

# Dalla letteratura e dal

Remo Melchio, Elena Migliore, Fulvio Pomero

Dipartimento di Emergenza, AO Santo Croce e Carle, Cuneo

## Bolo di eritropoietina: una nuova arma nella gestione dell'arresto cardiaco?

L'eritropoietina, oltre a costituire un ben noto fattore di crescita per i progenitori della serie eritroide, attiva potenti meccanismi di protezione cellulare durante i fenomeni di ischemia e ripercussione in vari tessuti, tra cui il miocardio. Studi su ratti sottoposti a massaggio cardiaco esterno dopo fibrillazione ventricolare hanno dimostrato effetti positivi sulla perfusione coronarica in corso di riattivazione e sulla disfunzione miocardica post-arresto. Un gruppo di ricercatori sloveni ha pertanto voluto verificare se la somministrazione di eritropoietina a pazienti vittime di arresto cardiaco extraospedaliero poteva migliorarne l'*outcome*. Lo studio è iniziato come randomizzato, ma a causa di problemi di natura tecnica (indisponibilità del farmaco per carenza di finanziamento), è stato modificato il disegno a posteriori, introducendo anche un gruppo di controllo storico. In sostanza di 24 pazienti in arresto cardiaco che hanno ricevuto eritropoietina 90.000 UI bolo entro 2 min dall'inizio del massaggio cardiaco, ben 22 (92%) hanno ripreso il circolo spontaneo e sono stati ammessi all'unità di terapia intensiva, con una sopravvivenza in ospedale del 54%. Del gruppo di controllo il ROSC avveniva nel 53% dei casi e la sopravvivenza in ospedale nel 20%. Gli Autori concludono che l'eritropoietina somministrata precocemente nei pazienti in arresto cardiaco può migliorare l'efficacia emodinamica del massaggio cardiaco determinando un maggior tasso pazienti che recuperano il circolo e che sopravvivono in ospedale.

**Commento.** Questo è il primo studio sull'uomo che riporta un effetto positivo dell'eritropoietina nel l'arresto cardiaco extraospedaliero. Dal punto di vista metodologico il problema maggiore è rappresentato dalla perdita della randomizzazione nel corso del lavoro, per cui in parte il farmaco è stato somministrato non in cieco, con potenziali *bias* di selezione e di migliore esecuzione della CPR nei pa-

zienti trattati. Tuttavia, costituisce uno studio pilota di assoluto interesse, destinato sicuramente a essere seguito da studi randomizzati che possano confermare o meno la reale efficacia dell'eritropoietina nel contesto dell'arresto cardiaco.

Grmec S *et al.*

*Erythropoietin facilitates the return of spontaneous circulation and survival in victims of out-of-hospital cardiac arrest.*

*Resuscitation* 2009 (in press).

## Il trattamento trombolitico dell'embolia polmonare acuta: una revisione, poche certezze

Questo lavoro, partendo dalla presentazione di un caso clinico di TEP submassiva, analizza le indicazioni attuali all'utilizzo della terapia trombolitica nei pazienti con TEP acuta, con particolare attenzione al rischio emorragico, ai parametri emodinamici, alla mortalità e alla valutazione dei pazienti con TEP submassiva a rischio di evoluzione.

Nonostante la terapia trombolitica sia stata impiegata per la prima volta nel 1960 per il trattamento dell'embolia polmonare acuta, esistono in letteratura solo 11 RCT, peraltro poco numerosi, che hanno comparato questa terapia al trattamento anticoagulante convenzionale; di questi, poi, solo uno aveva come *end point* primario la mortalità (elemento indubbiamente fondamentale in questo contesto!). Per quanto riguarda la scelta del trombolitico (streptokinasi, urokinasi e rt-PA; approvati dall'FDA), non vi sono studi che abbiano dimostrato la superiorità dell'uno rispetto all'altro e la metanalisi del 2005 non ha evidenziato differenze significative; tuttavia, le linee guida ACCP consigliano l'utilizzo di rt-PA poiché ha il minor tempo di infusione (10 mg a bolo seguiti da 90 mg in 2 ore) ed è considerato fibrino-specifico, attivando preferenzialmente il plasminogeno sulla superficie del trombo.

In merito al rischio emorragico, vi sono determinate controindicazioni assolute che - però - gli Autori sottolineano poter essere anche considerate superabili in condizioni estreme di EP massiva (solo la concomitante presenza di emorragia cerebrale ri-

mane una controindicazione assoluta). Dai dati degli 11 già citati RCT, risulta che la terapia trombolitica è responsabile di sanguinamento maggiore nel 9,1% dei casi, contro il 6,1% del trattamento eparinico convenzionale; tale differenza non raggiunge, tuttavia, la significatività statistica. Le emorragie minori si verificano, invece, in maniera significativamente maggiore nei pazienti trombolisati (22,7% versus 10%). Dati diversi risultano dal Registro Internazionale sull'embolia polmonare (ICOPER), in cui ben il 21,9% dei pazienti trombolisati sviluppa un evento emorragico maggiore, e similamente nel lavoro di Fiumara del 2006 (19,2%). Dalla metanalisi degli 11 RCT non risulta una significativa differenza di mortalità a 72 ore e a 30 giorni tra il gruppo di pazienti sottoposti a trombolisi e il gruppo trattato convenzionalmente (4,3% versus 5,9%); tuttavia, data la già sottolineata povertà metodologica degli studi, già Goldhaber, nel 2005, auspica la necessità di un *trial* con almeno 1000 pazienti per poter dimostrare la presenza o meno di un beneficio in termini di mortalità. Nonostante questi dati, le linee guida consigliano la trombolisi nel paziente emodinamicamente instabile, mentre rimane incerta la condotta terapeutica da tenere in caso di EP submassiva (stabilità emodinamica con evidenza strumentale e/o ematochimica di disfunzione del ventricolo destro). Tale condizione si stima rappresenti ben il 40-50% di tutti i casi di TEP acuta ed è gravata da una mortalità maggiore (secondo il registro ICOPER, i pazienti con disfunzione ventricolare destra, anche con valori pressori normali, hanno un rischio raddoppiato di morire rispetto ai pazienti con funzionalità destra normale). Questo dato è stato confermato da un lavoro di Grifoni e Coll., che registrarono una mortalità del 5% nei pazienti stabili ma con dimostrata disfunzione ventricolare destra, esattamente pari alla mortalità dei pazienti instabili con ipotensione. Sulla scorta di questi dati, Konstantinides ha svolto uno studio su pazienti stabili ma con disfunzione destra, dimostrando che il trattamento trombolitico non riduce la mortalità globale ma risparmia l'*escalation* in questi pazienti. In mancanza di dati

definitivi, le linee guida ACCP del 2008 consigliano con raccomandazione di grado 2B il trattamento trombolitico in selezionati pazienti ad alto rischio di evoluzione, ma ancora senza ipotensione e con basso rischio di sanguinamento. Le stesse linee guida consigliano (grado 1C) la stratificazione del rischio in tutti i pazienti con TEP. Per identificare i pazienti a rischio di peggioramento clinico mancano, tuttavia, dati certi sulle indagini strumentali e/o di laboratorio da utilizzare. Il *marker* biochimico più studiato che si è dimostrato avere una correlazione diretta con il grado di disfunzione ventricolare destra è la troponina. Tale *marker* cardiaco è anche risultato avere un elevato valore predittivo negativo per la mortalità ospedaliera da TEP. Per cui una troponina normale potrebbe correlare con un basso rischio di evoluzione negativa nel paziente con TEP submassiva, anche se, muovendosi tra le 6 e le 12 ore dall'esordio della sintomatologia, potrebbe indurre in un ritardo terapeutico pericoloso. Anche il BNP è risultato avere un buon valore predittivo negativo per la mortalità intraospedaliera, ma a fronte di un valore predittivo positivo troppo basso. In base a questi dati revisionati della letteratura, gli Autori di questa revisione giungono alla proposta finale di un algoritmo per la presa in considerazione della terapia trombolitica.

**Commento.** Dai dati di questa revisione, effettuata da esperti autorevoli e sintetizzata nell'AGILE algoritmo finale, non emerge in realtà una condotta terapeutica chiara da tenere nei pazienti con TEP acuta senza deterioramento emodinamico. Al fine di identificare una popolazione che potrebbe essere trattata con trombolisi con un buon rapporto efficacia/sicurezza, è necessaria una stratificazione più accurata che tenga conto non solo dell'ecocardiogramma, ma anche di *markers* biochimici affidabili. Questa risposta potrebbe arrivare da un *trial* clinico in corso che stratifica i pazienti sulla base di ecocardiogramma, troponina e BNP.

Todd JL, Tapson VF.  
*Thrombolytic Therapy for Acute Pulmonary Embolism. A critical appraisal.*  
 Chest 2009; 135: 1321-29.