



**REGIONE
PUGLIA**

**AREA POLITICHE PER LA PROMOZIONE
DELLA SALUTE DELLE PERSONE
E DELLE PARI OPPORTUNITÀ**

**SERVIZIO PROGRAMMAZIONE ASSISTENZA
TERRITORIALE E PREVENZIONE**

Ufficio Politiche del Farmaco e
dell'Emergenza/Urgenza

AOO_152/924
PROTOCOLLO USCITA

22 GEN 2015

Trasmissione a mezzo fax e
posta elettronica ai sensi
dell'art.47 del D. Lgs n. 82/2005

Alla cortese attenzione:
Direttori Generali e Sanitari
-delle Aziende Sanitarie Locali
-delle Aziende Ospedaliere Universitarie
-degli IRCCS ed Enti Ecclesiastici
(e per il loro tramite alle U.O. di Farmacia
Rappresentanti delle Organ. Sindacali MMG e PLS
Pres. Federfarma Provinciali
Pres. Ordine dei Medici Provinciali
Assofarm Puglia
Loro Sedi

Oggetto: notifica Deliberazione della Giunta Regionale n. 2833 del 30.12.2014.

Si trasmette, in allegato, con valore di notifica la Deliberazione della Giunta Regionale n. 2833 del 30.12.2014 "Adeguamento prescrittivo della Terapia Antiaggregante-Anticoagulante nel paziente non ospedalizzato sottoposto a procedure Odontoiatriche".

Si richiede la massima divulgazione della presente a tutti gli operatori sanitari interessati.

Cordialmente

AP/


Il Funzionario Istruttore
dott. Francesco Colasuonno

Il Dirigente dell' Ufficio
dott.ssa Mariangela Lomastro

www.regione.puglia.it

Ufficio Politiche del Farmaco ed Emergenza / Urgenza
Via Gentile, 52 - 70126 Bari - Tel: 080 5404951 - Fax: 080 5409521
mail: f.colasuonno@regione.puglia.it - pec: farmaceutica.regione@pec.rupar.puglia.it

ARRETRATI... SALUTE
 DELLE... UNITA'
 Servizi Programmati e Assistenza Territoriale e Prevenzione
 Post. Contratto Data... n°
 Assegnato, ufficio...
 Al sena. dell'art. 5 L. 241/90 e s.m.i.
 Assegnato a...
 Il Dirigente dell'Ufficio


 REGIONE PUGLIA
 Prof. AOO. 15/10/15 n° 633

Provvedimento adottato in aggiunta
 agli argomenti iscritti all'o.d.g.; ai
 sensi dell'art.3, ultimo comma, del
 Regolamento interno.

REGIONE PUGLIA

Deliberazione della Giunta Regionale

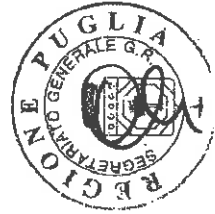
N. **2833** del 30/12/2014 del Registro delle Deliberazioni

Codice CIFRA: ATP/DEL/2014/00088
OGGETTO: Appropriattezza Prescrittiva della Terapia Antiaggregante -Anticoagulante nel paziente non Ospedalizzato sottoposto a Procedura Odontoiatriche.

L'anno 2014 addì 30 del mese di Dicembre, in Bari, nella Sala delle adunanze, si è riunita la Giunta Regionale, previo regolare invito nelle persone dei Signori:

Sono presenti:		Sono assenti:	
V. Presidente	Angela Barbanente	Presidente	Nichi Vendola
Assessore	Leo Caroli	Assessore	Loredana Capone
Assessore	Giovanni Giannini	Assessore	Leonardo Di Gioia
Assessore	Silvia Godelli		
Assessore	Guglielmo Minervini		
Assessore	Fabrizio Nardoni		
Assessore	Lorenzo Nicastro		
Assessore	Donato Pentassuglia		
Assessore	Alba Sasso		

Assiste alla seduta il Segretario redigente: Dott.ssa Antonella Bisceglia



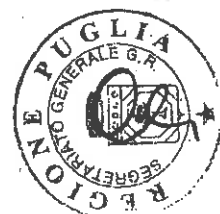
L'Assessore al Welfare, Donato Pentassuglia, sulla base dell'istruttoria espletata dall'Ufficio Politiche del Farmaco e dell'Emergenza/Urgenza e confermata dal Dirigente del Servizio Programmazione Assistenza Territoriale e Prevenzione riferisce:

I pazienti affetti da cardiopatia, in occasione di cure odontoiatriche, sono esposti ad alcune problematiche che possono incidere sulla loro prognosi soprattutto in presenza di comorbidità (diabete, ipertensione, cardiopatia ischemica). L'anestesia, il traumatismo chirurgico, il trattamento dell'emorragia locale e la potenziale immissione di germi (batterlemia) costituiscono una speciale attenzione da parte dell'odontoiatra.

La chirurgia odontoiatrica è considerata una chirurgia a basso rischio. Per il paziente cardiopatico che viene sottoposto ad anestesia locale occorre conoscere la sua storia clinica, la sua capacità funzionale, la terapia che assume.

La chirurgia dei pazienti in terapia con anticoagulanti orali è un problema rilevante nella pratica ospedaliera per il numero crescente di pazienti in TAO (Terapia Anticoagulante Orale) spesso in età avanzata e con patologie associate. In occasione di interventi chirurgici o manovre invasive l'interruzione della TAO può aumentare il rischio tromboembolico (TE). La sua continuazione può invece aumentare il rischio di emorragie.

Ogni anno, il 10% circa di questi pazienti deve essere sottoposto a procedura di chirurgia o comunque invasiva. Lo specialista odontoiatra deve verificare l'idoneità del paziente alla terapia ambulatoriale o la necessità di ricovero ospedaliero; quantificare il rischio potenziale dell'intervento odontoiatrico per scegliere il piano di trattamento più corretto tra le varie alternative possibili; adottare le necessarie precauzioni per prevenire le emergenze mediche, tra le quali sospendere/modificare temporaneamente la terapia antitrombotica in atto.



La Commissione della Appropriatezza prescrittiva, nella seduta del 14 ottobre 2014, al fine di porre lo specialista odontoiatra che operi presso uno studio libero professionale nelle condizioni:

- di diminuire il rischio di complicanze provocate dall'intervento odontoiatrico e di programmare un piano di terapia adeguato alle condizioni generali del paziente;
- di valutare le condizioni di sicurezza di un intervento in ambulatorio;
- di evitare ricoveri inappropriati;

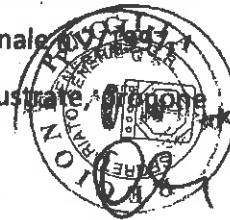
ha approvato in via definitiva un documento, riveniente da Linee guida, metanalisi e revisioni sistemiche di letteratura, che coinvolge nel processo decisionale lo specialista odontoiatra che deve applicare la procedura, il clinico responsabile della gestione del rischio trombo embolico, il medico curante ed il paziente stesso.

Pertanto, alla luce delle considerazioni su esposte ed al fine di offrire all'operatore sanitario uno strumento di facile consultazione finalizzato, tra l'altro, a porre il paziente in terapia Antiaggregante/Anticoagulante nelle condizioni ottimali per minimizzare tanto il rischio trombo-embolico che quello emorragico nel periodo peri-procedurale, si propone alla valutazione della Giunta regionale il documento "Appropriatezza Prescrittiva della Terapia Antiaggregante/Anticoagulante nel paziente non Ospedalizzato sottoposto a Procedura Odontoiatrica" di cui all'allegato "A", parte integrante e sostanziale del presente provvedimento;

COPERTURA FINANZIARIA Ai sensi della L.R. n. 28/01 e successive modificazioni ed integrazioni.

La presente deliberazione non comporta implicazioni di natura finanziaria sia di entrata che di spesa e dalla stessa non deriva alcun onere a carico del bilancio regionale.

Il provvedimento del quale si propone l'adozione rientra tra quelli di competenza della Giunta regionale ai sensi dell'art.4, comma 4, lett. "a) e d)" della Legge regionale n. 28/01 del 2001. L'Assessore relatore, sulla base delle risultanze istruttorie come innanzi illustrate, propone alla Giunta l'adozione del conseguente atto finale:



LA GIUNTA

- udita la relazione e la conseguente proposta dell' Assessore proponente;
- viste le dichiarazioni poste in calce al presente provvedimento dal funzionario istruttore, dal responsabile P.O., dal responsabile A.P., dalla Dirigente dell'Ufficio e dalla Dirigente del Servizio;
- a voti unanimi espressi nei termini di legge:

DELIBERA

- di approvare quanto espresso in narrativa, che qui si intende integralmente riportato;
- di adottare il documento "Adeguamento Prescrittivo della Terapia Antiaggregante/Anticoagulante nel paziente non Ospedalizzato sottoposto a Procedura Odontoiatriche" di cui all'allegato "A", parte integrante e sostanziale del presente provvedimento;
- di disporre che il presente atto sia notificato, a cura del Servizio PATP, ai Direttori Generali delle ASL, AO, Rappresentanti legali IRCCS, EE della Regione Puglia, ai presidenti degli Ordini dei Medici provinciali;
- di disporre la pubblicazione sul B.U.R.P. del presente atto.

Il Segretario della Giunta

dott.ssa Antonella Bisceglia

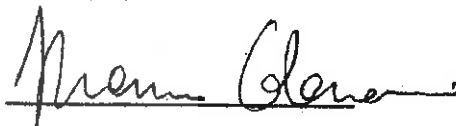
Il Presidente

Angela Barbanente

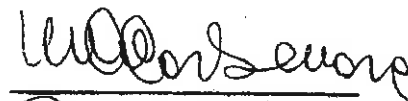


I sottoscritti attestano che il procedimento istruttorio loro affidato è stato espletato nel rispetto della vigente normativa regionale, nazionale e comunitaria e che il presente schema di provvedimento dagli stessi predisposto ai fini dell'adozione dell'atto finale da parte della Giunta regionale, è conforme alle risultanze istruttorie.

Il Funzionario istruttore
(Francesco Colasuonno)



Il Responsabile P. O.
(Maria Cristina Carbonara)



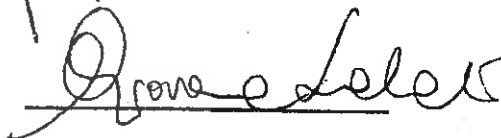
Il Responsabile A.P.
(Pietro Leoci)



Il Dirigente dell'Ufficio
(Mariangela Lomastro)

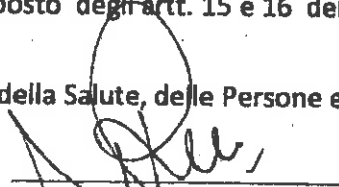


Il Dirigente del Servizio
(Giovanna Labate)

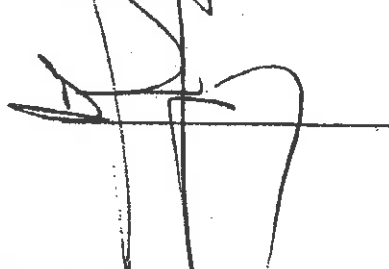


Il sottoscritto direttore di area non ravvisa la necessità di esprimere sulla proposta di delibera osservazioni ai sensi del combinato disposto degli artt. 15 e 16 del DPGR n. 161/2008.

Il Direttore d'Area Politiche per la Promozione della Salute, delle Persone e delle Pari Opportunità
(Vincenzo Pomo)



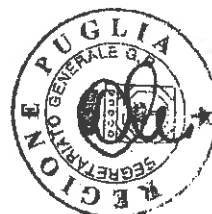
L'Assessore proponente
(Donato Pentassuglia)



Il Presente provvedimento è esecutivo

Il Segretario della Giunta

dott.ssa Antonella Bisceglia





REGIONE PUGLIA

Commissione Appropriata Prescrittiva Regione Puglia

Appropriatezza Prescrittiva della Terapia Antiaggregante/Anticoagulante nel Paziente Non Ospedalizzato Sottoposto a Procedure Odontologiche.

Vincenzo De Falco[°], Apollonia De Slate[^], Gianfranco Favia[^], Roberto Felice Grassi[^], Luigi Ria^{**}

Ettore Attolini, Pietro Leoci, Domenica Ancona, Luigi Santoiemma, Giorgio Vincenza, Pasquale Caldarola, Andriulli Angelo, Gabriele Miolli^{*}

*: Commissione Appropriata Regione Puglia

[^]: Università degli studi di Bari

[°]: Azienda Ospedaliera Policlinico Bari

^{**}: P.O. "Sacro Cuore di Gesù" Gallipoli (LE)



Razionale

Un numero sempre maggiore di pazienti assume terapia anticoagulante orale a causa di fibrillazione atriale, protesi valvolari cardiache meccaniche o tromboembolismo venoso.

Un numero sempre maggiore di pazienti assume una doppia terapia antiaggregante (di solito ASA + tienopiridina) per *stenting* delle coronarie.

Tanti pazienti assumono ASA a basso dosaggio sia per la prevenzione secondaria che per la prevenzione primaria di malattie cardiovascolari.

Ogni anno, il 10 % circa di queste persone deve essere sottoposto a procedure chirurgiche o comunque invasive per le quali dovrà temporaneamente sospendere/modificare la terapia antitrombotica in atto ⁽¹⁾.

In queste persone è necessario minimizzare tanto il rischio trombo-embolico che quello emorragico nel periodo peri-procedurale ma le informazioni disponibili da studi controllati sono limitate e le raccomandazioni spesso sono derivate da coorti seguite da un unico

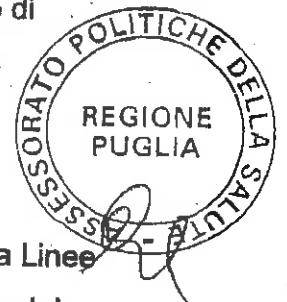
Centro e altrettanto limitati sono i dati a proposito della frequenza di sanguinamento correlato alla procedura.



L'assunzione di terapia antiaggregante/anticoagulante pone frequentemente problemi in corso di terapia di interesse odontostomatologico e se da un lato l'operatore vorrebbe ridurre il rischio di eventi emorragici correlati alle procedure, dall'altro la sospensione incongrua della terapia potrebbe esporre il paziente a gravi rischi di tipo trombo embolico.

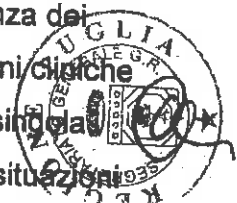
Antiaggreganti: accanto a farmaci di uso consolidato (ASA, clopidogrel - pressochè abbandonata la ticlopidina-) si sono recentemente aggiunti prasugrel e ticagrelor, farmaci meno soggetti a variabili di attività legata alla vita metabolica del farmaco (ad es.: interferenza del CYP2C19 da uso contemporaneo di IPP) ma non per questo meno potenti.

Anticoagulanti: accanto a warfarin e acenocumarolo sono stati recentemente approvati, anche in Italia, i DOACs (Anticoagulanti Orali Diretti, anche definiti NAO: Nuovi Anticoagulanti Orali) nella prevenzione del tromboembolismo arterioso (ictus cerebrale ed embolia sistemica) in corso di fibrillazione atriale non valvolare. Questi farmaci non richiedono un monitoraggio costante dei parametri di coagulazione, come avviene per il warfarin, ed hanno un profilo di sicurezza, per quanto attiene al rischio emorragico, globalmente più vantaggioso. Proprio, però, l'assenza di un monitoraggio continuo, potrebbe aumentare il rischio di uno squilibrio del bilancio emocoagulativo in caso di inadeguata assunzione del farmaco, sia per inappropriata gestione del clinico che inadeguata compliance del paziente.



Obiettivi

Questo documento presenta in forma sintetica le indicazioni disponibili, ricavate da Linee Guida, metanalisi e revisioni sistematiche di letteratura⁽²⁻¹⁶⁾, sulla corretta gestione del rischio trombo embolico/emorragico nel paziente sottoposto a trattamento antiaggregante e/o anticoagulante candidato a terapie odontostomatologiche. In alcune situazioni cliniche (ad es. gestione della terapia anticoagulante, sia con AVK che NAO, in corso di procedure a basso rischio emorragico), diversi documenti di consenso di Società Scientifiche o intersocietari presentano raccomandazioni parzialmente disomogenee e suscettibili di modifiche nel tempo con il consolidamento della esperienza specie con i nuovi farmaci. Pur fornendo indicazioni validate e condivise, utilizzabili nella grande maggioranza dei casi, questo documento non può contemplare, stante la variabilità delle situazioni cliniche risultanti da substrato genetico, condizioni patologiche, politerapie in atto, ogni singola situazione che potrebbe presentarsi alla valutazione del clinico. Pertanto, nelle situazioni



in cui il profilo tanto del rischio emorragico quanto di quello trombo-embolico appare particolarmente elevato, è sempre raccomandabile un processo decisionale che coinvolga l'operatore che deve applicare la procedura, il clinico responsabile della gestione del rischio trombo embolico, il medico curante, il paziente stesso e/o i suoi familiari.

Destinatari

Odontoiatri, MMG, cardiologi, neurologi, internisti, medici dei Centri Trombosi.

BILANCIO TRA RISCHIO TROMBO-EMBOLICO E RISCHIO EMORRAGICO

La gestione della terapia antitrombotica si modificherà in funzione del rapporto rischio trombo embolico/rischio emorragico procedurale: in caso di rischio basso di sanguinamento, in linea di massima, si proseguirà la terapia in atto, così come nel rischio alto di sanguinamento, a fronte di un rischio trombotico basso, si sospenderà la terapia. La discussione è aperta nel paziente ad alto rischio trombo-embolico sottoposto a procedura ad alto rischio emorragico. In questo caso sarà indispensabile il confronto tra prescrittore primario della terapia antitrombotica ed esecutore della procedura, rivolgendo particolare attenzione al momento più critico ovvero il tempo di sospensione e ripresa della terapia antitrombotica.

RISCHIO TROMBOEMBOLICO	RISCHIO EMORRAGICO PROCEDURALE	DECISIONE
BASSO	BASSO	Proseguire la terapia
BASSO	ALTO	Sospensione della terapia
ALTO	BASSO	Proseguire la terapia
ALTO	ALTO	Sospensione della terapia

Tab 1: decisione in funzione del rapporto rischio trombo embolico/emorragico

IL PAZIENTE IN TERAPIA ANTICOAGULANTE ORALE

Il rischio tromboembolico, nei pazienti in TAO è diverso a seconda della patologia per la quale il paziente assume la TAO per cui, tale rischio deve essere attentamente valutato e soppesato al rischio emorragico correlato alla procedura chirurgica o odontoiatrica. Pertanto si dovrebbe stabilire, nei pazienti che devono essere sottoposti a procedure odontoiatriche, da un lato il grado di rischio emorragico (nessuno, basso, moderato, alto) legato alla procedura (definizione del livello del rischio da parte dei colleghi odontoiatri) e dall'altro il grado di rischio tromboembolico (basso, moderato, alto) legato alla patologia di base⁽¹⁷⁻²⁸⁾.



Rischio trombo-embolico alto:

Protesi valvolari → Protesi valvolare meccanica mitralica, Protesi meccanica aortica non recente o associata a fibrillazione atriale; Protesi valvolare con pregresso tromboembolismo arterioso.

Fibrillazione atriale Non Valvolare → associata a pregresso tromboembolismo arterioso o valvulopatia mitralica - o CHADS₂ ≥ 5 o CHA₂DS₂VASc ≥ 6, recente (< 3 mesi) Stroke o TIA, precedente tromboembolismo cardiogeno o non spiegato, malattia valvolare cardiaca reumatica.

TEV → tromboembolismo venoso recente (< 3 mese), TEV associato a severa trombofilia (deficit di AT, PC,PS, anticorpi antifosfolipidi, trombofilia multipla.

Rischio trombo-embolico basso-moderato:

tutte le altre condizioni in trattamento con VKA.

Valutazione del rischio trombo-embolico

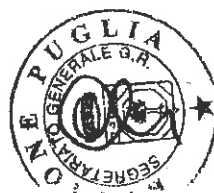
- 1) **Fibrillazione atriale** : lo score CHADS₂ stratifica da 0 a 6 il rischio tromboembolico nella f.a. non valvolare (più recentemente il CHA₂DS₂VASc da 0 a 9)

CHADS ₂	RISCHIO DI ICTUS	FREQUENZA DI ICTUS PER 100 PZ /ANNO (IC 90%)
0	BASSO	1,9
1	BASSO-MODERATO	2,9
2	MODERATO	3,8
3	ALTO	5,1
4	ALTO	6,2
5	ALTO	7,7
6	ALTO	9,0

Tab 2: rischio e incidenza di ictus in fibrillazione atriale non valvolare

LETTERA	FATTORE DI RISCHIO	PUNTEGGIO
C	Scompensa cardiaca cronica	1
H	Iperensione	1
A	Età ≥ 75 aa	1
D	Diabete	1
S	Ictus o TIA pregresso	2

Tab 3: score CHADS₂



LETTERA	FATTORE DI RISCHIO	PUNTEGGIO
C	Scompenso cardiaco congestivo	
F	Fibrillazione atriale	
A	Ipertensione arteriosa	
I	Diabete	
S	Tromboembolismo pregresso	
V	Vasculopatia (DM)	
A	Aritmie	
A	Obbligatezza all'assunzione di anticoagulanti	
A	Età > 75 anni	
S	Sesso (categoria)	1

Tab 4: score CHA₂DS₂VASc

2) Protesi valvolari meccaniche cardiache e tromboembolismo venoso

- I fattori di rischio nei pazienti portatori di una o più protesi valvolari meccaniche cardiache sono influenzati da tipo, numero e posizione delle protesi valvolari stesse e dalla eventuale presenza di scompenso, fibrillazione atriale, storia di tromboembolismo e presenza di trombi intracardiaci.
- Nei pazienti con tromboembolismo venoso, il rischio di trombosi ricorrente, estensione del trombo ed embolizzazione è alto nei primi 3 mesi dalla diagnosi e dall'avvio della terapia.

	Rischio Annuale Basso	Rischio Annuale Moderato	
Valvola Meccanica	Protesi aortica biliaxiale senza preesistenti tromboembolismo o trombi intracardiaci	Protesi aortica biliaxiale con preesistenti tromboembolismo o trombi intracardiaci	
Tromboembolismo venoso	TEV < 2 mesi precedente senza altri fattori di rischio	TEV < 2 mesi precedente con tromboembolismo non grave (trombi < 5 cm), non in sede di alta pressione, non in sede di TEV pregresso o TEV ricorrente	

Tab 5: fattori di rischio per tromboembolismo in portatori di valvole cardiache meccaniche e progressivo TEV.



**RACCOMANDAZIONI PER IL PAZIENTE IN TRATTAMENTO CON AVK
(WARFARIN/ACENOCUMAROLO)**

Procedure per

- **Detartrasi, terapie canalari, trattamento di processi cariosi, incisione di ascessi:**

- Nessun rischio emorragico, proseguire inalterata la TAO
- Eventuali punti di sanguinamento dopo detartrasi possono essere risolti con applicazioni di ghiaccio e compressione con garza imbevuta di Acido Tranexamico.



- **Biopsie del cavo orale :**

- Proseguire inalterata la TAO, suturare la ferita chirurgica, compressione con garza imbevuta di Acido Tranexamico

- **Estrazioni dentarie :**

1. Ablazione del tartaro ed igiene orale con sciacqui con clorexidina 0.12% ogni 12 ore nei tre/quattro giorni precedenti.
2. Tutte le estrazioni dentarie sono eseguibili con INR<3 determinato il giorno precedente e/o il giorno stesso della manovra per permettere eventuali aggiustamenti terapeutici.
3. Estrarre non più di 2 elementi dentari per seduta
4. Anestesia pericementale intraligamentosa con mepivacaina 3% senza vasocostrittore.
5. Inserire tamponi di cellulosa ossidata nella sede ove è stato estratto l'elemento dentario.
6. Suturare la gengiva con filo non riassorbibile.
7. Al termine della manovra, dopo aver applicato la sutura, istruire il paziente ad effettuare compressione con garza imbevuta di Ac. Tranexamico (1-2 fiale)
8. In caso di dolore post intervento utilizzare paracetamolo o ibuprofene o tramadolo.
9. Rimozione della sutura dopo otto giorni.

- **Procedure per implantologia, estrazioni dentarie multiple (uguali o maggiori di tre) per seduta**

1. Far eseguire, a partire da tre /quattro giorni prima della manovra, sciacqui con clorexidina 0.12%, ogni 12 ore
2. Controllo dell'INR 4 giorni prima della manovra.
3. E' utile modificare la TAO per ottenere valori di INR tra 1.5-2.0 il giorno precedente e/o il giorno stesso della manovra
4. Modulare terapia anticoagulante per ottenere il valore INR previsto (ridurre del 50 % il giorno -3 e -2 (stesso dosaggio il -1) . Il giorno della procedura e nel giorno successivo aggiungere al dosaggio giornaliero previsto per quel giorno il 50% in più (il giorno zero e il giorno +1).



N.B. In caso di sanguinamento applicare localmente acido tranexamico, esercitare compressione prolungata e applicare ghiaccio.

Qualora si dovesse decidere di sospendere la TAO per procedure a rischio emorragico particolarmente elevato, si suggerisce di sospenderla 2-3 giorni prima della procedura.

La "bridging therapy" con EBPM (a dosaggi subterapeutici → 70% della dose terapeutica) andrebbe riservata solo a quei pazienti ad alto rischio tromboembolico ed iniziata quando l'INR è ≤ 2.

La TAO deve essere ripresa il giorno stesso della procedura ed embricata con EBPM fino al raggiungimento del "range terapeutico" per due giorni consecutivi.

RACCOMANDAZIONI PER IL PAZIENTE IN TRATTAMENTO CON ANTICOAGULANTI ORALI DIRETTI (DOACs: DABIGATRAN, RIVAROXABAN, APIXABAN)

- **Per interventi o procedure che non comportano alcun rischio di sanguinamento importante o quando è possibile una emostasi locale adeguata (estrazione da 1 a 3 elementi dentari; chirurgia parodontale; incisione di ascessi; posizionamento di impianti), non è necessario sospendere l'anticoagulante e la procedura può essere eseguita quando la concentrazione del DOAC è minima, cioè 12 o 24 ore dopo l'ultima assunzione rispettivamente se il farmaco è a duplice o a monosomministrazione giornaliera, ma non deve essere eseguita al picco di concentrazione. Tuttavia è utile dal punto di vista pratico, se possibile, programmare l'intervento 18-24 ore dopo l'ultima assunzione e quindi riprendere l'assunzione del farmaco 6 ore dopo, vale a dire saltare una dose per i farmaci con duplice somministrazione giornaliera. In questi casi il paziente può lasciare l'ambulatorio odontoiatrico quando l'emorragia si è arrestata e proseguire a domicilio con sciacqui con 10 ml di Acido Tranexamico 5% quattro volte al giorno per 5 giorni.**
- **Per le procedure con rischio di sanguinamento minore si raccomanda di interrompere l'assunzione di DOACs 24 ore prima della procedura elettiva in pazienti con funzionalità renale normale (clearance della creatinina ≥ 80 ml/min).**
- **In caso di procedure che comportano un rischio per emorragia maggiore, si raccomanda di assumere l'ultima dose di DOACs 48 h prima.**

Se il paziente assume Rivaroxaban:

con clearance della creatinina fra 15 e 30 ml/min, si raccomanda di considerare la sospensione del farmaco ≥ 36 ore prima per interventi o procedure a basso rischio emorragico e ≥ 48 ore per interventi o procedure ad alto rischio emorragico.



Se il paziente assume Dabigatran:

con clearance della creatinina tra 50 e 80 ml/min se rischio emorragico basso il farmaco deve essere sospeso ≥ 36 h, se rischio emorragico alto sospensione ≥ 72 h;

con clearance della creatinina tra 30 e 50 ml/min se rischio emorragico basso sospensione ≥ 48 h, se rischio emorragico alto sospensione ≥ 96 h;

Se il paziente assume Apixaban questo va interrotto almeno 24h prima della procedura invasiva a basso rischio di sanguinamento; se rischio moderato o alto, va interrotto almeno 48h prima.

Il trattamento con Dabigatran, Rivaroxaban o Apixaban deve essere ripreso al più presto dopo la procedura non appena la situazione clinica lo consenta e sia stata raggiunta un'emostasi adeguata.

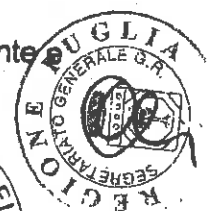
RACCOMANDAZIONI PER IL PAZIENTE IN TRATTAMENTO CON ANTIAGGREGANTI PIASTRINICI

Il numero di pazienti con cardiopatia ischemica cronica, sottoposti o meno a procedure di rivascularizzazione, che hanno necessità di effettuare un intervento chirurgico è in costante aumento. Il paziente con cardiopatia ischemica cronica necessita di terapia antiaggregante con aspirina, in prevenzione secondaria, per tutta la vita ⁽²⁹⁾. Il paziente con Sindrome Coronarica Acuta (SCA) o sottoposto ad impianto di *stent*, invece, necessita di una duplice terapia antiaggregante orale per un tempo variabile, in base alla sua condizione clinica e alla tipologia di *stent* utilizzato (metallico o medicato) ⁽³⁰⁾.

La sospensione della terapia antiaggregante comporta un rischio di recidiva di eventi ischemici ed un aumento di mortalità, e, nei primi tempi dopo una procedura interventistica coronarica, un rischio significativo di trombosi di *stent* (ST), evento che può essere potenzialmente mortale ⁽³¹⁻³²⁻³³⁾.

D'altra parte, la terapia antiaggregante aumenta il rischio emorragico in corso di procedure chirurgiche o endoscopiche ⁽³⁴⁾.

E' pertanto fondamentale una valutazione combinata del rischio ischemico di paziente del rischio emorragico della procedura chirurgica.



VALUTAZIONE DEL RISCHIO TROMBOTICO

Il rischio trombotico è definito sulla base di 4 fattori :

- 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.



Cardiopatía ischemica cronica, *Stenting* coronarico e Procedure Chirurgiche

La terapia a vita con aspirina è fortemente raccomandata come prevenzione secondaria nei pazienti che hanno avuto un evento coronarico o cerebrovascolare.

Uno dei problemi associati alla sospensione della terapia con aspirina è il rischio di un effetto *rebound*, aggravato dallo stato di ipercoagulabilità indotto dalle procedure chirurgiche.

Una metanalisi condotta sul 50 279 pazienti ha dimostrato che la sospensione della terapia con aspirina era associata ad un aumento di 3 volte del rischio di MACE (OR = 3.14 [1.75–5.61], P =0.0001).

Emergeva, inoltre, che il tempo medio intercorrente tra la sospensione della terapia antiaggregante e gli eventi trombotici era di 10,6 giorni⁽³⁵⁾.

Il paziente portatore di *stent* coronarico presenta un rischio ancora maggiore, in caso di sospensione prematura della DAPT (Dual Antiplatelet Therapy).

Il numero di procedure di angioplastica coronarica (PCI) è in crescente aumento nei pazienti affetti da cardiopatía ischemica.

Le attuali linee guida⁽³⁶⁻³⁷⁾ raccomandano, nel paziente stabile, una doppia terapia antiaggregante con aspirina ed inibitore del recettore P2Y₁₂ (Clopidogrel, Ticagrelor, Prasugrel) per almeno un mese dopo posizionamento di *stent* metallico e 6-12 mesi dopo posizionamento di *stent* medicato. La prematura sospensione di tale terapia si è rivelata un importante fattore di rischio per la trombosi di *stent*, che presenta frequentemente come corrispettivo clinico un infarto miocardico acuto (IMA) o la morte.

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 trombosi di *stent*, e, più in generale, di un nuovo evento ischemico, non riconosce un limite temporale, anche l'entità del rischio tende a ridursi quanto maggiore è il tempo che intercorre tra l'impianto e la sospensione della terapia antiaggregante.



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 nella prima settimana. Nel registro EVENT ⁽³⁸⁾ il rischio composito di morte, IMA e ST era aumentato di 27 volte nella settimana che seguiva l'intervento di chirurgia non cardiaca rispetto a qualunque settimana dopo l'impianto di *stent* .

E' importante che venga mantenuto il regime antiaggregante abituale anche in fase chirurgica e che l'intervento sia differito, laddove possibile, in caso di recente PCI.

VALUTAZIONE DEL RISCHIO EMORRAGICO

La stratificazione del rischio emorragico per i singoli interventi è fondamentale al fine di definire al meglio il rapporto rischio/beneficio in relazione al mantenimento o alla sospensione della terapia antiaggregante. A tal proposito, è importante che la quantificazione 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.

La definizione di alto, medio e basso rischio emorragico è basata su valutazione derivante dall'esperienza dei chirurghi

Nel documento di Consenso GISE-ANMCO 2012 è stato definito un rischio emorragico riferito agli interventi delle principali discipline chirurgiche ⁽³⁹⁾



SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI PER LA GESTIONE DELLA TERAPIA ANTICOAGULANTE-ANTIAGGREGANTE NEL PAZIENTE CANDIDATO A PROCEDURE ODONTOIATRICHE/MAXILLO-FACCIALI

Nelle tabelle seguenti (4-5) sono presentate in forma sintetica le raccomandazioni esplicitate nelle sezioni precedenti del documento.

GESTIONE ODONTOIATRICA DEL PAZIENTE IN TRATTAMENTO ANTICOAGULANTE/ANTIAGGREGANTE			
CONSIDERAZIONI GENERALI:			
- programmare l'intervento a inizio settimana e inizio giornata per garantire una visita aggiuntiva in caso di eccessivo sanguinamento; - impiego di emostatici assorbibili (cellulosa ossidata, spugna di collagene o analogo) insieme a suture riassorbibili e non; - sutura dei siti di estrazione e compressione con garza imbevuta di acido tranexamico; - eventuale valutazione dell'assetto emocoagulativo prima dell'intervento (conta piastrinica, PT, aPTT, INR se VKA, tempo di sanguinamento).			
TRATTAMENTO IN CORSO			
RISCHIO DI SANGUINAMENTO	ANTICOAGULANTI ORALI ANTI-VIT K (warfarin, acenocumarolo)	ANTICOAGULANTI ORALI DIRETTI (dabigatran, rivaroxaban, apixaban)	ANTIAGGREGANTI (singola e doppia)
BASSO terapia parodontale non chirurgica (malocclusione, ablazione del tartaro); terapia endodontica non chirurgica; posizionamento diga di gomma; estrazioni singole	Proseguire la terapia in corso con adozione di misure emostatiche locali, specie se l'ultimo INR < 3,5. La TAO può essere interrotta nei 2-3 giorni precedenti, consultando il curante (o il Centro Trombosi di riferimento) sulla patologia che motiva la terapia ed eventualmente controllando l'INR il giorno della procedura.	In funzione del rischio trombo-embolico e delle comorbidità: Dabigatran: sospendere nel giorno precedente. Se CrCl 30-50 ml/min: sospendere nei 2 giorni precedenti. Rivaroxaban: sospendere nel giorno precedente. Apixaban: sospendere nel giorno precedente.	Non sospendere.

INTERMEDIARIO	Chirurgia orale Chirurgia ortognatica Rianimazione facciale in paralisi acuta e cronica	Chirurgia elettiva differire	Chirurgia non differibile ASA: proseguire INIBITORI REC. P2Y12 Sospendere 5 giorni prima (7 con prasugrel) Riprendere entro 24-72 h con dose di carico
----------------------	---	---------------------------------	---

*: in pazienti ad alto rischio di tromboembolismo consigliata sostituzione con eparina (senza sovrapposizione con anticoagulante).

Tab 6: raccomandazioni di sintesi per le procedure odontoiatriche nel paziente anticoagulato/antiaggregato. Mod da (39) e (40)



RISCHIO	RISCHIO TROMBOTICO		
	BASSO	MODERATO	ALTO
EMORRAGICO	>6 mesi dopo PCI con BMS	>1-6 mesi dopo PCI con BMS	>1 mese dopo PCI con BMS
	>12 mesi dopo PCI con DES	>6-12 mesi dopo PCI con DES	>12 mesi dopo PCI con DES
		rischio elevato	
BASSO riduzione chiusa di frattura arco zigomatico; riduzione chiusa frattura mandibolare; lipofilling artrocentesi e artroscopia temporomandibolare; chirurgia oncologica cutanea	ASA: proseguire INIBITORI RECETTORE P2Y12 Sospendere 5 giorni prima (7 con prasugrel) Riprendere entro 24-72 h con dose di carico	Chirurgia elettiva differire Chirurgia non differibile ASA: proseguire INIBITORI REC. P2Y12 proseguire	Chirurgia elettiva differire Chirurgia non differibile ASA: proseguire INIBITORI REC. P2Y12 proseguire
INTERMEDIO Implantologia e chirurgia orale; riduzione chiusa di frattura ossea nasale; riduzione aperta di frattura del mascellare; parotidectomia; chirurgia ortognatica; rianimazione facciale in paralisi acuta e cronica	ASA: proseguire INIBITORI RECETTORE P2Y12 Sospendere 5 giorni prima (7 con prasugrel) Riprendere entro 24-72 h con dose di carico	Chirurgia elettiva differire Chirurgia non differibile ASA: proseguire INIBITORI REC. P2Y12 Sospendere 5 giorni prima (7 con prasugrel) Riprendere entro 24-72 h con dose di carico**	Chirurgia elettiva differire Chirurgia non differibile ASA: proseguire INIBITORI REC. P2Y12 Sospendere 5 giorni prima (7 con prasugrel) Riprendere entro 24-72 h con dose di carico**

ASA	ASA	ASA	ASA
ASA I	ASA II	ASA III	ASA IV
ASA V	ASA VI	ASA VII	ASA VIII
ASA IX	ASA X	ASA XI	ASA XII
ASA XIII	ASA XIV	ASA XV	ASA XVI
ASA XVII	ASA XVIII	ASA XIX	ASA XX
ASA XXI	ASA XXII	ASA XXIII	ASA XXIV
ASA XXV	ASA XXVI	ASA XXVII	ASA XXVIII
ASA XXIX	ASA XXX	ASA XXXI	ASA XXXII
ASA XXXIII	ASA XXXIV	ASA XXXV	ASA XXXVI
ASA XXXVII	ASA XXXVIII	ASA XXXIX	ASA XL
ASA XLI	ASA XLII	ASA XLIII	ASA XLIV
ASA XLV	ASA XLVI	ASA XLVII	ASA XLVIII
ASA XLIX	ASA L	ASA LI	ASA LII
ASA LIII	ASA LIV	ASA LV	ASA LVI
ASA LVII	ASA LVIII	ASA LIX	ASA LX
ASA LXI	ASA LXII	ASA LXIII	ASA LXIV
ASA LXV	ASA LXVI	ASA LXVII	ASA LXVIII
ASA LXIX	ASA LXX	ASA LXXI	ASA LXXII
ASA LXXIII	ASA LXXIV	ASA LXXV	ASA LXXVI
ASA LXXVII	ASA LXXVIII	ASA LXXIX	ASA LXXX
ASA LXXXI	ASA LXXXII	ASA LXXXIII	ASA LXXXIV
ASA LXXXV	ASA LXXXVI	ASA LXXXVII	ASA LXXXVIII
ASA LXXXIX	ASA LXXXX	ASA LXXXXI	ASA LXXXXII
ASA LXXXXIII	ASA LXXXXIV	ASA LXXXXV	ASA LXXXXVI
ASA LXXXXVII	ASA LXXXXVIII	ASA LXXXXIX	ASA LXXXXX
ASA LXXXXXI	ASA LXXXXXII	ASA LXXXXXIII	ASA LXXXXXIV
ASA LXXXXXV	ASA LXXXXXVI	ASA LXXXXXVII	ASA LXXXXXVIII
ASA LXXXXXX	ASA LXXXXXXI	ASA LXXXXXXII	ASA LXXXXXXIII
ASA LXXXXXXV	ASA LXXXXXXVI	ASA LXXXXXXVII	ASA LXXXXXXVIII
ASA LXXXXXXX	ASA LXXXXXXXI	ASA LXXXXXXXII	ASA LXXXXXXXIII
ASA LXXXXXXXV	ASA LXXXXXXXVI	ASA LXXXXXXXVII	ASA LXXXXXXXVIII
ASA LXXXXXXXIX	ASA LXXXXXXX	ASA LXXXXXXXI	ASA LXXXXXXXII

NOTA: La presenza di sindrome coronarica acuta in occasione della PCI, pregressa trombosi di stent, frazione di elezione <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.

*:stent lunghi multipli, in overlapping, piccoli vasi, biforcazioni, tronco comune, last remaining vessel

** : discussione collegiale del rischio anche con familiari/paziente

Tab 7: diagramma rischio trombotico VS rischio emorragico in pazienti sottoposti a PCI con stent, candidati ad interventi di chirurgia maxillo-facciale. Mod. da (39).

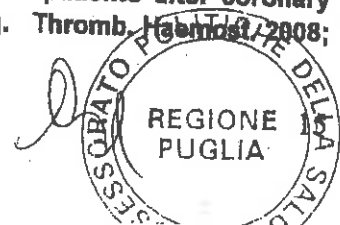
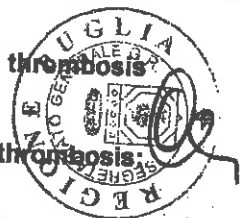


BIBLIOGRAFIA

- 1) Baron TH, et al. Management of Antithrombotic Therapy in Patients Undergoing Invasive Procedures. *N Engl J Med* 2013; 368:2113-24
- 2) Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians; Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:2 Suppl:e326Se350S.[Erratum, *Chest* 2012;141:1129.]
- 3) Boustière C, Veitch A, Vanbiervliet G, et al. Endoscopy and antiplatelet agents: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2011;43:445-61.
- 4) Anderson MA, Ben-Menachem T, GanSI, et al. Management of antithrombotic agents for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 2009;70:1060-70.
- 5) Veitch AM, Baglin TP, Gershlick AH, Hamden SM, Tighe R, Cairns S. Guidelines for the management of anticoagulant and antiplatelet therapy in patients undergoing endoscopic procedures. *Gut* 2008;57:1322-9.
- 6) Aitenburg A, Haage P. Antiplatelet and anticoagulant drugs in interventional radiology. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012;35:30-42.
- 7) Perry DJ, Noakes TJ, Hellwell PS. Guidelines for the management of patients on oral anticoagulants requiring dental surgery. *Br Dent J* 2007;203:389-93.
- 8) Malloy PC, Grassi CJ, Kundu S, et al. Consensus guidelines for periprocedural management of coagulation status and hemostasis risk in percutaneous image-guided interventions. *J Vasc Interv Radiol* 2009;20:7 Suppl:S240-S249.
- 9) Godfrey EM, Godfrey AL, Perry DJ, Shaw AS. Don't be a clot: a radiologist's guide to haemostasis including novel antiplatelet and anticoagulant therapies. *Clin Radiol* 2011;66:693-700.
- 10) Sié P, Samama CM, Godler A, et al. Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants: thrombin or factor-Xa inhibitors. *Arch Cardiovasc Dis* 2011; 104:669-76.
- 11) Nematullah A, Alabousi A, Blanas N, Douketis JD, Sutherland SE. Dental surgery for patients on anticoagulant therapy with warfarin: a systematic review and meta-analysis. *J Can Dent Assoc* 2009;75:41.
- 12) Korte W, Cattaneo M, Chassot PG, et al. Peri-operative management of antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease. *Thromb Haemost* 2011; 105:743-9.
- 13) Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(11):e101-e198.
- 14) Horlocker TT, Wedel DJ, Rowlingson JC, et al. Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Third Edition). *Reg Anesth Pain Med* 2010;35:64-101.
- 15) Gogarten W, Vandermeulen E, Van Aken H, Kozek S, Liau JV, Samama CM. Regional anaesthesia and antithrombotic agents. *Eur J Anaesthesiol* 2010;27:999-1015.
- 16) Eisen GM, Baron TH, Dominitz JA, et al. Guideline on the management of anticoagulation and antiplatelet therapy for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 2002;55:775-87.
- 17) FCSA – Guida alla terapia con anticoagulanti orali – Raccomandazioni- XII ed. 2013. In press.



- 18) Guyatt GH et al. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2012) CHEST; 141, 7S-47S.
- 19) Moghadam HG, Caminiti MF . Life-threatening hemorrhage after extraction of third molars: case report and management protocol. (2008) J Can Dent Ass, 68: 670-672.
- 20) Wahl MJ. Dental Surgery in anticoagulated patients(1998) Arch Intern Med. 158:1610-1616.
- 21) Jafri SM. Perioperative thromboprophylaxis in patients receiving chronic anticoagulant therapy (2004) Am Heart J . 147:3-15.
- 22) Blinder D, Manor Y, Martinowitz U, Talcher S. Dental extraction in patients maintained on oral anticoagulant therapy: comparison on INR value with occurrence of postoperative bleeding(2001) Int J Oral Maxillofac Surg ; 30:518-521.
- 23) Evans IL , Sayers MS, Gibbons AJ, Price G, Snooks H, Sugar AW. Can warfarin be continued during dental extraction? Results of a randomized controlled trial (2002) Br J Oral Maxillofac Surg ; 4: 248-52.
- 24) Zanon E, Martinelli F, Bacchi C, Cordioli GP, Girolami A. Safety of dental extraction among consecutive patients on oral anticoagulant treatment managed using a specific dental management protocol. Blood Coagul Fibrinol 2003, 14: 27-30.
- 25) Sacco R , Sacco M , Carpenedo M, Mannucci PM . Oral surgery in patients on oral anticoagulant therapy: a randomized comparison of different intensity targets (2007) Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology 104; 18-21
- 26) Marietta M , Bertesi M, Simoni L, Pozzi S, Castelli I, Cappi c, Torelli G (2006). A simple and safe nomogram for the management of oral anticoagulation prior to minor surgery . Clin & Lab Haem ; 28:127-130
- 27) Heidbuchel H et al. European Heart Rhythm Association (EHRA) Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Europace (2013), 15, 625-651
- 28) Colonna P. et al. Documento ANMCO su prevenzione del tromboembolismo nella fibrillazione atriale e ruolo dei nuovi anticoagulanti orali. G Ital Cardiol 2013;14(4):295-322
- 29) Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy: I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. BMJ 1994; 308:81-106
- 30) 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.
- 31) McFadden EP, Stabile E, Regar E, et al. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. Lancet 2004;364:1519-21.
- 32) 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
- 33) Van Werkum JW, Heestermaas AA, Zomer AC, et al. Predictors of coronary stent thrombosis in the Dutch Stent Thrombosis Registry. J Am Coll Cardiol 2009;53:1399- 409
- 34) May A.e. et. al. Individualized antithrombotic therapy in high risk patients after coronary stenting. A double-edged sword between thrombosis and bleeding. Thromb Haemostasis 2008; 99: 487-93.



- 35) Blondi-Zoccali GG, Lotrionte M, Agostoni P, et al. A systematic review and metaanalysis 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.
- 36) 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.
- 37) 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.
- 38) 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.
- 39) Rossini R et al. Stent coronarico e chirurgia: la gestione perioperatoria della terapia antiaggregante nel paziente portatore di stent coronarico candidato a intervento chirurgico. Ital Cardiol 2012;13(7-8):528-551
- 40) Hamid-Reza Fakhri et al. Tutorial in oral antithrombotic therapy: Biology and dental implications. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2013 May 1;18 (3):e461-72.

IL PRESENTE ALLEGATO "A" SI COMPONE DI N. 16 (SEDICI)

Il Dirigente del Servizio
Dr.ssa Giovanna Labate

