- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.81 Wed, 09 Sep 2026, 03:07:31

Rassegna bibliografica ragionata

I risultati dei trial randomizzati: il tramonto dello stenting carotideo?

Risultati a 30 giorni dello SPACE (angioplastica + stent carotideo con protezione cerebrale versus endoarterectomia carotidea in pazienti sintomatici): un trial randomizzato di non inferiorità

SPACE Collaborative Group; Ringleb PA, Allenberg J, Bruckmann H, Eckstein HH, Fraedrich G, Hartmann M, hennerici M, Jansen O, Klein G, Kunze A, Marx P, Niederkorn K, Schmiedt W, Solymosi L, Stingele R, Zeumer H, Hacke M. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. Lancet 2006; 368: 1239-47.

PREMESSA. L'endoarterectomia carotidea è efficace nella prevenzione dell'ictus in pazienti con stenosi carotidea severa sintomatica; lo stenting carotideo è stato largamente usato come trattamento alternativo. Poiché l'equivalenza o la superiorità tra i due trattamenti non è stata dimostrata in maniera convincente, lo scopo del presente studio è stato quello di confrontarli.
METODI. 1200 pazienti con stenosi carotidea sintomatica (≤180 giorni) per attacco ischemico transitorio o ictus moderato (scala di Rankin modificata ≤3) sono stati assegnati in maniera randomizzata a stenting carotideo (n = 605) o endoarterectomia carotidea (n = 595). L'endpoint primario è stato l'ictus omolaterale e la morte avvenuti dal momento della randomizzazione fino a 30 giorni dopo la procedura. Sulla base di un tasso di eventi previsto pari al 5%, è stato accettato il 2.5% come limite di non inferiorità. Le analisi sono state condotte sulla base della *intention-to-treat*. Il trial è stato registrato presso il Current Controlled Trial con il numero standard internazionale di trial randomizzato controllato ISRCTN57874028.
RISULTATI. 1183 pazienti sono stati inclusi nell'analisi. Il tasso di morte o ictus ischemico omolaterale periprocedura è stato del 6.84% nello stenting carotideo e del 6.34% nell'endoarterectomia carotidea (differenza assoluta 0.51%, intervallo di confidenza 90% -1.89/2.91) con valore di significatività per la non inferiorità pari a 0.09.
CONCLUSIONI. Lo SPACE ha fallito nel dimostrare la non inferiorità dello stenting carotideo nei confronti dell'endoarterectomia carotidea sulla base delle complicanze periprocedurali. I risultati di questo trial a breve termine non giustificano l'uso generalizzato dello stenting carotideo per il trattamento delle stenosi carotidee. Sono attesi i risultati a 6 e 24 mesi.

Endoarterectomia versus stenting in pazienti con stenosi carotidea sintomatica severa (EVA-3S)

Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, Branchereau A, Moulin T, Becquemin JP, Larrue V, Lievre M, Leys D, Bonneville JF, Watelet J, Pruvo JP, Albucher JF, Viguier A, Piquet P, Garnier P, Viader F, Touze E, Giroud M, Hosseini H, Pillet JC, Favrole P, Neau JP, Ducrocq X, for the EVA-3S Investigators. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. N Engl J Med 2006; 355: 1660-71.

PREMESSA. Lo stenting carotideo è una procedura meno invasiva dell'endoarterectomia carotidea, ma non è chiaro se sia sicura in pazienti con stenosi carotidea sintomatica.
METODI. Abbiamo condotto uno studio randomizzato, multicentrico, di non inferiorità per confrontare lo stenting carotideo con l'endoarterectomia carotidea in pazienti con stenosi carotidea sintomatica ≥60%. L'endpoint primario è stata l'incidenza di ictus o morte a 30 giorni.
RISULTATI. Il trial è stato interrotto prematuramente dopo l'inclusione di 527 pazienti sia per motivi di sicurezza che di futilità. L'incidenza a 30 giorni di ictus o morte è stata del 3.9% dopo endoarterectomia carotidea (intervallo di confidenza [IC] 95% 2.0-7.2) e del 9.6% dopo stenting carotideo (IC 95% 6.4-14.0); il rischio relativo di ictus o morte dello stenting carotideo a confronto con l'endoarterectomia carotidea è stato 2.5 (IC 95% 1.2-5.1). L'incidenza a 30 giorni di ictus disabilitante o morte è stata 1.5% dopo endoarterectomia carotidea (IC 95% 0.5-4.2) e 3.4% dopo stenting carotideo (IC 95% 1.7-6.7); il rischio relativo è stato del 2.2% (IC 95% 0.7-7.2). A 6 mesi l'incidenza di ictus o morte è stata del 6.1% dopo endoarterectomia carotidea e dell'11.7% dopo stenting carotideo (p = 0.002). Ci sono state più complicanze locali dopo stenting carotideo e più complicanze sistemiche (soprattutto polmonari) dopo endoarterectomia carotidea, ma le differenze non sono risultate statisticamente significative. L'incidenza di lesioni dei nervi cranici è stata più comune dopo endoarterectomia carotidea.
CONCLUSIONI. In questo studio su pazienti con stenosi carotidea sintomatica ≥60%, il tasso di ictus o morte ad 1 e 6 mesi è stato più basso con l'endoarterectomia carotidea che con lo stenting.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.81 Wed, 09 Sep 2026, 03:07:31

Commento

La crescente diffusione dello stenting carotideo negli ultimi 10 anni è stata sostenuta da numerosi studi mono- e multicentrici, che riportavano risultati comparabili o addirittura superiori all'endoarterectomia carotidea[1-3]. Tali studi erano però o esperienze monocentriche spesso retrospettive, o registri multicentrici non controllati, o addirittura studi sponsorizzati da industrie produttrici di dispositivi utilizzati per le procedure: tutti, quindi, esprimevano un basso di livello di evidenza clinica. Dall'altra parte i pochi studi randomizzati presentavano risultati non generalizzabili per vari motivi: erano disegnati in periodi nei quali la tecnologia dei materiali e la tecnica di intervento erano estremamente diverse dalle attuali[4-7] o includevano categorie estremamente eterogenee di pazienti, ad esempio sintomatici e asintomatici assieme o pazienti cosiddetti ad alto rischio[8] producendo risultati contraddittori e non riproducibili nell'attuale pratica clinica.

Grande attesa vi era quindi per la pubblicazione dei risultati di questi due studi randomizzati (SPACE ed EVA-3S) che confrontavano l'endoarterectomia carotidea e lo stenting carotideo in pazienti sintomatici. Tali trial erano progettati e attuati dopo gli anni '90, quando cioè la tecnologia di intervento, grazie all'uso di materiali dedicati, come stent carotidei e palloni a rapido scambio, all'uso routinario dello stent e dei sistemi di protezione cerebrale, poteva considerarsi matura.

Lo SPACE ha randomizzato 1200 dei 1900 pazienti previsti: la sospensione dello studio è stata giustificata dal fatto che per raggiungere risultati statisticamente significativi bisognava raddoppiare il numero dei pazienti reclutati, che il reclutamento stesso procedeva lentamente e che erano venuti a mancare i fondi necessari per la continuazione dello studio. I risultati non hanno mostrato differenze significative tra i due gruppi. Il rischio di ictus ipsilaterale e morte era del 6.84% per lo stenting carotideo e 6.34% per l'endoarterectomia carotidea, con una differenza tra i due bracci dello 0.51% (IC 90% -1.89/2.91), insufficiente a dichiarare la non inferiorità dello stenting carotideo verso la chirurgia. Anche se il rischio collegato alle due procedure non era significativamente diverso, l'analisi dei risultati consentiva agli autori di concludere che comunque vi era un trend netto a favore dell'endoarterectomia carotidea.

L'EVA-3S, già precocemente sospeso per motivi di sicurezza dopo aver mostrato un rischio di ictus eccessivo nello stenting carotideo eseguito senza mezzi di protezione cerebrale e successivamente ripreso, è stato definitivamente interrotto dopo aver randomizzato soltanto 527 pazienti per la differenza statisticamente significativa a favore dell'endoarterectomia carotidea (rischio di ictus e morte a 30 giorni 9.6 vs 3.9%) rilevata ad un'analisi ad *interim*.

I risultati di questi due studi possono dunque far considerare definitivamente risolto l'interrogativo se la chirurgia cosiddetta tradizionale sia superiore allo stenting, almeno nei pazienti con stenosi carotidea sintomatica?

In realtà ad una analisi approfondita sorgono alcuni aspetti criticabili:

1) entrambi gli studi hanno reclutato un numero di pazienti inferiore a quello previsto, e questo, almeno per lo SPACE, ha impedito di raggiungere una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi, ma ha dimostrato solo un "trend" a favore dell'endoarterectomia carotidea;

2) nello SPACE solo nel 27% dei pazienti è stato usato un sistema di protezione cerebrale, e anche se l'analisi dei sottogruppi (sistema di protezione sì vs sistema di protezione no) non ha mostrato differenze nei risultati, l'analisi per sottogruppi è sempre esposta ad elevato rischio di *bias*, se non altro per la notevole discrepanza del campione. Per quanto riguarda l'EVA-3S i sistemi di protezione cerebrale non sono stati usati nel primo periodo e ciò ha causato una incidenza molto elevata di complicanze a tal punto da obbligare ad una temporanea sospensione dello studio e ha indubbiamente pesato sui risultati finali;

3) l'esperienza necessaria ai Centri per partecipare ai due studi era di 25 stenting carotidei per lo SPACE e di 12 per l'EVA-3S, con la possibilità per i Centri con esperienza minore di reclutare pazienti sotto il controllo di un *proctor* (con un'esperienza di sole 12 procedure!). Questi numeri, soprattutto per l'EVA-3S sono nettamente inferiori a quelli accettati da numerosi lavori o linee guida[9-11], che indicano come una corretta curva di apprendimento è indispensabile per raggiungere standard di risultati accettabili. Essi senz'altro spiegano l'elevato tasso di complicanze nell'EVA-3S, molto lontano dagli standard sopracitati e di fatto sovrapponibili a quelli del CAVATAS[5], studio pubblicato 5 anni fa, con materiali non dedicati, con saltuario uso dello stent e mai di protezione cerebrale.

Possiamo dunque affermare che in questo caso gli studi randomizzati non rappresentano il miglior livello di evidenza clinica? E che questa deve essere basata sui dati molto più ottimistici di studi prospettici mono- e multicentrici, con audit esterno, ma non controllati e randomizzati?

In realtà i due studi evidenziano una serie di problemi irrisolti sia in campo metodologico che collegati al tipo di procedura.

È indubbiamente molto difficile condurre un trial randomizzato di tipo chirurgico: mancanza di trattamento in cieco, difficoltà per i pazienti di partecipare (è diverso sapere di assumere un nuovo farmaco vs un placebo, che sapere di essere sottoposti o meno ad una procedura chirurgica), difficoltà di definire i criteri minimi di idoneità allo studio di un Centro (la tecnica chirurgica o interventistica è strettamente dipendente dall'esperienza precedente dell'operatore e dalle sue attitudini, un farmaco è sempre lo stesso!), il rapido progresso tecnologico dei materiali che può rendere "datata" un metodica dopo pochissimi anni, sono tutti fattori che in-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.81 Wed, 09 Sep 2026, 03:07:31

troducono potenziali *bias* nel disegno e nella conduzione dello studio, ed espongono a possibili condizionamenti sia in un senso (pressioni commerciali da parte delle aziende che possono sospendere un finanziamento, se il risultato non è "positivo"), che in un altro (pressioni di *lobbies* professionali, come quelle chirurgiche, interessate a un risultato "negativo").

L'obiezione che a questo punto viene dai sostenitori di questi trial è che essi riflettono il mondo reale, e che non si può accettare uno studio concepito in modo "elitaristico" in cui solo Centri di eccellenza possano partecipare. In realtà gli studi randomizzati sull'endoarterectomia carotidea, come il NASCET[12] e l'ECST[13] e più ancora l'ACST[14], sono stati condotti dopo molti decenni che tale tecnica fosse largamente diffusa e standardizzata; al contrario, la tecnica dello stenting carotideo è molto più giovane, la tecnologia è ancora in evoluzione e il disegno di uno studio randomizzato non può prescindere da parametri standard di training e di risultato riportati nella letteratura.

Comunque i due studi hanno portato un notevole contributo alle nostre conoscenze; infatti ci consentono di poter affermare che:

• lo stenting carotideo non può essere ancora considerato una metodica diffusamente generalizzabile, e non può prescindere da un training adeguato coinvolgente un'esperienza nettamente più ampia di quella ritenuta sufficiente quando i due studi sono stati progettati;

• la tecnologia stessa non è ancora standardizzata, probabilmente diversi sistemi di protezione e diversi disegni di stent devono essere usati in differenti situazioni cliniche del paziente e di morfologia del vaso da trattare;

• esiste senza dubbio un gruppo di pazienti, probabilmente quelli particolarmente instabili da un punto di vista neurologico, nei quali l'endoarterectomia carotidea conserva e conserverà il suo ruolo.

Quando e quanti di questi problemi potranno essere risolti, lo sapremo solo dopo la conclusione dei due trial sui pazienti sintomatici ancora in corso (ICSS e CREST), o su quelli sui pazienti asintomatici in fase di avvio (ACST-2).

Per adesso possiamo solo concludere che SPACE ed EVA-3S non hanno ancora chiarito quale delle due metodiche sia la migliore, e che lo stenting carotideo va riservato solo a Centri con adeguata esperienza, sia in termini di tecnica che di selezione del paziente, e con possibilità di offrire entrambe le opzioni terapeutiche a seconda delle caratteristiche cliniche e morfologiche del paziente stesso, e che infine ogni procedura va eseguita con meticoloso audit esterno sulle complicanze.

Piergiorgio Cao, Paola De Rango, Gianbattista Parlani
S.C. di Chirurgia Vascolare ed Endovascolare
Università degli Studi
Ospedale S. Maria della Misericordia
Perugia

Bibliografia

1. Roubin GS, New G, Iyer SS, et al. Immediate and late clinical outcomes of carotid artery stenting in patients with symptomatic and asymptomatic carotid artery stenosis: a 5-year prospective analysis. Circulation 2001; 103: 532-7.
2. Al-Mubarak N, Colombo A, Gaines PA, et al. Multicenter evaluation of carotid artery stenting with a filter protection system. J Am Coll Cardiol 2002; 39: 841-6.
3. Cao P, De Rango P, Verzini F, Maselli A, Norgiolini L, Giordano G. Outcome of carotid stenting versus endarterectomy: a case-control study. Stroke 2006; 37: 1221-6.
4. Alberts MJ. Results of a multicenter prospective randomized trial of carotid artery stenting vs carotid endarterectomy. (abstr) Stroke 2001; 32: 325.
5. CAVATAS Investigators. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial. Lancet 2001; 357: 1729-37.
6. Brooks WH, McClure RR, Jones MR, Coleman TC, Breathitt L. Carotid angioplasty and stenting versus carotid endarterectomy: a randomized trial in a community hospital. J Am Coll Cardiol 2001; 38: 1589-95.
7. Naylor AR, Bolia A, Abbott RJ, et al. Randomized study of carotid angioplasty and stenting versus carotid endarterectomy: a stopped trial. J Vasc Surg 1998; 28: 326-34.
8. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, et al, for the Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy Investigators. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. N Engl J Med 2004; 351: 1493-501.
9. Verzini F, Cao P, De Rango P, et al. Appropriateness of learning curve for carotid artery stenting: an analysis of periprocedural complications. J Vasc Surg 2006; 44: 1205-11.
10. Cremonesi A, Setacci C, Bignamini A, et al. Carotid artery stenting: first consensus document of the ICCS-SPREAD Joint Committee. Stroke 2006; 37: 2400-9.
11. Roubin GS, Iyer S, Halkin A, Vitek J, Brennan C. Realizing the potential of carotid artery stenting: proposed paradigms for patient selection and procedural technique. Circulation 2006; 113: 2021-30.
12. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. N Engl J Med 1991; 325: 445-53.
13. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). Lancet 1998; 351: 1379-87.
14. Halliday A, Mansfield A, Marro J, et al, for the MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. Lancet 2004; 363: 1491-502.