

Embolia polmonare in paziente in duplice terapia antiplastrinica per posizionamento di DES

Maria Cristina Vedovati

Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Perugia

Introduzione

Il tromboembolismo venoso (TEV), comprendente trombosi venosa profonda (TVP) ed embolia polmonare (EP), è la terza più frequente patologia cardiovascolare, con un'incidenza annuale pari a 100-200 per 100.000 abitanti e un elevato tasso di mortalità e disabilità.

Il TEV può essere considerato come parte del *continuum* alla base delle patologie cardiovascolari: in particolare molti fattori di rischio per l'aterosclerosi, quali tabagismo, obesità, ipercolesterolemia, ipertensione e diabete mellito rappresentano condizioni predisponenti allo sviluppo di TEV. La presenza di infarto miocardico o scompenso cardiaco aumenta il rischio di EP, così come i pazienti con TEV presentano un aumentato rischio di infarto miocardico o ictus [1].

In base alle linee guida 2014 dell'*European Society of Cardiology* (ESC) per il trattamento dell'EP, nei pazienti con EP acuta è raccomandata la terapia anticoagulante, per un periodo di almeno 3 mesi, allo scopo di prevenire sia una mortalità precoce sia la ricorrenza di TEV (sintomatico o fatale). Gli schemi di trattamento prevedono l'utilizzo di terapia eparinica (non frazionata o a basso peso molecolare) o fondaparinux per i primi 5-10 giorni seguita dallo switch a un antagonista della vitamina K o a un nuovo anticoagulante orale (dabigatran o edoxaban) o l'utilizzo fin da subito di un nuovo anticoagulante orale (rivaroxaban o apixaban) [1].

Sulla base delle sempre maggiori evidenze a supporto dell'uso dei nuovi anticoagulanti orali (NOAC) per il trattamento del TEV nei pazienti non oncologici, le linee guida successive raccomandavano preferenzialmente l'uso dei NOAC rispetto agli antagonisti della vitamina K [2].

Situazione clinica iniziale

Paziente di 78 anni, affetto da cardiopatia ischemica cronica in fase dilatativo-ipocinetica (portatore di pacemaker per blocco atrio-ventricolare), ipertensione arteriosa sistemica, insufficienza renale croni-

Indirizzo per la corrispondenza:

Maria Cristina Vedovati
e-mail: mc.vedovati@gmail.com

Accettato: 19/07/2018 – Pubblicato online: 20/11/2018

© 2018 The Authors. This article is published by HPS Srl and licensed under Creative Commons Attribution-NC-ND 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0). Any commercial use is not permitted and is subject to Publisher's permissions. Full information is available at www.aboutpharma.com/publishing/riviste/aboutopen/

ca (clearance secondo Cockcroft-Gault pari a 50 ml/min), pregresso linfoma non Hodgkin.

Il 14/09/2016, a seguito di malattia coronarica trivale, veniva sottoposto ad angioplastica coronarica e al posizionamento di stent medicato (DES) sul tratto prossimale e distale della coronaria destra. Veniva a questo punto intrapresa terapia con acido acetilsalicilico (ASA) 100 mg/die e clopidogrel 75 mg/die.

Il giorno successivo all'esame obiettivo si evidenziava una deviazione della rima orale destra e quindi veniva eseguita una TC dell'encefalo nel sospetto di ictus (la TC in acuto risultata negativa per emorragia). Per tale motivo il paziente veniva trasferito presso il reparto di Stroke-Unit, dove appariva sonnolento, risvegliabile allo stimolo verbale, con segni di paresi lieve del VII nervo cranico a semeiologia centrale a destra, senza grossolani deficit di forza ai quattro arti. La restante obiettività clinica cardiaca-toracica e addominale era nei limiti, così come i parametri vitali [pressione arteriosa (PA) 140/90 mmHg; saturazione di ossigeno (SatO₂) 95% aria ambiente; frequenza cardiaca (FC) 75 battiti per minuto].

Il giorno 16, in seguito alla comparsa di febbre (38,2 °C), successivamente ascritta a infezione delle vie urinarie da *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* e *Providencia stuartii*, si iniziava terapia antibiotica dapprima empirica e poi con piperacillina/tazobactam. Si assisteva in parallelo al recupero completo del deficit neurologico. Una seconda TC dell'encefalo a 48 ore risultava sovrapponibile alla

precedente (non si evidenziavano ischemie recenti), mentre l'elettroencefalogramma non mostrava alterazioni specifiche. Un eco-color-Doppler dei vasi epiaortici mostrava patologia ateromastica diffusa senza stenosi emodinamicamente significative.

Dopo dodici giorni dall'ingresso il paziente andava incontro ad arresto cardiorespiratorio e sottoposto a rianimazione cardio-polmonare (RCP) con successivo ripristino del circolo e del respiro spontaneo.

L'ECG post-RCP evidenziava numerosi battiti ectopici ventricolari (BEV) anche in coppia e regolare attività del pacemaker. L'interrogazione del pacemaker escludeva eventi aritmici.

Un ecocardiogramma transtoracico mostrava un'importante dilatazione del ventricolo destro con ipocinesia (TAPSE 12 mm), insufficienza tricuspide severa (PAPs 60 mmHg), vena cava inferiore dilatata, conservato collasso inspiratorio.

Un eco-color-Doppler venoso degli arti inferiori mostrava trombosi venosa distale della gamba destra, con pervietà dei vasi venosi prossimali.

La TC del torace con mezzo di contrasto mostrava la presenza di emboli a carico delle arterie polmonari principali (**Figura 1**).

Approccio terapeutico

Valutato il quadro clinico e la stabilità dei parametri vitali (PA 120/75 mmHg; FC 80 battiti per minuto; SatO₂ 94% con ossigenoterapia in cannula nasale a 4 L/min), non si poneva indicazione a terapia trom-



Figura 1. Riscontro di embolia polmonare alla tomografia computerizzata (TC) del torace con mezzo di contrasto.

bolitica, ma si intraprendeva terapia anticoagulante con enoxaparina 0,7 ml ogni 12 ore (peso 78 kg) in aggiunta alla duplice terapia antiplastrinica in corso (per recente posizionamento di DES).

Agli esami ematici di controllo si evidenziava: Hb 13,6 g/dl, piastrine 179.000/mm³, creatinina 1,35 mg/dl (clearance secondo Cockcroft- Gault 49 ml/min).

A distanza di 7 giorni dalla diagnosi di EP, il quadro emodinamico e gli esami ematobiochimici apparivano stabili, pertanto, considerando il rischio emorragico e trombotico, si sospendeva enoxaparina e si iniziava terapia con dabigatran 110 mg ogni 12 ore in associazione ad ASA 100 mg/die e a clopidogrel 75 mg/die [2]. La dose ridotta di dabigatran è stata scelta considerando il rischio di sanguinamento legato alla triplice terapia antitrombotica e la presenza di insufficienza renale [3].

Dopo 3 mesi di triplice terapia, in assenza di episodi emorragici e recidive trombotiche, considerata la stabilità del quadro ematochimico (Hb 13,6 g/dl, piastrine 175.000/mm³, creatinina 1,42 mg/dl, clearance 47 ml/min), veniva sospesa la terapia anticoagulante [2] e veniva proseguita la duplice terapia antiplastrinica.

Discussione

Il paziente, già in duplice terapia antiplastrinica in seguito a intervento di rivascularizzazione coronarica e *stenting*, presentava l'indicazione alla terapia anticoagulante in seguito ad un episodio di EP con arresto cardiaco dopo 12 giorni di ricovero.

Il paziente è stato sottoposto a terapia anticoagulante con dabigatran in associazione alla doppia terapia antiplastrinica già in atto. Come previsto dalle linee guida, il trattamento con dabigatran è stato preceduto dalla somministrazione parenterale di enoxaparina [2].

Ad oggi non esistono studi sulla triplice terapia antitrombotica in pazienti con TEV sottoposti a PCI. Pertanto, le scelte terapeutiche nel caso in questione sono state basate sulle evidenze esistenti in pazienti affetti da fibrillazione atriale.

In una sotto-analisi dello studio RE-LY [4] sono stati valutati in pazienti che hanno ricevuto una terapia antiplastrinica in associazione alla terapia anticoagulante: una singola terapia antiplastrinica in 6140 pazienti (33,9%) e una doppia terapia antiplastrinica in 812 pazienti (4,5%). Il rischio di sanguinamento maggiore era più alto nei pazienti che ricevevano la doppia rispetto alla singola terapia antiplastrinica in ciascun gruppo, ma con una tendenza all'incremento da chi era in trattamento con dabigatran 110 mg (2,2% in assenza, 3,8% in singola e 5,4% in doppia terapia antiplastrinica) e dabigatran 150 mg (2,6% in assenza, 4,3% in singola e 5,5% in doppia terapia antiplastrinica) a warfarin (2,8% in assenza, 4,6% in singola e 6,3% in doppia terapia antiplastrinica).

Tuttavia, alcune differenze devono essere menzionate tra i pazienti con fibrillazione atriale e con TEV. Questi ultimi infatti sono generalmente più giovani e hanno meno comorbidità inclusa l'insufficienza renale.

Anche i dati disponibili sull'efficacia e sicurezza di dabigatran nel paziente con TEV apparivano confortanti. I risultati degli studi RE-COVER e RE-COVER II [5,6] hanno evidenziato la non-inferiorità di dabigatran rispetto a warfarin in termini di recidive di TEV (HR 1,10; IC 95% 0,65-1,84 nel RE-COVER e HR 1,08; IC 95% 0,64-1,80 nel RE-COVER II) e in assenza di differenze significative in termini di sanguinamento maggiore (HR 0,73; IC 95% 0,48-1,11 nell'analisi cumulata dei due studi). L'incidenza di qualsiasi tipo di sanguinamento risultava inoltre inferiore nel braccio dabigatran dello studio RE-COVER rispetto a warfarin (HR 0,71; IC 95% 0,59-0,85) [Figura 2 e Tabella 1].

Un'altra differenza da sottolineare rispetto ai pazienti con fibrillazione atriale riguarda la durata della triplice terapia antitrombotica. Infatti, mentre la terapia anticoagulante orale nel paziente con fibrillazione atriale è indefinita, nel paziente con TEV è raccomandata almeno nei primi 3 mesi dopo un evento acuto. Successivamente, la durata della terapia anticoagulante nel paziente con TEV si basa sul rischio di recidiva (in base al tipo di evento provocato o non-provocato) e sul rischio emorragico [2]. In un recente lavoro viene proposto un algoritmo

Figura 2. Rischio cumulativo di tromboembolismo venoso (TEV) ricorrente o morte, durante 6 mesi di trattamento, nei pazienti randomizzati al trattamento con warfarin o dabigatran (modificata da [6]). IC, intervallo di confidenza.

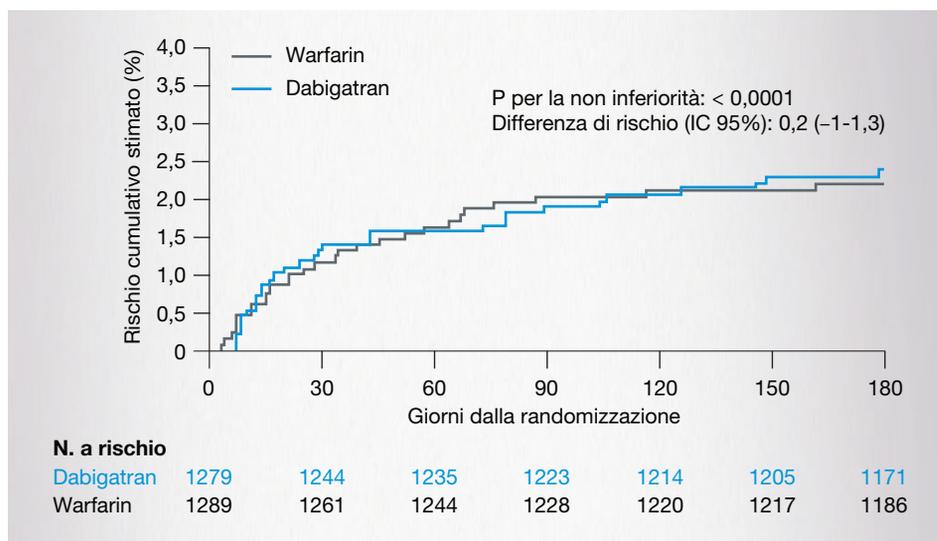


Tabella 1. Risultati dell'analisi cumulativa degli studi RE-COVER I e II in termini di *outcome* di efficacia e sicurezza (modificata da [6]). RE-COVER I, *Efficacy and safety of dabigatran compared to warfarin for 6 month treatment of acute symptomatic venous thromboembolism*; RE-COVER II, *Phase III study testing efficacy and safety of oral dabigatran etexilate versus warfarin for 6 month treatment for acute symptomatic venous thromboembolism*. *L'Hazard ratio è stato calcolato utilizzando il modello di Cox con il fattore trattamento stratificato per lo studio, considerando differenti hazard baseline per studio. †Eventi che hanno contribuito all'endpoint primario. Nel caso di un paziente con 2 eventi, è stato considerato il primo.

	Dabigatran (n = 2553)	Warfarin (n = 2554)	Hazard Ratio (IC 95%)*
Efficacia			
Endpoint primario di TEV o morte correlata, n soggetti (%)			
- Durante 6 mesi	60 (2,4)	55 (2,2)	1,09 (0,76-1,57)
- Durante lo studio + un follow-up di 30 giorni	68 (2,7)	62 (2,4)	1,09 (0,77-1,54)
- Trombosi venosa profonda sintomatica†	40 (1,6)	34 (1,3)	
- Embolia polmonare non fatale sintomatica†	18 (0,7)	18 (0,7)	
- Morte correlata a embolia polmonare†	2 (0,1)	3 (0,1)	
- Morte da qualsiasi causa	46 (1,8)	46 (1,8)	1,0 (0,67-1,51)
Sicurezza			
Dall'inizio di ogni farmaco in studio (single e double-dummy periods)			
- Sanguinamento maggiore, n soggetti (%)	37 (1,4)	51 (2,0)	0,73 (0,48-1,11)
- Emorragia endocranica	2 (0,1)	5 (0,2)	
- Sanguinamento maggiore o non maggiore clinicamente rilevante, n soggetti (%)	136 (5,3)	217 (8,5)	0,62 (0,50-0,76)
- Qualsiasi sanguinamento, n soggetti (%)	411 (16,1)	567 (22,2)	0,70 (0,61-0,79)
Dall'inizio di un farmaco solo orale (solo double-dummy period)			
- Sanguinamento maggiore, n soggetti (%)	24 (1,0)	40 (1,6)	0,60 (0,36-0,99)
- Emorragia endocranica	2 (0,1)	4 (0,2)	
- Sanguinamento maggiore o non maggiore clinicamente rilevante, n soggetti (%)	109 (4,4)	189 (7,7)	0,56 (0,45-0,71)
- Qualsiasi sanguinamento, n soggetti (%)	354 (14,4)	503 (20,4)	0,67 (0,59-0,77)
Sindrome coronarica acuta, n soggetti (%)			
- Qualsiasi	9 (0,4)	5 (0,2)	
- Infarto miocardico	8 (0,3)	4 (0,2)	

sulla durata della triplice terapia antitrombotica nel paziente con TEV sottoposto a PCI [7].

Nell'insieme, questi dati sostengono l'impiego di dabigatran rispetto a warfarin nel trattamento dei pazienti con TEV, così come sancito dal recente aggiornamento delle linee guida [2] e anche in associazione alla terapia antiplastrinica [8]. Il paziente del caso presentato ha effettuato una triplice terapia antitrombotica per 3 mesi sospendendo quindi la terapia anticoagulante per l'episodio di TEV considerato provocato e continuando con la duplice terapia antiplastrinica.

L'ultima considerazione riguarda il dosaggio di dabigatran utilizzato. Infatti negli studi RE-COVER e RE-COVER II dabigatran veniva utilizzato al dosag-

gio di 150 mg ogni 12 ore, mentre nel caso presentato è stato scelto il dosaggio di 110 mg ogni 12 ore. Tale dosaggio, previsto nella scheda tecnica AIFA, è stato scelto in considerazione del rischio emorragico del paziente (triplice terapia antitrombotica e insufficienza renale).

Conclusioni

Questo caso supporta l'utilizzo di dabigatran in associazione alla terapia antiplastrinica anche in considerazione delle evidenze disponibili e della possibilità di modulare il dosaggio in base alle caratteristiche dei singoli pazienti.

Disclosure

Questa pubblicazione è stata resa possibile grazie a un grant non condizionante di Boehringer Ingelheim.

La dott.ssa M.C. Vedovati dichiara di non avere conflitti di interesse in relazione all'articolo pubblicato.

Bibliografia

1. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014 Nov 14;35(43):3033-69.
2. Kearon C, Akl EA, Omelas J et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016;149(2):315-52.
3. Pradaxa® (Dabigatran). Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.
4. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2013;127(5):634-40.
5. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361(24):2342-52.
6. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014;129(7):764-72.
7. Riva L, Ageno W, Di Pasquale G et al. Antithrombotic therapy for patients with an indication for oral anticoagulation undergoing percutaneous coronary intervention with stent: The case of venous thromboembolism. *Int J Cardiol* 2018 Oct 15;269:75-9.
8. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016 Oct 7;37(38):2893-962.