



Università degli Studi di Firenze

Scuola di Dottorato di Ricerca in Neuroscienze di base ed
applicate

Direttore Prof. Renato Corradetti

Dottorato di Ricerca in Neuroscienze (XXII ciclo)

Coordinatore Prof. Luca Massacesi

TESI DOTTORATO

**Trattamento dell'ictus ischemico acuto:
revisione della letteratura e dati da una serie
clinica di 241 pazienti**

Tutor
Prof. Domenico Inzitari

Dottoranda
Dr.ssa Mascia Nesi

Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche

Anno accademico 2009-2010

INDICE

INTRODUZIONE	3
REVISIONE DELLA LETTERATURA	6
Trombolisi sistemica	6
Trombolisi intra-arteriosa.....	16
Terapia combinata	251
TROMBOLISI NELLA PRATICA CLINICA.....	295
Obiettivi dello studio	339
Materiali e metodi	30
Risultati.....	37
Discussione.....	Errore. Il segnalibro non è definito.
Conclusioni	Errore. Il segnalibro non è definito.2
TERAPIA TROMBOLITICA NELL'ICTUS LIEVE.....	53
Razionale.....	533
Obiettivi dello studio	54
Materiali e metodi	55
Risultati.....	56
Discussione.....	61
Conclusioni.....	63
TERAPIA TROMBOLITICA NELL'ICTUS DA DISSEZIONE.....	63
Razionale.....	64

Obiettivi dello studio	69
Materiali e metodi	70
Risultati.....	72
Discussione.....	78
APPENDICE.....	80
BIBLIOGRAFIA.....	83

PREFAZIONE

Durante il corso dei tre anni di dottorato il principale interesse delle mie attività cliniche e di ricerca è stato rivolto ai trattamenti della fase acuta dell'ictus. Ho avuto l'opportunità di crescere e formarmi all'interno di un'equipe neuro vascolare coordinata dal Prof. Inzitari (mio tutor per il dottorato) nel contesto di una moderna ed efficiente Unità di Cura dell'Ictus (Stroke Unit). Questo mi ha permesso di partecipare a riunioni formali di discussione e approfondimento di casi di pazienti con ictus acuto alla luce delle crescenti evidenze ed esperienze nelle terapie della fase acuta. Le procedure infatti atte a ristabilire il flusso nell'area ischemica entro le prime ore dall'esordio con farmaci trombolitici o manovre di disostruzione meccanica intraarteriosa richiedono una expertise ed un team, con pernio la Stroke Unit, capace di monitorare e gestire al meglio le terapie della fase iperacuta e la delicata fase subacuta.

La terapia trombolitica nell'ictus ischemico acuto è stata approvata in Italia nel 2004 condizionata dall'inserimento dei dati in un registro di sorveglianza europeo (SITS-MOST). L'obiettivo principale dello studio era stabilire se una volta trasferita la terapia trombolitica dal contesto dei trials clinici alla realtà quotidiana vi fosse un maggior rischio di complicanze soprattutto emorragiche legate al trattamento tali da richiedere una revisione dell'indicazione all'utilizzo. Fin dal 2004 ho partecipato, insieme alla drssa Patrizia Nencini, allo studio osservazionale europeo SITS-MOST, con una registrazione prospettica dei dati clinici, radiologi dei pazienti sottoposti a trombolisi sistemica con tPA nelle varie fasi di ricovero e di followup con visite frontali o laddove impossibilitate con contatti telefonici, come previsto dallo studio stesso.

La terapia trombolitica, anche dopo i risultati incoraggianti dello studio SITS_MOST pubblicati nel 2008, anche in centri esperti rimane una terapia friabile per circa il 3% dei pazienti con ictus acuto che arrivano in Pronto Soccorso. In parte per la presenza di criteri di esclusione, primo fra tutte la finestra terapeutica di 3 ore ed il limite di età ad 80 anni, sia per lacune culturali o di percorso intra-ospedaliero. Per monitorare questo sistema di accettazione, valutazione e percorso diagnostico-terapeutico dei pazienti con ictus acuto ho partecipato insieme alla drssa Patrizia Nencini alla creazione e implementazione di un Registro dell'ictus di

Careggi, grazie alla collaborazione con il Pronto Soccorso (Dr. Stefano Grifoni), al fine di valutare l'entità del problema ictus, la gestione intra-ospedaliera e la efficienza del sistema di cura offerto. Questo grazie alla valutazione dei tempi di arrivo, di gestione e infine alla percentuale dei pazienti con ictus acuto sottoposti ai trattamenti della fase acuta dell'ictus.

La trombolisi intra-arteriosa è una opzione di trattamento offerta nel nostro Ospedale a pazienti gravi o con altre controindicazioni alla terapia trombolitica sistemica. È una terapia sperimentale ristretta a certi esperti. La necessità di implementare la selezione, la gestione e la terapia nei pazienti con ictus acuto ha portato a creare localmente un registro prospettico dei pazienti trattati. Oltre che nella creazione stessa del registro ed alla implementazione sono stata parte attiva nel follow-up clinico nella fase acuta e nella valutazione post-ricovero dei pazienti trattati con terapia intra-arteriosa.

La ricerca che si è sviluppata intorno a questa attività clinica è stata guidata da rilevanti quesiti pratici nati da audit periodici all'interno della Stroke Unit, nelle riunioni settimanali dello Stroke Team aziendali o circa annuali con i referenti del Pronto Soccorso. Le linee di ricerca da me seguite sono state dirette a valutare i trattamenti della fase acuta in sottogruppi peculiari di pazienti con ictus ischemico acuto. In particolare la valutazione del rapporto rischio/beneficio della trombolisi nell'ictus definito lieve sulla base dell'obiettività clinica ma potenzialmente invalidante. Questo ha portato a collezionare ed analizzare successivamente i dati di pazienti con ictus acuto afferenti al nostro Ospedale entro un tempo utile per la trombolisi sistemica trattati con terapia trombolitica oppure esclusi perché giudicati "lievi" dal singolo medico dello Stroke Team, ma comunque ricoverati in Stroke Unit. Abbiamo valutato l'outcome clinico a 3 mesi e ricercato predittori clinici di outcome sfavorevole a 3 mesi in relazione al tipo di trattamento ricevuto nella fase acuta.

Parallelamente abbiamo rivolto il nostro interesse verso pazienti con ictus da dissezione dei vasi arteriosi al collo. Infatti la dissezione, pur rappresentando una causa rara di ictus, colpisce prevalentemente pazienti giovani adulti (25% casi ictus giovanile) con rischio disabilità residua fino al 30% dei casi. In molti Centri tuttavia la dissezione vasale spontanea dei vasi cerebro-arteriali al collo è considerata un elemento di rischio aggiuntivo tale da far escludere questi pazienti dai trattamenti della fase acuta. Partendo dalla nostra esperienza ed in collaborazione con altri 5 centri italiani esperti nella cura dell'ictus abbiamo raccolto retrospettivamente una serie clinica di pazienti con ictus da dissezione arteriosa sottoposti a trattamenti della fase

acuta con l'obiettivo di valutare il rischio/beneficio di tali interventi in questa particolare popolazione giovanile. Per tale ricerca ho partecipato alla creazione di un database accessibile on online per inserimento delle variabili cliniche radiologiche dei pazienti ed ho successivamente svolto attività di controllo di completezza e qualità dei dati inseriti nei diversi centri.

In generale per la creazione, supervisione e controllo di qualità dei database suddetti ho avuto la possibilità di collaborare e supportare l'attività del dr Giovanni Pracucci (data-manager) ed nei sottostudi elencati ho potuto svolgere il ruolo di coordinatore clinico e data manager sotto la supervisione del dr Giovanni Pracucci stesso, della drssa Patrizia Nencini e del prof Domenico Inzitari. I disegni di studio ed i risultati in itinere delle suddette ricerche sono state presentate in congressi nazionali od internazionali come comunicazioni orali o poster.

Vorrei concludere sottolineando la mia riconoscenza per la formazione clinica, scientifica e personale conseguita durante il corso di dottorato verso tutte le persone sopra citate esplicitamente, in particolare al professor Domenico Inzitari, ed a tutte le figure mediche e non con cui ho avuto il piacere di collaborare in questo periodo di dottorato e che hanno supportato la mia attività di ricerca.

INTRODUZIONE

L'ictus ischemico acuto rappresenta un'emergenza clinica sia per la elevata frequenza della patologia nella popolazione sia per la gravità^{1,2}. L'ictus è la terza causa di morte nei paesi occidentali e la prima causa di disabilità; ha una mortalità fino al 39% nei primi trenta giorni.³ e, nei sopravvissuti, circa il 35% è gravemente disabile ad un anno. L'ictus ischemico rappresenta circa l'85% dei casi e la maggior parte è su base trombotica⁴. La terapia dell'ictus ha come obiettivo principale la riduzione della mortalità e della disabilità residua. Il meccanismo fisiopatologico è la riduzione acuta del flusso ematico a valle di un ramo arterioso occluso dal trombo, che può essere riaperto con modalità e tempi tessuto specifici. L'utilizzo con successo degli attivatori del plasminogeno in patologie trombotiche occlusive arteriose e venose extracraniche, ha portato ai primi tentativi in aperto di terapia fibrinolitica nell'ictus cerebrale acuto. Attualmente, l'attivatore tissutale ricombinante del plasminogeno (rttPA), è una terapia approvata per il trattamento entro tre ore dall'insorgenza, dopo i dati positivi dello studio osservazionale europeo di sicurezza SITS-MOST (Safe Implementation Thrombolysis Stroke - Monitoring Study).

La terapia trombolitica intra-arteriosa, atta a rimuovere meccanicamente il trombo e/o lisciarlo farmacologicamente, sembra una valida alternativa terapeutica in quei pazienti con occlusione vascolare documentata, non elegibili alla terapia fibrinolitica sistemica, oppure in cui quest'ultima ha fallito.

La scelta terapeutica in alcuni sottogruppi di pazienti individuabili per caratteristiche cliniche peculiari, come l'ictus lieve o in miglioramento, o per rara eziopatogenesi, come la dissezione delle arterie cerebro afferenti rappresentano degli scenari dove l'esperienza clinica può fornire elementi decisionali importanti.

L'utilizzo della terapia trombolitica nell'ictus richiede, per la sua ristretta finestra terapeutica, una rete organizzativa che inizia dall'informazione pubblica alla formazione e addestramento del personale medico e paramedico coinvolto nella cura. A tutto questo si aggiunge un sistema integrato di diagnosi, selezione e trattamento del paziente con sospetto ictus acuto che giunge alle porte del Pronto Soccorso. Lo Stroke Team e la Stroke Unit sembrano le risposte a queste necessità. Ogni paziente con ictus acuto, anche all'interno dei rigidi criteri di selezione per la

trombolisi, può presentare delle caratteristiche cliniche o strumentali che, colte da personale esperto, dovrebbero orientarne il percorso di cura.

Forse per completare questo disegno sarebbe necessario passare a uno "Stroke Care", oltre i limiti della gestione ospedaliera, che inizia alla casa del paziente e termina con il rientro al domicilio dello stesso, ricevute le migliori "cure" possibili.

REVISIONE DELLA LETTERATURA

TROMBOLISI SISTEMICA

Trombolisi sistemica: studi di fase 2

Il razionale della terapia trombolitica nell'ictus ischemico risiede nella conoscenza della patogenesi dell'infarto cerebrale e del relativo stato dei vasi intra ed extracranici. La maggior parte degli eventi ischemici cerebrali è dovuta a meccanismi di aterotrombosi e tromboembolismo arterioso. Il momento critico nell'ictus è la formazione del trombo nel letto vascolare. Il trattamento trombolitico ha il fine di ricanalizzare il vaso occluso con la maggior sicurezza possibile per il paziente e in tempi tali da permettere il massimo recupero funzionale.

La terapia trombolitica endovenosa (EV) nell'ictus è stata utilizzata per la prima volta alla fine degli anni '50⁵, ma l'evidenza scientifica della sua efficacia non è stata dimostrata fino al 1995⁶.

I primi studi sul possibile utilizzo degli attivatori del plasminogeno (rtPA ricombinante, urochinas) nell'ictus ischemico acuto risalgono all'era pre-TAC.

I primi due studi randomizzati e controllati di Meyer e coll, con fibrinolisin, plasmina e streptochinas furono deludenti sia perché pre-TC sia perché arruolavano pazienti entro 72 ore dall'esordio con verifica dell'outcome clinico a solo 10 giorni. Successivamente altri studi randomizzati e serie cliniche controllate pur con ausilio della TC ma ancora con tempi di randomizzazione ampi fino a un mese non ottennero risultati furono incoraggianti e, fino al 1982, la terapia trombolitica EV, benché nel frattempo approvata per altre patologie, rimaneva fortemente controindicata per l'ictus ischemico acuto⁷.

Le nuove conoscenze in campo delle neuroimmagini, della clinica e della fisiopatologia dell'infarto cerebrale dettero nuovo impulso alla ricerca e sperimentazione di agenti trombolitici con maggiore profilo di sicurezza. In particolare, l'evidenza sperimentale che una precoce rivascolarizzazione cerebrale limitava l'estensione dell'infarto guidò anche nell'uomo l'utilizzo dei farmaci trombolitici entro poche ore dall'esordio dei sintomi.

La pubblicazione, verso la metà degli anni '80, di piccole serie cliniche di pazienti trattati con terapia trombolitica intra-arteriosa (IA) e documentato miglioramento neurologico dopo

ricanalizzazione del vaso, risvegliò l'interesse anche per la trombolisi sistemica, con la pubblicazione dei primi studi all'inizio degli anni '90. Per tutti gli studi l'agente terapeutico prescelto fu l'rttPA per la sua relativa specificità per il trombo e la sua teorica sicurezza. A differenza dei loro predecessori, questi studi erano basati sulla precocità del trattamento (da eseguire al massimo entro 8 ore dall'esordio) e sulla necessità di eseguire una TAC cranio basale per escludere la presenza di emorragia.

Del Zoppo e coll⁸ hanno per primi pubblicato dati sulla frequenza di ricanalizzazione utilizzando dose crescenti di rrtPA in 93 pazienti con ictus ischemico acuto in uno studio multicentrico non controllato. I pazienti eleggibili dovevano eseguire TAC cranio e angiografia cerebrale selettiva prima del trattamento, che doveva essere iniziato entro 8 ore dall'inizio dei sintomi. L'angiografia veniva poi ripetuta dopo 60 minuti dalla fine dell'infusione dell'rttPA. Una ricanalizzazione (parziale o completa) del vaso è stata osservata nel 34%, senza nessuna correlazione con la dose somministrata; la ricanalizzazione era più frequente per le occlusioni dei rami vascolari più distali. La frequenza delle complicanze emorragiche è risultata del 31%, di cui un terzo associate a peggioramento dei sintomi neurologici.

Yamaguchi e coll⁹, in una serie di 58 pazienti con occlusione in territorio carotideo documentata angiograficamente trattati con rrtPA (a dosi crescenti) entro 6 ore dall'inizio dei sintomi, hanno mostrato come il miglioramento clinico fosse correlato alla ricanalizzazione, specialmente se il trattamento veniva iniziato entro 2 ore dall'insorgenza dei sintomi.

Data la crescente evidenza dell'importanza di iniziare il trattamento precocemente, il National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) ha finanziato all'inizio degli anni '90 uno studio per esplorare la sicurezza e l'efficacia della somministrazione sistemica di rrtPA a dosi crescenti entro 90 minuti dall'inizio dei sintomi. Data la ristretta finestra terapeutica, soltanto una TAC cranio basale era richiesta (ma non l'angiografia)¹⁰. Sono stati arruolati 74 pazienti utilizzando sette dosi crescenti di rrtPA (0.35-1.08 mg/kg): la frequenza di trasformazione emorragica totale è risultata del 7%, di cui quasi la metà (3%) sintomatica. Il 55% dei pazienti trattati al dosaggio di 0.85 mg/kg è andato incontro a miglioramento clinico significativo (definito come miglioramento di almeno 4 punti alla Neurological Institute of Health Stroke Scale [NIHSS]^{11,12}, mentre nessuna emorragia cerebrale sintomatica è stata osservata per dosaggi inferiori a 0.95 mg/kg.

Vista la sicurezza dell'rtPA somministrato entro 90 minuti dall'esordio dei sintomi, fu deciso di arruolare ulteriori 20 pazienti trattati tra 91 e 180 minuti dall'esordio per esplorare la possibilità di allargare la potenziale finestra terapeutica¹³. Sono state testate tre dosi di rrtPA, da 0.6 a 0.95 mg/kg. I venti pazienti arruolati erano clinicamente più gravi dell'altro gruppo, e l'outcome di questa serie non era incoraggiante: solo il 15% ha presentato miglioramento clinico significativo a 24 ore. La frequenza di emorragia sintomatica è risultata del 10%. Gli Autori conclusero che persisteva un miglioramento rispetto alla storia naturale della malattia, ma sollevarono dubbi sulla sicurezza ed efficacia della terapia trombolitica somministrata oltre i 90 minuti dall'inizio dei sintomi. E viene sottolineata l'importanza di una stratificazione in base al tempo di inizio dei sintomi-inizio del trattamento nella progettazione di futuri trials randomizzati-controllati.

Von Kummer e coll¹⁴ hanno esplorato la sicurezza e l'efficacia della somministrazione combinata di 100 mg di rrtPA in 90 minuti e 5000 unità di eparina in bolo seguita da infusione continua a 1000-1500 unità/ora fino a raddoppiare il tempo di tromboplastina parziale attivata in ciascun paziente. Tutti i pazienti hanno eseguito TAC cranio e angiografia cerebrale prima del trattamento. Ricanalizzazione completa o parziale è stata osservata angiograficamente nel 34% subito dopo l'infusione dell'rtPA e in un addizionale 19% a 12-24 ore (monitoraggio con doppler transcranico). E' stato registrato circa il 10% di emorragie sintomatiche. Il miglioramento clinico a 4 settimane venne considerato buono (NIHSS<13) nel 44% (outcome negativo o morte nel restante 56%). La concomitante somministrazione di eparina non è risultata in un aumento dell'efficacia.

Sulla base della crescente evidenza della sicurezza ed efficacia della terapia trombolitica, se somministrata in pazienti selezionati, furono pubblicati i primi piccoli trial randomizzati controllati.

Nello studio di Mori e coll.¹⁵ Sono stati arruolati 31 pazienti con ischemia acuta in territorio carotideo, randomizzati a ricevere placebo, 50 mg, o 80 mg di rrtPA EV in 60 minuti, entro 6 ore dall'esordio dei sintomi. Tutti i pazienti hanno eseguito angiografia pre- e post-trattamento. Al follow-up a 30 giorni tutti e 3 i gruppi erano migliorati clinicamente, ma il gruppo trattato con 80 mg di rrtPA era migliorato in maniera significativamente maggiore rispetto al gruppo placebo. La frequenza di trasformazione emorragica ha raggiunto il 56% nel gruppo trattato con 50 mg di rrtPA, mentre non sono riportati dati sulla frequenza di emorragia cerebrale sintomatica.

Il RTPA Bridging Study¹⁶ È lo studio-pilota di un grande trial randomizzato controllato sponsorizzato dal NINDS: per questo piccolo studio, 27 pazienti sono stati arruolati e randomizzati, in doppio cieco, a placebo o rrtPA 0.85 mg/kg con il 10% della dose in bolo e il resto in infusione in 1 ora. Venti pazienti furono trattati entro 90 minuti, e 7 tra 91 e 180 minuti. Endpoint primario di questo piccolo trial era il miglioramento clinico di almeno 4 punti alla NIHSS, raggiunto dal 60% dei pazienti trattati con rrtPA (contro il 10% dei pazienti trattati con placebo), $p < 0.05$. Tuttavia, a 1 settimana e a 3 mesi, le differenze tra i due sottogruppi non risultarono statisticamente significative. Fu concluso che, visti i risultati ancora una volta promettenti, era tempo di intraprendere un grande trial randomizzato controllato.

Nel 1992, Wardlaw e Warlow¹⁷ pubblicarono una review di tutta la letteratura fino allora pubblicata, includendo più di 2500 pazienti: fu concluso che era tempo di porre fine al proliferare di piccole serie cliniche non randomizzate, non controllate, e sottolinearono l'importanza dei grandi trial in corso durante la prima metà degli anni '90.

Trombolisi sistemica: trials clinici randomizzati

Nel 1995 è stato pubblicato il primo grande trial randomizzato che ha dimostrato la sicurezza e l'efficacia di un agente trombolitico nell'ictus ischemico acuto². Il trial, diviso in due parti, di tipo randomizzato controllato in doppio cieco, ha esplorato la sicurezza e l'efficacia dell'rrtPA EV verso placebo entro 3 ore dall'inizio dei sintomi in pazienti con ictus ischemico acuto. La dose di rrtPA somministrata nel trial, in base a precedenti studi pilota e studi di fase II, è 0.9 mg/kg, con il 10% somministrato in bolo e il resto in infusione in 60 minuti. Nella I parte dello studio (291 pazienti arruolati) è esplorata l'efficacia precoce dell'rrtPA definita come miglioramento di almeno 4 punti alla NIHSS o risoluzione completa dei sintomi a 24 ore, mentre nella II parte (333 pazienti) vengono scelte 4 misure di outcome per testare la presenza di beneficio dell'rrtPA a 3 mesi dall'ictus (Barthel Index [BI]¹⁸, scala di Rankin modificata [mRs]¹⁹, Glasgow Outcome Scale [GOS]²⁰, NIHSS^{13,14}). I pazienti erano arruolati se presentavano un chiaro tempo d'inizio dei sintomi (< 3 ore), un deficit neurologico misurabile con la NIHSS e assenza di emorragia alla TAC. Lo studio era stato disegnato per valutare la latenza di trattamento come determinante di outcome, stratificando la popolazione in precoce, entro 90 minuti e fra 91-180 minuti. Infatti metà dei pazienti sono stati trattati entro 90 minuti, l'altra metà tra 91 e 180 minuti. I pazienti sono stati attentamente selezionati, seguendo una serie di criteri

d'inclusione ed esclusione. I risultati dello studio hanno dimostrato l'efficacia dell'rtPA nel migliorare l'outcome a 3 mesi: nella II parte i pazienti trattati con rtPA risultarono avere il 30% in più di probabilità di avere minima o nessuna disabilità residua. Ciò fu confermato anche per i pazienti arruolati nella I parte e per il totale dei pazienti arruolati (I + II parte). Il beneficio del trattamento risultò essere altamente significativo e presente in tutte e 4 le misure di outcome. Combinando le 4 variabili con il global test, l'odds ratio di outcome positivo nel gruppo trattato è risultato pari a 1.7 (95% IC, 1.2 – 2.6; p=0.008). L'incidenza di emorragia cerebrale sintomatica fu significativamente più alta nel gruppo trattato (6.4% vs. 0.6% nel gruppo placebo, p<0.001). Non è stata osservata nessuna differenza statisticamente significativa nella mortalità a 3 mesi nei due gruppi di pazienti (17% nel gruppo trattato versus 21% nel gruppo placebo, p=0.30). In un'analisi multivariata, soltanto la gravità dell'ictus misurata con NIHSS e la presenza di segni precoci d'ischemia o effetto massa alla TAC risultarono associati in maniera indipendente all'incidenza di emorragia cerebrale²¹. Comunque, in ciascun sottogruppo (ictus grave o segni d'ischemia alla TAC/effetto massa) il beneficio nei pazienti trattati con rtPA si manteneva, con una frequenza più alta di outcome positivo a 3 mesi. Gli Autori conclusero che, nonostante una più alta incidenza di complicanze emorragiche, i pazienti con ictus grave e segni di ischemia precoce alla TAC rimanevano buoni candidati alla terapia trombolitica somministrata entro 3 ore dall'inizio dei sintomi. Successive analisi post-hoc di tipo esplorativo sui risultati delle due parti del NINDS trial nel totale di 624 pazienti di cui 312 trattati con rtPA hanno confermato che nessuna variabile clinica o strumentale esaminata aveva un'interazione negativa con l'effetto positivo della trombolisi nel miglioramento l'outcome funzionale a 3 mesi. Marler e coll. nella loro analisi post-hoc invece evidenziano come vi sia uno sbilanciamento di severità clinica nel gruppo trattato con rtPA, suddiviso prima, e dopo i 90 minuti; infatti nel primo gruppo prevalgono i pazienti con ictus più grave e nel secondo più lieve in base all'NIHSS. Tenendo conto infatti di questo confonditore gli autori evidenziano come il trattamento con rtPA sia tanto più efficace quanto più precoce, con un OR di outcome favorevole a 3 mesi di 3.53 (1.53-4.19) nei primi 90 minuti e di 1.61 (1.02-2.55) nei successivi. Peraltro non viene documentata un aumento delle emorragie cerebrali totali o sintomatiche al crescere del ritardo di trattamento.

Quindi lo studio NINDS dimostra che 11-13% in più di pazienti se trattati rispetto al gruppo placebo hanno un outcome funzionale buono, senza un aumento di mortalità, nonostante un rischio aumentato di 10 volte di emorragia sintomatica cerebrale. Alla luce di questi risultati, nel

1996 la FDA ha approvato negli Stati Uniti l'utilizzo dell'rtPA EV nei pazienti con ictus ischemico acuto, somministrato entro 3 ore dall'inizio dei sintomi.

A causa della ristretta finestra terapeutica e del piccolo numero di pazienti che arrivano in Pronto Soccorso entro 3 ore, sono stati eseguiti ulteriori studi, proprio nel tentativo di espandere la finestra temporale ed includere un numero maggiore di pazienti al trattamento.

Lo studio Alteplase ThromboLysis for Acute Non-interventional Therapy in Ischemic Stroke (ATLANTIS)²² è uno studio randomizzato in doppio cieco che esplora la sicurezza ed efficacia dell'rtPA EV verso placebo in pazienti con ictus ischemico acuto fra le 3-5 ore dall'esordio. Inizialmente (1991) disegnato con una finestra terapeutica di 0-6 ore (Parte A), poi modificata a 0-5 ore per dubbi sulla sicurezza (eccesso emorragie sintomatiche e mortalità) nel gruppo trattato tra 5 e 6 ore nel 1993 (Parte B), nel 1996 il protocollo fu modificato in seguito all'approvazione da parte dell'FDA dei rtPA entro 3 dall'inizio dei sintomi quando 31 pazienti erano stati randomizzati entro 3 ore dall'esordio. I pazienti dovevano avere un'età fra 18 e 79 anni. L'outcome clinico primario era la percentuale di pazienti con NIHSS 0-1 a 90 giorni, seguito da outcome combinato (mRs, BI, GOS) e separati a 3 mesi. Indice di sicurezza era il tasso di emorragie sintomatiche. NIHSS mediana 10. Il trial fu chiuso prematuramente nel 1998, con 613 pazienti randomizzati nella Parte B, per un'analisi della commissione di sicurezza che indicava "improbabile un beneficio del trattamento trombolitico". L'analisi finale dei dati della Parte B non ha mostrato nessuna differenza nell'outcome primario (NIHSS \leq 1 a 90 giorni) per i pazienti trattati con rrtPA rispetto a quelli trattati con placebo (34% per entrambi i gruppi) né negli endpoint secondari o analisi post-hoc, con una frequenza di emorragia sintomatica di 7% nei pazienti trattati con rrtPA rispetto 1.1% placebo, in assenza di modificazioni della mortalità nei due gruppi²³.

L'efficacia e la sicurezza dell'rtPA tra 0 e 6 ore dall'inizio dei sintomi è stata esplorata da due grandi trial randomizzati, ECASS²⁴ ed ECASS II²⁵.

Lo studio ECASS, pubblicato 2 mesi prima dello studio NINDS, è uno studio multicentrico, in doppio cieco, randomizzato a rrtPA EV (1.1 mg/kg) versus placebo entro 6 ore dall'inizio dei sintomi. L'endpoint primario era la valutazione del BI e della mRs a 90 giorni; la mortalità a 30 giorni venne scelta come endpoint secondario. Un totale di 620 pazienti venne arruolato nel trial (la così detta popolazione intention-to-treat): nessuna differenza venne osservata nell'endpoint primario e secondario nei due gruppi di trattamento, con una frequenza di

emorragia cerebrale (ematoma parenchimale) pari al 20% nei pazienti trattati con rrtPA. Nel protocollo dello studio era stato anticipato che fino al 20% dei pazienti sarebbero stati randomizzati in presenza di violazioni di protocollo ed in effetti 109 (17%) pazienti presentavano una violazione maggiore del protocollo di studio per lo più alterazioni ischemiche precoci estese alla TC (60%). I restanti 511 pazienti furono identificati come "popolazione target". L'analisi di questo gruppo di pazienti dimostrò un risultato migliore per l'outcome primario: i pazienti trattati con rrtPA presentarono un grado minore di disabilità residua rispetto al gruppo placebo (rispettivamente mRs 2 e 3, $p=0.035$); il 41% dei pazienti nel gruppo trattato con rrtPA hanno presentato mRs 0-1, contro il 29% del gruppo placebo ($p<0.01$). Si osservò inoltre un aumento della mortalità a 30 giorni nei trattati e fu confermato aumentato rischio di emorragia cerebrale sintomatica. I risultati di questo studio suscitarono controversie nel mondo scientifico. L'ampia finestra terapeutica è stato un altro punto di controversia: soltanto 87/620 (14%) pazienti sono stati trattati entro 3 ore, e questo fu considerato il motivo principale per cui non erano stati osservati risultati incoraggianti come nello studio NINDS.

Il trial ECASS II venne progettato per risolvere le controversie sollevate dal primo studio ECASS: la finestra terapeutica venne mantenuta tra 0 e 6 ore, ma i pazienti stratificati in base alla 3 ore, il dosaggio del rrtPA ridotto a 0.9 mg/kg, e tra i criteri di esclusione venne aggiunta la presenza di segni di ischemia precoce alla TAC estesi per $> 1/3$ del territorio dell'arteria cerebrale media, rispetto all'intero emisfero (comunque violato in un 4.6% dei trattati). Endpoint primario era la valutazione della mRs a 90 giorni, dicotomizzata in outcome favorevole (0-1) e sfavorevole (2-6). Su 800 pazienti randomizzati, sono state registrate 72 violazioni di protocollo (per la maggior parte riguardanti il criterio TAC). Nessuna differenza in termini di outcome favorevole (mRs 0-1) è risultata evidente a 3 mesi nei due gruppi di trattamento. Un'analisi post hoc dell'outcome a 90 giorni, dicotomizzato in indipendente (mRs 0-2) e non indipendente (mRs 3-6), evidenziò come i pazienti trattati con rrtPA avevano quasi il 10% di probabilità in più di essere indipendenti a 3 mesi rispetto al gruppo placebo (83 pazienti in meno morti o dipendenti su 1000 trattati). Per quanto riguarda l'incidenza di emorragia sintomatica, questa risultò significativamente più alta 2.5 volte nel gruppo trattato con rrtPA (8.8% vs 3.4% placebo), pur in assenza di differenze significative in termini di mortalità a 30 o 90 giorni.

In conclusione, soltanto lo studio NINDS ha dimostrato l'efficacia e la sicurezza dell'rrtPA nei pazienti con ictus ischemico acuto, purché trattati entro 3 ore dall'inizio dei sintomi. I trial

che hanno tentato di estendere la finestra terapeutica non hanno ottenuto risultati significativi nei loro endpoint primari. Tuttavia, analisi post hoc suggeriscono che alcuni sottogruppi di pazienti, attentamente selezionati sulla base dei criteri TAC o di altri criteri da identificare, potrebbero ancora beneficiare del trattamento trombolitico oltre le 3 ore.

Nel 2004, una metanalisi²⁶ dei principali trials randomizzati (ATLANTIS, ECASS, NINDS), ha confermato come l'efficacia della trombolisi sistemica con rrtPA diminuisca con il trascorrere del tempo: l'odds ratio per l'outcome favorevole per i pazienti trattati con rrtPA rispetto ai controlli, è risultato 2.81 (IC 95%: 1.75-4.50) per il gruppo trattato entro i primi 90 minuti, 1.55 (1.12-2.15) per il gruppo trattato 91-180 minuti dall'inizio. I risultati della metanalisi mostrano inoltre come il beneficio del trattamento trombolitico possa essere esteso a 4.5 ore, dato l'odds ratio per outcome favorevole pari a 1.40 (IC 95%: 1.05-1.85) nel gruppo trattato tra 181 e 270 minuti. Il minor beneficio non sembrava inoltre correlato a un aumento dei casi di ematoma parenchimale. Un tentativo di stratificazione in base all'NIHSS basale sembra non supportare una selezione degli stessi in senso di outcome funzionale migliore.

Sulla base dei suddetti risultati è stato progettato in Europa il trial ECASS III²⁷, trial randomizzato controllato per esplorare la sicurezza e l'efficacia del rrtPA somministrato tra 181 e 270 minuti dall'inizio dei sintomi. Inizialmente lo studio prevedeva l'arruolamento di pazienti fra le 3 e le 4 ore dall'esordio di età fra 18-80 anni, ma dopo la pubblicazione dei dati su di una possibile efficacia fino a 4.5 ore del rrtPA e il basso tasso di arruolamento è stato esteso a 4.5 ore. Ottocentoventuno pazienti sono stati arruolati, con una NIHSS mediana di 9 nei trattati e 10 nei controlli e con un tempo mediano di trattamento di circa 4 ore in entrambi i gruppi. L'outcome primario di recupero funzionale a 3 mesi (mRs 0-1) è stato raggiunto nel 52.4% dei trattati rispetto al 45.2% dei controlli con un OR di 1.34 (IC 1.07-1.76; p 0,04) e un NNT di 14, anche dopo aggiustamento per vari confonditori. Anche gli outcome secondari sono stati soddisfatti. La mortalità è apparsa sovrapponibile nei due gruppi (7.7% rrtPA vs 8.4% placebo). Il tasso di emorragie è stato maggiore nei pazienti trombolizzati (27% vs 17.6% p 0.001) con un OR di 1.73 (IC 1.24-2.42); tuttavia il tasso di emorragie sintomatiche per protocollo è stato del 2.4% e del 7.9% secondo criteri NINDS rispetto ai controlli (0.2% controllo e 3.5% nei trattati NINDS) con un OR 9,85 (IC 1,26-17,32; p 0,008). Anche i casi di edema sintomatico sono accorsi in circa il 7% dei casi nei due gruppi.

Questi risultati sono stati accolti con entusiasmo nel mondo scientifico ma è stato sottolineato più volte come l'ampliamento della finestra terapeutica non deve far aumentare i tempi critici di trattamento ricordando che l'efficacia del trattamento è maggiore quanto più precoce è il direttamente dipendente alla precoci. Tuttavia il paziente che si presenta dopo 3 ore dall'esordio dei sintomi se eleggibile secondo i criteri classici ha una possibilità nuova di trattamento con rtPA; infatti i risultati dello studio ECASSIII non sono generalizzabili a tutti i pazienti con ictus in particolare ai pazienti ultraottantenni, gravi (NIHSS > 25), in terapia con anticoagulanti orali o con storia di ictus e diabete concomitante.

Su tali presupposti in America sono state modificate le linee guida per il trattamento dei pazienti con ictus acuto con livello di evidenza I B²⁸. Viene sottolineato come fra le 3-4,5 ore dall'esordio non vi sono trials che testano la trombolisi sistemica verso altri approcci (per esempio via intra-arteriosa) o l'utilità del rtPA stesso nelle fasce escluse dal trattamento (IIC).

Studi di fase IV

Nel 1999 la trombolisi sistemica è stata approvata in Canada ed è stato richiesto la registrazione dei pazienti in un registro nazionale (CASES Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study) al fine di attestare la sicurezza dell'alteplase nella pratica clinica e di riprodurre i dati di efficacia dei trials randomizzati e controllati²⁹. Lo studio prospettico è stato condotto per 2.5 anni (febbraio 1999 a giugno 2001) arruolando 1135 pazienti in 60 centri, che è stato stimato rappresentare circa 84% degli effettivi trattamenti. Nel totale tuttavia solo 1.4% degli ictus sarebbero stati trattati con alteplase, dato sovrapponibile agli USA. Nel CASES i pazienti avevano una severità clinica sovrapponibile al NINDS⁶ con NIHSS mediana di 14, un tempo mediano di trattamento di 155 min e dall'ingresso in ospedale di 85 minuti, superiori rispetto alle indicazioni derivate dal NINDS. Tuttavia i dati di efficacia, valutati come outcome funzionale a 3 mesi risultano sovrapponibili (mRs 0-1 36.8% vs 39.9% NINDS) e una mortalità del 22.3%. I casi di emorragia cerebrale nel 28.9% dei pazienti e soprattutto quelli sintomatici 4.6%, di cui il 3.6% fatali, risultano inferiori rispetto al NINDS. Il CASES inoltre ha un 13.6% di casi di violazioni di protocollo che risultano altamente predittive di emorragia cerebrale sintomatica. In un'analisi multivariata i livelli di glicemia all'esordio e il ritardo di trattamento risultano predittori di emorragia sintomatica; invece l'ASPECT score risulta inversamente correlato a un outcome sfavorevole a 3 mesi. Nei pazienti over 80 la probabilità di avere un

outcome favorevole si riduce assieme a un maggior tasso di mortalità nei due gruppi in assenza tuttavia di un aumento dei casi di emorragia sintomatica. Questa è la prima esperienza d'inferenza dei risultati dei trials nella pratica clinica.

Nel 2002, la terapia trombolitica sistemica è stata approvata in Europa in pazienti di età minore di 80 anni con ictus ischemico acuto entro 3 ore dall'esordio, previa istituzione di un Registro per il monitoraggio della sicurezza del farmaco nella pratica clinica, il Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke (SITS-MOST)³⁰ e l'acquisizione dei risultati dello studio randomizzato e controllato ECASSIII²⁷ che valutava l'efficacia del rtPA in una finestra più ampia. Il reclutamento nel registro è iniziato il 25.12.02 e terminati il 30.4.2006. I criteri d'inclusione prevedevano un limite superiore di età di 80 anni e un cut-off di gravità clinica stimato con NIHSS di 25 secondo quanto riportato nel foglio illustrativo dell'alteplase. L'outcome primario era la misura degli eventi emorragici cerebrali sintomatici e la mortalità nei primi 3 mesi. L'emorragia cerebrale sintomatica era definita come un PH2 locale o remoto alla TC a 24-36 ore con un peggioramento di almeno 4 punti alla scala NIHSS. L'indipendenza funzionale stimata come mRs 0-2 era un outcome secondario. Infine obiettivi secondari erano sia gli outcome funzionali che l'emorragia cerebrale secondo le definizioni dei trials randomizzati. Seimila quattrocento ottantatré pazienti sono stati registrati in 14 Paesi, con una gravità clinica NIHSS mediana di 12, che risulta inferiore rispetto ai trials. Il 94.6% aveva completato il follow-up a 3 mesi. Il tempo mediano fra esordio e trattamento era di 140 minuti e di 68 minuti rispetto all'ingresso in Ospedale. La proporzione di pazienti con emorragia sintomatica secondo protocollo era del 1.7%, 4.6% secondo definizione ECASS e del 7.3% (6.7-7.9) secondo la definizione NINDS (8.6% IC 6.3-11.6), quindi inferiore rispetto ai trials, anche se gli intervalli si sovrappongono. La mortalità è risultata anch'essa inferiore (11.3% SITS-MOST vs 17.3% trials). Se valutiamo questo dato in base all'esperienza dei centri questo raggiunge il 13.3% nei nuovi centri, verso il 10.6% dei più esperti, rimanendo comunque al di sotto dei trials e avendo i pazienti una mediana di NIHSS maggiore di un punto. Una mRs 0-2 è raggiunta nel 54.8% dei pazienti SITS-MOST, rispetto al 49% dei trials, mentre un recupero completo si aveva nel 39% dei pazienti del registro rispetto al 42% dei trials. Nel confronto fra i risultati del SITS-MOST con le esperienze precedenti (trials e registro CASES) dobbiamo tenere conto del limite di età della popolazione, della minore gravità clinica (mediana di NIHSS inferiore di 2 punti).

I risultati del SITS-MOST sono stati successivamente rafforzati dai dati dell'analisi multivariata programmata per superare le differenti caratteristiche delle popolazioni trattate nel registro e nei trials³¹. In particolare le emorragie sintomatiche secondo definizione NINDS sono risultate del 8,5% (IC 7,9-9,0), la mortalità 15,5% (IC 14,7-16,2). L'indipendenza funzionale (mRS \leq 2) è stata raggiunta nel 50,4% (IC 49,6-51,2) dei trattati. Per quanto riguarda la ricerca di predittori di outcome funzionale l'età avanzata, la gravità clinica e segni di ischemia alla TC basale assieme all'iperglicemia erano associati ad un peggiore esito, mentre la pregressa disabilità, l'ipertensione diastolica in acuto, l'utilizzo di antiplastrinici diversi dall'aspirina, lo scompenso cardiaco, il sesso maschile e l'inesperienza del centro sembrano individuare i pazienti a maggior rischio di morte a 90 giorni. L'ipertensione in acuto, la presenza di fibrillazione atriale ed il sovrappeso determinavano un maggior rischio di emorragia cerebrale verso un effetto protettivo del fumo di sigaretta.

Per quanto riguarda l'estensione della finestra terapeutica, in analogia con lo studio randomizzato ECASSIII, è stata condotta una analisi di efficacia e sicurezza nei pazienti con ictus ischemico acuto sottoposti a rtPA dalle 3 alle 4.5 ore dall'esordio, prospetticamente inseriti nel registro europeo SITS-ISTR dal 25.12.2002 al 27.11.2007³², comparandoli con quelli trattati entro le 3 ore. L'ipotesi primaria era che non vi fosse differenza di emorragie sintomatiche, mortalità e recupero funzionale nei due gruppi in relazione alla latenza di trattamento. Lo studio ha analizzati i dati di 664 pazienti trattati oltre le 3 ore rispetto ai 11865 entro i limiti delle 3 ore. I pazienti trattati più tardi mostravano un'età più giovane di 3 anni e una NIHSS mediana inferiori di un punto, 11, rispetto al gruppo trattato precocemente. Non vi era diversa distribuzione fra le emorragie post-trattamento né sul tasso di emorragie sintomatiche secondo definizione SITS-MOST (1.6% < 3 ore vs 2.2% > 3 ore p 0.24) o NINDS (7.3% vs 8.0%). I pazienti presentavano una stessa mortalità a 2 mesi intorno al 13%. Il 39.9 e 40.5% dei trattati nei due gruppi raggiungeva un outcome funzionale eccellente (mRS 0-1) a 3 mesi e buono nel 56% e 58% rispettivamente se entro 3 ore o dopo. Questi risultati tuttavia devono essere valutati considerando che il 50% dei pazienti sono stati trattati entro 15 minuti dopo le 3 ore e che la mediana di ritardo di trattamento è di soli 55 minuti. Rispetto allo studio ATLANTIS B che aveva una finestra fino a 5 ore, l'unica differenza è il tempo di trattamento con una mediana di 4 ore e 36 minuti.

In letteratura esistono tre studi randomizzati sull'uso della streptochinasi nell'ictus ischemico acuto, tutti sospesi per eccesso di sanguinamento e mortalità nel gruppo dei trattati (ASK^{33,34}, MAST-E³⁵, MAST-I³⁶). In tutti i dosaggi del farmaco erano quelli dell'infarto miocardio senza ricerca di una quantità specifica per il tessuto cerebrale ischemico e la finestra ampia fino a 6 ore.

TROMBOLISI INTRA-ARTERIOSA

La terapia intra-arteriosa (IA), eseguita utilizzando un microcatetere, ha il vantaggio di somministrare l'agente trombolitico direttamente a livello del trombo occludente. La somministrazione di rrtPA attraverso un microcatetere è stata associata alla ricanalizzazione parziale o completa del vaso occluso nel 50-85% dei pazienti^{37,38,39}. La frequenza di emorragia intracerebrale sintomatica nelle sopra citate serie cliniche è risultata accettabile (una frequenza media del 10%).

Gli unici trial randomizzati pubblicati sono il PROlyse in Acute Cerebral Thromboembolism (PROACT) I²⁷ e II²⁸, volti a esplorare la sicurezza ed efficacia della terapia loco-regionale con pro-urokinasi più eparina sistemica verso placebo intra-arterioso più eparina sistemica entro 6 ore dall'inizio dei sintomi, in pazienti con ictus ischemico nel territorio dell'arteria cerebrale media. Recentemente sono stati pubblicati i risultati dello studio MELT (2007) sull'utilizzo dell'urochinasasi entro 6 ore in pazienti con ictus acuto nel territorio dell'arteria cerebrale media.

Lo studio PROACT I⁴⁰, volto a esplorare la sicurezza e l'efficacia nella ricanalizzazione della pro-urokinasi, ha dimostrato una frequenza di ricanalizzazione del 58% dopo due ore d'infusione di pro-urokinasi/eparina rispetto al 14% osservato nel gruppo placebo/eparina. La frequenza di emorragia cerebrale sintomatica nel gruppo trattato con 6 mg di pro-urokinasi più 10,000 unità di eparina fu considerata inaccettabile (27%) e il protocollo cambiato a 3000 unità di eparina in bolo per il resto dello studio. Dopo il cambiamento del protocollo, la frequenza di emorragia sintomatica scese al 7%. Nonostante l'alta frequenza di ricanalizzazione nel gruppo trattato con trombolitico, pur non essendo un trial di efficacia clinica, non è stata osservata nessuna differenza significativa in termini di miglioramento clinico nei due gruppi di pazienti.

Lo studio PROACT II⁴¹, vero e proprio studio di efficacia clinica, ha arruolato 181 pazienti con occlusione del tratto M1 o M2 dell'arteria cerebrale media, documentata angiograficamente. I pazienti sono stati randomizzati (in aperto, ma con follow-up in cieco) entro 6 ore dall'esordio dei sintomi a ricevere 9 mg di pro-urokinasi IA e basse dosi di eparina sistemica versus placebo più basse dosi di eparina sistemica. I pazienti con evidenza d'ipodensità alla TAC basale > 1/3 del territorio della arteria cerebrale media (il così detto criterio ECASS) sono stati esclusi dal trial. L'endpoint primario del trial è di tipo clinico, identificato come il raggiungimento di mRs 0-2 (minima o assente disabilità) a 90 giorni. Dei pazienti nel gruppo pro-urokinasi, il 40% ha presentato mRs 0-2 a 3 mesi, rispetto al 25% del gruppo placebo (p=0.04), con un beneficio assoluto del 15%, con un number needed to treat pari a 7. In termini di frequenza di ricanalizzazione, il 67% dei soggetti trattati con pro-urokinasi ha presentato ricanalizzazione completa o parziale del vaso occluso a 2 ore di trattamento contro il 18% dei pazienti ricevuti placebo (p<0.001), con un 20% di casi con evidenza di ricanalizzazione completa. La presenza di emorragia cerebrale sintomatica è stata osservata nel 10% dei casi trattati con il farmaco trombolitico. Come nello studio NINDS, nonostante la maggiore frequenza di emorragia sintomatica, la terapia trombolitica appare efficace nel ridurre la disabilità residua, senza nessun aumento della mortalità (pro-urokinasi 24%, controlli 27%).

Tali risultati sono stati confermati da una revisione dei dati disponibili pubblicata nel 2002⁴²: la trombolisi IA è associata ad una riduzione della mortalità e ad un miglioramento dell'outcome favorevole, ma risulta comunque associata ad un aumento delle complicanze emorragiche.

Lo studio MELT (Middle cerebral artery embolism local fibrinolytic Intervention Trial Japan)⁴³ È uno studio multicentrico, randomizzato e controllato, in aperto, per valutare l'efficacia e la sicurezza della urokinasi nell'ictus ischemico acuto da occlusione prossimale M1 o M2 della cerebrale media entro 6 ore dall'esordio, in pazienti fra 20-75 anni di età con NIHSS>4< 22. Lo studio ha sostanziali dati a favore della trombolisi IA in quanto è stato interrotto prematuramente nell'ottobre 2005 dopo l'approvazione in Giappone del rtPA ev entro 3 ore dall'esordio dei sintomi prima di aver raggiunto i 200 pazienti previsti. Lo studio aveva infatti randomizzato 114 pazienti di cui 57 trattati per via IA. L'UK infusione era iniziata a una media di 227 minuti dall'esordio. Il farmaco veniva infuso con bolo di 120.000 UI e proseguito per due ore o fino alla ricanalizzazione a un dosaggio massimo di 6.000.000 UI. Entrambi i gruppi presentavano una NIHSS mediana di 14. Nonostante che l'outcome primario (mRs 0-2 a 90

giorni) non fosse stato raggiunto dallo studio (49.1% vs 38.6% p 0.345), i pazienti trattati avevano maggior probabilità di avere recupero completo mRs 0-1 a 3 mesi (42% vs 22% p 0.017). Il tasso di emorragie sintomatiche a 24 ore (ogni emorragia con aumento NIHSS>4 o segni obiettivi invalidanti) era del 9% rispetto al 2% dei controlli (p 0.206); la mortalità a 30 giorni era del 5.3% vs 3.5% dei controlli (p 1.000); il tasso di ricanalizzazione nei trattati dato che il gruppo di controllo non eseguiva poi AGF era del 73.7%; il 68% dei pazienti era stato però sottoposto anche a manovre meccaniche, non permesse nel PROACT.

Un ulteriore approccio endovascolare è quello che prevede l'utilizzo di device che meccanicamente frammentano, aspirano ed estraggono il trombo eventualmente associati a farmaci fibrinolitici o inibitori dell'aggregazione piastrinica. Nell'agosto 2004 la FDA ha approvato l'immissione sul mercato del primo device, MERCI, con indicazione specifica per l'ictus ischemico cerebrale al fine di rimuovere il trombo occludente il vaso cerebrale in soggetti, non eleggibili alla terapia trombolitica o in cui essa avesse fallito. A oggi un altro device denominato PENUMBRA ha ricevuto l'indicazione per il trattamento dell'ictus cerebrale⁴⁴.

Per testare la sicurezza del primo device nel rimuovere il trombo se utilizzato da un neuroradiologo secondo le istruzioni fornite assieme al retriever, è stato disegnato il MERCI trial. Questo non era quindi uno studio per testare la sicurezza e l'efficacia clinica del MERCI nei pazienti con ictus con occlusione di un vaso intracranici maggiore trattati entro 8 ore dall'esordio dei sintomi⁴⁵ e per questo era uno studio in aperto senza gruppo di controllo. Il tasso ricanalizzazione cui confrontarsi era quello del placebo dello studio PROACT pari al 18%. Gli endpoint primari erano la ricanalizzazione e la frequenza di complicazioni. L'outcome clinico a 30 e 90 giorni era un endpoint secondario (outcome buono mRs ≤ 2 e miglioramento di almeno 10 punti alla NIHSS), insieme all'evento combinato di morte, infarto e nuovo ictus a 30 giorni. Lo studio constava di due parti che differivano unicamente per alcune caratteristiche della popolazione in studio, in quanto nella II parte erano ammessi anche occlusioni M2 e per l'aver modificato alcuni criteri di esclusione (INR aumentato limite a 3.0, ridotto conta piastrinica al limite di 30.000 rispetto 50.000 prima parte) ed infine nella lunghezza del follow-up prolungato dai 30 ai 90 giorni nella II parte.

Nel febbraio 2005 sono stati pubblicati i risultati dello studio in 151 pazienti di cui 55 arruolati nella parte I e 96 nella parte II dello studio. L'embolectomia in circa il 36% dei pazienti era

associata ad adiuvanti, fibrinolitici IA (rtPA) o altre manovre meccaniche. La popolazione presentava elevata severità clinica con NIHSS mediana di 19. La ricanalizzazione è avvenuta nel 48% dei vasi con una frequenza di complicanze procedurali sintomatiche nel 7.1%. L'outcome favorevole a 90 giorni si è avuto nel 27.7% dei casi, strettamente associato e in modo indipendente, all'efficace ricanalizzazione. Il tasso di emorragie intracraniche è stato del 27.7% e di 7,8% sintomatiche (ogni emorragia con peggioramento di almeno 4 punti alla NIHSS) con una mortalità a 90 giorni del 44% (predittore indipendente la non ricanalizzazione) e del 40% nell'end point combinato. Per quanto riguarda il tasso di ricanalizzazione per vaso questo è stato del 50 e 53% rispettivamente per circolo posteriore e per la Carotide interna e del 45% per la cerebrale media.

Analogamente al MERCI, anche il sistema PENUMBRA è stato valutato in uno studio di efficacia e sicurezza misurati come tasso di ricanalizzazione e di complicanze procedurali⁴⁶. Il device è capace sia di frammentare e aspirare il trombo che, utilizzando un elemento accessorio ad anello, di incarcerare ed estrarre il trombo in condizioni di arresto di flusso. Nello studio inoltre erano ammessi farmaci trombolitici intraarteriosi in caso di residua occlusione di un vaso distale. Il disegno dello studio, recentemente pubblicato, era di tipo prospettico di coorte di pazienti con ictus clinicamente moderato-grave (NIHSS \geq 8) da occlusione di un vaso intracranico maggiore, entro 8 ore dall'esordio dei sintomi; il gruppo di controllo storico era rappresentato dai pazienti arruolati nello studio MERCI. Lo studio ha arruolato 125 pazienti in 24 centri americani ed europei con un'età media di 63 anni (63.2 +/-13.5) e con una NIHSS media di 18 (17,6 +/-5,2). IL 70% dei pazienti aveva un'occlusione dell'arteria cerebrale media, il 18% della carotide intracranica, 9% dell'asse vertebrobasilare un 3% a carico di altri vasi. Nell'81.6% dei pazienti è stato ottenuta una ricanalizzazione del vaso (TIMI2-3) di cui nel 27.2% completa (TIMI3). Si sono verificate 12.8% di complicanze procedurali di cui 3 gravi (2.4%). Trentacinque pazienti hanno avuto un'emorragia alla TC a 24 ore (28%), di cui 14 (11.2%) erano sintomatiche secondo la definizione ECASS. A fronte di un alto tasso di ricanalizzazione il 25% dei pazienti aveva un buon outcome funzionale a 3 mesi stimato con una scala di Rankin \leq 2, con una mortalità a 3 mesi del 33%. Il buon outcome clinico è descritto associato a una minore gravità clinica iniziale e a precoci tempi di procedurali. Invece un NIHSS $>$ 20, occlusione della carotide interna e un precedente Ictus sembrano associati a una maggiore mortalità.

Mancano al momento dati di efficacia clinica in termini funzionali su questi nuovi approcci endovascolari; ciononostante l'utilizzo di device sta divenendo la metodica di prima scelta in molti centri esperti nella cura endovascolare dell'ictus⁴⁷.

In Italia dal 2005 è in corso un trial randomizzato controllato che mette a confronto la vena con l'arteria entro 3 ore dall'esordio secondo criteri SITS-MOST (Syntesis).

Nonostante l'evidenza di beneficio del trattamento trombolitico loco-regionale in pazienti selezionati che presentano occlusione dell'arteria cerebrale media, l'FDA non ha mai approvato questo approccio terapeutico, che resta a tutt'oggi sperimentale in Nord America, come in Europa. Tuttavia la recente indicazione dei device per l'utilizzo endovascolare nell'ictus acuto, oltre i limiti del trial, nella pratica variamente associati all'approccio farmacologico, pongono dal punto di vista etico e scientifico importanti dubbi sulla selezione dei pazienti da avviare a tali opzioni.

Le ultime linee-guida dell'America Stroke Association (2007)⁴⁸ considerano la trombolisi IA come "un'opzione di trattamento in pazienti selezionati, con ictus grave di durata inferiore a 6 ore e occlusione di un ramo maggiore dell'arteria cerebrale media o altrimenti non candidati alla terapia endovenosa (evidenza di grado B invariata rispetto 2003). Il trattamento richiede uno Stroke Center esperto con accesso immediato alla sala angiografica e un neuroradiologo qualificato. La trombolisi IA è ragionevole nei pazienti che hanno controindicazioni all'uso endovenoso del trombolitico, come un intervento chirurgico recente (Classe IIa, B). Infine la possibilità di eseguire trattamento trombolitico loco-regionale non dovrebbe in generale precludere la somministrazione sistemica di rrtPA nei pazienti eleggibili" (classe III, C). Le linee guida italiane SPREAD in caso di pazienti in cui vi siano controindicazioni alla terapia endovenosa o quest'ultimo inefficace indicano in centri esperti l'utilizzo dell'approccio endovascolare limitato a pazienti con lesioni dei vasi cerebrali maggiori in cui sia evidente l'elevato rischio di morte o di grave disabilità (raccomandazione grado D).

TERAPIA COMBINATA

La somministrazione combinata sistemica e intra-arteriosa di un agente trombolitico presenta teoricamente diversi vantaggi. Anzitutto, un approccio combinato consente di iniziare il trattamento il più precocemente possibile con la somministrazione del bolo per via sistemica, mentre viene attivato il personale interventista e viene allestita la sala angiografica. L'eventuale persistenza di occlusione vascolare al momento dell'angiografia consente inoltre di considerare l'opportunità di somministrare terapia aggiuntiva farmacologica e/o meccanica a livello dell'occlusione. Il rischio di tale approccio è legato all'esecuzione di puntura arteriosa (in sito comprimibile!) durante o subito dopo l'infusione endovenosa di rrtPA e il teorico maggior rischio di emorragie.

L'Emergency Management of Stroke (EMS) Trial⁴⁹ (1999) è uno studio pilota, randomizzato, controllato, in doppio cieco, disegnato per raccogliere dati preliminari di fattibilità sui relativi rischi e benefici di un approccio trombolitico combinato (rrtPA EV 0.6 mg/kg in 30 minuti più rrtPA IA in presenza di trombo occludente documentato all'angiografia a un dosaggio massimo di 20 mg in 2 ore versus placebo EV più rtPA IA allo stesso dosaggio). Il trattamento sistemico doveva essere iniziato entro 3 ore. I pazienti dovevano avere gli stessi criteri di selezione del NINDS ad eccezione per il limite superiore di età fissato a 84 anni, il limite inferiore NIHSS di 5 e l'esclusione per ictus ischemico entro 6 settimane o emorragia, chirurgia o biopsia nei precedenti 30 giorni. Il numero totale di pazienti arruolati nell'EMS Trial è piccolo (35 pazienti, 17 nel gruppo rtPA ev/ia e 18 nel gruppo placebo ev/rtPA ia), rendendo impossibile ogni tentativo di identificare differenze di efficacia clinica nei due trattamenti. L'efficacia clinica era stimata come un miglioramento aumento di almeno 7 punti NIHSS o un NIHSS 0-1 a 7-10 giorni. La sicurezza era stimata comparando sia il numero di emorragie gravi totali che le emorragie intracraniche sintomatiche definite come ogni emorragia con un peggioramento di almeno 4 punti all'NIHSS. Gli outcome secondari erano l'indipendenza funzionale a 3 mesi (mediana mRs, BI, GOS), tasso di ricanalizzazione analizzato in rapporto al dosaggio di rtPA totale. Il gruppo rtPA EV/IA presenta una NIHSS mediana basale più alta del gruppo placebo EV/rtPA IA (16 [range interquartile 9-21] versus 11 [range interquartile 9-16]). Per quanto

riguarda gli outcome clinici non vi erano differenze significative. La mortalità tendeva ad essere maggiore nel gruppo combinato vs placebo (29% vs 5.5% p 0.06). Il tasso di trasformazione emorragica sintomatica non differiva significativamente nei due gruppi a 24 (0% EV/IA vs 5.5% IA, p 0.32) e a 72 ore (11.8% EV/IA vs 5.5% IA p 0.51). Le due complicanze emorragiche fatali (dissezione aortica, IMA) si sono verificate entrambi nel gruppo combinato. La diversa gravità clinica basale è importante per l'interpretazione dei risultati clinici e angiografici in quanto la NIHSS basale è direttamente correlata alla presenza di trombo occludente all'angiografia ed all'outcome funzionale. Per esempio, il 70% dei pazienti con NIHSS \geq 9 presentava evidenza di trombo occludente., ed il 100% sopra i 14. Nonostante lo squilibrio nei valori di NIHSS basale, la ricanalizzazione nel gruppo rtPA EV/IA è risultata più completa TIMI3 nel 54% pazienti vs 10% dei controlli (TIMI 2-3 81% vs 50%).

Lo studio Interventional Management of Stroke (IMS) I⁵⁰ (2004) è stato realizzato dopo l'EMS trial per esplorare la sicurezza e la fattibilità della terapia trombolitica combinata secondo disegno in aperto, multicentrico, non controllato. I pazienti dovevano iniziare la terapia con rtPA EV entro 3 ore dall'esordio (0,6 mg/Kg di cui 15% in bolo e resto infuso in 30 minuti, dosaggio massimo 60 mg) seguito da un'infusione di rtPA IA entro 5 ore dall'esordio al dosaggio massimo di 22mg fino a ricanalizzazione o per due ore. Ottanta pazienti di età inferiore ad 80 anni ed NIHSS basale \geq 10 sono stati arruolati nello studio e confrontati poi con controlli storici (il gruppo trattato nello studio NINDS). NIHSS mediana nella coorte di pazienti è 18, con un tempo tra l'inizio dei sintomi e l'inizio del trattamento pari a 104 minuti, maggiore rispetto al NINDS. I risultati non hanno mostrato nessuna differenza in mortalità a 3 mesi, rispetto al gruppo NINDS (16% nei pazienti IMS, 21% nei pazienti NINDS trattati, 24% controlli); anche la frequenza di emorragia intracerebrale sintomatica è simile a quella già riportata in letteratura (6.3%, 6.6% NINDS trattati, 1% controlli). In termini di outcome a 3 mesi, i pazienti arruolati nello studio IMS hanno presentato evoluzione eccellente dell'ictus (mRs 0-1) in maniera statisticamente significativa rispetto ai pazienti trattati con placebo nello studio NINDS (30% vs 18%; OR [95% CI] = 2.26 [1.15-4.47]) e sovrapponibile ai pazienti trattati con rrtPA EV (30% vs 32%). Anche le altre misure di outcome dopo correzione per NIHSS, età, latenza trattamento risultano migliori rispetto placebo storico. In conclusione, da questo studio derivano i primi dati preliminari che mostrano come la terapia trombolitica combinata sia sicura (almeno quanto la terapia sistemica da sola) e sembra essere altrettanto efficace.

Successivamente è stato condotto il trial *Interventional Management off Stroke II*, con disegno identico all'IMS, ad eccezione del catetere usato per la somministrazione dell'rtPA: nell'IMS II tale catetere produce ultrasuoni a bassa intensità (EKOS MicroLysUS System) per produrre alterazioni reversibili della struttura del trombo e facilitare la lisi del trombo. I pazienti che non presentavano un vaso prossimale occluso e quindi non raggiungibili con micro catetere EKOS erano comunque trattati con rtPA IA come IMS I. Lo studio ha arruolato 81 soggetti con una NIHSS mediana di 19 e un tempo medio di trattamento con rtPA ev di 140 minuti. Di questi 81 pazienti 33 hanno ricevuto terapia combinata con EKOS, 26 solo trombolisi EV ed i rimanenti 22 combinata secondo IMS I. Per quanto riguarda la sicurezza intesa come sanguinamenti maggiori e emorragie intracraniche sintomatiche, i risultati sono sovrapponibili a quelli dell'IMS I (sistemiche 2.5%, SIH 9.9%) con una pari mortalità del 16%. Le emorragie intracraniche asintomatiche nel 32.1% dei pazienti di cui un 8.2% PH2 (42.5% nell'IMS I di cui 7.5% PH2) risultano superiori rispetto al NINDS (6.0% di cui 3.6% PH2). Il tasso di ricanalizzazione completa nel braccio EKOS è stata del 36.4% rispetto al 30.4% dell'IMS I e di grado TIMI 2 e 3 nel 73% dei vasi rispetto al 56% dell'IMS I. Il 33% dei pazienti EKOS ottengono un outcome funzionale eccellente (mRs 0-1) a 3 mesi.

Nel frattempo, un trial randomizzato controllato che metta a confronto le due modalità di trattamento vs combinata con strumenti quali EKOS e MERCI) ha iniziato la sua fase di arruolamento nell'agosto 2006 e prevede di arruolare 900 pazienti in 6 anni (*Interventional Management of Stroke III*).

Lo studio *Multi MERCI* (Aprile 2008, interim analisi 2006) riporta i risultati dell'embolectomia con un device di seconda generazione in 164 pazienti con ictus acuto trattati entro 8 ore dall'esordio di cui 48 precedentemente trattati con rtPA ev con documentazione angiografica di persistente occlusione di un vaso intracranico maggiore (NIHSS mediana 19). L'utilizzo di rtPA (fino a 24 mg) intra-arterioso o altri adiuvanti era comunque concesso se embolo non era meccanicamente stato rimosso e per emboli residui distali. Il Tasso di ricanalizzazione con il solo rethriever era pressoché uguale intorno 54% nei pazienti sottoposti a terapia combinata o no che eccedeva l'end point primario di efficacia stimato del 44% sui risultati del MERCI e che arrivava al 68% alla fine della procedura; in caso di terapia adiuvante infatti esso saliva al 73% nei pazienti con pre-rtPA e 66% senza. Le complicanze procedurali erano state del 5.5%. Il tasso di emorragie cerebrali asintomatiche era del 30.5% passava dal 25.9% al 40% se già

trattati con rtPA ev per un totale di 29.7% (p 0.166), senza una corrispondente però crescita delle SICH (10% rtPA vs 9.5 no rtPA, tot 9.8%). L'outcome funzionale a 3 mesi (mRs \leq 2) era ottenuto nel 36% dei pazienti nei vari gruppi, con una mortalità del 34%, variabile da 28% rtPA a 36 % non rtPA.

La mancanza di un gruppo di controllo nello studio non permette di trarre conclusioni sul beneficio clinico dell'embolectomia combinata o no nell'ictus ischemico acuto. Ulteriori dati in tal senso proverranno dallo studio IMS-III e dal MR RESCUE.

TROMBOLISI NELLA PRATICA CLINICA: STROKE TEAM E STROKE UNIT NELL'AOU-CAREGGI

Dal 1998 all'interno dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Careggi in Firenze è presente una Stroke Unit impegnata nella gestione e cura altamente specializzata del paziente colpito da ictus. Il beneficio della Stroke Unit è stato dimostrato in trial randomizzati in termini di riduzione della mortalità, miglior outcome funzionale, ridotto grado d'istituzionalizzazione rispetto ai reparti di Medicina, anche se con Stroke Team, o di Neurologia^{51,52}. Studi osservazionale successivi con casistiche tratte dalla pratica clinica hanno confermato la superiorità della Stroke Unit nell'assistenza all'ictus⁵³.

Nel settembre 2002 in Europa è stato approvato l'utilizzo "condizionato" del rtPA nell'ictus ischemico entro 3 ore dall'insorgenza dei sintomi. È stato richiesto infatti dall'EMA che i pazienti trattati fossero inseriti in un registro per il monitoraggio della sicurezza del farmaco (SIST-MOST, Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke - Monitoring Study). L'obiettivo di tale studio di fase IV è quello di valutare la sicurezza e l'efficacia della trombolisi in una popolazione selezionata di pazienti con ictus nella pratica clinica e paragonarne i risultati "reali" con quelli degli studi randomizzati e controllati. I centri coinvolti devono essere, comunque, esperti o capaci di garantire un'elevata qualità nell'assistenza ai pazienti con ictus. Nel luglio 2003, in Italia, il Ministero della Salute ha fatto propria l'indicazione europea, elencando i requisiti di selezione dei centri in cui la terapia trombolitica poteva essere somministrata. (G.U. N°190, 18 AGOSTO 2003).

Nel febbraio 2004 l'approvazione da parte del Comitato Etico dell'AOU-Careggi alla partecipazione allo studio osservazionale europeo SITS-MOST, ha dato slancio alla costituzione di un percorso aziendale di gestione, assistenza e cura dell'ictus. È quindi nato a fianco della Stroke Unit, in cui lavorano neurologi, lo Stroke Team.

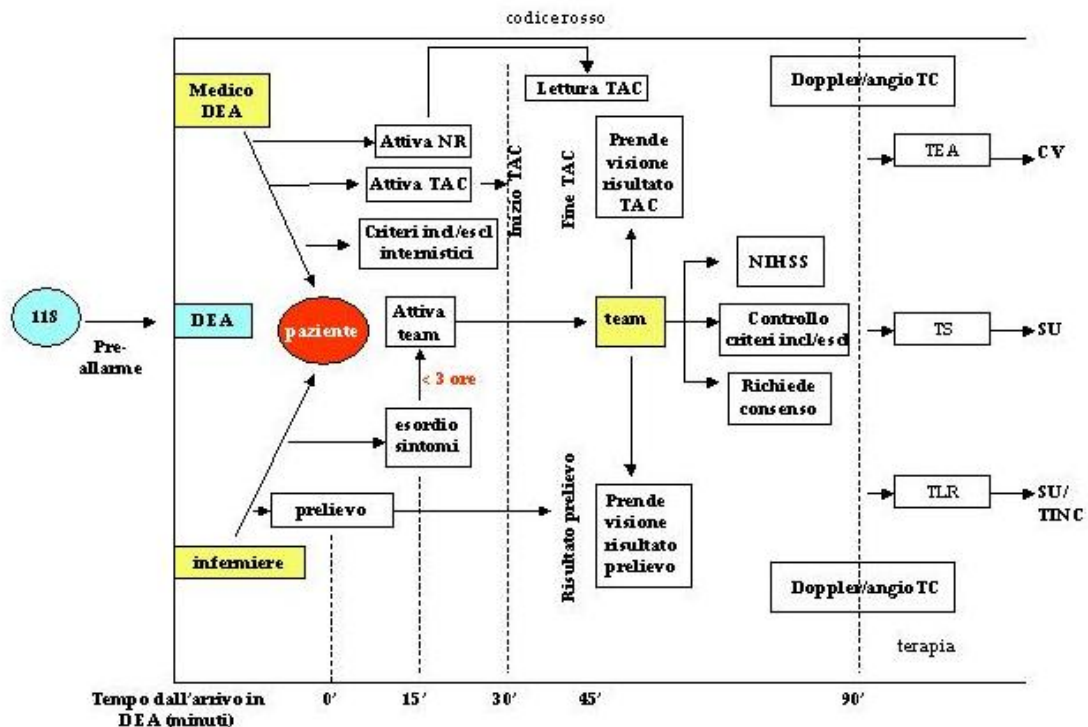
Lo Stroke Team dell'AOU-Careggi è un gruppo multidisciplinare composto dai neurologi della Stroke Unit, internisti, geriatri, reperibile 24 ore al giorno e coordinato dal Direttore della Stroke Unit. Tutti i medici e gli infermieri sono formati e addestrati nella cura e gestione del paziente con ictus. Un team di 3 neuroradiologi interventisti è disponibile per gli eventuali

trattamenti loco-regionali. Lo Stroke Team si riunisce settimanalmente per discutere di casi clinici, nuove evidenze scientifiche, questioni organizzative. Periodicamente, la riunione è estesa anche ai medici degli altri Ospedali fiorentini e dell'area vasta, impegnati nella gestione dell'ictus acuto, per favorire un percorso integrato e condiviso all'interno di tutta l'area metropolitana.

Dal febbraio 2004 i casi di sospetto ictus acuto che sono giunti presso il dipartimento di Emergenza Urgenza sono stati inseriti prospetticamente nel "Registro Ictus Acuto di Careggi"; in particolare sono stati registrati i dati anagrafici, la valutazione dello Stroke Team, gli eventuali trattamenti trombolitici ed il percorso intra-ospedaliero. Nel registro sono confluiti anche casi selezionati di ictus intra-ospedaliero valutati allo Stroke Team ed i casi giunti dall'area metropolitana per una valutazione neuroradiologica.

Il percorso di gestione e trattamento del paziente con sospetto ictus acuto segue un algoritmo integrato e condiviso (figura 1).

Figura 1: Algoritmo gestionale del paziente con sospetto ictus acuto



NR=neuroradiologia, TEA= tromboendoarterectomia, CV=chirurgo vascolare, TS=trombolisi sistemica, SU= stroke Unit, TLR=trombolisi locoregionale, TINC= terapia intensiva neurochirurgica, NIHSS=National institute of stroke scale

Questo algoritmo è stato creato per coordinare le varie figure professionali coinvolte nella gestione del paziente: il servizio d'emergenza territoriale, i medici e gli infermieri del Pronto Soccorso, lo Stroke Team, i neuroradiologi e la Stroke Unit o la terapia intensiva neurochirurgia che accoglieranno il paziente. L'obiettivo è di ridurre i tempi di valutazione per avviare al trattamento trombolitico il maggior numero di pazienti eleggibili. In letteratura meno del 4% di tutti i pazienti che giungono in Pronto Soccorso con un ictus acuto, sono trattati con trombolisi sistemica. Il paziente infatti non solo deve giungere nel minor tempo possibile al DEA, ma una volta all'interno deve essere valutato (esame clinico, neurologico, esami del sangue, TC cranio) in modo razionale, rapido e integrato. È stimato che tutto questo debba richiedere 90 minuti, in considerazione della finestra terapeutica di 3 ore per la somministrazione dell'rttPA.

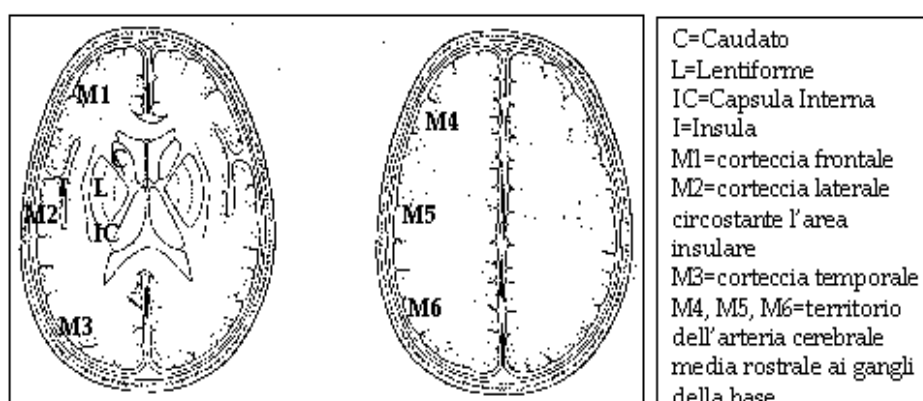
L'Algoritmo inizia con l'arrivo del paziente alla porta del Dipartimento di Emergenza, dove al Triage viene sia confermato il sospetto di ictus utilizzando la Cincinnati Prehospital Stroke Scale (Appendice), sia l'orario di esordio dei sintomi. Il paziente riceve un "codice rosso ictus" per cui è subito valutato dal medico e dall'infermiere dell'Emergenza, sono eseguiti i prelievi ematici ed il paziente effettua con priorità la TC cranio diretta; contemporaneamente l'infermiere del Triage o il medico attivano lo Stroke Team. Il paziente con sospetto ictus è subito monitorizzato nei parametri vitali, fa elettrocardiogramma ed emogasanalisi. Il medico dello Stroke Team stabilisce l'eleggibilità del paziente ai trattamenti trombolitici mediante criteri d'inclusione/esclusione.

Questa organizzazione per l'ictus consente una pronta diagnostica differenziale, identificando i pazienti con emorragia intraparenchimale, ictus subacuto e attacchi ischemici transitori (TIA) con la possibilità di trattamenti rapidi. Il paziente, se clinicamente indicato, è sottoposto ad EcoColorDoppler dei vasi epiaortici, per escludere una stenosi carotidea sintomatica; se presente, il medico dello Stroke Team, insieme al Chirurgo Vascolare, valuta la possibilità di una trombo-endoarterectomia precoce.

Il paziente con ictus ischemico molto grave o con altri criteri di esclusione alla terapia sistemica con rrtPA, e occlusione di un'arteria intracranica maggiore documentata con angioTC o angiografia, può essere sottoposto a terapia trombolitica intra-arteriosa. Nei pazienti candidati alla terapia locoregionale viene valutata la presenza di segni precoci d'ischemia alla TC basale con una scala semiquantitativa, l'Alberta Stroke Program Early Computerized Tomography Score (ASPECTS)^{54,55}, che suddivide il territorio irrorato dalla arteria cerebrale media (MCA) in

10 aree, dando informazione sull'estensione e la sede dei segni precoci di ischemia. Dieci è il punteggio di una TC cranio normale (Figura 5). Nelle TC basali dei pazienti arruolati nei trial ATLANTIS e PROACT II, è stato visto che punteggi <7 sono indicativi di danno in più di 1/3 del territorio della MCA e sono associati ad un peggior outcome funzionale (mRs>2) e un maggior rischio di emorragia sintomatica dopo trombolisi intra-arteriosa⁵⁶.

Figura 2: Alberta Stroke Program Early Computerized Tomography Score (ASPECTS)



Nell'Algoritmo Stroke ed anche nello studio SITS-MOST non è richiesta la documentazione dell'occlusione arteriosa nei pazienti con indicazione al trattamento con rrtPA EV; infatti precedenti studi angiografici di ricanalizzazione hanno mostrato una maggiore efficacia del rrtPA sulle occlusioni distali^{IV}; le tecniche non invasive disponibili per visualizzare i rami arteriosi nella pratica clinica (angioTC, Doppler trans-cranico) falliscono nel descrivere i rami arteriosi più distali e rappresentano quindi esami "time-consuming" in questo contesto. La possibilità di visualizzare i vasi diventa invece essenziale nei pazienti gravi o in peggioramento durante trombolisi sistemica in cui è necessario considerare un trattamento loco-regionale aggiuntivo.

La partecipazione allo studio osservazionale SIST-MOST e ad alcuni trial randomizzati in corso per la fase acuta dell'ictus (ECASSIII, Syntesis), insieme all'impegno di tutte le figure coinvolte, hanno permesso all'organizzazione Stroke dell'Ospedale Careggi, in questi cinque anni e mezzo di attività, di accumulare esperienza, tradotta poi nella pratica clinica in un aumento nella qualità dell'assistenza all'ictus e nel numero di pazienti trattati.

OBIETTIVI DELLO STUDIO

Dal febbraio 2004, cioè dall'inserimento del nostro centro nello studio osservazionale europeo SITS-MOST, è stato creato un percorso integrato e condiviso per la cura dell'ictus acuto i cui perni sono rappresentati dallo Stroke Team e dalla Stroke Unit. È stato elaborato un protocollo di trattamento del paziente con ictus acuto che prevede come braccio principale la trombolisi sistemica con rrtPA, secondo indicazioni del farmaco. Le altre possibilità terapeutiche, esclusa la terapia endovenosa o dopo suo fallimento, prevedono un approccio locoregionale con fibrinolisi e/o embolectomia. I pazienti trattati sono stati inclusi in una serie clinica aperta.

Gli obiettivi principali dello studio sono la valutazione dell'efficacia dei trattamenti trombolitici e la loro sicurezza nella pratica clinica alla luce dei risultati dei grandi trials randomizzati e controllati e dell'esperienza Europea. Inoltre ci siamo proposti di verificare il livello organizzativo raggiunto, confrontandosi con la realtà italiana ed europea, impegnata nello studio osservazionale europeo SITS-MOST e pi SITS-ISTR comparando i tempi critici di gestione e trattamento dei pazienti e la percentuale dei trattamenti della fase acuta effettuati.

Gli obiettivi secondari sono la definizione di fattori predittori di outcome funzionale e di sanguinamento nella serie clinica di pazienti trattati in base a variabili cliniche e di malattia note.

MATERIALI E METODI

Lo studio analizza una serie clinica di pazienti trattati con trombolisi sistemica o locoregionale nell'Azienda Universitario Ospedaliera di Careggi, in Firenze, fra il Febbraio 2004 e l'Agosto 2009.

L'Algoritmo gestionale del paziente con ictus acuto che giunge al Dipartimento di Emergenza è già stato descritto ed illustrato in figura 3 (pagina). I dati anagrafici, clinici, la gravità neurologica, i parametri vitali ed ematici, la TAC ed i tempi critici (esordio dei sintomi, arrivo in ospedale, TC/angiografia e trattamento) sono stati prospetticamente collezionati nel registro Ictus Acuto del nostro Ospedale.

Tutti i pazienti con sospetto ictus acuto, entro le tre ore dall'esordio dei sintomi, seguono un preciso protocollo di esami prioritari, definito "codice ictus"; elettrocardiogramma, emogasanalisi, monitoraggio non invasivo dei parametri vitali (con particolare attenzione alla pressione arteriosa), esami ematici (emocromo, assetto coagulativo, glicemia) sono eseguiti in emergenza. Il paziente è esaminato obiettivamente. Il medico dello Stroke Team somministra, al suo arrivo, la scala per l'ictus del "National Institute" (NIHSS) in un tempo stimato di 5-8 minuti⁵⁷. Questa scala deve essere ripetuta dopo 30 minuti per confermare il sospetto clinico d'ictus ed per rilevare un'eventuale variazione clinica; si considera una modificazione significativa se di almeno quattro punti della scala. Contemporaneamente il paziente prosegue il suo iter diagnostico eseguendo TC cranio diretta e se necessario angio-TC. Pazienti selezionati, con interessamento del circolo anteriore, sono sottoposti ad ecocolorDoppler carotideo. Il percorso diagnostico a questo punto si differenzia nei pazienti con indicazioni ai due trattamenti trombolitici.

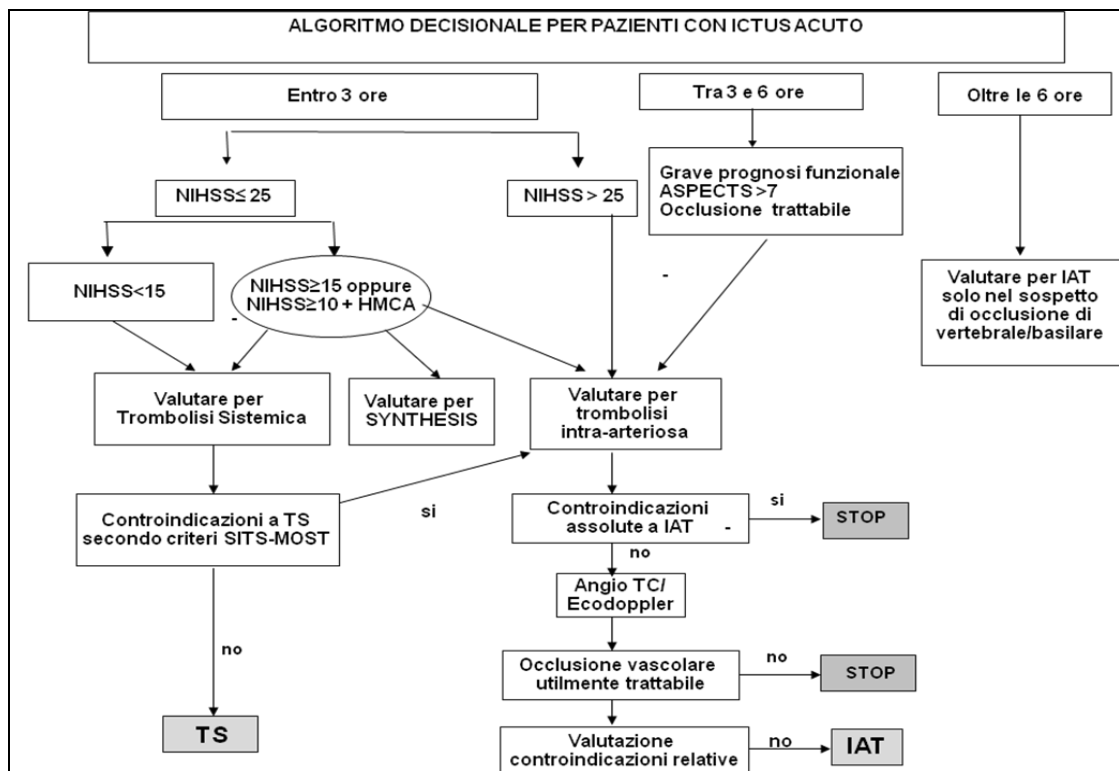
La scelta del percorso di cura e trattamento è guidata da un secondo Algoritmo decisionale, anch'esso integrato e condiviso fra le varie competenze professionali impegnate nella cura dell'ictus acuto (fig.3).

Il paziente con ictus acuto, se entro tre ore dall'esordio dei sintomi e con gli altri criteri soddisfatti d'inclusione alla trombolisi sistemica, in assenza di controindicazioni, è avviato al trattamento. I criteri d'inclusione ed esclusione derivano da quelli utilizzati nello studio NINDS con alcune precisioni e ulteriori restrizioni, volute dalla commissione europea (figura 4).

I pazienti esclusi dalla terapia sistemica perché gravi (NIHSS>25) o per altre controindicazioni, ma con una prognosi infausta, se portatori di un'occlusione di un vaso intracranico maggiore, possono essere sottoposti a trombolisi locoregionale. Per il circolo anteriore la finestra terapeutica è di 6 ore e per il circolo posteriore si estende fino a 12 ore.

La fibrinolisi endo-arteriosa può essere attuata con l'urochinasi e il tirofiban variamente associati. La trombectomia è eseguita con una PTCA e aspirazione del trombo (Angiojet). Recentemente sono stati utilizzati nuovi device come il MERCI o il Penumbra, oltre a stent intracranici classici che al tipo Silitare con sistema di raccolta del coagulo. Questa metodiche endovascolari possono integrarsi con la terapia sistemica o essere esclusive nei pazienti con maggior rischio di sanguinamento congenito o acquisito, per esempio in corso di terapia con anticoagulanti.

Figura 3: Algoritmo decisionale terapeutico nel paziente con ictus acuto



Note: NIHSS National Institute of Health Stroke Scale; TS trombolisi sistemica; IAT trombolisi intraarteriosa.

I pazienti con indicazioni alla terapia sistemica ma gravi clinicamente e radiologicamente (NIHSS≥15, o NIHSS≥10 con iperdensità della media) potevano essere arruolati nello studio

Syntesis che valuta il rapporto rischio beneficio della terapia intra-arteriosa con rtPA associato anche a manovre meccaniche versus terapia standard con rrtPA endovena.

I pazienti sono così divisi in due gruppi in base al trattamento sistemico con rrtPA o locoregionale.

Trombolisi sistemica

In questo gruppo sono compresi i pazienti che hanno ricevuto rrtPA, entro 3 ore dall'esordio, per via sistemica, ad un dosaggio standard di 0,9 mg/kg, somministrato il 10% in bolo ed il rimanente in 60 minuti. Il paziente esprime consenso informato al medico dello Stroke Team al trattamento, condizionato dall'inserimento dei suoi dati personali nel Registro Europeo.

Durante l'infusione del farmaco, il paziente è controllato clinicamente secondo una flow-chart rigida: ogni 15 minuti deve essere rilevata la pressione arteriosa e somministrata l'NIHSS. In caso di rialzo pressorio oltre i limiti consentiti dal protocollo SITS-MOST (185/110 mmhg) al paziente può essere somministrata una singola dose di farmaco anti-ipertensivo; in caso d'insuccesso, l'infusione con rrtPA deve essere interrotta. La somministrazione della scala neurologica NIHSS, se dimostra un deterioramento importante, in particolare alterazione della coscienza, e compare anche vomito, è mandatario sospendere il trattamento, eseguire una TC cranio diretta e, se questa esclude un sanguinamento cerebrale in atto, riprendere l'infusione del farmaco. Alla fine del trattamento il paziente è trasferito in Stroke Unit o nel reparto di rianimazione neurologica se clinicamente indicato (insufficienza cardio-respiratoria). A circa 24 ore dal trattamento il paziente deve eseguire una TC cranio; è eseguita prima solo in caso di peggioramento clinico. Dopo le 24 ore, esclusa una controindicazione alla TC cranio, può essere somministrata terapia anti-aggregante piastrinica o anticoagulante, se indicata. Il monitoraggio neurologico e pressorio continua con frequenza decrescente secondo protocollo nei sette giorni successivi al trattamento. L'outcome funzionale è valutato a 24 ore, a 48 ore e a sette giorni con la Glasgow Outcome Scale.

Figura 4: criteri inclusione esclusione SITS-MOST

CRITERI DI INCLUSIONE	
✓	Età 18 – 80 anni
✓	Diagnosi clinica di ictus ischemico determinante un deficit neurologico misurabile del linguaggio, della funzione motoria, della funzione cognitiva, dello sguardo, della visione e/o neglect. L'ictus ischemico è definito come un evento caratterizzato da un deficit neurologico focale acuto ad esordio improvviso ritenuto essere causato da ischemia cerebrale, dopo che una TAC ha escluso un'emorragia.

- ✓ Esordio dei sintomi noto e definito entro 3 ore dall'inizio della somministrazione della terapia trombolitica.
- ✓ I sintomi dell'ictus sono presenti da almeno 30 minuti in assenza di significativo miglioramento prima del trattamento. I sintomi vanno distinti da un episodio d'ischemia generalizzata (es. sincope), una crisi epilettica o emicranica.
- ✓ I pazienti sono desiderosi di ricevere la terapia trombolitica e forniscono il loro consenso informato relativamente alla raccolta dei dati e delle procedure del follow-up.
- ✓ Disponibilità e possibilità di aderire al protocollo di studio.

CRITERI DI ESCLUSIONE

- ✓ Emorragia intracranica alla TAC
- ✓ Sintomi iniziati più di 3 ore prima dell'inizio dell'infusione o orario d'insorgenza dei sintomi non noto.
- ✓ Deficit neurologici minori o rapido miglioramento dei sintomi prima dell'inizio dell'infusione.
- ✓ Ictus grave valutato clinicamente (NIHSS>25) e/o tramite neuroimmagini.
- ✓ Crisi convulsiva all'esordio dell'ictus.
- ✓ Sintomi suggestivi di emorragia subaracnoidea, anche se la TC è normale.
- ✓ Ictus ischemico negli ultimi 3 mesi.
- ✓ Pazienti con anamnesi d'ictus precedente e diabete concomitante.
- ✓ Conta piastrinica < 100.000/mm³.
- ✓ Somministrazione di eparina nelle 48 ore precedenti e aPTT oltre il limite normale superiore del laboratorio
- ✓ Pazienti in trattamento con anticoagulanti orali.
- ✓ Grave o pericoloso sanguinamento in atto o recente.
- ✓ Diatesi emorragica nota.
- ✓ PA sistolica >185 mmhg o diastolica >110 mmhg, o necessità di trattamento aggressivo per ridurre la PA entro tali limiti.
- ✓ Glucosio <50 or > 400 mg/dl.
- ✓ Anamnesi positiva o sospetta di emorragia intracranica.
- ✓ Sospetta emorragia subaracnoidea pregressa o condizioni cliniche susseguenti ad emorragia subaracnoidea dipendente da aneurisma.
- ✓ Pregresse patologie del sistema nervoso centrale (es. neoplasia, aneurisma, chirurgia intracranica o spinale).
- ✓ Retinopatia emorragica, es. nel diabetico (disturbo della vista oppure esecuzione laser possono indicare una retinopatia emorragica).
- ✓ Recente (meno di 10 giorni) massaggio cardiaco esterno traumatico, parto, puntura di vaso non comprimibile (es. vena succlavia o giugulare).
- ✓ Endocardite batterica acuta, pericardite acuta.
- ✓ Pancreatite acuta.
- ✓ Malattia gastrointestinale ulcerativa documentata durante gli ultimi 3 mesi, varici esofagee, aneurisma arterioso, malformazione artero-venosa.
- ✓ Neoplasia con rischio di sanguinamento aumentato.
- ✓ Grave malattia epatica, tra cui insufficienza epatica, cirrosi, ipertensione portale, varici esofagee ed epatite attiva.
- ✓ Chirurgia maggiore o trauma significativo nei precedenti 3 mesi.
- ✓ Anamnesi positiva o sospetta di emorragia intracranica.
- ✓ Sospetta emorragia subaracnoidea pregressa o condizioni cliniche susseguenti ad emorragia subaracnoidea dipendente da aneurisma.
- ✓ Pregresse patologie del sistema nervoso centrale (es. neoplasia, aneurisma, chirurgia intracranica o spinale).
- ✓ Retinopatia emorragica, es. nel diabetico (disturbo della vista oppure esecuzione laser possono indicare una retinopatia emorragica).

Trombolisi locoregionale

Questo gruppo comprende i pazienti trattati con fibrinolisi locoregionale o trombectomia e i pazienti che, dopo fallimento della terapia sistemica con rrtPA, si sono resi passibili di terapia endoarteriosa.

I criteri di selezione dei pazienti, adottati per il trattamento endovascolare, sono stati estrapolati dagli studi attualmente presenti in letteratura (figura 5). Il paziente, o un testimone, rilascia consenso informato a tale procedura e al trattamento dei dati personali.

Il paziente è sottoposto a studio angiografico dei vasi intracranici; è visualizzata l'occlusione e, se a carico di un vaso maggiore (arteria cerebrale media tratto M1, M2, sifone T, basilare o entrambe le arterie vertebrali) viene tentata procedura fibrinolitica e/o meccanica. Il paziente è monitorizzato ed è presente un medico anestesista se necessita sedazione o per le eventuali complicanze maggiori. In caso di rialzo pressorio importante, può essere praticata infusione continua di un farmaco anti-ipertensivo, così come la correzione della glicemia ematica mediante insulina endovenosa. Il medico dello Stroke Team, inoltre, registra l'andamento neurologico con NIHSS con tempi determinati dalla singola procedura. L'efficacia del trattamento è valutata a fine procedura angiograficamente e quantificata con la scala TIMI⁵⁵; un punteggio di 2-3, cioè parziale o completa ricanalizzazione, correla con un buon outcome funzionale. Al termine il paziente può essere trasferito in Stroke Unit o in terapia intensiva neurologica.

La valutazione dell'outcome primario, unico per entrambi i trattamenti, è avvenuta in corso di visita ambulatoriale di controllo, con applicazione delle scale mRs e NIHSS (Appendice). Qualora non sia stato possibile eseguire una visita ambulatoriale, è stato eseguito un follow-up telefonico con stima della mRs.

La sicurezza del trattamento somministrato è stata valutata calcolando la frequenza di complicanze emorragiche intracerebrali sintomatiche. L'emorragia intracerebrale sintomatica è stata definita sia come un peggioramento dello stato neurologico di almeno 4 punti alla scala NIHSS, che intercorre tra la TAC basale e quella di controllo (entro 24 ore) secondo studio ECASS che come ogni peggioramento clinico in presenza di emorragia secondo criteri NINDS; comunque il sanguinamento deve essere imputabile al farmaco somministrato e compatibile con i nuovi sintomi o con il peggioramento di quelli esistenti.

Figura 5: criteri d'inclusione esclusione per trombolisi intra-arteriosa nell'AOU-Careggi

CRITERI DI INCLUSIONE	
Entro 3 ore	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Deficit neurologico maggiore con NIHSS>25 oppure deficit neurologico con NIHSS tra 6 e 25, con criteri di esclusione per la TS secondo il protocollo SITS-MOST, sempre con valutazione prognostica di evoluzione in grave disabilità o morte ✓ TC cranio negativa per emorragia e per alterazioni ischemiche precoci (ASPECTS > 7)* ✓ Presenza, documentata da Doppler o angioTC, di occlusione vascolare utilmente trattabile con IA (occlusione carotide interna, arteria cerebrale media nel tratto prossimale M1, basilare, 2 vertebrali)
Tra 3 e 6 ore	<ul style="list-style-type: none"> ✓ deficit neurologico grave, con valutazione prognostica di evoluzione in grave disabilità o morte ✓ TC cranio negativa per emorragia e per alterazioni ischemiche precoci (ASPECTS > 7)* ✓ Presenza, documentata da Doppler o angioTC, di occlusione vascolare utilmente trattabile con IA (occlusione carotide interna, arteria cerebrale media nel tratto prossimale M1, basilare, 2 vertebrali)
Oltre le 6 ore	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Per eventi ischemici del circolo posteriore e documentazione angioTC di occlusione dell'arteria basilare/2 vertebrali, la finestra terapeutica è più ampia ed i pazienti possono essere trattati fino a 12 ore dall'insorgenza dei sintomi e se i sintomi sono fluttuanti anche fino a 36 ore. ✓ TC cranio negativa per emorragia e per alterazioni ischemiche precoci (ASPECTS > 7)* o in caso d'invio da altri ospedali, spesso in assenza di una valutazione esperta della TAC in partenza, criterio di esclusione è comunque la presenza riferita di alterazioni ischemiche precoci alla TAC, senza ulteriori specificazioni di gravità.
CRITERI DI ESCLUSIONE ASSOLUTI	
	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Deficit neurologico minore o in rapido miglioramento valutato prima di iniziare la IA ✓ Coma, solo se associato a segni di ernia transtentoriale da grave infarto emisferico ✓ Emorragia alla TC cranio; alterazioni ischemiche precoci alla TC (ASPECTS ≤ 7); qualsiasi altra lesione alla TC che controindichi il trattamento (tumori, ascessi ecc.) ✓ PA > 185/110 mmHg resistente a terapia anti-ipertensiva aggressiva (l'infusione ev continua di labetalolo è permessa) ✓ Malformazione vascolare o neoplasia nota del SNC ✓ Endocardite batterica ✓ Pancreatite acuta ✓ Cirrosi epatica ✓ Diatesi emorragica nota ✓ Grave sanguinamento in atto ✓ Aspettativa di vita < 1 anno per altre cause ✓ Piastrinopenia < 50000
CRITERI DI ESCLUSIONE RELATIVI	
	<p><i>(situazione di attenzione da valutare nel singolo caso da parte del neuroradiologo interventista)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ PTT sopra i limiti normali; INR tra 1.7 e 3.0; piastrine 50000-100000 ✓ Glicemia < 50 o > 400 mg/dl se non corretta ✓ Trauma cranico commotivo grave entro 3 mesi o grave trauma toracico (inclusa R CP negli ultimi 10 giorni) ✓ Ictus cerebrale ischemico grave (mRS>2) negli ultimi 3 mesi ✓ Emorragia intracranica pregressa ✓ Emorragia gastrointestinale, urologica o respiratoria negli ultimi 21 giorni ✓ Chirurgia maggiore negli ultimi 14 giorni ✓ Gravidanza (fino a 10 giorni dopo il parto) o allattamento ✓ Leucoaraiosi estesa alla TC cranio

Metodologia statistica.

Le variabili continue sono espresse come medie ± deviazione standard (DS) o come mediana e sono analizzate con metodi di statistica descrittiva (t Student test, Mann-Withney U

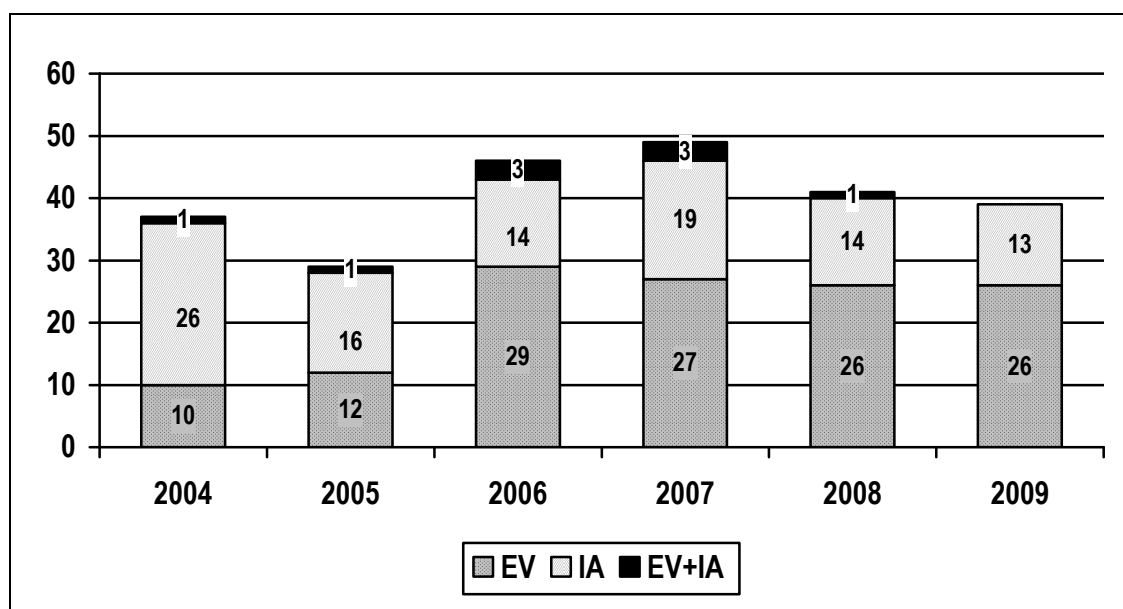
test). Per le variabili categoriche è stato utilizzato il chi quadro di Pearson ed il test esatto di Fisher ed i risultati sono espressi in percentuali. Abbiamo considerato significativa un'associazione $p < 0,05$. La ricerca di predittori di outcome favorevole inteso come mRs a 3 mesi minore o uguale a 2 rispetto ai pazienti con outcome sfavorevole (punteggio 3-5), di morte e di emorragia sintomatica (peggioramento clinico significativo associato ad evidenza di emorragia alla TC entro 24 ore) è stata effettuata con analisi univariata. Il valore prognostico delle variabili significativamente associate all'outcome clinico e la mortalità sono state analizzate con metodica multivariata (regressione logistica step-wise) tenendo conto dei confonditori noti quali età, sesso, gravità clinica, latenza di trattamento. La valutazione di fattori prognostici nella trasformazione emorragica sintomatica non è stata ulteriormente indagata essendo l'evento accorso in soli 3 pazienti. L'analisi statistica è stata condotta utilizzando il programma SPSS-17.

RISULTATI

Dal 1 Febbraio 2004 al 31 Agosto 2009, 3756 pazienti con sospetto ictus ischemico acuto sono stati registrati nel Registro Ictus Acuto dell'Ospedale di Careggi. IL 6.5% dei pazienti sono stati trattati con trombolisi sistemica o locoregionale. Centoventinove pazienti hanno ricevuto trombolisi endovena con rtPA secondo protocollo SITS-MOST, 9 trattamento combinato, un paziente è stato randomizzato nello studio ECASS-III, 111 pazienti sono stati trattati per via intra-arteriosa. Il 50 % dei pazienti è giunto al Dipartimento di Emergenza, i rimanenti sono ictus avvenuti in pazienti ospedalizzati per altre cause. Quarantacinque pazienti sono giunti direttamente alla sala angiografica da Ospedali dell'area metropolitana.

Per quanto riguarda l'arruolamento dei pazienti nel corso di questi 5 anni e mezzo di attività dello Stroke Team (dal 1 febbraio 2004 al 31 agosto 2009), in figura 6 è mostrato l'andamento temporale.

Figura 6. Trattamenti della fase acuta dell'ictus: arruolamento nel tempo



EV trombolisi endovenosa; IA trombolisi intra-arteriosa; EV+IA trattamento combinato

Tabella 1: Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti sottoposti a trombolisi suddivisi per trattamento sistemica o intra-arteriosa

	Trombolisi EV N= 130	Trombolisi IA N= 111
Maschi, (%)	66	60
Età media (anni)	67	68
Disabilità precedente (mRS \geq 2)(%)	3	4
Latenza trattamento (ore)	2,5	6,4
Fattori di rischio (%)		
Iperensione	66	56
Diabete Mellito	18	16
Fumo (ex o in atto)	58	32
Pregresso ictus or TIA	6	13
Dislipidemia	34	26
Fibrillazione atriale	24	41
Scenpenso cardiaco	6	7
Parametri vitali		
PAS media	150	156
PAD media	81	82
Caratteristiche cliniche		
Etiopatogenesi ictus (%)		
Grossi vasi	20	19
Cardioembolico	42	51
Lacunare	3	0
Criptogenico	13	21
Altre cause	21	9
NIHSS mediana	10	21
NIHSS 0-7 (%)	33	7
NIHSS 8-14 (%)	38	11
NIHSS >15 (%)	29	82
Outcome funzionale (%)		
mRS \leq 2 a 3 mesi	62	27

EV trombolisi endovenosa; IA trombolisi intra-arteriosa; TIA= Transient Ischemic Attack; NIHSS=National Institute of Health Stroke Scale; RS=modified Rankin Scale; ASA= acido AcetilSalicilico; PAS =pressione arteriosa sistolica; PAD= pressione arteriosa diastolica

I pazienti sottoposti a trombolisi intra-arteriosa o sistemica hanno caratteristiche demografiche sovrapponibili. Per quanto riguarda i fattori di rischio, la fibrillazione atriale appare più rappresentata nei pazienti con approccio intra-arterioso sia perché spesso questi pazienti sono anche in terapia con anticoagulanti orali che rappresenta una controindicazione all'utilizzo del rtPA endovena (30% dei nostri pazienti), sia perché spesso gli ictus di origine cardio-embolica sono clinicamente gravi (33% dei nostri pazienti con fibrillazione atriale hanno NIHSS>25).

I pazienti selezionati per la terapia intra-arteriosa sono più gravi, con una NIHSS mediana di 21, e con una latenza di trattamento di 6,4 ore in linea con i criteri di selezione stabiliti nel nostro centro.

Trombolisi sistemica

Nel nostro centro 130 pazienti sono stati sottoposti a trombolisi sistemica, di cui uno è stato randomizzato nello studio ECASS-III. Nel registro SITS-ISTR (www.acutestroke.org), dal 1 febbraio 2004 al 31 agosto 2009, sono stati inseriti 29010 pazienti, di cui 3665 in Italia.

I tempi critici di gestione e trattamento dei pazienti, in relazione a quelli del registro europeo SITS-ISTR, sono riportati in tabella 2.

Tabella 1: Tempi critici del percorso ictus in rapporto alla realtà nazionale ed europea

Tempi (mediana in minuti)	Careggi	Italia	SITS-ISTR
Esordio-arrivo Ospedale	58	60	66
Arrivo-esecuzione TC	27	25	25
Tempo refertazione TC	12	10	5
Arrivo-trattamento	87	85	65
Esordio-trattamento	155	155	145

Il tempo che intercorre fra l'esordio e l'inizio del trattamento con rtPA è in linea con i dati nazionali, ma con un ritardo di 10 minuti rispetto all'organizzazione europea. Nella nostra realtà i pazienti giungono presto in Ospedale, eseguono la TC entro 30 minuti dall'arrivo in Pronto Soccorso, ma il tempo di refertazione delle immagini per via telematica è il doppio rispetto alla realtà europea. Nella nostra realtà accumuliamo un ulteriore latenza di 13 minuti per completare le procedure atte ad iniziare l'infusione del rtPA (verifica esami ematici, consenso informato al trattamento, preparazione del farmaco).

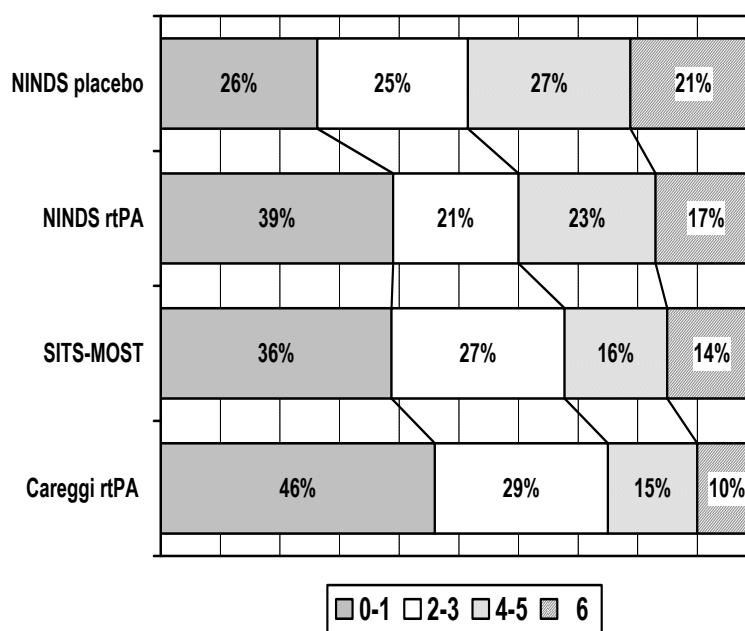
Dei 130 pazienti sottoposti a trombolisi sistemica, 26 pazienti sono stati trattati al di fuori dei criteri SITS-MOST. In particolare 8 pazienti avevano una età superiore agli 80 anni, 13 sono stati trattati fra le 3 e le 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, un paziente con sindrome posteriore è stato trattato a 6 ore dall'esordio ed un paziente è stato trattato al risveglio. Due pazienti avevano un ictus grave con NIHSS > 25, un paziente aveva presentato crisi epilettica all'esordio.

Il dosaggio del rtPA è stato ridotto a 0.6 mg/kg nel paziente trattato al risveglio. In un paziente l'infusione del farmaco è stata sospesa per la chiara origine funzionale del disturbo. In un ulteriore paziente è stato necessario interrompere la somministrazione del farmaco per comparsa di vomito, in assenza di trasformazione emorragica documentata alla TC. Non si sono verificate reazioni avverse gravi. Sette pazienti sono stati sottoposti a terapia combinata con approccio intra-arterioso.

Tre pazienti non hanno completato il follow-up clinico a tre mesi (2%). Un paziente è vivo ma ha rifiutato di essere intervistato telefonicamente.

In linea con il Registro Europeo, i nostri pazienti hanno presentato a 2 ore dal trattamento con rrtPA un miglioramento di 2 punti alla NIHSS (mediana); un miglioramento significativo entro le 24 ore (definito come riduzione maggiore o uguale a 4 punti alla NIHSS) invece è avvenuto nel 53% dei nostri arruolati rispetto al 51 % degli altri centri.

Figura 7: Outcome funzionale a 90 giorni (mRs) nei pazienti sottoposti a trombolisi sistemica rispetto al registro europeo SITS e allo studio NINDS



Rispetto ai dati del Registro europeo ad anche allo studio NINDS nella nostra realtà abbiamo un outcome clinico eccellente (stimato come una mRs a 3 mesi 0-1) nel 46% dei

pazienti rispetto al 26% dei controlli del NINDS. Il 63% dei pazienti presentano a 3 mesi un outcome favorevole (mRs 0-2). Questo dato è ancora più rilevante se si aggiunge riduzione assoluta del 50% sia di mortalità che di grave disabilità rispetto alla storia naturale della malattia (Figura 7).

Nel 13% dei pazienti si è verificato un deterioramento clinico significativo (definito come peggioramento di 4 punti alla scala NIHSS fra le 0 e 2 o 24 ore oppure fra le 2 e 24 ore, inclusa la morte nelle prime 24 ore); in Europa il deterioramento neurologico precoce è avvenuto nell'11% dei casi. La mortalità nel nostro centro è risultata del 10% (13 pazienti), in Europa del 14%. Dei 13 pazienti deceduti solo in un caso vi era diretta associazione con il trattamento trombolitico (emorragia fatale).

Nel nostro centro si sono verificate 3 emorragie cerebrali sintomatiche (2.3%), di cui una fatale. Nel registro SITS-MOST le emorragie sintomatiche ammontano al 2% dei trattati.

Abbiamo analizzato alcune caratteristiche cliniche e di trattamento dei pazienti sottoposti a trombolisi endovenosa alla ricerca di possibili predittori di risposta al trattamento e di sicurezza. Un outcome favorevole si ottiene nel 65% dei pazienti trattati entro tre ore (73/112) e nel 38% di quelli trattati fra 3 e 4.5 ore (5/13) (tabella 3).

L'età avanzata e la gravità clinica stimata con l'NIHSS prima dell'infusione del trombolitico rappresentano fattori prognostici negativi indipendenti sul recupero funzionale a tre mesi (nihss= OR 1.154; IC 95% 1.082-1.231, p 0.000; età OR 1.043; IC 95% 1.004-1.083, p 0.030).

La mortalità è maggiore nei pazienti anziani, con quadro clinico grave all'esordio e trattati oltre le tre ore dall'esordio dei sintomi (Tabella 4). L'analisi di regressione logistica multivariata dopo aver corretto per sesso, gravità clinica, latenza trattamento, violazioni al protocollo, l'età è risultata l'unico predittore indipendente di mortalità a 3 mesi (OR 1.184; IC 95% 1.048-1.338, p 0.007)

Una emorragia cerebrale sintomatica si è verificata in 3 pazienti di cui 2 trattati oltre le tre ore dall'esordio. Le principali caratteristiche cliniche sono descritte in tabella 5. Dato l'esiguo numero di emorragie sintomatiche (3 pazienti) non è stata condotta un'analisi multivariata.

Tabella 3. Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti sottoposti a trombolisi sistemica nei due gruppi con outcome funzionale a 3 mesi favorevole o sfavorevole.

	Outcome sfavorevole mRS > 2 (n=47)	Outcome favorevole mRS ≤ 2 (n=80)	<i>p</i>
Maschi, n (%)	32 (68.1%)	51 (63.8%)	0.620
Età media (anni) ± DS	71.9 ± 11.1	65.3 ± 14.2	0.007
Età >81 anni	5 (10.6%)	2 (2.5%)	0.052
Off-protocol	13 (27.7%)	12 (15.0%)	0.083
IA	5 (10.6%)	2 (2.5%)	0.052
Latenza trattamento < 3 ore	39 (83.0%)	73 (91.3%)	0.163
Latenza trattamento, mediana (ore)	2.5	2.5	0.814
NIHSS mediana	16	8	0.000

DS=Deviazione Standard; NIHSS=National Institute of Health Stroke Scale; mRS=modified Rankin Scale; IA=trombolisi intra-arteriosa

Tabella 4. Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti sottoposti a trombolisi sistemica nei due gruppi di pazienti vivi o morti a 3 mesi.

	Morti (n=13)	Vivi (n=114)	<i>p</i>
Maschi, n (%)	9 (69.2%)	74 (64.9%)	0.757
Età media (anni) ± DS	77.6 ± 5.7	66.6 ± 13.6	0.005
Età >81 anni	3 (23.1%)	4 (3.5%)	0.003
Off-protocol	5 (38.5%)	20 (17.5%)	0.072
IA	2 (15.4%)	5 (4.4%)	0.100
Latenza trattamento < 3 ore	9 (69.2%)	103 (90.4%)	0.025
Latenza trattamento, mediana (ore)	2.9	2.5	0.521
NIHSS mediana	16	9	0.015

DS=Deviazione Standard; NIHSS=National Institute of Health Stroke Scale; mRS=modified Rankin Scale; IA=trombolisi intra-arteriosa

Tabella 5. Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti sottoposti a trombolisi sistemica con e senza trasformazione emorragica sintomatica.

	Emorragia sì (n=3)	Emorragia no (n=127)	<i>p</i>
Maschi, n (%)	2 (66.7%)	83 (65.4%)	1.000
Età media (anni) ± DS	73.6 ± 6.1	67.4 ± 13.8	0.435
Età >81 anni	0 (0%)	8 (6.3%)	1.000
Off-protocol	2 (66.7%)	24 (18.9%)	0.102
IA	1 (33.3%)	6 (4.7%)	0.154
Latenza trattamento < 3 ore	1 (33.3%)	113 (89.0%)	0.040
Latenza trattamento, mediana (ore)	3.2	2.5	0.273
NIHSS mediana	14	10	0.228

DS=Deviazione Standard; NIHSS=National Institute of Health Stroke Scale; mRS=modified-Rankin Scale;

Trombolisi locoregionale

Centoundici pazienti sono stati sottoposti a terapia trombolitica intra-arteriosa (IA). Di questi, 9 pazienti sono stati trattati con terapia combinata con modalità rescue, cioè dopo rrtPA ev somministrato secondo protocollo SITS. Le caratteristiche cliniche e demografiche dei pazienti sono riportate in tabella 1 (pag 37).

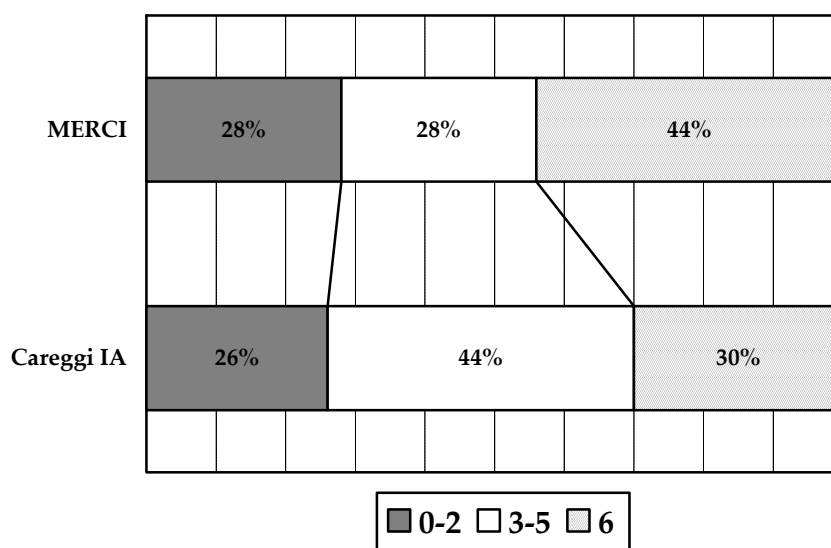
In tabella 5 sono riportate le diverse modalità di trattamento adottate. Dei 9 pazienti trattati con terapia combinata 2 avevano ricevuto il rtPA sistemico in altri ospedali fiorentini. In particolare 6 pazienti sono stati trattati con sole manovre meccaniche, 3 con manovre meccaniche seguite in un caso da urokinasi intraarteria a basso dosaggio (300.000UI) e negli altri due, che hanno previsto anche il posizionamento di stent intracranico, infusione endovenosa di inibitore piastrinico (tirofiban).

La sede dell'occlusione vascolare era a carico del circolo anteriore in 82 pazienti, di cui 40 a livello prossimale dell'arteria cerebrale media e 42 a carico della carotide intracranica (sifone) 29 pazienti presentavano un'occlusione nel circolo vertebro-basilare.

Tutti i pazienti hanno completato il follow-up clinico. In generale, nei 111 pazienti sottoposti a trombolisi locoregionale, gli outcome sono stati uniformemente favorevoli, con 12 pazienti (11%) di pazienti con esito eccellente (mRs 0-1) a 3 mesi e 30 (27%) con disabilità minima residua mRs 0-2 (30 pazienti). La mortalità nella nostra esperienza è risultata del 29% (32 pazienti).

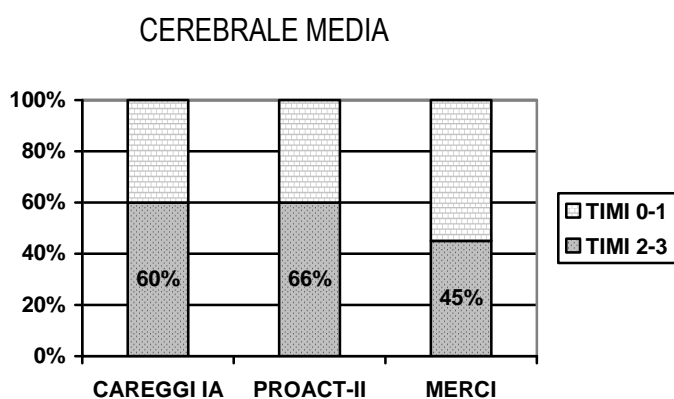
In figura 8 è riportata l'esperienza del nostro centro e i risultati dello studio MERCI⁴⁵, quest'ultimo è uno studio di trombectomia, variamente associata a terapia fibrinolitica o meccanica locoregionale, in pazienti con occlusione di un vaso intracranico maggiore, in aperto, entro 8 ore dall'esordio.

Figura 8: Trombolisi intra-arteriosa (IA): Outcome funzionale a 90 giorni (mRs)

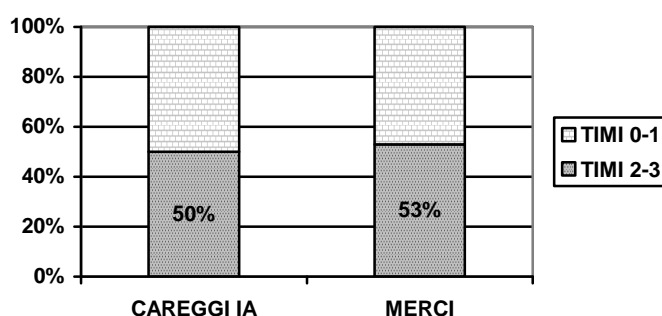


La percentuale di ricanalizzazione stimata come TIMI 2-3⁵⁸, rispettivamente parziale completa, è stata del 60.4% (67 pazienti), di cui in 14 pazienti completa (12.6%). Se ricaviamo sottogruppi fra i nostri pazienti in base al vaso occluso, troviamo che la ricanalizzazione della cerebrale media (M1-M2) è avvenuta nel 24/40 (60%), della carotide interna in 21/42 (50%) e dell'asse vertebro-basilare in 22/29 (76%).

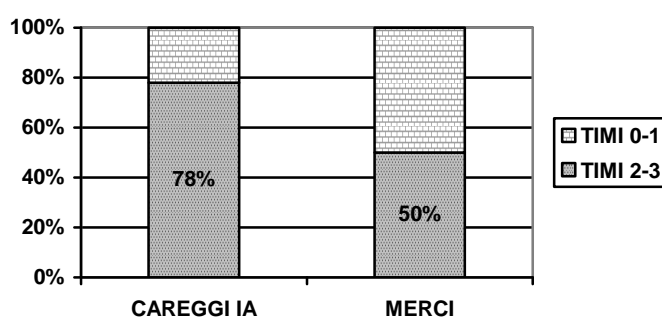
Figura 9: trombolisi intra-arteriosa: ricanalizzazione (TIMI 2-3)



CAROTIDE INTERNA



VERTEBRO-BASILARE



Trentanove pazienti hanno presentato una emorragia cerebrale alla TC cranio effettuata entro 24 ore dal trattamento. Tuttavia una emorragia cerebrale sintomatica, definita come ogni peggioramento clinico (NIHSS \geq 1) associato alla presenza di emorragia alla TC, si è verificata in 13 pazienti (11.7%). Sei emorragie, di cui due emorragie sintomatiche, sono accorse nei 9 pazienti trattati con terapia combinata (rtPA endovena entro tre ore dall'esordio seguita da procedura intra-arteriosa).

Tabella 6: Emorragia cerebrale sintomatica nei vari tipi di trattamento

Tipo di trattamento, N	Emorragia sintomatica, N (%)
Trombolisi sistemica N = 130	3 (2.3%)
Trombolisi combinata N = 9	2 (22.2%)
Trombolisi intra-arteriosa N = 102	11 (11.7%)

In rapporto al tipo di trattamento intra-arterioso 12/13 emorragie sintomatiche sono accorse in trattamenti con tecnica farmacologica e meccanica associate.

Tabella 7: Trombolisi intra-arteriosa: tipo e modalità di trattamento ed emorragica cerebrale sintomatica

Tipo di trattamento, n	Modalità di trattamento, n	Emorragia sintomatica, n (%)
Trombolisi meccanica, n= 19	8 frammentazione trombo	1 (5.3%)
	2 pta	
	3 stent	
	1 pta + stent	
	3 recupero coagulo	
Trombolisi farmacologica, n=15	2 pta + recupero coagulo	0
	8 UK	
	1 rtPA	
	1 tirofiban	
Trombolisi farmacologica e meccanica, n=77	5 UK + tirofiban	12 (15.5%)
	25 UK	
	1 rtPA	
	27 UK + tirofiban	
	24 tirofiban	
	35 frammentazione trombo	
	8 solo pta	
	10 stent	
	10 pta + stent	
	7 recupero	
1 pta + recupero		
1 pta + stent + recupero		
5 stent + recupero		
Total	111	13 (11.7%)

Complicanze legate alla procedura intra-arteriosa si sono verificate in 13 pazienti di cui 9 maggiori (8.1%). In 9 pazienti si è verificata una emorragia subaracnoidea, sintomatica in 7 pazienti (6.3%). Inoltre in 2 pazienti per ematoma inguinale rifornito è stato necessario intervento chirurgico di sutura arteriosa femorale ed in uno dei due casi anche di emotrasfusione. Un paziente ha presentato ematuria ed un altro epistassi, entrambe risolte senza necessità di emotrasfusioni.

Abbiamo analizzato le caratteristiche cliniche e di trattamento dei pazienti sottoposti a terapia intra-arteriosa alla ricerca di possibili predittori di outcome favorevole a 3 mesi definito

come un punteggio alla scala di Rankin modificata (mRs) minore o uguale a 2 rispetto ai pazienti con outcome sfavorevole (mRs 3-6). (tabella 8).

Tabella 8. Caratteristiche demografiche, fattori di rischio e cliniche dei pazienti con ictus sottoposti a trattamento intraarterioso nei due gruppi di pazienti con outcome funzionale a 3 mesi favorevole o sfavorevole.

	Outcome sfavorevole mRS > 2 (n=81)	Outcome favorevole mRS ≤ 2 (n=30)	p
Maschi, n (%)	48 (59.3%)	19 (63.3%)	0.828
Età media (anni) ± DS	69.1 ± 13.1	65.0 ± 13.3	0.147
Età >81 anni	17 (21.0%)	1 (3.3%)	0.039
Fattori di rischio			
Ipertensione	48 (59.3%)	14 (46.7%)	0.284
Diabete Mellito	13 (16.0%)	5 (16.5%)	1.000
CAD	17 (21.0%)	10 (33.3%)	0.215
Scompenso cardiaco	5 (6.2%)	3 (10.0%)	0.444
Fumo (ex o in atto)	25 (30.9%)	10 (33.3%)	0.821
Ictus or TIA < 3 mesi	11 (13.6%)	3 (10.0%)	0.755
Dislipidemia	20 (24.7%)	9 (30.0%)	0.629
Fibrillazione atriale	34 (42.0%)	11 (36.7%)	0.668
Glicemia media ± DS	104.8 ± 59.8	130.3 ± 52.8	0.060
Terapia			
rtPA	7 (8.6%)	2 (6.7%)	1.000
Warfarin	9 (11.1%)	5 (16.7%)	0.521
Latenza trattamento, mediana (ore)	4.6	4.4	0.301
Ricanalizzazione (TIMI 2-3)	13 (16.0%)	0 (0%)	0.004
Emorragia sintomatica	42 (51.9%)	25 (83.3%)	0.018
Caratteristiche cliniche			
Territorio Carotideo	37 (45.7%)	7 (23.3%)	0.048
Occlusione vasale			0.054
Media	24 (29.6%)	16 (53.3%)	
Carotide	35 (43.2%)	7 (23.3%)	
Vertebro-basilare	22 (27.2%)	7 (23.3%)	
Etiopatogenesi ictus			0.284
Grossi vasi	15 (18.5%)	6 (20.0%)	
Cardioembolico	42 (51.9%)	15 (50.0%)	
Lacunare	-	-	
Criptogenico	5 (6.2%)	5 (16.7%)	
Altre cause	19 (23.5%)	4 (13.3%)	
ASPECT mediana (n=82)	8	9	0.078
NIHSS mediana	21	18	0.006

EV trombolisi endovenosa; IA trombolisi intra-arteriosa; TIA= Transient Ischemic Attack; NIHSS=National Institute of Health Stroke Scale; RS=modified Rankin Scale; ASA= acido AcetilSalicilico; PAS =pressione arteriosa sistolica; PAD= pressione arteriosa diastolica

La gravità clinica e l'età superiore ad 80 anni sembrano aumentare il rischio di disabilità e morte a 3 mesi. La ricanalizzazione parziale o completa invece sembrano predire un miglior outcome funzionale a tre mesi.

Nell'analisi multivariata l'outcome funzionale favorevole a 3 mesi è significativamente correlato al grado di ricanalizzazione (OR 0.461; IC 95% 0.265-0.804, p 0.006) e alla gravità clinica (OR 1.090; IC 95% 1.025-1.160, p 0.006) dopo correzione per sesso, età, latenza di trattamento, occlusione vasale, rankin basale.

In tabella 9 sono riportate le caratteristiche dei pazienti deceduti al follow-up. In particolare si nota come i pazienti ultraottantenni hanno mortalità a tre mesi doppia rispetto ai pazienti più giovani (50% vs 25% p 0.045); inoltre la gravità clinica stimata con NIHSS e l'età correlano con un rischio aumentato di morte a 3 mesi. L'analisi multivariata conferma l'età (OR 1.080; IC 95% 1.027-1.135; p 0.003), la gravità clinica stimata con NIHSS (OR 1.150; IC95% 1.060-1.247; p 0.001), e la trasformazione emorragica sintomatica (OR 22.943; IC 95% 4.046-130.085; p 0.000) predittori indipendenti di morte.

Tabella 9. Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti sottoposti a trombolisi intra-arteriosa nei due gruppi di pazienti vivi o morti a 3 mesi.

	Morti (n=32)	Vivi (n=79)	p
Maschi, n (%)	17 (53.1%)	50 (63.3%)	0.393
Età media (anni) \pm DS	73.9 \pm 10.1	65.6 \pm 13.6	0.002
Età >81 anni	9 (28.1%)	9 (11.4%)	0.045
EV-IA	3 (9.4%)	6 (7.6%)	0.715
Ricanalizzazione (TIMI2-3)	17 (53.1%)	50 (63.3%)	0.393
Occlusione vasale			0.081
Media	10 (31.3%)	30 (38.0%)	
Carotide	9 (28.1%)	33 (41.8%)	
Vertebro-basilare	13 (40.6%)	16 (20.3%)	
Modalità di trattamento			0.072
Meccanico	8 (25.0%)	11 (13.9%)	
Farmacologico	1 (3.1%)	14 (17.7%)	
Misto	23 (71.9%)	54 (68.4%)	
NIHSS >25	16 (50.0%)	19 (24.1%)	0.012
Latenza trattamento, mediana (ore)	4.5	4.5	0.371
Emorragia sintomatica	10 (31.3%)	3 (3.8%)	0.000
ASPECT mediana (n=82)	8	9	0.017
NIHSS mediana	24	20	0.001

DS=Deviazione Standard; NIHSS=National Institute of Health Stroke Scale; mRS=modified Rankin Scale; IA= trombolisi intra-arteriosa; EV trombolisi sistemica

La trasformazione emorragica cerebrale sintomatica (tabella 10) sembra più frequenti in corso di ictus nel territorio carotideo, e soprattutto in caso di occlusione carotidea intracranica. La gravità clinica o l'età non sembrano correlare con il rischio di trasformazione emorragica. Le donne risultano avere un rischio maggiore di emorragia cerebrale sintomatica dopo trombolisi intra-arteriosa come confermato nel nostro modello di analisi multivariata come unico predittore indipendente di morte a 3 mesi (OR 3.921; IC 95% 1.125-13.673; p 0.032).

Tabella 10. Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti sottoposti a trombolisi intra-arteriosa nei due gruppi di pazienti con o senza trasformazione emorragica sintomatica.

	Emorragia si (n=13)	Emorragia no (n=98)	p
Maschi, n (%)	4 (30.8%)	63 (64.3%)	0.032
Età media (anni) ± DS	70.7 ± 9.9	67.6 ± 13.6	0.438
Età >81 anni	3 (23.1%)	15 (15.3%)	0.440
EV-IA	2 (15.4%)	7 (7.1%)	0.284
Warfarin	2 (15.4%)	12 (12.2%)	0.668
Ricanalizzazione (TIMI2-3)	8 (61.5%)	59 (60.2%)	1.000
Occlusione vasale			0.008
Media	2 (15.4%)	38 (38.8%)	
Carotide	10 (76.9%)	32 (32.7%)	
Vertebro-basilare	1 (7.7%)	28 (28.6%)	
Modalità di trattamento			0.144
Meccanico	1 (7.7%)	18 (18.4%)	
Farmacologico	0 (0.0%)	15 (15.3%)	
Misto	12 (92.3%)	65 (66.3%)	
NIHSS >25	5 (38.5%)	30 (30.6%)	0.544
Latenza trattamento, mediana (ore)	4.3	4.6	0.284
ASPECT mediana (n=82)	7.5	9	0.135
NIHSS mediana	24	20	0.485

DS=Deviazione Standard; NIHSS=National Institute of Health Stroke Scale; mRS=modified Rankin Scale; IA=trombolisi intra-arteriosa; EV trombolisi sistemica

DISCUSSIONE

L'organizzazione di una rete di accoglienza, gestione e cura dell'ictus acuto dalle porte del Pronto Soccorso, nella nostro Ospedale, ha raggiunto uno standard di efficienza pari ai Centri dedicati europei. I tempi di arrivo in Ospedale ed i tempi intra-ospedalieri sono sovrapponibili a quelli del registro SITS-MOST; l'intervallo fra il referto TC e l'inizio dell'infusione di rrtPA sembra l'unico punto passibile di miglioramento. Questo ritardo potrebbe essere imputato sia al tempo di attesa delle risposte degli esami ematici sia alla necessità di maggior osservazione del paziente da parte del medico dello Stroke Team prima di indicare il trattamento.

L'addestramento dello Stroke Team nella pratica clinica alla selezione dei casi e la consapevolezza dei risultati ottenuti, in termini di efficacia e sicurezza, hanno portato ad un aumento progressivo dei pazienti sottoposti a trombolisi sistemica. Inoltre il 7% dei sospetti ictus acuti del nostro Ospedale hanno ricevuto un trattamento trombolitico.

La terapia trombolitica sistemica si sta dimostrando sicura all'interno di una realtà ospedaliera organizzata per la cura dell'ictus acuto rispetto all'esperienza dei trial randomizzati²⁹. I dati osservazionali europei infatti mostrano che solo l'1,7% dei pazienti trattati va incontro ad un'emorragia sintomatica, in linea con la nostra esperienza dove solo 3 dei 130 trattamenti (2.2%) sono andati incontro ad emorragia cerebrale sintomatica.

L'efficacia del trattamento con rtPA nel nostro centro è dimostrata da un aumento del 20% di outcome favorevole a 3 mesi (mRs 0-1) rispetto al gruppo placebo del NINDS²⁴.

La terapia trombolitica intra-arteriosa ha una finestra terapeutica più ampia della fibrinolisi sistemica e si rivolge a pazienti più gravi, in quanto portatori di un'occlusione di un'arteria intracranica maggiore. La possibilità di aumentare la concentrazione locale del fibrinolitico e di estrarre il trombo meccanicamente dal vaso sono una strategia alternativa per questi pazienti che hanno minor beneficio dal farmaco per via sistemica. Inoltre la versatilità della procedura intra-arteriosa permette di usare approcci con effetti additivi e/o complementari. Questo vale soprattutto per quei pazienti che arrivano al tavolo angiografico dopo infusione sistemica di rrtPA. Tuttavia i nostri dati indicano un aumentato rischio emorragico nei pazienti sottoposti ad approccio multiplo (22% versus 2%). Dopo infusione di rrtPA sistemico nella nostra esperienza su 9 pazienti sembra mostrare maggior sicurezza un approccio esclusivamente meccanico.

I pazienti anziani nella nostra esperienza e in linea con gli studi osservazionali presenti in letteratura presentano una prognosi funzionale peggiore ed un tasso di mortalità maggiore rispetto ai pazienti più giovani. Tuttavia il rischio di trasformazione emorragica sintomatica non sembra correlare con l'età. È attualmente in corso uno studio randomizzato e controllato italiano atto a valutare l'efficacia e la sicurezza del trattamento trombolitico con rtPA che potrà guidare l'estensione della trombolisi sistemica oltre i limiti di età anche in Europa.

Lo studio Ecass III pubblicato ormai da più di un anno ha mostrato come la trombolisi sistemica sia efficace fino a 4.5 ore dall'esordio dei sintomi. In attesa dell'estensione della finestra terapeutica da parte dell'agenzia regolatoria sempre più pazienti anche nella nostra esperienza vengono trattati off-label. Dalla nostra esperienza infatti la latenza di trattamento non sembra significativamente e indipendentemente associata a rischio aumentato di complicanze (trasformazione emorragica e morte). La prognosi nei pazienti con occlusione di un vaso maggiore è grave, soprattutto se a carico della arteria carotide distale con una mortalità, o severa disabilità, del 50%⁵⁹, e se a carico dell'arteria basilare del 90%⁶⁰. Dai nostri dati non vi è una relazione significativa fra la sede di occlusione e l'outcome funzionale. In Letteratura sembra vi sia un trend favorevole per la trombolisi intra-arteriosa rispetto alla vena. Tuttavia il diverso rischio emorragico delle due procedure non motiva la scelta della via locoregionale entro le 3 ore dall'esordio.

La ricerca di predittori indipendenti di outcome funzionale, nella nostra casistica di pazienti sottoposti a terapia sistemica o intra-arteriosa, conferma l'importanza della gravità clinica all'esordio stimata con NIHSS e dell'età. La ricanalizzazione vasale si conferma rappresentare l'obiettivo della procedura endovascolare in quando direttamente associato ad un outcome funzionale favorevole a tre mesi. La trasformazione emorragia sintomatica è una complicanza che grava sul trattamento intra-arterioso nel 11.7% dei casi ed appare prevalente nelle donne. Tale evenienza che limita il recupero funzionale rappresenta inoltre un predittore indipendente di morte a tre mesi.

I due trattamenti sono quindi rivolti a popolazioni diverse per gravità clinica, età e comorbidità. Entro le 3 ore dall'esordio è indicato il trattamento con rrtPA sistemico, mentre in una finestra terapeutica più ampia in assenza di evidenze la trombolisi intra-arteriosa rimane una valida alternativa.

CONCLUSIONI

Il nostro studio conferma l'efficacia e la sicurezza dell'utilizzo dell'rtPA nell'ictus ischemico acuto entro 3 ore, nella pratica clinica. Il nostro modello di gestione integrata del paziente con ictus acuto, con la Stroke Unit e lo Stroke Team come cardini, ha soddisfatto le aspettative in termini di organizzazione (tempi intra-ospedalieri contenuti), di trattamento (7% dei pazienti trattati) e sicurezza (2% sanguinamento cerebrale sintomatico nella trombolisi sistemica, 12% nell'intra-arteriosa).

TERAPIA TROMBOLITICA NELL'ICTUS LIEVE

RATIONALE

Nell'ictus ischemico acuto la terapia trombolitica con attivatore tissutale ricombinante del plasminogeno (rtPA) entro 3 ore dall'esordio dei sintomi rappresenta l'unica terapia approvata, per la sua dimostrata efficacia e sicurezza in trial farmacologici randomizzati controllati americani ed europei ed in registri di popolazione.

Dal 29 al 43% dei pazienti con ictus acuto che arrivano in Ospedale entro la finestra temporale, sono esclusi dal trattamento solo per la presenza di sintomi lievi o in rapido miglioramento secondo i criteri di selezione americani ed europei^{61,62,63,64,65}. I soggetti con ictus definito lieve alla valutazione entro 3 ore dall'esordio sono esclusi per il presupposto buon recupero funzionale e per il rischio di sanguinamento cerebrale e sistemico del rtPA. Tuttavia casistiche indipendenti mostrano come fino al 28% dei pazienti considerati lievi all'esordio mostrano una disabilità residua stimata come incapacità di essere dimessi a domicilio o residuo deficit neurologico invalidante a 3 mesi^{62,65}. Inoltre il rischio di sanguinamento cerebrale nei pazienti con ictus lieve è anche nei registri di popolazione minore dell'1%³⁰.

La definizione di sintomi in miglioramento appare univoca e chiara già dai primi trials randomizzati e controllati e misurabile come una riduzione di almeno 4 punti alla scala del National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) fra la prima valutazione clinica e il momento della decisione sul trattamento. La definizione invece di sintomi minori secondo il NINDS³⁰ o lievi secondo il SITS MOST non appare univoca. In particolare la presenza di sintomi minori o lievi lascia al clinico dopo poche ore dall'esordio la valutazione sul successivo esito funzionale. Le linee guida italiane sull'ictus (SPREAD, Stroke Prevention and educational awareness diffusion) edizione 2003 indicavano nel punteggio 6 alla scala NIHSS il limite per considerare l'ictus lieve⁶⁶. Pochi sono i dati sui possibili predittori di peggioramento e di outcome funzionale in questi pazienti.

Alcuni autori suggeriscono di non trattare pazienti che si presentano con sindrome lacunare classica per la buona storia naturale di malattia e per il basso numero d'ictus in progressione⁶⁷.

OBIETTIVI DELLO STUDIO

L'obiettivo del nostro studio è quello di valutare l'efficacia e la sicurezza della trombolisi sistemica in pazienti giudicati con ictus lieve valutati entro 3 ore dall'esordio dei sintomi, trattati e non trattati. Inoltre abbiamo ricercato fra le caratteristiche cliniche, i sintomi neurologici d'esordio, possibili predittori di outcome sfavorevole a 3 mesi, e quale fosse l'effetto della trombolisi.

Abbiamo considerato come indicatori di outcome funzionale la scala di Rankin modificata individuando i pazienti con esito favorevole con punteggio 0-1 e come indicatori di sicurezza il tasso di trasformazione emorragica e morte.

MATERIALI E METODI

Lo studio ha analizzato i dati dei pazienti con ictus acuto immessi prospetticamente nel Registro Ictus Acuto dell'Ospedale di Careggi, in Firenze, dal Febbraio 2004 al Gennaio 2008. L'Azienda Universitaria-Ospedaliera di Careggi è un Ospedale di terzo livello con un percorso ictus che prevede un medico reperibile 24 ore (*Stroke Team*) per la valutazione esperta del paziente con ictus acuto, che giunge al Dipartimento di Emergenza o già ricoverato per altra causa, al fine di avviarlo ai trattamenti della fase acuta. Il paziente con ictus acuto entro 3 ore dall'esordio dei sintomi in assenza di controindicazioni alla terapia con rtPA viene avviato alla trombolisi.

I pazienti sono stati selezionati retrospettivamente in base alla presenza dei seguenti criteri:

1. pazienti con ictus acuto giunti al Dipartimento di Emergenza entro 3 ore dall'esordio dei sintomi
2. presenza di ictus lieve definito con punteggio alla scala NIHSS minore di 7 con o senza rapido miglioramento dei sintomi. Quest'ultimo era definito come riduzione di almeno 4 punti alla scala NIHSS fra la prima osservazione e quella successiva al momento della decisione terapeutica.
3. l'assenza di altri criteri di esclusione per la trombolisi con rtPA.
4. ammissione presso la Stroke Unit.

I dati demografici, i fattori di rischio e le informazioni cliniche della fase acuta insieme ai parametri pressori e glicemia all'ingresso in Ospedale erano disponibili nel registro prospettico dell'Ictus Acuto di Careggi. Le informazioni cliniche riguardanti la degenza, le neuroimmagini, il tipo di dimissione e le visite ambulatoriali erano presenti nelle cartelle cliniche o ambulatoriali della Stroke Unit. I pazienti sottoposti a trombolisi sistemica sono stati trattati e valutati secondo protocollo SITS-MOST senza violazioni. Tutti i pazienti hanno ricevuto durante la degenza un processo di assistenza e cura basato su procedure aggiornate e condivise.

Abbiamo considerato come indicatori di outcome funzionale a 3 mesi la scala di Rankin modificata individuando i pazienti con esito favorevole con punteggio 0-1⁶⁸. Indicatori di sicurezza sono il tasso di trasformazione emorragica e la morte. La etiologia dell'ictus è stata stabilita secondo i criteri TOAST⁶⁹. I sintomi neurologici analizzati come predittori di outcome a

3 mesi sono quelli descritti nei singoli item della NIHSS. In particolare l'item l'afasia varia da 0, assenza di afasia a 3, afasia globale o mutismo.

Metodologia di analisi statistica

Le variabili continue sono espresse come medie \pm deviazione standard (DS) o come mediana e sono analizzate con metodi di statistica descrittiva (t Student test, Mann-Withney U test). Le variabili categoriche sono presentate come percentuali ed analizzate con test esatto di Fisher. La ricerca di predittori di outcome favorevole inteso come mRs a 3 mesi minore o uguale a 1 rispetto ai pazienti con outcome sfavorevole (punteggio 0-5) è eseguita tenendo anche conto del trattamento trombolitico con rtPA. Due pazienti presentavano un punteggio basale alla mRs >0 : un paziente aveva segni neurologici per encefalite perinatale (mRs = 1) ed un altro aveva una lieve disabilità per una miopatia a carpi inclusi (mRs = 2). Abbiamo quindi considerato un outcome favorevole in giusti pazienti un incremento alla mRs massimo di massimo un punto. Abbiamo considerato significativa una associazione $p < 0,05$. Il valore prognostico delle possibili variabili cliniche predittive è valutato con analisi multivariata. Nel modello l'outcome clinico era variabile dicotomica (favorevole o sfavorevole) e le variabili incluse erano l'età, gravità clinica basale (NIHSS), l'afasia e la trombolisi. Infine il ruolo netto dell'afasia come predittore è stato valutato in relazione alla interazione stessa afasia x trombolisi. L'analisi è compiuta con programma SPSS-15.

RISULTATI

Dal Febbraio 2004 al gennaio 2008, 2101 pazienti con ictus ischemico acuto sono giunti entro 3 ore dall'esordio dei sintomi al Dipartimento di Emergenza dell'Ospedale di Careggi e stati valutati dallo Stroke Team per un eventuale trattamento della fase acuta. Settantadue pazienti, circa il 3,5%, presentava un ictus lieve e sono stati inclusi nello studio.

Dieci pazienti, dei 72 con ictus acuto lieve, avevano un punteggio alla scala di Rankin a 3 mesi ≥ 2 ed il loro outcome è stato considerato sfavorevole.

In tabella 1 sono riportate le caratteristiche cliniche, demografiche dei 72 pazienti con ictus lieve suddivisi in due sottogruppi in base all'outcome favorevole o sfavorevole a 3 mesi.

Tabella 11. Caratteristiche demografiche, fattori di rischio e cliniche dei pazienti con ictus lievi nei due gruppi di pazienti con outcome funzionale a 3 mesi favorevole o sfavorevole.

	Outcome sfavorevole mRS ≥ 2 (n=62)	Outcome favorevole mRS < 2 (n=10)	<i>p</i>
Maschi, n (%)	42 (67.7%)	6 (60.0%)	0.722
Età media (anni) \pm DS	65.1 \pm 12.1	68.9 \pm 9.7	0.341
Fattori di rischio			
Ipertensione	41 (66.1%)	10 (100%)	0.029
Diabete Mellito	11 (17.7%)	0 (0%)	0.342
CAD	15 (24.2%)	3 (30.0%)	0.703
Fumo (ex o in atto)	32 (51.6%)	6 (60.0%)	0.740
Progresso ictus or TIA	11 (17.7%)	6 (60.0%)	0.009
Dislipidemia	25 (40.3%)	8 (80.0%)	0.036
Fibrillazione atriale	12 (19.4%)	2 (20.0%)	1.000
Ipertrofia ventricolare sinistra	8 (12.9%)	1 (10.0%)	1.000
SBP media \pm DS	154.1 \pm 23.3	162.0 \pm 22.9	0.326
DBP media \pm DS	83.0 \pm 12.7	87.0 \pm 14.9	0.369
Glicemia media \pm DS	128.3 \pm 41.3	122.0 \pm 19.0	0.638
Terapia			
rtPA	20 (32.3%)	2 (20.0%)	0.713
Caratteristiche cliniche			
Etiopatogenesi ictus			
Grossi vasi	10 (16.1%)	4 (40.0%)	0.095
Cardioembolico	17 (27.4%)	2 (20.0%)	1.000
Lacunare	15 (24.2%)	2 (20.0%)	1.000
Criptogenico	12 (19.4%)	0 (0%)	0.196
Altre cause	8 (12.9%)	2 (20.0%)	0.622
Rapido miglioramento	21 (33.9%)	4 (40.0%)	0.730

Afasia o disartria isolate	6 (8.8%)	1 (10.0%)	1.000
Afasia (isolata o no)	8 (12.9%)	4 (40.0%)	0.055
Deficit motorio (isolato o no)	37 (54.4%)	9 (90.0%)	0.633
Altri sintomi	19 (26.8%)	0 (0%)	0.054
NIHSS mediana	2	2	0.606

DS=Deviazione Standard; TIA= Transient Ischemic Attack; NIHSS=National Institute of Health Stroke Scale; RS=modified Rankin Scale; ASA=AcetylSalicilic Acid;SBP=Systolic Blood Pressure; DBP= Diastolic Blood Pressure

Dei 10 pazienti con handicap residuo a 3 mesi tutti erano ipertesi e 8/10 erano dislipidemici. Sei dei 10 pazienti avevano una storia di precedente TIA o ictus. La prevalenza dell'ictus da malattia dei grossi vasi era due volte più frequente nel sottogruppo di questi pazienti rispetto a quelli indipendenti a 3 mesi. L'afasia sia isolata che in associazione ad altri sintomi era tre volte più frequente (40.0% vs 12.0%) nel gruppo con outcome sfavorevole. Per le altre variabili i due gruppi sono simili. In particolare l'NIHSS mediana era uguale.

L'afasia era un predittore indipendente di outcome sfavorevole a 3 mesi ($mRs \geq 2$) nel modello multivariato dopo aggiustamento per età, gravità clinica (NIHSS) e l'effetto della trombolisi ($p 0.012$).

Dei 72 pazienti con ictus lieve 22 (30.5%) hanno ricevuto rtPA per via endovenosa, 50 (69.5%) no. Dei 10 pazienti con handicap a 3 mesi, 2 avevano ricevuto il rtPA, 8 erano stati giudicati troppo lievi e quindi esclusi. La tabella 12 mostra le caratteristiche cliniche e demografiche nel gruppo dei pazienti trattati e in quello non trattato con trombolisi.

Tabella 12. Caratteristiche demografiche, fattori di rischio e cliniche dei pazienti con ictus lievi e nei pazienti trattati con rtPA o esclusi.

	No rtPA n=50	rtPA n=22	Totale n=72	p
Maschi, n (%)	32 (64.0%)	16 (72.7%)	48 (66.7%)	0.436
Età media (anni) \pm DS	65.1 \pm 12.3	65.7 \pm 10.3	65.6 \pm 11.8	0.845
Fattori di rischio				
Ipertensione	35 (70.0%)	17 (63.6%)	52 (72.2%)	0.392
Diabete Mellito	10 (20.0%)	1 (4.5%)	11 (15.3%)	0.155
CAD	13 (26.0%)	5 (22.7%)	18 (25.0%)	1.000
Fumo (ex o in atto)	29 (58.0%)	9 (40.9%)	38 (52.7%)	0.208
Pregresso ictus or TIA	14 (28.0%)	3 (13.6%)	17 (23.6%)	0.238
Dislipidemia	17 (34.0%)	16 (72.4%)	33 (45.9%)	0.004
Fibrillazione atriale	8 (16.0%)	6 (27.3%)	14 (19.4%)	0.335
Ipertrofia ventricolare sinistra	6 (12.0%)	3 (13.6%)	9 (12.5%)	1.000
Parametri vitali				

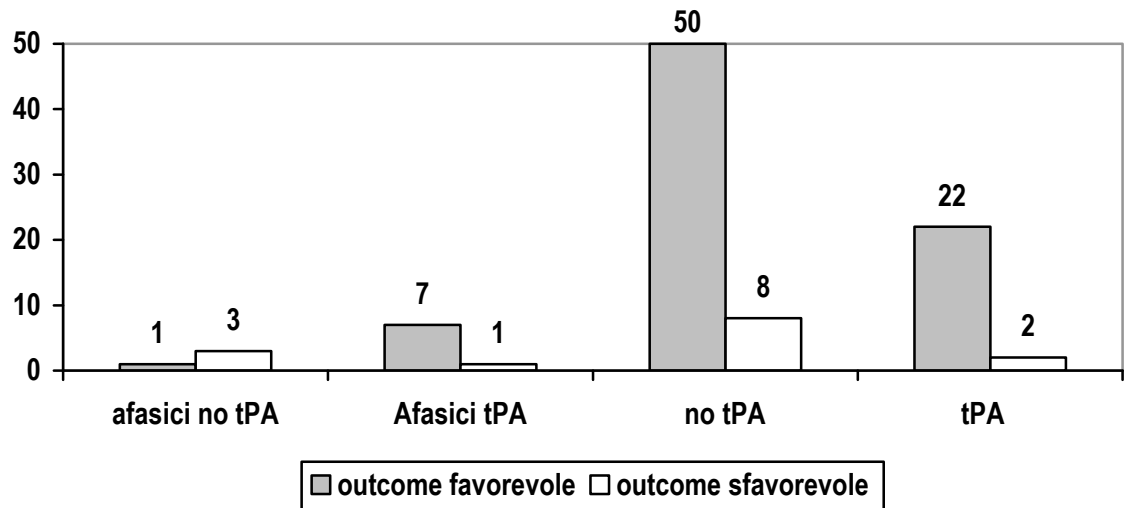
SBP media \pm DS	155.1 \pm 23.8	155.4 \pm 22.3	155.2 \pm 23.2	0.961
DBP media \pm DS	83.4 \pm 13.1	83.7 \pm 13.0	83.5 \pm 13.0	0.937
Glicemia media \pm DS	129.9 \pm 42.7	121.8 \pm 28.8	127.4 \pm 38.9	0.425
Caratteristiche cliniche				
Etiopatogenesi ictus				
Grossi vasi	8 (16.0%)	6 (27.3%)	14 (19.4%)	0.335
Cardioembolico	11 (22.0%)	8 (36.4%)	19 (26.4%)	0.205
Lacunare	16 (32.0%)	1 (4.5%)	17 (23.6%)	0.014
Criptogenico	8 (16.0%)	2 (9.1%)	10 (13.9%)	0.713
Altre cause	7 (14.0%)	5 (22.7%)	12 (16.7%)	0.493
Rapido miglioramento	21 (42.0%)	4 (18.2%)	25 (34.7%)	0.063
Afasia o disartria isolate	4 (8.0%)	3 (13.6%)	7 (9.7%)	0.668
Afasia (isolata o no)	4 (8.0%)	8 (36.4%)	12 (16.6%)	0.005
Deficit motorio (isolato o no)	28 (56.0%)	18 (81.8%)	46 (63.9%)	0.061
NIHSS mediana	2	5	2	<0.001
Outcome funzionale				
mRS \geq 2 a 3 mesi	8 (16.0%)	2 (9.1%)	10 (13.8%)	0.713

DS=Deviazione Standard; TIA= Transient Ischemic Attack; NIHSS=National Institute of Health Stroke Scale; mRS=modified Rankin Scale; ASA=AcetylSalicylic Acid; SBP=Systolic Blood Pressure; DBP= Diastolic Blood Pressure

Non vi sono differenze significative nella distribuzione dei principali fattori di rischio e caratteristiche demografiche fra i due gruppi, eccetto che una maggior prevalenza dei pazienti con dislipidemia nel gruppo dei trattati con rtPA ($p=0.004$). L'NIHSS mediana all'esordio (5 vs 2) era più alta nei pazienti trattati, così come l'afasia (36.4% vs 8.0%). Riguardo all'etiologia dell'ictus, un solo evento lacunare è stato diagnosticato nei pazienti sottoposti a trombolisi (4.5%) rispetto ai 16 (32.0%) nei non trattati. Venti pazienti dei 22 pazienti (91.0%) sottoposti a trombolisi erano indipendenti a 3 mesi. Il trattamento è risultato sicuro e non si sono verificate complicanze emorragiche.

Se analizziamo in dettaglio i 12 pazienti con afasia all'esordio dell'ictus (20%): rispetto ai pazienti senza afasia questi avevano un punteggio NIHSS maggiore (4.5 vs 2). Gli 8 pazienti afasici trattati con trombolisi avevano un outcome funzionale a 3 mesi migliore dei 4 pazienti esclusi: sette infatti (87.5%) erano indipendenti rispetto al solo paziente (25%) dei non trattati. La figura sottostante mostra il beneficio della trombolisi sull'outcome a 3 mesi, mettendo a confronto i pazienti trattati e non trattati ed i pazienti con afasia.

Figura 12: Outcome funzionale a 3 mesi (numero assoluto di pazienti in ogni categoria) in base al trattamento trombolitico nei pazienti lievi e nel sottogruppo dei pazienti afasici.



Valutando l'effetto dell'interazione fra l'afasia e la trombolisi, l'afasia si è confermata un predittore indipendente di outcome (p per interazione afasia x trombolisi 0.053).

DISCUSSIONE

Nella nostra esperienza il 16% dei pazienti che si presentano entro 3 ore dall'esordio con sintomi lievi, in base al punteggio NIHSS mostrano a distanza un esito funzionale sfavorevole. L'afasia all'esordio è emerso essere un predittore maggiore di tale outcome. Viceversa, l'assenza di deficit motori o del linguaggio, individua i pazienti con prognosi migliore.

Nel nostro studio l'outcome funzionale è stato valutato a 3 mesi in accordo con i precedenti studi (sia studi randomizzati controllati che studi osservazionali). Per coerenza anche l'afasia è stata valutata dopo 3 mesi, come le altre variabili cliniche, nonostante che il linguaggio possa migliorare successivamente. Il nostro studio suggerisce inoltre come un basso punteggio di NIHSS non è accurato nell'identificare fra i pazienti lievi quelli con outcome funzionale sfavorevole.

Le nostre osservazioni sono diretta espressione della realtà clinica quotidiana dell'ictus acuto in Pronto Soccorso. Il disegno retrospettivo del lavoro e la bassa numerosità del campione limitano tuttavia l'inferenza dei nostri risultati nella pratica clinica. Nonostante quindi debbano considerarsi dati preliminari, crediamo che siano degni di interesse e di conferma in registri più ampi.

Nel nostro percorso ictus, inizialmente avevamo seguito le indicazioni delle linee guida italiane SPREAD escludendo dalla trombolisi pazienti con NIHSS <7. Dopo numerosi audits siamo giunti ad abolire limiti inferiori di NIHSS e valutiamo il deficit neurologico presente se invalidante. La recente edizione delle linee guida italiane non riporta più infatti l'NIHSS 6 come indicatore di prognosi. In particolare l'afasia, anche se isolata, dovrebbe di per sé escludere far considerare il paziente ad elevato rischio di disabilità e quindi non lieve.

I nostri risultati sono in accordo con quelli pubblicati recentemente da Kohrmann e coll riguardo all'outcome funzionale in una serie non controllata di pazienti con ictus lieve⁷⁰. Trenta dei 32 pazienti descritti nello studio avevano un outcome favorevole a 3 mesi ed un paziente aveva una emorragia cerebrale asintomatica. Gli autori sottolineano come l'afasia era una maggiore causa di trattamento in questi pazienti. Anche nel nostro studio descriviamo un outcome eccellente nei pazienti lievi trattati con rtPA. In più, nel nostro studio, viene dimostrato l'effetto dell'afasia come predittore di outcome, mettendo a confronto pazienti trattati verso i non trattati. Nello studio di Kohrmann i pazienti erano sottoposti a studi di imaging avanzato,

dimostrando un deficit di perfusione nella metà dei pazienti o una occlusione di un vaso intracranico o entrambi.

Nelle prime ore dall'esordio l'ictus anche se lieve può avere una storia naturale di malattia verso la disabilità. La scala NIHSS da sola non sembra aiutare il clinico nell'identificare un ictus come "lieve". Le moderne tecniche di neuroimaging in particolare la RM multimodale potrebbero essere di aiuto. Le sequenze in diffusione (DWI) e perfusione potrebbero fornire elementi tissutali. La DWI può mostrare l'estensione della possibile area infartuale. Tuttavia il tessuto ancora vitale ma in silenzio metabolico, il così detto tessuto "stordito", mostra solitamente normali immagini in DWI mentre le immagini in PWI sono alterate. Quest'ultime sono le aree di tessuto ipoperfuso, l'area di penombra ischemico, ancora salvabili con il trattamento trombolitico. Tuttavia la applicabilità, riproducibilità e validità di tali metodiche sono ancora dibattute. La complessità organizzativa ed i costi di tali metodiche sono probabilmente i limiti maggiori alla loro diffusione. Tecniche più semplici ed economiche come il Doppler transcranico, potrebbero essere di maggior impiego.

Il nostro studio non prevedeva esami di imaging funzionale e neppure informazioni sullo stato dei vasi intracranici. Tuttavia il nostro lavoro sottolinea come nel setting dell'acuto soprattutto di fronte a pazienti con ictus il clinico ha bisogno di informazioni aggiuntive e che possono in parte motivare i 10-15 minuti di differenza che intercorrono fra acquisire un esame diretto TC o RM e un esame multimodale. La presenza di afasia all'esordio potrebbe essere l'elemento clinico discriminante il trattamento e non l'NIHSS al fine di indirizzare a valutazioni più approfondite gli altri pazienti con ictus minore.

CONCLUSIONI

Nella nostra serie di pazienti con ictus ischemico acuto e sintomi lievi, si conferma che una parte non trascurabile di pazienti esclusi dal trattamento hanno mostrato un esito funzionale sfavorevole a 3 mesi, e che l'afasia risulta un predittore indipendente di tale outcome sfavorevole. La trombolisi dovrebbe essere considerata con più determinazione nei pazienti lievi data la sua sicurezza, dimostrata nel nostro studio ed in serie più ampie. Studi clinici in corso come International Stroke Trial-3 potranno fare chiarezza ulteriore in questo settore.

In base alla nostra esperienza, un paziente con deficit del linguaggio, anche isolato, non dovrebbe essere più considerato lieve. Tuttavia per tutti gli altri ictus acuti lievi, in assenza di afasia, le nuove tecniche di neuroimaging funzionale potrebbero supportare il clinico nella scelta del trattamento.

TROMBOLISI NELL'ICTUS DA DISSEZIONE DEI VASI CEREBROAFFERENTI

RATIONALE

La dissezione arteriosa (DA) è caratterizzata da una lesione nell'intima della parete con accumulo di sangue fra strati della tunica media. Il meccanismo della dissezione può essere riconducibile o ad un lacerazione dell'intima dei vasi che permetterebbe al sangue, proveniente dal lume, di disseccare gli strati della parete vasale⁷¹, oppure ad una emorragia proveniente direttamente dai vasa vasorum della media nella parete arteriosa⁷². In entrambi gli scenari, comunque, l'ematoma si fa strada disseccando gli strati longitudinali della media e il risultato finale può essere una stenosi o un'occlusione del lume. La parete sede dell'ematoma è un'area a minor resistenza dove nella storia naturale della malattia dissecativa si possono formare sotto la spinta ematica aneurismi della parete o pseudo aneurismi o rottura nel 5-10% dei casi⁷³.

La dissezione dei vasi cerebroafferenti può decorrere asintomatica nell'8-10% dei casi o con sintomi locali da compressione (es. sindrome di Bernard-Horner), ma può manifestarsi clinicamente con un evento ischemico cerebrale (TIA o ictus). Ciò accade nel 70-86% dei casi di dissezioni dell'arteria carotide interna e fino al 90-96% delle dissezioni a carico delle arterie vertebrale. Inoltre eventi minori locali o attacchi ischemici transitori possono complicarsi con ictus gravi. Questo rischio è maggiore nei 30 giorni successivi, ma 82% delle complicanze ischemiche cerebrali maggiori si verifica entro 1 settimana. La presenza di stenosi/irregolarità della parete vasale, soprattutto se con pseudoaneurisma sembrano associarsi a manifestazioni ischemiche cerebrali.

L'ictus da dissezione arteriosa dei vasi cerebro-afferenti (DAC) al collo rappresenta una causa rara di ictus con una incidenza annua di 2.6-3,0/100.000, ma che nella popolazione giovanile, sotto i 40 anni, determina fino al 25% dei casi di ischemia cerebrale^{74,75}. Le dissezioni si possono manifestare ad ogni età, anche in età infantile, ma si registra un picco durante la quinta di vita. Gli uomini e le donne sono colpiti in egual misura, ma le donne colpite da dissezione sono in genere più giovani di 5 anni degli uomini^{76,77}. Indipendentemente dal grado

di stenosi, la dissezione al collo determina un evento ischemico cerebrale nel 93-97% per embolia artero-arteriosa e nel 3-7% su base emodinamica. Infarti multipli sono stati descritti associati per lo più a dissezioni occlusive.

La dissezione spontanea della carotide interna conta per circa 80% dei pazienti con ictus da dissezione, di cui nel 14% dei casi può essere bilaterale. Nel 6% dei casi possono essere interessati sia vasi del circolo anteriore che posteriore⁷⁸. La sede più comune delle dissezioni delle arterie carotidi interne extracranica è il segmento cervicale circa 2-3 cm distalmente al bulbo carotideo mentre, la dissezione dell'arteria vertebrale extracranica si colloca usualmente nel segmento distale della vertebrale a livello di C1-C2, al passaggio cranio-spinale. Approssimativamente 1/3 di tutte le dissezioni cervico-cefaliche sono localizzate intracranicamente o estese nello spazio intracranico⁷⁹.

La prognosi è variabile con un rischio di disabilità o morte di circa il 10-30% in linea con l'ictus giovanile da altre cause. La mortalità è minore del 5%.

La dissezione intracranica ha caratteristiche cliniche e prognosi così diversa da quella extracranica da considerarla una entità a sé. La dissezione arteriosa intracranica è molto meno comune di quella extracranica^{46,76}. Si verifica in pazienti più giovani (età media 25 anni) ed ha una mortalità del 75% se a carico del circolo anteriore e del 46% se a carico di quello vertebro-basilare^{46,76}. La dissezione intracranica può essere primaria o secondaria all'estensione intracranica di una dissezione al collo ed è quasi esclusivamente di origine spontanea⁷⁶. Le pareti dei vasi intracranici sono più sottili di quelle dei vasi extracranici e, di conseguenza, più soggette a rottura⁷³. La dissezione di una arteria intracranica del circolo carotideo ha un esordio dei sintomi usualmente rapido con quadri clinici gravi e nel 20% dei casi è complicata da un'emorragia sub-aracnoidea. Nel circolo vertebro-basilare l'emorragia subaracnoidea si verifica nel 50% dei casi. In particolare gli aneurisma dell'arteria cerebellare postero-inferiore (PICA) hanno una elevata tendenza a rompersi⁴⁶.

La lesione della parete vasale può essere di origine traumatica o spontanea. La eziopatogenesi della DA non traumatica rimane sconosciuta anche se sono stati proposti diversi fattori di rischio per l'evento dissecativo⁸⁰. Alcuni fattori hanno una chiara relazione patogenetica con il fenomeno della dissezione arteriosa quali alterazioni dei costituenti della parete vasale, come il connettivo, il collagene o le fibre elastiche che accompagnano alcune collagenopatie (sindrome di Marfan, la sindrome di Ehler-Danlos tipoIV, l' Osteogenesi

imperfetta e lo Pseudoxantoma elastico, displasia fibromuscolare,). Alcune artropatie come la displasia fibromuscolare sono associate ad un maggior rischio di dissezione dei vasi arteriosi, soprattutto carotidei⁸¹. Alcuni pazienti con dissezione arteriosa mostrano alterazioni del ultrastrutturali del connettivo in assenza di mutazioni patogenetiche o di altre manifestazioni cliniche di collagenopatie⁸². Questo dato ha portato a ipotizzare una predisposizione tissutale al danno vasale anche in seguito a piccoli locali minori. Varie forme di trauma cervicale sono state associate con la dissezione dei vaso cervico-afferenti, come manovre chiropratiche, vigorosi colpi di tosse, starnuti, improvvise rotazioni del collo es. nel parcheggiare la macchina, prolungate conversazioni telefoniche con il collo piegato, incidenti stradali, strangolamenti, risse, recenti interventi chirurgici che abbiano implicato una prolungata anestesia (intubazione), etc. In molti casi non è ricostruibile una chiara storia di traumi antecedenti. Secondo alcuni autori la presenza di un processo infettivo potrebbe concorrere assieme al trauma al danno di parete⁸³. L'emicrania è stata descritta come fattore di rischio per la dissezione. Il meccanismo patogenetico comune sarebbe comunque una disfunzione endoteliale. I classici fattori di rischio vascolari sono poco rappresentati nei pazienti con ictus da dissezione anche se in alcune serie cliniche l'ipertensione e l'ipercolesterolemia sono più frequenti che nei controlli sani età correlati⁸⁴.

Il rischio annuale di recidiva di ictus nelle dissezioni varia, nelle diverse casistiche, da 0.3 a 3.4% e quello di TIA da 0.6 al 1.7%^{22,114}. Il periodo in cui le recidive ischemiche sono più frequenti è rappresentato dai primi 6 mesi dall'evento acuto⁸⁵. Queste recidive precoci si localizzano di solito nel territorio dell'arteria dissecata. Al contrario, gli ictus e i TIA che si verificano dopo 6 mesi non hanno una localizzazione preferenziale.

La trombolisi sistemica con rtPA è l'unica terapia approvata nell'ictus ischemico acuto. L'approccio intra-arterioso rimane indicato in centri esperti per la terapia di pazienti con prognosi funzionale grave esclusi dal trattamento trombolitico sistemico con una occlusione di un vaso intracranico maggiore. Le terapie trombolitiche e intra-arteriose non sono controindicate nell'ictus da dissezione dei vasi cerebro-afferenti anche se rimangono alcuni dubbi sul bilancio rischio beneficio di tale trattamenti in questo sottogruppo di pazienti.

La trombolisi sistemica non è stata valutata con studi caso controllo disegnati con sottogruppi patogenetici di pazienti con numerosità tale da rispondere a tale quesito ed inoltre la presenza di dissezione arteriosa nell'approccio intra-arterioso nei vari studi rappresentava un

criterio di esclusione. Lo studio NINDS riporta come la patogenesi dell'ictus stabilita in un setting acuto, in assenza di un completo assetto diagnostica, non influenza l'efficacia della trombolisi sistemica. Un analogo risultato è riportato anche in uno studio successivo retrospettivo in cui negli stessi pazienti l'etiopatogenesi dell'ictus era stabilito dopo terminato tutte gli accertamenti diagnostici⁸⁶.

La dissezione arteriosa, determinando una stenosi/occlusione di un'arteria al collo potrebbe ridurre l'efficacia del trattamento trombolitico nei pazienti con ictus acuto. Inoltre la maggior fragilità vasale potrebbe essere rischio aggiuntivo di sanguinamento sia locale con rottura del vaso che intra-parenchimale. Questa alterazione di parete potrebbe essere ancor più pericolosa in caso di manovre di angioplastica o stenting sulla carotide necessarie per raggiungere la sede di embolizzazione distale o per il solo passaggio del catetere portante.

Le esperienze riportate in Letteratura sono limitate a case report ed a poche serie cliniche retrospettive monocentriche riportate in tabella 13.

Tabella 13. Precedenti serie cliniche di pazienti sottoposti a trombolisi sistemica (EV), o intra-arteriosa (IA)

	Pazienti (N)	Età media (anni)	NIHSS, media	EV	IA	Rankin≤2 (%)
<i>Rudolf 1999</i> ⁸⁷	6	57.1	19.8	yes	no	50%
<i>Derex 2000</i> ⁸⁸	11	49.0	16.2**	yes	no	36%
<i>Georgiadis 2005</i> ⁸⁹	33	47.0	15 (median)	yes	no	52%
<i>Lavallè 2006</i> ⁹⁰	4	47.7	16	yes	no	25%
<i>Putaalaa 2009</i> ⁹¹	12	38.0	10.5 (median)	yes	no	67%
<i>Vergouwen 2009</i> ⁹²	4	47.5	9.7	yes	no	100%
<i>Engelster 2009</i> ⁹³	55	50.0	13.5	yes	no	36%°
<i>Baumgartner 2008</i> ⁹⁴	14	50.0	17.5	yes	no	43%
<i>Arnold 2002</i> ⁹⁵	7	47.7	23	no	yes	43%
<i>Lavallè 2006</i>	6	44.8	17	no	yes	100%
<i>Baumgartner 2008</i>	4	46.0	17.5	no	yes	50%
<i>Vergouwen 2009</i>	2	35.0	20	no	yes	50%

**conversion from Scandinavian stroke scale (mean SSS 17.6) to NIHSS (SSS=50-2NIHSS) ° mRs 0-1

Sono disponibili 8 studi osservazionali, condotti tra il 1999 e il 2009, per un totale di 139 pazienti studiati, tutti con dissezione e ictus ischemico. In 127 pazienti sono stati somministrati

0.9 mg/kg di attivatore tissutale del plasminogeno (rtPA) con una finestra temporale di 3 ore dall'evento acuto, seguendo il protocollo NINDS⁸⁵, in 2 casi riportati da Georgiadis e coll, con una finestra di 3-4.5 ore, e 10 casi di Derex e coll. sono trattati dalle 3 alle 6 ore dall'evento acuto. Nel 51% dei pazienti, è stata osservato un buon outcome, definito come una mRS \leq 2 punti a 3 mesi. In un caso si è riscontrato un drammatico peggioramento delle condizioni cliniche con exitus⁸⁹ ed è stato attribuito all'ictus stesso. La mortalità è stata del 7% circa. Quattro pazienti sono andati incontro ad emicraniectomia per edema maligno^{92,94}.

In questi studi sono riportate 5 emorragie cerebrali sintomatiche dei 139 pazienti trattati (3.5%)^{88,93}; non sono stati riportati segni clinici locali di progressione dell'ematoma, non si sono verificate emorragie sub-aracnoidee. È stato documentato un solo pseudo-aneurisma⁸⁸.

Gli studi pubblicati sulla trombolisi intra-arteriosa nell'ictus da dissezione su serie cliniche sono pochi per un totale di 19 pazienti oltre a singoli reports^{96,97,98,99,100,101,102}. Circa la metà dei pazienti presentano una dissezione in territorio vertebrobasilare. Nell'insieme descrivevano un buon outcome a 3 mesi (mRS \leq 2) nel 60% dei casi. Non sono riportate rotture dei vasi né emorragie cervicali o emorragie subaracnoidee e nessun caso di embolia peri-operatoria. La mortalità è del stata del 13%.

Alcuni dati di sicurezza possono essere estrapolati dall'esperienza della terapia anticoagulante con eparina non frazionata nelle prime ore dall'esordio dei sintomi. Dreier e coll.¹⁰³ hanno descritto un tasso di occlusione tardiva del lume vasale, in corso di terapia eparinica non frazionata, del 40% (5 su 20 dissezioni carotidee). Tuttavia, anche se l' aPTT era significativamente più alto nei pazienti occlusi, non vi erano evidenze strumentali dell'estensione dell'ematoma intramurale. Nella dissezione carotidea extracranica il rischio di emorragie intracraniche in corso di terapia anticoagulante sembra essere basso. In una meta-analisi sistematica su serie cliniche, 2 di 414 (0.5%) pazienti in terapia con anticoagulanti sono andati incontro ad una emorragia intracranica¹¹¹.

OBIETTIVO DELLO STUDIO

Lo studio è stato condotto presso centri italiani esperti nella diagnosi, gestione e trattamento dei pazienti con ictus acuto al fine di raccogliere una casistica ampia ed omogenea di pazienti con ictus da dissezione dei vasi cerebro afferenti spontanea sottoposti ai trattamenti della fase acuta.

Lo scopo del lavoro è quello di valutare il rapporto rischio/beneficio della trombolisi sistemica con rtPA e locoregionale in relazione alla peculiare patogenesi dell'ictus da dissezione dei vasi cerebrali afferenti.

Obiettivo secondario è l'identificazione di eventuali fattori prognostici di efficacia e sicurezza del trattamento in questo sottogruppo di pazienti.

MATERIALI E METODI

Lo studio ha analizzato retrospettivamente i dati dei pazienti con ictus acuto da dissezione spontanea dei vasi cerebro-afferenti, ricoverati dal Gennaio 2002 all'Agosto 2007, presso 5 centri italiani esperti nella gestione e cura dell'ictus: le Stroke Units dell'Ospedale di Careggi, in Firenze, dell'Ospedale Universitario di Pisa, dell'Ospedale "Niguarda Ca' Granda" di Milano, Ospedale di Cagliari, dell'Ospedale universitario dell'Aquila, e di quello Modena e Reggio Emilia.

Sono stati inclusi nello studio i pazienti ictus acuto da CAD sottoposti a trattamenti della fase acuta, sia trombolisi sistemica secondo protocollo SITS-MOST che con metodica endovascolare.

I dati demografici, i fattori di rischio e le caratteristiche cliniche all'ingresso in Ospedale, le informazioni riguardanti la degenza, le neuro immagini, la modalità di dimissione e le visite ambulatoriali successive, sono state estratte dalle cartelle cliniche o ambulatoriali dei Centri partecipanti ed inserite in una scheda clinica on-line, anonima, appositamente creata.

Tutti i pazienti hanno ricevuto durante la degenza un processo di assistenza e cura basato su procedure aggiornate e condivise. La valutazione clinica neurologica è stata fatta utilizzando la scala NIHSS da personale addestrato.

Abbiamo utilizzato come misure di outcome clinico la destinazione alla dimissione, la gravità alla dimissione (National Institute of Health Stroke Scale NIHSS) e il grado di autonomia funzionale al follow-up a 3-6 mesi, considerando pazienti indipendenti o con minima disabilità quelli con punteggio 0-2 alla Scala di Rankin modificata. Abbiamo considerato indicatori di sicurezza tutte le trasformazioni emorragiche cerebrali (sintomatiche e non) alla TC a 24 ore, ogni complicanza a livello del vaso disseccato, la mortalità.

Metodologia di analisi statistica

Le variabili continue sono espresse come medie \pm deviazione standard (DS) o come mediana e sono analizzate con metodi di statistica descrittiva (t Student test, Mann-Whitney U test). Le variabili categoriche sono presentate come percentuali ed analizzate con test esatto di Fisher. La ricerca di predittori di outcome favorevole inteso come mRs a 3 mesi minore o uguale a 2 rispetto ai pazienti con outcome sfavorevole (punteggio 3-6). Abbiamo considerato significativa

una associazione <0.05 . E' stata condotta anche una analisi multivariata stepwise introducendo le variabili significative alla analisi univariata ($p<0.10$) e i confonditori noti di outcome (sesso, età, gravità clinica, latenza di trattamento).

RISULTATI

Dal primo gennaio 2002 al 31 agosto 2007, 854 pazienti con TIA/ictus ischemico acuto sono stati ricoverati presso la Stroke Unit di Careggi. Quarantadue pazienti si presentavano con una dissezione delle arterie cerebro-afferenti, di cui 39 sintomatici per ischemia cerebrale (4,5% degli ictus ischemici) e 3 con sintomatologia locale non complicata da patologia ischemica cerebrale.

I 39 pazienti sintomatici comprendevano 35 ictus ischemici, di cui 11 trattati con terapie della fase acuta dell'ictus (5 con trombolisi endovenosa (EV) e 6 con terapia intraarteriosa (IA)). I 5 pazienti sottoposti a trombolisi sistemica con rtPA sono stati valutati e trattati secondo protocollo SITS-MOST.

Nei sei Centri italiani aderenti allo studio, nello stesso periodo di tempo, 39 pazienti con ictus acuto da dissezione dei vasi cerebro afferenti sono stati trattati con trombolisi sistemica o locoregionale ed inclusi nello studio.

Ventinueve pazienti avevano un ictus da dissezione dell'arteria carotide interna al collo, 10 dell'arteria vertebrale. Quindici pazienti sono stati trattati con trombolisi sistemica entro 3 ore dall'esordio dei sintomi, mentre 24 pazienti sono stati sottoposti a trattamento endovascolare con trombolisi (urokinasi o rtPA), manovre meccaniche con o senza rilascio di stent.

In tabella 14 sono riportate le caratteristiche cliniche, demografiche dei 29 pazienti con ictus da dissezione dei vasi cerebro afferenti suddivisi in due sottogruppi in base al trattamento con trombolisi endovenosa o intra-arteriosa.

Tabella 14. Caratteristiche demografiche, fattori di rischio e cliniche dei pazienti con ictus da dissezione arteriosa nei due gruppi di pazienti sottoposti a trombolisi sistemica (EV) e intra-arteriosa (IA).

	TROMBOLISI IA N= 24	TROMBOLISI EV N = 14	p
Età	42.9±9.9	42.9±12.1	0.980
sex	18 (75%)	12 (80%)	1.000
Progresso TIA	2 (8.3%)	2 (13.3%)	0.631
Precedente ictus	-	-	-
Iperensione arteriosa	4 (16.7%)	4 (26.7%)	0.686
Diabete	-	-	-
Fibrillazione atriale	-	-	-

Fumo	2 (8.3%)	-	0.514
Cardiopatía ischemica	-	-	-
Assunzione di alcool	-	2 (13.3%)	0.115
Coagulopatie	-	-	-
Estroprogestinici	1 (4.2%)	2 (13.3%)	0.547
dislipidemia	-	1 (6.7%)	0.385
Iper -omocisteinemia	-	1 (6.7%)	0.385
Malattia infiammatorie	2 (8.3%)	1 (6.7%)	1.000
BPCO	1 (4.2%)	-	1.000
Dissezione carotidea	16 (66.7%)	13 (86.7%)	0.263
OCSF syndrome			0.049
TACI	13 (54.2%)	6 (40.0%)	
PACI	3 (12.5%)	7 (46.7%)	
POCI	8 (33.3%)	2 (13.3%)	
PAS (media±DS)	148.1±21.1	134.4±21.2	0.07
PAD (media±DS)	84.3±13.7	82.1±12.2	0.64
Glicemia (media±DS)	105.7±22.2	104.5±17.6	0.87
Occlusion vasale			
Cerebrale media	12 (50.0%)	12 (87.5%)	0.04
Sifone	8 (33.3%)	2 (14.3%)	0.27
Basilare	4 (16.7%)	-	0.28
Latenza di trattamento in ore (media±DS))	4.7±2.7	2.7±0.5	0.01
NIHSS mediana	17.5	13	0.13

EV trombolisi endovenosa; IA trombolisi intra-arteriosa; TIA= Transient Ischemic Attack; NIHSS=National Institute of Health Stroke Scale; mRS=modified Rankin Scale; PAS =pressione arteriosa sistolica; PAD= pressione arteriosa diastolica

L'età media dei pazienti compresa fra la quarta e quinta decade conferma la rilevanza di questo meccanismo patogenetico nella popolazione di ictus giovanili. In questi pazienti infatti i classici fattori di rischio vascolari sono poco frequenti. Tutti i pazienti arruolati erano al primo ictus e in tre pazienti era presente in anamnesi recente un evento ischemico cerebrale transitorio.

I pazienti sottoposti a trombolisi endovenosa sono stati trattati entro 3 ore dall'esordio dei sintomi mentre i pazienti sottoposti a terapia endovascolare sono stati trattati con una finestra terapeutica estesa fino alle 6 ore. I pazienti giunti all'approccio intra-arterioso erano clinicamente più gravi (NIHSS mediano 17.5 vs 13) e presentavano nella maggior parte dei casi una sindrome clinica da interessamento di un esteso territorio vascolare anteriore da occlusione prossimale dell'arteria cerebrale media o della carotide intracranica, o del circolo posteriore da occlusione dell'arteria basilare.

Tre pazienti presentavano all'esordio uno pseudo aneurisma.

Per quanto riguarda il trattamento intra-arterioso, dei 20 pazienti con dissezione dell'arteria carotide interna 10 pazienti sono stati sottoposti a stenting sulla dissezione che è risultato efficace in 9/10 casi. In ulteriori 3 pazienti con steno/occlusione carotidea su base disseccativa è stata effettuata angioplastica con ristabilizzazione del flusso. Queste procedure sono state seguite dalla somministrazione in prossimità del trombo distale di urokinasi in 5 casi, di rtPA in 2 casi, da manovre meccaniche in un caso. Nonostante l'elevato numero di manovre meccaniche non si sono verificate complicanze locali a livello della dissezione arteriosa sia nel trattamento diretto della steno-occlusione sia nel passaggio con cateteri portanti per raggiungere il sito di embolizzazione distale.

Due pazienti nel gruppo intra-arterioso, a causa dell'ictus maligno del territorio dell'arteria cerebrale media sono stati sottoposti nelle prime 48 ore a craniectomia decompressiva. Ulteriori due pazienti per infarto cerebellare, di cui uno trattato per via sistemica, sono stati sottoposti a craniotomia decompressiva. Un paziente dei 4 operati è deceduto mentre i sopravvissuti avevano una mRs al follow-up di 4, 3 e 0 (infarto cerebellare sottoposto a trombolisi sistemica).

Al follow-up entro 6 mesi un buon outcome clinico ($\text{Rankin} \leq 2$) era presente in 8/15 pazienti trattati con rtPA endovena (53%), e in 8 del gruppo intra-arterioso (33%).

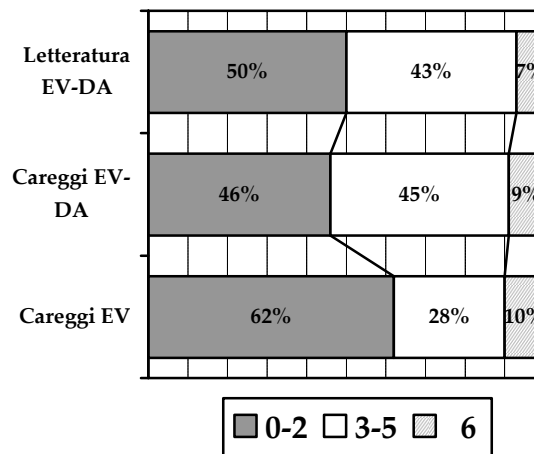
Non si sono verificate complicanze emorragiche nel gruppo trattato con trombolisi sistemica. Un paziente con infarto in territorio vertebrobasilare è stato sottoposto a craniotomia decompressiva ma ha avuto comunque un outcome favorevole. Un paziente è stato perso al follow-up nel gruppo trattato per via sistemica.

Fra i 24 pazienti sottoposti ad approccio intra-arterioso 5 pazienti hanno presentato alla TC a 24 ore una trasformazione cerebrale dell'area ischemica asintomatica; 4 pazienti (17%) sono invece andati incontro ad una trasformazione emorragica sintomatica ma nessuna fatale; infine 4 pazienti del gruppo intra-arterioso sono deceduti. Nessun caso di rottura di parete arteriosa o di emorragia subaracnoidea.

Tabella 15: Misure di efficacia e sicurezza nei pazienti con ictus da dissezione arteriosa suddivisi in base al trattamento endovenoso o sistemico

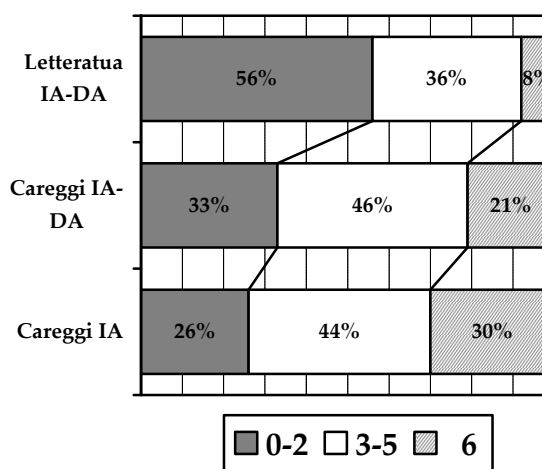
	TROMBOLISI IA N= 24	TROMBOLISI EV N = 14	P
Dimissione a domicilio	6 (25.0%)	4 (28.6%)	1.000
mRS ≤ 2 a 3-6 mesi	8 (33.3%)	7 (50.0%)	0.490
Emorragia cerebrale sintomatica	4 (16.7%)	-	0.146
Chirurgia decompressiva	3 (12.5%)	1 (6.7%)	1.000
Mortalità	5 (20.4)	1 (7.1)	0.383

Figura 13: outcome funzionale a 3-6 mesi valutato con scala di Rankin modificata (mRs) nei pazienti con ictus da dissezione sottoposti a trombolisi sistemica.



EV= trombolisi endovenosa, DA= dissezione arteriosa

Figura 24: outcome funzionale a 3-6 mesi valutato con la scala di Rankin modificata (mRs) nei pazienti con ictus da dissezione sottoposti a trombolisi intra-arteriosa.



IA= trombolisi intra-arteriosa, DA= dissezione arteriosa

Dall'analisi di possibili predittori di outcome funzionale buono, stimato come un punteggio 0-2 alla scala di Rankin, verso un outcome sfavorevole (mRs 3-6), la gravità clinica stimata con NIHSS prima del trattamento sistemico o intra-arterioso, la sindrome clinica sembrano avere un valore prognostico.

Tuttavia la sede di occlusione intracranica sembra correlare con il recupero funzionale. In particolare un ictus da dissezione arteriosa al collo con ostruzione dell'asse vertebrobasilare ha un outcome favorevole nel 60% dei casi, rispetto al 40% delle occlusioni di M1 e allo 0% dei pazienti con occlusione del sifone carotideo.

Tabella 16. Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti con ictus da dissezione sottoposti a trombolisi sistemica o locoregionale nei due gruppi con outcome funzionale a 3 mesi favorevole o sfavorevole.

	Outcome sfavorevole mRS > 2 (n=23)	Outcome favorevole mRS ≤ 2 (n=15)	<i>P</i>
Maschi, n (%)	18 (78.3%)	11 (73.3%)	1.000
Età media (anni) ± DS	44.4 ± 7.4	40.4 ± 14.0	0.254
Sindrome Clinica			0.011
TACS	16 (69.6%)	3 (20.0%)	
PACS	4 (17.4%)	6 (40.0%)	
POCS	3 (13.0%)	6 (40.0%)	
Occlusione vasale			

Basilare	4 (17.4%)	6 (40.0%)	0.150
Media	15 (65.2%)	9 (60.0%)	1.000
Carotide interna	4 (17.4%)	-	0.138
Trombolisi sistemica	7 (30.4%)	7 (46.7%)	0.492
Latenza trattamento, mediana (ore)	3.7	2.7	0.382
NIHSS mediana	18	11	0.011

DS=Deviazione Standard; NIHSS=National Institute of Health Stroke Scale; mRS=modified Rankin Scale; IA=trombolisi intra-arteriosa

Nell'analisi multivariata l'outcome funzionale favorevole a 3 mesi è risultato significativamente correlato alla sindrome clinica (OR 0.230; IC 95% 0.078-0.230, p 0.008), alla gravità clinica (OR 1.203; IC 95% 1.024-1.412, p 0.025) ed alla latenza di trattamento (OR 1.867; IC 95% 1.143-3.050, p 0.013), dopo correzione per sesso, età, tipo di trattamento (venoso o arterioso), occlusione vasale, rankin basale.

Tutti i 6 pazienti deceduti (1 perso al follow-up) avevano un infarto del circolo anteriore: 3 pazienti avevano una occlusione del sifone carotideo, che si conferma anche predittore indipendente di mortalità (p 0.008).

Le 4 emorragie cerebrali sintomatiche sono accorse tutte in ictus a carico del circolo anteriore ed in due casi era presente occlusione del sifone. L'occlusione del sifone si conferma anche predittore indipendente di emorragia cerebrale sintomatica dopo correzione per età, sesso, gravità clinica, sindrome clinica, latenza di trattamento (OR 0.063; IC 95% 0.006-0.707, p 0.025).

DISCUSSIONE

Nella nostra esperienza l'ictus da dissezione dei vasi cerebro-afferenti non sembra gravata da un maggior rischio di sanguinamento locale o di complicanze cerebrali quando sottoposto ai trattamenti della fase acuta. In particolare la trombolisi sistemica con rtPA appare sicura (nessuna complicanza emorragica) ed efficace con un 46% dei pazienti che tornano ad essere indipendenti entro 6 mesi. L'approccio intra-arterioso seppur gravato da complicanze emorragiche sintomatiche nel 16.7% dei casi non sembra comportare aldilà dei rischi insiti nella procedura ulteriore rischio. Questo rischio di complicanze è maggiore rispetto a quello riportato in letteratura per i trattamenti intraarteriosi intorno al 10% ed alla nostra esperienza fiorentina dove si attesta intorno al 12%. A fronte di ciò la mortalità risulta più contenuta a circa il 20%. In particolare nella nostra casistica dove sono frequenti trattamenti meccanici anche con stenting e angioplastica vasale non si sono verificate rotture vascolari o emorragie sub aracnoidee.

Il nostro studio presenta alcune limitazioni. Per l'approccio sistemico la presenza di una procedura standard di gestione trattamento dei pazienti con ictus acuto premette una uniformità di gestione del paziente nei diversi 6 centri partecipanti allo studio. Tuttavia nell'approccio intra-arterioso la diversa esperienza dei centri nel trattamento intra-arterioso dell'ictus acuto, e nello specifico all'utilizzo di device e stent intracranici potrebbero rendere il campione disomogeneo. Inoltre l'assenza di un protocollo condiviso di gestione e trattamento fra i vari neuroradiologi interventisti dei diversi centri può aver contribuito a tale disomogeneità.

L'outcome clinico, come negli ictus da altra causa, sembra dipendere dal vaso occluso, confermando una prognosi grave nell'ictus da occlusione di carotide intracranica. Questi pazienti sono inoltre a maggior rischio di trasformazione emorragica cerebrale e di mortalità a 3-6 mesi. Tuttavia data la giovane età dei pazienti i trattamenti della fase acuta rappresentano un tentativo di modificare la storia naturale dell'ictus da occlusione della carotide intracranica gravata da elevata mortalità e disabilità residua.

Alla luce dei dati di letteratura e della nostra esperienza non sembrano al momento emergere motivazioni per precludere ai pazienti con ictus da dissezione arteriosa spontanea al collo il trattamento trombolitico sistemico secondo protocollo SITS-MOST. Nei pazienti con occlusione dei vasi intracranici maggiori, esclusi dal trattamento trombolitico sistemico,

l'approccio intra-arterioso rimane una valida alternativa anche se gravato da un maggior rischio di sanguinamento cerebrale sintomatico. Registri di popolazione sui trattamenti della fase acuta dell'ictus potrebbero contribuire in futuro alla miglior scelta terapeutica per questi pazienti soprattutto nei casi più gravi.

APPENDICE

CINCINNATI PREHOSPITAL STROKE SCALE¹⁰⁴

Mimica facciale (fai mostrare i denti al paziente e fallo sorridere):

Normale: i due lati del volto si muovono bene allo stesso modo.

Anormale: un lato del volto non si muove bene come l'altro lato.

Spostamento delle braccia (il paziente chiude gli occhi e distende le due braccia):

Normale: le due braccia si muovono allo stesso modo o entrambe non si muovono del tutto (possono essere utili altri rilievi, come il riflesso pronatore).

Anormale: un braccio non si muove o cade giù in confronto all'altro.

Linguaggio (fai dire al paziente "Non puoi insegnare trucchi nuovi ad un cane vecchio):

Normale: il paziente usa le parole correttamente senza intoppi.

Anormale: il paziente inceppa sulle parole, usa parole inappropriate o non è in grado di parlare.

Nb: è sufficiente una anomalia per porre il sospetto di ictus.

NIH Stroke Scale

1 a. Livello di coscienza

0. Vigile; pronto alla risposta

1. Non vigile ma facilmente risvegliabile con stimolazioni minori; obbedisce, reagisce o risponde

2. Non vigile, ma risvegliabile solo con stimolazioni ripetute o dolorose; stuporoso e compie movimenti (non stereotipati) con stimoli dolorosi.

3. Coma; solo risposte motorie riflesse o stereotipate o totalmente non responsivo, flaccido, areflessico

1 b. Livello di coscienza

0. Risponde correttamente ad entrambe le domande

1. Risponde correttamente solo ad una delle due domande

2. Entrambe le risposte non corrette

1 c. Livello di coscienza

0. Esegue correttamente entrambi gli ordini

1. Esegue correttamente un ordine

2. Entrambi gli ordini non eseguiti correttamente

2. Sguardo

0. Normale

1. Paralisi parziale dello sguardo; incapace di muovere uno o entrambi gli occhi (non è presente deviazione forzata dello sguardo o totale paralisi dello sguardo)

2. Deviazione forzata o paralisi totale dello sguardo che non viene superata dalle manovre oculocefaliche

3. Campo visivo

0. Non deficit del campo visivo

1. Emianopsia parziale (quadrantopsia)

<p>2. Emianopsia completa 3. Emianopsia bilaterale (è inclusa la cecità corticale)</p>
<p>4. Paralisi del faciale 0. Normale, movimenti simmetrici 1. Paralisi minore (spianamento del solco nasogenieno, asimmetria nel sorridere) 2. Paralisi parziale (paralisi totale o quasi totale della parte inferiore del faciale) 3. Paralisi completa del faciale di uno o entrambi i lati (assenza di movimenti sia della parte superiore che inferiore)</p>
<p>5. Funzione motoria – arto superiore 0. Normale senza oscillazioni; l'arto mantiene la posizione di 90° (o 45°) per 10 secondi 1. Oscillazioni, raggiunge la posizione 90° (o 45°) ma scende prima dei 10 secondi, non cade sul letto o su altro supporto 2. Tenta di resistere alla gravità, l'arto non raggiunge o non mantiene la posizione, cade sul letto 3. Nessun tentativo di mantenere la posizione contro gravità, l'arto cade sul letto 4. Nessun movimento 9. Non testabile (arto amputato o altro)</p>
<p>6. Funzione motoria - arto inferiore 0. Normale senza oscillazioni; l'arto mantiene la posizione di 30° per 5 secondi 1. Oscillazioni, raggiunge la posizione di 30° ma scende prima dei 5 secondi, non cade sul letto 2. Tenta di resistere alla gravità, l'arto cade sul letto in secondi 3. Nessun tentativo di mantenere la posizione contro gravità, l'arto cade sul letto immediatamente 4. Nessun movimento 9. Non testabile (arto amputato o altro)</p>
<p>7. Atassia degli arti 0. Non atassia 1. Presente in un arto 2. Presente in due arti 9. Non testabile</p>
<p>8. Sensibilità 0. Normale 1. Deficit della sensibilità lieve o moderato; lo stimolo doloroso è meno pungente o è ridotto nel lato affetto; oppure perdita del dolore superficiale alla puntura ma si accorge di essere toccato 2. Deficit della sensibilità grave o totale; non si accorge di essere toccato sulla faccia, braccio e gamba</p>
<p>9. Linguaggio 0. Assenza di afasia, normale 1. Afasia lieve o moderata; lieve riduzione di fluenza o di comprensione senza significative limitazioni delle idee espresse o delle forme di espressione 2. Afasia grave; linguaggio frammentato e limitato 3. Muto, afasia globale; non parole utili o non comprensione</p>
<p>10. Disartria 0. Normale 1. Lieve o moderata; pronuncia male qualche parola, può essere compreso con qualche difficoltà 2. Grave; pressoché inintelligibile o anartrico in assenza o oltre la disfasia 9. Intubato o altre barriere</p>
<p>11. Neglect 0. Non alterazioni 1. Inattenzione visiva, tattile, uditiva, spaziale o personale, oppure estinzione ad uno stimolo simultaneo bilaterale di una delle modalità sensoriale 2. Grave emianattenzione o emianattenzione che coinvolge più di una modalità sensoriale. Non riconosce la propria mano o è orientato solo da un lato dello spazio</p>

Scala di Rankin modificata

0. Nessuna disabilità; assenza di sintomi
 1. Disabilità non significativa nonostante la presenza di sintomi; capace di svolgere tutti i compiti usuali e tutte le attività quotidiane
 2. Disabilità lieve; non in grado di svolgere tutte le precedenti attività ma capace di seguire i propri impegni senza assistenza
 3. Disabilità moderata; richiede alcuni aiuti, ma è capace di camminare senza assistenza
 4. Disabilità moderatamente grave; incapace di camminare e di svolgere le proprie necessità senza assistenza
 5. Disabilità grave; allettato, incontinente, richiede assistenza continua
 6. Morte
-

Il punteggio 1 va dato ogni volta che dall'ictus residui un qualunque sintomo, sia fisico che mentale. Ad esempio, se il paziente ha un deficit di linguaggio, della lettura o della scrittura, del movimento, della sensibilità, della vista o della deglutizione o un cambiamento d'umore che, tuttavia, non limita le sue attività, dovrebbe ricevere il punteggio 1. I pazienti in questa categoria possono continuare a prender parte a tutte le precedenti attività lavorative, sociali o di svago. A tal proposito, per "usuale" si intende ogni attività che i pazienti erano soliti svolgere mensilmente o più di frequente.

Si codifica 2 se dopo l'ictus il paziente non è più in grado di svolgere una qualsiasi delle attività usuali, a causa di una limitazione fisica o perché ha scelto di interrompere le sue attività a seguito dell'ictus. I pazienti in questa categoria hanno un'invalidità lieve e sono incapaci di svolgere tutte le attività precedenti, ma sono capaci di badare autonomamente a sé stessi. Per esempio, un paziente che non può più guidare l'automobile o che ha dovuto smettere di lavorare, ma che è in grado di vestirsi, muoversi, mangiare, andare al bagno, preparare pasti semplici, fare spese e fare brevi viaggi autonomamente, appartiene a questa categoria. Quindi, non ha bisogno della supervisione di altri e può essere lasciato da solo a casa anche per lunghi periodi senza problemi.

Si codifica 3 quando il paziente richiede qualche aiuto esterno per le attività quotidiane ma è in grado di deambulare senza assistenza, anche se con l'aiuto di un bastone. I pazienti in questa categoria sono in grado di svolgere autonomamente attività semplici come vestirsi, lavarsi, mangiare ecc., ma necessitano di aiuto per attività più complesse come fare spese, cucinare, fare pulizie ecc. L'aiuto può anche consistere in un semplice consiglio, come ad esempio una supervisione per badare ai propri affari finanziari.

Si codifica 4 quando il paziente è incapace di deambulare e di badare ai propri bisogni corporali senza assistenza. I pazienti in questa categoria non sono in grado di muoversi autonomamente e richiedono aiuto anche per attività molto semplici come vestirsi, lavarsi, mangiare. Di fatto hanno bisogno di un'assistenza quotidiana e della presenza di un care giver. Per distinguerli dai pazienti della categoria 5, va valutata la loro capacità di rimanere soli per periodi molto brevi o per poche ore al giorno.

Si codifica 5 quando il paziente non può essere lasciato solo persino per poche ore. I pazienti in questa categoria di solito sono allettati, incontinenti e richiedono costante assistenza infermieristica ed attenzione. E' necessaria sempre la presenza di qualcuno durante il giorno e talora la notte.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ World Health Organization. The world health report 1999. Geneva, Switzerland: WHO 1999.
- ² Murray CJL, Lopez AD. Global mortality, disability and the contribution of risk factors. Global burden of the disease study. *Lancet* 1997;349:1436-42
- ³ Di Carlo A, Baldereschi M, Gandolfo C, Candelise L, Ghetti A, Maggi S, Scafato E, Cabonin P, Amaducci L, Inzitari D, for the ILSA working group. Stroke in an Elderly Population. Incidence and Impact on Survival and Daily Function. The Italian Longitudinal Study on Aging. *Cerebrovasc Dis* 2003, 16:141-150.
- ⁴ Warlow C, Sundlow D, Dennis M, Wardlaw J, Sandercock P. Stroke. *Lancet* 2003;362:1211-24
- ⁵ Sussman BJ, Fitch TSP. Thrombolysis with fibrinolysis in cerebral arterial occlusion. *JAMA* 1958; 167: 1705-1709.
- ⁶ The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rtPA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581-1587.
- ⁷ Sharma GVRK, Cella G, Parisi AF, et al. Thrombolytic therapy. *N Engl J Med* 1982; 306: 1268-1276.
- ⁸ Del Zoppo GJ, Poeck K, Pessin MS, et al. Recombinant tissue plasminogen activator in acute thrombotic and embolic stroke. *Ann Neurol* 1992; 32: 78-86.
- ⁹ Yamaguchi T, Hayakawa T, Kikuchi H, et al. Intravenous rtPA in embolic and thrombotic cerebral infarction: A cooperative study. In: *Thrombolytic Therapy in Acute Ischemic Stroke*, Hacke W, del Zoppo GJ, Hirshberg M, eds. Springer-Verlag: Berlin. 1991; pp.168-174.
- ¹⁰ Brott TG, Haley EC, Levy DE, et al. Urgent therapy for stroke. Part I. Pilot study of tissue plasminogen activator administered within 90 minutes. *Stroke* 1992; 23: 632-640.
- ¹¹ Brott T, Adams HP Jr, Olinger CP, et al. Measurements of acute cerebral infarction : a clinical examination scale. *Stroke* 1989; 20: 864-870.
- ¹² Goldstein LB, Bertels C, Davis JN. Interrater reliability of the NIH Stroke Scale. *Arch Neurol* 1989; 46: 660-662.
- ¹³ Haley EC, Levy DE, Brott TG, et al. Urgent therapy for stroke. Part II. Pilot study of tissue plasminogen activator administered 91-180 minutes from onset. *Stroke* 1992; 23: 641-645.
- ¹⁴ Von Kummer R, Hacke W. Safety and efficacy of intravenous tissue plasminogen activator and heparin in acute middle cerebral artery stroke. *Stroke* 1992; 23: 646-652.
- ¹⁵ Mori E, Yoneda Y, Tabuchi M, et al. Intravenous recombinant tissue plasminogen activator in acute carotid artery territory stroke. *Neurology* 1992; 42: 976-982.
- ¹⁶ Haley EC, Broth TC, Sheppard GL, et al. Pilot Randomized Trial of Tissue Plasminogen Activator in Acute Ischemic Stroke. The t-PA Bridging Study. *Stroke* 1993; 24: 1000-1004.
- ¹⁷ Wardlaw JM, Warlow CP. Thrombolysis in acute ischemic stroke: does it work? *Stroke* 1992; 23: 1826-1839.
- ¹⁸ Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel Index. *Md State Med J* 1965; 14: 61-65.
- ¹⁹ Van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, et al. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1988; 19: 604-607.

- ²⁰ Teasdale G, Knill-Jones R, Van der Sande J. Observer variability in assessing impaired consciousness and coma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1978; 41: 603-610.
- ²¹ The NINDS rtPA Stroke Study Group: Intracerebral hemorrhage after intravenous rtPA therapy for ischemic stroke. *Stroke* 1997; 2109-2118.
- ²² Clark W, Albers G, for the ATLANTIS Stroke Study Investigators. The ATLANTIS rrtPA Acute Stroke Trial: Final results. (Abstract) *Stroke* 1999; 30: 234.
- ²³ Clark W, Wissman S, Albers G, for the ATLANTIS Study Investigators. Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptoms onset. *JAMA* 1999; 282: 2019-2026.
- ²⁴ Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995; 274: 1017-25.
- ²⁵ Hacke W, Kaste M, Fieschi C, for the Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischemic stroke (ECASS II). *Lancet* 1998; 352: 1245-51.
- ²⁶ The ATLANTIS, ECASS, and NINDS rrtPA Study Group Investigators. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS and NINDS rrtPA stroke trials. *Lancet* 2004; 363: 768-774.
- ²⁷ Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees K, Medeghri Z, Machning T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N and Toni D, for ECASS investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4,5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008;359:1317-29.
- ²⁸ Del Zoppo GJ on behalf of the American heart association stroke council. Expansion of the time window for treatment of acute ischemic stroke with intravenous tissue plasminogen activator: a science advisory from the American heart association stroke council. *Stroke* 2009.
- ²⁹ Hill M, Buchan A, for the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study Investigator. Thrombolysis for acute ischemic stroke: results of the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *CMAJ* 2005; 172(10):1307-12.
- ³⁰ Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, Hennerici MG, Kaste M, Kuelkens S, Larrue V, Lees KR, Roine RO, Soine L, Toni D, Vanhooren G; SITS-MOST investigators. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet*. 2007 27;369(9558):275-82
- ³¹ Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N, Aichner F, Bluhmki E, Dávalos A, Erila T, Ford GA, Grond M, Hacke W, Hennerici MG, Kaste M, Kormann M, Larrue V, Lees KR, Machning T, Roine RO, Toni D, Vanhooren G; SITS-MOST investigators. Multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data profile in randomized controlled trials. Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST). *Stroke* 2009; 40:235-242.
- ³² Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Hacke W, Millan M, Muir K, Roine RO, Toni D, Lees K for the SITS-MOST investigators. Thrombolysis with alteplase 3-4,5 hours after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet*. 2008;15:1-7
- ³³ Donnan GA, Davis SM, Chambers BR, Gates PC, Hankey GJ, McNeil JJ, Rosen D, Stewart-Wynne EG, Tuck RR. Trials of streptokinase in severe acute ischaemic stroke. *Lancet*. 1995 Mar 4;345(8949):578-9.
- ³⁴ Donnan GA, Davis SM, Chambers BR, Gates PC, Hankey GJ, McNeil JJ, Rosen D, Stewart-Wynne EG, Tuck RR. Streptokinase for acute ischemic stroke with relationship to time of administration: Australian Streptokinase (ASK) Trial Study Group. *JAMA*. 1996 Sep 25;276(12):961-6.

- ³⁵ Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic stroke. The Multicenter Acute Stroke Trial--Europe Study Group. *N Engl J Med.* 1996 Jul 18;335(3):145-50.
- ³⁶ Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischaemic stroke. Multicentre Acute Stroke Trial—Italy (MAST-I) Group. *Lancet.* 1995 Dec 9;346(8989):1509-14.
- ³⁷ Nesbit G, Clark W, Oniell O, et al. Intra-cranial intra-arterial thrombolysis facilitated by microcatheter navigation through an occluded internal carotid artery. *J Neurosurg* 1996; 84:387-392.
- ³⁸ Endo S, Kuwayama N, Hirashima Y, et al. Results of urgent thrombolysis in patients with major stroke and atherothrombotic occlusion of the cervical internal carotid artery. *Am J Neuroradiol* 1998; 19:1169-1175.
- ³⁹ Gonner F, Remonda L, Mattle H, et al. Local intra-arterial thrombolysis in acute ischemic stroke. *Stroke* 1998; 29:1894-1900.
- ⁴⁰ Del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, and the PROACT Investigators. PROlyse in Acute Cerebral Thromboembolism (PROACT): a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. *Stroke* 1998; 29 (1): 4-11.
- ⁴¹ Furlan A, Higashida R, Wechsler L, and the PROACT II Investigators. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism (PROACT) II study: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282 (21):2003-2011.
- ⁴² Lisboa R, Jovanovic B, Alberts MJ. Analysis of the safety and efficacy of intra-arterial thrombolytic therapy in ischemic stroke. *Stroke* 2002; 33: 2866-2871.
- ⁴³ Ogawa A, Mori E, Minematsu K, Taki W, Takahashi T, Nemoto S, Mykoto S, Inoue T, and for the MELT Japan study group. *Stroke* 2007;38:2633-39.
- ⁴⁴ Bose a, Henkes H, Alfke K, Reith W, Mayer TE, Berlis A, Branca V, Sit Sp; for the penumbra phase 1 stroke trial investigators. The Penumbra system: a mechanical device for the treatment of acute ischemic stroke due to thromboembolism. *AJNR* 2008;29:1409-13.
- ⁴⁵ Smith WS, Sung G, Starkman S, Saver JS, Kidwell CK, Gobin P, Lutsep HL, Nesbit GM et al. Safety and Efficacy of Mechanical Embolectomy in Acute Ischemic Stroke. Result of MERCI Trial. *Stroke* 2005;36: 1432-40.
- ⁴⁶ The penumbra pivotal stroke trial investigators. The penumbra pivotal stroke trial. Safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease., *Stroke* 2009; 40:2761-68.
- ⁴⁷ Hirsh JA, Yoo AJ, Nogueira RG, Verduzco LA, Schwamm LH, Pryor JC, Rabinov JD, Gonzalez RG. Case volum of intra-arterial and intra-venous treatment of ischemic stroke in the USA. *J Neurointerv Srrg* 2009;1:27-31.
- ⁴⁸ Adams HP, Adams RJ, Brott T, et al. Guidelines for the early management of patients woth ischemic stroke – A scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke* 2003; 34: 1056-1083.
- ⁴⁹ Lewandowski CA, Frankel M, Tomsick T, and the EMS Bridging Trial Investigators. Combined untravenous and intra-arterial rrtPA versus intra-arterial therapy of acute ischemic stroke. Emergency Management of Stroke (EMS) Bridging Trial. *Stroke* 1999; 30: 2598-2605.
- ⁵⁰ The IMS Study Invetigators. Combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke: the Interventional Management of Stroke Study. *Stroke* 2004; 35 (4): 904: 11.

- ⁵¹ Indredavik B, Bakke F, Solberg R, Rokseth R, Haaheim LL, Holme I: Benefit of a stroke unit: a randomised controlled trial. *Stroke* 1991; 22:1026–1031.
- ⁵² Rønning OM, Guldvog B: Stroke units versus general medical wards. I. Twelve and eighteenmonth survival – A randomized, controlled trial. *Stroke* 1998; 29: 58–62.
- ⁵³ Indredavik B, Bakke F, Slørdahl SA, Rokseth R, Håheim LL: Stroke unit treatment: 10 year follow-up. *Stroke* 1999; 30: 1524–1527.
- ⁵⁴ Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM for the ASPECTS Study Group. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. The Alberta Stroke Programme Early CT Score. *Lancet* 2000; 355: 1670-74.
- ⁵⁵ Pexman JHW, Barber PA, Hill MD, et al. Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for assessing CT scans in patients with acute stroke. *Am J Neuroradiol* 2001; 22: 1534-4.
- ⁵⁶ Hill MD, Rowley HA, Adler F, for the PROACT II Investigators. Selection of acute ischemic stroke patients for intra-arterial thrombolysis with pro-urokinase by using ASPECTS. *Stroke* 2003; 34: 1925-1931.
- ⁵⁷ Lyden PD, Lu M, Levine SR, Brott TG, Broderich J. NINDS rtPA Stroke Study Group. A modified National Institute of Health Stroke Scale for use in stroke clinical trials: preliminary reliability and validity. *Stroke* 2001;32:1310-1317
- ⁵⁸ Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, Dodge JT, Alexander B, Marble SJ, McCabe CH, Raymond L, Fortin T. TIMI Frame Count. A quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation* 1996;93:879-888.
- ⁵⁹ van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. 1988 May;19(5):604-7.
- ⁶⁰ Hacke W, Zeumer H, Ferbert A, Bruckmann H, del Zoppo GJ. Intra-arterial thrombolytic therapy improves outcome in patients with acute vertebrobasilar occlusive disease. *Stroke*. 1988 Oct;19(10):1216-22.
- ⁶¹ Barber PA, Zhang J, Demchuk AM, Hill MD, Buchan AM. "Why are stroke patients excluded from RTPA therapy?" *Neurology* 2001;56:1015-20
- ⁶² Kleidorfer D, Kissela B, Schneider A, Woo D, Khoury J, Miller R, Alwell K, Gebel J, Szaflarski J, Pancioli A, Jauch E, Moomaw C, Skukla R, Broderick JP. Eligibility for recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke: a population-based study. *Stroke* 2004;35:e27-e29.
- ⁶³ Cocho D, Belvis R, Martí-Fàbregas J, Molina-Porcel L, Díaz-Manera J, Aleu A, Pagonabarraga J, García-Bargo D, Mauri A, Martí-Vilalta JL. Reason for exclusion from thrombolytic therapy following acute ischemic stroke. *Neurology* 2005;64:719-20
- ⁶⁴ Smith EE, Abdullah AR, Petkovska I, Rosenthal E, Koroshetz WJ, Schwamm LH. Poor outcome in patients who do not receive intravenous tissue plasminogen activator because of mild improving ischemic stroke. *Cerebrovascular Dis* 2005;36:2497-99
- ⁶⁵ Nedeltchev K, Schwegler B, Haefeli T, Brekenfeld C, Gralla J, Fischer U, Arnold M, Remonda L, Schroth G, Mattle HP: Outcome of stroke with mild or rapidly improving symptoms. *Stroke* 2007;38:2531-2535.
- ⁶⁶ Linee guida italiane di prevenzione e trattamento dell'ictus Cerebrale. SPREAD. Casa editrice CATEL (Milano). Edizione 2003.

- ⁶⁷Cocho D, Belvis R, Marti-Fabregas J, Bravo Y, Aleu A, Pagonabarraga J, Molina-Porcel L, Díaz-Manera J, San Roman L, Martinez-Lage M, Martinez A, Moreno M: Does thrombolysis benefit patients with lacunar syndrome? *Eur Neurol* 2006;55:70-73.
- ⁶⁸ Bonita R, Beaglehole R: Modification of Rankin Scale: Recovery of motor function after stroke. *Stroke* 1988;19:1497-1500.
- ⁶⁹ Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE: 3rd. Classification of subtype of acute ischaemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993; 24:35-41.
- ⁷⁰ Köhrmann M, Nowe T, Huttner HB, Engelhorn T, Struffert T, Kollmar R, Saake M, Doerfler A, Schwab S, Schellinger PD: Safety and outcome after thrombolysis in stroke patients with mild symptoms. *Cerebrovasc Dis* 2009;27:160-166.
- ⁷¹ Brandt T, Orbek E, Hacke W et al. *Stroke syndromes*. 2nd ed. Cambridge University Press, 2001:660-6.
- ⁷² Schievink W. Spontaneous dissection of the carotid and vertebral arteries. *N Engl J Med* 2001;344:898-906.
- ⁷³ Mokri B, Sundt TM, Houser OW et al. Spontaneous dissection of the cervical carotid artery. *Ann Neurol* 1986;19:1126-138.
- ⁷⁴ Lee VH, Brown RD, Mokri B et al. Incidence and outcome of cervical artery dissection: a population-based study. *Neurology* 2006;67:1809-1812.
- ⁷⁵ Ahl B, Bokemeyer M, Ennen JC et al. Dissection of the brain supply arteries over the life span. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;74:1194-1196.
- ⁷⁶ Schievink WI, Mokri B, O'Fallon WM. Recurrent spontaneous cervical artery dissections. *N Engl J Med* 1994;330:393-397.
- ⁷⁷ Leys D, Moulin TH, Stojkovic T, Begey S, Chavot D, DONALD Investigators. Follow-up of patients with history of cervical artery dissection. *Cerebrovasc Dis* 1995;5:43-49.
- ⁷⁸ Flis CM, Jager RH, Sidhu PS. Carotid and vertebral artery dissections: clinical aspects, imaging features and endovascular treatment. *Eur Radiol* 2007;17:820-834.
- ⁷⁹ Metso TM, Metso AJ, Helenius J, et al. Prognosis and Safety of Anticoagulation in Intracranial Artery Dissections in Adults. *Stroke* Jun 2007; 38: 1837 – 1842.
- ⁸⁰ Caso V, Paciaroni M, Bogousslavsky J. Environmental Factors and cervical artery dissection. *Handbook on Cerebral Artery Dissection. Frontiers of Neurology and Neuroscience*. Basel, Karger, 2005, Vol. 20. pp. 46-53.
- ⁸¹ Chabriat H, Tournier-Lasserre E, Bousser MG. Vasculopathies. Genetic of cerebrovascular disease. Alberts MJ ed. New York: Futura, 1999.
- ⁸² Brandt T, Hausser I, Orbek E et al. Ultrastructural connective tissue abnormalities in patients with spontaneous cervicocerebral artery dissection. *Ann Neurol* 1999;44:281-5.
- ⁸³ Grau AJ, Brandt T, Buggle F et al. Association of cervical artery dissection with recent infection. *Arch Neurol* 1999; 56:851-856
- ⁸⁴ Pezzini A, Paciaroni M, Caso V et al. Arterial hypertension as a risk factor for CAD. *JNNP* 2006;77:95-97.

- ⁸⁵ Touzé E, Gauvrit JV, Moulin T, et al. Risk of stroke and recurrent dissection after a cervical artery dissection. *Neurology* 2003;61:1347-1351.
- ⁸⁶ Hsia AW, Sachdev HS, Tomlinson J, Tong DC. Efficacy of IV tissue plasminogen activator in acute stroke: does stroke subtype really matter? *Neurology* 2003;61:71-75.
- ⁸⁷ Rudolf J, Neveling M, Schmulling S et al. Stroke following internal carotid artery occlusion-a contro-indication for intravenous thrombolysis?. *Eur J Neurol* 1999;6:51-55.
- ⁸⁸ Derex L, Nighoghossian N, Turjman F et al. Intravenous rtPA in acute ischemic stroke related to internal carotid dissection. *Neurology* 2000;54:2159-2161.
- ⁸⁹ Georgiadis D, Lanczik O, Schwab S, Engelter R, Sztajzel, Arnold M, Siebler M, Schwarz S, Lyrer P, Baumgartner W. *Neurology* 2005;64:1612-14.
- ⁹⁰ Lavalle PC, Mazighi M, Saint-Maurice JP, Meseguer E, Abboud H, Klein I, Hourdart E and Amarenco P. Stent assisted endovascular thrombolysis versus intravenous thrombolysis in internal carotid artery dissection with tandem internal carotid and middle cerebral artery occlusion. *Stroke* 2007;38:2270-74.
- ⁹¹ Putaala J, Metso T, Makela E, Haapaniemi E, Salonem O, Kaste M and Tatlisumak T. Thrombolysis in young adults with ischemic stroke. *Stroke* 2009;40:2085-91.
- ⁹² Vergouwen MDI, Beentjes PACA, Nederkoorn PJ. Thrombolysis in patients with acute ischemic stroke due to arterial extracranial dissection. *Eur Journ of Neurol* 2009;16:646-49.
- ⁹³ Engelter ST, Rutger MP, Hatz F, Georgiadis D, Fluri F et al. Intravenous thrombolysis in stroke attributable to cervical artery dissection. *Stroke* 2009;40:3772-76.
- ⁹⁴ Baumgartner R, Nedeltchev K, Schroth G Stent assisted endovascular thrombolysis versus intravenous thrombolysis in internal carotid artery dissection with tandem internal carotid and middle cerebral artery occlusion. *Stroke* 2008;39:e27-28.
- ⁹⁵ Arnold M, Nedeltchev K, Sturzenegger M, et al. Thrombolysis in patients with acute stroke caused by cervical artery dissection: analysis of 9 patients and review of literature. *Arch Neurol* 2002;50:549-553.
- ⁹⁶ Price RF, Sellar R, Leung C, et al. Traumatic vertebral artery dissection and vertebrobasilar thrombosis successfully treated with endovascular thrombolysis and stenting. *AJNR* 1998;19:1677-1680
- ⁹⁷ Sampognaro G, Turgut T, Connors J Jr et al. Intra-arterial thrombolysis in a patient presenting with an ischemic stroke due to spontaneous internal carotid artery dissection. *Cat Card Interv* 1999;48:312-315
- ⁹⁸ Ahmad HA, Gerraty RP, Davis SM, et al. Cervicocerebral artery dissections. *Journal of Accident and Emergency Medicine*, Vol 16, Issue 6 422-424
- ⁹⁹ Zaidat OO, Filho JAMF, Singh G, et al. Thrombolytic therapy for acute extra-cranial artery dissection-Report two cases-. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2001;59(4):936-938.
- ¹⁰⁰ Restrepo L, Pradilla G, Llinas R, et al. Perfusion- and Diffusion-Weighted MR Imaging-Guided Therapy of Vertebral Artery Dissection: Intraarterial Thrombolysis through an Occipital Vertebral Anastomosis. *Am. J. Neuroradiol.* 2003;24:1823-1826

¹⁰¹ Ogiwara H, Maeda K, Hara T, et al. Internal Carotid Artery Dissection Treated by Intra-arterial Thrombolysis and Superficial Temporal Artery-Middle Cerebral Artery Anastomosis in the Acute Stage—Case Report—. *Neurologiamedico-chirurgica*, 2005;45(3):148-151.

¹⁰² Abboud H, Houdart E, Meseguer E, et al. Stent assisted endovascular thrombolysis of internal carotid artery dissection. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 2005;76:292-293.

¹⁰³ Dreier JP, Lurtzing F, Kappmeier M, et al. Delayed occlusion after internal carotid artery dissection under heparin. *Cerebrovasc Dis.* 2004; 18: 296–303.

¹⁰⁴ Kothari RU, Pancioli A, Liu T, Brott T, Broderick J. Cincinnati Prehospital Stroke Scale: reproducibility and validity. *Ann Emerg Med* 1999 Apr;33(4):373-8