Angioplastica facilitata inutile, se non dannosa, nell'IMA con sopraslivellamento S-T

Data 07 marzo 2006
Categoria cardiovascolare

Sia i risultati dello studio ASSENT 4 che una metanalisi di tutti trials, pubblicati e non, dimostrano la superiorità dell'angioplastica primaria sulla facilitata.

Lo Studio ASSENT-4 era un trial pianificato per arruolare 4000 pazienti allo scopo di valutare se l'angioplastica facilitata dalla trombolisi con tenecteplase (TNK-PCI), fosse superiore all'angioplastica primaria (PCI) nell'IMA con S-T sopraslivellato(STEMI).
L'end point primario era un indice combinato che includeva, morte, shock cardiogeno e scompenso cardiaco. End points secondari erano il reinfarto, le ulteriori procedure di rivascolarizzazione, ictus, emorragia intracranica ed emorragie maggiori. I pazienti erano casi con STEMI in cui era ipotizzabile un ritardo di 1-3 ore nell'esecuzione della PCI. Tutti i pazienti sono stati trattati con aspirina ed un bolo di eparina non frazionata. In base ad una randomizzazione un gruppo di paziente era avviato alla PCI primaria, mentre un altro gruppo era trattato con una dose piena di tenecteplase prima di essere avviato all'angioplastica. Il trial è stato stoppato prematuramente dopo aver arruolato 1667 pazienti a causa di una più elevata mortalità a 30 giorni nel gruppo TNK-PCI rispetto alla PCI primaria: 6% vs 3% , p=0,0105. L'estensione a 90 giorni delle osservazioni ha portato ai seguenti risultati: PCI (n=838); PCI facilitata con tenecteplase (n=829). Il tempo medio tra randomizzazione e tempo di gonfiaggio del palloncino è stato simile in entrambi i gruppi ed il tempo medio tra il bolo di tenecteplase ed il gonfiaggio del palloncino è stato di 104 minuti. L'endpoint primario è stato osservato nel 19% (151 su 810) dei pazienti assegnati alla PCI facilitata e nel 13% (110 su 819) di quelli randomizzati alla PCI primaria (RR 1,39, 95% CI 1,11–1,74; p=0,0045). Durante l'ospedalizzazione sono stati osservati più ictus ischemici (1,8% vs 0, p<0·0001), ma non emorragie cerebrali (6% vs 4% , p=0,3118), nel gruppo PCI facilitata rispetto a quella primaria. A 90 giorni nel gruppo PCI facilitata sono stati osservati un maggior numero di eventi ischemici cardiaci, quali: reinfarto (6% vs 4% , p=0,0279) e rivascolarizzazioni (7% vs 3% ,p=0,0041).
Gli autori concludono che la somministrazione di tenecteplase in associazione ad una terapia antitrombotica prima dell'angioplastica non è raccomandata nello STEMI.
Ma non è finita, nello stesso numero di Lancet altri autori hanno condotto una metanalisi di tutti i trials, pubblicati e non, relativi a confronti tra PCI primaria vs facilitata nello STEMI. Sono stati identificati 17 trials comprendenti 2237 STEMI trattati con PCI facilitata e 2267 trattati con PCI primaria. Gli end points valutati a breve termine (fino a 42 giorni) erano: morte, ictus, reinfarto non fatale, re-rivascolarizzazione urgente, emorragie maggiori. E' stato anche valutato il flusso (TIMI), sia pre che post trombolisi.
La PCI facilitata ha dato luogo ad un TIMI-3 pre-PCI, in 832 pazienti vs 342 della PCI primaria , odds ratio 3,18, 95% CI 2,22–4,55); ma dopo l'angioplastica non c'erano differenze significative, rispettivamente: 1706 vs 1803 ; 1,19, 0,86–1,64). Un numero significativamente maggiore di pazienti assegnati alla PCI facilitata rispetto a quelli assegnati alla PCI primaria sono deceduti (106 vs 78 ; 1,38, 1,01–1,87), hanno avuto un reinfarto non fatale (74 vs 41 ; 1,71, 1,16–2,51), hanno subito una rivascolarizzazione (66 vs 21 ; 2,39, 1,23–4,66), hanno presentato un'emorragia maggiore (159 vs 108 ; 1,51, 1,10–2,08) o un ictus (emorragico 15 vs 2 , p=0·0014; ictus totali 24 vs 6 , p=0,0008). I risultati peggiori sono stati osservati nei casi di PCI facilitata basata su regimi trombolitici. Gli autori concludono che la PCI facilitata nello STEMI può essere usata solo a scopo di ricerca.

Fonti: The Lancet 2006; 367:579-588
; The Lancet 2006; 367:569-578

Commento di Renato Rossi

Per angioplastica "facilitata" si intende la trombolisi seguita da angioplastica entro 12 ore dall'insorgenza dei sintomi. E' stata proposta come mezzo per ottenere la riperfusione in ospedali periferici nell'attesa di effettuare la PTCA nel centro di riferimento. Pillole.org aveva già anticipato i risultati dello studio ASSENT - 4 (http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=2153) notando che, pur essendo i risultati globali a favore della PCI primaria, se la trombolisi viene effettuata precocemente (finchè il paziente è ancora in ambulanza) la mortalità con la PCI facilitata è minore rispetto alla PCI primaria (3.1% vs 4,1%).
In ogni caso per il momento non si può non condividere il parere di un editorialista che, commentando i due studi, conclude che l'angioplastica facilitata (sia con trombolitico che con inibitori della glicoproteina piastrinica IIb/IIIa) potrebbe essere di aiuto in qualche sottogruppo di pazienti, ma non può essere consigliata di routine, indipendentemente dal tempo di inizio dei sintomi o dal ritardo con cui si può avviare il paziente al cateterismo cardiaco. Ulteriori studi potranno in futuro chiarire meglio in quali pazienti l'angioplastica facilitata possa essere utile.
Ovviamente la trombolisi rimane la terapia di scelta nel caso non sia possibile disporre di strutture ospedaliere in grado di effettuare una PCI nel giro di alcune ore.

Commento di Luca Puccetti

Questi risultati sembrerebbero mettere la parola fine alla PCI facilitata nel trattamento dello STEMI. Certamente i risultati

dell'ASSENT IV, se analizzati in profondità, forniscono alcuni interessanti spunti di riflessione. Prima di tutto occorre ricordare che lo studio è stato precocemente sospeso all'arruolamento del 40% dei casi previsti e questo può aver creato un piccolo bias di arruolamento con casi più impegnati nel braccio della PCI facilitata, inoltre i risultati sono stati molto diversi a seconda della regione di svolgimento del trial. In Europa i 2 bracci hanno dato risultati simili, in Francia addirittura, ove da tempo è implementata la facilitata, si sono avuti migliori risultati proprio con questa procedura. Negli Stati Uniti c'è stata invece una schiacciante superiorità della primaria. Se si considerano i casi in cui la randomizzazione è stata effettuata in ambulanza e che dunque hanno ricevuto il TNK molto precocemente, in paragone a quelli randomizzati in ospedale, la mortalità è risultata inferiore nel gruppo TNK+PCI rispetto al gruppo PCI (3,01% vs 4,01%. Inoltre un flusso TIMI 3 è stato raggiunto nel 55% dei pazienti randomizzati e trattati in ambulanza contro un 39-43% di quelli randomizzati in ospedale. Inoltre in questo studio molti soggetti randomizzati a ricevere la PCI primaria sono stati trattati con un ritardo brevissimo (randomizzazione-palloncino: 104 minuti in media), che è molto difficile da applicare nella comune pratica clinica. I dati indicano infatti che i risultati della TNK+PCI sono migliori rispetto a quelli della PCI primaria quando l'angioplastica viene effettuata con ritardo. Stone e Gersh, autori di un editoriale a commento, indicano nei tempi la ragione dell'insuccesso dell'azione congiunta delle due metodiche: i pazienti si presentano in media tra i 90 e i 180 minuti dall'esordio dei sintomi, il trombolitico è in media somministrato dopo 30- 45 minuti ed impiega almeno 60 minuti per fare effetto, pertanto i 90- 115 minuti di tempo door-to-reperfusion con la trombolisi sono simili al tempo door-to-balloon per effettuare l'angioplastica. Questo spiegherebbe la bassa percentuale di vasi con TIMI 3 pre-PCI e, considerato un tempo medio di riperfusione tra le 3 e le 4 ore dall'esordio dei sintomi, giustificherebbe lo scarso impatto sul salvataggio miocardico. Un ulteriore dato interessante dello studio è che i pazienti sottoposti a PCI facilitata con risultati peggiori sono stati quelli in cui è stato posizionato uno stent. Probabilmente questo risultato è dovuto al posizionamento dello stent in un ambiente più protrombotico per un uso subottimale dell'eparina e della terapia antiaggregante per la paura di eccessivo sanguinamento nel gruppo TNK+PCI rispetto a quello PCI primaria. Per il 2007 è atteso lo studio FINESSE per dare risposte a queste questioni aperte. Lo studio infatti confronta metà dose di reteplase più abciximab o abciximab da solo vs PCI primaria. Si potrebbe concludere che la strategia di effettuare la PCI (come nell'ASSENT IV)sempre e comunque è perdente, mentre questi dati non smentiscono l'ipotesi di riservare la PCI solo come rescue nel caso di una trombolisi inefficace.
Ci sembra di poter concludere che non sempre i risultati dei trials sono trasferibili nella pratica clinica. Creare una rete diffusa sul territorio di ospedali con sala emodinamica aperta 24 ore per 365 giorno comporta un costo enorme.

Bibliografia
1. G.W. Stone, B.J. Gersh. Facilited angioplasty: paradise lost . Published Online February 14, 2006