

Le attuali Linee Guida ISO-SPREAD (stesura del 21 Luglio 2016) riportano la seguente raccomandazione con grado "Debole a favore": *Il trattamento con rt-PA e.v. è indicato in pazienti con ora di insorgenza dell'ictus non nota o ictus presente al risveglio, qualora le neuroimmagini avanzate (RM DW e PW o pTC) definiscano una zona di mismatch tessutale e/o consentano di datare l'evento almeno entro le 3 ore (confronto MR DW con MR FLAIR).*

A maggio scorso sono stati pubblicati sul NEJM i risultati del trial WAKE-UP (Thomalla G et al.) che ha incluso pazienti con ictus ischemico con esordio dei sintomi non databile comprendendo anche gli ictus al risveglio.

Lo studio WAKE-UP è un trial clinico multicentrico randomizzato controllato, in doppio cieco, condotto tra il 2012 e il 2017 in 8 paesi europei. Ha previsto l'arruolamento di pazienti con ictus ischemico con esordio dei sintomi non databile, di età compresa tra i 18 e gli 80 anni, candidabili al trattamento fibrinolitico con rt-PA. I soggetti arruolabili sono stati sottoposti a RM encefalo che ha incluso le sequenze DWI e FLAIR, una sequenza sensibile per le emorragie e una sequenza angiografica per lo studio del circolo di Willis. Sono stati randomizzati i pazienti soltanto in caso di mismatch tra presenza di una alterazione di segnale alla DWI e assenza di alterazione di segnale alla FLAIR nella sede dell'ictus acuto. Sono stati esclusi i pazienti candidabili alla trombectomia meccanica, quelli con emorragia cerebrale o estensione della lesione ischemica superiore a un terzo del territorio della cerebrale media o con ictus molto grave (NIHSS>25). I soggetti includibili sono stati randomizzati o a trattamento con rt-PA al dosaggio di 0,9 mg/kg oppure a placebo. Come endpoint primario di efficacia è stato scelto l'outcome favorevole a 90 giorni dall'evento (mRS 0-1), mentre come endpoint primario di sicurezza la disabilità grave o la morte a 90 giorni (mRS 4-6). Dei 503 pazienti arruolati, 254 sono stati randomizzati a trattamento con rt-PA, mentre 249 hanno ricevuto il placebo. Un outcome favorevole a 90 giorni è stato riportato nel 53,3% del gruppo trattamento e nel 41,8% del gruppo placebo (OR 1,61; CI 95% 1,09-2,36; p=0,02). Sono state riportate 10 morti (4,1%) nel gruppo trattamento e 3 (1,2%) nel gruppo placebo (OR 3,38; CI 95% 0,92-12,5; p=0,07). Il tasso di emorragie intracraniche sintomatiche è risultato del 2% nei trattati e dello 0,4% nel gruppo placebo (OR 4,95; CI 95% 0,57-42,87; p=0,15). In considerazione di tali risultati gli Autori hanno concluso che nei pazienti con ictus ischemico acuto con esordio dei sintomi non databile il trattamento fibrinolitico con rt-PA, deciso sulla base del mismatch tra le immagini RM DWI e quelle RM FLAIR nella sede dell'ischemia, determina un outcome funzionale migliore a 90 giorni e un maggior numero di emorragie intracraniche sintomatiche rispetto al placebo (quest'ultimo dato in linea con quanto previsto dal trattamento con rt-PA e con quanto emerso dagli altri trial clinici sulla trombolisi).

Il mismatch DWI-FLAIR è stato scelto come riferimento perchè consente di ipotizzare un esordio dell'ictus approssimativamente entro le 4,5 ore precedenti, intervallo di tempo che consente il trattamento trombolitico con rt-PA.

Nello studio WAKE-UP non sono stati presi in considerazione come criteri per la randomizzazione nè la presenza dell'occlusione di un grosso ramo arterioso intracranico nè il pattern di perfusione prima della trombolisi, e non sono state considerate nè la ricanalizzazione nè la riperfusione come marker biologici di efficacia della terapia. Questo consente di poter selezionare i pazienti con ictus ischemico ad esordio non databile potenzialmente elegibili al trattamento trombolitico con il solo utilizzo della RM, metodica ormai diffusa e di ampio utilizzo nel mondo reale.

Da segnalare che l'esclusione dallo studio dei pazienti candidabili alla trombectomia meccanica potrebbe limitare la generalizzabilità dei risultati. E'possibile infatti che alcuni pazienti con ictus grave dovuto all'occlusione di un grosso vaso intracranico non siano stati presi in considerazione per lo studio e siano stati trattati con la trombectomia al di fuori del trial. In questo studio solo il 20% circa dei casi presentava l'occlusione di un grosso ramo arterioso intracranico e la maggior parte dei pazienti arruolati aveva un ictus lieve o moderato (mediana dell'NIHSS pari a 6 in entrambi i gruppi di trattamento). Tuttavia l'analisi di sottogruppo non ha mostrato eterogeneità negli effetti del trattamento in funzione della gravità dell'ictus (NIHSS< 10 o NIHSS >10), anche se l'esiguo numero di pazienti con NIHSS>10 limita la validità dell'analisi stessa.

In conclusione, nel gruppo selezionato dei pazienti dello studio, quelli sottoposti a trattamento fibrinolitico hanno avuto un tasso di morte o disabilità grave a 90 giorni inferiore dell'11,5% rispetto ai non trattati. Tale risultato è di considerevole importanza clinica e impone una revisione dell'iter diagnostico e delle scelte terapeutiche nei casi di ictus ischemico con esordio dei sintomi non databile.