

A. Ciccone • F. Scomazzoni

Valutazione dell'efficacia del trattamento endovascolare nell'ictus ischemico: i dati disponibili e le esigenze di ricerca

Riassunto La trombolisi intra-arteriosa (IA) per l'ictus ischemico acuto è una terapia che potrebbe avere molti vantaggi rispetto a quella endovenosa (EV) sistemica poiché consente di adottare strategie diverse, adattabili all'angioarchitettura vascolare del singolo paziente, che includono oltre alla trombolisi farmacologica anche quella meccanica e l'estrazione o l'aspirazione del trombo. Tuttavia non è noto se l'approccio IA sia più efficace di quello EV, più disponibile, veloce e facile da utilizzare. La trombolisi con alteplase EV è oggi la terapia autorizzata per l'ictus ischemico nelle prime 3 ore mentre quella IA rimane sperimentale, prerogativa di centri ad elevata specializzazione e dotati di un servizio di neuroradiologia interventistica. Per consentire alla trombolisi IA di emergere come terapia dell'ictus e non rimanere una tecnica virtuosistica nelle mani di pochi, bisogna testarla in un *trial* randomizzato e controllato nei confronti di quella EV.

Parole chiave Ictus ischemico acuto • Trattamento endovascolare • Trombolisi intra-arteriosa • Prove di efficacia • Meta-analisi • *Trial* randomizzati e controllati

A. Ciccone (✉)

Stroke Unit

Dipartimento di Scienze Neurologiche

Ospedale Niguarda Ca' Granda

Piazza Ospedale Maggiore 3, I-20162 Milano, Italia

e-mail: Alfonso.Ciccone@ospedaleniguarda.it

F. Scomazzoni

Unità di Neuroradiologia Terapeutica

IRCCS San Raffaele, Milano, Italia

Introduzione

La trombolisi intra-arteriosa (IA) per l'ictus ischemico acuto ha una storia completamente diversa dalla trombolisi endovenosa (EV): essa, introdotta da Zeumer nel 1982 [1], ha rappresentato l'evoluzione di quanto messo in atto per risolvere i problemi di trombosi che possono insorgere a seguito d'interventi endovascolari o semplicemente nel corso di arteriografie cerebrali, per cui la sua diffusione si è limitata ai pochi centri di Neuroradiologia dotati di Neuroradiologi interventisti in cui venivano effettuate tali procedure. La metodica della trombolisi IA consiste nell'iniezione di fibrinolitico in prossimità di o dentro il trombo, raggiunto per mezzo di un microcatetere. Manovre meccaniche di disgregazione del trombo con la microguida possono essere associate per favorire l'azione del fibrinolitico. Strumenti di vario tipo possono essere utilizzati in associazione o in sostituzione del fibrinolitico per realizzare la dislocazione, la retrazione o l'aspirazione del trombo. Quest'ultima può essere realizzata dai cateteri normali o da cateteri a palloncino utilizzati nel test temporaneo di occlusione, con i quali oltre all'aspirazione si mette in atto la possibilità di bloccare il flusso durante le manovre di eventuale disgregazione del trombo. Tradizionalmente, per la trombolisi meccanica, sono stati utilizzati *off label*, strumenti creati per altri scopi: ad esempio, il palloncino di silicone ideato per la protezione del vaso portante nel trattamento degli aneurismi è stato usato per dislocare il trombo e così anche gli *stent* per le stenosi vascolari; i *retriever*, creati per estrarre corpi estranei come le spirali mal posizionate, sono stati usati per tentare di estrarre anche trombi. Strumenti specificamente creati per l'azione meccanica sui trombi iniziano ad essere ideati e proposti all'attenzione dei medici e in molti casi arrivano sul mercato con alle spalle solo studi rivolti a determinarne l'utilizzabilità e la sicurezza grossolana. Il loro apporto nel determinare risparmio di morte o invali-

dità nella popolazione di pazienti con ictus acuto non è fino ad oggi stato dimostrato per nessun prodotto. I protocolli di validazione degli strumenti specifici sono tuttavia gravati dalla difficoltà di definire criteri standardizzati di studio, e dalla difficoltà di fermare l'evoluzione tecnologica in funzione della necessità di validazione. D'altra parte, la prospettiva della validazione di uno strumento specifico rischia di fuorviare dal problema più significativo che è quello se l'applicazione di una strategia di intervento che passa attraverso l'analisi precisa dell'angiarchitettura vascolare, con lo studio angiografico, e mette in atto, in funzione di essa, interventi mirati da caso a caso, con tutto il dispendio di risorse che ciò comporta, produce o meno un beneficio significativo nella popolazione di ictus, in rapporto a strategie di molto più facile applicazione come la trombolisi endovenosa, o quali sono i criteri per poter selezionare i casi che ne possono beneficiare.

Prove di efficacia: le revisioni Cochrane

Per verificare l'efficacia dell'approccio endovascolare rispetto a quello EV sistemico servono *trial* randomizzati e controllati. Nelle revisioni Cochrane sulla trombolisi per l'ictus ischemico acuto [2, 3], revisioni note per l'impegno nella sistematicità con la quale vengono effettuate la ricerca e la selezione degli studi, vengono identificati solo 3 *trial* randomizzati sulla trombolisi intra-arteriosa [4–6]. Tra questi studi nel PROACT [4] e nel PROACT II [5] è stata confrontata la pro-urokinasi ricombinante (Pro-UK) più eparina IA con eparina EV entro 6 ore dall'esordio dei sintomi, in pazienti con occlusione dell'arteria cerebrale

media dimostrata all'angiografia. Come documentato dalle Tabelle 1 e 2 estratte dalla revisione Cochrane, la meta-analisi dei due studi documenta un aumento del rischio assoluto di emorragie intracraniche sintomatiche del 7% circa (Tabella 1) ma una riduzione assoluta del rischio di decesso ed invalidità a lungo termine del 13% (Tabella 2). Questo risultato complessivo d'efficacia, tuttavia, ha degli ampi limiti di confidenza dovuti al piccolo campione studiato, compatibili anche con beneficio minimo (limite confidenziale superiore dell'*odds ratio* al 95%=1%) e quindi non può essere considerato probante. Il terzo *trial* preso in considerazione dalla revisione Cochrane è l'EMS *Bridging Trial* [6], uno studio pilota, randomizzato, in doppio cieco, in cui vengono confrontate la trombolisi IA ed EV combinata e quella IA soltanto. Lo studio, che prevede la somministrazione dell'attivatore tissutale del plasminogeno (rt-PA) EV (0,6 mg/kg) o di placebo EV, seguita da angiografia cerebrale immediata e somministrazione di rt-PA IA (10 mg/h fino a 2 ore dopo iniezione di 2 mg in bolo nel trombo) in 35 pazienti entro 6 ore dall'esordio di un ictus ischemico. L'rt-PA IA è stato dato solo nel caso in cui l'angiografia avesse dimostrato un'occlusione arteriosa congrua con i sintomi del paziente sia nel gruppo placebo sia nel gruppo rt-PA ev. Ebbene, in questo studio non vi è stata differenza significativa nell'esito a 90 giorni dal trattamento, ma le inferenze sono estremamente limitate per il piccolo campione.

In nessuno di questi *trials* la trombolisi IA è stata confrontata con l'rt-PA EV, che ad oggi è l'unica terapia farmacologia autorizzata per l'ictus ischemico entro le 3 ore dalla sua insorgenza. Anche nel caso dell'EMS *Bridging Trial* [6], che considera entrambi gli approcci, in realtà non viene confrontata la trombolisi IA a quella EV, ma

Tabella 1 Revisione Cochrane: mortalità e invalidità negli studi PROACT e PROACT II

Studi	Pro-UK+eparina ev, n/N (%)	Eparina ev, n/N (%)	RR, (95% CI)	ARR, (95% CI)	NNT
PROACT 1998	18/26 (69)	11/14 (79)	0,88 (0,61–1,28)	-0,09 (-0,37–+0,19)	11
PROACT II 1999	73/121 (60)	44/59 (75)	0,81 (0,66–1)	-0,14 (-0,28–0,00)	7
Totale	91/147 (62)	55/73 (75)	0,82 (0,69–0,99)	-0,13 (-0,26–0,01)	8

n, eventi; *N*, numero di pazienti; *RR*, rischio relativo; *CI*, intervalli di confidenza; *ARR*, riduzione del rischio assoluto (contrassegnato dal segno -); *NNT*, numero di pazienti da trattare per osservare un esito favorevole

Tabella 2 Revisione Cochrane: emorragie intracraniche sintomatiche (anche fatali) negli studi PROACT e PROACT II

Studi	Pro-UK+eparina ev, n/N (%)	Eparina ev, n/N (%)	RR (fisso), (95% CI)	ARI, (95% CI)	NNH
PROACT 1998	4/26 (15)	2/14 (14)	1,08 (0,22–5,17)	+0,01 (-0,22–+0,24)	100
PROACT II 1999	12/121 (10)	1/59 (2)	5,85 (0,78–43,94)	+0,08 (+0,02–+0,14)	13
Totale	16/147 (11)	3/73 (4)	2,70 (0,81–9,01)	+0,07 (0,00–+0,14)	14

n, eventi; *N*, numero di pazienti; *RR*, rischio relativo; *CI*, intervalli di confidenza; *ARI*, aumento del rischio assoluto (contrassegnato dal segno +); *NNH*, numero di pazienti da trattare per osservare un evento avverso

A. Ciccone, F. Scomazzoni: Valutazione dell'efficacia del trattamento endovascolare nell'ictus ischemico

una combinazione di trombolisi IA ed EV nei confronti della sola terapia IA. È proprio sulla base di queste considerazioni che nasce lo studio SYNTHESIS [7].

II SYNTHESIS

Che cos'è

Il SYNTHESIS è un *trial* randomizzato e controllato, condotto in aperto, multicentrico, con l'obiettivo di verificare se la trombolisi con rt-PA IA entro 6 ore dall'esordio di un ictus ischemico aumenta, rispetto alla trombolisi con rt-PA EV entro 3 ore, il numero di pazienti autonomi a 90 giorni (Tabella 1).

Come viene somministrato il trattamento

Il trattamento IA viene praticato alle stesse dosi e negli stessi tempi della terapia EV; tuttavia nel caso dell'IA il neuroradiologo ha la possibilità di fermarsi prima di raggiungere la dose totale massima da somministrare se ottiene la ricanalizzazione del vaso.

Quali sono i criteri d'inclusione e di esclusione

I criteri d'inclusione ed esclusione sono quelli del SITS-MOST (*Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke – Monitoring Study*) [8], lo studio di monitoraggio post-marketing per la nuova indicazione sull'ictus dell'rt-PA, richiesto dal Comitato europeo specialità medicinali (*Committee for Proprietary Medicinal Products, CPMP*) per la valutazione della sicurezza del trattamento nella popolazione europea, recentemente concluso. Utilizzando i criteri del SITS-MOST il SYNTHESIS si pone in un contesto in cui l'rt-PA è indicato; le incertezze, infatti, in questo caso non sono sulla terapia ma sul modo di somministrarla.

Qual è la finestra terapeutica

La finestra terapeutica è quella delle tre ore, la stessa per la quale l'rt-PA è autorizzato per l'ictus, tuttavia nel braccio t-PA IA, al quale il paziente può giungere solo entro le tre ore dall'esordio dell'ictus, pur dovendo iniziare nel più breve tempo possibile, vi sono a disposizione fino a 6 ore per poter iniziare il trattamento perché l'obiettivo del SYNTHESIS, a differenza di altri studi condotti precedentemente,

è quello di valutare l'efficacia della terapia IA rispetto a quella EV anche tenendo conto del fatto che nella realtà clinica si perde tempo per organizzare una trombolisi IA.

Dimensioni del campione e durata dello studio

Il campione che si vuole studiare è solo di 350 pazienti, poiché si cerca un'efficacia ampia (15% di differenza nell'esito fra i due gruppi in termini riduzione assoluta del rischio). L'ipotesi del SYNTHESIS è, infatti, che la terapia IA per poter essere giustificata rispetto a quella EV, a causa dei costi e delle difficoltà organizzative che presenta, debba essere nettamente più efficace. Lo studio potrebbe durare 2 anni se partecipassero almeno 10 centri in grado di reclutare almeno 2 pazienti al mese.

Da chi è sponsorizzato

Si tratta di uno studio spontaneo senza sponsor. Questo aspetto rappresenta il pregio e la dannazione del SYNTHESIS. Pregio perché si tratta di uno studio nato e cresciuto sulla base della curiosità clinica, fatto per i medici e per i pazienti, e non per gli interessi di un'azienda farmaceutica, dannazione perché è difficile condurre un *trial* randomizzato e controllato multicentrico senza un soldo. Bisogna tuttavia sottolineare che, recentemente, il Ministero della Salute ha indicato che le Aziende Ospedaliere devono attivare un fondo per favorire gli studi indipendenti che hanno il fine di migliorare la pratica clinica.

Qual è lo stato dello studio

Cinque centri hanno richiesto ed ottenuto il parere favorevole del proprio comitato etico allo studio. Di questo solo tre però sono attivi: l'Ospedale Niguarda, in cui sono stati randomizzati 25 pazienti dal gennaio 2004, gli Ospedali Riuniti di Brescia dove sono stati randomizzati 4 pazienti dall'aprile 2005 e l'Ospedale S. Raffaele dove è stato reclutato 1 paziente dal febbraio 2005. Tutti coloro che desiderano partecipare sono invitati a farlo.

Chi può partecipare

Possono partecipare i centri con esperienza di trombolisi IA ed EV per l'ictus, e quindi dotati di neuroradiologia

interventistica e di letti dedicati all'ictus acuto, e Centri già inseriti nel progetto SITS-MOS, cioè autorizzati ad utilizzare il t-PA EV.

Discussione

La trombolisi intrarteriosa è per pochi?

Non è assolutamente chiaro quali vantaggi offra la trombolisi IA rispetto a quella EV in termini di efficacia, mentre è chiaro che si tratta di un approccio per ora di nicchia, riservato solo ai centri con alta specializzazione. Tuttavia, in Italia, in una ricerca dell'Università di Firenze risalente al 2000, si stimavano circa 20 centri dotati di Neuroradiologia interventistica con esperienza di trombolisi IA (informazione confidenziale del Dr. Salvatore Mangiafico, autore della ricerca). Tale stima nel suo complesso starebbe ad indicare una notevole dispersione di energie e risorse poiché non risultano esservi protocolli precisi. Con l'introduzione della trombolisi EV nel 2004, inoltre, la trombolisi IA, un approccio potenzialmente molto efficace, rischia di rimanere confinato ai pazienti che escono dal protocollo delle 3 ore della trombolisi EV, solo nei centri dotati di neuroradiologia interventistica.

Basta con le casistiche!

Numerose sono le casistiche di pazienti trattati con trombolisi IA pubblicate o discusse ai congressi. Tali casistiche hanno consentito di affinare la tecnica e sono testimonianza di esperienza e perizia, ma sulla base di esse non è possibile determinare l'efficacia poiché si tratta sempre di casistiche selezionate. Allo stato attuale non è pensabile selezionare pazienti alla trombolisi IA piuttosto che a quella EV, nell'ipotesi che in alcuni di essi, sulla base di determinate caratteristiche cliniche e/o radiologiche, l'approccio IA sia più efficace, poiché i due trattamenti non sono mai stati messi a confronto diretto. Lo studio SYNTEHSIS si pone proprio questo obiettivo. Tutti coloro che hanno una neuroradiologia interventistica e che di tanto in tanto trattano pazienti con ictus con trombolisi IA sono invitati a partecipare allo studio SYNTHESIS: non è più il tempo di raccogliere casistiche ma è ora di riunire le forze per uno studio clinico randomizzato e controllato.

5 buone ragioni per partecipare al SYNTEHSIS

- Si risponde ad un quesito clinicamente e scientificamente rilevante
- Si verifica con metodo rigoroso la pratica clinica consolidata, in alcuni centri, di trattare i pazienti con ictus con trombolisi IA
- Si rende sistematico un approccio, quello della trombolisi IA, spesso affidato all'emotività e alle circostanze
- Si dà un segnale importante alla comunità scientifica: neurologi e neuroradiologi sono in grado di collaborare su un progetto scientificamente valido e indipendente dall'interesse di un'azienda farmaceutica
- Si dimostra che la trombolisi IA non è un giochino per pochi, ma una terapia da testare sulla popolazione degli ictus.

Bibliografia

1. Zeumer H, Hacke W, Kolmann HL, Poeck K (1982) Local fibrinolysis in basilar artery thrombosis [in German]. *Dtsch Med Wochenschr* 107:728-731
2. Wardlaw JM, Del Zoppo G, Yamaguchi T, Berge E (2003) Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 3
3. Mielke O, Wardlaw J, Liu M (2004) Thrombolysis (different doses, routes of administration and agents) for acute ischaemic stroke. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 4
4. Del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ et al (1998) PROACT: A phase II randomised trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. *Stroke* 29:4-11
5. Furlan A, Higashida R, Wechsler L et al (1999) Intra-arterial pro-urokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *JAMA* 282:2003-2011
6. Lewandowski CA, Frankel M, Tomsick TA et al (1999) Combined intravenous and intra-arterial r-TPA versus intra-arterial therapy of acute ischemic stroke: Emergency Management of Stroke (EMS) Bridging Trial. *Stroke* 30:2598-2605
7. Ciccone A (2006) Intra-arterial versus intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke (SYNTHESIS). *Stroke* 37:e31
8. Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke – Monitoring Study (SITS-MOST). <http://www.acutestroke.org/>