

## **Dose piena versus dose ridotta di alteplase nell'embolia polmonare acuta: risultati di uno studio osservazionale**

**Caterina Cenci, Domenico Prisco**

**Keywords:** embolia polmonare, alteplase, trombolisi, mortalità, emorragia

L'embolia polmonare (EP) rappresenta la più temibile complicanza della trombosi venosa ed è gravata da una mortalità significativa che varia dall'8,1% nei pazienti emodinamicamente stabili, al 25% in quelli che presentano segni di shock e al 65% in quelli che necessitano di rianimazione cardiopolmonare (RCP). È stato ampiamente dimostrato che la trombolisi sistemica con alteplase migliora l'outcome dei pazienti con EP ad alto rischio, caratterizzata da instabilità emodinamica, ma può anche apportare benefici a pazienti selezionati con EP submassiva senza ipotensione o shock ma con evidenza di disfunzione ventricolare destra, biomarcatori di danno miocardico positivi e segni clinici di scompenso cardiaco (rischio intermedio-alto). Tuttavia, l'impiego della trombolisi è associato ad un incremento del rischio di sanguinamento, anche maggiore, inclusa l'emorragia intracranica che può incidere negativamente sulla prognosi del paziente. In letteratura, esistono alcune evidenze che suggeriscono che anche un regime a dose ridotta (50 mg anziché 100 mg) di alteplase è in grado di determinare benefici in termini di miglioramento della disfunzione del ventricolo destro e dei difetti di perfusione polmonare nell'EP massiva o sub massiva con un migliore profilo di sicurezza. Pertanto, un gruppo di ricercatori americani, coordinati da Roman Melamed ha indetto uno studio con l'obiettivo di confrontare le caratteristiche basali, gli outcome e le complicanze in pazienti con EP trattati con regimi di alteplase a dose piena o ridotta. Si tratta di uno studio multicentrico, osservazionale, retrospettivo che ha incluso pazienti maggiorenni con diagnosi di EP acuta e trattati con trombolisi sistemica. I pazienti sono stati divisi in due gruppi di trattamento: alteplase a dose piena se avevano ricevuto 100 mg per via endovenosa in 2 ore e alteplase a dose ridotta se avevano ricevuto 50 mg per via endovenosa in 2 ore o 10 mg in bolo in 1 minuto seguiti da 40 mg in 2 ore. Gli endpoint primari dello studio erano rappresentati dalla mortalità per tutte le cause, la mortalità correlata all'EP o l'emorragia entro 7 giorni dalla somministrazione di alteplase. Gli endpoint secondari includevano lo shock index (frequenza cardiaca / pressione arteriosa sistolica) a 8 ore dopo la somministrazione di alteplase, la mortalità per tutte le cause a 30 giorni e a 1 anno e la durata della degenza in terapia intensiva o in reparto ordinario. Altri outcome secondari includevano variazioni della pressione sistolica, della frequenza cardiaca, della frequenza respiratoria, la necessità di ossigeno supplementare, di ventilazione non invasiva o invasiva e dell'uso di vasopressori prima e dopo alteplase. Lo studio ha coinvolto 284 pazienti: 98 sono stati trattati con il regime di alteplase a dose piena e 186 con il regime a dose ridotta. Al basale, l'EP è stata classificata come massiva in 97 (34,5%) e sub-massiva in 184 (65,5%) casi. I pazienti che hanno ricevuto il regime a dose piena avevano maggiori probabilità di avere un'EP massiva rispetto a quelli del gruppo a dose ridotta (56,1% contro 23%), viceversa il gruppo a dose ridotta aveva una percentuale maggiore di pazienti con EP submassiva (77,0% contro 43,9%,  $p < 0,001$ ). Non sono state invece riscontrate differenze clinicamente significative tra i due gruppi in termini di età e sesso, comorbidità o per la maggior parte dei valori di laboratorio basali. Dopo l'applicazione del *propensity score* (PS), le due coorti di pazienti sono apparse ben bilanciate per quanto riguarda le principali differenze riscontrate nei gruppi non ponderati: gravità dell'EP, necessità di RCP, uso di antiplastrinici, ventilazione

meccanica e vasopressori. Dai risultati emerge come non sia stata registrata una differenza significativa tra i due gruppi di trattamento limitatamente alla mortalità per tutte le cause (5,6% in dose piena versus 8% in dose ridotta,  $p = 0,45$ ) o correlata a EP (4% in dose piena versus 4,2% in dose ridotta,  $p = 0,93$ ) a 7 giorni, né nella mortalità a 30 giorni o a 1 anno. In seguito alla somministrazione di alteplase, in entrambi i gruppi sono stati notati miglioramenti di pressione arteriosa sistolica, frequenza cardiaca, indice di shock, frequenza respiratoria e fabbisogno di ossigeno supplementare e si è verificata una diminuzione significativa della necessità di ventilazione non invasiva nel gruppo a dose ridotta. Il ricorso ad interventi di salvataggio (procedure endovascolari o embolectomia chirurgica) è stato poco frequente e non diverso tra i due gruppi. Non sono state riscontrate differenze significative tra i gruppi nella destinazione del paziente, in terapia intensiva o degenza ospedaliera, o nei tassi di riammissione in ospedale. Per quanto riguarda la safety, prima dell'applicazione del PS, i tassi complessivi di complicanze emorragiche erano significativamente più bassi nel gruppo a dose ridotta rispetto al gruppo a dose piena (rispettivamente 13% vs. 24,5%,  $p = 0,014$ ). La maggior parte delle emorragie erano minori (10,8% con la dose ridotta contro 17,4% con la dose piena,  $p = 0,17$ ), mentre l'emorragia extracranica maggiore si è verificata rispettivamente nell'1,1% e nel 6,1% ( $p = 0,022$ ) dei casi. Le differenze persistevano anche dopo applicazione del PS (1,3% nella dose ridotta versus 7,1% nella dose piena per l'emorragia maggiore,  $p = 0,067$ , e 12,8% nella dose ridotta versus 17,2% nella dose piena,  $p = 0,32$ , per l'emorragia minore) senza però raggiungere la significatività statistica. Tuttavia, è necessario sottolineare che nella maggior parte dei pazienti con complicanze emorragiche sono stati individuati altri fattori di rischio per sanguinamento: il 91,7% di essi era sottoposto a terapia anticoagulante sistemica al momento dello sviluppo della complicanza, con livelli di anticoagulante sovra-terapeutici nel 37,5% dei casi e il 31,3% dei pazienti è stato sottoposto a una procedura invasiva in prossimità del momento della somministrazione di alteplase.

In conclusione, il trial dimostra, in linea con le precedenti evidenze, che la terapia con alteplase a dose ridotta ha un'efficacia simile al regime a dose piena ed è associata a un minore rischio di sanguinamento.

Questi risultati aprono la strada ad ulteriori trial che valutino, in casistiche più ampie, l'efficacia comparativa, la sicurezza e i costi dei regimi di alteplase a dose ridotta e a dose piena e li confrontino con altre strategie come le procedure di rivascolarizzazione e gli agenti trombolitici di terza generazione. Il futuro che si prospetta è quindi quello di un approccio personalizzato, con algoritmi di trattamento che tengano conto della presentazione clinica del paziente, delle sue comorbilità, della risposta iniziale al trattamento e dei rischi e benefici della terapia di riperfusione. Lo studio PEITHO-III, in corso, si propone di valutare efficacia e sicurezza di una dose ridotta di alteplase somministrata in aggiunta all'eparina a basso peso molecolare in pazienti con embolia polmonare acuta a rischio intermedio-alto e speriamo possa fornire ai medici una base più solida per il processo decisionale clinico in urgenza (2).

## Bibliografia

1. Melamed R, Tierney DM, Xia R, et al. Safety and Efficacy of Reduced-Dose Versus Full-Dose Alteplase for Acute Pulmonary Embolism: A Multicenter Observational Comparative Effectiveness Study. *Crit Care Med* 2024;52:729-742.

2. Trammell A W, Ball J. Accumulating Evidence for Reduced-Dose Thrombolysis in Acute Pulmonary Embolism. *Crit Care Med* 2024;52:847-850.