

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI FIRENZE

Dottorato di Ricerca in Neuroscienze - XVIII Ciclo

Coordinatore del Corso: Prof. Domenico Inzitari

Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche

Titolo della Tesi

**LA TERAPIA TROMBOLITICA
NELL'ICTUS ISCHEMICO ACUTO:
ASPETTI ORGANIZZATIVI E CRITERI DI SELEZIONE.
RISULTATI DEL TRATTAMENTO IN UNA SERIE DI 504
PAZIENTI CORRISPONDENTI O MENO AI CRITERI NINDS.**

Relatore

Prof. Domenico Inzitari

Candidata

Dr.ssa Vanessa Palumbo

INDICE	pag. 2
Presentazione:	
Attività svolte dalla candidata durante i 3 anni di Dottorato	pag. 3
Revisione della Letteratura	pag. 4
Trombolisi Sistemica	
- Studi di Fase II	pag. 4
- Trials Clinici Randomizzati	pag. 8
Trombolisi Intra-Arteriosa	pag. 14
Terapia Trombolitica Combinata	pag. 17
Applicazione dello studio NINDS nella pratica clinica:	
il Calgary Stroke Program	pag. 21
Dati da una serie clinica di 504 Pazienti	pag. 26
- Background ed Obiettivi dello Studio	pag. 26
- Materiali e Metodi	pag. 28
- Risultati	pag. 31
- Discussione	pag. 33
- Conclusioni	pag. 37
Ringraziamenti	pag. 38
Figure e Tabelle	pag. 39
Bibliografia	pag. 50

PRESENTAZIONE

Attività svolte dalla candidata durante i 3 anni di Dottorato

La sottoscritta dr.ssa Vanessa Palumbo ha svolto parte del periodo di Dottorato presso l'Università di Calgary, svolgendo un fellowship nell'ambito del Calgary Stroke Program (Department of Neurosciences, Foothills Medical Centre, Calgary, AB), sotto la supervisione del dr. Alastair M. Buchan.

Come fellow del Calgary Stroke Program, la sottoscritta ha svolto duplice attività, sia clinica (grazie ad una educational medical licence rilasciata dall'Autorità canadese) e di ricerca.

In ambito clinico, è stata svolta attività di valutazione, diagnosi e trattamento di pazienti con ictus ischemico acuto, con acquisizione di larga esperienza clinica nella selezione dei pazienti eleggibili al trattamento e nella scelta e somministrazione della terapia trombolitica più appropriata.

In ambito di ricerca, la candidata ha partecipato attivamente ai progetti svolti dal Calgary Stroke Program. In prima persona, la sottoscritta è stata coinvolta in numerose attività di ricerca clinica, di cui parte dei risultati sono riportati nella presente tesi. Da segnalare inoltre la partecipazione come co-investigatore a numerosi trial clinici randomizzati, soprattutto nella fase acuta dell'ictus.

REVISIONE DELLA LETTERATURA

Trombolisi Sistemica

- Studi di Fase II

La terapia trombolitica endovenosa (EV) nell'ictus è stata utilizzata per la prima volta alla fine degli anni '50¹, ma l'evidenza scientifica della sua efficacia non è stata dimostrata fino al 1995². I primi studi sul possibile utilizzo dell'attivatore tissutale del plasminogeno ricombinante (rtPA) nell'ictus ischemico acuto risalgono all'era pre-TAC, ed erano limitati, oltre che dall'assenza di questo fondamentale test diagnostico, dal non aver colto l'importanza della precocità del trattamento per ridurre i rischi e ottimizzare i risultati. Per questi motivi, i primi risultati non furono incoraggianti e, fino al 1982, la terapia trombolitica EV, benchè nel frattempo approvata per altre patologie, rimaneva fortemente controindicata per l'ictus ischemico acuto³.

La pubblicazione di piccole serie cliniche sull'utilizzo della terapia trombolitica intra-arteriosa (IA) verso la metà degli anni '80^{4,5,6,7,8,9} 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'rtPA per la sua relativa specificità per il trombo e la sua teorica sicurezza. Inoltre, a differenza dei loro predecessori, questi studi erano basati sulla precocità del trattamento (da eseguire al massimo entro 8 ore

dal trattamento) e sulla necessità di eseguire una TAC cranio basale per escludere la presenza di emorragia.

Del Zoppo et al¹⁰ hanno per primi pubblicato dati sulla frequenza di ricanalizzazione utilizzando dose crescenti di rtPA 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'rtPA. 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 et al¹¹, in una serie di 58 pazienti con occlusione in territorio carotideo documentata angiograficamente trattati con rtPA (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 rtPA a dosi crescenti entro 90 minuti dall'inizio dei sintomi. Data la ristretta finestra terapeutica, soltanto una TAC cranio basale è richiesta (ma non

l'angiografia)¹². Sono stati arruolati 74 pazienti utilizzando 7 dosi crescenti di rtPA (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]^{13,14}), 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 terapeutica¹⁵. Sono state testate tre dosi di rtPA, da 0.6 a 0.95 mg/kg. I 20 pazienti arruolati erano clinicamente più gravi dell'altro gruppo, e l'outcome di questa serie non è stato 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. Venne 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 et al¹⁶ hanno esplorato la sicurezza e l'efficacia della somministrazione combinata di 100 mg di rtPA 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 tromoplastina 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). È 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, vennero pubblicati i primi piccoli trial randomizzati controllati.

Nello studio di Mori et al.¹⁷ sono stati arruolati 31 pazienti con ischemia acuta in territorio carotideo, randomizzati a ricevere placebo, 50 mg, o 80 mg di rtPA 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 rtPA 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 rtPA, mentre non sono riportati dati sulla frequenza di emorragia cerebrale sintomatica.

Il TPA Bridging Study¹⁸ 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 rtPA 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 rtPA (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 Warlow¹⁹ pubblicarono una review di tutta la letteratura fino ad 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.

- **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' rtPA EV versus placebo entro 3 ore dall'inizio dei sintomi in pazienti con ictus ischemico acuto. La dose di rtPA 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) viene esplorata l'efficacia precoce dell'rtPA 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'rtPA a 3 mesi dall'ictus (Barhel Index [BI]²⁰, scala di Rankin modificata [mRS]²¹, Glasgow Outcome Scale [GOS]²², 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. 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 di 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 venne 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% CI, 1.2 - 2.6; p=0.008). L'incidenza di emorragia cerebrale sintomatica risultò significativamente più alta nel gruppo trattato (6.4% vs. 0.6% nel gruppo placebo, p<0.001). Non è stata osservata nessuna differenza in termini di mortalità nei due gruppi (17% gruppo rtPA, 21% gruppo placebo, p=0.30). In un'analisi multivariata, soltanto la gravità dell'ictus misurata con NIHSS e la presenza di segni precoci di ischemia o effetto massa alla TAC risultarono associati in maniera indipendente

all'incidenza di emorragia cerebrale²³. Comunque, in ciascun sottogruppo (ictus grave o segni di 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. 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, $p=0.30$). 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.

Alla luce dei risultati del NINDS trial, nel 1996 la FDA ha approvato negli Stati Uniti l'utilizzo dell'rtPA EV nei i 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 ATLANTIS²⁴ è uno studio randomizzato in doppio cieco che esplora la sicurezza ed efficacia dell'rtPA EV versus placebo in pazienti con ictus ischemico acuto. Inizialmente disegnato con una finestra terapeutica di 0-6 ore (Parte A), poi modificata a 0-5 ore per dubbi sulla sicurezza nel gruppo trattato tra 5 e 6 ore (Parte B), nel 1996 il protocollo fu modificato in seguito all'approvazione da parte dell'FDA del tPA entro 3 dall'inizio dei

sintomi: il trial rimase così aperto all'arruolamento di pazienti tra 3 e 5 ore dall'esordio. 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 rtPA rispetto a quelli trattati con placebo (34% per entrambi i gruppi), con una frequenza di emorragia sintomatica di 6.7% nei pazienti trattati con rtPA²⁵.

L'efficacia e la sicurezza dell'rtPA tra 0 e 6 ore dall'inizio dei sintomi è stata esplorata da due grandi trial randomizzati, ECASS²⁶ ed ECASS II²⁷.

Lo studio ECASS²¹, pubblicato 2 mesi prima dello studio NINDS, è uno studio multicentrico, in doppio cieco, randomizzato a rtPA 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 cosiddetta 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 rtPA. 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 pazienti nella popolazione intention-to-treat presentavano una violazione maggiore del protocollo di studio. I restanti 511 pazienti vennero identificati come "popolazione target". L'analisi di questo gruppo di pazienti dimostrò un risultato migliore per l'outcome primario: i pazienti trattati con rtPA

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 rtPA hanno presentato mRS 0-1, contro il 29% del gruppo placebo ($p<0.01$). Non è stata osservata nessuna differenza nella mortalità a 30 giorni. I risultati di questo studio suscitarono controversie nel mondo scientifico. Per gli scettici, l'analisi sulla target population era errata, in quanto la popolazione nel mondo reale è rappresentata dalla intention-to-treat population, nella quale la somministrazione di rtPA non aveva mostrato alcuna efficacia. Per i sostenitori della terapia trombolitica, lo studio ECASS sottolineava con i suoi risultati l'importanza di una attenta selezione dei pazienti, in quanto la terapia trombolitica si era dimostrata efficace nella target population. Inoltre, in 66 dei 109 pazienti, la violazione di protocollo era rappresentata dalla presenza di un infarto già evoluto alla TAC: per tali pazienti non sussistevano comunque presupposti di miglioramento, e dunque il criterio di assenza di segni estesi di ischemia alla TAC doveva essere applicato a futuri trial, per una migliore selezione di pazienti che potrebbero beneficiare del trattamento. 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 sono stati osservati risultati incoraggianti come nello studio NINDS.

Il trial ECASS II²² venne progettato per risolvere le controversie sollevate dal primo studio ECASS: la finestra terapeutica venne mantenuta tra 0 e 6 ore, il dosaggio del rtPA ridotto a 0.9 mg/kg, e tra i criteri di esclusione (similmente al primo ECASS, ma al contrario dello studio

NINDS) venne aggiunta la presenza di segni di ischemia precoce alla TAC estesi per $> 1/3$ del territorio dell'arteria cerebrale media. 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 rtPA avevano quasi il 10% di probabilità in più di essere indipendenti a 3 mesi rispetto al gruppo placebo. Per quanto riguarda l'incidenza di emorragia sintomatica, questa risultò significativamente più alta nel gruppo trattato con rtPA (8.8%), 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'rtPA nei pazienti con ictus ischemico acuto, purchè 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 metanalisi²⁸ dei principali trials randomizzati (ATLANTIS, ECASS, NINDS), ha confermato come l'efficacia della trombolisi sistemica con rtPA diminuisca con il trascorrere del tempo: l'odds ratio (95% CI) per outcome favorevole per i pazienti trattati con rtPA rispetto ai controlli è risultato 2.81 (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 (95% CI) per outcome favorevole pari a 1.40 (1.05-1.85) nel gruppo trattato tra 181 e 270 minuti.

Sulla base dei suddetti risultati è attualmente in corso in Europa il trial ECASS III, trial randomizzato controllato che esplora la sicurezza e l'efficacia del rtPA somministrato tra 181 e 270 minuti dall'inizio dei sintomi (800 pazienti da arruolare).

Nel 2004, la terapia trombolitica sistemica è stata approvata in Europa in pazienti di età minore di 80 anni con ictus ischemico acuto, previa istituzione di un Registro per il monitoraggio della sicurezza, il Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke (SITS), attualmente in corso.

.

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 rtPA attraverso un microcatetere è stata associata alla ricanalizzazione parziale o completa del vaso occluso nel 50-85% dei pazienti^{29,30,31}. 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 ad esplorare la sicurezza ed efficacia della terapia loco-regionale con pro-urokinasi più eparina sistemica versus placebo intra-arterioso più eparina sistemica entro 6 ore dall'inizio dei sintomi in pazienti con ictus ischemico nel territorio dell'arteria cerebrale media.

Lo studio PROACT I³², volto ad esplorare la sicurezza e l'efficacia nella ricanalizzazione della pro-urokinasi, ha dimostrato una frequenza di ricanalizzazione del 58% dopo due ore di 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%) ed 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 II³³, 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 più basse dosi di eparina sistemica versus placebo più basse dosi di eparina sistemica. I pazienti con evidenza di ipodensità alla TAC basale $> 1/3$ del territorio della arteria cerebrale media (il cosiddetto 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 riceventi 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 2002³⁴: 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.

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. Le linee-guida dell'America Stroke Association (2003)³⁵ 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 (evidenza di grado B). Il trattamento richiede uno Stroke Center esperto ed attrezzato di sala angiografica e neuroradiologo interventista disponibile 24 ore su 24. La possibilità di eseguire trattamento trombolitico loco-regionale non dovrebbe in generale precedere la somministrazione sistemica di rtPA nei pazienti eleggibili".

Dopo la pubblicazione delle linee-guida del 2003, ulteriori studi sono stati pubblicati, con risultati simili^{36,37,38}. Al momento attuale, non esiste nessuna evidenza che la trombolisi IA sia superiore a quella sistemica. L'aggiornamento delle linee guida dell'America Stroke Association (2005)³⁹ conferma che la trombolisi sistemica non dovrebbe essere negata, in favore della terapia loco-regionale, in pazienti eleggibili, eccetto che nell'ambito di un trial randomizzato controllato.

Terapia Trombolitica Combinata

La somministrazione combinata EV + IA 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 consentirà 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 rtPA.

L'Emergency Management of Stroke (EMS) Trial⁴⁰ è uno studio randomizzato controllato, disegnato per raccogliere dati preliminari sui relativi rischi e benefici di un approccio trombolitico combinato (rtPA EV 0.6 mg/kg in 30 minuti più rtPA IA solo in presenza di trombo occludente documentato all'angiografia ad un dosaggio massimo di 20 mg in 2 ore versus placebo EV più tPA IA allo stesso dosaggio). Il trattamento sistemico doveva essere iniziato entro 3 ore. Il numero totale di pazienti arruolati nell'EMS Trial è piccolo (35 pazienti, 17 nel gruppo tPA ev/ia e 18 nel gruppo placebo ev/tPA ia), rendendo impossibile ogni tentativo di identificare differenze di efficacia clinica nei due trattamenti. Il gruppo tPA EV/IA presenta una NIHSS mediana basale più alta del gruppo placebo EV/tPA IA (16 [range interquartile 9-21] versus 11 [range interquartile 9-16]). Questa differenza è importante per l'interpretazione dei risultati angiografici in quanto la NIHSS basale è direttamente correlata alla presenza di trombo occludente all'angiografia. Per esempio, il 78% dei pazienti con NIHSS>9 presentava evidenza di trombo occludente. Nonostante lo squilibrio nei valori di NIHSS basale, la ricanalizzazione nel

gruppo tPA EV/IA è risultata più completa, anche se non significativa. Considerando soltanto i pazienti con occlusione persistente all'angiografia, la frequenza di ricanalizzazione era significativamente più alta nel gruppo tPA EV/IA.

Lo studio Interventional Management of Stroke (IMS) I⁴¹ è stato disegnato e realizzato a seguire l'EMS trial per esplorare la sicurezza e la praticabilità della terapia trombolitica combinata somministrata "open label" ed iniziata entro 3 ore dall'esordio dei sintomi. Ottanta pazienti di età inferiore ad 80 anni ed NIHSS basale ≥ 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. I risultati non hanno mostrato nessuna differenza in mortalità a 3 mesi, rispetto al gruppo NINDS (16% nei pazienti IMS, 21% nei pazienti NINDS); anche la frequenza di emorragia intracerebrale sintomatica è simile a quella già riportata in letteratura (6.3%). 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 (OR [95% CI] = 2.26 [1.15-4.47]) ed anche nei confronti dei pazienti trattati con rtPA EV hanno mostrato un trend verso un outcome migliore (OR [95% CI] = 1.00 [0.51-1.96]). In conclusione, da questo studio derivano i primi dati preliminari che mostrano come la terapia trombolitica sia sicura (almeno quanto la terapia sistemica da sola) e sembra essere altrettanto efficace. Attualmente è in corso il trial Interventional Management of Stroke II, concettualmente 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 accelerare la lisi del trombo. Nel frattempo, un trial randomizzato controllato che metta a confronto le due modalità di trattamento è in fase di progettazione (Interventional Management of Stroke III).

APPLICAZIONE DELLO STUDIO NINDS NELLA PRATICA CLINICA: IL CALGARY STROKE PROGRAM

Dopo la pubblicazione dello studio NINDS, l'autorità sanitaria locale di Calgary (Alberta, Canada), in anticipo sulla regolamentazione del resto del Paese, ha approvato la costituzione del Calgary Stroke Program, che ha iniziato la sua attività il 1 Aprile 1996, con risultati pubblicati nel corso degli anni^{42, 43, 44, 45, 46}. Sulla base dell'esperienza di Calgary, il Governo canadese ha in seguito concesso (nel 1999) una licenza provvisoria per la somministrazione sistemica dell'rtPA, a condizione che fosse organizzato un Registro (lo studio CASES)⁴⁷ per raccogliere dati su tutti i pazienti trattati con rtPA EV in tutto il Canada nei primi 2 anni e mezzo. I risultati dello studio CASES mostrano come, seguendo il protocollo e rispettando i criteri di inclusione/esclusione adottati in Canada sulla base dei criteri dello studio NINDS, la frequenza di emorragia cerebrale sintomatica non supera il 3-4%, mentre i dati di outcome sono sostanzialmente sovrapponibili ai risultati ottenuti nello studio NINDS. Dopo la chiusura del Registro CASES, il Governo Canadese ha approvato senza caveat la somministrazione sistemica dell'rtPA come terapia standard per l'ictus ischemico acuto entro 3 ore dall'inizio dei sintomi nel 2004. Lo studio ha dimostrato infatti che, attenendosi alle correnti linee-guida, la frequenza di emorragia cerebrale sintomatica e' mantenuta nel range del 4-6% e possono essere replicati,

nella pratica clinica, gli stessi risultati dello studio NINDS: il 41% e 35% dei pazienti trattati rispettivamente entro 90 e 180 minuti presentano mRS 0 - 2 a 90 giorni.

La realizzazione di programmi precisi e' necessaria per organizzare l'arrivo precoce dei pazienti. Il Calgary Stroke Program è un team multidisciplinare basato sulla reperibilità 24 ore su 24 di 5 fellows, coadiuvati da 5 stroke neurologists sempre disponibili, con funzione di tutoraggio e supervisione. Un infermiera specializzata opera funzione di screening durante le ore diurne, rispondendo direttamente alle chiamate del Pronto Soccorso. Un team di 4 neuroradiologi interventisti è reperibile 24 ore su 24 per gli eventuali trattamenti loco-regionali. Il Calgary Stroke Program è basato sulle cosiddette "**5 R**": **Riconoscere** (informazione pubblica), **Reagire** (personale paramedico in ambulanza addestrato a seguire un protocollo preciso), **Rispondere** (rapida valutazione del paziente in Pronto Soccorso), **Rivelare** (rapida esecuzione di neuroimaging) e **Riperfondere** (somministrazione del tPA secondo protocollo). L'applicazione delle "5 R" ha permesso di ottenere una riduzione del tempo tra l'arrivo e l'inizio del trattamento (Door-to Needle Time) da circa 100 minuti (nel 1996) a 30-40 minuti. La riduzione del door-to-needle time permette così di trattare anche pazienti che arrivano più tardi, vicino allo scadere delle 3 ore. D'altro canto, i tempi tra l'arrivo in Pronto Soccorso e l'inizio del trattamento tendono ad allungarsi quanto più precocemente i pazienti arrivano in Ospedale.

Uno "Stroke Pager" e' usato per coordinare lo Stroke Team; i pazienti, dopo una rapida valutazione clinica e il prelievo per gli esami del sangue, sono trasferiti alla sala TAC: questo attualmente si svolge in circa 20 minuti (Door-to-CT Scan Time). Il protocollo TC richiede 5-10 minuti e il tempo per iniziare il trattamento dopo l'esecuzione della TC e' ridotto a 10 minuti (CT-to-Needle Time), per un tempo totale tra l'arrivo del paziente e l'inizio del trattamento di 30-40 minuti.

Per valutare la presenza di segni precoci di ischemia, viene utilizzata una scala quantitativa, l'Alberta Stroke Program Early Computerized Tomography Score (ASPECTS)^{48,49}, che permette di suddividere il territorio irrorato dalla arteria cerebrale media (MCA) in 10 aree, a ciascuna delle quali viene assegnato 1 punto se NON presentano segni precoci di ischemia. Dieci e' il punteggio di una TC cranio normale (Figura 1). Punteggi di 10, 9, 8 e 7 costituiscono un fattore prognostico positivo, mentre punteggi < 7 sono indicativi di danno a piu' di 1/3 del territorio della MCA. L'analisi delle TC dei pazienti arruolati nello studio NINDS ha evidenziato come un ASPECTS > 7 sia correlato con un outcome positivo (mRS = 0-1) e un NNT minore.

La realizzazione di uno Stroke Team e di un protocollo per la trombolisi ha permesso di accedere alla valutazione dei pazienti piu' rapidamente di quanto non sia mai successo prima. Cio' significa anche che pazienti con emorragia intraparenchimale, emorragia subaracnoidea, stroke subacuto e attacchi ischemici transitori (TIA) sono valutati e trattati in emergenza, con loro beneficio. La diagnosi di ictus ischemico o emorragico e' fatta rapidamente, cosi' come gli interventi per controllare la pressione

arteriosa e migliorare lo stato metabolico del paziente (es. correzione dell'iperglicemia) e la consulenza neurochirurgica, dove indicato, vengono eseguiti in urgenza. Anche gli esami diagnostici vengono eseguiti più rapidamente su tutti i pazienti e le terapie, siano esse per un'emorragia intraparenchimale, uno stroke subacuto o un TIA vengono intraprese nell'ambito di ore, piuttosto che di giorni.

Con uno Stroke Team reperibile 24 ore su 24, i pazienti ricevono costantemente una valutazione rapida ed esperta. Il beneficio delle Stroke Unit è chiaro nonostante non sia stato studiato ancora un accesso precoce alle stesse. Sembra probabile che più precocemente i pazienti vengono ammessi nelle Stroke Unit, maggiore è il beneficio che ne traggono, così come per quanto riguarda la trombolisi, il numero dei pazienti che devono essere trattati per ottenere un buon outcome è direttamente proporzionale alla velocità con cui i pazienti vengono ammessi.

Il punteggio ASPECTS si è rivelato fondamentale per la selezione dei pazienti che più probabilmente potrebbero beneficiare del trattamento trombolitico, minimizzando i rischi. Lo stesso ASPECTS è stato usato nella valutazione dei pazienti arruolati nei trial ATLANTIS e PROACT II: in quest'ultimo, i pazienti con occlusione dell'arteria cerebrale media e TAC normale (ASPECTS > 7) hanno presentato una probabilità 3 volte più alta, rispetto ai pazienti con evidenza di segni ischemici alla TAC (ASPECTS ≤ 7), di essere indipendenti a 3 mesi (mRS 0-2)⁵⁰.

Ciò dimostra l'efficacia della ricanalizzazione della MCA, se eseguita in presenza di parenchima cerebrale intatto alla TAC, per cui la riperfusione impedisce l'estensione del danno ischemico.

Le nuove tecniche di imaging, comprese le tecniche di RM in diffusione e perfusione, permettono una selezione dei pazienti che si allontana dal criterio temporale. Alcuni degli studi più recenti che stanno esaminando l'uso dell'rtPA oltre le 3 ore utilizzano la presenza del mismatch perfusione/diffusione per selezionare i pazienti eleggibili al trattamento.

Soltanto i pazienti con una occlusione vascolare documentata dovrebbero essere trattati ed effettivamente il primo trial sull'uso dell' rtPA EV prevedeva un'angiografia prima e dopo il trattamento per determinare chi avrebbe dovuto essere trattato e per controllare l'efficacia del trattamento in termini di ricanalizzazione. Il tPA EV sembra determinare una ricanalizzazione nel 50-60% dei pazienti, contro l'80% osservato con la terapia intra-arteriosa. La possibilità di visualizzare i vasi permette di valutare se il trattamento deve essere continuato (o iniziato), se la terapia EV è riuscita o se è necessario considerare un eventuale trattamento loco-regionale aggiuntivo. La partecipazione a numerosi trial clinici in fase acuta, insieme alla disponibilità di tecniche di imaging multimodali, ha permesso al Calgary Stroke Program di accumulare esperienza, tradotta poi nella pratica clinica in un aumento costante nel tempo del numero di pazienti trattati.

DATI DA UNA SERIE CLINICA DI 504 PAZIENTI

Background Ed Obiettivi dello Studio

Con l'avvento delle nuove tecniche di neuroimaging, la possibilità di ottenere informazioni sullo stato dei vasi del collo e intracranici è diventata negli ultimi anni relativamente semplice e rapida, grazie all'introduzione dell'angiografia in risonanza magnetica, del Doppler transcranico e dell'angio-TAC. Con il passare degli anni e il miglioramento organizzativo del Calgary Stroke Program (grazie ad una costante opera di educazione pubblica e training continuo del personale paramedico e infermieristico), sempre più pazienti hanno iniziato ad arrivare entro 3 ore dall'inizio dei sintomi. Nei primi anni, per acquisire familiarità ed esperienza nella lettura delle TAC cranio (allo scopo di identificare con precisione l'eventuale presenza di segni di ischemia precoce), è stata elaborata e validata una scala semiquantitativa per la valutazione dei segni precoci di ischemia - l'ASPECT Score.

Dati i buoni risultati in termini di outcome clinico e la bassa incidenza di complicanze emorragiche intracerebrali osservati in pazienti con ASPECTS>7, gradualmente sempre più pazienti sono stati trattati fuori dal protocollo NINDS, purchè in presenza di una TAC cranio basale normale o con minimi segni di ischemia precoce (cioè con ASPECTS>7). In particolare, si è cominciato ad offrire sempre di più il trattamento trombolitico anche oltre le 3 ore, soprattutto alla luce della metanalisi pubblicata nel 2004²³

che mostrava la persistenza di beneficio legato alla terapia trombolitica fino a 4.5 ore, nonostante i risultati non incoraggianti degli studi ECASS (I e II)^{21,22} e ATLANTIS²⁰.

L'utilizzo della terapia IA, sia da sola che come completamento della trombolisi sistemica in pazienti con occlusione di un vaso di grosso calibro come l'arteria carotide interna, l'arteria basilare, o il tratto prossimale (M1) dell'arteria cerebrale media, ha determinato un importante aumento negli anni dell'utilizzo della sala angiografica, legato anche e soprattutto alla partecipazione a trial clinici di tipo "interventistico" (es. IMS I e II).

Basandosi sulla letteratura scientifica in campo cardiologico, negli anni più recenti sono stati utilizzati anche i farmaci inibitori del gp2b3a (abciximab), in combinazione con rtPA (EV o IA) e/o rimozione meccanica (MERCİ clot retriever).

In tale contesto, lo scopo del presente studio è di valutare nella pratica clinica gli outcomes dei pazienti trattati nell'arco di 8 anni di esperienza del Calgary Stroke Program. Di interesse particolare ai fini del presente studio, è il confronto tra gli outcome dei pazienti trattati con rtPA EV soltanto e i pazienti trattati con terapia combinata EV + IA. Un importante sottogruppo, definito a priori, è quello dei pazienti ultraottantenni e quello dei pazienti trattati in presenza di deviazioni dal protocollo al fine di valutare la sicurezza del trattamento in entrambe le categorie.

Materiali e Metodi

Il presente studio, prospettico non controllato, comprende 504 pazienti consecutivi con ictus ischemico acuto, sottoposti a trombolisi in un ospedale universitario canadese (Foothills Medical Center, Calgary, Alberta) dal 1 aprile 1996 al 31 dicembre 2004.

I pazienti trattati sono stati suddivisi in due gruppi in base alla terapia trombolitica ricevuta:

1) Gruppo On Protocol: pazienti trattati secondo i criteri dello studio NINDS, che costituiscono le linee-guida adottate in Nord America (tabella 1);

2) Gruppo Off Protocol: pazienti trattati nell'ambito di procedure non previste dal protocollo NINDS, predefinite ed approvate dal comitato etico locale. Vengono distinti due tipi di violazioni di protocollo:

a) trattamento con rtPA ev soltanto, in presenza di una o più controindicazioni (relative o assolute);

b) trattamento trombolitico aggiuntivo o alternativo alla trombolisi sistemica.

Sono stati confrontati i due gruppi di pazienti (on protocol ed off protocol), per le loro caratteristiche demografiche / cliniche e per la presenza di outcome primario favorevole. La misura di outcome primaria è la mRS a 90 giorni, dicotomizzata in outcome funzionale eccellente (mRS 0-

1) versus disabilità/morte (mRS 2-6). E' stata inoltre valutata la mortalità a 90 giorni. Come outcome secondari sono stati considerati la NIHSS a 24 ore, luogo di dimissione ed mRS alla dimissione. La valutazione dell'outcome primario è avvenuta in corso di visita ambulatoriale di controllo, con applicazione delle scale mRS, BI, NIHSS. Qualora non sia stato possibile eseguire una visita ambulatoriale, è stato eseguito un follow-up telefonico con stima della mRS e del BI.

La sicurezza del trattamento somministrato è stata valutata calcolando la frequenza di complicanze emorragiche intracerebrali sintomatiche. L'emorragia intracerebrale sintomatica viene definita come un peggioramento dello stato neurologico che intercorre tra la TAC basale e una TAC di controllo che dimostra la presenza di nuovo sanguinamento compatibile con i nuovi sintomi o con il peggioramento di quelli esistenti.

I dati sono stati raccolti in maniera prospettica utilizzando un form standard che comprende i dati demografici basali; i segni e sintomi dell'ictus nonché la sua gravità (misurata con NIHSS); i tempi di insorgenza dei sintomi, di arrivo al Pronto Soccorso, di esecuzione della TAC e di trattamento; esami ematici basali; fattori di rischio per malattia cerebrovascolare; tipo di trattamento eseguito; eventi avversi gravi; il punteggio ASPECTS alla TAC basale e di controllo; dati di outcome, precoce e a 90 giorni.

E' stato considerato e segnalato l'eventuale arruolamento in un trial clinico, specificamente: 1. Interventional Management of Stroke Study (IMS) I³⁶ e II: entrambi gli studi volti ad esplorare la sicurezza ed efficacia della terapia trombolitica combinata (EV + IA) versus terapia trombolitica sistemica da sola, utilizzando una dose ridotta di rtPA EV (0.6 mg/kg) seguito da rtPA EV fino ad un massimo di 20 mg.; 2. Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia Trial (MultiMERCY Registry)^{51,52}: tale studio esplora la sicurezza ed efficacia della rimozione meccanica del trombo utilizzando un particolare catetere a spirale; 3. Tissue-Window in Stroke Thrombolysis (TwIST): studio di fase II in corso presso l'Ospedale di Calgary, che esplora la sicurezza della somministrazione di rtPA ev fino a 12 ore dall'inizio dei sintomi e/o in pazienti che presentano sintomi al risveglio.

I dati sono stati analizzati utilizzando test di statistica descrittiva e la regressione logistica multivariata. Per l'analisi dell'obiettivo primario, cioè la valutazione della disabilità a 3 mesi in rapporto alla modalità di trattamento, sono stati utilizzati modelli di regressione logistica. La scelta iniziale delle variabili da inserire nel modello è stata dettata dal giudizio clinico supportato dai dati correnti in letteratura. In particolare, gli Autori intendono identificare predittori di outcome negativo e di sicurezza.

Risultati

I pazienti inclusi nello studio presentano ictus mediamente grave, con una NIHSS mediana pari a 16. Età media è 72 anni, con una leggera prevalenza di uomini trattati (55%) rispetto alle donne. Tempo mediano (range) tra insorgenza dei sintomi ed inizio del trattamento è risultato essere 134 (39-180) minuti per i pazienti trattati secondo le linee-guida NINDS, e più alto per pazienti trattati con procedura IA. Le caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti sono riportate in tabella 2.

I 310 pazienti trattati secondo protocollo hanno ricevuto rtPA ev al dosaggio standard di 0.9 mg/kg, con il 10% della dose somministrato in bolo ed il restante in infusione nell'arco di 1 ora. Sessantasette pazienti sono stati trattati con rtPA EV in presenza di una o più controindicazioni al trattamento (tabella 3), con 9 (13%) pazienti arruolati e trattati nell'ambito dello studio TwIST. Centoventisette pazienti sono stati sottoposti a terapia trombolitica IA, con varie modalità (tabella 4). Di questi, 24 (19%) pazienti sono stati trattati nell'ambito del protocollo IMS I, IMS II o MultiMERCY. Il numero di casi trattati, specialmente con procedura IA, è aumentato progressivamente nel corso del tempo (figura 2).

La frequenza di emorragia cerebrale sintomatica è risultata quasi tre volte più alta nei pazienti trattati off protocol, rispetto ai pazienti trattati seguendo le linee-guida NINDS. Un rischio ancora più alto è stato osservato nei pazienti trattati con procedura loco-regionale. Nei pazienti trattati con

procedure e farmaci multipli (rtPA ev seguito da rtPA IA, rimozione meccanica e abciximab) la frequenza di emorragia sintomatica ha raggiunto il 43% (3/7 pazienti) (tabella 5). Questo dato è stato confermato dopo il calcolo della regressione logistica multivariata: dopo aver corretto per severità basale dell'ictus, età, glicemia, punteggio ASPECT e latenza del trattamento, le procedure IA, sia da sole che in aggiunta alla terapia sistemica, sono risultate indipendentemente associate ad un rischio più alto di emorragia cerebrale sintomatica.

In generale, gli outcome sono stati uniformemente favorevoli, con un 35% di pazienti con esito eccellente (mRS 0-1) a 3 mesi (il 50% presentava disabilità minima residua, mRS 0-2) (figura 3). E' importante notare che la gravità clinica dei pazienti trattati off protocol era sensibilmente più alta. Dopo correzione per NIHSS basale, glicemia, ASPECT basale, età e latenza del trattamento, non è stata osservata nessuna differenza negli outcome tra i diversi gruppi di trattamento (EV, IA EV+IA).

Centotrenta pazienti ultraottantenni sono stati trattati, in maniera costante nel corso degli anni. La frequenza di emorragia sintomatica è risultata sovrapponibile a quella riscontrata nei pazienti più giovani: soltanto il 3.2% dei pazienti trattati secondo protocollo (la quasi totalità di questa fascia di pazienti) ha presentato una complicanza emorragica sintomatica (tabella 6). Così come i pazienti più giovani, anche per gli ultraottantenni la somministrazione di rtPA EV fuori dalle linee guida comporta una riduzione della sicurezza in termini di aumentata frequenza di complicanze

emorragiche (10% in 30 pazienti con rtPA ev off protocol). Come previsto, l'outcome a 3 mesi è risultato meno favorevole per questi pazienti: il 20% degli ottuagenari ha presentato outcome eccellente a 90 giorni, con una mortalità del 29% (figura 4).

Discussione

Il numero di casi trattati con terapia loco-regionale a Calgary è aumentato, soprattutto negli ultimi 3 anni, grazie ai risultati del PROACT II e all'esperienza maturata attraverso la partecipazione ai trial IMS e al registro multiMERCY. Lo studio PROACT ha dimostrato che pazienti con ictus ischemico acuto trattati entro 6 ore con approccio IA hanno un 15% in più di probabilità di andare incontro a recupero completo rispetto al gruppo placebo. Mentre l'utilizzo della pro-urokinasi non è stato approvato in Nord America, la possibilità di somministrare trattamento trombolitico loco-regionale è ampiamente disponibile nei maggiori Centri, con un team di neuroradiologi interventisti sempre disponibili; inoltre, con l'introduzione del catetere MERCI, la rimozione meccanica del trombo è utilizzata sempre di più a supplemento dell'intervento intra-arterioso farmacologico. Prendendo in prestito la letteratura cardiologica, negli ultimi 3 anni anche il ricorso a farmaci trombolitici diversi, come gli inibitori del gp2b3a (abciximab), si è diffuso sempre di più. Grazie all'esperienza maturata con il trial IMS, al facile accesso a tecniche di neuroimaging e imaging vascolare e alla presenza di un team multidisciplinare sempre reperibile, negli ultimi anni

l'accesso alla sala neuroangiografica è diventato sempre più semplice e rapido, con un 25% di pazienti con ictus ischemico acuto trattati con approccio endovascolare, da solo o combinato. Il presente studio intende richiamare l'attenzione verso l'aumento del rischio emorragico, che diventa additivo quando vengano utilizzate modalità multiple di trattamento.

Si evidenzia infatti una maggiore incidenza di complicanze emorragiche per l'approccio endovascolare rispetto alla trombolisi sistemica. Anche dopo correzione per importanti fattori confondenti come la gravità dell'ictus e l'età, la differenza persiste. Inoltre, non è stato osservato un generale miglioramento dell'outcome quando sia stato utilizzato un approccio più aggressivo. Ciò è in linea con i risultati dello studio IMS I, in cui viene confrontato il gruppo dei pazienti arruolati con controlli. D'altra parte, il confronto diretto tra casi trattati con rtPA EV e casi trattati con terapia endovascolare è falsato da un bias di selezione (i pazienti valutati per terapia loco-regionale sono in genere più gravi di quelli sottoposti a terapia sistemica), per cui è necessaria estrema cautela prima di poter giungere a conclusioni. Inoltre, nella maggior parte dei casi non è stato possibile risalire alla sede esatta dell'occlusione, considerato un fattore confondente importante: è noto infatti che le occlusioni prossimali dell'arteria cerebrale media (tratto M1) vanno meno facilmente incontro a ricanalizzazione con la terapia sistemica da sola e sono di solito queste lesioni ad essere associate ad outcome negativo¹⁰. Tutti i casi trasferiti in sala angiografica nel nostro Centro erano clinicamente gravi e la maggior parte era stata screenata in precedenza con test di imaging vascolare non

invasivi (angioTAC, Doppler transcranico) che avevano mostrato l'occlusione di un grosso vaso prossimale eleggibile di trombolisi IA. A causa della forte, ma non assoluta, correlazione tra occlusione prossimale e outcome negativo, sarebbe stato di importanza critica confrontare i pazienti con occlusione del tratto M1 dell'arteria cerebrale media a seconda delle modalità di trattamento. Ciò non è stato possibile perché non tutti i pazienti sono stati sottoposti ad imaging vascolare prima del trattamento (soprattutto i pazienti trattati secondo protocollo) ed inoltre, è talvolta accaduto che pazienti con occlusione del tratto M1 hanno iniziato il trattamento con rtPA sistemico, sono stati poi trasportati in sala angiografica per ulteriore trattamento soltanto per dimostrare un'arteria cerebrale media già completamente ricanalizzata durante la (efficace) terapia sistemica. Tali pazienti risultano, in questo studio, assegnati al gruppo che ha ricevuto rtPA EV.

Questo studio fornisce un forte razionale per l'effettuazione di un trial randomizzato che valuti la sicurezza ed efficacia della terapia trombolitica sistemica da sola versus l'approccio combinato ev/ia nell'ictus ischemico acuto. E' infatti ancora non chiaro quale sia l'opzione migliore ed in quali pazienti. Tale studio è attualmente in fase di progettazione ed è l'Interventional Management of Stroke Trial III.

Estrema cautela è consigliata quando vengano considerati interventi multipli nel singolo paziente: la frequenza di complicanze emorragiche aumenta drammaticamente all'aumentare degli interventi terapeutici:

l'approccio endovascolare multiplo (con farmaci e/o interventi meccanici), soprattutto se fa seguito alla infusione di rtPA per via sistemica porta con sé un rischio emorragico del 20%, che raggiunge il 43% quando anche l'Abciximab è aggiunto al "cocktail".

La presente serie conferma che, nell'ambito della pratica clinica in Canada, le violazioni di protocollo sono chiaramente associate ad un aumento degli eventi avversi, come già largamente riportato in letteratura^{53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64}. I criteri dello studio NINDS, a 10 anni dalla sua pubblicazione, sono ancora estremamente attuali e validi per la selezione dei pazienti eleggibili al trattamento. Inoltre, quando questi vengano applicati correttamente, la frequenza di complicanze emorragiche è risultata anche di un terzo più bassa di quella osservata nei principali trial sulla trombolisi nell'ictus. Quest'ultimo dato, per quanto incoraggiante, può anche essere falsato dal fatto che in questo studio la valutazione a 3 mesi non è stata eseguita in cieco, ed è noto che ciò può indurre ad una sottostima della frequenza di complicanze⁶⁵.

Con 130 pazienti trattati, questa è la serie clinica più numerosa rispetto a quelle finora pubblicate ad esplorare la sicurezza e l'efficacia della trombolisi in pazienti con età superiore a 80 anni. La somministrazione di rtPA EV appare sicura se somministrata seguendo le linee guida, con una frequenza di complicanze emorragiche estremamente più bassa di quelle finora riportate^{39, 47, 66}; in assenza di ulteriore evidenza, visto che la maggior parte dei trial escludono pazienti di età superiore ad 80 anni, questi dati

incoraggiano la somministrazione del trattamento trombolitico anche in pazienti molto anziani, attentamente selezionati. Pochissimi dei trial attualmente in corso includono nell'arruolamento pazienti ultraottantenni: il Third International Stroke Trial (IST 3), attivo in Europa, non prevede limiti di età ma include pazienti trattati entro 6 ore, il che potrebbe risultare in un basso numero di pazienti ottuagenari trattati entro 3 ore.; anche il Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke (SITS) Registry non prevede limiti di età, ma il trattamento trombolitico, in Europa, è di per sé controindicato in pazienti ultraottantenni, e quindi, verosimilmente, il numero di casi incluso nel registro sarà molto basso.

Conclusioni

Il presente studio mostra, come previsto, una più alta frequenza di complicanze emorragiche con l'approccio IA, da solo o combinato, senza nessun significativo miglioramento nell'outcome. Trattandosi di una serie clinica, possono essere in gioco molti fattori confondenti, rendendo estremamente necessario un trial randomizzato che esplori l'efficacia e la sicurezza la terapia sistemica da sola versus la terapia combinata.

La frequenza di complicanze emorragiche appare aumentare con l'aumentare del numero degli interventi terapeutici.

Infine, pur trattandosi di una serie clinica, questo studio evidenzia la sicurezza della somministrazione di rtPA ev in pazienti molto anziani. In assenza di ulteriore evidenza, si incoraggia l'eventuale trattamento con

trombolisi di pazienti oltre gli 80 anni di età, purchè attentamente selezionati e seguendo rigorosamente le linee guida correnti.

Ringraziamenti

Si ringrazia il Calgary Stroke Program:

Stroke Neurologists

Alastair M. Buchan

Andrew M. Demchuk

Philip A. Barber

Michael D. Hill

Tim Watson

Keith Hoyte

Gary Klein

Stroke Fellows

Anna Tomanek

Jessica E. Simon

James Kennedy

Shelagh B. Coutts

Vanessa Palumbo

Jayanta Roy

Alexis Gagnon

Nicholas U. Weir

Suresh Subramaniam

Chandrasekaran Sivakumar

Jean Martin Boulanger

Nurse Practitioner

Nancy Newcommon

Research Nurses

Karla J. Ryckborst

Andrea Cole-Haskayne

Lisa Sinclair

Carol Kenney

Karyn Fischer

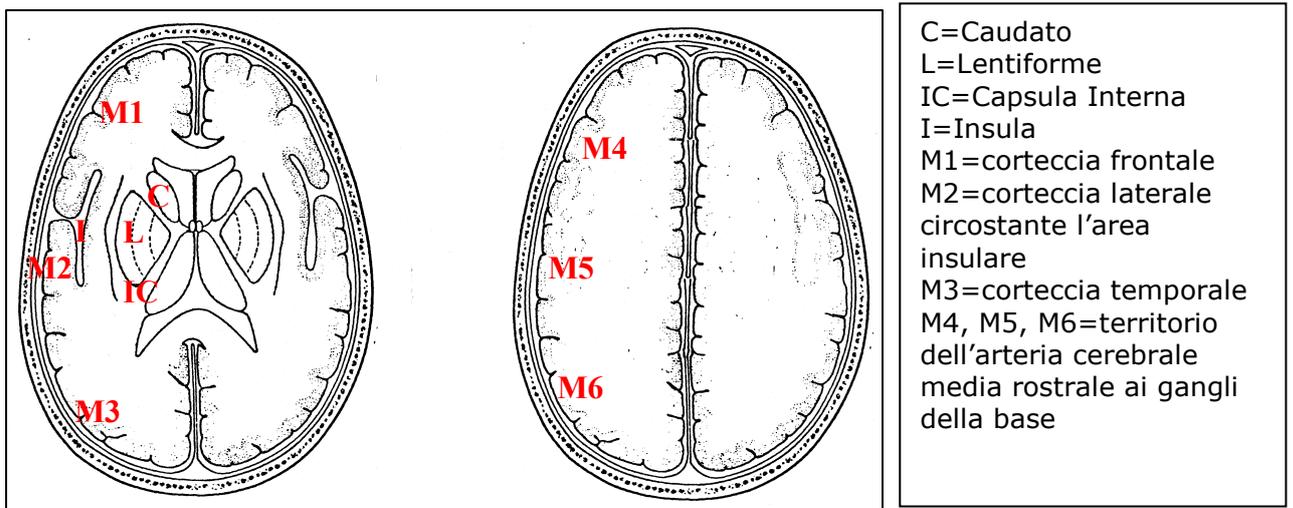
Marie McClelland

Research Assistant

Sudeshna Roy

Figure e Tabelle

Figura 1 – Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS)



(da: Barber PA et al. 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.)

Tabella 1- Criteri di Inclusione ed Esclusione per la Terapia Trombolitica applicati in Nord America

Criteri di Inclusione

- Ictus acuto, con inizio dei sintomi definito.
- Trattamento iniziato entro 3 ore dall'esordio dei sintomi.

Criteri di Esclusione

- Assoluti (NON TRATTARE!)

- Presenza di emorragia cerebrale
- PA > 185/110 dopo 2 tentativi di ridurre la PA
- Intervento chirurgico maggiore o trauma cranico negli ultimi 14 giorni
- Sanguinamento in atto
- Anomalie ematologiche o coagulopatie o INR > 1.4, pTT>40 sec, o piastrine < 100,000/mm³
- Puntura arteriosa in un sito non comprimibile negli ultimi 7 giorni

- Relativi (RIFLETTERE PRIMA DI TRATTARE)

- Uno dei seguenti sintomi **isolato**: emianopsia, neglect, disartria, atassia o sintomi sensitivi.
- TAC basale con evidenza di: ipodensità suggestiva di ischemia in corso da più di 3 ore; effetto massa, edema; tumore, aneurisma o malformazione artero-venosa.
- Chirurgia intracranica o spinale negli ultimi 2 mesi.
- Intervento chirurgico (inclusa chirurgia minore) nelle ultime 6 settimane.
- Ictus o trauma cranico negli ultimi 3 mesi.
- PA > 185/110
- Emorragia del tratto digerente o urogenitale negli ultimi 21 giorni
- Storia pregressa di emorragia cerebrale
- Glicemia < 50 mg/dl or > 400 mg/dl
- Crisi epilettica all'esordio dei sintomi
- Possibile gravidanza
- Endocardite o pericardite acuta
- Grave malattia concomitante, incluse malattie epatiche, demenza, serio rischio chirurgico (per es. Aneurisma aortico addominale)
- Ritardo tra TAC cranio e inizio del trattamento > 90 minuti
- Riduzione dello stato di coscienza, non responsivo a stimoli verbali

Tabella 2 – Caratteristiche demografiche, anamnestiche e cliniche

	All patients N=504	IV tPA N=377		IA tPA N=62	IV + IA tPA N=65
		On Protocol N=310	Off Protocol N=67		
Demographic - Age, mean (\pm SD) - Gender (male), n (%)	72 (\pm 12) 277 (55)	78 (\pm 12) 155 (50)	73 (\pm 12) 36 (54)	56 (\pm 15) 42 (68)	67 (\pm 7) 44 (68)
Historical (n, %) - Previous Stroke or TIA - Hypertension - Atrial Fibrillation - Diabetes Mellitus - Hypercholesterolemia - Ischemic Heart Disease - Current smoker - Congestive Heart Failure - Valvular Heart Disease - Dementia - History of Cancer	109 (22) 236 (47) 131 (26) 65 (13) 78 (15) 136 (27) 79 (16) 31 (6) 31 (6) 8 (2) 17 (4)	77 (25) 149 (48) 94 (30) 37 (12) 52 (17) 89 (29) 54 (17) 19 (6) 17 (5) 5 (2) 12 (4)	16 (24) 36 (54) 17 (25) 14 (21) 7 (11) 17 (25) 7 (10) 6 (9) 4 (6) 3 (4) 2 (3)	5 (8) 27 (43) 12 (19) 5 (8) 15 (24) 21 (34) 3 (5) 3 (5) 4 (6) 0 (0) 2 (3)	11 (17) 24 (37) 8 (12) 9 (14) 4 (6) 9 (14) 15 (23) 3 (5) 6 (9) 0 (0) 1 (1)
Baseline Clinical Variables - NIHSS, median (range) - ASPECTS, median (range) - Glucose, mean \pm SD - OCSP Stroke Type TACS PACS POCS LACS Other (CRAO) - Onset-to-treatment time, min, median (range)	16 (0-42) 9 (2-10) 7.2 (\pm 2.73) 234 (46) 165 (33) 75 (15) 15 (3) 12 (2) 140 (39-1234)	14 (2-35) 9 (2-10) 7.2 (\pm 2.9) 142 (46) 113 (36) 39 (13) 12 (4) 2 (1) 134 (39-180)	15 (2-32) 8 (2-10) 7.4 (\pm 3.0) 32 (48) 26 (40) 4 (6) 2 (3) 2 (3) 194 (67-715)	19 (0-39) 10 (4-10) 7.0 (\pm 1.5) 15 (24) 13 (21) 25 (40) 1 (2) 8 (13) 384 (66-1234)*	19 (5-42) 8 (2-10) 7.2 (\pm 2.5) 45 (69) 13 (20) 7 (11) 0 (0) 0 (0) 107 (55-766)

* Excluded 9 patients with central retinal artery occlusion (median time 570, range 240-885)

Tabella 3 – Violazioni di protocollo in 67 pazienti trattati con rtPA EV

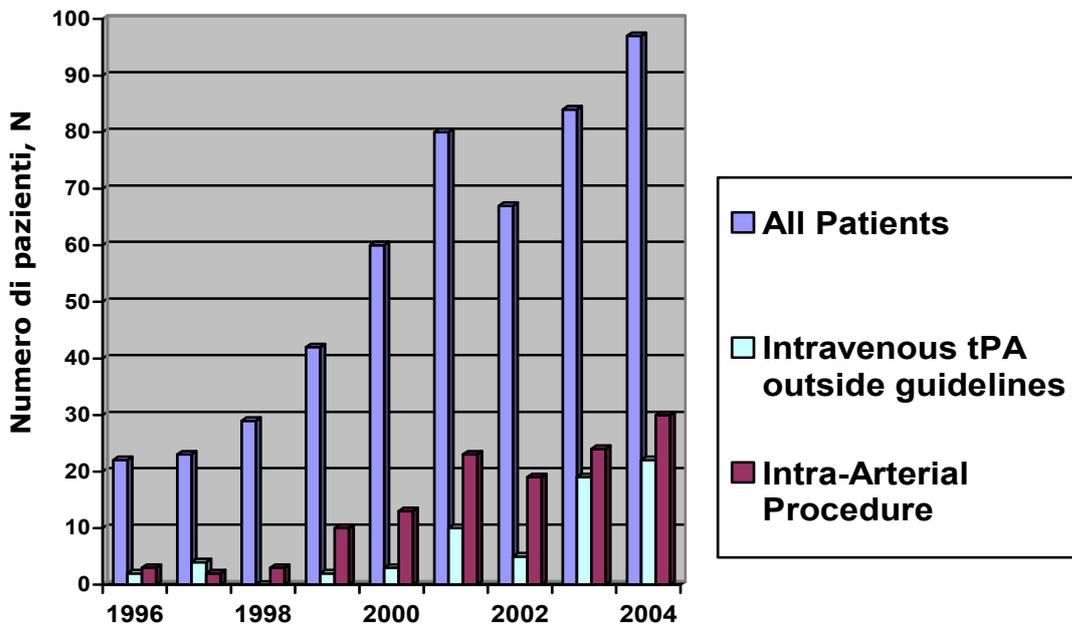
Protocol Violation	Number of Patients N= 67
Time > 180 min, total	
- 180-270 min	41
- 271-360 min	27
- 361-480 min	2
- > 480 min	4
	8
BP > 185/110	10
INR > 1.4	4
Seizure	4
Other	10
Total	69 *

* Due pazienti sono stati trattati in presenza di 2 controindicazioni

Tabella 4 – Procedure Intra-Arteriose in 127 Pazienti con Ictus Ischemico Acuto

Procedure	Number Treated N = 127	bNIHSS (median, IQR)	sICH n (%)
IA treatment			
- IA tPA alone	42	18	5 (12)
- IA tPA ± abciximab ± mechanical	12	20	2 (17)
IV + IA treatment			
- IV/IA tPA alone			
- IV/IA tPA + Mechanical	46	19.5	5 (11)
- IV/IA tPA + IA Abciximab + Mechanical	5	14	1 (20)
	7	20.5	3 (43)
Other (IA abciximab alone, IA urokinase, mechanical disruption alone)	15	20	0 (0)
Total	127	19	16 (13)

Figura 2 – Aumento nel tempo dell'utilizzo della trombolisi in generale, della trombolisi sistemica off protocollo e terapia loco-regionale



**Tabella 5 – Frequenza di emorragia cerebrale sintomatica in base
alla modalità di trattamento**

Thrombolysis Type	SICH, n (%)
IV tPA only	19 (5.1)
- On protocol N = 310	12 (3.8)
- Off protocol N = 67	7 (10.4)
IA treatment only N = 62	7 (11.3)
IV tPA plus IA treatment N=65	9 (13.8)
Total N=504	35 (6.9)

Figura 3 – Outcome a 90 giorni in base alla Modalità di Trattamento

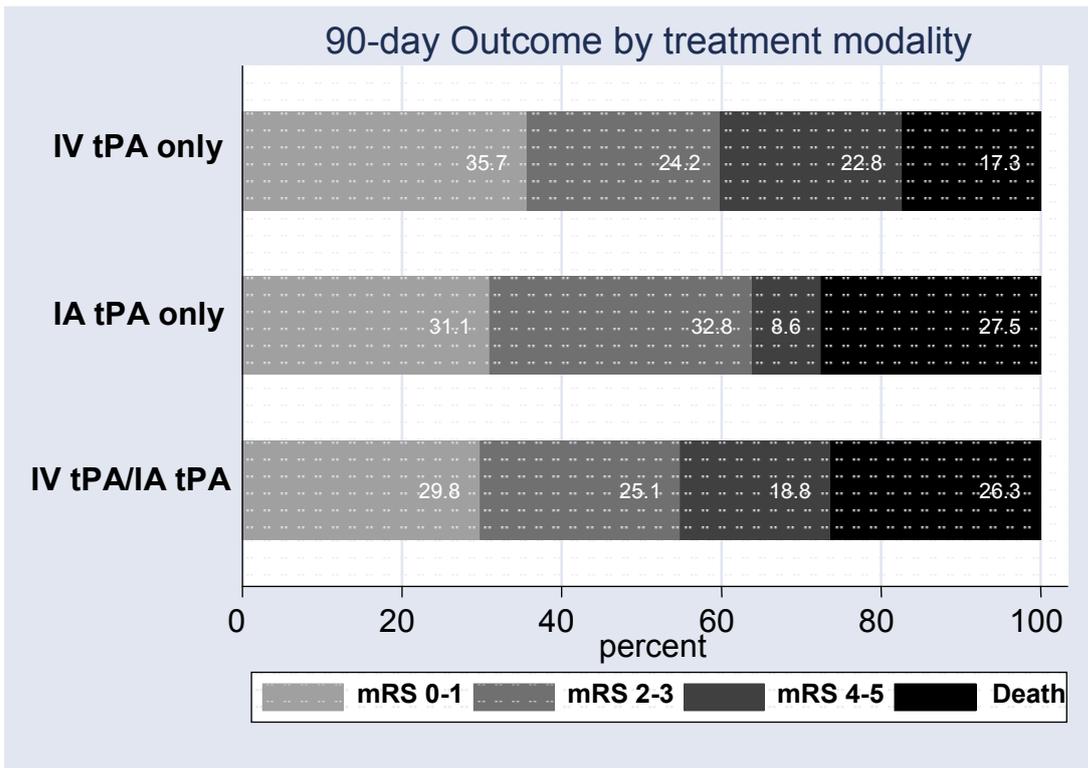
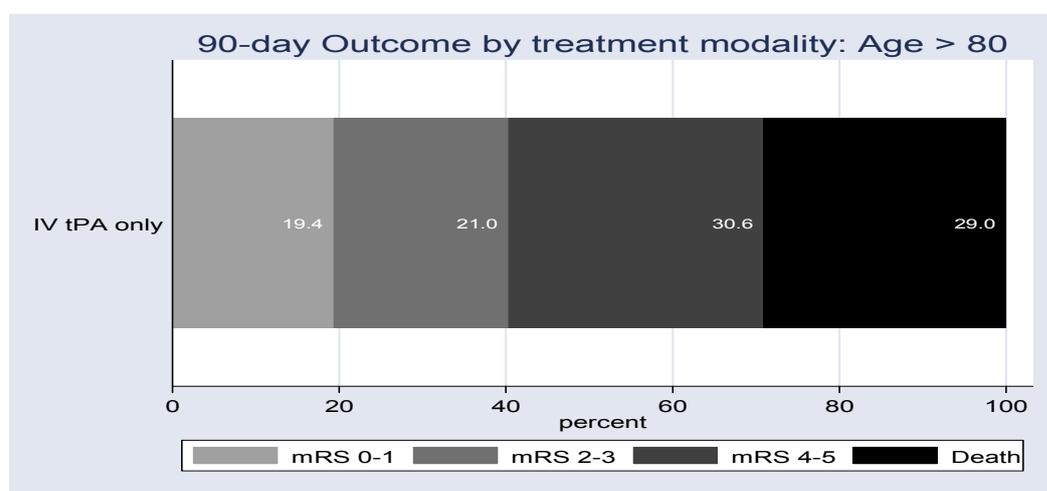


Tabella 6 - Frequenza di emorragia cerebrale sintomatica in base alla modalità di trattamento in pazienti di età superiore a 80 anni.

Thrombolysis Type	SICH, n (%)
IV tPA only N = 123	6 (4.8)
- On protocol N = 93	3 (3.2)
- Off protocol N = 30	3 (10)
IA treatment only N = 1	0 (0)
IV tPA plus IA treatment N=6	0 (0)
Total N=130	6 (4.6)

**Figura 3 – Outcome a 90 giorni in base alla Modalità di Trattamento
in Pazienti di Età Superiore a 80 Anni**



Bibliografia

¹ Sussman BJ, Fitch TSP. Thrombolysis with fibrinolysis in cerebral arterial occlusion. JAMA 1958; 167: 1705-1709.

² 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.

³ Sharma GVRK, Cella G, Parisi AF, et al. Thrombolytic therapy. N Engl J Med 1982; 306: 1268-1276.

⁴ Del Zoppo GJ, Ferbert A, Otis S et al. Local intra-arterial fibrinolytic therapy in acute carotid territory stroke. A pilot study. Stroke 1988; 19: 307-313.

⁵ Mori E, Tabuchi M, Yoshida T, et al. Intracarotid urokinase with thromboembolic occlusion of the middle cerebral artery. Stroke 1988; 19: 802-812.

⁶ Theron J, Courtheoux P, Casaseo A. Local intra-arterial fibrinolysis in the carotid territory AJNR 1989; 10: 753-765.

⁷ Hacke W, Zeumaer H, Ferbert A, et al. Intra-arterial thrombolytic therapy improves outcome in patients with acute vertebrobasilar occlusive disease. *Stroke* 1988; 19: 1216-1222.

⁸ Matsumoto K, Satoh K. Topical intra-arterial urokinase infusion for acute stroke. In: *Thrombolytic Therapy in Acute Ischemic Stroke*, Hacke W, del Zoppo GJ, Hirshberg M, eds. Springer-Verlag: Berlin. 1991; pp.207-212.

⁹ Mobius E, Berg-Dammer E, Kuhne D, et al. Local thrombolytic therapy in acute basilar artery occlusion: experience with 18 patients. In: *Thrombolytic Therapy in Acute Ischemic Stroke*, Hacke W, del Zoppo GJ, Hirshberg M, eds. Springer-Verlag: Berlin. 1991; pp.213-215.

¹⁰ 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.

¹¹ 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.

¹² 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.

¹³ Brott T, Adams HP Jr, Olinger CP, et al. Measurements of acute cerebral infarction : a clinical examination scale. *Stroke* 1989; 20: 864-870.

¹⁴ Goldstein LB, Bertels C, Davis JN. Interrater reliability of the NIH Stroke Scale. *Arch Neurol* 1989; 46: 660-662.

¹⁵ 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.

¹⁶ 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.

¹⁷ Mori E, Yoneda Y, Tabuchi M, et al. Intravenous recombinant tissue plasminogen activator in acute carotid artery territory stroke. *Neurology* 1992; 42: 976-982.

¹⁸ 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.

¹⁹ Wardlaw JM, Warlow CP. Thrombolysis in acute ischemic stroke: does it work? *Stroke* 1992; 23: 1826-1839.

²⁰ Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel Index. *Md State Med J* 1965; 14: 61-65.

²¹ Van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, et al. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1988; 19: 604-607.

²² 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.

²³ The NINDS tPA Stroke Study Group: Intracerebral hemorrhage after intravenous tPA therapy for ischemic stroke. *Stroke* 1997; 28: 2109-2118.

²⁴ Clark W, Albers G, for the ATLANTIS Stroke Study Investigators. The ATLANTIS rtPA Acute Stroke Trial: Final results. (Abstract) *Stroke* 1999; 30: 234.

²⁵ 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.

²⁶ 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.

²⁷ 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.

²⁸ The ATLANTIS, ECASS, and NINDS rtPA Study Group Investigators. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS and NINDS rtPA stroke trials. Lancet 2004; 363: 768-774.

²⁹ 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.

³⁰ 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.

³¹ Gonner F, Remonda L, Mattle H, et al. Local intra-arterial thrombolysis in acute ischemic stroke. Stroke 1998; 29:1894-1900.

³² 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.

³³ 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.

³⁴ 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.

³⁵ Adams HP, Adams RJ, Brott T, et al. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke – A scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke* 2003; 34: 1056-1083.

³⁶ Linfante I, Llinas RH, Selim M, et al. Clinical and vascular outcome in internal carotid artery versus middle cerebral artery occlusion after intravenous tPA. *Stroke* 2002; 33: 2066-2071.

³⁷ Eckert B, Kucinski T, Neumaier-Probst E, et al. Local intra-arterial fibrinolysis in acute hemispheric stroke : effect of occlusion type and fibrinolytic agent on recanalization success and neurological outcome. *Cerebrovasc Dis* 2003; 15: 258-263.

³⁸ Arnold M, Schroth G, Nedeltchev K, et al. Intra-arterial thrombolysis in 100 patients with acute stroke due to middle cerebral artery occlusion. *Stroke* 2002; 33: 1828-1833.

³⁹ Adams HP, Adams RJ, del Zoppo G, et al. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke - 2005 Guidelines Update – A scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke* 2005; 34: 1056-1083.

⁴⁰ Lewandowski CA, Frankel M, Tomsick T, and the EMS Bridging Trial Investigators. Combined intravenous and intra-arterial rtPA versus intra-arterial therapy of acute ischemic stroke. *Emergency Management of Stroke (EMS) Bridging Trial*. *Stroke* 1999; 30: 2598-2605.

⁴¹ The IMS Study Investigators. Combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke: the Interventional Management of Stroke Study. *Stroke* 2004; 35 (4): 904-11.

⁴² Buchan AM, Barber PA, Newcommon N et al. Effectiveness of tPA in acute ischemic stroke: outcome relates to appropriateness. *Neurology* 2000; 54; 679-84.

⁴³ Hill MD, Barber PA, Demchuk AM et al. Building a "brain attack" team for thrombolytic therapy in acute ischemic stroke. *CMAJ* 2000; 162: 1589-93.

⁴⁴ Barber PA, Zhang J, Demchuk AM, et al. Why are stroke patients excluded from tPA therapy? An analysis of patient eligibility. *Neurology* 2001; 56: 1015-20.

⁴⁵ Simon JE, Sandler DL, Pexman JH, for the Calgary Stroke Program. Is intravenous recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) safe for use in patients over 80 years old with acute ischaemic stroke? - The Calgary experience. *Age Ageing* 2004; 33 (2): 142-49.

⁴⁶ Weir NU, Buchan AM. A study of the workload and effectiveness of a comprehensive acute stroke service. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 863-65.

⁴⁷ Hill MD, Buchan AM, for the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study (CASES) Investigators. Thrombolysis for acute ischemic stroke: results of the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study (CASES). *CMAJ* 2005; 172 (10): 1307-12.

⁴⁸ 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.

⁴⁹ 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.

⁵⁰ 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.

⁵¹ Gobin YP, Starkman S, Duckwiler GR, et al. MERCI 1: a phase 1 study of Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia. *Stroke*. 2004 Dec;35(12):2848-54.

⁵² Smith WS, Sung G, Starkman S, et al. Safety and Efficacy of Mechanical Embolectomy in Acute Ischemic Stroke. Results of the MERCI Trial. *Stroke*. 2005 Jun 16 (epub ahead of print).

⁵³ Tanne D, Bates VE, Verro P, et al. Initial clinical experience with IV tPA for acute ischemic stroke: a multicenter survey. The tPA Stroke Survey Group. *Neurology* 1999; 53: 424-27.

⁵⁴ Katzan IL, Furlan AJ, Lloyd LE, et al. Use of tissue-type plasminogen activator for treatment for acute ischemic stroke: the Cleveland area experience. *JAMA* 2000; 283: 1151-58.

⁵⁵ Albers GW, Bates VE, Clark WM, et al. Intravenous tissue-plasminogen activator for treatment of acute stroke: the Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) Study. *JAMA* 2000; 283: 1145-50.

⁵⁶ Grotta JC, Burgin WS, El-Mitwalli A, et al. Intravenous tissue-type plasminogen activator therapy for ischemic stroke: Houston experience 1996-2000. *Arch Neurol* 2001; 58: 2009-13.

⁵⁷ Schmulling S, Grond M, Rudolf J, et al. One-year follow-up in acute stroke patients treated with rtPA in clinical routine. *Stroke* 2000; 31: 1552-54.

⁵⁸ Koennecke HC, Nohr R, Leistner S, Marx P. Intravenous tPA for ischemic stroke: team performance over time, safety, and efficacy in a single-center, 2-years experience. *Stroke* 2001; 32: 1074-78.

⁵⁹ Wang DZ, Rose JA, Honings DS, et al. Treating acute stroke patients with intravenous tPA: the OSF Stroke Network experience. *Stroke* 2000; 31: 77-81.

⁶⁰ Egan R, Lutsep HL, Clark WM, et al. Open label tissue plasminogen activator for stroke: the Oregon experience. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 1999; 8: 287-90.

⁶¹ Bravata DM, Kim N, Concato J, et al. Thrombolysis for acute stroke in routine clinical practice. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1994-01.

⁶² Lopez-Yunes AM, Bruno A, Williams LS, et al. Protocol violations in community-based rtPA stroke treatment are associated with symptomatic intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2001; 32: 12-16.

⁶³ Katzan IL, Hammer MD, Furlan AJ, for the Cleveland Clinic Health System Stroke Quality Improvement Team. Quality improvement and tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke: a Cleveland update. *Stroke* 2003; 34: 799-800.

⁶⁴ Graham GD. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in clinical practice. A meta-analysis of safety data. *Stroke* 2003; 34: 2847-50.

⁶⁵ Laupacis A, Sekar N, Stiell IG. Clinical prediction rules. A review and suggested modifications of methodological standards. *JAMA* 1997; 277(6): 488-94

⁶⁶ Tanne D, Gorman MJ, Bates VE et al. Intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in patients aged 80 years and older. The tPA Stroke Survey experience. *Stroke* 2000; 31: 370-75.