



La trombocitemia in corso di terapia con eparina

Data 15 settembre 2008
Categoria cardiovascolare

La trombocitopenia si verifica frequentemente in seguito ad una terapia prolungata con eparina ed è fortemente associata a esiti clinici sfavorevoli a breve termine.

L'impiego clinico dell'eparina come anticoagulante risale agli anni '30, diventando nel tempo la terapia standard nella prevenzione e nel trattamento degli eventi trombotici.

Nei pazienti che ricevono un trattamento con eparina, si può sviluppare trombocitopenia, (definita come "una riduzione assoluta della conta piastrinica a <150.000 per microlitro, una riduzione relativa della conta piastrinica $> 50\%$ rispetto al valore basale o entrambe"), che espone i pazienti al rischio di complicanze.

Allo scopo di determinare l'incidenza, i fattori predittivi, il significato prognostico e il trattamento della trombocitopenia, sono stati analizzati i dati di pazienti ospedalizzati non selezionati riportati nel registro del "Complications After Thrombocytopenia Caused by Heparin (CATCH)" trial, uno studio osservazionale prospettico, condotto su pazienti adulti (>18 anni), trattati con eparina non frazionata (Unfractionated Heparin, UFH), a basso peso molecolare (Lowmolecular-Weight Heparin, LMWH) o entrambe.

Su un totale di 3617 pazienti arruolati nel registro CATCH, tra il 1 marzo 2003 e il 30 aprile 2004, sono stati selezionati 2420 pazienti (età media 65,2 anni; 43,8% donne) in 48 ospedali statunitensi, trattati con eparina per >4 giorni.

La trombocitopenia si è verificata in 881 pazienti (36,4%; 95% CI 34,5%-38,3%), in particolare negli anziani, di sesso maschile e con un indice di massa corporea inferiore rispetto a coloro che non avevano sviluppato piastrinopenia. Inoltre, le comorbidità spesso riscontrate consistevano in una storia di disfunzione renale, infarto miocardico e intervento coronarico percutaneo.

Nel 58,1% dei casi (512 pazienti) si trattava di riduzione assoluta della conta piastrinica ($<150.000/\text{microL}$), mentre nel 6,4% (56 pazienti) vi era una riduzione della conta piastrinica di $>50\%$ del valore basale. In 313 pazienti (35,5%) la conta piastrinica si era ridotta sia in termini di valore assoluto che relativo rispetto al basale.

L'incidenza di trombocitopenia variava in base al tipo e alla durata della terapia con eparina. Su 366 pazienti trattati soltanto con LMWH per <7 giorni, il 18,3% ha sviluppato trombocitopenia vs il 28,3% su 513 pazienti nel gruppo trattato soltanto con UFH e il 55,8% su 68 pazienti che hanno ricevuto entrambi i tipi di eparina (UFH e LMWH).

La trombocitopenia indotta da eparina (Heparin-Induced Thrombocytopenia, HIT) è stata sospettata in 76 pazienti (8,6%). In 53 di questi pazienti è stata richiesta una consulenza ematologica in media dopo 4 giorni dall'osservazione della trombocitopenia.

In 20 pazienti è stato somministrato un inibitore diretto della trombina (argatroban, lepirudina, bivaliridina), in media 27 ore dopo aver sospettato la HIT.

La trombocitopenia è stata associata anche ad un rischio superiore di infarto miocardico (OR 2,1; 95% CI 1,5-2,8; $p<0,001$) e di insufficienza cardiaca congestizia (OR 1,3; 95% CI 1,1-1,6; $p=0,01$).

Dopo aggiustamento di importanti covariabili, la trombocitopenia rimaneva un fattore predittivo indipendente di eventi trombotici ed emorragici.

Tra coloro che hanno sviluppato trombocitopenia, il 5,1% è deceduto vs 1,6% nel gruppo senza trombocitopenia (OR 3,4; 95% CI 2,1-5,6; $p<0,001$).

La riduzione relativa della conta piastrinica oltre il 70% rappresentava il fattore predittivo indipendente più forte di mortalità (OR 13,4; 95% CI 6,5-27,6; $p<0,001$), seguita dalla riduzione relativa della conta piastrinica del 50-70%, classe di Killip più elevata, insorgenza di complicanze tromboemboliche, età avanzata e maggiore durata della terapia con eparina.

In questo studio, tuttavia, sia fra i pazienti trattati con UFH che con LMWH, è stata osservata un'incidenza di trombocitopenia superiore a quella riportata in studi precedenti.

Diverse sono le possibili spiegazioni:

- la definizione di trombocitopenia non era univoca nei vari studi (in questo, ad esempio, è stata inclusa anche la riduzione relativa della conta piastrinica $\geq 50\%$ rispetto al valore basale, comprensiva del range normale);

- negli RCT, l'eparina è stata utilizzata nell'ambito di sindrome coronarica acuta e profilassi del tromboembolismo venoso dopo intervento chirurgico elettivo dell'anca, mentre in questo studio i pazienti non sono stati selezionati ed erano trattati con eparina per patologie cardiache e non, sia in ambito medico che chirurgico;

- i pazienti che in questo studio hanno sviluppato trombocitopenia avevano una conta piastrinica e un indice di massa corporea inferiori, mentre i fattori associati a trombocitopenia in studi precedenti (età avanzata, sesso femminile, uso di eptifibatide o inibitori della glicoproteina IIb o IIIa) non sono risultati predittivi.

In questo studio è stata osservata una correlazione diretta tra tipo, via di somministrazione, durata della terapia con eparina e probabilità di insorgenza di trombocitopenia; in particolare, la somministrazione endovenosa di UFH era associata ad un rischio superiore rispetto alla via sottocutanea.

Inoltre, mentre l'insorgenza della trombocitopenia indotta da eparina di solito si manifesta 5-10 giorni dopo l'inizio del trattamento, in questo studio il tempo medio intercorso tra somministrazione di eparina e diagnosi di trombocitopenia è stato di 55 ore.

Anche se lo studio ha dimostrato una chiara associazione tra sviluppo di trombocitopenia ed esiti clinici negativi a breve termine, è vero altresì che presenta alcuni limiti, insiti negli studi osservazionali, in cui i fattori non misurati possono aver confuso 1 o più associazioni osservate.

Ad esempio in alcuni casi, per l'arruolamento dei pazienti è richiesto il consenso informato, ciò potrebbe aver



determinato la selezione di pazienti in migliori condizioni di salute. Inoltre, era a totale discrezione dell'investigatore quando definire il monitoraggio, la valutazione diagnostica e il trattamento della trombocitopenia. Pertanto, la correlazione temporale tra trombocitopenia e insorgenza di eventi non fatali potrebbe non essere stata definita in modo completo. Infine, alcuni esiti (infarto miocardico e insufficienza cardiaca congestizia) potrebbero essere insorti prima che la trombocitopenia fosse documentata.

Nonostante i limiti dello studio, comunque, sembra chiaro che la trombocitopenia si verifica frequentemente in seguito ad una terapia prolungata con eparina ed è fortemente associata a esiti clinici sfavorevoli a breve termine.

La riduzione relativa della conta piastrinica rappresenta un importante fattore predittivo di mortalità indipendente da tutte le cause in pazienti ospedalizzati.

Fonte: Arch Intern Med 2008; 168: 94-102

Dottoressa Alessandra Russo

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