

METANALISI

Sistemi percutanei di assistenza ventricolare temporanea per lo shock cardiogeno e la rivascularizzazione coronarica percutanea ad alto rischio: revisione sistematica della letteratura

Antonella Negro, Valentina Pecoraro, Maria Domenica Camerlingo, Susanna Maltoni

Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale – Regione Emilia-Romagna, Bologna

Background. Percutaneous ventricular assist devices (pVADs) are frequently used for the treatment of patients with cardiogenic shock (CS) due to acute myocardial infarction (AMI) and as a support in percutaneous coronary intervention (PCI) for high-risk patients. CS is a clinical condition characterized by inadequate tissue perfusion due to cardiac dysfunction and for 80% of cases it is caused by AMI with left ventricular insufficiency. CS is responsible for about 50% of deaths in patients with myocardial infarction. Usually, PCIs do not require hemodynamic support, which could be however necessary in patients undergoing high-risk PCI. Presently, available pVADs in Europe are Impella 2.5, Impella CP, HeartMate PHP, TandemHeart, PulseCath iVAC2L. The aim of this review is to evaluate the efficacy and safety of pVADs in patients with refractory CS complicating AMI or undergoing high-risk PCI.

Methods. We systematically searched for randomized controlled trials (RCTs) and controlled observational studies in PubMed, Embase and PubMed CENTRAL databases until September 2018. We included studies comparing pVADs with intra-aortic balloon pumps (IABP) or medical therapy in patients with CS complicating AMI or undergoing high-risk PCI. Researchers independently assessed records' eligibility, inclusion and methodological quality of included studies. If possible, data of included studies was combined in a meta-analysis. Risk ratio (RR) and 95% confidence interval (CI) were calculated using a random effects model.

Results. Overall, 8 studies were included. Five studies (3 RCTs and 2 observational studies) evaluated pVADs in patients with SC complicating AMI. Meta-analyses showed that 30-day mortality did not differ between patients treated with pVADs and the control group (RR 1.05, 95% CI 0.84-1.31). However, risk of major bleeding was 2 times higher in patients treated with pVADs compared to controls. Three studies evaluated pVADs in patients undergoing high-risk PCI. Due to the lack of data, it was not possible to combine study results in a meta-analysis. One RCT reported no difference in 30- and 90-day mortality between patients randomized to Impella or IABP. Two non-randomized controlled studies reported no difference in terms of in-hospital all-cause mortality between the two groups.

Conclusions. Our meta-analysis suggests similar results in terms of efficacy and safety between pVADs and control (IABP and medical therapy) for the treatment of patients with CS complicating AMI or undergoing high-risk PCI.

Key words. Cardiogenic shock; Percutaneous coronary intervention; Percutaneous ventricular assist device; Systematic review.

G Ital Cardiol 2020;21(2):128-137

INTRODUZIONE

Lo shock cardiogeno (SC) è una condizione clinica caratterizzata da inadeguata perfusione tissutale dovuta a disfunzione cardiaca. Può essere causato da qualsiasi disfunzione ventricolare acuta, grave, sinistra o destra, ma circa l'80% dei casi

è causato da infarto miocardico acuto (IMA) con insufficienza ventricolare sinistra¹. L'incidenza di SC è di 40 000-50 000 casi/anno negli Stati Uniti e 60 000-70 000 in Europa². I dati epidemiologici, clinici e prognostici più recenti e riferiti all'Italia sono quelli dei cinque registri ANMCO (BLITZ, IN-ACS Outcome, BLITZ-4, MANTRA e EYESHOT) che riportano un'incidenza di SC complessivamente in 1209/28 217 (4.28%) pazienti con sindrome coronarica acuta³. Nonostante i progressi terapeutici (trattamento di supporto e rivascularizzazione precoce), lo SC rimane la principale causa di morte in pazienti con infarto del miocardio, per i quali la mortalità raggiunge il 40-50%⁴⁻⁶. Oltre alla terapia medica di supporto, sono disponibili sistemi che forniscono un supporto emodinamico di tipo

© 2020 Il Pensiero Scientifico Editore

Ricevuto 05.06.2019; nuova stesura 23.07.2019; accettato 06.09.2019.

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

Dr.ssa Antonella Negro Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale – Regione Emilia-Romagna, Viale Aldo Moro 21, 40128 Bologna
e-mail: antonella.negro@regione.emilia-romagna.it

meccanico per un periodo di tempo relativamente breve, quali il contropulsatore aortico (*intra-aortic balloon pump*, IABP), il sistema veno-arterioso di ossigenazione extracorporea a membrana e i sistemi percutanei di assistenza ventricolare (*percutaneous ventricular assist device*, pVAD). L'impiego dei pVAD è stato proposto anche in profilassi per fornire supporto emodinamico durante interventi di rivascolarizzazione coronarica percutanea (*percutaneous coronary intervention*, PCI) che, per condizioni intrinseche del paziente, per il suo stato emodinamico pre-intervento o per l'estensione della lesione, possono essere definiti interventi ad alto rischio. Il sistema di supporto emodinamico temporaneo più utilizzato in questi pazienti è l'IABP ma possono essere usati anche altri sistemi quali Impella e TandemHeart⁷.

I pVAD temporanei attualmente in commercio in Europa e utilizzabili per il trattamento dello SC o in profilassi durante interventi di PCI ad alto rischio sono Impella 2.5, Impella CP, HeartMate PHP, TandemHeart e PulseCath iVAC2L. Rispetto all'IABP, i pVAD sono in grado di aumentare maggiormente la gittata cardiaca e migliorare l'*unloading* del ventricolo sinistro; ciò dovrebbe tradursi in un miglioramento degli esiti clinici quali mortalità e parametri emodinamici, senza un aumento degli eventi avversi quali sanguinamenti maggiori e complicanze vascolari^{8,9}.

Scopo di questa revisione sistematica è stato valutare efficacia e sicurezza dei pVAD rispetto alla terapia medica o all'IABP, utilizzati come supporto emodinamico in pazienti con SC da IMA refrattari alla terapia farmacologica o in profilassi negli interventi di PCI ad alto rischio.

MATERIALI E METODI

Per la redazione della revisione si è fatto riferimento alla linea guida PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)¹⁰.

Per la ricerca degli studi primari sono state interrogate anche dati PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) ed Embase. È stata usata la medesima strategia di ricerca adattata alle singole banche dati. La ricerca è stata limitata a studi su umani pubblicati in inglese, francese, italiano e spagnolo a partire da gennaio 2001 ed è stata effettuata da una documentalista esperta (MC) a settembre 2018.

Sono stati considerati due quesiti di ricerca riguardanti l'impiego temporaneo dei pVAD nel contesto dell'emodinamica per il trattamento dello SC in pazienti con IMA refrattari alla terapia farmacologica e per il supporto emodinamico in via profilattica in pazienti sottoposti a PCI ad alto rischio.

Sono stati inclusi studi controllati randomizzati (RCT) e studi controllati non randomizzati con un numero di pazienti superiore a 10, che confrontassero i pVAD con l'IABP o la terapia medica in pazienti con SC o sottoposti a PCI ad alto rischio e che riportassero almeno uno degli esiti di interesse. Gli esiti principali considerati sono stati la mortalità per tutte le cause e la mortalità cardiovascolare valutata a diversi follow-up (intraospedaliera, a 30 giorni e a 90 giorni dall'intervento). Gli esiti secondari di interesse sono stati gli eventi cardiovascolari avversi maggiori, la disfunzione renale acuta, l'ictus, l'infarto miocardico, i sanguinamenti maggiori (definiti come ematoma nel sito di accesso o sanguinamento richiedente trasfusione di sangue o sanguinamento richiedente intervento chirurgico ed emolisi), le complicanze vascolari, le

infezioni, il miglioramento dei parametri emodinamici (pressione arteriosa media, indice cardiaco, lattacidemia), la durata del ricovero in ospedale e in terapia intensiva, il numero di ricoveri successivi, il tempo e il successo della procedura.

Sono stati inclusi solo gli studi che hanno valutato i seguenti pVAD: Impella 2.5, Impella CP, HeartMate PHP, TandemHeart e PulseCath iVAC2L. Sono stati esclusi gli studi che hanno valutato Impella 5.0, così come gli studi nei quali i pazienti con SC da IMA erano stati precedentemente trattati con IABP.

Due coppie di revisori (SM, AN, MC e VP) hanno effettuato il primo screening dei risultati della ricerca bibliografica sulla base di titolo e abstract. Qualsiasi discordanza è stata risolta attraverso una discussione tra i revisori. Gli studi potenzialmente rilevanti sono stati acquisiti in full text e valutati per verificare la corrispondenza con i criteri di inclusione. I quattro revisori hanno raccolto in modo indipendente i dati degli studi primari che rispondevano ai criteri di inclusione, riportando in una tabella di estrazione predefinita: a) il disegno di studio; b) le caratteristiche dei pazienti (numero di pazienti arruolati per braccio, età, sesso); c) la tipologia di intervento; d) i risultati degli esiti valutati.

La qualità degli studi inclusi è stata valutata con lo strumento Cochrane risk of bias¹¹ per gli RCT e la scala Newcastle-Ottawa¹² per gli studi non randomizzati. I risultati della valutazione di qualità sono stati sintetizzati graficamente, sia in modo complessivo (solo RCT) sia per singolo studio (RCT e non RCT). I dati sono stati analizzati separatamente per i due quesiti clinici di interesse.

Per gli esiti dicotomici è stato calcolato il rischio relativo (RR) valutando l'incertezza con intervallo di confidenza (IC) al 95%. Per gli esiti continui è stata calcolata la differenza media con IC 95%; quando gli studi utilizzavano scale di misura diverse è stata calcolata la differenza media standardizzata sempre con IC 95%. L'eterogeneità statistica è stata valutata mediante il test statistico I² considerando valori <50% indicativi di bassa eterogeneità, valori compresi tra 50% e 75% di eterogeneità moderata e valori >75% di elevata eterogeneità¹¹. Per tener conto dell'eterogeneità tra gli studi nella stima metanalitica è stato utilizzato un modello statistico a effetti random di DerSimonian e Laird¹¹. Per ciascun esito valutato, se riportato in almeno 3 studi, è stata effettuata la metanalisi. Nel caso in cui almeno 10 studi riportassero il risultato di interesse, è stato valutato il bias di pubblicazione e i risultati sono stati visualizzati mediante funnel plot¹¹. I risultati eterogenei o insufficienti per effettuare la metanalisi sono stati riportati in modo narrativo. L'analisi dei dati è stata eseguita con il software RevMan5.3 (The Cochrane Collaboration, The Nordic Cochrane Centre, Copenhagen, Danimarca).

RISULTATI

La strategia di ricerca della letteratura ha identificato 2538 referenze bibliografiche, delle quali 2514 sono state escluse sulla base di titolo e abstract. Ventiquattro pubblicazioni sono state acquisite in full text e valutate per l'inclusione e 12 sono state escluse perché non rispondevano ai criteri di inclusione predefiniti. Al termine del processo di selezione sono state incluse 12 pubblicazioni relative a 8 studi primari (Figura 1). Degli 8 studi primari inclusi, 5¹³⁻¹⁷ hanno valutato l'utilizzo dei pVAD nel trattamento di pazienti con SC da IMA e 3¹⁸⁻²⁰ in profilassi nei pazienti sottoposti a PCI ad alto rischio.

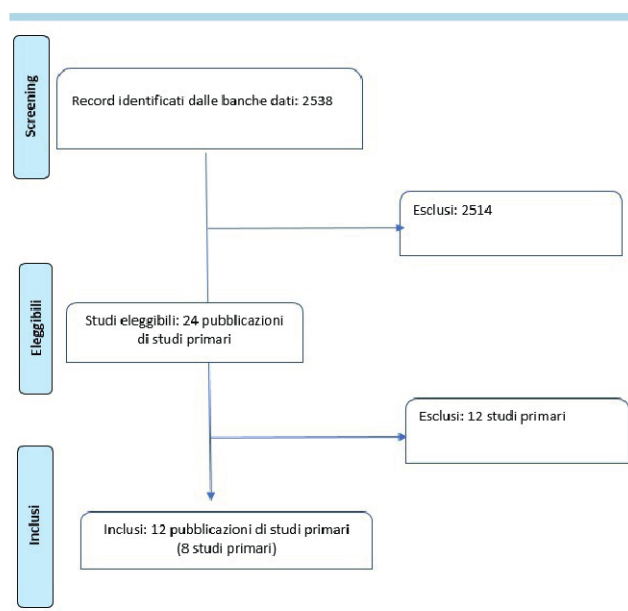


Figura 1. Diagramma di flusso PRISMA degli studi primari.

Valutazione dei sistemi percutanei di assistenza ventricolare nel trattamento dei pazienti con shock cardiogeno

Cinque studi, 3 RCT¹⁵⁻¹⁷ e 2 non RCT^{13,14}, hanno valutato l'utilizzo dei pVAD (Impella 2.5, Impella CP, TandemHeart) nel trattamento dei pazienti con SC da IMA. Due studi hanno

utilizzato Impella 2.5^{14,15}, uno Impella CP¹⁷, uno sia Impella 2.5 sia Impella CP¹³ e, infine, uno¹⁶ il sistema TandemHeart. Il trattamento di confronto è l'IABP in 4 studi¹⁴⁻¹⁷ e la terapia medica nel rimanente¹³. I 5 studi hanno incluso complessivamente 233 pazienti di cui 113 (48%) trattati con pVAD (21% con Impella 2.5, 8% con Impella 2.5/CP, 10% con Impella CP e 9% con TandemHeart) e 120 (52%) con il controllo (43% con IABP e 9% con terapia medica). In nessuno degli studi inclusi sono stati utilizzati i dispositivi HeartMate PHP e Pulse-Cath iVAC2L. L'88% dei pazienti trattati con pVAD e l'80% di quelli arruolati nel gruppo di controllo sono maschi. L'età media dei pazienti va da 57 a 68 anni nel gruppo trattato con pVAD e da 59 a 67 anni nel gruppo di confronto. In 3 studi¹⁴⁻¹⁶ su 5, il follow-up è di 30 giorni, negli altri 2^{13,17} di 6 mesi. Le caratteristiche degli studi inclusi sono riportate in Tabella 1.

Relativamente alla qualità metodologica, dei 3 RCT due^{16,17} presentano un rischio incerto di bias di performance, uno¹⁵ ha un rischio incerto di bias di selezione e uno¹⁶ un rischio incerto di bias di rilevazione; i rimanenti domini sono risultati a basso rischio di bias per tutti e 3 gli RCT (Figura 2A). I due studi non randomizzati^{13,14} presentano invece un problema di comparabilità dei gruppi a confronto (Figura 2B).

Tre RCT¹⁵⁻¹⁷ e uno studio controllato¹⁴ (complessivamente 193 pazienti di cui 48% nel gruppo pVAD e 52% nel gruppo IABP) hanno valutato la mortalità a 30 giorni e i sanguinamenti maggiori. Dalla metanalisi risulta che il rischio di mortalità a 30 giorni (Figura 3A) non differisce in maniera statisticamente significativa tra i due gruppi (RR 1.05, IC 95% 0.84-1.31; $I^2=0\%$). Il risultato è stato confermato anche dalle analisi di

Tabella 1. Caratteristiche degli studi inclusi nella metanalisi.

Autore	Disegno	Gruppi di trattamento	N. pazienti	Maschi (%)	Età (anni) (media/mediana)	Follow-up (media/mediana)
Studi che hanno valutato pazienti con shock cardiogeno						
Karatolios ¹³ , 2018	Non RCT, retrospettivo, matched	Impella 2.5, Impella CP	27 (20)*	88.8 (85%)	68.3 (65.7)	6 mesi
		Terapia medica	63 (20)*	80.9 (5%)	66.6 (67.6)	
Manzo-Silberman ¹⁴ , 2013	Non RCT, retrospettivo, controllato	Impella 2.5	35	82.9	57.0	28 giorni
		IABP	43	81.4	62.0	
Ouweneel ¹⁷ , 2017	RCT	Impella CP	24	75.0	58.0	6 mesi
		IABP	24	83.3	59.0	
Seyfarth ¹⁵ , 2008	RCT	Impella 2.5	13	61.5	65.0	30 giorni
		IABP	13	84.6	67.0	
Thiele ¹⁶ , 2005	RCT	TandemHeart	21	76.2	63.0	30 giorni
		IABP	20	75.0	65.0	
Studi che hanno valutato pazienti sottoposti a PCI ad alto rischio						
Boudoulas ²⁰ , 2012	Non RCT, retrospettivo, controllato	Impella 2.5	13	62.2	62.5	12 mesi
		IABP	62	71.0	60.8	
Flaherty ¹⁹ , 2017	Non RCT, retrospettivo, matched	Impella 2.5	115	55.7	66.0	Alla dimissione
		Terapia medica	115	58.2	68.0	
O'Neill ¹⁸ , 2012	RCT	Impella 2.5	223	80.0	68.0	90 giorni
		IABP	225	81.2	67.0	

IABP, contropulsatore aortico; PCI, rivascolarizzazione coronarica percutanea; RCT, studio controllato randomizzato.

*Pazienti matched.

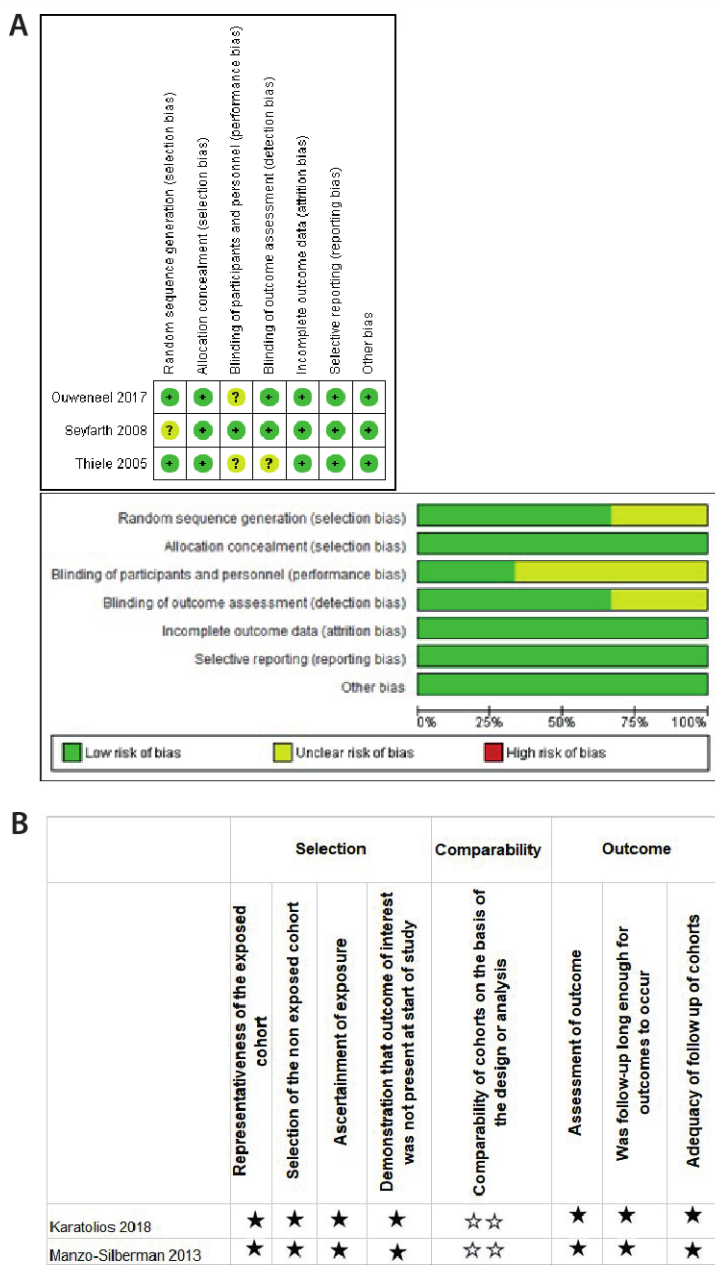


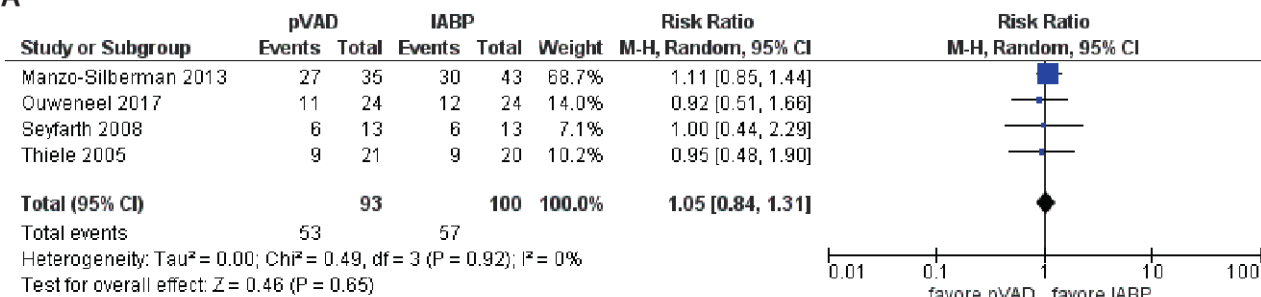
Figura 2. Qualità degli studi inclusi nella metanalisi che hanno confrontato i sistemi percutanei di assistenza ventricolare vs contropulsatore aortico (IABP) o terapia medica in pazienti con shock cardiogeno. (A) Studi controllati randomizzati¹⁵⁻¹⁷. (B) Studi controllati non randomizzati^{13,14}.

sensibilità nelle quali sono stati considerati solo gli RCT¹⁵⁻¹⁷ (Figura 3B) o solo gli studi condotti con Impella 2.5/CP^{14,15,17} (Figura 3C) o solo gli RCT che utilizzavano Impella 2.5/CP^{15,17} (Figura 3D). Il rischio di sanguinamenti maggiori nel gruppo di trattamento con pVAD risulta invece circa 2.5 volte maggiore rispetto al gruppo trattato con IABP (RR 2.49, IC 95% 1.56-3.28; I²=0%) (Figura 4A). Limitando l'analisi agli studi che hanno valutato solo Impella^{14,17}, il risultato della metanalisi rimane a favore dell'IABP (RR 3.16, IC 95% 1.33-7.54) (Figura 4B). Anche considerando i soli RCT^{16,17} il risultato rimane a favore dell'IABP (RR 2.43, IC 95% 1.45-4.08). A causa del limitato

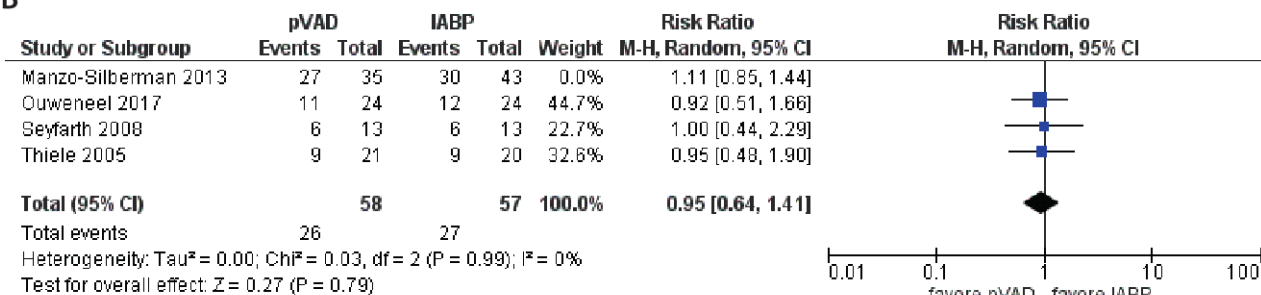
numero di studi inclusi nella metanalisi dei due precedenti esiti, non è stato possibile valutare il bias di pubblicazione.

Gli esiti secondari sono stati valutati in singoli studi, per cui non è stato possibile combinare i risultati in una metanalisi e sono stati riportati in modo descrittivo in Tabella 2. Gli esiti per i quali si evidenzia una differenza statisticamente significativa tra i pVAD e il controllo sono la mortalità intraospedaliera in uno studio controllato non randomizzato¹³, l'indice cardiaco e la variazione della pressione media arteriosa in un RCT¹⁵. La mortalità a 6 mesi differisce in modo statisticamente significativo tra pVAD e controllo in uno studio controllato

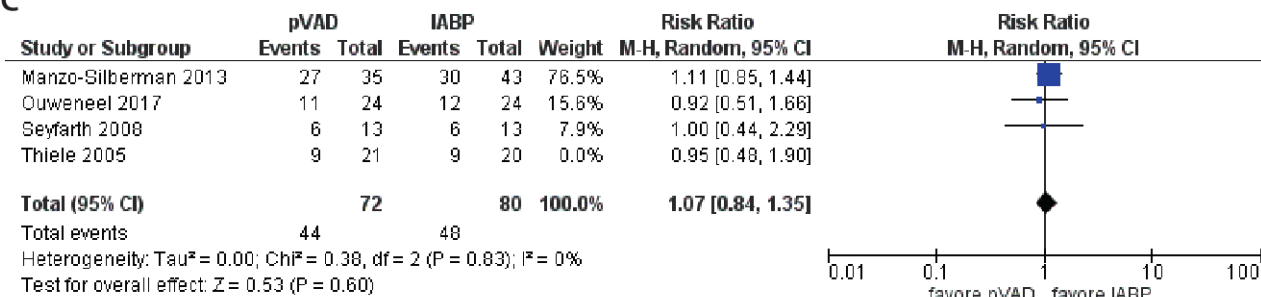
A



B



C



D

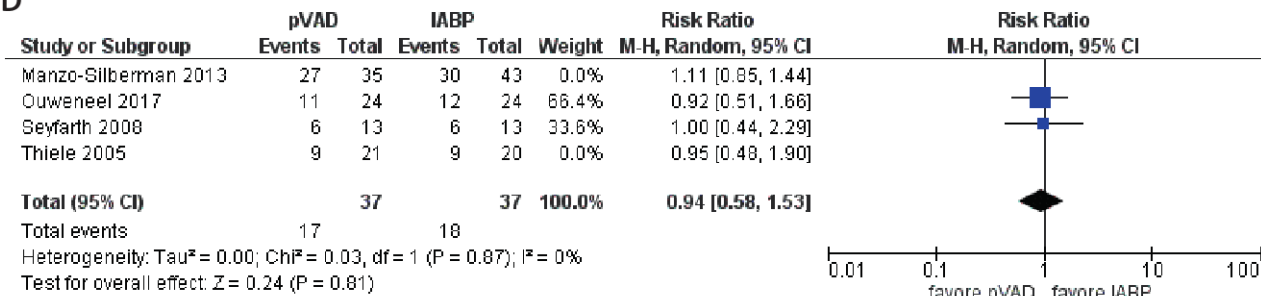


Figura 3. (A) Forest plot della mortalità a 30 giorni¹⁴⁻¹⁷. (B) Mortalità a 30 giorni includendo solo gli studi controllati randomizzati. (C) Mortalità a 30 giorni includendo solo gli studi con Impella 2.5/CP. (D) Mortalità a 30 giorni includendo solo gli studi controllati randomizzati con Impella 2.5/CP. CI, intervallo di confidenza; IABP, contropulsatore aortico; M-H, Mantel-Haenszel; pVAD, sistema percutaneo di assistenza ventricolare.

non randomizzato retrospettivo che tuttavia presenta elevato rischio di bias nella comparabilità tra i due gruppi¹³.

Valutazione dei sistemi percutanei di assistenza ventricolare nel trattamento dei pazienti sottoposti a rivascolarizzazione coronarica percutanea ad alto rischio

Sono stati inclusi 3 studi¹⁸⁻²⁰ di cui un RCT¹⁸ e 2 studi controllati non randomizzati, di cui uno retrospettivo matched¹⁹ e l'altro²⁰ un'analisi comparativa retrospettiva su singolo cen-

tro. Tutti e 3 gli studi hanno valutato Impella 2.5. In 2 studi^{18,20} il trattamento di confronto è l'IABP, nell'altro la pratica standard che consiste in assenza di supporto emodinamico meccanico¹⁹. Il totale dei pazienti inclusi nei 3 studi è 753, dei quali 351 (47%) trattati con Impella 2.5 e 402 (53%) con il controllo. Il 72% e il 73% dei pazienti trattati rispettivamente con Impella 2.5 e con controllo sono maschi. L'età media dei pazienti varia da 62 a 68 anni nel gruppo Impella 2.5 e da 60 a 68 anni nel gruppo di confronto. Il follow-up dell'unico

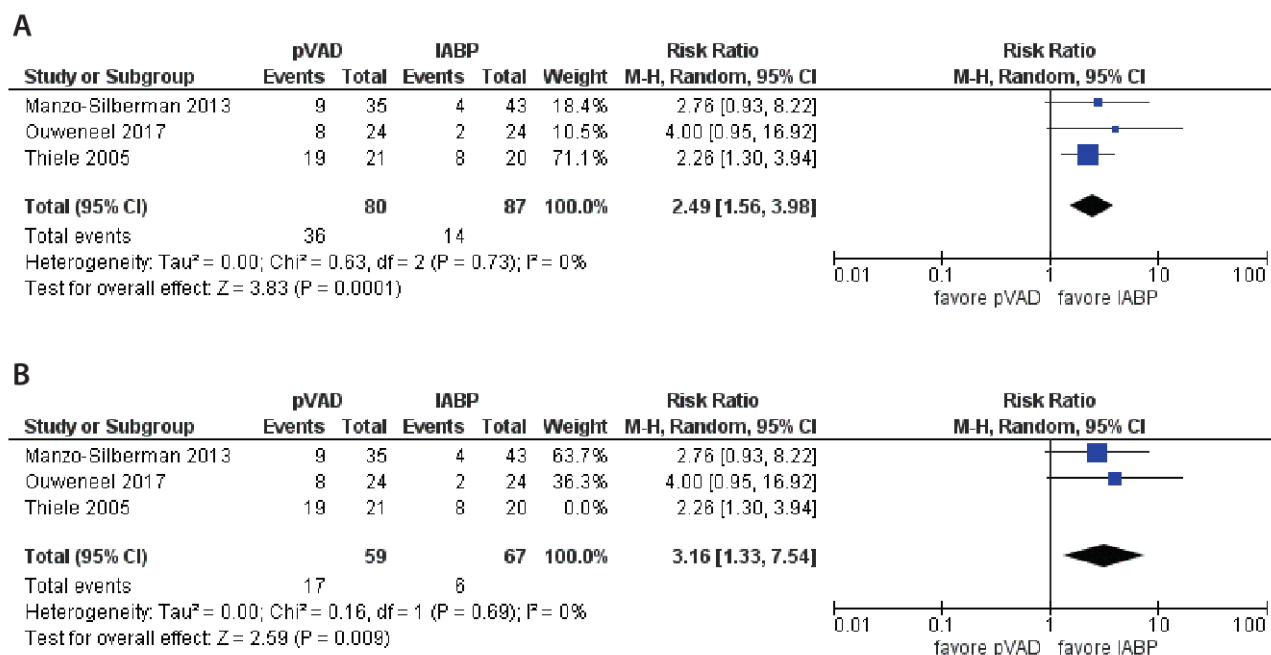


Figura 4. (A) Forest plot dei sanguinamenti maggiori¹⁴⁻¹⁷. (B) Sanguinamenti maggiori includendo solo gli studi con Impella 2.5/CP. CI, intervallo di confidenza; IABP, contropulsatore aortico; M-H, Mantel-Haenszel; pVAD, sistema percutaneo di assistenza ventricolare.

Tabella 2. Utilizzo di sistemi percutanei di assistenza ventricolare (pVAD) temporanea in pazienti con shock cardiogeno: sintesi dei risultati.

Esito	N. e disegno di studio	Misura	pVAD	Controllo	p
Mortalità intraospedaliera	1 non RCT ¹³	n/N (%)	7/20 (35)	16/20 (80)	0.01
Mortalità a 6 mesi	1 RCT ¹⁷	HR (IC 95%)	1.04 (0.47-2.32)		0.92
	1 non RCT ¹³	n/N (%)	8/20 (40)	16/20 (80)	0.02
Disfunzione renale acuta	-	-	-	-	-
Infarto miocardico	1 RCT ¹⁷	n/N (%)	1/24 (4)	2/24 (8)	-
Ictus	1 RCT ¹⁷	n/N (%)	1/24 (4)	1/24 (4)	-
Complicanze vascolari	1 RCT ¹⁷	n/N (%)	1/24 (4)	0/24 (0)	-
Reintervento di rivascularizzazione	1 RCT ¹⁷	n/N (%)	0/24 (0)	3/24 (13)	-
Infezioni	1 non RCT ¹⁴	n/N (%)	0/35 (0)	0/43 (0)	-
Fallimento nel posizionamento del dispositivo	1 RCT ¹⁷	n/N (%)	0/24 (0)	0/24 (0)	-
Ricoveri successivi	1 RCT ¹⁷	n/N (%)	5/24 (21)	1/24 (4)	-
Lattati (mmol/l)	1 RCT ¹⁵	AUC a 48 h	123 ± 87	180 ± 147	0.12
Indice cardiaco (l/min/m ²)	1 RCT ¹⁶	Mediana (IQR)	2.3 (1.9-2.7)	1.7 (1.5-2.1)	0.005
	1 RCT ¹⁵	Δ ± DS a 30 min	0.49 ± 0.46	0.11 ± 0.31	0.02
Pressione arteriosa (mmHg)	1 RCT ¹⁶	Mediana (IQR)	74 (70-84)	67 (62-84)	0.38
	1 RCT ¹⁵	Δ Media ± DS	+9.1 ± 14.0	-8.0 ± 13.1	0.009
Durata del ricovero ospedaliero (giorni)	1 RCT ¹⁷	Mediana (IQR)	16 (3-26)	10 (6-24)	-
	1 non RCT ¹³	Media ± DS	12.15 ± 7.54	13.02 ± 8.1	0.65
Durata del ricovero in terapia intensiva (giorni)	1 RCT ¹⁷	Mediana	7	7	-
	1 non RCT ¹³	Media ± DS	11.19 ± 7.16	10.78 ± 7.34	0.65

Δ, variazione rispetto al basale; AUC, area sotto la curva; DS, deviazione standard; HR, hazard ratio; IC, intervallo di confidenza; IQR, range interquartile; RCT, studio controllato randomizzato.

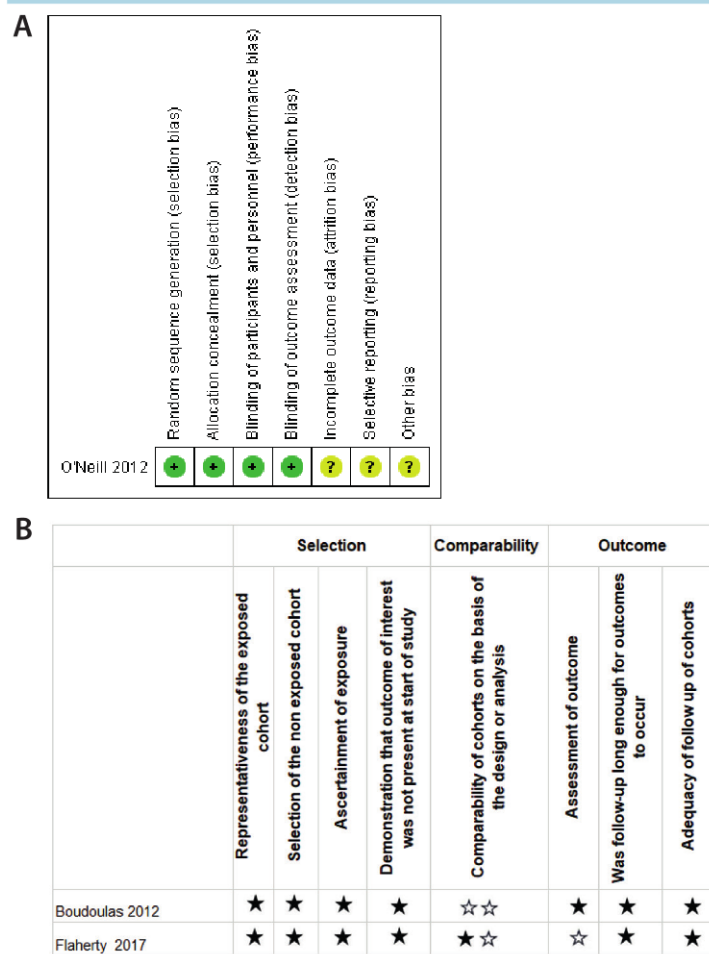


Figura 5. Qualità degli studi inclusi nella metanalisi che hanno confrontato i sistemi percutanei di assistenza ventricolare vs contropulsatore aortico (IABP) o terapia medica in pazienti sottoposti a rivascolarizzazione coronarica percutanea ad alto rischio. (A) Studi controllati randomizzati¹⁸. (B) Studi controllati non randomizzati^{19,20}.

RCT incluso (studio PROTECT II)¹⁸ è di 90 giorni; lo studio di Flaherty et al.¹⁹ rileva solo gli esiti intraospedalieri e quello di Boudoulas et al.²⁰ ha un follow-up di 1 anno (Tabella 1).

Lo studio PROTECT II¹⁸ (RCT multicentrico, condotto dal 2007 al 2010 in 112 centri negli Stati Uniti, in Canada e in Europa) è stato interrotto per futilità dopo l'arruolamento dei primi 452 pazienti rispetto ai 654 pazienti previsti. L'analisi ad interim effettuata sui 452 pazienti aveva evidenziato infatti la mancanza del raggiungimento della differenza del 30% nell'incidenza di eventi avversi maggiori a 30 giorni tra i pazienti trattati con Impella 2.5 rispetto a quelli trattati con IABP, differenza sulla quale lo studio era stato pianificato e dimensionato. La qualità metodologica dello studio risulta buona (Figura 5A). L'analisi intention-to-treat non ha evidenziato differenze statisticamente significative tra Impella 2.5 e IABP nella mortalità per tutte le cause a 30 e a 90 giorni (Impella 2.5 vs IABP, mortalità a 30 giorni: 7.6% vs 5.9%, p=0.473; mortalità a 90 giorni: 12.1% vs 8.7%, p=0.244). L'analisi per-protocol ha prodotto i medesimi risultati.

Lo studio di Boudoulas et al.²⁰ ha analizzato i dati di 75 pazienti (13 trattati con Impella 2.5 e 62 con IABP da ottobre 2008 a novembre 2010). Lo studio presenta un rischio di bias elevato

nella comparabilità dei gruppi (Figura 5B). La mortalità intraospedaliera per tutte le cause non risulta diversa tra i due gruppi (0% Impella 2.5 vs 20.9% IABP, p=0.10). Nonostante la mortalità nel gruppo trattato con IABP risulti molto superiore al gruppo trattato con Impella 2.5, non si raggiunge la significatività statistica a causa della piccola dimensione dello studio. Anche la mortalità per tutte le cause a 1 anno non risulta diversa tra i due gruppi (15.3% con Impella 2.5 vs 25.8% con IABP, p=0.72).

Lo studio di Flaherty et al.¹⁹ (retrospettivo matched su una casistica di 230 pazienti di cui 115 trattati con Impella 2.5 e 115 sottoposti a trattamento standard dal 2011 al 2014) presenta un elevato rischio di bias nella valutazione degli esiti (Figura 5B). Anche in questo caso, la mortalità intraospedaliera per tutte le cause non risulta diversa tra i due gruppi (0% con Impella 2.5 vs 2% con controllo, p=0.156).

A causa dell'eterogeneità degli esiti rilevati nei tre studi, non è stato possibile eseguire la metanalisi.

I risultati degli esiti secondari rilevati negli studi sono riportati in Tabella 3. Gli esiti per i quali si evidenzia una differenza statisticamente significativa a favore dei pVAD sono le complicanze renali e il decremento della potenza cardiaca; risulta invece a favore dell'IABP il tempo di procedura.

Tabella 3. Utilizzo di sistemi percutanei di assistenza ventricolare temporanea (pVAD) in pazienti sottoposti a rivascolarizzazione coronarica percutanea ad alto rischio.

Esito	N. e disegno di studio	Misura	pVAD	Controllo	p
MAE intraospedalieri	1 RCT ¹⁸	n/N (%)	73/225 (32.4)	69 (30.9)	0.733
MAE a 30 giorni	1 RCT ¹⁸	n/N (%)	79/225 (35.1)	89/222 (40.1)	0.277
MAE a 90 giorni	1 RCT ¹⁸	n/N (%)	91/224 (40.6)	108/219 (49.3)	0.066
Complicanze vascolari	1 non RCT ²⁰	n/N (%)	2/13 (15.3)	4/62 (6.4)	0.27
Complicanze vascolari maggiori	1 non RCT ¹⁹	n/N (%)	4/115 (4)	3/115 (3)	0.651
Batteriemia	1 non RCT ²⁰	n/N (%)	0/13 (0)	4/62 (4.7)	1.0
Complicanze renali	1 non RCT ¹⁹	n/N (%)	6/115 (5.2)	32/115 (27.8)	0.001
Potenza cardiaca (W)	1 RCT ¹⁸	Δ media \pm DS	-0.04 \pm 0.24	-0.14 \pm 0.27	0.001
Tempo di procedura (min)	1 non RCT ¹⁹	mediana	149'	123	0.01

A, variazione rispetto al basale; DS, deviazione standard; MAE, eventi avversi maggiori; RCT, studio controllato randomizzato.

I tre studi inclusi non riportano dati sulla durata del ricovero in ospedale, in terapia intensiva, sul numero di ricoveri successivi e sull'incidenza di sanguinamenti maggiori.

DISCUSSIONE

Questa revisione sistematica è stata condotta per sintetizzare le principali evidenze riguardo l'efficacia e la sicurezza di diversi tipi di pVAD, confrontati con IABP o terapia medica, ed utilizzati come supporti emodinamici nel trattamento di pazienti con SC dovuto ad IMA e refrattario alla terapia farmacologica o nella profilassi di pazienti sottoposti a PCI ad alto rischio. I pVAD presi in considerazione sono stati Impella 2.5, Impella CP, TandemHeart, PulseCath iVAC2L e HeartMate PHP. Questi sistemi si differenziano per le modalità di funzionamento e la quantità di flusso ematico che riescono a fornire (da 1 a 5 l/min).

Sono stati complessivamente inclusi 8 studi, 4 RCT e 4 studi controllati non randomizzati nei quali sono stati utilizzati i dispositivi Impella 2.5, Impella CP e TandemHeart. Gli studi inclusi hanno riportato risultati promettenti per i pVAD rispetto al controllo relativamente agli esiti emodinamici e procedurali. Tuttavia, i risultati della metanalisi hanno mostrato che i pVAD, rispetto al controllo, non sono associati ad un significativo beneficio in termini di sopravvivenza. Inoltre, i pazienti trattati con pVAD presentano un rischio circa doppio di sanguinamenti maggiori.

Nell'ambito del trattamento dello SC da IMA, le attuali linee guida europee non raccomandano l'utilizzo routinario di IABP e forniscono raccomandazioni deboli in merito all'utilizzo di sistemi di supporto emodinamico di tipo meccanico, limitatamente a un breve periodo di tempo e su pazienti selezionati in relazione ad età, comorbidità e aspettativa di vita^{21,22}. Nella nostra valutazione, 5 studi (3 RCT e 2 studi controllati non randomizzati) hanno valutato i pVAD (Impella e TandemHeart) in pazienti con SC da IMA. Il miglioramento dei parametri emodinamici (indice cardiaco, variazione della pressione arteriosa media) nei pazienti trattati con pVAD non si è tradotto però in un miglioramento della mortalità a 30 giorni (RR 1.05, IC 95% 0.8-1.3). Inoltre, i pazienti trattati con pVAD tendono ad avere un rischio di sanguinamenti maggiori 2 volte più alto rispetto ai pazienti trattati con IABP. I risulta-

ti della nostra metanalisi concordano con quelli riportati in precedenti revisioni sistematiche²³⁻²⁵. In particolare, i risultati metanalitici della revisione di Rios et al.²⁵ (inclusi 5 RCT e uno studio controllato non randomizzato sia su pazienti con SC da IMA che sottoposti a PCI ad alto rischio) non hanno mostrato differenze statisticamente significative tra pVAD e IABP relativamente alla mortalità per tutte le cause sia a breve termine (6 mesi) (RR 1.09, IC 95% 0.79-1.52; p=0.59) sia a lungo termine (12 mesi) (RR 1.00, IC 95% 0.57-1.76; p=1.00). Analogamente, nella revisione di Thiele et al.²⁴ che ha valutato solo la popolazione con SC, per la mortalità a 30 giorni non risulta una differenza statisticamente significativa tra i pVAD e il controllo (RR 1.01, IC 95% 0.70-1.44, p=0.98, I²=0%). Rispetto a quest'ultima revisione, il presente lavoro valuta l'impiego dei pVAD anche in pazienti sottoposti a PCI ad alto rischio, fornendo ulteriori evidenze su questa popolazione.

Per quanto riguarda la PCI ad alto rischio non esiste una definizione standardizzata. Ad oggi si fa principalmente riferimento a una revisione di Myat et al.²⁶ dove vengono riportati una serie di criteri clinici, anatomici ed emodinamici che conferiscono l'alto rischio. Nella nostra revisione abbiamo incluso 3 studi che valutavano i pVAD (Impella 2.5) in profilassi dei pazienti sottoposti a PCI ad alto rischio. Gli studi inclusi riportano un miglioramento dei parametri procedurali o emodinamici con l'utilizzo dei pVAD tuttavia non accompagnato da un miglioramento dei parametri clinicamente rilevanti. Un RCT¹⁸, interrotto per futilità, non riporta differenze in termini di mortalità a 30 e 90 giorni tra i pazienti trattati con Impella e quelli trattati con IABP. Gli altri 2 studi controllati^{18,19} non riportano differenze tra i pazienti trattati con pVAD e i controlli per la mortalità intraospedaliera per tutte le cause. Precedenti revisioni sistematiche confermano gli stessi risultati^{8,25,27}.

Negli interventi di PCI ad alto rischio le linee guida ACCF/AHA/SCAI riportano come ragionevole l'utilizzo di sistemi di supporto emodinamico nei pazienti sottoposti a PCI ad alto rischio solo se accuratamente selezionati²⁸.

La nostra revisione sistematica sintetizza le principali evidenze riguardo l'utilizzo comparativo dei pVAD in pazienti con SC da IMA o in profilassi in pazienti sottoposti a PCI ad alto rischio rispetto a IABP o terapia medica. I principali limiti da tenere in considerazione nella lettura dei risultati sono: 1) il numero limitato di studi che sono stati inclusi, di cui la metà sono studi controllati non randomizzati, per cui soggetti

a possibili bias; 2) il ridotto numero di pazienti arruolati in ciascuno studio, e quindi sottodimensionati per rilevare importanti differenze negli esiti clinici rilevanti; 3) a causa dell'insufficienza di dati degli studi che valutavano i pVAD in profilassi nei pazienti sottoposti a PCI ad alto rischio, non è stato possibile combinare i dati in una metanalisi.

In conclusione, le evidenze attualmente disponibili sui pVAD temporanea sono limitate e mostrano che nei pazienti con SC da IMA o sottoposti a PCI ad alto rischio il trattamento con Impella e/o TandemHeart non riduce il tasso di mortalità a 30 giorni rispetto ai controlli e, nei pazienti con SC da IMA, sembra essere associato ad una maggiore incidenza di sanguinamenti maggiori.

RIASSUNTO

Razionale. I sistemi percutanei di assistenza ventricolare (pVAD) temporanea sono utilizzati nello shock cardiogeno (SC) dovuto a infarto miocardico acuto (IMA) e come supporto negli interventi di rivascolarizzazione coronarica percutanea (PCI) ad alto rischio. Lo SC è una condizione clinica caratterizzata da inadeguata perfusione tissutale dovuta a disfunzione cardiaca e per l'80% dei casi è causato da IMA con insufficienza ventricolare sinistra. Lo SC è responsabile di circa il 50% delle morti per infarto del miocardio. Solitamente, gli interventi di PCI non richiedono un supporto emodinamico che tuttavia potrebbe rendersi necessario quando l'intervento viene definito ad alto rischio (per caratteristiche della lesione, del paziente o delle condizioni emodinamiche in cui si trova al momento dell'intervento). I pVAD attualmente disponibili in Europa sono Impella 2.5, Impella CP, HeartMate PHP, TandemHeart, PulseCath iVAC2L. Lo scopo di questa revisione sistematica è quello di valutarne efficacia e sicurezza nei pazienti con SC da IMA refrattari alla terapia farmacologica o in profilassi negli interventi di PCI ad alto rischio.

BIBLIOGRAFIA

- Hochman J, Reventovich A. Prognosis and treatment of cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. UpToDate 2018. <https://www.uptodate.com/contents/prognosis-and-treatment-of-cardiogenic-shock-complicating-acute-myocardial-infarction#H42> [accessed December 27, 2019].
- Thiele H, Ohman EM, Desch S, Eitel I, de Waha S. Management of cardiogenic shock. *Eur Heart J* 2015;36:1223-30.
- Valente S, Marini M, Battistoni I, et al. Lo shock cardiogeno è una malattia rara che necessita di una rete dedicata. *G Ital Cardiol* 2017;18:719-26.
- Goldberg RJ, Spencer FA, Gore JM, Lessard D, Yarzebski J. Thirty-year trends (1975 to 2005) in the magnitude of, management of, and hospital death rates associated with cardiogenic shock in patients with acute myocardial infarction: a population-based perspective. *Circulation* 2009;119:1211-9.
- Jeger RV, Radovanovic D, Hunziker PR, et al. Ten-year trends in the incidence and treatment of cardiogenic shock. *Ann Intern Med* 2008;149:618-26.
- Aissaoui N, Puymirat E, Tabone X, et

- al. Improved outcome of cardiogenic shock at the acute stage of myocardial infarction: a report from the USIK 1995, USIC 2000, and FAST-MI French nationwide registries. *Eur Heart J* 2012;33:2535-43.
- National Institute for Health and Care Excellence. Percutaneous insertion of a temporary heart pump for left ventricular haemodynamic support in high-risk percutaneous coronary interventions. Inter-ventional procedures guidance [IPG633]. November 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/IPG633> [accessed December 27, 2019].
- Ait Ichou J, Larivee N, Eisenberg MJ, Suissa K, Filion KB. The effectiveness and safety of the Impella ventricular assist device for high-risk percutaneous coronary interventions: a systematic review. *Catheter Cardiovasc Interv* 2018;91:1250-60.
- Health Evidence Review Commission (HERC), Oregon Health Authority. Coverage Guidance: Temporary Percutaneous Mechanical Circulatory Support with Impella Devices. January 2019. <https://www.oregon.gov/oha/HPA/DSI-HERC/Evidence-BasedReports/CG-Impella-Draft.pdf> [accessed December 27, 2019].
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting

Materiali e metodi. La ricerca sistematica della letteratura scientifica è stata condotta a settembre 2018 interrogando i seguenti database elettronici: PubMed, Embase e PubMed CENTRAL. Sono stati inclusi solo studi controllati, sia randomizzati (RCT) che osservazionali, che confrontassero i pVAD con il contropulsatore aortico (IABP) o la terapia medica in pazienti con SC da IMA o sottoposti a PCI ad alto rischio. I revisori hanno valutato in modo indipendente l'eleggibilità, l'inclusione e la qualità metodologica degli studi inclusi. Quando possibile, i risultati degli studi sono stati combinati in una meta-analisi per calcolare il rischio relativo (RR) e il relativo intervallo di confidenza (IC) al 95%, utilizzando un modello statistico ad effetti random.

Risultati. Complessivamente, sono stati inclusi nella revisione sistematica 8 studi. Per quanto riguarda i pazienti con SC da IMA, valutati in 3 RCT e 2 studi controllati non randomizzati, non è stata rilevata alcuna differenza statisticamente significativa tra pVAD e il gruppo di controllo relativamente alla mortalità a 30 giorni (RR 1.05, IC 95% 0.84-1.31). Il rischio di sanguinamenti maggiori, invece, nei pazienti trattati con i pVAD è risultato di circa 2 volte superiore rispetto a quello dei pazienti trattati con IABP. Tre studi hanno valutato i pVAD in pazienti sottoposti a PCI ad alto rischio. La scarsità dei dati non ha reso possibile combinare i risultati degli studi in una metanalisi. Un RCT non ha riportato differenze in termini di mortalità a 30 e 90 giorni tra i pazienti randomizzati a Impella o a IABP. Due studi controllati non randomizzati non hanno riportato differenze significative in termini di mortalità intraospedaliera per tutte le cause tra i due gruppi a confronto.

Conclusioni. I risultati della revisione sistematica non suggeriscono un vantaggio clinico, in termini di efficacia e sicurezza, dei pVAD rispetto al controllo (IABP e terapia medica) nel trattamento dei pazienti con SC da IMA o sottoposti a PCI ad alto rischio.

Parole chiave. Revisione sistematica; Rivascolarizzazione coronarica percutanea; Shock cardiogeno; Sistemi percutanei di assistenza ventricolare temporanea.

systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ* 2009;339:b2700.

- Higgins JP, Thomas J, Chandler J, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.0 (updated July 2019). Cochrane, 2019. www.training.cochrane.org/handbook [accessed December 27, 2019].
- Wells G, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of non randomised studies in meta-analyses. Ottawa: Ottawa Hospital Research Institute. www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp [accessed December 27, 2019].
- Karatolios K, Chatzis G, Markus B, et al. Impella support compared to medical treatment for post-cardiac arrest shock after out of hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2018;126:104-10.
- Manzo-Silberman S, Fichet J, Mathonnet A, et al. Percutaneous left ventricular assistance in post cardiac arrest shock: comparison of intra-aortic blood pump and IMPELLA Recover LP2.5. *Resuscitation* 2013;84:609-15.
- Seyfarth M, Sibbing D, Bauer I, et al. A randomized clinical trial to evaluate the

safety and efficacy of a percutaneous left ventricular assist device versus intra-aortic balloon pumping for treatment of cardiogenic shock caused by myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1584-8.

16. Thiele H, Sick P, Boudriot E, et al. Randomized comparison of intra-aortic balloon support with a percutaneous left ventricular assist device in patients with revascularized acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Eur Heart J* 2005;26:1276-83.

17. Ouweneel D, Eriksen E, Sjauw K, et al. Percutaneous mechanical circulatory support versus intra-aortic balloon pump in cardiogenic shock after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:278-87.

18. O'Neill W, Kleiman N, Moses J, et al. A prospective, randomized clinical trial of hemodynamic support with Impella 2.5 versus intra-aortic balloon pump in patients undergoing high-risk percutaneous coronary intervention: the PROTECT II study. *Circulation* 2012;126:1717-27.

19. Flaherty MP, Pant S, Patel SV, et al. Hemodynamic support with a microaxial percutaneous left ventricular assist device (Impella) protects against acute kidney injury in patients undergoing high-risk percutaneous coronary intervention. *Circ Res* 2017;120:692-700.

20. Boudoulas KD, Pederzoli A, Saini U, et al. Comparison of Impella and intra-aortic balloon pump in high-risk percutaneous coronary intervention: vascular complications and incidence of bleeding. *Acute Card Care* 2012;14:120-4.

21. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129-200.

22. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:e78-140.

23. Cheng JM, den Uil CA, Hoeks SE, et al. Percutaneous left ventricular assist devices vs. intra-aortic balloon pump counterpulsation for treatment of cardiogenic shock: a meta-analysis of controlled trials. *Eur Heart J* 2009;30:2102-8.

24. Thiele H, Jobs A, Ouweneel DM, et al. Percutaneous short-term active me-

chanical support devices in cardiogenic shock: a systematic review and collaborative meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2017;38:3523-31.

25. Rios SA, Bravo CA, Weinreich M, et al. Meta-analysis and trial sequential analysis comparing percutaneous ventricular assist devices versus intra-aortic balloon pump during high-risk percutaneous coronary intervention or cardiogenic shock. *Am J Cardiol* 2018;22:1330-8.

26. Myat A, Patel N, Tehrani S, Banning A, Redwood S, Bhatt D. Percutaneous circulatory assist devices for high-risk coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8:229-44.

27. Briasoulis A, Telila T, Palla M, et al. Meta-analysis of usefulness of percutaneous left ventricular assist devices for high-risk percutaneous coronary interventions. *Am J Cardiol* 2016;118:369-75.

28. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation* 2011;124:2574-609.