

## LE URGENZE EMORRAGICHE IN CORSO DI TERAPIA ANTICOAGULANTE

*M. Silingardi*

*Centro Emostasi e Trombosi – U.O. Medicina I<sup>a</sup>*

*Az. Ospedaliera S. Maria Nuova – Reggio Emilia*

Negli ultimi dieci anni i farmaci antitrombotici hanno notevolmente cambiato lo scenario della cardiologia interventistica: anticoagulanti e antiplastrinici rappresentano oggi il cardine della terapia farmacologica delle sindromi coronariche acute (SCA). Per la loro provata efficacia questi farmaci sono spesso usati in associazione, determinando così un prevedibile incremento del rischio emorragico (1).

Il bleeding è sempre stato visto, in cardiologia e soprattutto in cardiologia interventistica, come un necessario prezzo da pagare all'incremento dell'efficacia antitrombotica, fidando sul fatto della sua caratteristica di essere transitorio, reversibile e trattabile con emotrasfusioni, senza in definitiva modificare l'outcome di efficacia. Diversi lavori in Letteratura hanno poi riveduto e rivalutato il bleeding come importante fattore prognostico nell'ambito delle SCA. L'analisi dei dati dell'OASIS e dello studio CURE ha dimostrato che l'emorragia maggiore è significativamente associata al rischio di morte entro i primi 30 giorni e che il rischio è proporzionale alla severità del bleeding (2). Dalla revisione di 30 RCT su 39922 pazienti con SCA è risultato che l'anemia è un fattore predittivo indipendente di mortalità cardiovascolare sempre entro i primi 30 giorni (3). I risultati sono estensibili alla cardiologia interventistica. I dati del REPLACE.2 su pazienti sottoposti a PCI urgente o in elezione mostrano che l'emorragia maggiore è un fattore predittivo di mortalità cardiovascolare a un anno. Anche qui i pazienti anemici hanno un maggiore rischio di sanguinamento e di mortalità (4,5).

Studi molto recenti come l'OASIS 5 e appunto il REPLACE-2 hanno dimostrato che il minor rate di sanguinamento è risultato determinante a stabilire la superiorità dei nuovi farmaci (fondaparinux e bivalirudina) rispetto al trattamento standard (6,7). La ricerca pertanto si sta sempre più orientando verso farmaci dotati non tanto di una possibile maggiore efficacia, ma di un migliore profilo di sicurezza.

### **Definizione/valutazione del bleeding**

Nella valutazione dei risultati di un trial clinico il bleeding è quindi un parametro fondamentale,

importante quanto l'efficacia. Proprio per questo la sua definizione e misurazione deve essere accurata. In realtà, contrariamente a quanto avviene per i parametri di efficacia, maggiormente condivisi, c'è molta variabilità nella definizione e nella misurazione del bleeding nell'ambito del trattamento delle SCA. I primi criteri di definizione sono i criteri TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction): l'emorragia maggiore è definita come emorragia cerebrale oppure calo dell'Hb >5g/dl o riduzione dell'ematocrito >15%. Successivamente sono stati aggiunti il tamponamento cardiaco e la morte per shock emorragico e negli ultimi studi TIMI il criterio del calo dell'Hb è stato rivisto e aggiornato a >3g/dl.

L'altro schema di classificazione è quello degli studi GUSTO (Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded coronary arteries) che distingue le emorragie moderate (richiedenti supporto trasfusionale) e severe (intracraniche o determinanti shock emorragico). I due sistemi di classificazione (8,9) furono sviluppati per identificare il sanguinamento veramente rilevante in un setting particolare come la terapia trombolitica dell'infarto del miocardio ST sopraslivellato (STEMI) per meglio definire il profilo rischio/beneficio dei diversi farmaci. Negli studi più recenti in pazienti con STEMI/NSTEMI o nell'ambito di procedure interventistiche (10-14) questi criteri sono stati variamente applicati e assemblati e molto spesso altri ulteriori criteri sono stati aggiunti. Il risultato è una complessità dovuta a una variabilità di situazioni che non aiuta a interpretare i risultati. Questo è ben illustrato dai risultati dello studio STEEPLE (enoxaparina 0.5 o 0.75 mg/kg versus eparina non frazionata in procedure interventistiche in elezione) che ha definito l'emorragia maggiore secondo i criteri TIMI, GUSTO oltreché i propri. Il bleeding era inferiore con entrambe le dosi di enoxaparina secondo i criteri STEEPLE, mentre non c'era differenza applicando i criteri TIMI; infine, con i criteri GUSTO, c'erano meno emorragie solo nel gruppo enoxaparina 0.5 mg/kg (10). Analoghe problematiche interpretative possono essere ri-

trovate negli studi REPLACE-2 e SYNERGY (7,14). Una standardizzazione della valutazione delle complicanze emorragiche sarebbe pertanto importante per meglio comprendere il profilo di efficacia/sicurezza di un farmaco o di una procedura in cardiologia interventistica. Nuove classificazioni sono state recentemente proposte (15, 16), ma al momento non esiste una scala di valutazione dell'emorragia universalmente riconosciuta in corso di terapia antitrombotica nel paziente chirurgico e non-chirurgico.

### **Clinica**

Il sanguinamento è una complicanza relativamente frequente delle PCI: la sua incidenza, desunta da trias clinici randomizzati varia dal 2,2 al 14% (1). Uno studio retrospettivo sul "mondo reale" riporta un 5.4% di emorragia maggiore; fattori di rischio indipendenti all'analisi multivariata sono risultati età >80 anni, ipotensione durante PCI, impiego di contropulsazione aortica (17). Gli eventi clinici maggiormente riportati sono ematomi inguinali, emorragie gastrointestinali, retroperitoneali e stroke emorragici.

La gestione clinica della complicanza emorragica maggiore è legata al farmaco impiegato e sulle possibilità di un pronto reverse del suo effetto antitrombotico.

### **Anticoagulanti Orali**

Gli anticoagulanti orali sono stati inizialmente impiegati dopo PCI nella prevenzione della trombosi dello stent insieme ad antiaggreganti piastrinici ed eparina. Lo studio STARS (18) ha poi dimostrato che il warfarin non aggiunge nulla all'effetto dell'ASA ed è nettamente inferiore alla doppia antiaggregazione (ASA/clopidogrel) per cui oggi non è più raccomandato (1). Per contro è in costante crescita il numero di pazienti già in terapia anticoagulante orale per altre indicazioni (fibrillazione atriale, tromboembolismo venoso) sottoposti a PCI e dimessi con tripla terapia (warfarin/ASA/Clopidogrel).

Il warfarin agisce inibendo la sintesi epatica dei fattori della coagulazione vitamina K dipendenti: la vitamina K è pertanto il suo antidoto naturale. Essa però non può essere impiegata nelle urgenze in quanto la sua latenza di azione è di 24 ore circa. Nelle urgenze emorragiche (es. emorragia cerebrale) in corso di terapia anticoagulante orale il trattamento raccomandato dalla FCSA (Federazione dei Centri Sorveglianza Anticoagulati) è l'impiego dei concentrati del complesso pro-trombinico (30-50 U/kg) o in alternativa il plasma fresco congelato (15-20 ml/kg). Non esisto-

no studi clinici randomizzati di confronto tra i due trattamenti. I concentrati del complesso pro-trombinico hanno il vantaggio della praticità di impiego, evitando il sovraccarico emodinamico procurato dalla quantità di plasma richiesta (19).

### **ASA/Clopidogrel**

La doppia antiaggregazione è diventata lo standard terapeutico della PCI. L'incidenza di emorragia maggiore in corso di ASA/Clopidogrel dopo PCI riportata dai trias clinici (PCI-CURE, CREDO) è del 1.6/4.8% rispettivamente (1). Nel mondo reale è probabilmente maggiore, dipendendo da altri parametri (età, comorbidità, altre terapie).

Gli antiaggreganti piastrinici bloccano irreversibilmente la funzione piastrinica inattivando la ciclossigenasi-I (ASA) o recettore dell'ADP (Clopidogrel). Di conseguenza l'unico trattamento dell'emorragia è rappresentato dalle trasfusioni di concentrati piastrinici: non esiste un antidoto specifico(20).

### **Eparina non frazionata**

L'eparina non frazionata è il farmaco più impiegato durante PCI. Legandosi all'antitrombina III ne potenzia l'azione inibente sul fattore II e su altri fattori della coagulazione. La breve emivita (30-60 minuti), la doppia escrezione (reticolo-endoteliale e renale) e soprattutto la possibilità di essere completamente antagonizzata dal solfato di protamina, ne fanno un presidio estremamente maneggevole. Spesso è sufficiente sospendere l'infusione endovenosa per controllare l'emorragia. In alternativa si somministra protamina solfato (1 mg ogni 100 U di eparina).(21).

### **Eparine a basso peso molecolare**

Rispetto all'eparina non frazionata sono caratterizzate da una maggiore attività anti-fattore II e da una farmacocinetica più favorevole che ne permette l'impiego a dosi fisse aggiustate sul peso corporeo. Decisamente più pratiche in quanto non richiedono il monitoraggio coagulativo, gravate da un minore rischio di piastrinopenia da eparina sono sempre di più impiegate durante PCI. L'insufficienza renale è il loro limite principale in quanto escrete solo attraverso il rene. Il solfato di protamina non antagonizza completamente l'effetto delle eparine a basso peso molecolare, in quanto inefficace sulla residua attività anti-fattore X.

In caso di persistenza dell'emorragia e di pericolo di vita si può ricorrere (off-label) all'impiego del fattore VII ricombinante (Novoseven) su cui esistono alcuni dati in letteratura (21).

### Bivalirudina

La bivalirudina è un inibitore diretto della trombina, bloccando pertanto il prodotto finale della cascata coagulativa. Somministrato per via endovenosa, ha una breve emivita (25 minuti) ed è escreto per via epatica e renale. Dati recenti ( ) hanno mostrato una sua maggiore sicurezza rispetto all'eparina non frazionata. La sua breve emivita e la doppia via di escrezione consente di eliminare il farmaco in 24 ore circa, per cui già idratazione e sospensione del farmaco sono spesso sufficienti a gestire l'emorragia. Non esiste un antidoto specifico per la bivalirudina come per gli altri inibitori diretti della tromba. Dati recenti indicano una possibilità per l'impiego del fattore VII ricombinante (22).

### Anti GPIIb-IIIa

Inibiscono il recettore finale che regola l'aggregazione piastrinica. Somministrati mediante bolo + infusione ev sono caratterizzati da una breve emivita (30 minuti per abciximab, 60-90 per tirofiban, eptafibatide) e da un rapido e totale blocco dell'aggregabilità piastrinica. Il recupero della funzionalità piastrinica (normalizzazione del tempo di emorragia) si ha dopo 4 ore dalla sospensione per il tirofiban e 12 ore dopo per abciximab. Al pari di ASA/Clopidogrel il blocco del recettore è irreversibile, non ci sono antidoti specifici e l'unico presidio terapeutico in presenza di emorragia maggiore è la trasfusione di concentrati piastrinici (1, 23).

### Bibliografia

- 1) Popma J, Berger P, Magnus Ohman E et al. Antithrombotic therapy during percutaneous coronary intervention. *Chest* 2004;126:576S-599S.
- 2) Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, et al. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2006;114:774 – 82.
- 3) Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP, et al. Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. *Circulation* 2005;111:2042 -9.
- 4) Feit F, Voeltz M, Attubato m et al. Predictors and impact of major hemorrhage on mortality following percutaneous coronary intervention from the REPLACE-2 trial. *Am J Cardiol* 2007;100:1364-1369
- 5) Voeltz M, Patel AD, Feit F et al. Effect of anemia on hemorrhagic complications and mortality following percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2007;99:1513-1517.
- 6) Yusuf S, Mehta SR, Fifth Organization to Access Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;354:1464 - 76.
- 7) Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, et al. Bivalirudin and provisional mucoproteina IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomizzare trial. *JAMA* 2003;289:853
- 8) Rao AK, Pratt C, Berke A, et al. Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) trial—phase I: hemorrhagic manifestations and changes in plasma fibrinogen and the fibrinolytic system in patients treated with recombinant tissue plasminogen activator and streptokinase. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:1 - 11.
- 9) The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. The GUSTO Investigators. *N Engl J Med* 1993;329:673 - 82
- 10)Montalescot G, White HD, Gallo R, et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin in elective percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2006;355:1006 – 17.
- 11)White H, Hirulog and Early Reperfusion or Occlusion (HERO) -2 trial Investigators. Thrombin-specific anticoagulation with bivalirudin versus heparin in patients receiving fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: the HERO-2 randomised trial. *Lancet* 2001;358:1855 – 63.
- 12)Stone GW, Bertrand M, Colombo A, et al. Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY (ACUITY) trial: study design and rationale. *Am Heart J* 2004;148:764 – 75.
- 13)Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without Stsegm elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494 – 502.
- 14)Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, et al. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results

- of the SYNERGY randomized trial. *JAMA* 2004;292:45 – 54.
- 15) Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005;3:692–694.
- 16) Serebruany VL, Atar D. Assessment of bleeding events in clinical trials-proposal of a new classification. *Am J Cardiol* 2007;99:288 – 90.
- 17) Kinnaird TD, Stabile E, Mintz G et al. Incidence, predictors, and prognostic implications of bleeding and blood transfusions following percutaneous coronary interventions. *Am J Cardiol* 2003;92:930-935
- 18) Leon M, Baim D, Popma J et al. A clinical trial comparing three antithrombotic drug regimens after coronary artery stenting. *Stent Anti-coagulation Restenosis Study Investigators. N Engl J Med* 1998;339:1665-1671.
- 19) FCSA sito internet: [www.FCSA.it](http://www.FCSA.it)
- 20) Eikelboom J, Hirsh J: Bleeding and management of bleeding. *European Heart Journal* 2006 8 (Supplement G):G38-45.
- 21) Hirsh J, Raschke R. Heparin and Low-Molecular-Weight Heparin. *Chest*, 2004;188S-203S.
- 22) Weitz J, Hirsh J, Samama MM. New Anticoagulant Drugs. *The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest* 2004;126:265S-286S
- 23) Platelet active drugs: the relationships among dose effectiveness and side effects. *The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest* 2004;126:234S-264S.