Aspirina+clopidogrel e rischio di infezioni dopo intervento di bypass coronarico

Data 20 febbraio 2010
Categoria cardiovascolare

L'uso preoperatorio della duplice terapia antiaggregante è associato ad un aumento del rischio di infezioni dopo impianto di bypass, oltre che ad un aumento dei sanguinamenti post-operatori e di trasfusioni.

La duplice terapia antiaggregante con aspirina e clopidogrel riduce l'incidenza di eventi avversi cardiovascolari in pazienti con sindromi coronariche acute e dopo intervento coronarico percutaneo (PCI). Sebbene siano noti i benefici antitrombotici della duplice terapia antiaggregante in pazienti non sottoposti ad intervento chirurgico, lo stesso non può essere affermato per i rischi associati alla terapia pre-operatoria ininterrotta. Inoltre, è noto che l'uso di aspirina+clopidogrel è associato ad un aumento delle complicanze emorragiche rispetto all'aspirina in monoterapia.
Nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico, l'aumento delle emorragie potrebbe indurre un aumento del rischio di infezioni per la necessità di trasfusioni o per la riesplorazione chirurgica.

In questo studio è stata esaminata l'associazione tra duplice terapia antiaggregante e complicanze di tipo infettivo in pazienti sottoposti ad intervento di bypass coronarico (CAB). È stato ipotizzato che la terapia combinata a base di aspirina+clopidogrel possa aumentare il rischio di infezioni post-operatorie.
Poichè le trasfusioni post-operatorie sono associate ad aumento dell'incidenza di infezioni e della mortalità in pazienti sottoposti ad intervento di cardiochirurgia, nello studio si è cercato di stabilire se la correlazione tra la duplice terapia antiaggregante e le infezioni sia mediata da un aumento del rischio di trasfusioni in pazienti trattati con clopidogrel.

Lo studio di coorte di tipo retrospettivo ha incluso pazienti sottoposti a CAB tra il 1 gennaio 2000 e il 30 giugno 2003. I pazienti eleggibili avevano un'età >=21 anni, avevano subito un intervento di CAB a livello di >=1 vaso ed erano stati trattati con aspirina entro 5 giorni dalla data dell'intervento.

L'outcome primario era l'incidenza di infezioni a livello del sito chirurgico e di batteriemia a 30 giorni dall'intervento chirurgico. Gli outcome secondari erano la mortalità a 30 giorni, il tasso di incidenza degli outcome infettivi specifici per il sito e il tasso complessivo di complicanze infettive e di mortalità.

Lo studio ha incluso 1677 pazienti (età media 65,3 anni; 72,8% di sesso maschile; 80,5% di origine caucasica). Un totale di 194 (11,6%) è stato trattato con aspirina+clopidogrel fino a <=5 giorni prima dell'intervento chirurgico. Rispetto ai soggetti in trattamento con aspirina soltanto, i pazienti in duplice terapia antiaggregante avevano con maggior probabilità una storia di malattie cerebrovascolari, infarto miocardico o rivascolarizzazione coronarica (CAB o PCI), uno stato funzionale pari a III-IV del sistema di classificazione della New York Heart Association e prima dell'intervento chirurgico erano in trattamento con statine, beta-bloccanti o ACE-inibitori.

Un totale di 278 pazienti ha sviluppato un'infezione a livello del sito chirurgico o batteriemia nei 30 giorni successivi all'intervento (incidenza cumulativa 16,9%), di cui 116 a livello sternale (41,7% di quelli con infezione), 93 (33,4%) a livello della sede del prelievo della vena safena e 15 (5,4%) in entrambe le sedi mentre 54 (19,4%) hanno sviluppato batteriemia. Tra coloro che hanno sviluppato l'infezione, il tempo medio che intercorreva dall'intervento chirurgico era pari a 11,9 giorni. Era più probabile che i pazienti con infezione fossero più anziani e di sesso femminile, con un indice di massa corporea maggiore e con una storia di diabete, malattie cerebrovascolari, insufficienza cardiaca congestizia, arteriopatia periferica, insufficienza renale e impianto di bypass. Inoltre, avevano avuto una degenza pre-operatoria più lunga, avevano subito procedure chirurgiche di maggiore durata, erano stati sottoposti a procedure d'urgenza e con minore probabilità avevano ricevuto un bypass con l'arteria mammaria interna.

A 30 giorni, nel gruppo trattato con duplice terapia antiaggregante prima dell'intervento chirurgico, l'incidenza cumulativa di infezione era pari al 23,1% vs il 16,1% con aspirina da sola (HR non aggiustato 1,51; 95% CI 1,09-2,08).
L'associazione tra uso di clopidogrel ed infezione postoperatoria persisteva anche dopo aggiustamento per le caratteristiche demografiche e socioeconomiche (1,59; 1,15-2,19), per i fattori di rischio preoperatori (1,43; 1,02-2,02) e per quelli intraoperatori (1,42; 1,01-2).
Il gruppo trattato con la duplice terapia antiaggregante ha ricevuto più trasfusioni, presentava una quantità media maggiore di liquido di drenaggio dal tubo toracico e una maggiore incidenza di reintervento per emorragia.
A 30 giorni, rispetto al gruppo trattato con aspirina da sola, nei pazienti trattati con aspirina+clopidogrel, l'incidenza cumulativa di ciascuno degli outcome relativi alle infezioni e la mortalità risultavano maggiori, anche se la differenza nella mortalità non era statisticamente significativa (mortalità nel gruppo trattato con aspirina+clopidogrel 5,2% vs 3,1% aspirina da sola; 1,44; 0,70-2,99; p=0,32). Anche nell'analisi per sottogruppi risultava che la duplice terapia antiaggregante era associata ad esiti peggiori.
Questo è il primo studio che dimostra che l'uso preoperatorio della duplice terapia antiaggregante è associato ad un aumento del rischio di infezioni dopo impianto di bypass, oltre che ad un aumento dei sanguinamenti post-operatori e di trasfusioni.
Pur essendo stati identificati in precedenza molti fattori di rischio di infezione post-operatoria e di mortalità (diabete, obesità, malattia cerebrovascolare), che erano presenti nella coorte considerata in questo studio, è stato osservato che l'aumento del rischio di infezione era indipendente da questi fattori. Inoltre, poichè nell'analisi per sottogruppi l'aumento

del rischio di infezioni non risultava modificato, i risultati dello studio suggeriscono che la severità dell'aterosclerosi o precedenti rivascolarizzazioni non alteravano la correlazione tra uso di duplice terapia antiaggregante e rischio di infezioni.

Questa correlazione può essere spiegata da diversi meccanismi come l'inibizione dell'emostasi dipendente dalle piastrine, che porta ad una maggiore perdita di sangue, a necessità di reintervento e di trasfusioni e quindi ad un aumento delle infezioni post-operatorie. Tuttavia, è stata presa in considerazione anche un'altra ipotesi, cioè che le piastrine svolgano un ruolo a livello immunitario e che, pertanto, l'inibizione della loro attività può in qualche modo sopprimere il sistema immunitario, aumentando il rischio di infezioni.

Lo studio presenta diversi limiti. Innanzitutto, nonostante l'aggiustamento per i potenziali fattori di confondimento e le analisi per sottogruppi, non si può escludere la possibilità che fattori residui abbiano contribuito alla correlazione tra duplice terapia antiaggregante e aumento del rischio di infezioni. In secondo luogo, non è stato possibile stabilire se la correlazione tra duplice terapia antiaggregante ed infezioni sia da attribuire in modo specifico all'associazione aspirina+clopidogrel, che implica una combinazione di inibizione della COX-1 e di antagonismo del recettore P2Y12, oppure sia una conseguenza più generale del potenziamento dell'attività antiaggregante nè è stato valutato quale sia stato il contributo dei due farmaci singolarmente.

Inoltre, pochissimi pazienti hanno interrotto la terapia cronica con clopidogrel oltre 5 giorni prima dell'intervento chirurgico. Questo poteva aiutare a valutare la correlazione tra un periodo protratto senza clopidogrel e lo sviluppo di infezioni. La scelta di valutare il periodo di interruzione della terapia con clopidogrel 5 giorni prima dell'intervento è dovuta alle sue caratteristiche di farmacodinamica, in quanto l'effetto antiaggregante non è più rilevabile circa una settimana dopo la cessazione della sua somministrazione.

Lo studio ha evidenziato che, dopo intervento di bypass coronarico, rispetto all'aspirina da sola, l'uso pre-operatorio di aspirina+clopidogrel è associato ad un aumento dell'incidenza di infezioni a livello del sito chirurgico e di batteriemia.

Commento

Le attuali linee guida raccomandano di interrompere il trattamento con clopidogrel >5 giorni prima dell'intervento di bypass coronarico in pazienti con infarto del miocardio con innalzamento del tratto ST. Tuttavia, studi recenti dimostrano un aumento del rischio di infarto del miocardio e della mortalità quando il clopidogel viene interrotto in pazienti sottoposti ad impianto di stent o con una recente sindrome coronarica acuta (Eisenstein EL et al. JAMA 2007; 297: 159-68; Ho PM et al. JAMA 2008; 299: 532-9). Altre linee guida pubblicate di recente raccomandano un ciclo prolungato ed ininterrotto di duplice terapia antiaggregante in seguito a stent medicati, sconsigliando di interrompere la terapia con clopidogrel e rinvio dell'intervento fino a che non viene completato un prolungato ciclo di terapia antiaggregante (Grines CL et al. Circulation 2007; 115: 813-8; Fleisher LA et al. Circulation 2007; 116: 1971-96).

Conflitto di interesse

Gli autori hanno dichiarato di aver ricevuto in precedenza finanziamenti da ditte farmaceutiche.

Dottoressa Alessandra Russo

Riferimento bibliografico

Blasco-Colmenares E et al. Aspirin plus clopidogrel and risk of infection after coronary artery bypass surgery. Arch Intern Med 2009; 169: 788-95.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]