- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.210.89 Sat, 12 Oct 2024, 11:04:59

Trombocitopenia grave associata a tirofiban: approccio clinico alla diagnosi e alla gestione terapeutica

Davide Agnelli[1], Filippo Ottani[2]

[1]Unità di Terapia Intensiva Coronarica, Dipartimento di Cardiologia, Ospedale "Sacra Famiglia" Fatebenefratelli, Erba (CO), [2]U.O. di Cardiologia 1, Ospedale Morgagni-Pierantoni, Forlì

Key words:
Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors; Thrombocytopenia; Tirofiban.

Acute profound thrombocytopenia is a serious complication of glycoprotein IIb/IIIa inhibitor therapy characterized by a precipitous decline in platelet count to <20 × 10^9/l within few hours of therapy initiation. This potentially devastating event is extremely uncommon in patients receiving small molecule inhibitors such as eptifibatide and tirofiban. The authors present a case of a patient with acute coronary syndrome scheduled for urgent percutaneous coronary intervention who developed acute profound thrombocytopenia during treatment with intravenous tirofiban. The platelet count decreased to a nadir of 3 × 10^9/l 2 h after initiation of inhibitor administration. All other possible etiologies of thrombocytopenia were unlikely and the low platelet count had to be attributed to tirofiban. Tirofiban was discontinued and the patient was treated with steroids, immunoglobulin and platelet transfusion. No bleeding events occurred and the patient was discharged on day 18. Interestingly, the patient underwent a percutaneous coronary intervention 1 month before and received the same dosage regimen of tirofiban without complications. Implications for the incidence, diagnosis and treatment of thrombocytopenia disorders are discussed.

(G Ital Cardiol 2008; 9 (2): 137-143)

© 2008 AIM Publishing Srl

Ricevuto il 6 giugno 2007; nuova stesura il 10 settembre 2007; accettato il 12 settembre 2007.

Per la corrispondenza:

Dr. Davide Agnelli

Unità di Terapia Intensiva Coronarica Dipartimento di Cardiologia Ospedale "Sacra Famiglia" Fatebenefratelli Via Fatebenefratelli, 20 22036 Erba (CO) E-mail: davideagnelli@interfree.it

Introduzione

L'espressione sulla membrana piastrinica delle glicoproteine (GP) recettoriali IIb/IIIa (integrine $\alpha_{IIb}\beta_3$) rappresenta "la via finale unica" dell'attivazione piastrinica. L'esposizione del recettore, consentendo il legame con il fibrinogeno plasmatico, favorisce l'aggregazione fra le piastrine (PLT) e rappresenta un momento cruciale nello sviluppo della trombosi murale od occlusiva in corso di sindrome coronarica acuta. La disponibilità di molecole in grado di inibire questo legame ha consentito il miglioramento del decorso clinico delle sindromi coronariche acute, riducendo in modo significativo la mortalità e la morbilità[1,2]. Tuttavia, il loro impiego non è scevro da rischi e, sebbene infrequente, risulta temibile lo sviluppo di trombocitopenia. Tale complicanza, nota nell'utilizzo di abciximab, è di rarissima osservazione con eptifibatide e pressoché assente con tirofiban[3-5].

Di seguito, si descrive un caso di grave trombocitopenia indotta da tirofiban, proponendo un'ampia revisione della letteratura sull'argomento; sono inoltre discussi i possibili meccanismi patogenetici e il relativo approccio terapeutico.

Caso clinico

Una donna di 71 anni, normopeso, era ricoverata per comparsa di angina spontanea. L'anamnesi rilevava diabete di tipo 2 e ipertensione arteriosa, efficacemente controllati dalla terapia, e cardiopatia ischemica post-infartuale (a sede infero-postero-laterale e senza sopraslivellamento del tratto ST) trattata 4 settimane prima con stenting coronarico. In quella occasione la coronarografia, preceduta dalla somministrazione *upstream* di tirofiban (bolo 0.4 μg/kg/min in 30 min e mantenimento 0.1 μg/kg/min per 24 h), aveva documentato un'aterosclerosi coronarica subcritica coinvolgente la coronaria destra e la coronaria discendente anteriore. La lesione colpevole, situata nel tratto prossimale della coronaria circonflessa era stata trattata con angioplastica e impianto di stent metallico, mentre una lesione subocclusiva a carico di un margine ottuso di piccolo calibro era stata sottoposta a semplice angioplastica. Non si osservarono complicanze post-procedurali, consentendo la dimissione con acido acetilsalicilico (ASA) 100 mg, clopidogrel 75 mg, metoprololo 100 mg bid, ramipril 10 mg, simvastatina 40 mg e insulina. Dopo 4 set-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.210.89 Sat, 12 Oct 2024, 11:04:59

timane, libere da eventi clinici, la paziente era riospedalizzata per la comparsa di angina subentrante. All'ingresso l'ECG risultava normale, come pure i marcatori di miocitonecrosi (creatinfosfochinasi-MB massa 1.00 μg/ml, troponina I 0.06 μg/ml). La pressione arteriosa misurava 110/80 mmHg. L'ecocardiogramma era immodificato rispetto al recente controllo, in particolare era confermata una riduzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra (47%) e un'ipocinesia ai segmenti posteriore e laterale basali. Erano assenti segni clinici e radiografici di scompenso cardiaco. Il profilo emocoagulativo risultava normale: emoglobina (Hb) 12.5 g/dl, ematocrito (Hct) 39.6%, PLT 255 × 10^9/l, tempo di tromboplastina parziale (PTT) 28 s, INR 0.8; la creatininemia misurava 1.0 mg/dl. Era confermata la terapia domiciliare, associando unicamente nitroderivato per via endovenosa ed enoxaparina 100 U/kg bid. Il successivo monitoraggio biochimico, registrando un significativo incremento dei marcatori miocardiospecifici, motivava la pianificazione di coronarografia e pretrattamento con tirofiban (dosaggio analogo al precedente). L'ECG rimaneva inalterato. I parametri emocoagulativi pretrattamento risultavano normali (Hb 12.2 g/dl, PLT 229 × 10^9/l, Hct 38%, PTT 27 s, INR 0.8). Dopo 120 min dall'inizio del tirofiban, un controllo laboratoristico urgente, motivato dalla comparsa di petecchie agli arti superiori, documentava una grave trombocitopenia con PLT 3 × 10^9/l (Figura 1). Fibrinogeno, prodotti di degradazione del fibrinogeno, Hb, Hct, tempo di protrombina e PTT risultavano normali. Una pseudotrombocitopenia era esclusa dalla verifica della conta piastrinica ottenuta in tre prelievi separati, trattati con differenti anticoagulanti (EDTA, citrato, eparina). Lo striscio periferico non rilevava la presenza di *clumps* piastrinici o schistociti. Il test ELISA, eseguito nel sospetto di trombocitopenia da eparina tipo II, risultava negativo per la ricerca di anticorpi anti-fattore piastrinico 4/eparina. Nella norma risultavano il test di Coombs diretto e indiretto, l'aptoglobina e l'antitrombina III. La terapia anticoagulante era immediatamente sospesa, come pure tirofiban e clopidogrel. L'ASA veniva proseguito ed erano somministrate 6 unità di concentrati piastrinici da singolo donatore. Dopo 4 h la conta piastrinica risultava immodificata. Altre 6 unità di concentrati piastrinici erano trasfuse, associate a 0.4 mg/kg di immunoglobuline e 8 mg di desametasone. Dal punto di vista emorragico era evidente una lieve gengivorragia. A 60 h la conta piastrinica raggiungeva stabilmente il valore di 50 × 10^9/l, consentendo la reintroduzione di clopidogrel 75 mg. Raggiunta la normalizzazione biochimica, la paziente era sottoposta a rivalutazione coronarografica che documentava l'occlusione del margine ottuso precedentemente trattato con angioplastica e la pervietà dello stent metallico sulla circonflessa. Nessuna procedura interventistica veniva eseguita. La dimissione avvenne in diciottesima giornata, in assenza di ulteriori complicanze, riproponendo la terapia domiciliare. A 30 giorni, la paziente risultava libera da eventi e presentava un profilo emocoagulativo normale.

Definizione di trombocitopenia

Per una corretta comprensione dei termini adottati nello scritto, viene definita "moderata" una trombocitopenia con conta piastrinica <100 × 10^9/l, "severa" una trombocitopenia con conta piastrinica <50 × 10^9/l e "grave" una trombocitopenia con conta piastrinica <20 × 10^9/l[6].

Discussione

Nonostante sia relativamente infrequente, la trombocitopenia in corso di antipiastrinici anti-GPIIb/IIIa si configura sempre come un evento critico, identificando un sottogruppo di pazienti a più alto rischio di mortalità e morbilità[6-9].

Il diffuso impiego di queste molecole ha consentito la raccolta di un discreto numero di dati relativi a tale complicanza per l'abciximab, mentre risultano scarse le evidenze per eptifibatide e pressoché assenti quelle per tirofiban[10].

Per l'abciximab, una trombocitopenia moderata viene riportata nel 2.4-6.0% dei trattati, severa nell'1.5-

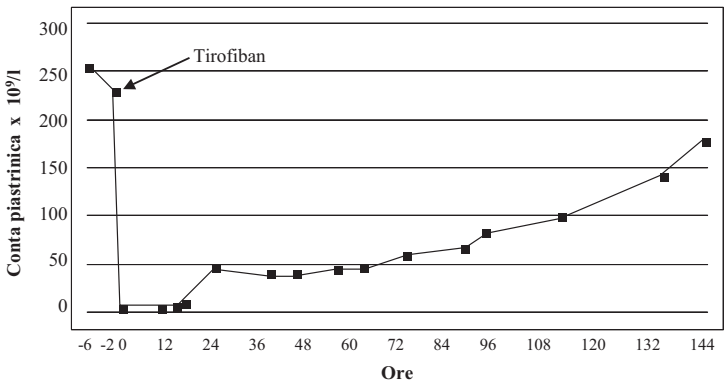

Figura 1. *Profilo orario della conta piastrinica.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.210.89 Sat, 12 Oct 2024, 11:04:59

2% e grave nell'1%[6,11,12]. Particolare interesse riveste il registro del ReoPro Readministration che conferma lo sviluppo di severa e grave trombocitopenia rispettivamente nel 2.8% (n = 38) e nel 2% (n = 27) dei pazienti alla risomministrazione di abciximab. Va tuttavia sottolineato come l'incidenza della complicanza sale rispettivamente al 13.0% e al 12.2% nei 115 pazienti trattati con abciximab una seconda volta entro 1 mese dalla prima somministrazione[13].

Per tirofiban ed eptifibatide, l'incidenza di moderata e severa trombocitopenia in ampi trial clinici risulta rispettivamente dell'1.1-4.9% e dello 0.1-0.5% (Tabella 1)[6,7,14-18].

Analogamente, l'ampia revisione di Tcheng[8] ha riportato una severa trombocitopenia nel 2% per i trattati con abciximab e in meno dell'1% per i trattati con eptifibatide o tirofiban. L'incidenza di grave trombocitopenia entro le 24 h è risultata dello 0.7% per l'abciximab, mentre è stato un evento occasionale per eptifibatide e assente per tirofiban.

Suleiman et al.[14] hanno confrontato lo sviluppo di trombocitopenia in 642 pazienti consecutivi sottoposti a procedura coronarica percutanea (PCI)-stent e trattati con abciximab (n = 300) o eptifibatide (n = 342). Nell'analisi l'incidenza di qualsiasi trombocitopenia è risultata significativamente superiore per l'abciximab rispetto all'eptifibatide (6 vs 0%, p <0.001), mentre una trombocitopenia grave veniva osservata in 5 pazienti, tutti trattati con abciximab.

In una rianalisi del PURSUIT[7], studio di confronto fra eptifibatide e placebo nell'infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST, l'incidenza di grave trombocitopenia risultava dello 0.1% (p = 0.258 vs placebo), manifestandosi in 5 dei 4614 pazienti allocati al braccio attivo. Tale incidenza tuttavia raggiungeva l'1% nei 402 pazienti ritrattati con eptifibatide una seconda volta[19].

In generale, risultano assai scarsi i dati relativi alla trombocitopenia grave associata al tirofiban. La revisione sistematica di Dasgupta et al.[20], comprendente otto fra i più significativi studi clinici randomizzati per un totale di 14 956 pazienti trattati con inibitori GPIIb/IIIa da soli o associati ad eparina, ha evidenziato l'assenza di trombocitopenia grave nei pazienti che hanno impiegato tirofiban, rispetto all'abciximab e all'eptifibatide. Più recentemente, Merlini et al.[21], analizzando i dati del TARGET, studio di confronto fra abciximab e tirofiban in pazienti sottoposti a PCI, hanno documentato un'incidenza globale di trombocitopenia del 2.9% (n = 99): nell'85% dei casi l'inibitore responsabile era l'abciximab. La trombocitopenia risultava moderata nel 2.4% per l'abciximab e nello 0.5% per il tirofiban (p <0.001), mentre le 22 gravi trombocitopenie osservate erano successive all'utilizzo di abciximab, non manifestandosi in nessuno dei 2398 trattati con tirofiban. Di interesse, il rilievo che il miglior predittore indipendente di trombocitopenia era un pregresso trattamento con abciximab nei 6 mesi precedenti (odds ratio 4.4; intervallo di confidenza 95% 1.7-11.2).

Tabella 1. Incidenza di trombocitopenia nei principali studi clinici con inibitori della glicoproteina IIb/IIIa.

Studio e trattamento	Trombocitopenia		
	Moderata (PLT <100 × 10^9/l)	Severa (PLT <50 × 10^9/l)	Grave (PLT <20 × 10^9/l)
EPIC[6]	p = 0.02	p = ND	p = ND
Abciximab (n=1403)	*4.1	0.99	0.1
Placebo (n=696)	3.3	0.0	0.0
PURSUIT[7]	p = 0.979	p = 0.438	p = 0.258
Eptifibatide (n=4614)	4.9	0.5	0.1
Placebo (n=4603)	4.9	0.4	0.1
Suleiman et al.[14]	p <0.001	p <0.001	p <0.01
Abciximab (n=300)	6.0	3.3	1.7
Eptifibatide (n=342)	0.0	0.0	0.0
PRISM[15§]	p = 0.04	p = 0.04	NR
Tirofiban (n=1616)	1.1	0.4	
Placebo (n=1616)	0.4	0.1	
PRISM-PLUS[16§]	p = 0.07	p = 0.44	NR
Tirofiban (n=773)	1.9	0.5	
Placebo (n=797)	0.8	0.3	
RESTORE[17§]	p = 0.831	p = 1.000	NR
Tirofiban (n=1071)	1.1	0.2	
Placebo (n=1070)	0.9	0.1	
TARGET[18]	p <0.001	p <0.001	p = 0.006
Abciximab (n=2411)	2.4	0.9	0.3
Tirofiban (n=2398)	0.5	0.1	0.0

I valori sono espressi come percentuale. ND = non disponibile; NR = non riportato; PLT = piastrine. * comprende i bracci abciximab "bolo + infusione" (n=708) e "solo bolo" (n=695); § per PRISM, PRISM-PLUS e RESTORE moderata trombocitopenia è una conta piastrinica <90 × 10^9/l.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.210.89 Sat, 12 Oct 2024, 11:04:59

La trombocitopenia grave da tirofiban è desumibile unicamente da casi clinici, poiché nei trial clinici tale complicanza non si è manifestata[18] o non è stata segnalata[22,23] oppure è stata compresa nella dizione più ampia di trombocitopenia con PLT <50 × 10^9/l[15-17]. Inoltre, va sottolineato come nei trial non sia sempre acclarata la responsabilità dell'anti-GPIIb/IIIa nella genesi della trombocitopenia, poiché raramente è stata esclusa con certezza una trombocitopenia di diversa eziologia. Ad esempio, nella rassegna di Sane et al.[24], il 36% delle severe trombocitopenie osservate dopo abciximab risultavano pseudotrombocitopenie.

La nostra ricerca ha raccolto i casi clinici relativi alla trombocitopenia grave associata al tirofiban (Tabella 2)[25-31]. La Tabella 2 riassume i dati clinici e biochimici peculiari dei pazienti studiati.

Il nostro caso, come analoghe esperienze, ha sviluppato un declino acuto delle PLT entro poche ore dal tirofiban e il suo riconoscimento è stato possibile per la comparsa di petecchie. In altri casi l'esordio è stato drammatico, testimoniato da un'emorragia polmonare o da sanguinamenti maggiori[27] o da ischemia miocardica[26]. L'assenza di rilievi clinici significativi può ritardarne pericolosamente la diagnosi. Come documentato in pochi altri casi[26-28], tale complicanza si è manifestata alla seconda somministrazione di tirofiban. Di interesse il rilievo di normali parametri emocromocitometrici basali e l'assenza di contesti potenzialmente a rischio di trombocitopenia in tutti i casi descritti.

Ipotesi fisiopatologica

L'evidenza che la trombocitopenia grave si concretizza nelle ore immediatamente successive alla somministrazione dell'antipiastrinico, salvo rare eccezioni tardive riferite all'abciximab e verosimilmente correlate alla sua peculiare farmacocinetica[32], porta a configurare una patogenesi immunomediata. In effetti studi sull'argomento ipotizzano una reazione autoimmune crociata fra anticorpi preesistenti e neoepitopi immunogenici, resi accessibili sulla superficie piastrinica solo in seguito alla modificazione strutturale indotta dal legame fra inibitore GPIIb/IIIa e complesso recettoriale.

Bougie et al.[27] hanno studiato 9 pazienti con trombocitopenia grave indotta da tirofiban (n = 4) o eptifibatide (n = 5), confrontando il titolo anticorpale con quello di soggetti sani e di pazienti trattati con le stesse molecole, ma senza sviluppo di trombocitopenia. L'identificazione di anticorpi IgG farmaco-dipendenti risultava positiva in tutti i 9 pazienti, mentre era negativa nei soggetti sani e nei pazienti non piastrinopenici[27].

Inoltre, il fatto che non raramente la trombocitopenia si manifesti già alla prima somministrazione (Tabella 2), sottende l'ipotesi dell'esistenza di anticorpi IgG farmaco-dipendenti spontaneamente presenti nella popolazione sana, come sostenuto da diversi autori[10,33].

Il rilievo che gli anticorpi IgG farmaco-dipendenti reagiscono *in vitro* con piastrine normofunzionanti, ma solo in presenza dell'antipiastrinico specifico (tirofiban o eptifibatide), e non siano in grado di produrre reazio-

Tabella 2. Casi clinici di trombocitopenia grave associata a tirofiban.

Autore	Età (anni)	Sesso	Somm.	PLT basali (× 10^9/l)	PLT nadir × 10^9/l (h da inizio inibitore)	PLT trasfuse	ASA sospeso	Complicanze	Note
Mulot et al.[25] (n=1)	47	F	1ª	267	11 (36)	NR	No		
Dunkley et al.[26] (n=2)	57 70	M M	1ª 2ª	210 546	3 (12) 5 (6)	Sì	NR NR	Recidiva ischemica precoce	Presenza di DDAB nei 2 pazienti
Bougie et al.[27] (n=4)	78 65 64 78	M M M F	2ª 1ª 1ª 2ª	212 200 192 200	1 (1) 19 (<24) 5 (<24) 2 (<24)	Sì Sì Sì Sì	Sì NR NR NR	Severa ipotensione Emorragia polmonare fatale	Presenza di DDAB nei 4 pazienti
Eryonucu et al.[28] (n=1)*	63	M	1ª 2ª	173 240	4 (12) 3 (5)	Sì Sì	Sì NR		Alla 2ª somm. tirofiban mezza dose e no eparina
Patel et al.[29] (n=1)	80	M	1ª	180	3 (8)	Sì	Sì		
Hofer et al.[30] (n=1)	52	M	1ª	191	9 (9)	Sì	No		
Dorsch et al.[31] (n=1)§	62	M	1ª 2ª	372 127	20 (<24) 7 (4)	Sì Sì	Sì		Tirofiban alla 1ª e abciximab alla 2ª somm.
Agnelli e Ottani (n=1)	71	F	2ª	229	3 (2)	Sì	No		

ASA = acido acetilsalicilico; DDAB = anticorpi IgG farmaco-dipendenti; NR = non riportato; PLT = piastrine; somm. = somministrazione. * trattasi dello stesso paziente sottoposto a 2 somministrazioni di tirofiban in tempi successivi (3 mesi dopo); § trattasi dello stesso paziente sottoposto a pregressa somministrazione di tirofiban e successivamente abciximab (11 anni dopo).

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.210.89 Sat, 12 Oct 2024, 11:04:59

ni crociate con anti-GPIIb/IIIa differenti (abciximab), ha portato a raccomandare l'impiego di inibitori alternativi in caso di recidiva ischemica in pazienti già precedentemente trattati[10,27,32,34] e alcune esperienze hanno confermato la sicurezza di questa strategia[35,36]. Tuttavia, una recente segnalazione ha posto il sospetto che tale opzione non garantisca affatto la neutralizzazione del rischio di recidiva trombocitopenica, avendo documentato nello stesso paziente una trombocitopenia grave indotta dall'abciximab, 11 anni dopo una complicanza analoga indotta dal tirofiban[31]. Inoltre, anche il tentativo di impiegare una dose ridotta di tirofiban al successivo trattamento non ha evitato la recidiva della trombocitopenia grave[28].

In definitiva non disponiamo di evidenze in grado di considerare sicura alcuna opzione farmacologica ad una successiva risomministrazione di inibitori GPIIb/IIIa[37].

Complicanze

Lo sviluppo di trombocitopenia conferisce al paziente un significativo rischio emorragico e trombotico[3-12]. Nikolsky et al.[38], analizzando lo studio CADILLAC, in cui era previsto l'uso di abciximab in pazienti sottoposti a PCI primaria, hanno osservato lo sviluppo di trombocitopenia nel 3.2% dei trattati con abciximab (moderata = 23; severa = 9; grave = 2). In questi, l'incidenza di complicanze emorragiche maggiori (10.0 vs 2.7%, p = 0.01) e la necessità di emotrasfusioni (10.0 vs 3.9%, p = 0.05) risultava significativamente superiore rispetto a coloro che non sviluppavano trombocitopenia.

Anche nel già citato registro del ReoPro Readministration lo sviluppo di trombocitopenia era associato ad una maggiore incidenza di sanguinamento (25.4 vs 9.6%, p <0.001).

Infine, la revisione del PURSUIT[7] ha messo in luce come qualsiasi trombocitopenia, osservata nel 7.0% dei pazienti arruolati, conferisse un aumentato rischio di morte, di sanguinamento maggiore (5.3 vs 1.4%, p <0.001) e di eventi ischemici ricorrenti a 30 giorni (22.4 vs 12.8%, p <0.001).

Trattamento

La strategia terapeutica da adottare in caso di trombocitopenia grave risulta in larga parte indefinita. Se da un lato è unanimemente raccomandata la sospensione di eparina e dell'inibitore GPIIb/IIIa, divergenze emergono per gli antiaggreganti piastrinici come ASA e tienopiridinici (Tabella 2). Verosimilmente il timore di un sanguinamento induce alla sospensione; tuttavia la loro prosecuzione viene raccomandata, specie in assenza di emorragia e soprattutto dopo stenting, poiché in grado di ridurre l'elevato rischio di eventi trombotici correlati alla trombocitopenia stessa[7,21,32,39,40]. Ricerche sull'argomento hanno infatti documentato una rilevante iperattivazione piastrinica in presenza di anticorpi IgG farmaco-dipendenti, che amplificherebbe le dinamiche protrombotiche[26], esponendo il paziente a minacciose recidive ischemiche o a precoci trombosi dello stent. Alla luce di tali considerazioni, ed escludendo un'emorragia in atto, abbiamo mantenuto nel caso descritto un'antiaggregazione, seppure di minore intensità, proseguendo l'ASA.

La trasfusione di concentrati piastrinici, largamente impiegata, non è unanimemente condivisa, se non in pazienti selezionati in cui sia concomitante un sanguinamento[41,42]. La persistenza attiva in circolo dell'inibitore può infatti determinare la distruzione anche delle piastrine trasfuse e favorire ulteriormente la risposta immunitaria[13,43].

A questo riguardo, le linee guida del British Committee indicano una soglia di 10×10^9/l, al di sotto della quale considerare l'uso di concentrati piastrinici (meglio se da singolo donatore), ma tale decisione dipende anche dall'eziologia della trombocitopenia e dalla presenza e gravità di una contestuale emorragia[44], mentre le raccomandazioni del National Institute of Health ne indicano l'impiego profilattico per una trombocitopenia $<20 \times 10^9$/l, anche in assenza di complicanze emorragiche[45].

Nel nostro caso, l'impiego di concentrati piastrinici non ha conseguito una reintegrazione rapida del pool piastrinico (Figura 1), confermando i dubbi sull'utilità di questa strategia, quando non sia presente un sanguinamento.

Allo stato delle attuali conoscenze quindi, la sospensione di ASA e tienopiridinici, specie in pazienti sottoposti a stenting coronarico, o l'utilizzo di concentrati piastrinici, devono essere criticamente considerati[27]. Un'ulteriore opzione terapeutica, variamente adottata nelle singole esperienze, è l'impiego di immunoglobuline, il cui utilizzo, consolidato nella porpora trombocitopenica idiopatica e nella trombocitopenia autoimmune, risulta incerto nella trombocitopenia associata a inibitori GPIIb/IIIa[46,47].

Analoghe considerazioni emergono nell'uso di corticosteroidi. In una rassegna retrospettiva, il 53% di 309 pazienti con trombocitopenia da farmaco ricevevano corticosteroidi, ma non emergevano differenze in termini di più rapida reintegrazione della quota piastrinica nei pazienti trattati e non trattati. Va tuttavia ricordato come nella rassegna non fossero comprese trombocitopenie associate specificamente agli inibitori GPIIb/IIIa[48].

Prevenzione

La difficoltà a raccomandare un preciso approccio terapeutico deve stimolare una strategia di prevenzione e di precoce identificazione della trombocitopenia. Attualmente l'unica prevenzione proponibile è la ricerca anamnestica di una pregressa terapia con anti-GPIIb/IIIa complicata da problematiche ematologiche. Nel caso di una recente esposizione al farmaco (<30 giorni), anche se non complicata, il nuovo impiego di inibitori deve essere ben valutato ed eventualmente va cautelativamente utilizzato un inibitore alternativo a quello precedentemente somministrato.

Lo screening anticorpale pretrattamento, testato da Seiffert et al.[49] in pazienti trattati con roxifiban per via orale, ha conseguito una riduzione di circa 10 volte l'in-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.210.89 Sat, 12 Oct 2024, 11:04:59

cidenza di trombocitopenia, ma rimane da validare nella fase acuta, specie in termini di fattibilità e costo[3].

Di grande importanza risulta la corretta interpretazione della trombocitopenia. A questo riguardo si raccomanda fortemente l'esclusione diagnostica di una pseudotrombocitopenia mediante striscio periferico e prelievo di 3 campioni ematici separati e trattati con differenti anticoagulanti, ricordando che un'impropria sospensione dell'antipiastrinico e/o dell'anticoagulante espone il paziente ad un inaccettabile rischio protrombotico[24,29,32]. Per analoghe ragioni, il completamento diagnostico dovrà prevedere la ricerca laboratoristica di anticorpi anti-fattore piastrinico 4/eparina per escludere una trombocitopenia da eparina.

È forte la raccomandazione a determinare la conta piastrinica nelle prime 2-6 h nei pazienti in trattamento con anti-GPIIb/IIIa, proseguendone il monitoraggio ogni 12 h[10]. Questa strategia, semplice e a basso costo, permette la precoce identificazione di un declino piastrinico, consentendo la rapida attuazione di una diagnosi differenziale e di un trattamento mirato. In particolare, per l'abciximab la conta piastrinica deve essere rivalutata nel tempo, considerando l'eventualità di una trombocitopenia tardiva[32].

Conclusioni

Il caso descritto e la revisione della letteratura sottolineano un aspetto raro, ma temibile, conseguente all'uso degli inibitori GPIIb/IIIa. La trombocitopenia anti-GPIIb/IIIa-indotta risulta:
- significativamente più frequente per l'abciximab, specie alla sua risomministrazione, ma le stesse "piccole molecole" possono esserne responsabili;
- identificativa di pazienti ad alto rischio di eventi avversi, anche fatali;
- di frequente comparsa nelle primissime ore della terapia antipiastrinica, probabilmente per dinamiche immunomediate;
- di complesso inquadramento diagnostico;
- di difficile e non codificato trattamento.

In conclusione, l'attuale maggiore impiego di anti-GPIIb/IIIa probabilmente comporterà una più frequente osservazione di questa complicanza. La pianificazione su larga scala di un registro dedicato ad essa consentirebbe l'apporto di ulteriori informazioni, certamente utili a risolvere gli aspetti controversi del trattamento e della prevenzione della trombocitopenia indotta.

Riassunto

La trombocitopenia grave è una severa complicazione del trattamento antipiastrinico con inibitori delle glicoproteine IIb/IIIa, caratterizzata da un'acuta riduzione della conta piastrinica sotto le 20×10^9/l entro poche ore dall'inizio della terapia. L'evento, potenzialmente fatale, è noto per l'abciximab, ma molto raro per eptifibatide e tirofiban. Descriviamo un caso di trombocitopenia grave osservato 2 h dopo trattamento con tirofiban. La conta piastrinica raggiunse un nadir di 3×10^9/l. La trombocitopenia fu attribuita al tirofiban, avendo escluso con indagini laboratoristiche una diversa eziopatogenesi. Dopo l'immediata sospensione dell'antipiastrinico, la paziente venne trattata con steroidi, immunoglobuline e concentrati piastrinici. Non si osservarono sanguinamenti maggiori, né altri eventi critici, consentendo la dimissione in diciottesima giornata. Di interesse, l'anamnesi di una recente procedura interventistica coronarica eseguita 1 mese prima e preceduta dalla somministrazione di tirofiban senza alcuna complicazione. Nell'articolo sono discussi gli aspetti relativi all'incidenza, alla diagnosi e al trattamento di questa complicanza.

Parole chiave: Inibitori della glicoproteina IIb/IIIa; Tirofiban; Trombocitopenia.

Bibliografia

1. Harrington RA, Becker RC, Ezekowitz M, et al. Antithrombotic therapy for coronary disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126 (Suppl): 513S-548S.
2. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. Lancet 2002; 359: 189-98.
3. Abrams CS, Cines DB. Thrombocytopenia after treatment with platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. Curr Hematol Rep 2004; 3: 143-7.
4. Curran MP, Keating GM. Eptifibatide: a review of its use in patients with acute coronary syndromes and/or undergoing percutaneous coronary intervention. Drugs 2005; 65: 2009-35.
5. Cook JJ, Bednar B, Lynch JJ, et al. Tirofiban (Aggrastat®). Cardiovasc Drug Rev 1999; 17: 199-224.
6. Berkowitz SD, Sane DC, Sigmon KN, et al. Occurrence and clinical significance of thrombocytopenia in a population undergoing high-risk percutaneous coronary revascularization. Evaluation of c7E3 for the Prevention of Ischemic Complications (EPIC) Study Group. J Am Coll Cardiol 1998; 32: 311-9.
7. McClure MW, Berkowitz SD, Sparapani R, et al. Clinical significance of thrombocytopenia during a non-ST-elevation acute coronary syndrome. The platelet glycoprotein IIb/IIIa in unstable angina: receptor suppression using integrilin therapy (PURSUIT) trial experience. Circulation 1999; 99: 2892-900.
8. Tcheng JE. Clinical challenges of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitor therapy: bleeding, reversal, thrombocytopenia, and retreatment. Am Heart J 2000; 139 (Pt 2): S38-S45.
9. George BJ, Eckart RE, Shry EA, Simpson DE. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitor-associated thrombocytopenia: clinical predictors and effect on outcome. Cardiology 2004; 102: 184-7.
10. Aster RH. Immune thrombocytopenia caused by glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. Chest 2005; 127 (Suppl): 53S-59S.
11. Huxtable LM, Tafreshi MJ, Rakkar AN. Frequency and management of thrombocytopenia with the glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists. Am J Cardio 2006; 97: 426-9.
12. Kereiakes DJ, Berkowitz SD, Lincoff AM, et al. Clinical correlates and course of thrombocytopenia during percutaneous coronary intervention in the era of abciximab platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade. Am Heart J 2000; 140: 74-80.
13. Dery JP, Braden GA, Lincoff M, et al, for the ReoPro Readministration Registry Investigators. Final results of the Reopro Readministration Registry. Am J Cardiol 2004; 93: 979-84.
14. Suleiman M, Gruberg L, Hammerman H, et al. Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, eptifibatide and abciximab: outcomes, complications and thrombocytopenia during percutaneous coronary intervention. J Invasive Cardiol 2003; 15: 319-23.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.210.89 Sat, 12 Oct 2024, 11:04:59

15. The Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. N Engl J Med 1998; 338: 1498-505.
16. The Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. N Engl J Med 1998; 338: 1488-97.
17. The RESTORE Investigators. Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. Circulation 1997; 96: 1445-53.
18. Topol EJ, Moliterno DJ, Herrmann HC, et al, for the TARGET Investigators. Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. N Engl J Med 2001; 344: 1888-94.
19. Hongo RH, Brent BN. Association of eptifibatide and acute profound thrombocytopenia. Am J Cardiol 2001; 88: 428-31.
20. Dasgupta H, Blankenship JC, Wood GC, Frey CM, Demko SL, Menapace FJ. Thrombocytopenia complicating treatment with intravenous glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors: a pooled analysis. Am Heart J 2000; 140: 206-11.
21. Merlini PA, Rossi M, Menozzi A, et al. Thrombocytopenia caused by abciximab or tirofiban and its association with clinical outcome in patients undergoing coronary stenting. Circulation 2004; 109: 2203-6.
22. van't Hof AW, Ernst N, de Boer MJ, et al, for the On-TIME Study Group. Facilitation on primary coronary angioplasty by early start of a glycoprotein 2b/3a inhibitor: results of the ongoing tirofiban in myocardial infarction evaluation (On-TIME) trial. Eur Heart J 2004; 25: 837-46.
23. Cohen M, Gensini GF, Maritz F, et al, for the TETAMI Investigators. The safety and efficacy of subcutaneous enoxaparin versus intravenous unfractionated heparin and tirofiban versus placebo in the treatment of acute ST-segment elevation myocardial infarction patients ineligible for reperfusion (TETAMI): a randomized trial. J Am Coll Cardiol 2003; 42: 1348-56.
24. Sane DC, Damaraju LV, Topol EJ, et al. Occurrence and clinical significance of pseudothrombocytopenia during abciximab therapy. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 75-83.
25. Mulot A, Moulin F, Fohlen-Walter A, et al. Practical approach to the diagnosis and management of thrombocytopenia associated with tirofiban treatment. Am J Hematol 2004; 77: 67-71.
26. Dunkley S, Lindeman R, Evans S, Casten R, Jespon N. Evidence of platelet activation due to tirofiban-dependent platelet antibodies: double trouble. J Thromb Haemost 2003; 1: 2248-50.
27. Bougie DW, Wilker PR, Wuitschick ED, et al. Acute thrombocytopenia after treatment with tirofiban or eptifibatide is associated with antibodies specific for ligand-occupied GPIIb/IIIa. Blood 2002; 100: 2071-6.
28. Eryonucu B, Tuncer M, Erkoc R. Repetitive profound thrombocytopenia after treatment with tirofiban: a case report. Cardiovasc Drugs Ther 2004; 18: 503-5.
29. Patel S, Patel M, Din I, Reddy CV, Kassotis J. Profound thrombocytopenia associated with tirofiban: case report and review of literature. Angiology 2005; 56: 351-5.
30. Hofer CK, Straumann E, Genoni M, Zollinger A. Profound drug-induced thrombocytopenia before urgent cardiopulmonary bypass. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2002; 1: 63-5.
31. Dorsch MP, Montague D, Rodgers JE, Patterson C. Abciximab-associated thrombocytopenia after previous tirofiban-related thrombocytopenia. Pharmacotherapy 2006; 26: 423-7.
32. Trapolin G, Savonitto S, Merlini PA, Caimi MT, Klugmann S. Delayed profound thrombocytopenia after abciximab administration for coronary stenting in acute coronary syndrome. Case reports and review of the literature. Ital Heart J 2005; 6: 647-51.
33. Curtis BR, Swyers J, Divgi A, McFarland JG, Aster RH. Thrombocytopenia after second exposure to abciximab is caused by antibodies that recognize abciximab-coated platelets. Blood 2002; 99: 2054-9.
34. Matthai WH Jr. Thrombocytopenia in cardiovascular patients: diagnosis and management. Chest 2005; 127 (Suppl): 46S-52S.
35. Desai M, Lucore CL. Uneventful use of tirofiban as an adjunct to coronary stenting in a patient with history of abciximab-associated thrombocytopenia 10 months earlier. J Invasive Cardiol 2000; 12: 109-12.
36. Rao J, Mascarenhas DA. Successful use of eptifibatide as an adjunct to coronary stenting in a patient with abciximab-associated acute profound thrombocytopenia. J Invasive Cardiol 2001; 13: 471-3.
37. Patrono C, Coller B, FitzGerald GA, Hirsh J, Roth G. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126 (Suppl): 234S-264S.
38. Nikolsky E, Sadeghi HM, Effron MB, et al. Impact of in-hospital acquired thrombocytopenia in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. Am J Cardiol 2005; 96: 474-81.
39. Llevadot J, Coulter SA, Giugliano RP. A practical approach to the diagnosis and management of thrombocytopenia associated with glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors. J Thromb Thrombolysis 2000; 9: 175-80.
40. Peter K, Straub A, Kohler B, et al. Platelet activation as a potential mechanism of GP IIb/IIIa inhibitor-induced thrombocytopenia. Am J Cardiol 1999; 84: 519-24.
41. Sekhon SS, Roy V. Thrombocytopenia in adults: a practical approach to evaluation and management. South Med J 2006; 99: 491-8.
42. Rinder HM, Arbini AA, Snyder EL. Optimal dosing and triggers for prophylactic use of platelet transfusions. Curr Opin Hematol 1999; 6: 437-41.
43. Lown JA, Hughes AS, Cannell P. Prolonged profound abciximab associated immune thrombocytopenia complicated by transient multispecific platelet antibodies. Heart 2004; 90: e55.
44. British Committee for Standards in Haematology. Blood Transfusion Task Force. Guidelines for the use of platelet transfusions. Br J Haematol 2003; 122: 10-23.
45. National Institutes of Health. Platelet transfusion therapy. NIH Consensus Development Conference Statement. http://consensus.nih.gov/1986/1986PlateletTransfusionTherapy059html.htm.
46. Nguyen N, Salib H, Mascarenhas DA. Acute profound thrombocytopenia without bleeding complications after re-administration of abciximab. J Invasive Cardiol 2001; 13: 56-8.
47. Kereiakes DJ, Essell JH, Abbottsmith CW, Broderick TM, Runyon JP. Abciximab-associated profound thrombocytopenia: therapy with immunoglobulin and platelet transfusion. Am J Cardiol 1996; 78: 1161-3.
48. Pedersen-Bjergaard U, Andersen M, Hansen PB. Drug-induced thrombocytopenia: clinical data on 309 cases and the effect of corticosteroid therapy. Eur J Clin Pharmacol 1997; 52: 183-9.
49. Seiffert D, Stern AM, Ebling W, et al. Prospective testing for drug-dependent antibodies reduces the incidence of thrombocytopenia observed with the small molecule glycoprotein IIb/IIIa antagonist roxifiban: implications for the etiology of thrombocytopenia. Blood 2003; 101: 58-63.