

Triplice terapia antitrombotica

in un paziente con fibrillazione atriale sottoposto a PTCA con impianto di stent

A SPOLAOR¹, G DAL CORTIVO², O MORBIOLI³

Quesiti del medico di medicina generale

Ad un paziente di 80 anni con fibrillazione atriale, già in terapia con warfarin (Coumadin®) con posologia secondo INR, è stato applicato uno stent medicato nel corso di un intervento di angioplastica coronarica (PTCA) per sindrome coronarica acuta. La terapia alla dimissione comprende: warfarin, clopidogrel + acido acetilsalicilico (Duoplatin®) 1 cpr/die e una eparina a basso peso molecolare (enoxaparina, Clexane®) fino al raggiungimento di INR >2. Gradirei essere informato relativamente alle linee guida esistenti su tale associazione di anticoagulanti e antiaggreganti.

Risposta breve

Una triplice terapia, costituita da due antiaggreganti piastrinici (ASA e una tienopiridina, in questo caso clopidogrel) e warfarin, è spesso prescritta a pazienti con fibrillazione atriale che presentano una sindrome coronarica acuta (ACS) e/o sottoposti ad un intervento coronarico percutaneo con posizionamento di stent. Il pericolo emorragico associato all'impiego concomitante dei tre farmaci antitrombotici, ognuno dei quali agisce con un diverso meccanismo, è alto, ma per pazienti selezionati con particolare attenzione, i benefici possono superare i rischi. La terapia con i tre farmaci è stata valutata in alcuni studi osservazionali prospettici o retrospettivi **senza raggiungere solidi risultati in grado di quantificarne i benefici e i rischi**. Per questo motivo, da parte di società scientifiche specialistiche sono state elaborate strategie antitrombotiche da impiegare dopo impianto di stent coronarico (Percutaneous Coronary Interventions stenting, PCI-S) nei pazienti candidabili a terapia con anticoagulanti orali antagonisti della vitamina K (TAO).

Secondo il documento di consenso¹, in un **sogetto a moderato-alto rischio di ictus e con rischio emorragico basso o intermedio**, a cui è stato applicato uno stent nel corso di un intervento di angioplastica coronarica, si raccomanda che la **triplice terapia con warfarin, ASA e clopidogrel** sia somministrata per un periodo massimo di **6 mesi**, prolungabile solo nel caso di soggetti selezionati a basso rischio di sanguinamento. Dopo 6 mesi, nei **sogetti ad elevato rischio di complicazioni trombotiche cardiovascolari** la terapia anticoagulante con warfarin potrebbe essere attuata assieme a clopidogrel (o, in alternativa, ASA) per altri **6 mesi**.

Nel tempo in cui l'anticoagulante è somministrato in associazione a clopidogrel e/o ad ASA, l'INR dovrebbe attestarsi tra 2 e 2,5. Dopo i 12 mesi, la terapia va proseguita con il solo warfarin.

Per il paziente del quesito è previsto, alla dimissione, anche l'impiego di una eparina a basso peso molecolare (EBPM). È probabile che ciò rappresenti la conclusione di una terapia ponte, in cui è stato sospeso il warfarin prima dell'intervento invasivo ed è stata somministrata l'eparina. Dopo l'intervento è stato ripreso il warfarin e continuata per alcuni giorni anche la EBPM, sospesa quando viene raggiunto un INR >2.

Approfondimenti

È noto che nei pazienti con fibrillazione atriale (FA) aumentano mortalità e morbilità associate a rischio tromboembolico. Per prevenirlo o ridurlo, la terapia cronica a lungo termine con TAO costituisce il trattamento di riferimento nel 70-80% dei casi¹. Nel 20-30% dei pazienti con FA coesiste una cardiopatia ischemica e una frazione consistente di tali soggetti è candidata a procedure di rivascolarizzazione coronarica: angioplastica con impianto di stent (PCI-S)². Poiché la doppia antiaggregazione piastrinica è meno efficace della TAO nelle condizioni in cui quest'ultima è indicata³ e la TAO (anche associata ad ASA) è inferiore come efficacia alla duplice antiaggregazione piastrinica nella prevenzione della trombosi di stent e delle recidive a medio termine di eventi cardiaci avversi, la combinazione TAO e doppio antiaggregante costituisce la strategia più razionale in pazienti sottoposti a PCI-S e/o con sindrome coronarica acuta nei quali coesiste un'indicazione all'anticoagulazione a lungo termine. La triplice terapia (TAO + due antiaggreganti) non è attualmente standardizzata, in quanto è stata valutata in alcuni studi osservazionali prospettici o retrospettivi, confrontandola a interventi con un solo o con un duplice farmaco, ma non si sono raggiunti risultati consistenti in grado di quantificarne i benefici e i rischi e neppure di generalizzarla a tutti i potenziali soggetti ad essa candidati. Tenendo conto di ciò, da parte della *European Society of Cardiology* (ESC), in collaborazione con *European Heart Rhythm Association* (EHRA) ed *European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions* (EAPCI), è stato predisposto un documento di consenso che detta, tra le altre, raccomandazioni su quella che è ritenuta una gestione antitrombotica pratica e pragmatica di soggetti in TAO per FA persistente, sottoposti a inserimento di stent coronarico (come per il paziente del quesito).

Di seguito è riportato quanto previsto in tale documento di consenso relativamente a pazienti con FA e ACS senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTE-ACS), compresa angina instabile ed infarto miocardico acuto non ST.

- In pazienti con FA che presentano una NSTE-ACS, sottoposti o meno a *stenting*, si raccomanda la **doppia terapia antiaggregante con ASA + clopidogrel**; tuttavia, in presenza di FA a rischio di ictus moderato-alto, **deve essere prescritta/continuata anche una terapia anticoagulante**.
- In tali pazienti, nella fase acuta, si somministrano spesso ASA, clopidogrel, eparina (sia non-frazionata che a basso peso molecolare, enoxaparina) o bivalirudina e/o un inibitore delle glicoproteine IIb/IIIa, ad esempio eptifibatide, tirofiban, abciximab (GPI). Dato il rischio di sanguinamento con questa combinazione di terapie antitrombotiche, può

1. Dirigente Farmacista, ULSS 13, Mirano; 2. MMG, ULSS 20, Verona; 3. MMG, ULSS 22, Bussolengo, Verona. In collaborazione con Del Zotti Francesco, Dalla Via Attilio, Merlino Giovanni e Tulino Renato (medici della rete "Netaudit" www.netaudit.org).

essere prudente sospendere la TAO e somministrare inibitori della trombina o GPI solo per un INR ≤ 2 . Molti di questi pazienti potranno essere sottoposti a cateterismo cardiaco e/o inserimento di stent, evitando l'impiego del tipo medicato o limitandolo strettamente a quelle situazioni cliniche e/o anatomiche, come ad esempio lesioni lunghe, vasi di piccolo calibro, diabete, ecc. in cui, in confronto agli stent non medicati, è attendibile un beneficio significativo. Tuttavia, nei pazienti in terapia anticoagulante ad alto rischio di tromboembolismo, può essere strategicamente preferibile non interrompere la TAO, utilizzando l'accesso radiale come prima scelta anche durante la terapia anticoagulante (INR 2-3). Questa strategia potrebbe ridurre il sanguinamento peri-procedurale e gli eventi tromboembolici durante la terapia ponte.

- Per quanto concerne la gestione a medio termine o cronica, la triplice terapia (TAO, ASA, clopidogrel^a) va utilizzata nel breve periodo (3-6 mesi) o più a lungo in pazienti selezionati a basso rischio di sanguinamento. In pazienti a elevato rischio di complicazioni trombotiche cardiovascolari (es. pazienti che presentano un rischio elevato secondo il punteggio GRACE⁴ o TIMI⁵), la TAO a lungo termine può essere combinata con clopidogrel, 75 mg al giorno (o, in alternativa, con ASA 75-100 mg al giorno, più protezione gastrica con inibitori della pompa protonica, H₂ antagonisti, o antiacidi) per 12 mesi.

- Quando la TAO è somministrata in associazione con clopidogrel e/o basse dosi di ASA, l'intensità della dose deve essere attentamente regolata, con un target di INR compreso fra 2-2,5.

Considerazioni

La terapia prescritta alla dimissione del paziente, di cui il medico di medicina generale (MMG) ha chiesto informazioni, appare in linea con le raccomandazioni del consenso di esperti per la gestione dei soggetti con FA e ACS e posizionamento di stent. In base al quesito posto, non è chiaro tuttavia perché la terapia preveda, accanto a warfarin, ASA e clopidogrel, anche un'eparina a basso peso molecolare, EBPM (Clexane[®]), a meno che essa non rappresenti la coda di un trattamento ponte perioperatorio, previsto quando si sottopone un paziente in TAO a interventi chirurgici o a manovre invasive particolarmente impegnative. Secondo le indicazioni della FCSA^{6,7}, l'interruzione della TAO è di norma richiesta per ridurre al minimo il rischio di sanguinamento perioperatorio ed è sostituita, in tale periodo, da un anticoagulante a breve durata d'azione, di solito una EBPM. Nei soggetti in trattamento con warfarin l'interruzione temporanea dell'anticoagulante avviene all'incirca 4-5 giorni prima di un intervento invasivo, così da assicurare l'assenza di un effetto anticoagulante residuale, o sia minimo, al momento della sua attuazione. Di solito si ripristina la TAO il giorno successivo all'intervento e quando sia stata raggiunta un'emostasi adeguata. La terapia con eparina, iniziata solitamente tre giorni prima dell'intervento e sospesa almeno 12 ore prima della sua attuazione, è poi ripresa la mattina dopo l'atto invasivo e continuata per alcuni giorni contemporaneamente al ripristino della TAO. Infine qualche giorno dopo l'intervento, non appena è stato raggiunto un INR >2 , l'eparina è sospesa.

a. In GU n. 264 del 22.11.2011 è stato abolito il Piano Terapeutico di clopidogrel, *cf.* pag. 258. Inoltre clopidogrel (Plavix[®]) ha avuto un'estensione delle indicazioni (*cf.* pag. 275).

Tuttavia, rispetto a queste raccomandazioni generali della FCSA, il documento di consenso di ESC, EHRA e EAPCI, prevede che, per i pazienti con FA in terapia anticoagulante e ad alto rischio di tromboembolismo, può essere strategicamente preferibile non interrompere la TAO.

Si è in precedenza accennato all'evidente aumento del rischio emorragico correlato alla triplice terapia. A tale proposito, in uno studio osservazionale eseguito in Danimarca⁸, è stato esaminato il rischio di ri-ospedalizzazione associato ai trattamenti antiaggreganti ed anticoagulanti in pazienti dimessi dopo infarto del miocardio. I risultati hanno documentato che il rischio per sanguinamento aumentava all'aumentare del numero di farmaci utilizzati. Rispetto all'incidenza osservata con l'impiego di solo ASA, il rischio di ri-ospedalizzazione in soggetti trattati con la triplice terapia era aumentato di quattro volte. Inoltre, in tale studio, i pazienti con sanguinamento non fatale hanno presentato un rischio di decesso o di ricorrenza di infarto tre volte superiore rispetto a quelli che non avevano sviluppato emorragie. Anche in uno studio italiano non pubblicato sulla triplice terapia antitrombotica in pazienti con stent coronarico con indicazione al trattamento con anticoagulanti orali a lungo termine, dopo 12 mesi, è stata documentata una notevole frequenza di emorragie maggiori e di eventi ischemici⁹.

Quello che il MMG dovrebbe considerare

- Alla dimissione ospedaliera il controllo routinario del paziente è affidato al MMG. Spetta quindi a quest'ultimo avere la cognizione dei principali problemi correlati alla terapia anticoagulante, in particolare l'adesione del paziente e l'eventuale insorgenza di complicanze emorragiche, già elevate con la combinazione ASA + clopidogrel e, a maggior ragione, con la triplice terapia.
- Per tali problematiche, nel periodo in cui il soggetto è in triplice terapia sarebbe opportuno eseguire un emocromo e una visita cardiologica almeno ogni 3 mesi.
- Se viene deciso di utilizzare un protettore gastrico sarebbe opportuno non utilizzare omeprazolo o esomeprazolo, per la possibile interazione tra clopidogrel e questi due inibitori di pompa protonica¹⁰.

Bibliografia

1. Lip GY et al. *Thromb Haemost* 2010; 103: 13-28.
2. Widimsky P et al. *Eur Heart J* 2010; 31: 943-57.
3. Bozzini L, Dal Cortivo G. *Dialogo sui farmaci* 2011; 3: 106-9.
4. Eagle KA et al. *JAMA* 2004; 291: 2727-33.
5. Antman EM et al. *JAMA*. 2000; 284: 835-42.
6. Guida alla terapia ponte con anticoagulanti orali. Raccomandazioni della Federazione dei Centri per la diagnosi della trombosi e la Sorveglianza della terapie Antitrombotiche (FCSA) X edizione 2011.
7. Dal Cortivo G et al. *Dialogo sui farmaci* 2009; 4: 156-62.
8. Sørensen R et al. *Lancet* 2009; 374: 1967-74.
9. Pengo V et al. Triplice terapia antitrombotica in pazienti con stent coronarico. www.fcsa.it/sito2008/conv2009CHIUSO/docs/2105/Studio%20Triplice%20Terapia%20Antitrombotica,%20V.%20Pengo.pdf (accesso del 21.11.2011).
10. Clopidogrel: interazioni con omeprazolo e esomeprazolo: aumento del rischio trombotico. *Dialogo sui Farmaci* 2010; 2: 76.