



Napoli 1 SURGERY

NAPOLI 27 – 28 SETTEMBRE

Aula Magna Scuola di Medicina di Scampia

Centro Congressi Università degli Studi di Napoli Federico II



SEMINARIO: NEUROCHIRURGIA

CAMBIAMENTI NEL PARADIGMA DELLA GESTIONE DELL'ICTUS ACUTO

D.ssa Patrizia Ripa

UO Neurologia - Stroke Unit

Ospedale del Mare



ICTUS CEREBRALE

L'ictus cerebrale rappresenta una delle più importanti patologie da un punto di vista socio-sanitario per l'elevato impatto nella popolazione generale in termini di incidenza, disabilità e mortalità

Fino a non molto tempo fa (circa 15 anni fa), per i pazienti con ictus acuto non erano disponibili strategie terapeutiche in grado di migliorare la prognosi

La Neurologia Vascolare ha avuto negli ultimi 10-15 anni enormi sviluppi grazie ai miglioramenti in campo assistenziale ed in particolare alle opportunità terapeutiche di riperfusione per l'ictus ischemico acuto

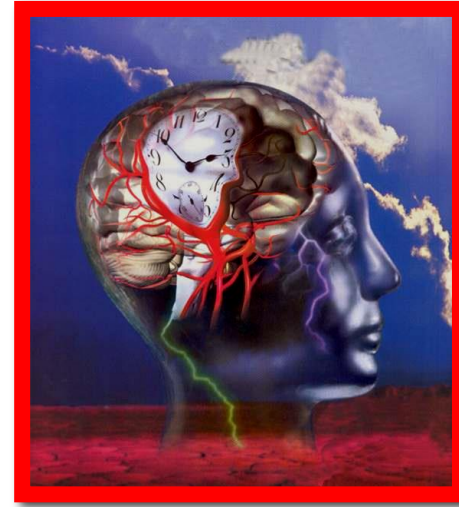
Time is brain



2 MILIONI di NEURONI / MINUTO

Time Is Brain—Quantified

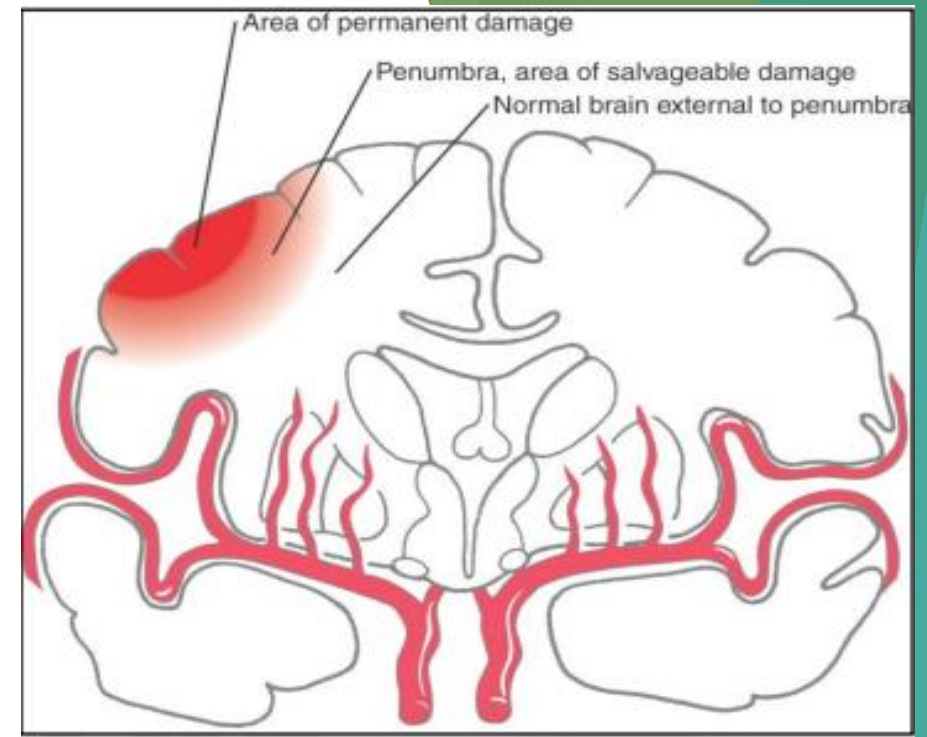
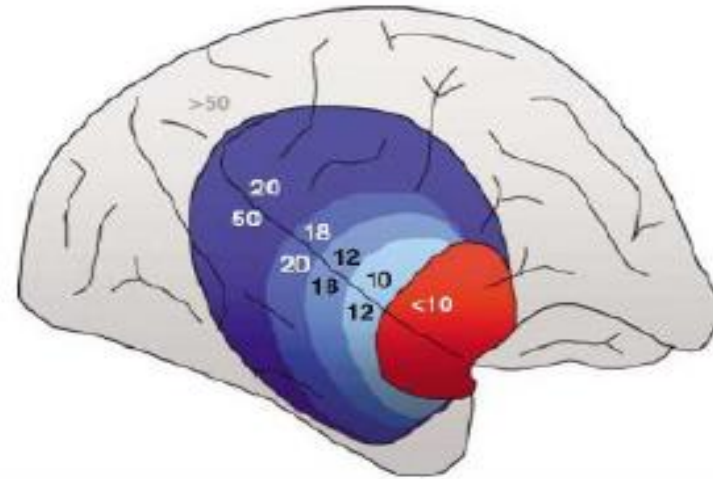
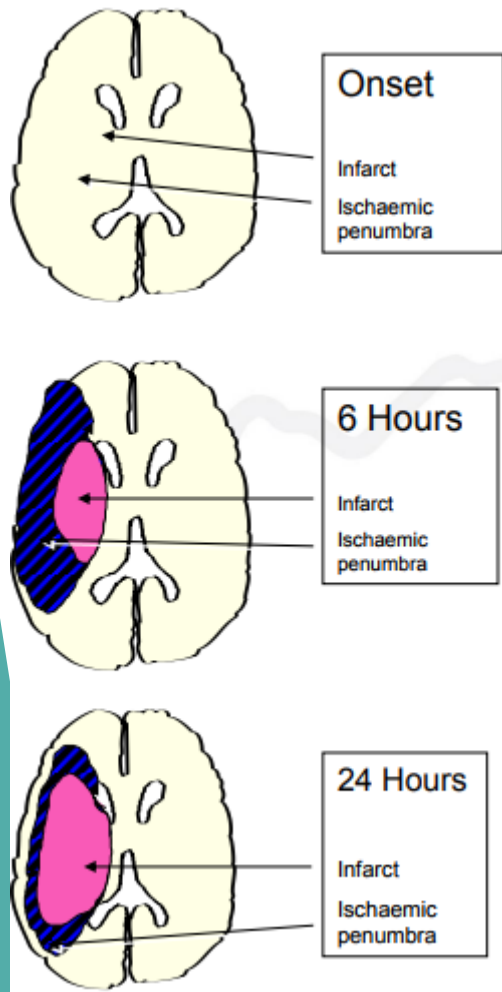
Jeffrey L. Saver, MD



Estimated Pace of Neural Circuitry Loss in Typical Large Vessel, Supratentorial Acute Ischemic Stroke

	Neurons Lost	Synapses Lost	Myelinated Fibers Lost	Accelerated Aging
Per Stroke	1.2 billion	8.3 trillion	7140 km/4470 miles	36 y
Per Hour	120 million	830 billion	714 km/447 miles	3.6 y
Per Minute	1.9 million	14 billion	12 km/7.5 miles	3.1 wk
Per Second	32 000	230 million	200 meters/218 yards	8.7 h

Perchè è importante agire in fretta e cosa succede durante un ictus ischemico?



Concetto di «penombra ischemica»

La **penombra ischemica** è un'area di tessuto cerebrale che si forma durante la fase acuta dell'ictus ischemico alla periferia del core ischemico ed appare:

- **severamente ipoperfusa**
- **funzionalmente compromessa**, ma **strutturalmente ancora integra** grazie all'apertura di circoli collaterali di compenso
- **ancora vitale e potenzialmente recuperabile in caso di riperfusione**
- **a rischio d'infarto verso il quale evolve progressivamente se non viene riperfusa (time is brain)**

Terapia dell'ictus ischemico

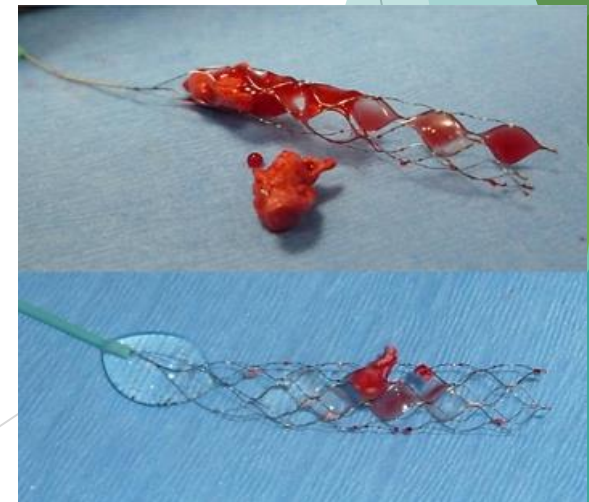
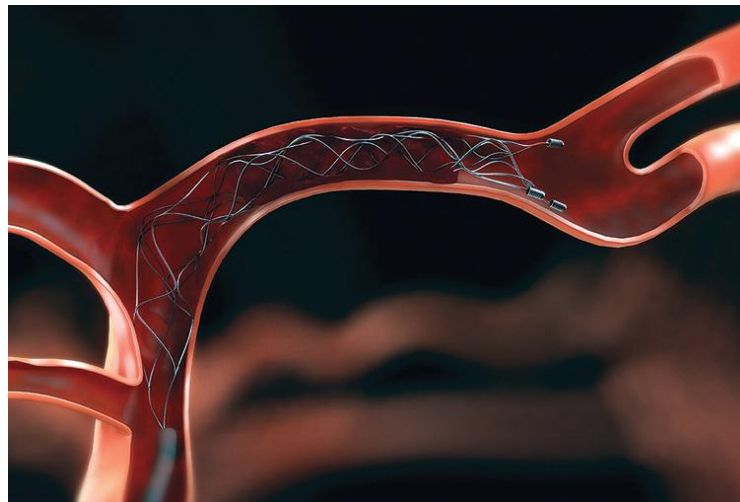
La terapia dell'ictus ischemico acuto deve tenere in considerazione il bilancio tra la necessità di riperfondere il tessuto colpito nel più breve tempo possibile ed il rischio di trasformazione emorragica del tessuto già infartuato al momento della riperfusione. Questi presupposti sono alla base del razionale delle reti territoriali e dei protocolli per la gestione dell'ictus ischemico acuto, che sono improntate sull'efficacia, sicurezza e rapidità del trattamento.

Trattamento TEMPO-DIPENDENTE dell'ictus ischemico



TROMBOLISI ENDOVENOSA
Trattamento farmacologico con rt-PA (attivatore tissutale del plasminogeno)

TROMBECTOMIA MECCANICA
Interventistica endovascolare di rimozione meccanica del trombo

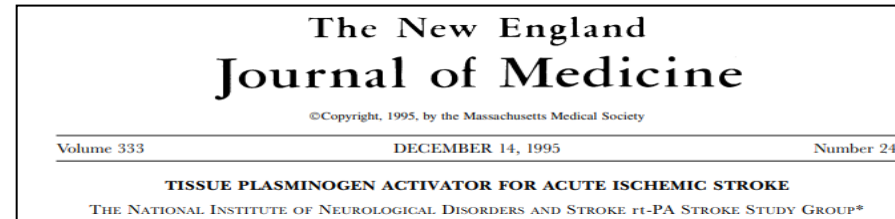


Trattamento TEMPO-DIPENDENTE dell'ictus ischemico

Quattro studi clinici randomizzati con rt-PA:

1995

NINDS



Original Contributions
Intravenous Thrombolysis With Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Acute Hemispheric Stroke
The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS)

Werner Hacke, MD; Markku Kaste, MD; Cesare Fieschi, MD; Danilo Toni, MD; Emmanuel Lesaffre, PhD; Rüdiger von Kummer, MD; Gudrun Boysen, MD; Erich Bluhmki, BSc; Godehard Höxter, BSc; Marie-Helene Mahagne, MD; Michael Hennerici, MD; for the ECASS Study Group

ECASS I e II

Articles

Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II)

Werner Hacke, Markku Kaste, Cesare Fieschi, Rüdiger von Kummer, Antoni Davalos, Dieter Meier, Vincent Larrue, Erich Bluhmki, Stephen Davis, Geoffrey Donnan, Dietmar Schneider, Exuperio Diez-Tejedor, Paul Trouillas, for the Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators*

1999

ATLANTIS

Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator (Alteplase) for Ischemic Stroke 3 to 5 Hours After Symptom Onset
The ATLANTIS Study: A Randomized Controlled Trial

Trattamento TEMPO-DIPENDENTE dell'ictus ischemico

L'utilizzo della terapia trombolitica con **rt-PA**
entro 3 ore dall'esordio dei sintomi di un ictus
ischemico è stato approvato in maniera
condizionale dalla European Agency for the
Evaluation of Medicinal Products (EMA) nel
settembre 2002 e dal Ministero della Salute in
Italia nel luglio 2003



Linee guida



Per la gestione e il trattamento dell'ictus in Italia si fa riferimento alle linee guida ISO-SPREAD¹, che vengono periodicamente aggiornate sulla base delle evidenze scientifiche in continua evoluzione, ed alle linee guida dell'American Heart Association (AHA)

Criteri di inclusione

- ✓ Pazienti di ambo i sessi di età ≥ 18 anni
- ✓ Ictus ischemico responsabile di un deficit misurabile di linguaggio, motorio, cognitivo, di sguardo, del visus e/o di neglect
- ✓ Inizio dei sintomi entro 4.5 ore (alla somministrazione di rt-PA)
- ✓ Sintomi presenti per almeno 30 minuti. I sintomi vanno distinti da quelli di un episodio ipossico generalizzato (cioè una sincope), di una crisi epilettica o di una crisi di emicrania.
- ✓ I pazienti (o un familiare) devono aver ricevuto informazione sul trattamento e aver dato il consenso all'utilizzo dei loro dati e alle procedure di follow-up

Criteri di esclusione (assoluti)

- ✓ Emorragia intracranica alla TAC cerebrale
- ✓ Sospetto clinico di ESA, anche se TAC normale
- ✓ Somministrazione di eparina endovena nelle precedenti 48 ore e aPTT eccedente limite normale superiore del laboratorio
- ✓ Conta piastrinica < 100.000/mm³
- ✓ Diatesi emorragica nota
- ✓ Sanguinamento grave in atto o recente
- ✓ Sospetto di emorragia intracranica in atto
- ✓ Endocardite batterica, pericardite
- ✓ Pancreatite acuta
- ✓ Neoplasia con aumentato rischio emorragico
- ✓ Grave epatopatia, compresa insufficienza epatica, cirrosi, ipertensione portale
- ✓ (varici esofagee), epatite attiva
- ✓ Retinopatia emorragica, es in diabetici alterazioni del visus
- ✓ Alto rischio emorragico per comorbidità
- ✓ Recenti (< 10 giorni) massaggio cardiaco esterno traumatico, parto, puntura di
- ✓ vaso sanguigno non comprimibile (es. vena succlavia o giugulare)
- ✓ Malattia ulcerosa del tratto gastroenterico (<3mesi)

Criteri di esclusione (relativi)

- ✓ Insorgenza dell'ictus > 4.5 ore
- ✓ Deficit lieve o rapido miglioramento dei sintomi (30 minuti)
- ✓ Ora di insorgenza non nota o ictus presente al risveglio
- ✓ Crisi convulsiva all'esordio dell'ictus
- ✓ Paziente con storia di ictus e diabete concomitante
- ✓ Glicemia < 50 o > 400 mg/dl
- ✓ Pregresso ictus negli ultimi 3 mesi
- ✓ Ipertensione arteriosa grave non controllata
- ✓ Ictus grave clinicamente (es. NIHSS >25) e/o sulla base di adeguate tecniche di neuroimmagini
- ✓ Paziente in terapia anticoagulante orale
- ✓ Paziente in terapia anticoagulante con eparine a basso peso molecolare
- ✓ Storia di patologie del SNC: neoplasia, intervento chirurgico cerebrale o midollare, aneurisma
- ✓ Aneurisma arterioso, malformazione artero-venosa
- ✓ Storia di emorragia intracranica (parenchimale o subaracnoidea)
- ✓ Stato di gravidanza
- ✓ Intervento chirurgico maggiore o grave trauma (< 3 mesi)

Cosa è cambiato?

Stroke severo (NIHSS > 25)

- ▶ Nei RCT, pazienti clinicamente severi (NIHSS \geq 22) beneficiano della trombolisi
- ▶ IST3 ha mostrato che anche in presenza di segni CT precoci, il beneficio rimane
- ▶ Comunque, va posta attenzione nei casi in cui i segni precoci sono particolarmente estesi (>1/3 del territorio della MCA o ASPECT score
- ▶ I pazienti con occlusione della basilare possono presentarsi in condizioni severe (tetraplegia o coma) ma possono beneficiare della trombolisi

Pazienti over 80

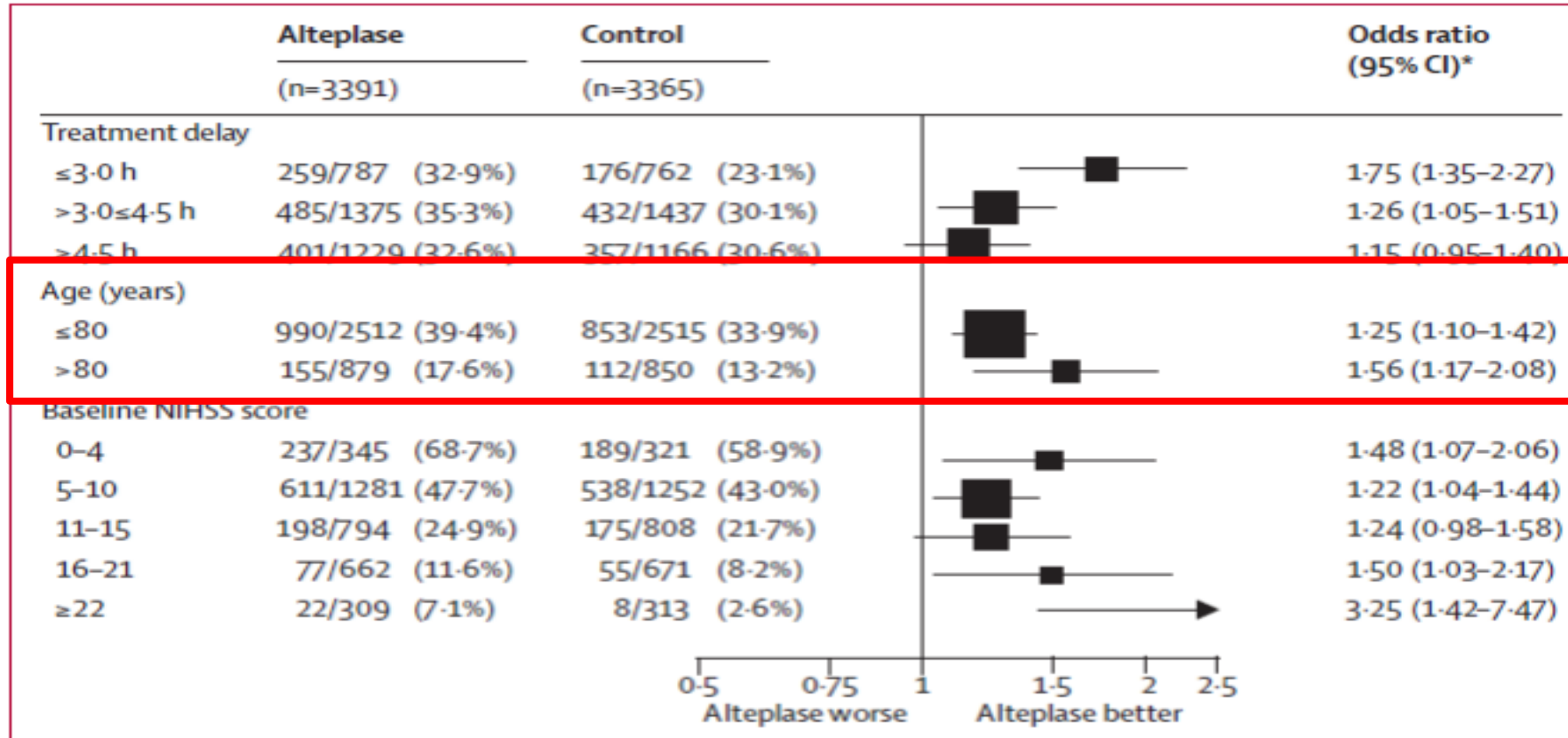
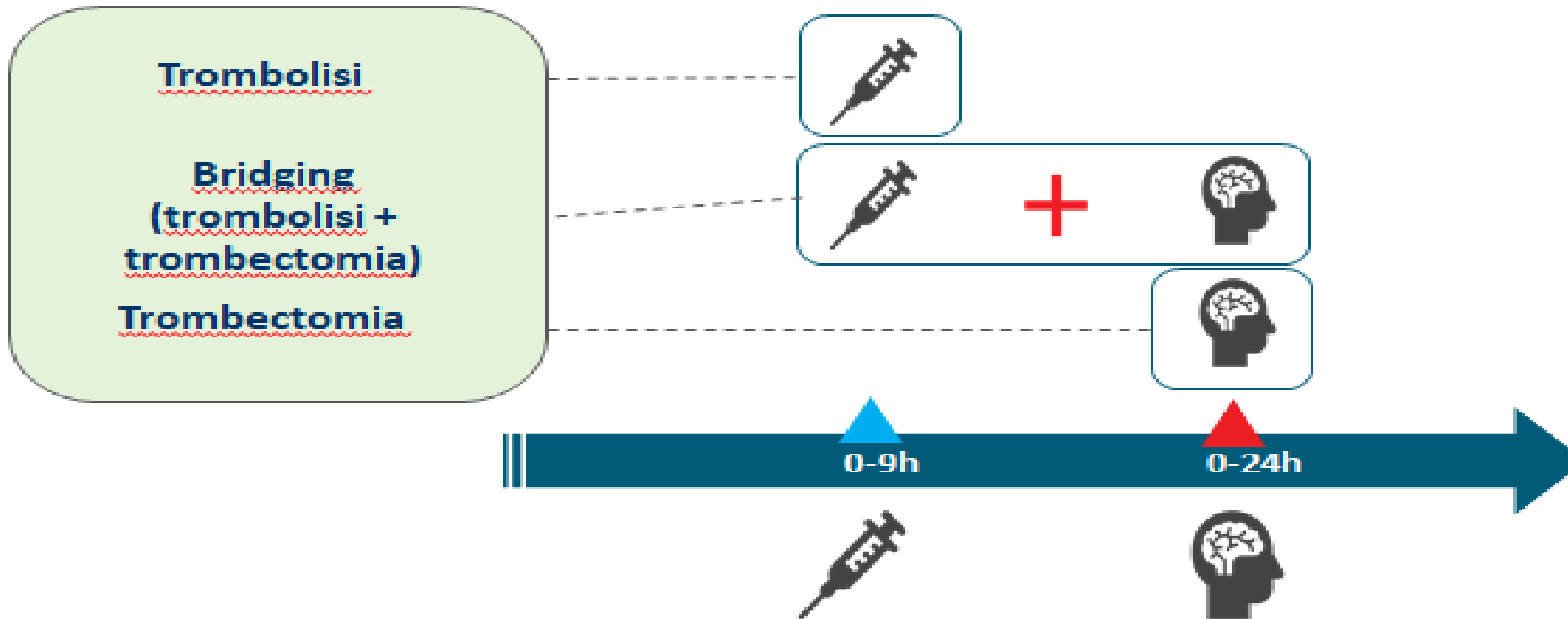


Figure 2: Effect of alteplase on good stroke outcome (mRS 0–1), by treatment delay, age, and stroke severity

*For each of the three baseline characteristics, estimates were derived from a single logistic regression model stratified by trial, which enables separate estimation of the OR for each subgroup after adjustment for the other two

Timing terapeutico



Trombolisi endovenosa, COSA È CAMBIATO?



Raccomandazione 9.1

Grado Forte a Favore

In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi è raccomandata la trombolisi con r-TPA e.v. (0,9 mg/kg, dose massima 90 mg, il 10% della dose in bolo, il rimanente in infusione di 60 minuti) senza limiti superiori di età e di gravità. E' inoltre raccomandato che il trattamento sia effettuato il più precocemente possibile.

Raccomandazione 9.6

Grado Forte a Favore

In pazienti adulti con ictus ischemico acuto fra le 4.5 e le 9 ore dall'esordio teorico dei sintomi (incluso l'ictus al risveglio che rientri in questo intervallo di tempo), la trombolisi con r-TPA e.v. è raccomandata qualora la RM DWI/PWI o la TCP evidenzii tessuto ischemico in penombra salvabile.

Estensione della finestra temporale trial clinici



Nell'**ECASS IV** è stata utilizzata RM DWI e PWI, rapporto volumetrico penombra/core ischemico > 1.2 , con volume di ipoperfusione alla PW ≥ 20 ml. Nell'**EXTEND** sono state utilizzate sia RM (DWI/PWI) che CTP, identificando gli eleggibili nella popolazione con core < 70 ml, rapporto penombra/core > 1.2 , differenza assoluta di volume fra penombra e core > 10 ml (tramite analisi automatizzata).

Nell'**EPITHET** i criteri erano simili all'ECASS IV (rapporto volumetrico PW/DW > 1.2) ma con volume PWI-DWI ≥ 10 ml (analisi automatizzata). I criteri **ECASS IV** ed **EXTEND** si possono applicare come detto anche ai pazienti con ictus ischemico al risveglio, che sono stati inclusi utilizzando come ora d'esordio dei sintomi, per convenzione, l'orario mediano tra il coricarsi e il risveglio

Trombectomia meccanica,

COSA È CAMBIATO?



Sintesi 9.38

I dati disponibili in letteratura evidenziano che in pazienti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria di circolo anteriore e disabilità pre-esistente lieve-moderata (mRS 2-3), il **trattamento endovascolare entro 6 ore dall'esordio dei sintomi** associato al miglior trattamento medico, che include la trombolisi e.v., in caso di punteggio NIHSS ≥ 6 ed in assenza di evidenze di ampio core ischemico (ASPECTS ≥ 6), consente il ritorno allo stato funzionale pre-ictus in circa il 20% dei casi, tenendo in considerazione fattori rilevanti, tra cui l'aspettativa di vita legata alla condizione che compromette l'autonomia funzionale e cognitiva prima dell'ictus, la prognosi in assenza del trattamento, il sostegno sociale e le preferenze dei pazienti e delle famiglie.

Raccomandazione 9.37

Grado Forte a favore

In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria del circolo anteriore (arteria carotide interna intracranica e/o arteria cerebrale media tratto M1) **fra 6 e 24 ore** dall'ultima volta in cui sono stati visti/sentiti in benessere, è raccomandato il trattamento endovascolare associato al miglior trattamento medico (MTM) rispetto al solo MTM, secondo i criteri dei trial DEFUSE 3 e DAWN.

Estensione della finestra temporale trial clinici



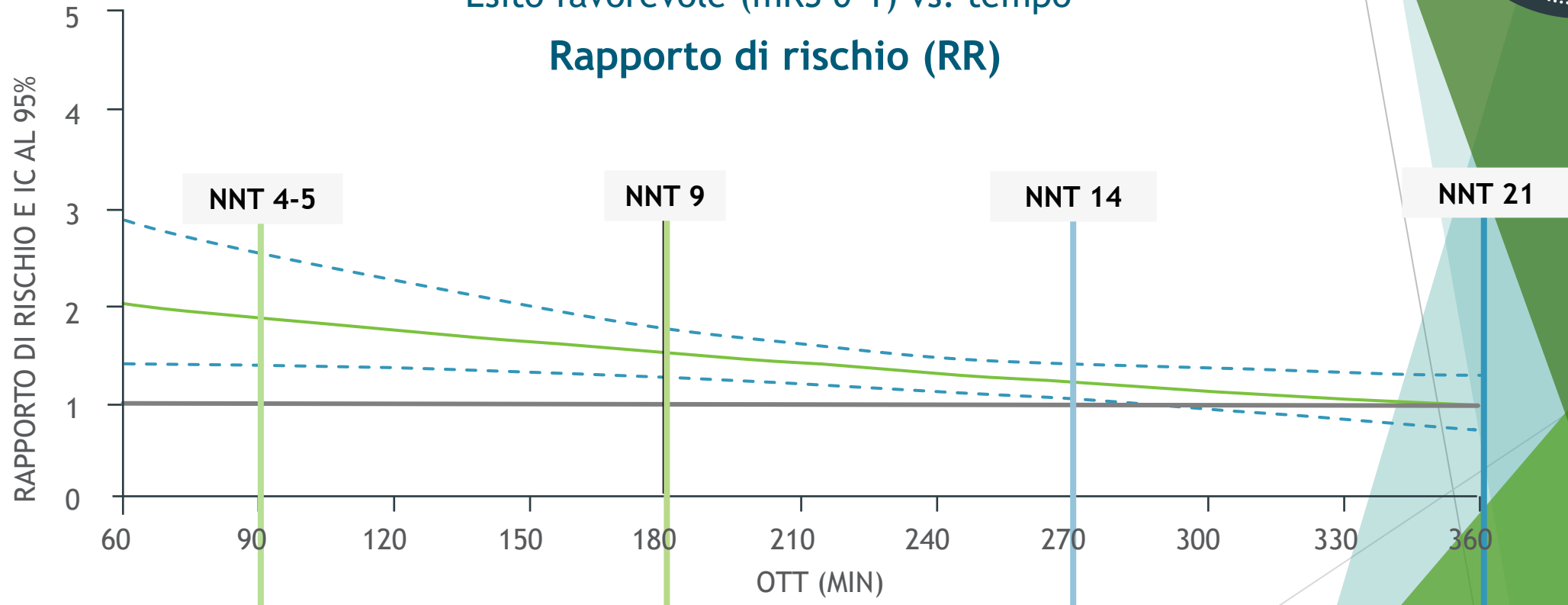
- in caso di ictus ischemico con occlusione di grossa arteria di circolo anteriore fino a 16-24 ore dall'ultima volta visti/sentiti in benessere secondo i criteri dei trial randomizzati **DAWN** e **DEFUSE 3**
- Il DEFUSE-3, tramite RM DW/PW o CTP ha candidato pazienti a 6-16 ore dall'ultima volta visti/sentiti in benessere, <90 anni, NIHSS>6, core < 70 ml, penombra > 15 ml, e rapporto penombra/core ≥ 1.8 .
- Il DAWN, tramite RM DW o CTP (solo valutando il core), ha candidato pazienti a 6-24 ore dall'ultima volta visti/sentiti in benessere, con i seguenti sotto gruppi di arruolamento:
 - a) età ≥ 80 anni, punteggio NIHSS ≥ 10 e volume infartuale < 21 ml
 - b) età < 80 anni, punteggio NIHSS ≥ 10 e volume infartuale < 31 ml
 - c) età < 80 anni, punteggio NIHSS ≥ 20 e volume infartuale fra 31 e 51ml.

Ogni 15 minuti risparmiati nel tempo di trattamento si ottiene una riduzione del 4% della mortalità e un incremento del 4% delle probabilità di sopravvivenza all'ictus senza disabilità¹



Esito favorevole (mRS 0-1) vs. tempo²

Rapporto di rischio (RR)



1. Saver JL, et al. Time to treatment with intravenous tissue plasminogen activator and outcome from ischemic stroke. JAMA. 2013;309(23):2480-2488.

2. Lees et al. Lancet 2010;375:1695-1703

NNT, numero necessario di soggetti da trattare; OTT, tempo dall'insorgenza dell'ictus all'inizio del trattamento; mRS, scala di Rankin modificata

Terapia anticoagulante

i pazienti che assumono anticoagulanti diretti (DOAC: dabigatran, edoxaban, apixaban e rivaroxaban) possono essere trattati con trombolisi, a patto che almeno una delle seguenti condizioni sia soddisfatta:

- ▶ (i) dimostrazione di attività anticoagulante subterapeutica, o
- ▶ (ii) funzione renale normale e ultima assunzione più di 24h prima. I kit di dosaggio dei DOAC sono ormai disponibili in quasi tutti gli ospedali, perciò sarà via via più semplice verificare il dosaggio del farmaco e la corrispondente attività anticoagulante.

Un'eccezione a questa procedura può essere rappresentata dal paziente in terapia con dabigatran, che avendo un suo antidoto specifico, un anticorpo monoclonale privo di rischi trombotici, può essere sottoposto a reversal pochi minuti prima della trombolisi.

Il motto “time is brain” vale ancora

L'efficacia della terapia trombolitica e del trattamento endovascolare siano tempo-dipendenti e prima agiamo e maggiore sarà il recupero clinico del nostro paziente. Ne consegue l'importanza organizzativa pre e intra-ospedaliera di fare tutto per ridurre i tempi che portano al trattamento, così come quella di misurarsi continuamente al fine di migliorare sempre in tale processo

Conclusioni

Le nuove linee guida, disponibili gratuitamente su www.iso-stroke.it, estendono dunque la finestra non per darci più tempo nel percorso di cura e trattamento (dobbiamo correre come e più di prima), ma per permettere a più persone di accedere ad un trattamento benefico, salva-vita ma sempre tempo-dipendente.

Grazie