



scuola:
AME



ANTIAGGREGANTI NEL PAZIENTE

DIABETICO: QUANDO E COME



Roma,
9-11 novembre 2012

CASI CLINICI

DOTT. FABRIZIO LOSURDO

OBIETTIVI

- Descrivere alcune situazioni frequenti nella pratica clinica ambulatoriale
- Discutere, alla luce delle linee guida e delle evidenze attualmente disponibili, su come comportarsi in tali situazioni

Ambulatorio di diabetologia

- Donna, 59 anni, affetta dall'adolescenza da DM tipo 1, ipertesa e ipercolesterolemica, in terapia *insulinica basal-bolus* associata a *simvastatina* 20 mg e *ramipril* 5 mg. Buono il compenso glicemico e pressorio. LDL 88 mg/dl. Riferisce recente ricovero per ipostenia acuta brachio-facciale sx transitoria (TIA). Eco-color-doppler TSA: stenosi del 50% della CI dx.
Cosa aggiungere alla terapia?

- a. ASA 75 mg/die
- b. Clopidogrel 75 mg/die
- c. ASA 100 mg/die + Pantoprazolo 20 mg
- d. ASA 100 mg + Clopidogrel 75 mg/die

CASO N°1



- La **meta-analisi ATC¹** dimostra che in pazienti con malattia CV (cardiopatía ischemica, ictus, TIA, PAD) nota, la terapia con **ASA** a basse dosi **riduce** significativamente gli eventi CV maggiori (circa 20%).
- Lo studio **CAPRIE²** (ASA vs clopidogrel in prevenzione secondaria in pz con e senza diabete) mostra una lieve superiorità del clopidogrel. Tuttavia l'analisi costo-beneficio favorisce l'uso dell'ASA.
- La doppia antiaggregazione (ASA+clopidogrel) non si è rivelata superiore all'uso della sola aspirina

Nei pz con DM e pregresso evento CV (CI, ictus o TIA) o con PAD è indicata la terapia con ASA a basse dosi (75-150 mg)

Ambulatorio di diabetologia

- Uomo, 71 anni, affetto da **DM tipo 2**, ipercolesterolemia, ipertensione arteriosa, ischemia dell'arto inferiore dx (dolore, talvolta anche a riposo, per cui assume **ketoprofene**) e cardiopatia ischemica cronica (4 aa fa: **IMA** trattato con PTCA)
- Un anno fa ricovero per melena; EGDS: **ulcera peptica antrale** HP neg. Ha sospeso ASA ed eseguito tx con PPI per 3 mesi. EGDS di controllo nella **norma**. Nei limiti il compenso glicemico e pressorio. LDL 70 mg/dl.
- Attualmente in tx con repaglinide, metformina, bisoprololo, losartan, furosemide, rosuvastatina, paracetamolo + codeina
- **Oltre ad una valutazione vascolare, che altro consigliare?**
 - a. Nessun altro farmaco
 - b. Clopidogrel 75 mg/die
 - c. ASA 100 mg + Lansoprazolo 30 mg/die
 - d. ASA 100 mg + Clopidogrel 75 mg + Lansoprazolo 30 mg/die

CASO N°2



- Per decidere sulla necessità di una terapia antiaggregante è necessario effettuare un bilancio tra rischio CV e rischio di emorragia.
- **Qual è il rischio CV del nostro paziente?**
Elevato → pz in prevenzione secondaria (>20%)
- **Qual è il rischio di sanguinamento?**
Elevato → pz con pregressa ulcera peptica attiva

Nei pazienti con pregressa ulcera peptica attiva il rischio di

In pazienti in prevenzione secondaria e con fattori di rischio per emorragia GI alta (pregressa emorragia GI; età > 60 anni; uso cronico di FANS e/o glucocorticoidi; MRGE; HP +) è indicato l'uso di ASA in associazione a PPI.

Ambulatorio di diabetologia

- Uomo, 60 anni, fumatore, affetto da ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia e DM tipo 2 complicato da microalbuminuria.
- PA 145/90 mmHg; Col. tot. 221 mg/dl; HDL 32 mg/dl; LDL 157 mg/dl; HbA1c 7,9%; rischio CHD a 10 aa (UKPDS R.E.): 29%.
- In terapia con metformina, simvastatina, losartan.
- Si consiglia di abbandonare il fumo, di aumentare simvastatina (da 20 a 40 mg/die) e di aggiungere analogo GLP1 e idroclorotiazide.

Che altro aggiungere alla terapia?

- a. Nessun altro farmaco
- b. ASA 75 mg/die + pantoprazolo 20 mg
- c. ASA 100 mg/die
- d. ASA 100 mg +Clopidogrel 75 mg/die

CASO N°3



- Si tratta di un paziente ad alto rischio CV (29%) in prevenzione primaria.
- Oltre all'età (60 aa), non ha ulteriori fattori di rischio per emorragia: in caso di terapia con ASA, il rischio di emorragia GI circa 2-3 %¹; il rischio di ictus emorragico ~ 0,1 %².

1. Derry S., et al.: Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis; BMJ. 2000;321(7270):1183
2. US Preventive Services Task Force. Aspirin for the Prevention of Cardiovascular Disease: Recommendation Statement. AHRQ Publication No. 09-05129-EF-2, March 2009

Aspirin for the Prevention of Cardiovascular Disease: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement

U.S. Preventive Services Task Force*



Roma,
9-11 novembre 2012

Figure 2. Estimated MIs prevented and estimated harms of using aspirin for 10 years in a hypothetical cohort of 1000 men.

As indicated, the estimated number of MIs prevented varies with 10-year CHD risk. The estimated harms of using aspirin vary with age. Therefore, both 10-year CHD risk and age must be considered when determining whether the potential harms of aspirin use outweigh the potential benefit in terms of MIs prevented. The shaded areas indicate the combinations of 10-year CHD risk and age for which the number of harms (GI bleeding and hemorrhagic stroke) are greater than or approximately equal to the number of MIs prevented.*

Variable	Estimated MIs Prevented (per 1000 Men), <i>n</i>		
	Age 45–59 Years	Age 60–69 Years	Age 70–79 Years
10-year CHD risk			
1%	3.2	3.2	3.2
2%	6.4	6.4	6.4
3%	9.6	9.6	9.6
4%	12.8	12.8	12.8
5%	16	16	16
6%	19.2	19.2	19.2
7%	22.4	22.4	22.4
8%	25.6	25.6	25.6
9%	28.8	28.8	28.8
10%	32	32	32
11%	35.2	35.2	35.2
12%	38.4	38.4	38.4
13%	41.6	41.6	41.6
14%	44.8	44.8	44.8
15%	48	48	48
16%	51.2	51.2	51.2
17%	54.4	54.4	54.4
18%	57.6	57.6	57.6
19%	60.8	60.8	60.8
20%	64	64	64
	Estimated Harms, <i>n</i>		
Type of event			
GI bleeding	8	24	36
Hemorrhagic stroke	1	1	1

CASO N°3



- Si tratta di un paziente ad alto rischio CV (29%) in prevenzione primaria.
- Oltre all'età (60 aa), non ha ulteriori fattori di rischio per emorragia: in caso di terapia con ASA, il rischio di emorragia GI circa 2-3 %¹; il rischio di ictus emorragico ~ 0,1 %².
- Trattando 1000 pz con lo stesso profilo di rischio con ASA 100 mg/die per 10 anni si prevengono più di 64 IMA a fronte di circa 24 casi di emorragia GI e 1 ictus

In pazienti in prevenzione primaria e rischio CV > 20% è indicato l'uso di ASA a basse dosi per prevenire il primo IMA. L'associazione con PPI è necessaria in presenza di fattori di rischio di emorragia GI alta.

CASO N°4



Roma,
9-11 novembre 2012

Ambulatorio di diabetologia

- Uomo, 71 anni, affetto da ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia, DM tipo 2 (da circa 6 anni), obesità di classe I, RGE e artrosi delle ginocchia.
- PA 125/85 mmHg; Col. tot. 182 mg/dl; HDL 59 mg/dl; LDL 109 mg/dl; HbA1c 6,9%; rischio CHD a 10 aa (UKPDS R.E.): 12%.
- In terapia con metformina 2g, atorvastatina 10 mg, losartan 100 mg, omeprazolo 20 mg e diclofenac 150 mg al bisogno.
- Padre deceduto per ulcera perforata. Esegue EGDS annuale (nella norma) perché preoccupato di poter "soffrire come suo padre". Non familiarità per malattie CV; esegue attività fisica regolarmente (passeggiate in campagna)
- Oltre all' incremento dell' atorvastatina che altro modificare?
 - a. Aggiungere ASA 75 mg
 - b. Aggiungere Clopidogrel 75 mg
 - c. Sostituire diclofenac con ASA 500 mg/die
 - d. Nessuna altra modifica

CASO N°4



- Si tratta di un paziente a rischio CV (12%) moderato in prevenzione primaria e ad alto rischio di emorragia GI (età avanzata, terapia con FANS, MRGE).
- Il beneficio di una terapia antiaggregante per la prevenzione primaria del primo infarto e il rischio di sviluppare emorragia GI sono sovrapponibili¹.

1. US Preventive Services Task Force. Aspirin for the Prevention of Cardiovascular Disease: Recommendation Statement. AHRQ Publication No. 09-05129-EF-2, March 2009

Aspirin for the Prevention of Cardiovascular Disease: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement

U.S. Preventive Services Task Force*



Roma,
9-11 novembre 2012

Figure 2. Estimated MIs prevented and estimated harms of using aspirin for 10 years in a hypothetical cohort of 1000 men.

As indicated, the estimated number of MIs prevented varies with 10-year CHD risk. The estimated harms of using aspirin vary with age. Therefore, both 10-year CHD risk and age must be considered when determining whether the potential harms of aspirin use outweigh the potential benefit in terms of MIs prevented. The shaded areas indicate the combinations of 10-year CHD risk and age for which the number of harms (GI bleeding and hemorrhagic stroke) are greater than or approximately equal to the number of MIs prevented.*

Variable	Estimated MIs Prevented (per 1000 Men), <i>n</i>		
	Age 45–59 Years	Age 60–69 Years	Age 70–79 Years
10-year CHD risk			
1%	3.2	3.2	3.2
2%	6.4	6.4	6.4
3%	9.6	9.6	9.6
4%	12.8	12.8	12.8
5%	16	16	16
6%	19.2	19.2	19.2
7%	22.4	22.4	22.4
8%	25.6	25.6	25.6
9%	28.8	28.8	28.8
10%	32	32	32
11%	35.2	35.2	35.2
12%	38.4	38.4	38.4
13%	41.6	41.6	41.6
14%	44.8	44.8	44.8
15%	48	48	48
16%	51.2	51.2	51.2
17%	54.4	54.4	54.4
18%	57.6	57.6	57.6
19%	60.8	60.8	60.8
20%	64	64	64
	Estimated Harms, <i>n</i>		
Type of event			
GI bleeding	8	24	36
Hemorrhagic stroke	1	1	1

CASO N°4



- Si tratta di un paziente a rischio CV (12%) moderato in prevenzione primaria e ad alto rischio di emorragia GI (età avanzata, terapia con FANS, MRGE).
- Il beneficio di una terapia antiaggregante per la prevenzione primaria del primo infarto e il rischio di sviluppare emorragia GI sono sovrapponibili¹.
- Anche se un evento CV potrebbe essere più invalidante rispetto ad una emorragia GI, il paziente ha espresso chiaramente la sua priorità (evitare ulcera peptica)

In pazienti in prevenzione primaria e rischio CV < 20% la terapia con ASA a basse dosi per prevenire il primo IMA deve essere consigliata selettivamente e solo se il beneficio potenziale supera il rischio di emorragia.

What is evidence-based medicine?

“Evidence-based medicine is the integration of research evidence with clinical expertise and patient values¹”



David Sackett





Roma,
9-11 novembre 2012

GRAZIE PER L'ATTENZIONE

A Comparison of Aspirin and Clopidogrel With or Without Proton Pump Inhibitors for the Secondary Prevention of Cardiovascular Events in Patients at High Risk for Gastrointestinal Bleeding

Table II. Incidence and cost of recurrent major gastrointestinal (GI) complications (peptic ulcer, bleeding, and perforation) among users of antiplatelet therapy with a history of GI complications.

Variable	Aspirin			Clopidogrel		
	Total (N = 12,001)	Without PPI (n = 11,463)	With PPI (n = 538)	Total (N = 2626)	Without PPI (n = 2036)	With PPI (n = 590)
Duration of follow-up						
No. of days, mean (SD)	720.5 (769.0)	713.07 (565.00)	879.13 (609.62)	602.5 (483.8)	611.09 (485.51)	572.81 (477.26)
No. of patient-days, mean	8,646,894	8,173,920	472,974	1,582,137	1,244,177	337,960
Recurrent major GI complications						
No. of events	2931	2797	134	579	438	141
Incidence, per patient-year	0.124	0.125	0.103	0.134	0.128	0.152
Medication cost for antiplatelet therapy, mean (SD), NT\$						
Aspirin/clopidogrel						
Per patient	419.18 (602.03)	411.90 (593.09)	574.47 (752.27)	12,694.58 (15,639.68)	12,661.98 (15,605.68)	12,807.08 (15,769.24)
Per patient-year	328.60 (537.53)	328.48 (536.39)	331.10 (561.78)	12,556.95 (15,498.54)	12,500.08 (15,134.46)	12,753.19 (16,706.18)
PPI						
Per patient	2382.68 (3061.97)	-	2382.68 (3061.97)	2937.56 (2932.67)	-	2937.56 (2932.67)
Per patient-year	3381.29 (14,135.20)	-	3381.29 (14,135.20)	6117.75 (19,126.20)	-	6117.75 (19,126.20)
PPI and aspirin/clopidogrel						
Per patient	526.00 (1055.74)	411.90 (593.09)	2957.15 (3346.57)	13,354.58 (15,957.02)	12,661.98 (15,605.68)	15,744.64 (16,911.30)
Per patient-year	480.18 (3211.64)	328.48 (536.39)	3712.39 (14,608.05)	13,931.46 (20,910.38)	12,500.08 (15,134.46)	18,870.95 (33,552.50)

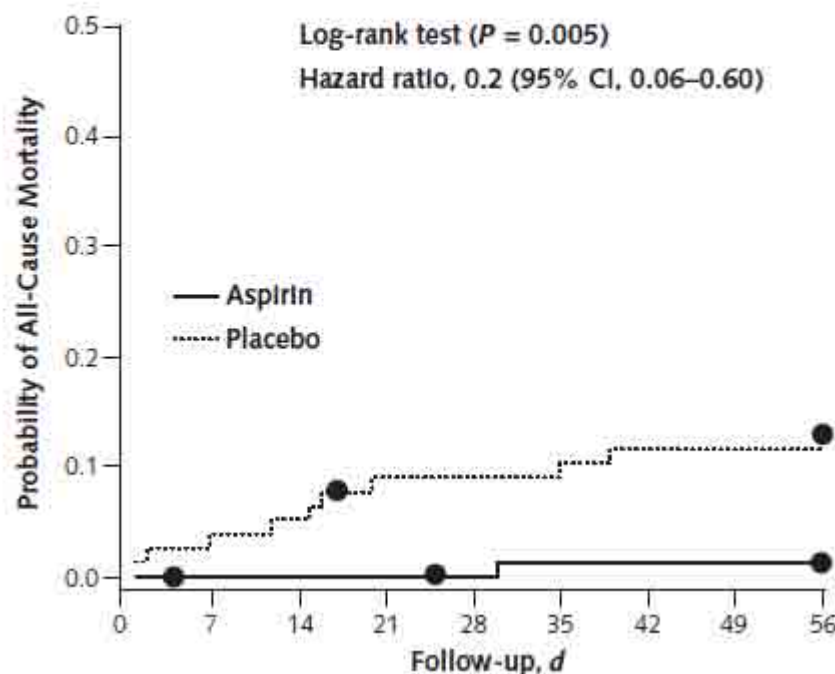
Aspirin = acetylsalicylic acid; PPI = proton pump inhibitor; NT\$ = New Taiwanese dollars (1 US\$ = 33 NT\$).

Continuation of Low-Dose Aspirin Therapy in Peptic Ulcer Bleeding

A Randomized Trial

Joseph J.Y. Sung, MD, PhD; James Y.W. Lau, MD; Jessica Y.L. Ching, MPH; Justin C.Y. Wu, MD; Yuk T. Lee, MD; Philip W.Y. Chiu, MD; Vincent K.S. Leung, MD; Vincent W.S. Wong, MD; and Francis K.L. Chan, MD

Figure 3. Kaplan–Meier estimates of the incidence of mortality within 8 weeks.



(1, 12). On the basis of all available data, international consensus recommendations (that included the results from Sung and colleagues [4]) concluded that patients with upper gastrointestinal bleeding who require secondary cardiovascular prophylaxis should resume low-dose aspirin therapy as soon as the cardiovascular risks outweigh the gastrointestinal risks (usually within 7 days) (13). We must also not forget to tend to the long-term management of patients who have had gastrointestinal bleeding while receiving low-dose aspirin. In this case, the data are convincing that the combination of low-dose aspirin and proton-pump inhibitors results in less recurrent bleeding than a switch to clopidogrel alone during the following 12 months (14, 15).

Until additional data become available to better guide management, clinicians will need to rely on limited evidence and appropriate use of common sense that considers the patient as a whole without focusing on one specific organ system to the detriment of another.

Alan N. Barkun, MD, CM, MSc

McGill University