : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico Bridge con piccole molecole ^b
Alto Reintervento Endocarditi CABG in PCI fallita Dissezioni aortiche	ASA: proseguire Inibitori recettore P2Y ₁₂ : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico	Chirurgia elettiva: differire Chirurgia non differibile: ASA: proseguire Inibitori recettore P2Y ₁₂ : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico	Chirurgia elettiva: differire Chirurgia non differibile: ASA: proseguire Inibitori recettore P2Y ₁₂ : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico Bridge con piccole molecole ^b

ASA, aspirina; CABG, bypass aortocoronarico; OPCAB, bypass aortocoronarico off-pump; PCI, angioplastica coronarica; TAVI, impianto transcatteter di valvola aortica.

^a7 giorni prima per prasugrel; ^bdiscussione collegiale del rischio anche con familiari/paziente.

STENT CORONARICO E CHIRURGIA

Tabella 3. Chirurgia generale⁶⁶.

Rischio emorragico	Rischio trombotico		
	Basso	Intermedio	Alto
Basso Ernioplastica, plastica per laparoceli, colecistectomia, appendicectomia e colectomie, gastroresezione, resezioni intestinali, chirurgia mammella	ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico	<i>Chirurgia elettiva</i> : differire <i>Chirurgia non differibile</i> : ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : proseguire	<i>Chirurgia elettiva</i> : differire <i>Chirurgia non differibile</i> : ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : proseguire
Intermedio Emorroidectomia, splenectomia, gastrectomia, chirurgia obesità, resezione di retto, tiroidectomia	ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico	<i>Chirurgia elettiva</i> : differire <i>Chirurgia non differibile</i> : ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico ^b	<i>Chirurgia elettiva</i> : differire <i>Chirurgia non differibile</i> : ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico <i>Bridge con piccole molecole^b</i>
Alto Resezioni epatiche, duodenocefalopancreasectomia	ASA: sospendere <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico	<i>Chirurgia elettiva</i> : differire <i>Chirurgia non differibile</i> : ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico ^b	<i>Chirurgia elettiva</i> : differire <i>Chirurgia non differibile</i> : ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico <i>Bridge con piccole molecole^b</i>

ASA, aspirina.

^a7 giorni prima per prasugrel; ^bdiscussione collegiale del rischio anche con familiari/paziente.Tabella 4. Chirurgia maxillo-facciale^{75,77,79}.

Rischio emorragico	Rischio trombotico		
	Basso	Intermedio	Alto
Basso Riduzione chiusa di frattura arco zigomatico, riduzione chiusa frattura mandibolare, lipofilling, artrocentesi e artroscopia temporo-mandibolare, chirurgia oncologica cutanea	ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico	<i>Chirurgia elettiva</i> : differire <i>Chirurgia non differibile</i> : ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : proseguire	<i>Chirurgia elettiva</i> : differire <i>Chirurgia non differibile</i> : ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : proseguire
Intermedio Implantologia e chirurgia orale, riduzione chiusa di frattura ossa nasali; riduzione aperta di frattura dei mascellari; parotidectomia; chirurgia ortognatica; rianimazione facciale in paralisi acuta e cronica	ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico	<i>Chirurgia elettiva</i> : differire <i>Chirurgia non differibile</i> : ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico ^b	<i>Chirurgia elettiva</i> : differire <i>Chirurgia non differibile</i> : ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico <i>Bridge con piccole molecole^b</i>
Alto Chirurgia oncologica demolitiva e ricostruttiva del distretto testa e collo, riduzione aperta di frattura orbito-zigomatica, scialoadenoctomia sottomandibolare	ASA: sospendere <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico	<i>Chirurgia elettiva</i> : differire <i>Chirurgia non differibile</i> : ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico ^b	<i>Chirurgia elettiva</i> : differire <i>Chirurgia non differibile</i> : ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico <i>Bridge con piccole molecole^b</i>

ASA, aspirina.

^a7 giorni prima per prasugrel; ^bdiscussione collegiale del rischio anche con familiari/paziente.

Tabella 5. Chirurgia plastica^{75,77,79}.

Rischio emorragico	Rischio trombotico		
	Basso	Intermedio	Alto
<p>Basso Exeresi e sutura piccoli epiteliomi e piccole lesioni benigne cutanee; correzione cicatrici; trattamento delle patologie dei tessuti molli della mano (tunnel carpale, dita a scatto, cisti tendinee ed articolari, Dupuytren); blefaroplastica superiore; blefaroplastica inferiore; rinoplastica; otoplastica; ricostruzione mammaria dopo asportazione totale (mastectomia) o parziale (quadrantectomia) per motivi oncologici, con posizionamento protesi artificiali; mastoplastica additiva; mastopessi; ricostruzione mammaria post-mastectomia con lembo microchirurgico; asportazione di neoplasie di considerevole entità dei tessuti molli del volto e del collo e ricostruzione plastica mediante lembo microchirurgico</p>	<p>ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i>: - sospendere 5 giorni prima^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico</p>	<p><i>Chirurgia elettiva</i>: differire <i>Chirurgia non differibile</i>: ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i>: proseguire</p>	<p><i>Chirurgia elettiva</i>: differire <i>Chirurgia non differibile</i>: ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i>: proseguire</p>
<p>Intermedio Trattamento delle malformazioni mammarie (asimmetrie, seno tuberoso, seno tubulare, ecc.); trattamento della ginecomastia; lipoaspirazione arti inferiori, superiori, addome di entità intermedia; trattamento funzionale di esiti traumi (incidenti stradali, esiti interventi chirurgici, ecc.), perdite di sostanza post-demolitiva, di entità intermedia in particolare del volto, della regione perioculare (cicatrici palpebrali con alterazioni funzionali), peribuccale, degli arti inferiori e superiori, mediante tecniche di local flap, skin graft, associato o meno ad impiego di sostituto dermico artificiale; trattamento ulcere arti inferiori (classe ASA II-I); correzione cicatrici ed avvallamenti (lipofilling) di moderata entità; trattamento chirurgico delle ustioni (10% <X <15%); lifting; mastoplastica riduttiva; addominoplastica</p>	<p>ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i>: - sospendere 5 giorni prima^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico</p>	<p><i>Chirurgia elettiva</i>: differire <i>Chirurgia non differibile</i>: ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i>: - sospendere 5 giorni prima^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico^b</p>	<p><i>Chirurgia elettiva</i>: differire <i>Chirurgia non differibile</i>: ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i>: - sospendere 5 giorni prima^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico <i>Bridge con piccole molecole</i>^b</p>
<p>Alto Trattamento funzionale di esiti traumi (incidenti stradali, esiti interventi chirurgici, ecc.), perdite di sostanza post-demolitiva, di entità considerevole in particolare del volto, degli arti inferiori e superiori, dell'addome, del dorso mediante lembi microchirurgici o lembi di trasposizione pedunculati pluritissutali di notevole entità; lipoaspirazione arti inferiori, superiori, addome di notevole entità; trattamento chirurgico delle ustioni (>15%); trattamento ulcere arti inferiori (classe ASA V-IV-III); correzione cicatrici ed avvallamenti (lipofilling) di notevole entità; chirurgia post-bariatrica</p>	<p>ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i>: - sospendere 5 giorni prima^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico</p>	<p><i>Chirurgia elettiva</i>: differire <i>Chirurgia non differibile</i>: ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i>: sospendere^b</p>	<p><i>Chirurgia elettiva</i>: differire <i>Chirurgia non differibile</i>: ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i>: - sospendere 5 giorni prima^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico <i>Bridge con piccole molecole</i>^b</p>

ASA, aspirina; classe ASA, classificazione dell'American Society of Anesthesiology.

^a7 giorni prima per prasugrel; ^bdiscussione collegiale del rischio anche con familiari/paziente.

STENT CORONARICO E CHIRURGIA

Tabella 6. Chirurgia toracica⁹⁷.

Rischio emorragico	Rischio trombotico		
	Basso	Intermedio	Alto
Basso Resezione atipica Videotorascopia diagnostica Resezione di parete toracica	ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico	<i>Chirurgia elettiva</i> : differire <i>Chirurgia non differibile</i> : ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico ^b	<i>Chirurgia elettiva</i> : differire <i>Chirurgia non differibile</i> : ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico <i>Bridge con piccole molecole</i> ^b
Intermedio Lobectomia Pneumectomia Mediastinoscopia Sternotomia Escissione masse mediastiniche	ASA: sospendere <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico	<i>Chirurgia elettiva</i> : differire <i>Chirurgia non differibile</i> : ASA: sospendere <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico ^b	<i>Chirurgia elettiva</i> : differire <i>Chirurgia non differibile</i> : ASA: sospendere <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico <i>Bridge con piccole molecole</i> ^b
Alto Esophagectomia Pleuropneumectomia Decorticazione polmonare	ASA: sospendere <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico	<i>Chirurgia elettiva</i> : differire <i>Chirurgia non differibile</i> : ASA: sospendere <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico <i>Bridge con piccole molecole</i> ^b	<i>Chirurgia elettiva</i> : differire <i>Chirurgia non differibile</i> : ASA: sospendere <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico <i>Bridge con piccole molecole</i> ^b

ASA, aspirina.

^a7 giorni prima per prasugrel; ^bdiscussione collegiale del rischio anche con familiari/paziente.Tabella 7. Chirurgia vascolare⁹⁸⁻¹¹².

Rischio emorragico	Rischio trombotico		
	Basso	Intermedio	Alto
Basso Endoarterectomia carotidea Bypass arti inferiori Endarterectomia arti inferiori EVAR TEVAR, amputazioni d'arto	ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico	<i>Chirurgia elettiva</i> : non controindicata Considerare PTA o stenting ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : proseguire	<i>Chirurgia elettiva</i> : differire di almeno 30 giorni dalla PCI Considerare PTA o stenting ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : proseguire
Intermedio Intervento aorta addominale a cielo aperto	ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico	<i>Chirurgia elettiva</i> : differire o considerare EVAR Urgenza/emergenza ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : proseguire	<i>Chirurgia elettiva</i> : differire o considerare EVAR Urgenza/emergenza ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : proseguire
Alto Intervento aorta toracica e toraco-addominale a cielo aperto	ASA: sospendere <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico	<i>Chirurgia elettiva</i> : differire o considerare TEVAR Urgenza/emergenza ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : proseguire	<i>Chirurgia elettiva</i> : differire o considerare TEVAR Urgenza/emergenza ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : proseguire

ASA, aspirina; EVAR, riparazione endovascolare di aneurisma aortico; PCI, angioplastica coronarica; PTA, angioplastica periferica; TEVAR, riparazione endovascolare di aneurisma dell'aorta toracica.

^a7 giorni prima per prasugrel.

Tabella 8. Endoscopia digestiva¹¹³⁻¹²⁸.

Rischio emorragico	Rischio trombotico		
	Basso	Intermedio	Alto
Basso EGDS, colonscopia ± biopsia Ecoendoscopia senza biopsia Polipectomia polipi <1 cm ERCP, stent, dilatazione Papilla senza sfinterotomia	ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : proseguire	<i>Chirurgia elettiva</i> : non controindicata ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : proseguire	<i>Chirurgia elettiva</i> : non controindicata ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : proseguire
Intermedio Endoscopia + biopsia con ago sottile (FNA) di lesioni solide Dilatazione di stenosi (esofagocardiali, coloretali) Stent apparato gastroenterico Coagulazione con argon plasma Sfinterotomia endoscopica (ERCP) Polipectomia polipo >1 cm Gastrostomia percutanea Legatura/sclerosi varici esofagee Legatura/sclerosi emorroidi	ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico	<i>Chirurgia elettiva</i> : differire <i>Chirurgia non differibile</i> : ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico ^b	<i>Chirurgia elettiva</i> : differire <i>Chirurgia non differibile</i> : ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico <i>Bridge con piccole molecole</i> ^b
Alto Dilatazione per acalasia Mucosectomia/resezione sottomucosa Ecografia con biopsia FNA di lesioni cistiche pancreatiche Ampullectomia papilla di Vater	ASA: sospendere <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico	<i>Chirurgia elettiva</i> : differire <i>Chirurgia non differibile</i> : ASA: sospendere <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico <i>Bridge con piccole molecole</i> ^b	<i>Chirurgia elettiva</i> : differire <i>Chirurgia non differibile</i> : ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico <i>Bridge con piccole molecole</i> ^b

ASA, aspirina; EGDS, esofago-gastro-duodenoscopia; ERCP, colangiopancreatografia retrograda endoscopica.

^a7 giorni prima per prasugrel; ^bdiscussione collegiale del rischio anche con familiari/paziente.

STENT CORONARICO E CHIRURGIA

Tabella 9. Ginecologia^{75,77,79}.

Rischio emorragico	Rischio trombotico		
	Basso	Intermedio	Alto
Basso Isteroscopia diagnostica con biopsia endometriale e polipectomia Isteroscopia resettoscopica polipectomia, metroplastica Dilatazione e curettage cavità uterina (D&C). Conizzazione con ansa diatermicadella portio (LEEP). Marsupializzazione/asportazione cisti ghiandola del Bartholin. Asportazione laparoscopica/laparotomica annessi per patologia benigna. Chirurgia laparoscopica/laparotomica per endometriosi lieve. Sterilizzazione tubarica isteroscopica/laparoscopica. Laparoscopia diagnostica o con operatività minima (adesiolisi semplice, DTC impianti endometriosisi)	ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico	<i>Chirurgia elettiva</i> : differire <i>Chirurgia non differibile</i> : ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : proseguire	<i>Chirurgia elettiva</i> : differire <i>Chirurgia non differibile</i> : ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : proseguire
Intermedio Isteroscopia resettoscopica miomectomia, ablazione endometriale. Chirurgia laparoscopica/laparotomica per endometriosi (media). Isterectomia semplice addominale per patologia benigna. Isterectomia semplice vaginale per patologia benigna/prolasso. Chirurgia riparativa fasciale vaginale (riparazione cistocele/rettocele). Chirurgia riparativa vaginale protesica. Chirurgia radicale vulvare. Omentectomia	ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico	<i>Chirurgia elettiva</i> : differire <i>Chirurgia non differibile</i> : ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico ^b	<i>Chirurgia elettiva</i> : differire <i>Chirurgia non differibile</i> : ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico <i>Bridge con piccole molecole^b</i>
Alto Isterectomia laparoscopica o laparotomica per uteri di grosse dimensioni (>750 g). Miomectomia laparotomica/laparoscopica. Chirurgia laparoscopica/laparotomica per endometriosi severa/profonda. Chirurgia di debulking per carcinoma ovarico. Chirurgia radicale per carcinoma portio ed endometrio. Linfoadenectomia pelvica/lomboaortica. Eviscerazione pelvica	ASA: sospendere <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico	<i>Chirurgia elettiva</i> : differire <i>Chirurgia non differibile</i> : ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico ^b	<i>Chirurgia elettiva</i> : differire <i>Chirurgia non differibile</i> : ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico <i>Bridge con piccole molecole^b</i>

ASA, aspirina; DTC, diatermocoagulazione.

^a7 giorni prima per prasugrel; ^bdiscussione collegiale del rischio anche con familiari/paziente.

Tabella 10. Neurochirurgia¹²⁹⁻¹³³.

Rischio emorragico	Rischio trombotico		
	Basso	Intermedio	Alto
Basso Neurochirurgia spinale: ernia discale, laminectomia (≤ 2 spazi) senza mezzi di fissazione Neurochirurgia cranica: derivazione ventricolare esterna, posizionamento catetere intraventricolare per monitoraggio pressione intracranica, posizionamento reservoir intraventricolare	ASA: sospendere <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico	<i>Chirurgia elettiva</i> : differire Urgenza: emorragia, edema cerebrale ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere - da concordare la tempistica della ripresa (con dose di carico) ^b	<i>Chirurgia elettiva</i> : differire Urgenza: emorragia, edema cerebrale ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : proseguire
Intermedio Neurochirurgia spinale: laminectomia >2 spazi, artrodesi vertebrale (qualsiasi) Neurochirurgia cranica: derivazione ventricolo peritoneale, asportazione di lesione extradurale	ASA: sospendere <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico	<i>Chirurgia elettiva</i> : differire Urgenza: ematoma cranico/spinale ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere 5 giorni prima ^a - da concordare la tempistica della ripresa (con dose di carico) ^b	<i>Chirurgia elettiva</i> : differire Urgenza: ematoma cranico/spinale ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere 5 giorni prima ^a - da concordare la tempistica della ripresa (con dose di carico) ^b
Alto Neurochirurgia spinale e cranica: asportazione di lesioni intradurali (tumori intracerebrali, emorragie intraparenchimali)	ASA: sospendere <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere 5 giorni prima ^a - da concordare la tempistica della ripresa (con dose di carico)	<i>Chirurgia elettiva</i> : differire <i>Chirurgia non differibile</i> : ASA: sospendere <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere 5 giorni prima ^a - da concordare la tempistica della ripresa (con dose di carico) ^b Urgenza: ematoma intracerebrale (trasfusione piastrine da discutere)	<i>Chirurgia elettiva</i> : differire <i>Chirurgia non differibile</i> : ASA: sospendere <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere 5 giorni prima ^a - da concordare la tempistica della ripresa (con dose di carico) ^b Urgenza: ematoma intracerebrale (trasfusione piastrine da discutere)

ASA, aspirina.

^a7 giorni prima per prasugrel; ^bdiscussione collegiale del rischio anche con familiari/paziente.Tabella 11. Pneumologia¹³⁴⁻¹³⁸.

Rischio emorragico	Rischio trombotico		
	Basso	Intermedio	Alto
Basso Broncoscopia ispettiva, broncoaspirato, lavaggio bronchiolo-alveolare	ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico	<i>Chirurgia elettiva</i> : differire <i>Chirurgia non differibile</i> : ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : proseguire	<i>Chirurgia elettiva</i> : differire <i>Chirurgia non differibile</i> : ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : proseguire
Intermedio Biopsie bronchiali	ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico	<i>Chirurgia elettiva</i> : differire <i>Chirurgia non differibile</i> : ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico ^b	<i>Chirurgia elettiva</i> : differire <i>Chirurgia non differibile</i> : ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico <i>Bridge con piccole molecole^b</i>
Alto Biopsie polmonari e transbronchiali Broncoscopia operativa (con broncoscopio rigido)	ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico	<i>Chirurgia elettiva</i> : differire <i>Chirurgia non differibile</i> : ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico ^b	<i>Chirurgia elettiva</i> : differire <i>Chirurgia non differibile</i> : ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico <i>Bridge con piccole molecole^b</i>

ASA, aspirina.

^a7 giorni prima per prasugrel; ^bdiscussione collegiale del rischio anche con familiari/paziente.

STENT CORONARICO E CHIRURGIA

Tabella 12. Odontoiatria¹³⁹⁻¹⁴⁴.

Rischio emorragico	Rischio trombotico		
	Basso	Intermedio	Alto
Basso Terapia parodontale non chirurgica (inclusa ablazione del tartaro) Terapia endodontica non chirurgica Posizionamento della diga di gomma	ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : proseguire	ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : proseguire	ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : proseguire
Intermedio Terapia parodontale chirurgica (chirurgia resettiva, chirurgia rigenerativa, chirurgia mucogengivale) Chirurgia orale in genere (chirurgia estrattiva, chirurgia ricostruttiva preimplantare) Chirurgia implantare	ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : proseguire	<i>Chirurgia elettiva</i> : differire <i>Chirurgia non differibile</i> : ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : proseguire	<i>Chirurgia elettiva</i> : differire <i>Chirurgia non differibile</i> : ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : proseguire
Alto Nessuno			

ASA, aspirina.

Tabella 13. Oftalmologia¹⁴⁵⁻¹⁴⁸.

Rischio emorragico	Rischio trombotico		
	Basso	Intermedio	Alto
Basso Iniezioni intravitreali Intervento di cataratta Anestesi peribulbari	<i>Chirurgia elettiva</i> : non controindicata ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico	<i>Chirurgia elettiva</i> : differire <i>Chirurgia non differibile</i> : ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : proseguire	<i>Chirurgia elettiva</i> : differire <i>Chirurgia non differibile</i> : ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : proseguire
Intermedio Vitrectomia Trabeculectomia	ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico	<i>Chirurgia elettiva</i> : differire <i>Chirurgia non differibile</i> : ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico ^b	<i>Chirurgia elettiva</i> : differire <i>Chirurgia non differibile</i> : ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico <i>Bridge con piccole molecole</i> ^b
Alto Nessuno			

ASA, aspirina.

^a7 giorni prima per prasugrel; ^bdiscussione collegiale del rischio anche con familiari/paziente.

Tabella 14. Ortopedia^{149,150}.

Rischio emorragico	Rischio trombotico		
	Basso	Intermedio	Alto
Basso Chirurgia mano Artroscopia spalla e ginocchio Chirurgia rachide minore	ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico	<i>Chirurgia elettiva</i> : differire <i>Chirurgia non differibile</i> : ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico ^b	<i>Chirurgia elettiva</i> : differire <i>Chirurgia non differibile</i> : ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : proseguire
Intermedio Chirurgia protesica spalla Chirurgia rachide maggiore Chirurgia ginocchio (legamento crociato anteriore, osteotomie) Chirurgia piede	ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico	<i>Chirurgia elettiva</i> : differire <i>Chirurgia non differibile</i> : ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico ^b	<i>Chirurgia elettiva</i> : differire <i>Chirurgia non differibile</i> : ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico <i>Bridge con piccole molecole^b</i>
Alto Chirurgia protesica maggiore (anca, ginocchio) Traumatologia maggiore (bacino, ossa lunghe) Fratture prossimali femore anziano	ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico	<i>Chirurgia elettiva</i> : differire <i>Chirurgia non differibile</i> : ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico ^b	<i>Chirurgia elettiva</i> : differire <i>Chirurgia non differibile</i> : ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere 5 giorni prima ^{a,c} - riprendere entro 24-72h, con dose di carico <i>Bridge con piccole molecole^b</i>

ASA, aspirina.

^a7 giorni prima per prasugrel; ^bdiscussione collegiale del rischio anche con familiari/paziente; ^cin caso di frattura del femore potrebbe essere indicato procedere subito all'intervento chirurgico, pur in doppia antiaggregazione, senza attendere i 5 giorni di sospensione.Tabella 15. Urologia^{60-65,151-153}.

Rischio emorragico	Rischio trombotico		
	Basso	Intermedio	Alto
Basso Cistoscopia flessibile Cateterismo ureterale Ureteroscopia	ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico	<i>Chirurgia elettiva</i> : non controindicata ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : proseguire	<i>Chirurgia elettiva</i> : differire <i>Chirurgia non differibile</i> : ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : proseguire
Intermedio Biopsia prostatica Orchiectomia totale Circoncisione	ASA: sospendere <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico	<i>Chirurgia elettiva</i> : differire <i>Chirurgia non differibile</i> : ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico ^b	<i>Chirurgia elettiva</i> : differire <i>Chirurgia non differibile</i> : ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico <i>Bridge con piccole molecole^b</i>
Alto Nefrectomia totale e parziale Nefrostomia percutanea Litotrissia percutanea Cistectomia e prostatectomia radicale Resezione endoscopica della prostata/interventi endoscopici vescicali Penectomia Orchiectomia parziale	ASA: sospendere <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico	<i>Chirurgia elettiva</i> : differire <i>Chirurgia non differibile</i> : ASA: sospendere <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico ^b <i>Bridge con piccole molecole^b</i> - se sospesa ASA - se prosegue ASA: non bridge	<i>Chirurgia elettiva</i> : differire <i>Chirurgia non differibile</i> : ASA: proseguire <i>Inibitori recettore P2Y₁₂</i> : - sospendere 5 giorni prima ^a - riprendere entro 24-72h, con dose di carico <i>Bridge con piccole molecole^b</i>

ASA, aspirina.

^a7 giorni prima per prasugrel; ^bdiscussione collegiale del rischio anche con familiari/paziente.

Terapia "ponte"

Malgrado l'assenza di studi clinici controllati, alcune linee guida o revisioni di esperti suggeriscono di considerare l'impiego di antagonisti delle GPIIb/IIIa con breve emivita nella fase perioperatoria di interventi ad alto rischio trombotico ed emorragico come un sostituto ragionevole della terapia antiaggregante orale^{39,80,84}. D'altra parte, proprio per l'assenza di evidenza formale, le linee guida dell'American College of Chest Physicians (ottava edizione)⁸¹ si esprimono contro l'utilizzo routinario di terapia "ponte" con eparina non frazionata, eparina a basso peso molecolare, inibitori diretti della trombina o delle GPIIb/IIIa (grado 2, livello di evidenza C), nei pazienti con recente impianto di stent. Le linee guida della Società Europea di Cardiologia⁷⁹ prendono, invece, in considerazione questa eventualità, in particolare l'utilizzo di un agente antiaggregante reversibile con una breve emivita come tirofiban o eptifibatide, prima della chirurgia. Tutte le linee guida internazionali sono, infine, concordi nel consigliare il mantenimento della duplice terapia antiaggregante in tutti i casi in cui sia possibile.

La principale discrepanza tra le varie linee guida risiede, pertanto, nell'appropriatezza della terapia "ponte" con farmaci antiaggreganti o anticoagulanti nei pazienti in cui sia necessaria la sospensione della terapia antiplastrinica orale prima di un intervento per l'elevato rischio emorragico.

Nonostante questo rappresenti ancora oggi un ambito in cui i dati disponibili in letteratura sono scarsi, si possono riassumere in questo modo le attuali evidenze.

Malgrado la dimostrata efficacia nella fase perioperatoria per la profilassi tromboembolica, la terapia con eparina non possiede proprietà antiaggreganti e, pertanto, non risulta protettiva rispetto alla ST⁸³. Inoltre, l'eparina stimola l'attività delle piastrine, rendendola inadatta come terapia "ponte"¹². Infine, per la breve emivita dell'eparina, potrebbe esserci un effetto *rebound* in cui l'aumento della trombina e dell'attività piastrinica persiste per diverse ore dopo la sospensione dell'infusione di eparina, malgrado la rapida riduzione dell'effetto protettivo anticoagulante¹⁵⁴. D'altra parte, il rischio di sanguinamento perioperatorio è sicuramente aumentato dalla somministrazione di enoxaparina⁸⁵.

Il razionale per l'impiego di inibitori delle GPIIb/IIIa risiede nell'evidenza che l'interazione tra fibrinogeno e recettori GPIIb/IIIa della superficie piastrinica è la via finale comune dell'aggregazione piastrinica coinvolta nella ST^{155,156}. Abciximab è un anticorpo monoclonale che determina una prolungata ed irreversibile inibizione del recettore GPIIb/IIIa che può durare fino a 7 giorni, e pertanto è inadatto ad un impiego in fase perioperatoria¹⁵⁷. Eptifibatide e tirofiban, al contrario, sono antagonisti competitivi reversibili, che si distaccano rapidamente dal recettore, tanto che la funzione piastrinica viene completamente ripristinata da 2 a 4h dopo la sospensione dell'infusione¹⁵⁸.

Il protocollo per la terapia "ponte" con inibitori dei recettori piastrinici GPIIb/IIIa per via endovenosa è riservato a pazienti ad alto rischio di ST, per i quali il chirurgo richieda la sospensione della terapia con inibitori del recettore P2Y₁₂ a causa di un inaccettabile rischio emorragico^{1,2}. Non esistono tuttavia molte osservazioni in letteratura di utilizzo di questo protocollo. Savonitto et al.^{9,159} hanno realizzato uno studio prospettico di 60 pazienti portatori di stent medicato, ritenuti ad alto rischio di ST e candidati ad interventi di chirurgia maggiore o chirurgia oftalmologica. I pazienti sono stati sottoposti ad un nuovo protocollo, che prevedeva la somministrazione "ponte" dell'inibitore reversibile del recettore GPIIb/IIIa (tirofiban). Clopidogrel veniva

sospeso 5 giorni prima dell'intervento chirurgico e l'infusione di tirofiban veniva iniziata 24-48h dopo la sua sospensione, continuata fino a 4h prima dell'intervento (8h nei pazienti con *clearance* della creatinina <30 ml/min) e ripreso con le stesse modalità (incluso il bolo) 2h dopo l'intervento fino a quando fosse stata ripresa la terapia con clopidogrel. La posologia del tirofiban era analoga a quella approvata per i pazienti con sindrome coronarica acuta: 0.4 µg/kg/min in 30 min, seguita da 0.1 µg/kg/min. La dose di tirofiban veniva ridotta del 50% nei casi in cui la *clearance* della creatinina fosse stata <30 ml/min ed in coloro nei quali vi fosse un sanguinamento attivo, come nel tumore gastrico. L'uso di aspirina era lasciato a discrezione del chirurgo. Non si è osservato alcun evento avverso, definito come morte, infarto, ST e reintervento legato a sanguinamento (IC 97.5% a una coda 0-5.6%). Sanguinamenti maggiori secondo la classificazione TIMI si sono verificati in 2 pazienti, mentre 3 hanno presentato un sanguinamento minore.

Sulla base di quella esperienza, si può suggerire la sospensione di clopidogrel e ticagrelor 5 giorni prima dell'intervento (sono raccomandabili 7 giorni di sospensione per prasugrel) e sostituiti dall'infusione endovenosa di tirofiban o eptifibatide secondo le dosi riportate in scheda tecnica (ridotte del 50% nei pazienti con insufficienza renale e con maggiore rischio emorragico pre/postoperatorio), a partire dalla terza giornata prima dell'intervento. L'infusione dovrebbe essere interrotta almeno 4h prima dell'intervento (8h nei pazienti con *clearance* della creatinina <30 ml/min). Nel periodo postoperatorio, si raccomanda la ripresa della terapia con gli inibitori del recettore P2Y₁₂ in prima giornata, e comunque il prima possibile, con relative dosi di carico (300 mg per clopidogrel, 60 mg per prasugrel e 180 mg per ticagrelor). In casi selezionati (specie se non si è ancora ripresa un'adeguata canalizzazione del tratto gastrointestinale, come dopo molti interventi addominali), può essere ripresa la somministrazione di tirofiban o eptifibatide (con la relativa dose di carico), tenendo presente, tuttavia, che si potrebbe osservare un aumentato rischio emorragico. In genere, si raccomanda che tale infusione venga ripresa poche ore dopo la chiusura del campo chirurgico. Una volta che il paziente sarà nuovamente in grado di alimentarsi, potrà riprendere l'assunzione dell'inibitore del recettore P2Y₁₂, sospendendo l'infusione di tirofiban o eptifibatide 2h dopo l'assunzione del carico orale. È fortemente raccomandata, quando possibile, la prosecuzione della terapia orale con aspirina.

Poiché il periodo più critico per lo sviluppo di complicanze ischemiche è quello postoperatorio, è raccomandata un'attenta sorveglianza clinica ed elettrocardiografica del paziente, mediante ECG seriati (2-3 volte al giorno), o meglio con il monitoraggio continuo ECG. Infatti, una terapia antalgica postoperatoria potrebbe attenuare la sintomatologia anginosa nel caso di sindrome coronarica acuta, rendendo in tal modo più difficile una diagnosi tempestiva.

Analoghi studi su casistiche numericamente limitate sono stati eseguiti impiegando eptifibatide¹⁶⁰⁻¹⁶². In un recente studio condotto da Ceppa et al.¹⁶³, 7 pazienti definiti ad alto rischio di ST sono stati sottoposti a terapia "ponte" con eptifibatide, iniziata 3 giorni dopo la sospensione di clopidogrel. Eptifibatide veniva infuso a dosaggio standard (senza carico) fino a 8h prima dell'intervento. Il dosaggio veniva ridotto in caso di insufficienza renale. Non si sono osservati eventi preoperatori in relazione all'infusione di eptifibatide. Due pazienti hanno ricevuto emotrasfusioni in fase perioperatoria, ma non sono stati riportati casi di morte, reinterventi, infarto del miocardio o ictus.

I limiti di questi studi sono rappresentati dal numero esiguo di pazienti arruolati, dal fatto che non siano randomizzati e che non ci sia un gruppo di controllo. Tuttavia, a fronte di tali limiti, appare ragionevole adottare tale terapia nei pazienti giudicati ad elevato rischio sia trombotico che emorragico, in cui non sia possibile mantenere, nella fase perioperatoria, il regime antiaggregante abituale per via orale.

Nonostante l'uso degli inibitori delle GPIIb/IIIa sia stato approvato nelle sindromi coronariche acute in associazione con l'eparina non frazionata, per questo particolare protocollo, in considerazione del rischio emorragico elevato dei pazienti, riteniamo l'uso di farmaci anticoagulanti non utile e forse dannoso. Pertanto, l'associazione con eparina non frazionata non è raccomandata, mentre si può impiegare eparina a basso peso molecolare quando indicata per la profilassi del tromboembolismo venoso. A tale proposito, va ricordato che nessuno studio ha dimostrato un ruolo protettivo svolto dall'eparina a basso peso molecolare rispetto ad eventi ischemici, quando fosse sospesa la terapia con farmaci antiaggreganti.

Un nuovo scenario in questo ambito potrà forse realizzarsi quando saranno a disposizione maggiori dati clinici sulla terapia "ponte" utilizzando il cangrelor, un nuovo potente antiaggregante, che inibisce in modo competitivo il recettore piastrinico P2Y₁₂. Cangrelor viene somministrato per via parenterale, ha un'emivita di 5-9 min, il che consente un completo recupero della funzione piastrinica 1h dopo il termine dell'infusione¹⁶⁴. Sono stati recentemente pubblicati i risultati del trial BRIDGE che prevedeva la somministrazione endovenosa di cangrelor, come terapia "ponte", in pazienti in terapia con tienopiridine candidati ad intervento di BPAC¹⁶⁴. Il trial, di fase II, prospettico, randomizzato ed in doppio cieco, prevedeva la somministrazione di cangrelor o placebo per almeno 48h, dopo la sospensione delle tienopiridine. L'infusione del farmaco veniva interrotta da 1 a 6h prima della chirurgia. L'endpoint primario di efficacia dello studio era rappresentato dalla reattività piastrinica [misurata in P2Y₁₂ reaction units (PRU) e valutata con VerifyNow]. L'endpoint di sicurezza era costituito dai sanguinamenti relati al BPAC. Il trial, condotto su 210 pazienti, ha dimostrato che i pazienti trattati con cangrelor presentavano valori di reattività piastrinica significativamente più bassi rispetto ai pazienti trattati con placebo (PRU <240: 98.8 vs 19.0%; rischio relativo 5.2, IC 95% 3.3-8.1; p<0.001). Non si è osservato alcun aumento dei sanguinamenti relati al BPAC nel gruppo trattato con cangrelor rispetto al placebo (11.8 vs 10.4%; p=0.763). Anche i sanguinamenti maggiori prima dell'intervento sono risultati sovrapponibili tra i due gruppi, mentre si è notato un aumento dei sanguinamenti minori nel gruppo cangrelor. Sulla base di tali dati, seppur derivati da una popolazione ancora limitata, si potrebbe ipotizzare un impiego di questo farmaco come terapia "ponte" anche in pazienti,

portatori di stent coronarici, candidati a chirurgia non cardiaca. Studi clinici *ad hoc* sono, comunque, necessari per supportare tale ipotesi.

Per terapia "ponte" si intende una terapia con inibitori delle GPIIb/IIIa (tirofiban ed eptifibatide) nella fase preoperatoria (ed in rari casi anche di quella postoperatoria), da riservare a casi selezionati di pazienti in cui sia necessario sospendere la terapia antiaggregante orale prima dell'intervento chirurgico.

RIASSUNTO

La gestione della terapia antiaggregante nei pazienti portatori di stent coronarici, candidati a chirurgia, rappresenta un problema rilevante, che spesso vede contrapporsi cardiologi e chirurghi. È stato stimato che una quota variabile tra il 4% e l'8% dei pazienti sottoposti ad impianto di stent coronarico andrà incontro ad un intervento chirurgico entro il primo anno. La chirurgia rappresenta, peraltro, la prima causa di sospensione prematura della terapia antiaggregante, determinando un aumento significativo di mortalità e di eventi cardiaci maggiori, specie la trombosi di stent. A sua volta, un intervento chirurgico può contribuire di per sé ad un aumento del rischio ischemico perioperatorio, legato allo stato pro-infiammatorio e pro-trombotico.

Le attuali linee guida internazionali consigliano di posticipare, quando possibile, un intervento chirurgico di almeno 6 settimane dopo il posizionamento di uno stent metallico e di 6-12 mesi dopo l'impianto di uno stent medicato. Tuttavia, tali raccomandazioni non forniscono linee guida operative sulla gestione della terapia antiaggregante nella fase perioperatoria in caso di intervento urgente e/o in presenza di alto rischio emorragico. Inoltre, il rischio ischemico e quello emorragico non vengono definiti in modo chiaro, sulla base di caratteristiche cliniche e procedurali. Infine, non esistono linee guida condivise da società cardiologiche e chirurgiche.

Il presente documento di consenso è frutto di una collaborazione intersocietaria tra cardiologi e chirurghi ed offre un protocollo operativo sulla gestione della terapia antiaggregante nella fase perioperatoria dei pazienti, portatori di stent coronarici, candidati a chirurgia. È stato definito il rischio ischemico, sulla base di fattori clinici e procedurali, e il rischio emorragico dei singoli interventi delle principali discipline chirurgiche. È stato, quindi, proposto il regime antiaggregante più appropriato sulla base del rischio ischemico ed emorragico e condiviso da cardiologi e chirurghi. La doppia terapia antiaggregante dovrebbe sempre essere mantenuta negli interventi a basso rischio emorragico. La terapia con aspirina, peraltro, dovrebbe essere mantenuta nella maggior parte degli interventi chirurgici. Nel caso di interventi ad elevato rischio ischemico ed emorragico, quando la terapia antiaggregante orale dovrebbe essere sospesa, sarebbe opportuno prendere in considerazione l'impiego degli inibitori delle glicoproteine IIb/IIIa (tirofiban o eptifibatide), nella fase perioperatoria.

Parole chiave. Aspirina; Chirurgia; Clopidogrel; Cardiopatia ischemica; Stent.

BIBLIOGRAFIA

1. Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al.; Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2010;31:2501-55.
2. Patel MR, Dehmer GJ, Hirshfeld JW, et al. ACCF/SCAI/STS/AATS/AHA/ASNC 2009 appropriateness criteria for coronary revascularization: a report by the American College of Cardiology Foundation Appropriateness Criteria Task Force, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Thoracic Surgeons, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, and the American Society of Nuclear Cardiology endorsed by the American Society of Echocardiography, the Heart Failure Society of America, and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:530-53.
3. McFadden EP, Stabile E, Regar E, et al. Late thrombosis in drug-eluting coronary

STENT CORONARICO E CHIRURGIA

- stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet* 2004;364:1519-21.
4. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005;293:2126-30.
 5. Spertus JA, Kettelkamp R, Vance C, et al. Prevalence, predictors, and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement: results from the PREMIER registry. *Circulation* 2006;113:2803-9.
 6. van Werkum JW, Heestermans AA, Zomer AC, et al. Predictors of coronary stent thrombosis: the Dutch Stent Thrombosis Registry. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1399-409.
 7. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al.; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics - 2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012;125:e2-e220.
 8. Moschovitis A, Cook S, Meier B. Percutaneous coronary interventions in Europe in 2006. *EuroIntervention* 2010;6:189-94.
 9. Savonitto S, Caracciolo M, Cattaneo M, De Servi S. Management of patients with recently implanted coronary stents on dual antiplatelet therapy who need to undergo major surgery. *J Thromb Haemost* 2011;9:2133-42.
 10. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al.; CURE Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
 11. Rossini R, Capodanno D, Lettieri C, et al. Prevalence, predictors, and long-term prognosis of premature discontinuation of oral antiplatelet therapy after drug eluting stent implantation. *Am J Cardiol* 2011;107:186-94.
 12. Vicenzi MN, Meislitz T, Heitzinger B, Halaj M, Fleisher LA, Metzler H. Coronary artery stenting and non-cardiac surgery - a prospective outcome study. *Br J Anaesth* 2006;96:686-93.
 13. Berger PB, Kleiman NS, Pencina MJ, et al.; EVENT Investigators. Frequency of major noncardiac surgery and subsequent adverse events in the year after drug-eluting stent placement: results from the EVENT (Evaluation of Drug-Eluting Stents and Ischemic Events) Registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:920-7.
 14. To AC, Armstrong G, Zeng I, Webster MW. Noncardiac surgery and bleeding after percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv* 2009;2:213-21.
 15. Cruden NL, Harding SA, Flapan AD, et al.; Scottish Coronary Revascularisation Register Steering Committee. Previous coronary stent implantation and cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:236-42.
 16. Anwaruddin S, Askari AT, Saudye H, et al. Characterization of post-operative risk associated with prior drug-eluting stent use. *JACC Cardiovasc Interv* 2009;2:542-9.
 17. Brilakis ES, Cohen DJ, Kleiman NS, et al. Incidence and clinical outcome of minor surgery in the year after drug-eluting stent implantation: results from the Evaluation of Drug-Eluting Stents and Ischemic Events Registry. *Am Heart J* 2011;161:360-6.
 18. Mangano DT. Perioperative cardiac morbidity. *Anesthesiology* 1990;72:153-84.
 19. Kumar R, McKinney WP, Raj G, et al. Adverse cardiac events after surgery: assessing risk in a veteran population. *J Gen Intern Med* 2001;16:507-18.
 20. Badner NH, Knill RL, Brown JE, Novick TV, Gelb AW. Myocardial infarction after noncardiac surgery. *Anesthesiology* 1998;88:572-8.
 21. Shah KB, Kleinman BS, Rao TL, Jacobs HK, Meston K, Schaafsma M. Angina and other risk factors in patients with cardiac diseases undergoing noncardiac operations. *Anesth Analg* 1990;70:240-7.
 22. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br Med J* 2002;324:71-86.
 23. Beving H, Zhao C, Albage A, Ivert T. Abnormally high platelet activity after discontinuation of acetylsalicylic acid treatment. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996;7:80-4.
 24. Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Agostoni P, et al. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50 279 patients at risk for coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006;27:2667-74.
 25. Priebe HJ. Triggers of perioperative myocardial ischaemia and infarction. *Br J Anaesth* 2004;93:9-20.
 26. Dahl OE. Mechanisms of hypercoagulability. *Thromb Haemost* 1999;82:902-6.
 27. Levy JH, Tanaka KA. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2003;75:S715-S720.
 28. Oscarsson A, Gupta A, Fredrikson M, et al. To continue or discontinue aspirin in the perioperative period: a randomized, controlled clinical trial. *Br J Anaesth* 2010;104:305-12.
 29. Mangano DT; Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. Aspirin and mortality from coronary bypass surgery. *N Engl J Med* 2002;347:1309-17.
 30. Topol EJ. Aspirin for bypass surgery - from taboo to new standard of care. *N Engl J Med* 2002;347:1359-60.
 31. Firanescu CE, Martens EJ, Schonberger JP, Soliman Hamad MA, van Straten AH. Postoperative blood loss in patients undergoing coronary artery bypass surgery after preoperative treatment with clopidogrel. A prospective randomised controlled study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;36:856-62.
 32. Albaladejo P, Marret E, Samama CM, et al. Non-cardiac surgery in patients with coronary stents: the RECO study. *Heart* 2011;97:1566-72.
 33. Artang R, Dieter RS. Analysis of 36 reported cases of late thrombosis in drug-eluting stents placed in coronary arteries. *Am J Cardiol* 2007;99:1039-43.
 34. Schouten O, van Domburg RT, Bax JJ, et al. Noncardiac surgery after coronary stenting: early surgery and interruption of antiplatelet therapy are associated with an increase in major adverse cardiac events. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:122-4.
 35. van Kuijk JP, Flu WJ, Schouten O, et al. Timing of noncardiac surgery after coronary artery stenting with bare metal or drug-eluting stents. *Am J Cardiol* 2009;104:1229-34.
 36. Rabbitts JA, Nuttall GA, Brown MJ, et al. Cardiac risk of noncardiac surgery after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents. *Anesthesiology* 2008;109:596-604.
 37. Goldstein JA, Demetriou D, Grines CL, Pica M, Shoukfeh M, O'Neill WW. Multiple complex coronary plaques in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2000;343:915-22.
 38. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, et al.; Academic Research Consortium. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation* 2007;115:2344-51.
 39. Chassot PG, Delabays A, Spahn DR. Perioperative antiplatelet therapy: the case for continuing therapy in patients at risk of myocardial infarction *Br J Anaesth* 2007;99:316-28.
 40. Singh M, Mehta N, Murthy UK, Kaul V, Arif A, Newman N. Postpolypectomy bleeding in patients undergoing colonoscopy on uninterrupted clopidogrel therapy. *Gastrointest Endosc* 2010;71:998-1005.
 41. Burger W, Chemnitz JM, Kneissl GD, Rücker G. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention - cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation - review and meta-analysis. *J Intern Med* 2005;257:399-414.
 42. Lindblad B, Persson NH, Takolander R, Bergqvist D. Does low-dose acetylsalicylic acid prevent stroke after carotid surgery? A double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Stroke* 1993;24:1125-8.
 43. Thurston AV, Briant SL. Aspirin and post-prostatectomy haemorrhage. *Br J Urol* 1993;71:574-6.
 44. Hui CK, Lai KC, Yuen MF, Wong WM, Lam SK, Lai CL. Does withholding aspirin for one week reduce the risk of post-sphincterotomy bleeding? *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:929-36.
 45. Sun JCJ, Whitlock R, Cheng J, et al. The effect of pre-operative aspirin on bleeding, transfusion, myocardial infarction, and mortality in coronary artery bypass surgery: a systematic review of randomized and ob-

- servational studies. *Eur Heart J* 2008;29:1057-71.
46. Fox KA, Mehta SR, Peters R, et al. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation* 2004;110:1202-8.
 47. Berger JS, Frye CB, Harshaw Q, Edwards FH, Steinhubl SR, Becker RC. Impact of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes requiring coronary artery bypass surgery: a multicenter analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1693-701.
 48. Kapetanakis EI, Medlam DA, Boyce SW, et al. Clopidogrel administration prior to coronary artery bypass grafting surgery: the cardiologist's panacea or the surgeon's headache? *Eur Heart J* 2005;26:576-83.
 49. Mehta RH, Roe MT, Mulgund J, et al. Acute clopidogrel use and outcomes in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:281-6.
 50. Ebrahimi R, Dyke C, Mehran R, et al. Outcomes following pre-operative clopidogrel administration in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1965-72.
 51. Kim JH, Newby LK, Clare RM, et al. Clopidogrel use and bleeding after coronary artery bypass graft surgery. *Am Heart J* 2008;156:886-92.
 52. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2999-3054.
 53. Fitchett D, Eikelboom J, Fremes S, et al. Dual antiplatelet therapy in patients requiring urgent coronary artery bypass grafting surgery: a position statement of the Canadian Cardiovascular Society. *Can J Cardiol* 2009;25:683-9.
 54. Wilson SH, Fasseas P, Orford JL, et al. Clinical outcome of patients undergoing non-cardiac surgery in the two months following coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:234-40.
 55. Osta WA, Akbary H, Fuleihan SF. Epidural analgesia in vascular surgery patients actively taking clopidogrel. *Br J Anaesth* 2010;104:429-32.
 56. Ben-David B. Complications of regional anesthesia: an overview. *Anesthesiol Clin North America* 2002;20:665-7,ix.
 57. Litz RJ, Gottschlich B, Stehr SN. Spinal epidural hematoma after spinal anesthesia in a patient treated with clopidogrel and enoxaparin. *Anesthesiology* 2004;101:1467-70.
 58. Tam NL, Pac-Soo C, Pretorius PM. Epidural haematoma after a combined spinal-epidural anaesthetic in a patient treated with clopidogrel and dalteparin. *Br J Anaesth* 2006;96:262-5.
 59. Barton MB, Miller T, Wolff T, et al.; US Preventive Services Task Force. How to read the new recommendation statement: methods update from the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2007;147:123-7.
 60. Giannarini G, Mogorovich A, Valent F, et al. Continuing or discontinuing low-dose aspirin before transrectal prostate biopsy: results of a prospective randomized trial. *Urology* 2007;70:501-5.
 61. Maan Z, Cutting CW, Patel U, et al. Morbidity of transrectal ultrasonography-guided prostate biopsies in patients after the continued use of low-dose aspirin. *BJU Int* 2003;91:798-800.
 62. Halliwell OT, Yadegafar G, Lane C, Dewbury KC. Transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate: aspirin increases the incidence of minor bleeding complications. *Clin Radiol* 2008;63:557-61.
 63. Turna B, Stein RJ, Smaldone MC, et al. Safety and efficacy of flexible ureterorenoscopy and holmium: YAG lithotripsy for intrarenal stones in anticoagulated cases. *J Urol* 2008;179:1415-9.
 64. Eberli D, Chassot PG, Sulser T, et al. Urological surgery and antiplatelet drugs after cardiac and cerebrovascular accidents. *J Urol* 2010;183:2128-36.
 65. Ala-Opas MY, Grönlund SS. Blood loss in long-term aspirin users undergoing transurethral prostatectomy. *Scand J Urol Nephrol* 1996;30:203-6.
 66. Chernoguz A, Telem DA, Chu E, Ozao-Choy J, Tammara Y, Divino CM. Cessation of clopidogrel before major abdominal procedures. *Arch Surg* 2011;146:334-9.
 67. Leonidou A, Cam NB, Chambers IR. Femoral neck fractures in patients on clopidogrel. The effect of delaying surgery and the introduction of the new SIGN guidelines. *Surgeon* 2011;9:318-21.
 68. Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL, et al.; PRINCIPLE-TIMI 44 Investigators. Prasugrel compared with high loading- and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention: the Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 trial. *Circulation* 2007;116:2923-32.
 69. Wiviott S, Braunwald E, McCabe C, et al.; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-15.
 70. Prasugrel (LY640315; CS-747) as an anti-thrombotic therapy in patients with acute coronary syndromes (ACS). NDA 22-307, Effient™ (prasugrel). Presentation to the Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee. February 3, 2009. Available at <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/AC/09/slides/2009-4412s1-02-sponsor.pdf> [accessed March 29, 2012].
 71. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation* 2009;120:2577-85.
 72. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al.; PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-57.
 73. Held C, Asenblad N, Bassand JP, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:672-84.
 74. Brilakis ES, Banerjee S, Berger PB. Perioperative management of patients with coronary stents. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2145-50.
 75. Riddell JW, Chiche L, Plaud B, Hamon M. Coronary stents and noncardiac surgery. *Circulation* 2007;116:e378-e382.
 76. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al. ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 2002 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery) developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:e159-e241.
 77. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, et al. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *Circulation* 2004;110:1168-76.
 78. Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr, et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and Ameri-

- can Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:734-9.
- 79.** Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, et al.; Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery, European Society of Cardiology (ESC). Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery. *Eur Heart J* 2009;30:2769-812.
- 80.** Cardiac Society of Australia and New Zealand. Guidelines for the management of antiplatelet therapy in patients with coronary stents undergoing non-cardiac surgery. *Heart Lung Circ* 2010;19:2-10.
- 81.** Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, et al. The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):2995-3395.
- 82.** Samama CM, Bastien O, Forestier F, et al.; French Society of Anesthesiology and Intensive Care. Antiplatelet agents in the perioperative period: expert recommendations of the French Society of Anesthesiology and Intensive Care (SFAR) 2001 - summary statement. *Can J Anaesth* 2002;49:S26-S35.
- 83.** Di Minno MN, Prisco D, Ruocco AL, Mastronardi P, Massa S, Di Minno G. Perioperative handling of patients on antiplatelet therapy with need for surgery. *Intern Emerg Med* 2009;4:279-88.
- 84.** Korte W, Cattaneo M, Chassot PG, et al. Peri-operative management of antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: joint position paper by members of the working group on Perioperative Haemostasis of the Society on Thrombosis and Haemostasis Research (GTH), the working group on Perioperative Coagulation of the Austrian Society for Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care (ÖGARI) and the Working Group on Thrombosis of the European Society for Cardiology (ESC). *Thromb Haemost* 2011;105:743-9.
- 85.** McDonald SB, Renna M, Spitznagel EL, et al. Preoperative use of enoxaparin increases the risk of postoperative bleeding and re-exploration in cardiac surgery patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2005;19:4-10.
- 86.** Windecker S, Meier B. Late coronary stent thrombosis. *Circulation* 2007;116:1952-65.
- 87.** Tsimikas S. Drug-eluting stents and late adverse clinical outcomes: lessons learned, lessons awaited. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2112-5.
- 88.** Joner M, Finn AV, Farb A, et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:193-202.
- 89.** Gwon HC, Hahn JY, Park KW, et al. Six-month versus 12-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents: the Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting (EXCELLENT) randomized, multicenter study. *Circulation* 2012;125:505-13.
- 90.** Valgimigli M, Campo G, Percoco G, et al. Randomized comparison of 6- versus 24-month clopidogrel therapy after balancing anti-intimal hyperplasia stent potency in all-comer patients undergoing percutaneous coronary intervention. Design and rationale for the PROlonging Dual-antiplatelet treatment after Grading stent-induced Intimal hyperplasia study (PRODIGY). *Am Heart J* 2010;160:804-11.
- 91.** Heestermans AA, van Werkum JW, Zwart B, et al. Acute and subacute stent thrombosis after primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: incidence, predictors and clinical outcome. *J Thromb Haemost* 2010;8:2385-93.
- 92.** Urban P, Gershlick AH, Guagliumi G, et al.; e-Cypher Investigators. Safety of coronary sirolimus-eluting stents in daily clinical practice: one-year follow-up of the e-Cypher registry. *Circulation* 2006;113:1434-41.
- 93.** Kuchulakanti PK, Chu WW, Torguson R, et al. Correlates and long-term outcomes of angiographically proven stent thrombosis with sirolimus- and paclitaxel-eluting stents. *Circulation* 2006;113:1108-13.
- 94.** Farb A, Boam AB. Stent thrombosis redux - the FDA perspective. *N Engl J Med* 2007;356:984-7.
- 95.** Merlini PA, Bauer KA, Oltrona L, et al. Persistent activation of the coagulation mechanism in unstable angina and myocardial infarction. *Circulation* 1994;90:61-8.
- 96.** Dunning J, Versteegh M, Fabbri A, et al.; EACTS Audit and Guidelines Committee. Guideline on antiplatelet and anticoagulation management in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;34:73-92.
- 97.** Cerfolio RJ, Minnich DJ, Bryant AS. General thoracic surgery is safe in patients taking clopidogrel (Plavix). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140:970-6.
- 98.** Liapis CD, Bell PR, Mikhailidis D, et al.; ESVS Guidelines Collaborators. ESVS guidelines. Invasive treatment for carotid stenosis: indications, techniques. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;37(4 Suppl):1-19.
- 99.** Moll FL, Powell JT, Fraedrich G, et al.; European Society for Vascular Surgery. Management of abdominal aortic aneurysms clinical practice guidelines of the European Society for Vascular Surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;41(Suppl 1):S1-S58.
- 100.** Payne DA, Jones CI, Hayes PD, et al. Beneficial effects of clopidogrel combined with aspirin in reducing cerebral emboli in patients undergoing carotid endarterectomy. *Circulation* 2004;109:1476-81.
- 101.** Hamish M, Gohel MS, Shepherd A, Howes NJ, Davies AH. Variations in the pharmacological management of patients treated with carotid endarterectomy: a survey of European vascular surgeons. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;38:402-7.
- 102.** Rosenbaum A, Rizvi AZ, Alden PB, et al. Outcomes related to antiplatelet or anticoagulation use in patients undergoing carotid endarterectomy. *Ann Vasc Surg* 2011;25:25-31.
- 103.** Engelter S, Lyrer P. Antiplatelet therapy for preventing stroke and other vascular events after carotid endarterectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3):CD001458.
- 104.** Neilipovitz DT, Bryson GL, Nichol G. The effect of perioperative aspirin therapy in peripheral vascular surgery: a decision analysis. *Anesth Analg* 2001;93:573-80.
- 105.** Stone DH, Goodney PP, Schanzer A, et al.; Vascular Study Group of New England. Clopidogrel is not associated with major bleeding complications during peripheral arterial surgery. *J Vasc Surg* 2011;54:779-84.
- 106.** Fleming MD, Stone WM, Scott P, Chapital AB, Fowl RJ, Money SR. Safety of carotid endarterectomy in patients concurrently on clopidogrel. *Ann Vasc Surg* 2009;23:612-5.
- 107.** Payne DA, Twigg MW, Hayes PD, Naylor AR. Antiplatelet agents and risk factors for bleeding postcarotid endarterectomy. *Ann Vasc Surg* 2010;24:900-7.
- 108.** Markus HS, Droste DW, Kaps M, et al. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using Doppler embolic signal detection: the Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis (CARESS) trial. *Circulation* 2005;111:2233-40.
- 109.** Sharpe RY, Dennis MJ, Nasim A, et al. Dual antiplatelet therapy prior to carotid endarterectomy reduces post-operative embolisation and thromboembolic events: post-operative transcranial Doppler monitoring is now unnecessary. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;40:162-7.
- 110.** Luckie M, Khattar RS, Fraser D. Non-cardiac surgery and antiplatelet therapy following coronary artery stenting. *Heart* 2009;95:1303-8.
- 111.** O'Riordan JM, Margey RJ, Blake G, O'Connell PR. Antiplatelet agents in the perioperative period. *Arch Surg* 2009;144:69-76.
- 112.** Kotsovolits G, Komninos G, Kyrgidis A, Papadimitriou D. Preoperative withdrawal of antiplatelet treatment in lower limb vascular patients prior to surgical management under epidural or spinal anaesthesia: an evidence based approach and systematic review. *Int Angiol* 2010;29:475-81.
- 113.** Boustière C, Veitch A, Vanbiervliet G, et al.; European Society of Gastrointestinal Endoscopy. Endoscopy and antiplatelet agents. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2011;43:445-61.
- 114.** Sawhney MS, Salfiti N, Nelson DB, Lederle FA, Bond JH. Risk factors for severe delayed postpolypectomy bleeding. *Endoscopy* 2008;40:115-9.

- 115.** Shiffman ML, Farrel MT, Yee YS. Risk of bleeding after endoscopic biopsy or polypectomy in patients taking aspirin or other NSAIDs. *Gastrointest Endosc* 1994;40:458-62.
- 116.** Whitson MJ, Dikman AE, von Althann C, et al. Is gastroduodenal biopsy safe in patients receiving aspirin and clopidogrel? A prospective, randomized study involving 630 biopsies. *J Clin Gastroenterol* 2011;45:228-33.
- 117.** Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, et al. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *N Engl J Med* 1996;335:909-18.
- 118.** Kien-Fong Vu C, Chang F, Doig L, Meenan J. A prospective control study of the safety and cellular yield of EUS-guided FNA or Trucut biopsy in patients taking aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, or prophylactic low molecular weight heparin. *Gastrointest Endosc* 2006;63:808-13.
- 119.** Coronel M, Banner K, Nannegari V, Davidoff S, Jalal PK, Bank S. Does aspirin increase the risk of bleeding for percutaneous endoscopic gastrostomy procedure? *Gastrointest Endosc* 2006;63:AB113.
- 120.** Richter JA, Patrie JT, Richter RP, et al. Use of high-dose aspirin or clopidogrel before or after percutaneous endoscopic gastrostomy is not associated with post-procedural bleeding. *Gastrointest Endosc* 2010;71:AB114.
- 121.** Kwan V, Bourke MJ, Williams SJ, et al. Argon plasma coagulation in the management of symptomatic gastrointestinal vascular lesions: experience in 100 consecutive patients with long-term follow-up. *Am J Gastroenterol* 2006;101:58-63.
- 122.** Anderson MA, Ben-Menachem T, Gan SI, et al.; ASGE Standards of Practice Committee. Management of antithrombotic agents for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 2009;70:1060-70.
- 123.** Veitch AM, Baglin TP, Gershlick AH, et al.; British Committee for Standards in Haematology; British Cardiovascular Intervention Society. Guidelines for the management of anticoagulant and antiplatelet therapy in patients undergoing endoscopic procedures. *Gut* 2008;57:1322-9.
- 124.** Heldwein W, Dollhopf M, Rösch T, et al.; Munich Gastroenterology Group. The Munich Polypectomy Study (MUPS): prospective analysis of complications and risk factors in 4000 colonic snare polypectomies. *Endoscopy* 2005;37:1116-22.
- 125.** Kim HS, Kim TI, Kim WH, et al. Risk factors for immediate postpolypectomy bleeding of the colon: a multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1333-41.
- 126.** Watabe H, Yamaji Y, Okamoto M, et al. Risk assessment for delayed hemorrhagic complication of colonic polypectomy: polyp-related factors and patient-related factors. *Gastrointest Endosc* 2006;64:73-8.
- 127.** Rabeneck L, Paszat LF, Hilsden RJ, et al. Bleeding and perforation after outpatient colonoscopy and their risk factors in usual clinical practice. *Gastroenterology* 2008;135:1899-906.
- 128.** Consolo P, Luigiano C, Strangio G, et al. Efficacy, risk factors and complications of endoscopic polypectomy: ten year experience at a single center. *World J Gastroenterol* 2008;14:2364-9.
- 129.** Guerci Ph, Audibert G, Mertes PM. Management of chronic anticoagulant and antiplatelet treatment before scheduled neurosurgery. *Neurochirurgie* 2009;55:H17-H22.
- 130.** Korinth MC. Low-dose aspirin before intracranial surgery - results of a survey among neurosurgeons in Germany. *Acta Neurochir* 2006;148:1189-96.
- 131.** Lehot JJ, Piriou V, Durand de Gevigney G, Coriat P. Patient at risk of endocoronary stent thrombosis during perioperative period: a frequent situation. *Ann Fr Anesth Reanim* 2005;24:1247-9.
- 132.** Di Roio C, Gaillac N, Pélissou I, Carillon R, Dailler F. Drug-eluting stent, intraventricular haemorrhage, ventricular drainage, favourable outcome. *Ann Fr Anesth Reanim* 2006;26:91-2.
- 133.** Mantz J, Samama CM. The national STRATAGEM study: the success needs everyone's contribution! *Ann Fr Anesth Reanim* 2006;25:133-4.
- 134.** Herth FJ, Becker HD, Ernst A. Aspirin does not increase bleeding complications after transbronchial biopsy. *Chest* 2002;122:1461-4.
- 135.** Chinsky K. Bleeding risk and bronchoscopy: in search of the evidence in evidence-based medicine. *Chest* 2005;127:1875-7.
- 136.** Johson JR, Chin R, Conforti J. Bronchoscopic myths and legends: anti-platelet medications. *Clinical Pulmonary Medicine* 2005;12:363-5.
- 137.** Ernst A, Eberhardt R, Wahidi M, Becker HD, Herth FJ. Effect of routine clopidogrel use on bleeding complications after transbronchial biopsy in humans. *Chest* 2006;129:734-7.
- 138.** Trosini-Désert V, Vergnon JM, Collet JP, Montalescot G, Similowski T; Groupe d'Endoscopie Bronchique de Langue Française. Fiberoptic bronchoscopy and antiplatelet agents: a risk-benefit analysis. *Rev Mal Respir* 2007;24:48-56.
- 139.** Pototski M, Amenábar JM. Dental management of patients receiving anticoagulation or antiplatelet treatment. *J Oral Sci* 2007;49:253-8.
- 140.** Elad S, Chackartchi T, Shapira L, Findler M. A critically severe gingival bleeding following non-surgical periodontal treatment in patients medicated with anti-platelet. *J Clin Periodontol* 2008;35:342-34.
- 141.** Kalpidis CD, Setayesh RM. Hemorrhaging associated with endosseous implant placement in the anterior mandible: a review of the literature. *J Periodontol* 2004;75:631-45.
- 142.** Lillis T, Ziakas A, Koskinas K, Tsirlis A, Giannoglou G. Safety of dental extractions during uninterrupted single or dual antiplatelet treatment. *Am J Cardiol* 2011;108:964-7.
- 143.** Krishnan B, Shenoy NA, Alexander M. Exodontia and antiplatelet therapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66:2063-6.
- 144.** Napenas JJ, Hong CH, Brennan MT, Furney SL, Fox PC, Lockhart PB. The frequency of bleeding complications after invasive dental treatment in patients receiving single and dual antiplatelet therapy. *J Am Dent Assoc* 2009;140:690-5.
- 145.** Kobayashi H. Evaluation of the need to discontinue antiplatelet and anticoagulant medications before cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2010;36:1115-9.
- 146.** Barequet IS, Sachs D, Shenkman B, et al. Risk assessment of simple phacoemulsification in patients on combined anticoagulant and antiplatelet therapy. *J Cataract Refract Surg* 2011;37:1434-8.
- 147.** Mason JO 3rd, Frederick PA, Neimkin MG, et al. Incidence of hemorrhagic complications after intravitreal bevacizumab (avastin) or ranibizumab (lucentis) injections on systemically anticoagulated patients. *Retina* 2010;30:1386-9.
- 148.** Kumar N, Jivan S, Thomas P, McLure H. Sub-Tenon's anesthesia with aspirin, warfarin, and clopidogrel. *J Cataract Refract Surg* 2006;32:1022-5.
- 149.** Joseph JJ, Pillai A, Bramley D. Clopidogrel in orthopaedic patients: a review of current practice in Scotland. *Thromb J* 2007;5:6.
- 150.** Collinge CA, Kelly KC, Little B, Weaver T, Schuster RD. The effects of clopidogrel (Plavix) and other oral anticoagulants on early hip fracture surgery. *J Orthop Trauma* 2012 Mar 21 [Epub ahead of print].
- 151.** Kariotis I, Philippou P, Volanis D, Serafetinides E, Delakas D. Safety of ultrasound-guided transrectal extended prostate biopsy in patients receiving low-dose aspirin. *Int Braz J Urol* 2010;36:308-16.
- 152.** Enver MK, Hoh I, Chingewundoh FL. The management of aspirin in transurethral prostatectomy: current practice in the UK. *Ann R Coll Surg Engl* 2006;88:280-3.
- 153.** Carmignani L, Picozzi S, Stubinski R, et al. Endoscopic resection of bladder cancer in patients receiving double platelet antiaggregant therapy. *Surg Endosc* 2011;25:2281-7.
- 154.** Newsome LT, Weller RS, Gerancher JC, Kutcher MA, Royster RL. Coronary artery stents: II. Perioperative considerations and management. *Anesth Analg* 2008;107:570-90.
- 155.** Llau JV, Ferrandis R, Sierra P, Gomez-Luque A. Prevention of the renarrowing of coronary arteries using drug-eluting stents in the perioperative period: an update. *Vasc Health Risk Manag* 2010;6:855-67.
- 156.** Frishman WH, Burns B, Atac B, Alturk N, Altajar B, Lerrick K. Novel antiplatelet therapies for treatment of patients with is-

STENT CORONARICO E CHIRURGIA

chemic heart disease: inhibitors of the platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin receptor. *Am Heart J* 1995;130:877-92.

157. Turner NA, Moake JL, Kamat SG, et al. Comparative real-time effects on platelet adhesion and aggregation under flowing conditions of in vivo aspirin, heparin, and monoclonal antibody fragment against glycoprotein IIb-IIIa. *Circulation* 1995;91:1354-62.

158. Abualsaud AO, Eisenberg MJ. Perioperative management of patients with drug-eluting stents. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:131-42.

159. Savonitto S, D'Urbano M, Caracciolo M, et al. Urgent surgery in patients with a

recently implanted coronary drug-eluting stent: a phase II study of "bridging" antiplatelet therapy with tirofiban during temporary withdrawal of clopidogrel. *Br J Anaesth* 2010;104:285-91.

160. Wessler JD, Saldana F, Giugliano RP. Bridging therapy after recent stent implantation: case report and review of data. *Cardiovasc Revasc Med* 2012;13:30-8.

161. Pickett AM, Taylor DA, Ackman ML. Prolonged infusion of eptifibatid as bridge therapy between bare-metal stent insertion and cardiovascular surgery: case report and review of the literature. *Pharmacotherapy* 2010;30:127e-133e.

162. Bigalke B, Seizer P, Geisler T, Lindemann S, Gawaz M, May AE. Perioperative antiplatelet therapy in patients at risk for coronary stent thrombosis undergoing non-cardiac surgery. *Clin Res Cardiol* 2009;98:335-9.

163. Ceppa DP, Welsby IJ, Wang TY, et al. Perioperative management of patients on clopidogrel (Plavix) undergoing major lung resection. *Ann Thorac Surg* 2011;92:1971-6.

164. Angiolillo DJ, Firstenberg MS, Price MJ, et al.; BRIDGE Investigators. Bridging antiplatelet therapy with cangrelor in patients undergoing cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012;307:265-74.