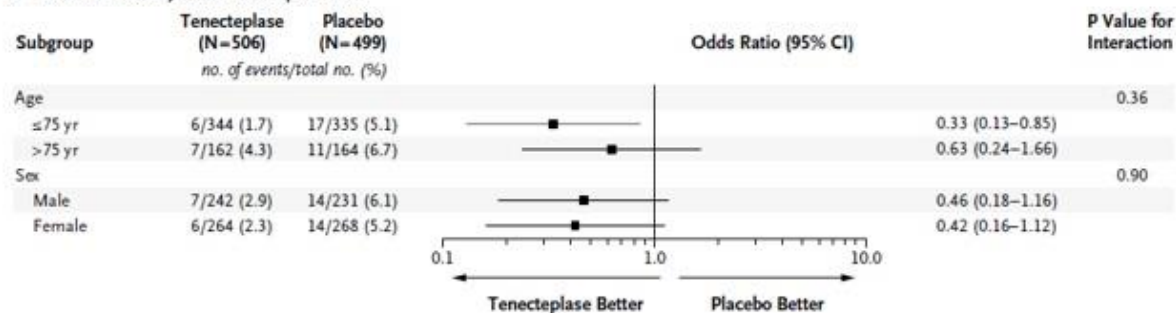


## *PEITHO, la dea non persuade*

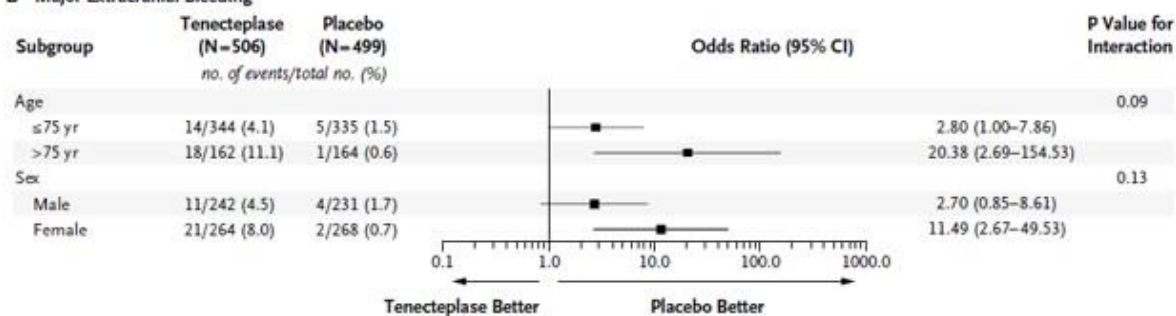
*Dr Claudio Cuccia*

Lo studio PEITHO, di cui già abbiamo parlato lo scorso anno e che è stato finalmente pubblicato (1) [\(link all'approfondimento del 7.5.2013\)](#), è stato concepito e iniziato con le migliori intenzioni: trovare le prove perché i medici si convincano a trattare con la trombolisi i pazienti con embolia polmonare *a rischio clinico intermedio* (impegno del ventricolo destro senza compromissione emodinamica clinica). Si tratta di un nutrito gruppo di pazienti che si pone tra le migliaia di 'piccole embolie' (basso rischio clinico) e le non poche 'grandi embolie' (rischio clinico alto) per le quali non dovrebbero sussistere dubbi sul da farsi: le eparine e/o l'anticoagulante per os per le prime, la trombolisi o qualcosa in sua vece che comunque elimini il trombo, e alla svelta, per le seconde. Dato per scontato – e scontato non è – che per il basso e per l'alto rischio la terapia sia assodata e praticata al meglio, per le embolie 'né grandi né piccole' il dubbio (leggi: paura di far sanguinare) ha sempre frenato la scelta aggressiva (lisi). Ecco perché abbiamo atteso con ansia i risultati del trial, nella speranza di chiarirci un po' le idee. Così non è stato, purtroppo, perché quanto di buono è stato raggiunto negli endpoint primari (mortalità per ogni causa o collasso emodinamico entro 7 gg) è stato del tutto vanificato sul versante della sicurezza (sanguinamenti maggiori non intracranici entro 7 gg, stroke, sia emorragico che ischemico, anch'esso entro 7 gg).

### A Death or Hemodynamic Decompensation



### B Major Extracranial Bleeding



Meyer G. et al. N Engl J Med 2014;370:1402-11

Vediamo di comprenderne il perché.

*Le difficoltà organizzative.* Che non fosse facile organizzare il trial lo si deduce da almeno due cose: la prima, che il trial sia nato grazie alla volontà di pochi centri appassionati e non dai soliti sponsor ufficiali: ormai l'abbiamo capito, l'embolia polmonare è e rimarrà una malattia orfana, quantomeno sul versante della propria acuzie. La seconda, che è la principale, sta nell'evidente difficoltà incontrata nell'arruolamento: se prendiamo gli undici centri italiani coinvolti, scopriamo che hanno arruolato, in cinque anni, soltanto 135 pazienti. Uno solo di questi ospedali ha arruolato 8 pazienti/anno, due 4 pazienti/anno, due 2 pazienti/anno e sei 1 o meno di 1 paziente/anno. Poca cosa, per una malattia tanto frequente.

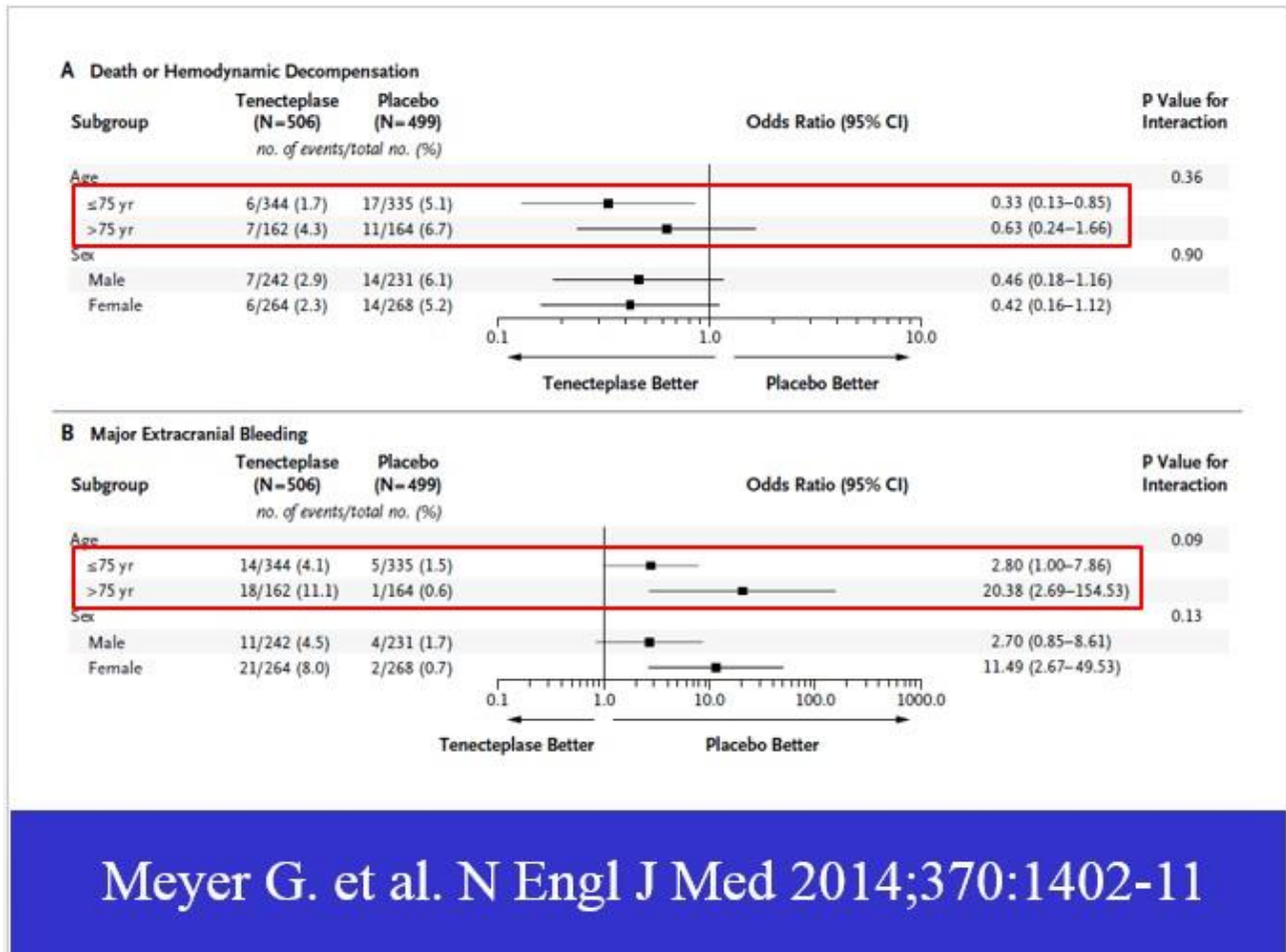
*La scelta dei pazienti.* Si volevano studiare pazienti a rischio clinico intermedio che, a dirla con le linee guida (2), dovrebbero riunirsi in un ordine di mortalità che va dal 3% al 15%. Se si osserva però la mortalità registrata nel *gruppo di controllo*, scopriamo che si è lavorato su una popolazione a rischio clinico non proprio intermedio, ma intermedio/basso: la mortalità entro la prima settimana si è infatti attestata all'1.8% e a 30 giorni ha raggiunto il 3.2%. Ci si è insomma fermati al gradino più basso del rischio previsto per tale gruppo teorico di pazienti. Perché i

pazienti fossero definiti a rischio intermedio, e quindi arruolati, all'ecocardiogramma bastava una generica ipocinesia del ventricolo destro; ancora, per definire la disfunzione ventricolare destra era sufficiente registrare il solo aumento della 'tricuspid velocity' > 2.6 m/s, elemento questo niente affatto specifico nel riconoscere un ventricolo disfunzionante; anzi, un cuore destro abituato a un sovraccarico cronico di pressione potrebbe addirittura tollerare meglio un'ostruzione acuta di una parte del circolo arterioso polmonare (non erano previsti, tra i criteri di esclusione, la BPCO o il tromboembolismo cronico). Inoltre, il danno miocardico poteva essere testimoniato da valori di troponina appena al di sopra del valore di cut-off di 0.06 µg/L per la I e 0.01 µg/L per la T: anche qui poca roba, se si pensa alle caratteristiche dei pazienti che, nella pratica quotidiana, suscitano realmente il timore di un imminente e grave scompenso emodinamico. Nei pazienti a rischio volgente al basso non serviva certo un trial per sapere cosa fare, ovvero porsi in un sereno stato di osservazione, ricorrendo alla trombolisi solo all'apparire di un chiaro viraggio clinico sfavorevole: nel PEITHO, dei 23 pazienti del gruppo placebo che sono ricorsi alla trombolisi (di cui peraltro soltanto 17 avevano avuto un collasso emodinamico precedente l'uso della trombolisi 'rescue'), 2 soli sono deceduti, a dire che, probabilmente, le condizioni cliniche di base tanto compromesse non dovevano essere.

*Il gioco del caso.* Lavorando in questo relativo basso rischio, è successo che i morti entro i primi sette giorni fossero 6 su 506 pazienti nel gruppo trattato con la trombolisi (cui se ne aggiungono altri 6 entro la fine del mese) e 9 su 499 pazienti nel gruppo placebo (cui se ne aggiungono altri 7 entro i 30 giorni). Pochi, così pochi da pensare che il caso possa aver giocato il solito scherzetto... e per fortuna senza far torto alla trombolisi.

*La scelta del farmaco.* Non c'è dubbio che il tenecteplase fosse il fibrinolitico più indicato nell'embolia polmonare: grazie alla propria fibrino-specificità e alla rapida eliminazione dal circolo, il farmaco risponde ai requisiti per far fronte a un trombo 'vecchio e rosso' (è nato altrove, il trombo, viene dalle vene e il tempo dall'esordio dei sintomi al trattamento poteva essere anche di due settimane). Fin qui, nulla da eccepire. Il problema nasce con la scelta del dosaggio, storicamente mediato dagli studi fatti nell'infarto miocardico, dove, sino a prova contraria, si incontrano trombi diversi, microscopici, 'giovani e bianchi'. Non si trascuri poi il fatto che nelle coronarie giunge soltanto una piccola parte dalla gittata sistolica – e quindi una dose modesta di fibrinolitico –, mentre nel circolo polmonare giungono tutte le molecole del farmaco. Insomma, strada facendo se ne poteva modificare la dose, riducendola di un bel po'. Non per niente l'hanno fatto i colleghi che negli stessi anni (2007-2012) si sono impegnati sul versante dell'infarto acuto del miocardico – STREAM Trial ([link all'approfondimento del 26 3 2013](#)) – : alla prima analisi ad interim hanno ridotto, e con successo, a metà la dose del TNK, preso atto dei sanguinamenti nei pazienti di età >75 anni. C'erano peraltro già segnalazioni sul beneficio di dosi ridotte (dimezzate) di trombolitico anche per l'embolia polmonare (3), tanto che altri

ricercatori non hanno mancato di farne buon uso (4). Perché il gruppo PEITHO non l'ha fatto? Perché accorgersene solo a posteriori, nel sottogruppo pre-specificato di pazienti della stessa età? E sì che di analisi ad interim ne erano state progettate tre (e fatte due).



*I dosaggi dell'eparina.* L'assassino, nei vecchi libri gialli, è spesso il maggiordomo; anche nello studio in discussione non si può escludere che le eparine, degne servitrici della trombolisi, possano aver giocato un ruolo nel favorire le emorragie nei pazienti trattati con TNK: nel 30.2% dei pazienti trattati, infatti, l'aPTT è risultato sopra i livelli ottimali; tra l'altro, nel gruppo TNK, una buona quota di pazienti è stata trattata con eparine a basso peso molecolare (non se ne specifica la percentuale) e, anche qui, nel 25% dei casi con valori di aPTT iniziali superiori al valore voluto. La gestione della terapia antitrombotica, laddove si decida una trombolisi, deve essere

attenta, cauta, fatta con farmaci ben somministrati e, soprattutto, facilmente e rapidamente neutralizzabili nel caso di un sanguinamento.

*Conclusioni.* Dando un occhio alla figura S2, che descrive gli outcome di efficacia nei gruppi non pre-specificati, si intuisce che il paziente ‘intermedio’ meritevole di trombolisi debba essere persona robusta (60-90 kg) e con impegno clinico non trascurabile (frequenza respiratoria >24 min), una persona che offra da un lato una buona garanzia di sfuggire al sanguinamento e dall’altro una non trascurabile possibilità di tramutarsi in un alto rischio. Il clinico si trova nella posizione giusta per scegliere, per unire i pro e i contro della trombolisi, quei pro e quei contro che nel PEITHO non si è riusciti a raccogliere e a sistemare lungo la strada della ricerca, nonostante il tentativo propiziatorio di un acronimo che evocava Peitho, la dea della persuasione. Col risultato, purtroppo, che non solo non si è persuaso nessuno, ma che farà dire a tutti che nel paziente a rischio intermedio, e *in tutti i pazienti a rischio intermedio*, la cosa giusta da fare sarà sempre e solo la trepida attesa degli eventi.

- 1) Meyer G. et al. Fibrinolysis for patients with intermediate risk pulmonary embolism, N Engl J Med 2014;370:1402-11.
- 2) The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism Eur Heart J (2008) 29, 2276–2315
- 3) Wang C et al. Efficacy and safety of low dose recombinant tissue-type plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary thromboembolism. Chest 2010;137(2):254-26
- 4) Sharifi M, Bay C, Skrocki L et al. Moderate Pulmonary Embolism Treated With Thrombolysis (from the MOPETT Trial). Am J Cardiol 2013; 111: 273-277.