

## TRATTAMENTO ENDOVASCOLARE

<p><b>PICO:</b></p> <p>in pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria candidabili sia a trombolisi e.v. che a trattamento endovascolare in centri di secondo livello, il solo trattamento endovascolare rispetto al trattamento combinato (trombolisi endovenosa e trattamento endovascolare) migliora l'esito clinico?</p> <p><b>Raccomandazione 30a</b></p> <p><b>Grado Forte contro</b></p> <p><b>Evidenza (1++)</b></p> <p><b>Elevata ⊕⊕⊕⊕</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria, candidabili sia a trombolisi e.v. che a trattamento endovascolare in centri di secondo livello, il solo trattamento endovascolare non è raccomandato in alternativa al trattamento combinato con la trombolisi ev.</p> <p><b>Raccomandazione 30b</b></p> <p><b>Grado GPP</b></p> <p><b>Evidenza (4)</b></p>	<p><b>Testo</b></p> <p>Una recente metanalisi del 2019<sup>1</sup> su studi osservazionali di coorte (ma non su RCT) ha documentato, su una casistica di 38 studi che includevano complessivamente 11798 soggetti con ictus da occlusione di grossa arteria, un miglior risultato clinico del trattamento combinato rispetto al trattamento endovascolare primario. Alla analisi aggiustata infatti il trattamento combinato era associato con miglior outcome (mRS) a 3 mesi (aOR = 1.55, IC95% 1.26-1.91; p&lt;0.0001) e minor mortalità (aOR = 0.80, IC95% 0.66-0.97; p=0.02) in confronto al trattamento endovascolare diretto.</p> <p>Nel contempo sono stati condotti alcuni RCTs di confronto tra TM diretta e trattamento combinato (TM preceduta da trombolisi).</p> <p>Molto recentemente (dal 2020 al 2021) sono stati pubblicati i risultati di 4 di questi RCTs e 2 sono stati presentati a congressi internazionali.</p> <p>Il primo di questi è il trial cinese <b>DIRECT-MT</b> che ha randomizzato 656 pazienti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria intracranica (ICA, M1 e M2), arruolati in 41 centri accademici terziari in Cina, a TM diretta (N=327) o TM preceduta da alteplase a dose standard (N=329) somministrata entro 4.5 da esordio sintomi. I pazienti sono stati randomizzati in aperto con valutazione in cieco dell'esito. Il disegno statistico prevedeva un'analisi di</p>
---	--

<p><b>Molto bassa ⊕</b></p> <p>Date le evidenze raccolte sull'argomento trombectomia diretta vs trattamento combinato in caso di centralizzazione primaria (modello mothership) presso centri in grado di fornire sia il trattamento trombolitico che il trattamento endovascolare, il gruppo di lavoro suggerisce a maggior ragione che il trattamento combinato, quando indicato, rimanga il trattamento standard anche in setting organizzativi diversi con centralizzazione secondaria (Drip&amp;Ship).</p> <p><b>Sintesi 35</b></p> <p>Non sono al momento disponibili dati da RCT sul confronto TM diretta versus trattamento combinato per pazienti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria intracranica in un setting organizzativo di tipo “drip and ship”.</p> <p><b>Raccomandazione 31</b></p> <p><b>Raccomandazione per la ricerca</b></p>	<p>non-inferiorità nella distribuzione della mRS a 90 giorni sulla base di un limite inferiore dell'IC95% pari o superiore a 0.8 nell'analisi ordinale aggiustata. La TM diretta si è dimostrata non inferiore al trattamento combinato (adjusted common odds ratio, 1.07; IC95% 0.81 - 1.40; P = 0.04 per la non inferiorità). In realtà i pazienti del braccio con trattamento combinato hanno presentato una maggior percentuale di rivascolarizzazioni prima del trattamento meccanico (7.0% vs 2.4%) e un maggior tasso di ricanalizzazione 2b, 2c o 3 (84.5% vs 79.4%, OR 0.70, IC95% 0.47-1.06), ma questo non si è tradotto in esito migliore: mRS 0-2 36.4% in TM diretta, 36.8% in trattamento combinato. Le emorragie sintomatiche (sICH) sono state rispettivamente del 4.3% e 6.1% nel gruppo TM e in quello combinato (RR ratio 0.70, IC95% 0.36-1.37).</p> <p><sup>2</sup>Alcune note metodologiche: lo studio è stato condotto solo su pazienti cinesi e solo in centri terziari, per cui una minoranza di pazienti con trattamento combinato (23 su 329) ha completato la trombolisi prima del trattamento meccanico ed inoltre 30 soggetti su 329 (9.1%) non hanno ricevuto una dose completa di rtPA, di cui 10 non hanno proprio ricevuto la trombolisi; lo score ASPECTS non è stato usato per selezionare i pazienti, ma gli autori riportano un valore mediano di ASPECTS pari a 9 (range interquartile, 7 - 10) come nella metanalisi HERMES; come device primario è stato utilizzato lo stent retriever, con aspirazione utilizzabile come trattamento rescue, oltre eventualmente a</p>
--	---

<p>In particolari sottogruppi di pazienti in cui sono possibili clinicamente e logisticamente entrambi gli approcci, è raccomandato proseguire gli studi di confronto tra trombectomia primaria e associazione della trombectomia con la trombolisi e.v. (es. occlusioni tandem, occlusioni a T, occlusioni di basilare, imaging con ampio core, quadri ad elevato rischio emorragico, ecc)</p>	<p>somministrazione di alteplase - dose massima 30 mg- o urokinasi - dose massima 400,000 U).</p> <p>Ma il dato critico di maggior rilievo è il limite inferiore dell'IC95% di 0.8 scelto per definire la non inferiorità, margine definito dagli stessi autori come “generoso” poiché implica una probabilità del 20% che il trattamento combinato sia più efficace. Ed il campione di pazienti studiato è troppo piccolo per conferire allo studio la potenza sufficiente a definire variazioni minime di mRS a 3 mesi. Da ultimo va sottolineato che l'alteplase è stato pagato dai pazienti, il che ha comportato ritardo nell'acquisizione del consenso informato oltre ad un potenziale bias nell'interpretazione di risultati, poiché in Cina la trombolisi non è pagata dal sistema sanitario, a differenza della TM.</p> <p>Il secondo RCT pubblicato in ordine di tempo è stato un altro studio cinese, il trial <b>DEVT</b> (Direct Endovascular Thrombectomy vs Combined IVT and Endovascular Thrombectomy for Patients With Acute Large Vessel Occlusion in the Anterior Circulation)<sup>3</sup> ha incluso pazienti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria intracranica (ICA e M1) arruolati in 33 centri accademici terziari in Cina, confrontando anche in questo caso la TM con il trattamento combinato (TM preceduta da alteplase a dose standard somministrata entro 4.5 da esordio sintomi). Anche in questo caso lo studio ha un disegno di non inferiorità con scelta di un margine di non inferiorità con una differenza assoluta di -10% per l'endpoint primario (mRS 0-2 a 90</p>
---	---

giorni). Lo studio è stato interrotto anticipatamente dopo la prima analisi ad interim con 234 pazienti randomizzati (rispetto ai 970 pianificati) per il raggiungimento della non inferiorità.

Il buon outcome a 90 giorni (mRS0-2) è stato raggiunto da 63 pazienti (54.3%) del gruppo MT e 55 (46.6%) nel gruppo combinato (differenza 7.7%, IC97.5% unilaterale -5.1% ad  $\infty$ , p per la non-inferiorità = 0.003). Non sono emerse differenze tra i 2 gruppi nè per la mortalità a 90 giorni (17.2% vs 17.8%; differenza -0.5%; IC95% -10.3% - 9.2%) né per le emorragie cerebrali sintomatiche (6.1% vs 6.8%; differenza -0.8%; IC95%, -7.1% - 5.6%). La completa ricanalizzazione dopo TM (eTICI  $\geq 2b$ ) è stata del 88.5% nel gruppo TM versus 87.2% nel gruppo combinato (aOR 1.14, IC95% 0.50 - 2.61).

Il tempo door-to-needle del gruppo trattamento combinato è mediamente lungo (61 min di mediana), considerando che anche questo trial è realizzato esclusivamente con pazienti “mothership”, mentre le tempistiche onset to groin sono simili nei 2 gruppi (200 versus 210 minuti in TM rispetto trattamento combinato).

Lo studio ha analoghi limiti dello studio DIRECT-MT per quanto riguarda l'arbitrario e ampio margine di non inferiorità e la casistica solo cinese, inclusa la problematica di non rimborsabilità del trombolitico in questo paese.

Il terzo studio pubblicato è il trial giapponese **SKIP** (Direct Mechanical Thrombectomy in Acute LVO Stroke)<sup>4</sup> nel quale sono stati arruolati 204 pazienti con ictus ischemico acuto da

occlusione di grossa arteria intracranica (ICA e M1) in 23 centri giapponesi con accesso alla TM, confrontando sempre la TM con il trattamento combinato ma quest'ultimo con alteplase a dose ridotta (0.6 mg/kg). L'endpoint primario dello studio era sempre il buon outcome valutato come mRS 0-2, con un margine di non inferiorità OR 0.74 (margine inferiore dell'IC) valutato con una soglia significativa unilaterale di 0.025 (IC97.5%).

Lo studio non è riuscito a dimostrare la non inferiorità della TM diretta versus il trattamento combinato (59.4% vs. 57.3%, differenza 2.1%, IC97.5% unilaterale -11.4% - ∞; OR 1.09, IC97.5% unilaterale 0.63 - ∞, p per non inferiorità=0.18). I due gruppi non differivano per mortalità a 90 giorni (7.9% vs. 8.7%, differenza -0.8%, IC95% -9.5% - 7.8%; OR 0.90, IC95% 0.33 - 2.43) e per emorragie cerebrali sintomatiche secondo la definizione sICH-SITS-MOST (5.9% vs. 7.8%, differenza -1.8%, IC95% -9.7% - 6.1%; OR 0.75, IC95% 0.25 - 2.24; p=0.78). Non sono inoltre emerse differenze nei tassi di ricanalizzazione (eTICI grade  $\geq 2b$ ): 90.1% vs 93.2% (differenza -3.1%, IC95% -11.8% - 5.6%; OR 0.66, IC95% 0.24 - 1.82; p= 0.46).

Anche questo studio ha diversi limiti metodologici tra cui il margine di non inferiorità, il campione limitato, tempistiche mediamente lunghe di door to needle ed al contrario tempistiche molto brevi tra trombolisi e inizio della procedura di TM (mediana randomizzazione-trombolisi 14 minuti, mediana randomizzazione-inizio TM 22 minuti), con

addirittura in 22 pazienti (21.4%) la puntura femorale che ha preceduto il bolo di rtPA.

Infine l'utilizzo della dose ridotta (0.6 mg/Kg) di rtPA non utilizzato in Italia ne limita la generalizzabilità nel nostro contesto.

Il quarto trial recentemente pubblicato è lo studio olandese MR CLEAN-NO IV (Multicenter Randomized CLinical trial of Endovascular treatment for Acute ischemic stroke in the Netherlands- NO IV)<sup>5</sup>.

A differenza dei trial precedenti il MR CLEAN-NO IV ha l'obiettivo di dimostrare la superiorità (e non la non inferiorità) della TM in confronto al trattamento combinato con trombolisi con rtPA al dosaggio standard di 0.9 mg/kg somministrata entro 4.5 da esordio sintomi. Sono stati arruolati 539 pazienti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria intracranica (ICA, M1 e M2) in 20 centri con accesso alla TM in Olanda, Belgio e Francia.

L'endpoint primario è calcolato come cOR aggiustato di riduzione della disabilità a 90 giorni ( $\geq 1$  punto di riduzione per tutti i punteggi della scala mRS). In caso di mancata dimostrazione della superiorità il limite inferiore di questo cOR doveva essere almeno uguale a 0.80 per raggiungere la non inferiorità (margine analogo al DIRECT-MT).

Lo studio non è riuscito a dimostrare né la superiorità né la non inferiorità della TM diretta rispetto al trattamento combinato per l'outcome primario a 90 giorni (cOR aggiustato 0.84, IC95% 0.62-1.15,  $p=0.28$ ), né per gli

endpoint secondari come la dicotomia della mRS (mRS 0-2: 49.% gruppo TM vs 51.1% nel gruppo combinato, OR 0.95 IC95% 0.65-1.39).

Il punteggio mediano di mRS è stato di 3 (range interquartile 2-5) nel gruppo TM e 2 (range interquartile 2-5) nel trattamento combinato.

Non sono emerse differenze nemmeno per i tassi di riperfusione efficace (eTICI  $\geq 2b$ ): 78.7% vs. 83.1% rispettivamente, OR aggiustato 0.73, IC95% 0.47-1.13).

Infine non sono emerse differenze tra TM e trattamento combinato neppure per la mortalità (20.5% vs. 15.8%, OR aggiustato 1.39, IC95% 0.84-2.30) e per le emorragie cerebrali sintomatiche (5.9% vs. 5.3%, OR aggiustato 1.30, IC95% 0.60-2.81).

Come limiti dello studio si segnalano le violazioni di protocollo e le procedure rescue previste da protocollo (trombolisi nel gruppo TM in caso di mancata ricanalizzazione efficace eTICI $<2b$ ): 10/273 (3.6%) hanno ricevuto la trombolisi prima della TM nel gruppo TM e altri 19/273 (6.9%) hanno ricevuto trombolisi rescue, per un totale di 29/273 (10.6%) pazienti del gruppo TM che hanno ricevuto anche la trombolisi. Per quanto riguarda la TM non è stata eseguita in 12/273 (4.4%) pazienti del gruppo TM e in 14/252 (5.5%) del gruppo combinato.

Ottimali invece le tempistiche di door to groin: 63 minuti nel gruppo TM (50-78) e 64 (51-78) nel gruppo combinato così

come il door to needle nel gruppo combinato: 31 minuti (22-44).

Lo studio è stato finanziato dal Netherlands Cardiovascular Research Initiative e dal Brain Foundation Netherlands oltre che da compagnie private di device (Medtronic, Cerenovus, e Stryker), ma senza coinvolgimento commerciale nel disegno e analisi dello studio.

I risultati dello studio **SWIFT DIRECT**<sup>6-7</sup> (Bridging Thrombolysis Versus Direct Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke), non ancora pubblicato, sono stati presentati a Settembre 2021 all' European Stroke Organisation Conference 2021. Lo studio ha arruolato 408 pazienti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria intracranica (ICA e M1) in 48 centri europei e del Nord America, confrontando la TM diretta con il trattamento combinato con trombolisi alla dose di 0.9 mg/kg con disegno di non inferiorità sull'outcome funzionale a 90 giorni (endpoint primario mRS0-2 a 90 giorni). Il margine di non inferiorità scelto è una differenza assoluta di -12%.

Lo studio non è stato in grado di dimostrare la non inferiorità: l'endpoint primario (mRS0-2) a 90 giorni è stato raggiunto dal 56.7% dei pazienti del gruppo TM e dal 65.2% del gruppo del trattamento combinato (differenza assoluta aggiustata -7.3%, IC95% limite inferiore unilaterale -15.1%), mentre il cOR aggiustato per la riduzione della disabilità con la TM diretta ( $\geq 1$  punto di riduzione per tutti i punteggi della scala mRS) è risultato 0.75 (IC95% 0.53-1.06).



La mortalità a 90 giorni è risultata simile nei 2 gruppi (11% nel gruppo TM vs 8.5% nel gruppo combinato),

I pazienti trattati nel gruppo TM tendono ad avere un minor tasso di emorragie cerebrali sintomatiche pur non raggiungendo la significatività statistica (1.5% vs. 4.9%;  $p=0.09$ ). Al contrario i tassi di riperfusione efficace sono risultati più alti nel gruppo del trattamento combinato (97% vs. 91%;  $p=0.05$ ).

Tra i limiti dello studio vi è la sponsorizzazione della compagnia privata Medtronic e l'uso mandatorio del device Solitaire come stentriever anche se sistemi di aspirazione in combinazione erano consentiti.

I medesimi sperimentatori principali dello studio (Università di Berna) hanno presentato anche i risultati di una metanalisi, anch'essa non ancora pubblicata, che include 5 RCT (DEVT, DIRECT-MT, MR CLEAN No IV, SKIP SWIFT DIRECT).

La metanalisi non ha dimostrato la non inferiorità della TM diretta rispetto al trattamento combinato per l'outcome funzionale mRS0-2 (risk difference 1.3%, IC95% -5.6 - 2.9,  $p=0.54$ ), né l'analisi sull'intera scala mRS (shift analysis): cOR 0.94, IC95% 0.81 - 1.10,  $p=0.48$ .

Al contrario la metanalisi ha mostra un differenza significativa a favore del trattamento combinato per quanto riguarda il tasso di riperfusione efficace: risk difference - 4.5%, IC95% -7.4 - -1.6,  $p=0.003$ . Un trend non statisticamente significativo invece di aumento di emorragie cerebrali sintomatiche è stato documentato nel gruppo

trattamento combinato (risk difference -1.7%, IC95% -3.6 - 0.2, p=0.07).

I risultati dello studio **DIRECT SAFE**<sup>8</sup> (A Randomized Controlled Trial of DIRECT Endovascular Clot Retrieval Versus Standard Bridging Thrombolysis With Endovascular Clot Retrieval) , non ancora pubblicato, sono stati presentati a fine Ottobre 2021 al World Stroke Congress 2021. Anche questo ultimo trial ha l'obiettivo di dimostrare la non inferiorità della TM diretta vs il trattamento combinato con alteplase (0.9 mg/kg) nei pazienti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria intracranica (ICA, M1 e M2 o arteria basilare). L'endpoint primario è la valutazione della mRS 0-2 a 90 giorni o il ritorno alla mRS pre-stroke, valutate in cieco, con un margine assoluto di non inferiorità del 10%. Una analisi pre-specificata ha anche ipotizzato una differenza nell'outcome clinico tra i pazienti arruolati nei paesi asiatici e in quelli non asiatici.

Tra i limiti dello studio vi è la sponsorizzazione della compagnia privata Stryker e l'uso del device Trevo era mandatorio durante la TM.

Lo studio è stato interrotto prematuramente dopo la pubblicazione dei risultati degli studi DIRECT-MT, DEVT and SKIP, arruolando 295 pazienti degli 780 previsti in 25 centri in Oceania e Asia. A 90 giorni l'endpoint primario (mRS 0-2) è stato raggiunto dal 54.8% dei pazienti del gruppo TM diretta e dal 60.5% del gruppo del trattamento combinato, non riuscendo anch'esso a dimostrare la non inferiorità del

trattamento di TM diretta (intention-to-treat risk difference - 5.1%, IC95% -16.0 - 5.9, p=0.19). La mortalità a 90 giorni è risultata simile nei 2 gruppi (15.1% nel gruppo TM vs 16.3% nel gruppo trattamento combinato, così come il tasso di emorragie cerebrali sintomatiche (2.7% gruppo TM vs. 4.8% gruppo trattamento combinato; p=0.38). I tassi di riperfusione efficace sono risultati anch'essi simili nei 2 gruppi (89% vs. 89%; p=0.66). In una sottoanalisi la TM diretta è risultata associata a un peggior endpoint primario (mRS 0-2) rispetto al trattamento combinato nei pazienti randomizzati nei paesi asiatici rispetto a quelli dell'Oceania (OR aggiustato 0.42, IC95% 0.21 - 0.86 versus 1.35, IC95% 0.65 - 2.80, p=0.02).

Dall'uscita dei primi RCT sono state pubblicate 5 metanalisi di autori asiatici, poco conclusive, considerando che hanno incluso sia studi osservazionali non randomizzati che da uno<sup>9</sup> (DIRECT-MT) a 3 RCT (DIRECT-MT, SKIP, DEVT)<sup>10-11-12-13</sup>.

Recentemente sono invece state pubblicate altre 3 metanalisi che hanno incluso solo RCTs (DIRECT-MT, SKIP, DEVT, MR CLEAN-NO IV). Purtroppo anch'esse sono poco conclusive sia perché hanno utilizzato nell'analisi analoghi ampi e arbitrari margini di non inferiorità dei trial DIRECT-MT, SKIP e DEVT, sia per aver incluso solo 4 dei 6 RCT, fra cui i dati preliminari presentati del MR CLEAN-NO IV ancora prima della pubblicazione ufficiale<sup>14-15-16</sup>.

E' stata più recentemente pubblicata invece una metanalisi del gruppo di lavoro ESO-ESMINT che ha incluso tutti i 6 RCTs

(DIRECT-MT, SKIP, DEVT, MR CLEAN-NO IV, SWIFT DIRECT e DIRECT SAFE) utilizzando i dati dei primi 4 trial pubblicati e i dati presentati a congresso degli ultimi due. La metanalisi ha incluso 2332 pazienti dei 6 trial e ha documentato il mancato raggiungimento della non inferiorità del gruppo TM diretto rispetto al trattamento combinato per l'endpoint primario (mRS 0-2): pooled unadjusted OR 0.93, IC95% 0.79 - 1.09, p=0.36; pooled RR 0.96, IC95% 0.88 - 1.04, p=0.28 e risk difference -1.9%, IC95% -5.9% - 2.1%. La non inferiorità non è stata raggiunta nemmeno con il margine massimo (5%) di non inferiorità scelto dal gruppo di lavoro.

Così come non sono emerse differenze nei risultati tra i pazienti arruolati in Asia, Oceania, Europa, Nord America (pooled risk difference -1.25%, IC95% -5.8% - 3.3%, p=0.34).

La mortalità per qualsiasi causa a 90 giorni non differisce tra i 2 gruppi (unadjusted pooled OR 1.06, IC95% 0.84 - 1.35; p=0.60), così come le emorragie cerebrali sintomatiche (unadjusted pooled OR 0.77, IC95% 0.52 - 1.14, p=0.19). I tassi di riperfusione efficace sono risultati significativamente più bassi nel gruppo TM diretto (unadjusted pooled OR 0.72, IC95% 0.56 - 0.92, p=0.01) <sup>17</sup>.

Ulteriori informazioni potranno emergere da future metanalisi sui dati individuali dei pazienti dei 6 trials.

In conclusione dai dati emersi dei complessivi 6 RCTs e della recente metanalisi di questi, la TM diretta non è raccomandata

in alternativa al trattamento combinato con la trombolisi ev nei centri di 2° livello dotati di neuroradiologia interventistica.

Non sono invece al momento disponibili dati da RCT sul confronto TM diretta versus trattamento combinato per pazienti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria intracranica nel setting di gestione “drip and ship”.

### **Bibliografia**

1. Katsanos AH, Malhotra K, Goyal N, Arthur A, Schellinger PD, Köhrmann M, Krogias C, Turc G, Magoufis G, Leys D, Ahmed N, Khatri P, Goyal M, Alexandrov AV, Tsivgoulis G. Intravenous thrombolysis prior to mechanical thrombectomy in large vessel occlusions. *Ann Neurol.* 2019 Sep;86(3):395-406.
2. P. Yang, Yongwei Zhang, L. Zhang, Yongxin Zhang, K.M. Treurniet, W. Chen, Y. Peng, H. Han, J. Wang, S. Wang, C. Yin, S. Liu, P. Wang, Q. Fang, Hongchao Shi, J. Yang, C. Wen, C. Li, C. Jiang, J. Sun, X. Yue, M. Lou, M. Zhang, H. Shu, D. Sun, H. Liang, Tong Li, F. Guo, K. Ke, H. Yuan, G. Wang, W. Yang, Huaizhang Shi, Tianxiao Li, Z. Li, P. Xing, P. Zhang, Y. Zhou, H. Wang, Y. Xu, Q. Huang, T. Wu, R. Zhao, Q. Li, Y. Fang, Laixing Wang, J. Lu, Y. Li, J. Fu, X. Zhong, Y. Wang, Longde Wang, M. Goyal, D.W.J. Dippel, B. Hong, B. Deng, Y.B.W.E.M. Roos, C.B.L.M. Majoie, and J. Liu, for the DIRECT-MT Investigators\*. Endovascular Thrombectomy with or without Intravenous Alteplase in

Acute Stroke. N Engl J Med 2020 May 21;382(21):1981-1993.

3. Zi W, Qiu Z, Li F, Sang H, Wu D, Luo W, et al. Effect of endovascular treatment alone vs intravenous alteplase plus endovascular treatment on functional independence in patients with acute ischemic stroke: The DEVT randomized clinical trial. JAMA. 2021;325:234-243. doi:10.1001/jama.2020.23523.

4. Suzuki K, Matsumaru Y, Takeuchi M, Morimoto M, Kanazawa R, Takayama Y, et al. Effect of mechanical thrombectomy without vs with intravenous thrombolysis on functional outcome among patients with acute ischemic stroke: The SKIP randomized clinical trial. JAMA. 2021;325:244-253.

5. LeCouffe NE, Kappelhof M, Treurniet KM, Rinkel LA, et al. MR CLEAN-NO IV Investigators. A Randomized Trial of Intravenous Alteplase before Endovascular Treatment for Stroke. N Engl J Med. 2021 Nov 11;385(20):1833-1844.

6. Fischer U, Kaesmacher J, P SP, Butikofer L, Mordasini P, Deppler S, et al. Swift direct: Solitaire with the intention for thrombectomy plus intravenous t-pa versus direct solitaire stent-retriever thrombectomy in acute anterior circulation stroke: Methodology of a randomized, controlled, multicentre study. Int J Stroke. 2021:17474930211048768.

7. SWIFT DIRECT Results - 7th European Stroke Organisation Conference (ESOC 2021; 1-3 September, virtual). <https://2021.eso-conference.org/>

8. DIRECT SAFE Results - 13th World Stroke Congress, 28-29 October 2021 virtual.  
<https://2021.worldstrokecongress.org>
9. Wang Y, Wu X, Zhu C, Mossa-Basha M, Malhotra A. Bridging thrombolysis achieved better outcomes than direct thrombectomy after large vessel occlusion: An updated meta-analysis. *Stroke*. 2021;52:356-365.
10. Du H, Lei H, Ambler G, Fang S, He R, Yuan Q, Werring DJ, Liu N. Intravenous Thrombolysis Before Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: A Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2021 Dec 7;10(23):e022303.
11. Jang KM, Choi HH, Jang MJ, Cho YD. Direct Endovascular Thrombectomy Alone vs. Bridging Thrombolysis for Patients with Acute Ischemic Stroke: A Meta-analysis. *Clin Neuroradiol*. 2021 Nov 12. doi: 10.1007/s00062-021-01116-z. Online ahead of print.
12. Zhang J, Chen S, Shi S, Zhang Y, Kong D, Xie Y, Deng X, Tang J, Luo J, Liang Z. Direct endovascular treatment versus bridging therapy in patients with acute ischemic stroke eligible for intravenous thrombolysis: systematic review and meta-analysis. *J Neurointerv Surg*. 2021 Aug 4;neurintsurg-2021-017928. doi: 10.1136/neurintsurg-2021-017928. Online ahead of print.
13. Li H, Yang S, Zhong Y, Wang J, Li X, Gao H, Chen G. Mechanical Thrombectomy with or without Intravenous Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke: A Meta-Analysis for

Randomized Controlled Trials. Eur Neurol. 2021 Nov 24;1-10. doi: 10.1159/000520085. Online ahead of print.

14. Wu X, Ge Y, Chen S, Yan Z, Wang Z, Zhang W, Chen Z, Xue T, Wang Z. Thrombectomy with or without thrombolysis in patients with acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. J Neurol. 2021 Sep 14. doi: 10.1007/s00415-021-10798-x. Online ahead of print.

15. Lin CH, Saver JL, Ovbiagele B, Huang WY, Lee M. Endovascular thrombectomy without versus with intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke: A non-inferiority meta-analysis of randomized clinical trials. J Neurointerv Surg. 2021

16. Podlasek A, Dhillon PS, Butt W, Grunwald IQ, England TJ. Direct mechanical thrombectomy without intravenous thrombolysis versus bridging therapy for acute ischemic stroke: A meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Stroke. 2021 Aug;16(6):621-631.

17. Turc G, Audebert HJ, Boogaarts H, Bhogal P, De Marchis GM, Fonseca AC et al. European Stroke Organisation (ESO) - European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) expedited recommendation on intravenous thrombolysis before mechanical thrombectomy in patients with acute ischaemic stroke. Eur Stroke J. 2022 Mar;7(1):I-XXVI.



<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria del circolo anteriore entro 6 ore dall'esordio dei sintomi, il trattamento endovascolare associato al miglior trattamento medico (MTM) rispetto al solo MTM migliora l'esito clinico?</p> <p><b>Raccomandazione 32</b></p> <p><b>Grado Forte a favore Evidenza (1++)</b></p> <p><b>Elevata ⊕⊕⊕⊕</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria di circolo anteriore (carotide interna intracranica e arteria cerebrale media tratto M1), il trattamento endovascolare associato al miglior trattamento medico (MTM), che include la trombolisi e.v. quando indicata, è raccomandato entro 6 ore dall'esordio dei sintomi rispetto al solo MTM, in pazienti precedentemente autonomi (mRS pre-ictus &lt;2), con punteggio NIHSS ≥ 6, di età ≥ 18 anni ed in assenza di ampia lesione ischemica (ASPECTS ≥6)</p>	<p>Il trial MR CLEAN<sup>1</sup> ha dimostrato per la prima volta efficacia e sicurezza del trattamento intrarterioso in 500 pazienti con ictus ischemico entro 6 ore dall'esordio dei sintomi. I criteri di inclusione erano un punteggio NIHSS ≥ 2, l'occlusione del sifone della carotide interna (ICA) o dell'arteria cerebrale media (MCA) nel tratto M1 o M2 o della anteriore (ACA) tratto A1 o A2, documentata con angioTC, o angioRM. Il trial ha incluso pazienti trattati con trombolisi intravenosa (N=455) e pazienti non trattati con trombolisi intravenosa (N=55) per controindicazioni a questa o perché giunti oltre il termine delle 4.5 ore. Il trial aveva avuto un arruolamento molto lento nei primi anni (inizio Dicembre 2010), tanto da concludersi nel 2014 e grazie a questo ritardo di reclutamento ha potuto maggiormente beneficiare dei progressi tecnologici ed in particolare dell'utilizzo di stent-retrievers nell'82% dei casi e di devices di prima generazione nei restanti casi. I pazienti trattati con approccio endovascolare e trombolisi hanno avuto un esito clinico a 3 mesi più favorevole rispetto alla sola trombolisi (analisi ordinale mRS OR 1.67; IC95% 1.21-2.30; mRS 0-2, 32.6% vs 19.1%, OR 2.16; IC95% 1.39 - 3.38). Le analisi di sottogruppo confermano l'efficacia del trattamento intrarterioso anche in pazienti anziani e più gravi.</p> <p>I risultati positivi del MR CLEAN hanno imposto ad altri 4 RCTs in corso una analisi ad interim non pianificata e tutti e 4 i restanti trials sono stati interrotti per efficacia (ESCAPE<sup>2</sup>, EXTEND-IA<sup>3</sup>, REVASCAT<sup>4</sup>, SWIFT PRIME<sup>5</sup>) pur non</p>
---	--

avendo raggiunto il target campionario previsto. In tutti questi trials la procedura endovascolare si è giovata nella maggioranza dei casi dell'uso degli stent-retrievers e nel gruppo di controllo gran parte dei pazienti aveva eseguito la trombolisi.

Il trial ESCAPE<sup>2</sup> ha reclutato 316 pazienti sui 500 pianificati, mostrando a favore del trattamento endovascolare un OR all'analisi ordinale della mRS a 90 giorni di 3.1 (IC95% 2.0-4.7), con una mRS 0-2 a 90 giorni nel 53.0% dei pazienti trattati versus il 29.3% dei controlli (OR 1.7, IC95% 1.2-2.2).

Il trial EXTEND-IA<sup>3</sup>, RCT di fase II, è stato focalizzato alla ricerca di un endpoint clinico-tissutale (riperfusion precoce e miglioramento neurologico entro la terza giornata) ed ha reclutato 70 dei 100 pazienti previsti con una riperfusion a 24 ore del 100% nel gruppo trombectomia con lo stent-retriever Solitaire FR contro il 37% dei controlli (OR 4.7, IC95% 2.5-9.0; p<0.001). A tre mesi, il punteggio mRS 0-2 è stato riportato nel 71% dei pazienti trombectomizzati e nel 40% dei controlli (OR 4.2, IC95% 1.4-12, p<0.01).

Lo studio REVASCAT<sup>4</sup>, interrotto a 206 pazienti su 690 previsti, ha mostrato una riduzione di disabilità nel gruppo endovascolare all'analisi ordinale della mRS con un OR di 1.7 (IC95% 1.05-2.8) e una mRS 0-2 a 3 mesi di 43.7% vs. 28.2% del gruppo di controllo (OR 2.1; IC95% 1.1-4.0).

Lo studio SWIFT PRIME<sup>5</sup> ha reclutato 196 pazienti (sui 477 previsti) con tassi di riperfusione dell'88% nel gruppo trombectomia con stent-retriever più trombolisi e riduzione delle disabilità alla scala mRS ( $p < 0.001$ ), in particolare con mRS 0-2 del 60% vs. 35% del gruppo di controllo (RR 1.70, IC95% 1.23-2.33,  $P < 0.001$ ).

Successivamente si sono conclusi sempre con esito positivo a favore del trattamento endovascolare anche i trials THRACE<sup>6</sup> (Trial and Cost Effectiveness Evaluation of Intra-arterial Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke) e PISTE<sup>7</sup> (Pragmatic Ischaemic Stroke Thrombectomy Evaluation).

Lo studio THRACE ha arruolato 414 pazienti, con mRS 0-2 del 53% nel gruppo con trattamento combinato vs. 42% del gruppo di controllo (OR 1.55, IC95% 1.05-2.30,  $P = 0.028$ ).

Lo studio PISTE ha arruolato 65 pazienti documentando che alla analisi per-protocol il gruppo con il trattamento di trombectomia meccanica aveva migliori outcome (differenza assoluta in mRS 0-2 del 22% con aOR 4.9, IC95% 1.2-19.7;  $p = 0.021$ ). L'analisi intention-to-treat invece non ha raggiunto l'endpoint primario (differenza assoluta in mRS 0-2 del 11%, aOR 2.12, IC95 0.65-6.94,  $p = 0.20$ ).

Infine, lo studio THERAPY<sup>8</sup> (Randomized, Concurrent Controlled Trial to Assess the Penumbra System's Safety and

Effectiveness in the Treatment of Acute Stroke), unico trial che ha utilizzato una tecnica di tromboaspirazione anziché stent-retriever, non ha raggiunto l'endpoint primario, (mRS 0-2 a 90 giorni raggiunta nel 38% gruppo endovascolare e nel 30% dei controlli,  $p=0.52$ ).

Sono seguite diverse metanalisi e revisioni sistematiche che hanno confermato l'efficacia del trattamento endovascolare in associazione alla trombolisi, in particolare la HERMES collaboration (Highly Effective Reperfusion evaluated in Multiple Endovascular Stroke Trials)<sup>9</sup>. L'analisi ha coinvolto 1287 pazienti mostrando come la trombectomia meccanica abbia significativamente ridotto la disabilità a 90 giorni rispetto ai controlli (aOR 2.49, IC95% 1.76-3.53;  $p<0.0001$ ). Per quanto riguarda invece i dati di sicurezza del trattamento endovascolare la metanalisi ha mostrato nel gruppo sottoposto a trombectomia meccanica rispetto al gruppo di controllo un tasso di sICH del 4.3% vs 4.4% (aOR 1.07, IC95 0.62-1.84,  $p=0.81$ ), le emorragie PH2 sono state il 5.1% vs 5.3% (aOR 1.04, IC95 0.63-1.72,  $p=0.88$ ), mentre la mortalità a 90 giorni è stata del 15.5% vs 18.9% (aOR 0.73, IC95 0.47-1.13,  $p=0.16$ ).

#### **Bibliografia**

1. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, et al. A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. N Engl J Med. 2015 Jan 1;372(1):11-20.

2. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK et al, for the ESCAPE Trial Investigators. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015 Mar 12;372(11):1019-30.
3. Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ et al, for the EXTEND-IA Investigators. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 2015 Mar 12;372(11):1009-18.
4. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E et al, REVASCAT Trial Investigators. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:2296-2306.
5. Saver JL, Goyal M, Bonafe A et al, SWIFT PRIME Investigators. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:2285-2295.
6. Bracard S, Ducrocq X, Mas JL, et al.; THRACE Investigators. Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2016;15:1138-47.
7. Muir KW, Ford GA, Messow CM, et al.; PISTE Investigators. Endovascular therapy for acute ischaemic stroke: the Pragmatic Ischaemic Stroke Thrombectomy Evaluation (PISTE) randomised, controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;88:38-44.
8. Mocco J, Zaidat OO, von Kummer R, et al.; THERAPY Trial Investigators. Aspiration thrombectomy after

	<p>intravenous alteplase versus intravenous alteplase alone. Stroke 2016;47:2331-8.</p> <p>9. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, Dávalos A, Majoie CB, van der Lugt A, de Miquel MA, Donnan GA, Roos YB, Bonafe A, Jahan R, Diener HC, van den Berg LA, Levy EI, Berkhemer OA, Pereira VM, Rempel J, Millán M, Davis SM, Roy D, Thornton J, Román LS, Ribó M, Beumer D, Stouch B, Brown S, Campbell BC, van Oostenbrugge RJ, Saver JL, Hill MD, Jovin TG; HERMES collaborators. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. Lancet. 2016 Apr 23;387(10029):1723-31.</p>
<p><b>Sintesi 36</b></p> <p>I pochi dati disponibili in letteratura sul trattamento endovascolare entro 6 ore dall'esordio dei sintomi, associato al "miglior trattamento medico" (MTM), che include la trombolisi e.v. quando indicata, in pazienti con occlusione di arteria cerebrale anteriore tratto A1, sono verosimilmente legati al fatto che il tratto A1, essendo un tratto prossimale, viene comunemente incluso nei trattamenti</p>	<p>Nella metanalisi HERMES<sup>1</sup> solo il 2% dei pazienti presentava occlusioni in sedi diverse da ACI, M1 e M2: 11 pazienti nel gruppo endovascolare e 13 nel gruppo di controllo.</p> <p>Non è possibile pertanto trarre conclusioni su pattern occlusivi diversi da questi ed in particolare non vi sono sufficienti dati riguardanti occlusioni della arteria cerebrale anteriore nel tratto A1. La sintomatologia può essere in questi casi anche particolarmente invalidante con presenza di deficit motorio all'arto inferiore controlaterale e pertanto può essere considerato il trattamento endovascolare in tali condizioni.</p> <p>La letteratura è scarsa anche di case series di trattamenti endovascolari di occlusioni di arteria cerebrale anteriore.</p>

In un lavoro di Pfaff e colleghi<sup>2</sup> sono stati analizzati 30 pazienti con occlusione di ACA trattati con trattamento endovascolare, pari

all'8% della casistica di trattamento endovascolari per occlusioni del circolo anteriore, ma riportando solo occlusioni A2 e A3.

Uno e colleghi<sup>3</sup> infine hanno evidenziato in Giappone 9 pazienti trattati con trombectomia meccanica con occlusioni di A2-A3 o A4.

In una recente casistica retrospettiva<sup>4</sup> sul confronto tra aspirazione distale e uso di stentriever distale sono stati inclusi 144 pazienti di cui 26 da occlusione di ACA: 11 occlusioni di A2, 14 di A3 e solo un caso di A1. Questo è verosimilmente legato al fatto che il tratto A1, essendo un tratto prossimale viene comunemente incluso nei trattamenti, mentre più aneddottico è il riportare trattamento di aspirazione o trombectomia con stentriever in occlusioni del tratto A2 e A3.

### **Bibliografia**

1. Goyal M et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. Lancet. 2016;387:1723-31
2. Pfaff J, Herweh C, Pham M, et al. Mechanical thrombectomy of distal occlusions in the anterior cerebral artery: recanalization rates, periprocedural complications, and clinical outcome. AJNR Am J Neuroradiol 2016;37:673-8.

	<p>3. Uno J, Kameda K, Otsuji R et al. Mechanical Thrombectomy for Acute Anterior Cerebral Artery Occlusion. World Neurosurg. 2018 Dec;120:e957-e961.</p> <p>4. Haussen DC, Eby B, Al-Bayati AR, A comparative analysis of 3MAX aspiration versus 3 mm Trevo Retriever for distal occlusion thrombectomy in acute stroke. J Neurointerv Surg. 2019 Jun 26.</p>
<p><b>PICO:</b> in pazienti adulti con ictus da occlusione di grossa arteria di circolo anteriore entro 6 ore dall'esordio dei sintomi, con ASPECTS&lt;6 o core ischemico &gt;70ml, il trattamento endovascolare associato al miglior trattamento medico rispetto al solo MTM migliora l'esito clinico?</p> <p><b>Raccomandazione 33</b></p> <p><b>Raccomandazione per la ricerca</b></p> <p>È raccomandata l'esecuzione di trial clinici che confrontino il trattamento endovascolare in pazienti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria di circolo anteriore entro 6 ore dall'esordio dei sintomi e ASPECTS &lt;6 o core ischemico &gt;70 ml con quelli con ASPECTS &gt;6 o core ischemico &lt;70 ml.</p>	<p>Il disegno dei trial clinici randomizzati non prevedeva l'inclusione di pazienti con ASPECTS&lt;6 o core ischemico &gt;70ml, ma nella revisione della casistica troviamo un piccolo numero di pazienti inclusi con un core ischemico esteso. Sono per esempio 121 i pazienti nella metanalisi HERMES con ASPECTS 0-5 (Goyal M et al. Lancet. 2016;387:1723-31), e sono 126 i pazienti con ASPECTS 0-4 nella specifica metanalisi HERMES sull'argomento<sup>1</sup>.</p> <p>Sono pertanto necessari RCT ad hoc sull'argomento.</p> <p>Nel caso non fosse possibile arruolare in RCT pazienti con presenza di evidenze di ampio core ischemico (ASPECTS &lt;6 o core ischemico &gt;70 mL) può essere preso in considerazione il trattamento endovascolare.</p> <p>In una metanalisi su singolo paziente del gruppo HERMES,<sup>1</sup> è stata valutata efficacia e sicurezza del trattamento endovascolare sulla base dello score ASPECTS. L'endpoint primario era mRS a 90 giorni. L'analisi su 1764 pazienti ha mostrato che la mediana ASPECTS era 8 (7-9) in entrambi i</p>



**Raccomandazione 34**

**Grado GPP**

**Evidenza (4)**

**Molto bassa ⊕**

In pazienti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria di circolo anteriore entro 6 ore dall'esordio dei sintomi e ASPECTS 3-5 o core ischemico >70 ml, qualora non sia possibile l'arruolamento in trial randomizzati, il Gruppo di lavoro suggerisce la possibilità di effettuare il trattamento endovascolare, ma la decisione dovrebbe prendere in considerazione l'età del paziente, lo stato funzionale pre-esistente e il tempo stimato per ottenere la riperfusione.

gruppi. Il 13% dei pazienti aveva genericamente un interessamento >33% del territorio della arteria cerebrale media.

I pazienti con ASPECTS 5-7 erano 617, mentre quelli con ASPECTS 0-4 erano in totale 126. Il trattamento endovascolare si associava a esito favorevole (mRS a 90 giorni) anche in queste due categorie di pazienti

(rispettivamente: acOR 1.58, IC95% 1.19-2.11; acOR 2.15, IC95% 1.06-4.37; p =0.054).

Analizzando i singoli punteggi ASPECTS, la numerosità campionaria documenta come il trattamento endovascolare risulti significativamente associato a un buon outcome dal punteggio ASPECTS=6 in su. Analizzando i punteggi invece suddivisi per ASPECTS 0-2, 3-5, 6-10 emerge come il punteggio 0-2 non si associ a un buon outcome nel trattamento endovascolare (acOR 0.72, IC95% 0.13-6.17) a differenza dei punteggi 3-5 e 6-10. La mRS 0-2 è stata raggiunta nei pazienti ASPECTS 0-4 nel 25% dei soggetti sottopost a trattamento endovascolare vs 14% dei controlli, mentre nello 0% dei pazienti trattati con ASPECTS 0-2 vs 12% dei controlli.

Nei pazienti con ASPECTS 0-4 le sICH erano significamente aumentate (19% vs 5%) nel gruppo con trattamento endovascolare (acOR 3.94, IC95% 0.94-16.49; p =0.025).

In una ulteriore metanalisi e revisione sistematica del gruppo HERMES è stato invece preso in considerazione il core

ischemico evidenziato all'imaging perfusionale (TC perfusione TCP o RM DW)<sup>2</sup>. L'analisi sui medesimi pazienti ha evidenziato come l'incremento del volume del core ischemico si associa a una riduzione dell'indipendenza funzionale (TCP: OR 0.77 IC95% 0.69-0.86] per 10 mL, p=0.29; RM DW: OR 0.87 IC95% 0.81-0.94 per 10 mL, p=0.94). Il core ischemico mediano nei pazienti selezionati con TCP era di 9-10 mL, in quelli selezionati con RM DW era 18-23 mL.

I pazienti selezionati con TCP con core ischemico >70 mL erano 50 (25 per gruppo) e solo 2 pazienti nel gruppo endovascolare hanno avuto mRS0-2 a 90 giorni (2/25, 8%) rispetto allo 0% del gruppo di controllo. Nel gruppo selezionato con RM DW i pazienti con core >70 mL erano 59 (mRS0-2 7/23 pari al 30% nel gruppo endovascolare vs 7/36 pari al 20% nei controlli).

Da una analisi di regressione logistica multivariata nel gruppo di pazienti che raggiungeva una riperfusione >50% (n=186) i fattori predittivi di buon outcome (mRS 0-2) erano l'età (0.81; IC95% 0.69-0.96; p=0.02), NIHSS (0.59; IC95% 0.41-0.87; p=0.008), il tempo dall'imaging alla riperfusione (0.74; IC95% 0.57-0.96; p=0.02).

La decisione pertanto di trattare per via endovascolare pazienti con ampio core ischemico dovrebbe essere limitata a pazienti giovani e con presumibili rapidi tempi di riperfusione.

	<p><b>Bibliografia</b></p> <p>1. Roman LS, Menon BK, Blasco J et al. Imaging features and safety and efficacy of endovascular stroke treatment: a meta-analysis of individual patient-level data. Lancet Neurol. 2018 Oct;17(10):895-904.</p> <p>2. Campbell BCV, Majoie CBLM, Albers GW et al. Penumbra imaging and functional outcome in patients with anterior circulation ischaemic stroke treated with endovascular thrombectomy versus medical therapy: a meta-analysis of individual patient-level data. Lancet Neurol. 2019 Jan;18(1):46-55.</p>
<p><b>Sintesi 37</b></p> <p>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 <math>\geq 6</math> ed in assenza di evidenze di ampio core ischemico (ASPECTS <math>\geq 6</math>), 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</p>	<p>Gli RCT sulla trombectomia 0-6 ore e la relativa metanalisi HERMES hanno incluso pazienti precedentemente autonomi (mRS<math>&lt;2</math>). Non sono pertanto disponibili dati provenienti da RCT su pazienti con disabilità pre-esistente lieve-moderata (mRS 2-3).</p> <p>In una casistica pubblicata nel 2019, sono stati analizzati gli outcome di 136 pazienti con mRS pre stroke 3-4 (81.6% con mRS pre stroke=3 e 18.4% con mRS=4). Lo scopo è stato quello di verificare il ritorno alla mRS pre-stroke anziché considerare buon outcome mRS 0-2.</p> <p>Il gruppo con mRS pre-stroke di 3 ha raggiunto il recupero clinico nel 24% e quello con mRS=4 nel 20.7% (p=0.788) dei casi, ma la mortalità intraospedaliera e a 3 mesi era, anche se non significativamente, più alta nel Gruppo con mRS</p>

<p>cognitiva prima dell'ictus, la prognosi in assenza del trattamento, il sostegno sociale e le preferenze dei pazienti e delle famiglie.</p>	<p>prestroke di 4. L'analisi multivariata ha identificato nel punteggio NIHSS basso (OR 0.92; IC95% 0.85-0.99; p=0.04), ASPECTS alto (OR 1.45; IC95% 1.02-2.16; p=0.049), e TICI 2b-3 (OR 7.11; IC95% 1.73-49.90; p=0.017) i fattori predittivi di buon outcome. In conclusione il lavoro mostra come un buon outcome è meno raggiungibile in pazienti con mRS pre-stroke di 3 e ancor meno di 4 rispetto ai pazienti con mRS pre stroke 0-2.</p> <p>Tuttavia circa il 20% dei pazienti trattati torna alla condizione di disabilità pre-stroke.</p> <p><b>Bibliografia</b></p> <p>1. Seker F, Pfaff J, Schönenberger S et al. Clinical Outcome after Thrombectomy in Patients with Stroke with Premorbid Modified Rankin Scale Scores of 3 and 4: A Cohort Study with 136 Patients. AJNR Am J Neuroradiol. 2019 Feb;40(2):283-286.</p>
<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria di circolo anteriore candidabili sia alla trombolisi e.v. che all'intervento endovascolare, l'attivazione immediata della sala angiografica rispetto alla non attivazione immediata della stessa (ovvero attesa della risposta alla trombolisi e.v. prima</p>	<p>Nella Metanalisi HERMES di Saver et al.<sup>1</sup> sono stati valutati 1287 pazienti dei 5 principali RCT sulla trombectomia meccanica. L'analisi ha mostrato come il risultato clinico sia strettamente correlato ai tempi di riperfusione. L'indipendenza funzionale a 90 giorni con il trattamento endovascolare si riduce significativamente al crescere del tempo tra esordio dei sintomi e inizio del trattamento: cOR a 3 ore 2.79 IC95%, 1.96 - 3.98, absolute risk difference (ARD) per più bassi score di disabilità, 39.2%; cOR a 6 ore, 1.98</p>

<p>di iniziare l'intervento endovascolare) migliora l'esito clinico?</p> <p><b>Raccomandazione 35</b></p> <p><b>Grado Forte a favore</b></p> <p><b>Evidenza (1++)</b></p> <p><b>Elevata ⊕⊕⊕⊕</b></p> <p>In pazienti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria di circolo anteriore candidabili sia alla trombolisi e.v. che all'intervento endovascolare, è raccomandato attivare immediatamente la sala angiografica subito dopo la documentazione neuroradiologica dell'occlusione arteriosa. L'intervento endovascolare non deve ritardare l'inizio della trombolisi e.v. e la trombolisi e.v. non deve ritardare l'intervento endovascolare</p>	<p>IC95%, 1.30 -3.00, ARD, 30.2%; cOR a 8 ore,1.57 IC95% 0.86 - 2.88, ARD, 15.7%. L'andamento correlato al tempo mostra come in quella casistica l'efficacia del trattamento endovascolare permane fino a 7 ore e 18 minuti. Tra i 390 pazienti che hanno raggiunto la ri-perfusione dopo trattamento endovascolare, ogni ora di ritardo si associa a un minor grado di autonomia funzionale: cOR, 0.84 IC95%, 0.76 - 0.93; ARD, -6.7%).</p> <p>Bibliografia::</p> <p>Saver JL, Goyal M, van der Lugt A, Menon BK, et al. HERMES Collaborators. Time to Treatment With Endovascular Thrombectomy and Outcomes From Ischemic Stroke: A Meta-analysis. JAMA. 2016 Sep 27;316(12):1279-88.</p>
<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di M2 entro 6 ore dall'esordio dei sintomi, il trattamento endovascolare associato al miglior trattamento medico (MTM) rispetto al solo MTM migliora l'esito clinico?</p>	<p>La definizione di occlusione prossimale (M1) versus distale (M2 e oltre) della arteria cerebrale media talora può generare discussione in singoli casi. Alla luce delle evidenze sulla trombectomia meccanica queste differenziazioni anatomiche possono avere implicazioni pratiche rilevanti nella selezione dei pazienti. Per esempio la presenza di una bi o triforcazione della ACM, una biforcazione precoce, una grande arteria</p>

<p><b>Raccomandazione 36</b></p> <p><b>Grado Debole a favore</b></p> <p><b>Evidenza (1-)</b></p> <p><b>Bassa ⊕⊕⊕</b></p> <p>Il trattamento endovascolare associato al miglior trattamento medico (MTM), che include la trombolisi e.v., è indicato entro 6 ore dall'esordio dei sintomi in pazienti con occlusione di M2 (in particolare M2 prossimale o M2 dominante) con punteggio mRS pre-ictus &lt;2, punteggio NIHSS ≥ 6, età ≥ 18 anni ed in assenza di evidenze di ampia lesione ischemica (ASPECTS ≥6)</p>	<p>temporale, dominanza o meno dei rami M2, duplicazioni o rami accessori di M1, possono determinare grande variabilità nella gravità clinica, nel parenchima cerebrale coinvolto, nell'approccio tecnico del trattamento.<sup>1</sup></p> <p>Nella metanalisi HERMES la trombectomia meccanica è associata ad un trend verso un buon outcome funzionale anche nel sottogruppo dei pazienti con occlusione di M2 (cOR 1.28, IC95% 0.51–3.21; p di interazione 0.17). Nessun paziente con occlusione di M2 ha sviluppato una sICH dopo trombectomia<sup>2</sup>.</p> <p>Una nuova recente metanalisi del gruppo HERMES<sup>3</sup> ha analizzato in dettaglio i 130 pazienti con occlusione di M2 (M2 prossimale n=116, M2 distale n=14); divisione anteriore n=72, divisione posteriore n=58; M2 dominante n=73, co-dominante n=50, non dominante n=7).</p> <p>Tassi di ricanalizzazione mTICI 2b-3 nei pazienti trattati con trombectomia meccanica sono stati raggiunti nel 59.2%. Il punteggio mRS 0-2 a 90 giorni è stato raggiunto dal 58.2% dei pazienti trattati con trombectomia e dal 39.7% dei controlli (aOR 2.39, IC 95% 1.08 -5.28, p=0.03), con un trend a favore del gruppo trombectomia anche per gli altri outcomes: mRS 0-1 37.3% vs 20.6%, aOR 2.71, IC 95% 0.83-8.83, p=0.10; NIHSS 0-2 a 24h 26.9% vs 8.2%, aOR 3.82, IC 95% 1.22-11.95, p=0.02; sICH 0% vs 7.9% p=0.03).</p> <p>I maggiori vantaggi della trombectomia si sono verificati nel gruppo "M2 prossimale" (n=116, adjusted OR 2.68, 95% CI</p>
--	---

1.13 to 6.37) e in quello “M2 dominante” (n=73, adjusted OR 4.08, 95% CI 1.08 to 15.48). Nessuna emorragia sintomatica (sICH) si è verificata nei pazienti trattati con trombectomia, rispetto a 5 (7.9%) nel gruppo di controllo.

### **Bibliografia**

1. Goyal M, Menon BK, Krings T, Patil S, Qazi E, McTaggart RA, Almekhlafi MA, Jehan R, Saver J, Jayaraman MV. What constitutes the M1 segment of the middle cerebral artery? *J Neurointerv Surg.* 2016 Dec;8(12):1273-1277.
2. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, Dávalos A, Majoie CB, van der Lugt A, de Miquel MA, Donnan GA, Roos YB, Bonafe A, Jahan R, Diener HC, van den Berg LA, Levy EI, Berkhemer OA, Pereira VM, Rempel J, Millán M, Davis SM, Roy D, Thornton J, Román LS, Ribó M, Beumer D, Stouch B, Brown S, Campbell BC, van Oostenbrugge RJ, Saver JL, Hill MD, Jovin TG; HERMES collaborators. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet.* 2016 Apr 23;387(10029):1723-31.
3. Menon BK, Hill MD, Dávalos A, Roos YBWEM, Campbell BCV, Dippel DWJ, Guillemin F, Saver JL, van der Lugt A, Demchuk AM, Muir K, Brown S, Jovin T, Mitchell P, White P, Bracard S, Goyal M. Efficacy of endovascular thrombectomy in patients with M2 segment middle cerebral

	artery occlusions: meta-analysis of data from the HERMES Collaboration. Neurointerv Surg. 2019 Apr 11.
<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di arteria vertebrale, basilare o cerebrale posteriore tratto P1, il trattamento endovascolare entro 6 ore dall'esordio dei sintomi associato al miglior trattamento medico (MTM), rispetto al solo MTM, migliora l'esito clinico?</p> <p><b>Raccomandazione 37</b></p> <p><b>Grado GPP</b></p> <p><b>Evidenza (4)</b></p> <p><b>Molto bassa ⊕</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di arteria vertebrale, basilare o cerebrale posteriore tratto P1, il Gruppo di lavoro suggerisce il trattamento endovascolare entro 6 ore dall'esordio dei sintomi, associato al miglior trattamento medico (MTM) che include la trombolisi endovenosa quando indicata.</p>	<p>Le indicazioni per il trattamento endovascolare nel circolo posteriore rimangono al momento incerte<sup>1</sup>, nonostante la recente conclusione dei 2 studi RCT BEST e BASICS</p> <p>Il trial RCT cinese BEST<sup>2</sup> (Basilar artery occlusion Endovascular intervention versus Standard medical Treatment), aveva il seguente protocollo: età &gt;18 anni, occlusione della arteria basilare documentata dalla angioTC o angioRM o da DSA, entro 8 ore dal tempo di presunta occlusione. L'endpoint primario era la mRS 0-3 a 90 giorni, endpoint secondari mRS 0-2 a 90 giorni, NIHSS a 24h e 5-7 gg. Il trial è stato prematuramente interrotto dopo l'arruolamento di 131 pazienti (sui 344 previsti) a causa di un eccesso di violazioni di protocollo da crossover: 14 di 65 pazienti nel gruppo di controllo (22%) hanno ricevuto anche il trattamento endovascolare, mentre nel braccio interventistico 3 dei 66 pazienti hanno ricevuto solo il best medical treatment.</p> <p>I risultati del trial recentemente pubblicati, hanno mostrato nella analisi intention-to-treat un fallimento nel dimostrare un beneficio del trattamento endovascolare rispetto al gruppo di controllo: mRS0-3 a 90 gg 42% vs 32%, aOR1.74, IC95%0.81-3.74, p=0.23; TIC12b-3 71% vs 64% p=0.83; NIHSS a 5-7 gg 18 (8-27) vs 13 (4-30) p=0.48; sICH 8% vs 0% p=0.06. Dai risultati secondo la analisi prespecificate</p>



volte ad analizzare l'effetto del crossover e quelle "as treated" è emersa una differenza significativamente a favore del trattamento endovascolare: nella analisi per-protocol si evidenzia una mRS 0-3 del 44% vs 25% (aOR 2.90, IC95% 1.20-7.03) mentre in quella "as-treated" del 47% vs 24% (aOR 3.02, IC95% 1.31-7.00). Il dato nelle analisi "per-protocol" e "as-treated" si conferma anche con endpoint la mRS 0-2 a 90 giorni o l'analisi ordinale della mRS a 90 giorni. La mortalità a 3 mesi è risultata simile nei 2 gruppi (33% vs 38%; p=0.54) nonostante il maggior numero di sICH nel gruppo interventistico.

La conduzione dello studio con un così alto numero di crossover nel trattamento unitamente al rifiuto di un terzo dei pazienti elegibili a partecipare (selection bias) rende poco attendibili sia i risultati sia lo studio stesso, lasciando pressochè immutate le incertezze sul trattamento.

Il trial randomizzato BASICS<sup>3,4</sup> ha confrontato il trattamento endovascolare versus il miglior trattamento medico (MTM) che include la trombolisi endovenosa, nei pazienti con occlusione della arteria basilare documentata dalla angioTC o angioRM. Il trattamento endovascolare doveva essere iniziato entro le 6 ore dal momento della presunta occlusione della arteria basilare. Un emendamento del protocollo iniziale ha eliminato qualsiasi limite superiore di età e di NIHSS, oltre a includere anche pazienti in cui la trombolisi endovenosa era

controindicata. L'end-point primario era un outcome favorevole definito come mRS 0-3 a 90 giorni.

Il calcolo del campione, inizialmente di 750 pazienti è stato rivisto mediante emendamento sostanziale contemporaneamente alla variazione dei criteri di inclusione/esclusione dopo i risultati del trial MrClean, indicando il nuovo sample size di 300 pazienti con previsione di mRS 0-3 di 46% nel gruppo TEV+MTM e 30%

Sono stati inclusi 300 pazienti di cui 154 nel braccio endovascolare + MTM e 146 nel braccio MTM, stratificati per centro, trattamento con trombolisi e NIHSS  $\geq$  o  $<$ 20. Il follow-up a 90 giorni è stato raccolto nel 100% dei pazienti. I cross-over sono stati molto limitati (3 nel gruppo endovascolare+MTM e 7 nel gruppo MTM (analisi intention-to-treat, ITT).

I risultati dell'outcome primario hanno evidenziato una mRS 0-3 nel gruppo endovascolare + MTM del 44.2% rispetto al 37.7% del gruppo MTM (aRR 1.18, IC95% 0.92-1.50, ns), risultato con trend a favore del trattamento endovascolare, ma non significativo. La riduzione di rischio assoluto è stata infatti del 6.5% anziché lo stimato 16%.

I dati di sicurezza non hanno mostrato differenze significative per le sICH  $<$ 3 giorni (4.5% vs 0.7%, aRR 6.9, IC95% 0.9-53,  $p=0.06$ ) e per la mortalità (38.3% vs 43.2%, aRR 0.87, IC95% 0.68-1.12,  $p=0.29$ ).

<p><b>Raccomandazione 37 bis</b></p> <p><b>Raccomandazione per la ricerca</b></p> <p>È raccomandata la conduzione di una metanalisi dei trials disponibili (es. BEST, BASICS) e che consideri anche un confronto ‘as treated’ del trattamento endovascolare versus controllo.</p>	<p>Tra gli endpoint secondari non sono emerse differenze significative né per il confronto mRS0-2 (35.1% vs 30.1%, aRR 1.17, IC95% 0.87-1.57) né per la distribuzione della mRS (cOR 1.35, IC95% 0.88-2.88). Nelle analisi di sottogruppo un trend non significativo a favore del trattamento endovascolare si è riscontrato nel gruppo di età <math>\geq 70</math> anni, mentre è risultato significativo nel gruppo con NIHSS<math>\geq 10</math> (p int= 0.02). Non sono emerse differenze nei sottogruppi che avessero eseguito trombolisi &lt;4.5h o &gt;4.5h o senza trombolisi.</p> <p>Il disegno e la conduzione dello studio BASICS sono stati qualitativamente superiori al trial BEST; ciononostante anche lo studio BASICS ha pagato in termini di risultato sull’endpoint primario un underpowerment dovuto alla revisione del campione (da 750 a 300 pazienti), in parte necessario visto il lento arruolamento iniziato nel 2011 e completato solo a dicembre 2019.</p> <p>Le difficoltà di reclutamento dei 2 trials, l’alta percentuale di cross over nel trial BEST, le chiare evidenze della trombectomia nel circolo anteriore, la prognosi della trombosi di basilare non trattata, l’accesso frequente alla trombectomia meccanica nella pratica clinica nella trombosi di basilare renderanno forse difficile avere ulteriori risposte da RCT su questo argomento. Anche se con importanti limitazioni metodologiche sarà forse utile una metanalisi dei 2 trials</p>
---	--

(BASICS e BEST) che consideri anche un confronto “as treated” del trattamento endovascolare vs controlli.

### **Bibliografia**

1. Sparaco M, Ciolli L, et al. Posterior circulation ischemic stroke-a review part II: imaging and acute treatment. *Neurol Sci.* 2019 May 24.
2. Liu X, Dai Q, Ye R et al. Endovascular treatment versus standard medical treatment for vertebrobasilar artery occlusion (BEST): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2020 Feb;19(2):115-122.
3. van der Hoeven EJ, Schonewille WJ, Vos JA, et al. The Basilar Artery International Cooperation study (basics): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2013;14:200.
4. Langezaal LCM, van der Hoeven EJ, Mont’Alverne FJA, et al. BASICS Study Group. Endovascular Therapy for Stroke Due to Basilar-Artery Occlusion. *N Engl J Med.* 2021 May 20;384(20):1910-1920. doi: 10.1056/NEJMoa2030297.

<p><b>Sintesi 38</b></p> <p>Dati provenienti da studi di coorte mostrano un potenziale beneficio del trattamento endovascolare in presenza di occlusione di arteria basilare oltre le 6 ore dall'esordio dei sintomi e in assenza di ampio core ischemico a livello del tronco-encefalo e cervelletto, documentata con pc-ASPECTS (posterior-circulation Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score), RM encefalo (DWI-FLAIR o DWI-PWI) o TC perfusionale (CTP).</p>	<p>Non sono presenti dati di letteratura relativamente a studi randomizzati sul trattamento endovascolare della occlusione della arteria basilare oltre le 6 ore dall'esordio dei sintomi.</p> <p>Dai dati del registro francese ETIS<sup>1</sup> (Endovascular Treatment in Ischemic Stroke) emerge come dei 95 pazienti arruolati il 40% avesse un buon outcome (mRS0-2) e i decessi fossero il 31.6% e, tra questi, dei 61 pazienti con studio RM pre trattamento i pazienti con DWI con pc-ASPECTS &gt;8 avevano un miglior esito clinico rispetto a quelli con pc-ASPECTS &lt;8 (53.6% vs 39.4%).</p> <p>Lo studio multicentrico BATMAN (Basilar Artery Treatment and Management)<sup>2</sup> ha analizzato alla angioTC il BATMAN score (Basilar Artery on Computed Tomography Angiography) che valuta i circoli collaterali e il carico trombotico e il PC-CS score (Posterior Circulation Collateral) che valuta collaterali. Questi score sono stati correlati con l'outcome clinico (buon outcome definito come mRS 0-3 a 90 gg) e la ricanalizzazione (TICI 2b-3). 172 pazienti con occlusione di basilare trattati con trattamento endovascolare (124 con trombectomia) sono stati inclusi. Nei pazienti ricanalizzati il 63% di quelli con BATMAN score favorevole e il 51% di quelli con PC-CS favorevole raggiungevano buon outcome.</p>

La ricanalizzazione si associa a buon outcome nei pazienti con BATMAN score favorevole (OR 15.8; IC95% 1.4-175; P=0.02) o PC-CS favorevole (OR 9.4; IC95%, 1.4-64; P=0.02). La ricanalizzazione precoce (time-to-treatment  $\leq$ 6 ore) ma non quella tardiva ( $>$ 6 ore) si associava a buon outcome nei pazienti con BATMAN score sfavorevole (35%, OR 15; IC95% 1.9-124; P=0.01) o PC-CS sfavorevole (36%, OR 5.5; IC95% 1.4-21; P=0.01). In conclusione la ricanalizzazione tardiva ( $>$ 6 ore dall'esordio) si associa a buon outcome solo in caso di occlusione della arteria basilare con buoni collaterali e ridotto carico trombotico.

#### **Bibliografia**

1. Guillaume M, Lapergue B, Gory B, Labreuche J, Consoli A, Mione G, Humbertjean L, Lacour JC, Mazighi M, Piotin M, Blanc R, Richard S; Endovascular Treatment in Ischemic Stroke (ETIS) Investigators. Rapid Successful Reperfusion of Basilar Artery Occlusion Strokes With Pretreatment Diffusion-Weighted Imaging Posterior-Circulation ASPECTS  $\leq$ 8 Is Associated With Good Outcome. *J Am Heart Assoc.* 2019 May 21;8(10):e010962.
2. Alemseged F, Van der Hoeven E, Di Giuliano F, Shah D, Sallustio F, Arba F, Kleinig TJ, Bush S, Dowling RJ, Yan B, Sharma G, Limbucci N, Floris R, Donnan GA, Puetz V, Diomedi M, Parsons MW, Mitchell PJ, Davis SM, Yassi N, Schonewille WJ, Campbell BCV; Basilar Artery Treatment and Management (BATMAN) Collaboration. Response to

	<p>Late-Window Endovascular Revascularization Is Associated With Collateral Status in Basilar Artery Occlusion. Stroke. 2019 May 16.</p>
<p><b>Sintesi 39</b></p> <p>Pazienti con ictus da occlusione di rami arteriosi distali possono trarre giovamento dal ricorso ad agenti trombolitici per via intra-arteriosa.</p>	<p>Una survey effettuata negli USA dalla Society of Vascular and Interventional Neurology (1), cui hanno risposto 104 iscritti dei quali il 76.9% neurologi interventisti e l'80.8% con 5 o più anni di esperienza interventistica, riporta che farmaci trombolitici intra-arteriosi erano usati dal 60.6% dei partecipanti. La dose di r-TPA più frequentemente usata per via intra-arteriosa era 3-10mg, con una velocità di infusione di 1mg/min (56.6% dei partecipanti). La trombolisi intra-arteriosa era utilizzata come approccio primario in caso di occlusion distali (M3/4, A2, P2, etc) (41.5% dei partecipanti), come trattamento rescue dopo trombectomia non efficace (35.9%) o non soddisfacente per embolizzazione distale (64.2%) o in un nuovo territorio arterioso (52.8%). Solo il 12.9% dei partecipanti riteneva che non ci fosse alcun ruolo per la trombolisi intra-arteriosa.</p> <p><b>Bibliografia</b></p> <p>1. Castonguay AC, Jumaa MA, Zaidat OO, Haussen DC, Jadhav A, Salahuddin H, Zaidi SF. Insights into intra-arterial thrombolysis in the modern era of mechanical thrombectomy. Front. Neurol. 2019 10:1195. doi:10.3389/fneur.2019.01195.</p>

<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria di circolo anteriore fra 6 e 24 ore dall'ultima volta in cui sono stati visti/sentiti in benessere, il trattamento endovascolare associato al miglior trattamento medico (MTM) rispetto al solo MTM, migliora l'esito clinico?</p> <p><b>Raccomandazione 38</b></p> <p><b>Grado Forte a favore</b></p> <p><b>Evidenza (1+)</b></p> <p><b>Elevata ⊕⊕⊕⊕</b></p> <p>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</p>	<p>Il trial DAWN (DWI or CTP Assessment with Clinical Mismatch in the Triage of Wake-Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention with Trevo) <sup>1</sup> ha randomizzato a trombectomia meccanica con device Trevo o trattamento standard pazienti con occlusione della carotide interna intracranica o del tratto prossimale dell'arteria cerebrale media, noti in condizione di normalità nelle precedenti 6-24 ore. I pazienti sono stati randomizzati in base alle seguenti variabili:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- gruppo A: età <math>\geq 80</math> anni con punteggio NIHSS <math>\geq 10</math> e volume infartuale <math>&lt; 21</math> ml</li> <li>- gruppo B: età <math>&lt; 80</math> anni con punteggio NIHSS <math>\geq 10</math> e volume infartuale <math>&lt; 31</math> ml</li> <li>- gruppo C: età <math>&lt; 80</math> anni con punteggio NIHSS <math>\geq 20</math> e volume infartuale fra 31 e 51</li> </ul> <p>Il volume infartuale è stato valutato con risonanza magnetica con sequenze in diffusione (RM DW) o con TC di perfusione (TCP) ed è stato calcolato con un software automatico (RAPID, iSchemaView). Altri criteri di inclusione erano: età <math>\geq 18</math> anni, mRS pre-ictus 0-1, assenza di emorragia intracranica alla TC o RM, infarto di estensione non superiore ad 1/3 del territorio dell'arteria cerebrale media.</p> <p>La prima misura di esito primaria è stata la scala di Rankin "utility-weighted" a 90 giorni. Questa si ottiene pesando il</p>
--	---



**Sintesi 40**

I criteri di selezione dei pazienti arruolati nei trial DEFUSE 3 e DAWN sono i seguenti:

DEFUSE-3: RM DW/PW o TCP

- 6-16 ore dall'ultima volta visti/sentiti in benessere
- età  $\leq 90$  anni
- NIHSS  $\geq 6$
- presenza di core infartuale  $< 70$  ml, area di penombra  $\geq 15$  ml, rapporto volumetrico fra area di ipoperfusione e area infartuale  $\geq 1.8$

DAWN: RM DW o TCP (solo core)

- 6-24 ore dall'ultima volta visti/sentiti in benessere
- età  $\geq 80$  anni, punteggio NIHSS  $\geq 10$  e volume infartuale  $< 21$  ml
- età  $< 80$  anni, punteggio NIHSS  $\geq 10$  e volume infartuale  $< 31$  ml
- età  $< 80$  anni, punteggio NIHSS  $\geq 20$  e volume infartuale fra 31 e 51 ml

punteggio della scala di Rankin in accordo con valori medi calcolati da studi centrati sul paziente e centrati sul clinico. In questo modo, i punteggi da 0 a 6 della scala di Rankin ricevono rispettivamente i seguenti pesi: 10.0, 9.1, 7.6, 6.5, 3.3, 0, e 0. Ne deriva un punteggio che va da 0 (morte) a 10 (nessun sintomo o nessuna disabilità). Le differenze aggiustate in questo punteggio sono state stimate utilizzando il modello lineare generale Bayesiano con aggiustamento in funzione del volume infartuale. La probabilità posteriore Bayesiana di eterogeneità è la probabilità di un'interazione fra il sottogruppo ed il beneficio del trattamento; una probabilità superiore a 0.975 o inferiore a 0.025 indica un'interazione statisticamente significativa. La seconda misura di esito primaria è stata la percentuale di pazienti con punteggio Rankin 0-2 (indipendenza funzionale) a 90 giorni.

Il trial è stato interrotto precocemente, dopo l'arruolamento dei 206 pazienti dei 500 previsti (107 gruppo trombectomia, 99 controlli), per efficacia ad una analisi ad interim programmata, che ha evidenziato il raggiungimento dell'endpoint primario con punteggio medio alla scala di Rankin "utility-weighted" a 3 mesi di 5.5 nel gruppo trombectomia e 3.4 nel gruppo controllo (differenza aggiustata [analisi Bayesiana], 2.0 punti; intervallo credibile 95%, 1.1 - 3.0; probabilità posteriore di superiorità,  $>0.999$ ).

Il 63% dei pazienti trattati per via endovascolare aveva avuto un ictus al risveglio, il 27% un ictus in assenza di testimoni e

il 10% dei pazienti aveva avuto un evento con ora d'esordio nota. L'indipendenza funzionale (mRS0-2 a 90 gg) è stata raggiunta dal 49% dei pazienti del gruppo trombectomia e dal 13% dei pazienti del gruppo controllo (differenza aggiustata 33%; intervallo credibile 95% 24 - 44). In particolare la mRS0-2 a 3 mesi nella finestra 6-12 ore era di 55.1% versus 20%,  $p < 0.001$  e nella finestra 12-24 ore di 43.1% versus 7.4%,  $p < 0.001$ ).

L'analisi della prima misura di esito primaria nei sottogruppi, ha evidenziato una consistenza del risultato a favore della trombectomia in tutti e tre i gruppi definiti alla randomizzazione.

L'incidenza di emorragia intracranica sintomatica è stata rispettivamente del 6% e 3% ( $p = 0.50$ ), e quella della mortalità a 90 giorni del 19% e 18% ( $p = 1.00$ ).

Una recente sottoanalisi del DAWN<sup>2</sup> ha analizzato il beneficio del trattamento endovascolare nei sottogruppi "al risveglio", non databile o databile tardivo. L'endpoint primario (mRS 0-2) è stato valutato su tutti i 206 pazienti del trial. Gli ictus al risveglio erano il 55.3%, ( $n=114$ ), esordio tardivo il 12.1% ( $n=25$ ), e non databile il 32.5% ( $n=67$ ), con tempo mediano dall'ultima volta visto in benessere alla randomizzazione rispettivamente di  $13.4 \pm 3.7$ ,  $10.0 \pm 3.7$ ,  $14.1 \pm 4.9$  ore. La mRS 0-2 a 90 giorni e le sICH nel gruppo trattamento endovascolare non differivano nei sottogruppi ( $P=0.79$  e

P=0.40). Il beneficio del trattamento endovascolare rispetto al MTM si manteneva nei 3 sottogruppi:

- risvegli: 49.3% versus 10.6%
- esordio databile tardive: 63.6% versus 21.4%,
- non databile: 41.4% versus 13.2%

Il trial DEFUSE 3 (Endovascular Therapy Following Imaging Evaluation for Ischemic Stroke)<sup>3</sup> ha randomizzato a trombectomia meccanica (con qualunque device approvato negli USA) più terapia standard versus terapia standard, pazienti con ictus ischemico acuto fra 6 e 16 ore dall'ultima osservazione in buona salute. Criteri di inclusione principali erano un'occlusione dell'arteria cerebrale media prossimale o dell'arteria carotide interna, un volume iniziale dell'infarto inferiore a 70 ml e un rapporto volumetrico fra core ischemico e area di ipoperfusione uguale o superiore a 1.8. Core ischemico e area ipoperfusa sono stati valutati con TCP o con RM DW/PW e calcolati con un software automatico (RAPID, iSchemaView).

Anche questo trial è stato interrotto prematuramente dopo l'arruolamento di 182 dei 476 pazienti previsti, per il raggiungimento dell'end-point di efficacia ad una analisi ad interim (92 nel gruppo endovascolare, 90 nel gruppo controllo), eseguita in seguito alla pubblicazione dello studio DAWN,

Il 53% dei pazienti trattati per via endovascolare aveva avuto un ictus al risveglio, il 13% un ictus in assenza di testimoni ed il 34% dei pazienti aveva avuto un evento con ora d'esordio nota.

La trombectomia è risultata associata ad esito favorevole considerando la mediana di mRS a 90 giorni (OR 2.77; IC95% 1.63-4.70,  $P < 0.001$ ) all'analisi ordinale; inoltre il 45% dei pazienti del gruppo endovascolare ha raggiunto una mRS 0-2 contro il 17% dei pazienti del gruppo standard (OR 2.77; IC95% 1.60-4.48,  $P < 0.001$ ).

La mortalità a 90 giorni è stata del 14% nel gruppo endovascolare e del 26% nel gruppo standard ( $p = 0.05$ ), mentre non si è registrata una differenza significativa nell'incidenza di sanguinamento secondario sintomatico (rispettivamente 7% e 4%,  $p = 0.75$ ) o di eventi avversi gravi (rispettivamente, 43% e 53%,  $p = 0.18$ ).

L'analisi dei sottogruppi, per quanto di potere statistico limitato a causa dell'interruzione anticipata del trial, ha evidenziato una consistenza dell'effetto favorevole della trombectomia, in termini di mRS 0-2 a 90 giorni, in tutti i sottogruppi ed in particolare nei pazienti con ora di esordio sintomi nota e non nota, trattati fra 9 e 12 ore e oltre 12 ore dall'esordio sintomi. Infine, il risultato favorevole alla trombectomia si è confermato nei pazienti che non sarebbero stati eleggibili nel trial DAWN (OR 2.36; 95% I.C. 1.20-4.63).

La recente metanalisi per dati individuali AURORA (Analysis Of Pooled Data From Randomized Studies Of Thrombectomy More Than 6 Hours After Last Known Well) ha incluso 505 pazienti dai seguenti trial: DAWN (n=206), DEFUSE 3 (n=182), ESCAPE (n=49), RESILIENT (n=26), POSITIVE (n=21), REVASCAT (n=21). La trombectomia si è confermata nella metanalisi associata ad esito favorevole considerando l'endpoint primario, valutato come analisi ordinale della mRS a 90 giorni: cOR 2.42, IC95% 1.76-3.33; p<0.0001. Analogamente il trattamento endovascolare si è dimostrato efficace anche valutando come endpoint sia la mRS 0-2 a 90 gg (45.9% vs 19.3%, cOR 2.99, IC95% 1.70-5.25, p<0.0001) che NIHSS 0-2 a 24h (15.6% vs 4.3%, cOR 4.15, IC95% 2.03-8.51, p<0.0001). Non sono emerse differenze significative per mortalità (16.5% vs 19.3%, cOR 0.83, IC95% 0.52-1.31, p=0.42) e per sICH (5.3% vs 3.3%, cOR 1.60, IC95% 0.66-3.90, p=0.30).

#### **Bibliografia**

1. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. N Engl J Med 2018;378:11-21.
2. Jadhav AP, Aghaebrahim A, Jankowitz BT et al. Benefit of Endovascular Thrombectomy by Mode of Onset: Secondary

	<p>Analysis of the DAWN Trial. Stroke. 2019 Nov;50(11):3141-3146.</p> <p>3. Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. N Engl J Med 2018;378:708-18.</p> <p>4. Jovin TG, Nogueira RG, Lansberg MG, et al. Thrombectomy for anterior circulation stroke beyond 6 h from time last known well (AURORA): a systematic review and individual patient data meta-analysis. Lancet. 2022 Jan 15;399(10321):249-258.</p>
<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria, la selezione per il trattamento endovascolare basata su un limite superiore di gravità clinica secondo la scala NIHSS rispetto a nessun limite superiore di gravità migliora l'esito clinico?</p> <p><b>Raccomandazione 39</b></p> <p><b>Grado Forte contro</b></p> <p><b>Evidenza (1++)</b></p> <p><b>Elevata ⊕⊕⊕⊕</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria, in caso di trattamento endovascolare non è</p>	<p>In tutti i trial (1-7) sulla TM, con inclusione di pazienti entro le 6 ore, sono stati arruolati pazienti con punteggio NIHSS basale elevato. Solo i trial SWIFT PRIME (5) e THRACE (6) hanno posto limiti, escludendo pazienti con punteggio NIHSS basale, rispettivamente &gt; 30 e &gt; 25. Nei 5 trial compresi nella metanalisi HERMES (8), che ha raccolto i dati di 1278 pazienti, non sono state evidenziate significative differenze nel sottogruppo di pazienti con NIHSS &gt; 20 (N=321) rispetto agli altri gruppi di pazienti, evidenziando che anche in questi pazienti si mantiene l'efficacia della trombectomia rispetto al miglior trattamento medico (MTM) (OR 2.52, 95% CI: 1.40-4.54) e per indipendenza funzionale (mRS 0-2) a 90 giorni (OR 1.80, 95% CI: 1.09-2.96). Ci sono scarsi dati sul sottogruppo di pazienti con NIHSS &gt;25. E' emerso un effetto favorevole del trattamento endovascolare rispetto al MTM anche nei pazienti con elevata gravità clinica oltre le 6 ore nel</p>

raccomandato porre un limite superiore di gravità clinica secondo la scala NIHSS.

trial DEFUSE 3 (effetto sulla mRS 0-2 a 90 giorni per NIHSS <13, 13-18, >18: p interaction = 0.20) (9) e nel trial DAWN (effetto sulla utility-weighted modified Rankin Scale a 90 giorni: adjusted difference 2.4, credible interval 95% 1.0-3.7 per NIHSS 10-17 vs adjusted difference 1.8, credible interval 95% 0.6-3.1 per NIHSS >17; eterogeneità =0.71) (10).

### **Bibliografia**

1. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, et al; MR CLEAN Investigators. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015 Jan 1;372(1):11-20. doi: 10.1056/NEJMoa1411587. Epub 2014 Dec 17
2. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, et al; ESCAPE Trial Investigators. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015 Mar 12;372(11):1019-30. doi: 10.1056/NEJMoa1414905. Epub 2015 Feb 11
3. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, Yan B, Dowling RJ, et al; EXTEND-IA Investigators. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med.* 2015 Mar 12;372(11):1009-18. doi: 10.1056/NEJMoa1414792. Epub 2015 Feb 11

4. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al; REVASCAT Trial Investigators. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015 Jun 11;372(24):2296-306. doi: 10.1056/NEJMoa1503780. Epub 2015 Apr 17
5. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, et al; SWIFT PRIME Investigators. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med.* 2015 Jun 11;372(24):2285-95. doi: 10.1056/NEJMoa1415061. Epub 2015 Apr 17
6. Bracard S, Ducrocq X, Mas JL, Soudant M, Oppenheim C, Moulin T, Guillemin F; THRACE investigators. Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2016 Oct;15(11):1138-47. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30177-6. Epub 2016 Aug 23
7. Muir KW, Ford GA, Messow CM, Ford I, Murray A, Clifton A, Brown MM, Madigan J, Lenthall R, Robertson F, Dixit A, Cloud GC, Wardlaw J, Freeman J, White P; PISTE Investigators. Endovascular therapy for acute ischaemic stroke: the Pragmatic Ischaemic\_Stroke Thrombectomy Evaluation (PISTE) randomised, controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017 Jan;88(1):38-44. doi: 10.1136/jnnp-2016-314117. Epub 2016 Oct 18
8. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, Dávalos A, Majoie CB, van der Lugt A, de Miquel MA, Donnan GA, Roos YB, Bonafe A, Jahan R,



Diener HC, van den Berg LA, Levy EI, Berkhemer OA, Pereira VM, Rempel J, Millán M, Davis SM, Roy D, Thornton J, Román LS, Ribó M, Beumer D, Stouch B, Brown S, Campbell BC, van Oostenbrugge RJ, Saver JL, Hill MD, Jovin TG; HERMES collaborators. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016;387:1723-31.

9. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, McTaggart R, Torbey MT, Kim-Tenser M, Leslie-Mazwi T, Sarraj A, Kasner SE, Ansari SA, Yeatts SD, Hamilton S, Mylnash M, Heit JJ, Zaharchuk G, Kim S, Carrozzella J, Palesch YY, Demchuk AM, Bammer R, Lavori PW, Broderick JP, Lansberg MG; on behalf of the DEFUSE 3 Investigators. Thrombectomy for stroke with perfusion imaging selection at 6-16 hours. *N Engl J Med* 2018; 378: 708-71.

10. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, Yavagal DR, Ribo M, Cognard C, Hanel RA, Sila CA, Hassan AE, Millan M, Levy EI, Mitchell P, Chen M, English JD, Shah QA, Silver FL, Pereira VM, Mehta BP, Baxter BW, Abraham MG, Cardona P, Veznedaroglu E, Hellinger FR, Feng L, Kirmani JF, Lopes DK, Jankowitz BT, Frankel MR, Costalat V, Vora NA, Yoo AJ, Malik AM, Furlan AJ, Rubiera M, Aghaebrahim A, Olivot JM, Tekle WG, Shields R, Graves T, Lewis RJ, Smith WS, Liebeskind DS, Saver JL, Jovin TG DAWN Trial Investigators.

	Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. N Engl J Med 2018; 378: 11-21
<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria, la selezione per il trattamento endovascolare basata su un limite inferiore di gravità clinica secondo la scala NIHSS rispetto a nessun limite inferiore di gravità migliora l'esito clinico?</p> <p><b>Raccomandazione 40</b></p> <p><b>Raccomandazione per Ricerca</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria del circolo anteriore e deficit lieve (NIHSS <math>\leq 5</math>), è raccomandata l'inclusione in RCT sul trattamento endovascolare.</p> <p><b>Raccomandazione 41</b></p> <p><b>Grado GPP</b></p> <p><b>Evidenza (4)</b></p> <p><b>Molto bassa ⊕</b></p>	<p>Più articolata è l'analisi dei pazienti con NIHSS basso, e in particolare con punteggio <math>&lt; 6</math>. A dispetto della minore gravità del quadro clinico d'esordio, i risultati ottenuti con la trombolisi intravenosa hanno portato ad una maggior considerazione anche di questa tipologia di pazienti che spesso rischia di essere gestita con tempistiche diverse (1).</p> <p>Solo 2 dei RCT entro le 6 ore dall'esordio dei sintomi hanno valutato quadri clinici con punteggio NIHSS basale molto basso: il trial MrCLEAN (2) ha considerato pazienti con punteggio NIHSS fino a 2 ed il trial EXTEND-IA (3) ha randomizzato pazienti con qualunque punteggio NIHSS purché avessero indicazione a trombolisi endovenosa. Dei 1916 pazienti compresi negli attuali 9 RCT, solo 14 (0.7%) avevano un quadro clinico con punteggio NIHSS <math>&lt; 5</math>. Nessun paziente con punteggio NIHSS basso è presente nei 4 studi oltre le 6 ore (DAWN, DEFUSE-3, ESCAPE, REVASCAT).</p> <p>Non si hanno quindi dati da trial randomizzati controllati su questa tipologia di pazienti.</p> <p>Lo studio Minor (4) ha analizzato i dati dal registro MrCLEAN, identificando un sottogruppo di 71 pazienti con NIHSS inferiore o uguale a 5 e li ha confrontati con 1221 pazienti con NIHSS superiore. L'NIHSS mediano era di 4 (range 2-5; IQR 3-5). La TM è stata eseguita in 54/71 pazienti e in 35 (65%) è stata ottenuta rivascolarizzazione TICI 2b-3.</p>

<p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria del circolo anteriore e NIHSS<math>\leq</math>5, in attesa dei risultati di RCT, il gruppo di lavoro suggerisce il trattamento endovascolare associato al miglior trattamento medico (MTM), che include la trombolisi e.v. quando indicata, in caso di:</p> <p>a. deficit disabilitante in grado di modificare la qualità di vita (afasia, emianopsia, deficit motorio);</p> <p>b. peggioramento dopo trombolisi non dovuto a trasformazione emorragica secondaria.</p>	<p>In 13 dei 71 pazienti (18%) non era rilevabile un vaso occluso alla DSA. Nei pazienti con NIHSS &gt; 5 la rivascolarizzazione TICI 2b-3 è stata ottenuta in 627 casi (59%). Nel gruppo di pazienti con NIHSS basso è stata riportata mRS 0-1 nel 47% e mRS 0-2 nel 75% dei 60 pazienti analizzati al follow up, rispetto rispettivamente al 20% e 40% del gruppo di 1119 pazienti con NIHSS &gt; 5 (mRS 0-2 aOR 3.89, 95% CI: 2.07-7.33). Emorragia cerebrale sintomatica è stata osservata in 3 (4%) dei 71 pazienti, di cui 1 in corso d'intervento. In 5 pazienti (7%) è stato osservato peggioramento del quadro neurologico (aOR 0.76, 95% CI: 0.23-2.52). Nel follow up a 3 mesi, 4 pazienti (6%) sono deceduti, di cui 1 per emorragia cerebrale (aOR 0.24, 95% CI: 0.08-0.68). Lo studio ha quindi evidenziato efficacia della TM anche nei pazienti con basso NIHSS, pur a fronte delle evidenti limitazioni legate al ridotto numero di pazienti studiati e all'assenza di un gruppo di controllo. Come indicato anche dagli autori, questi dati però incoraggiano uno studio clinico randomizzato specifico.</p> <p>Anche studi osservazionali hanno evidenziato un vantaggio della TM su questa tipologia di pazienti, rispetto al miglior trattamento medico (MTM), di norma rappresentato da trombolisi e.v.</p> <p>Dargazanli et al. (5-6) hanno pubblicato i dati di uno studio retrospettivo di 4 registri francesi (registro ETIS). I criteri d'inclusione prevedevano il riconoscimento di una occlusione di grosso vaso e un punteggio NIHSS basale &lt; 8. I pazienti sono stati divisi in due sottogruppi, 170 trattati con TM e</p>
---	---

MTM e 131 trattati con MTM come prima opzione, salvo successivo peggioramento del quadro clinico per cui venivano indirizzati a TM. Il 64.5% dei pazienti osservati ha dimostrato un esito clinico eccellente con punteggio mRS 0-1 a 3 mesi, senza differenze nei 2 sottogruppi (OR non aggiustato: 1.15, 95% CI: 0.72-1.86); analogo risultato è stato ottenuto confrontando il punteggio mRS 0-2. Diversamente è stata osservata una differenza nei due gruppi per i pazienti con mRS 0, in cui i pazienti trattati con TM hanno avuto un risultato clinico migliore rispetto al MTM (rispettivamente 39.4% vs 27.5%; OR non aggiustato, 1.72; 95% CI, 1.05-2.81; p=0.031); questo dato è però rimasto statisticamente significativo solo nell'analisi propensity-score (aOR, 1.79; 95% CI, 1.02-3.14; p=0.043). Nell'analisi dei decessi non è stata osservata alcuna differenza nei due gruppi di pazienti (TM 4,7 vs MTM 5.3%; uOR, 0.88; CI 95%, 0.31-2.48; p=0.80).

Valutando i soli pazienti con punteggio NIHSS basale < 6 (7), il 38.9% di quelli sottoposti a TM ha raggiunto un punteggio mRS 0 a 3 mesi contro il 33.7% di quelli sottoposti a MTM (propensity score aOR, 1.89; 95% CI, 0.91-3.92; p= 0.09).

L'incidenza di qualunque tipo di emorragia cerebrale è stata maggiore nel gruppo TM (15.9%) rispetto a MTM (4.4%) (propensity score aOR, 2,01; 95% CI, 0.58-6.94; p=0.27), senza determinare nessuna differenza nella mortalità (4.4% nei due gruppi).

Appare importante rilevare che il 18.3% dei MTM sono poi passati a TM per deterioramento clinico e peggioramento dell'NIHSS.

In uno studio (6) su 5312 pazienti con NIHSS  $\leq 5$  un'analisi di sottogruppo ha identificato 88 pazienti (1.7%) con occlusione di ICA o MCA, di cui 47 non sottoposti ad alcun trattamento e 41 sottoposti a trombolisi e/o trombectomia. È stata osservata una ricanalizzazione nel 78.9% dei casi nel gruppo trattati rispetto al 10.5% del gruppo nessun trattamento ( $p < 0.001$ ). Un deterioramento clinico con aumento di almeno 1 punto di NIHSS è stato riportato a 24 ore nel 22.7% del gruppo nessun trattamento vs il 10.3% nel gruppo trattati ( $p = 0.002$ ), alla dimissione nel 33.3% vs 12.5% ( $p = 0.015$ ) e a 3 mesi nel 41.4% vs 15% ( $p < 0.001$ ).

Il registro BEYOND-SWIFT (7) ha analizzato 2046 pazienti con occlusione di grosso vaso, di cui 1820 con occlusione del circolo anteriore. Lo studio ha selezionato 193 pazienti (11,9%) con punteggio NIHSS basale  $< 8$  (mediana 5, IQR 4-6). L'esito di questo sottogruppo è stato migliore rispetto a quello dei pazienti con NIHSS  $> 8$  (mRS 0-1 a 3 mesi 45.1% vs 25.6%  $p < 0.001$ ; mortalità 16.1% vs 24.9%  $p < 0.007$ ). Tra i pazienti con NIHSS  $< 8$ , 161 hanno ottenuto una ricanalizzazione efficace (TICI 2b/3), mentre 32 hanno ottenuto ricanalizzazione inefficace (TICI 0-2a) con mRS 0-1 a 3 mesi del 49.7% vs 21.9% (OR 3.217, 95% CI 1.174-8.816,  $p = 0.023$ ) e con mRS 0-2 a 3 del 71.4% vs 37.5% (OR 2.995, 95% CI 1.140-7.868;  $p = 0.026$ ). Questa differenza tra

ricanalizzazione efficace (TICI 2b/3) e ricanalizzazione inefficace (TICI 0-2a) si è dimostrata tangibile anche nei pazienti con NIHSS <6 (n=103): mRS 0-1 a 3 mesi (OR 4.878, 95% CI 1.196-19.889; p=0.027). Il tasso di complicanze procedurali osservate nel gruppo con punteggio NIHSS <8 (11.4%) è risultato analogo a quello dei pazienti più gravi (12.6%) e paragonabile a quello della recente metanalisi (8). L'insorgenza di una complicanza non si è quindi rivelata un fattore indipendente di peggior outcome, suggerendo che la possibilità di buon esito, legato ad una migliore rivascolarizzazione (TICI 2b-3: 83.4%), è superiore all'eventuale possibilità di un evento avverso. Inoltre, nei pazienti con NIHSS <8 il peggioramento neurologico non dovuto ad emorragia cerebrale è stato osservato nel 9.9% dei pazienti TICI 2b-3 e nel 38.1% dei pazienti TICI 0-2a (p=0.002), ribadendo che l'ottimale rivascolarizzazione è un efficace predittore di buon outcome anche nei bassi punteggi NIHSS.

Uno studio multicentrico retrospettivo (9) condotto su 214 pazienti con NIHSS <6 dal 2012 al 2017, di cui 124 sottoposti a TM e 90 a MTM (32.2% hanno ricevuto tPA e.v.), non ha evidenziato un miglioramento clinico (NIHSS) e funzionale (mRS) nei pazienti trattati con TM indipendentemente dalla sede dell'occlusione (mRS 0-1: TM 55.7% vs MTM 54.4%; aOR, 1.3; 95% CI, 0.64-2.64; p=0.47). I risultati sono stati analoghi per mRS 0-2 (TM 63.3% vs MTM 67.8%; aOR 0.9; 95% CI, 0.43-1.88; p=0.77). È stato osservato un incremento

delle emorragie sintomatiche nei pazienti sottoposti a TM (5.8% vs 0%; p=0.02). Un trend a favore della TM è stato osservato soltanto nei casi di occlusione prossimale (n=122), in cui il punteggio mRS 0-1 è stato osservato nel 53.1% rispetto a 30.2% dei pazienti nel gruppo MTM (aOR 2.68, 95% CI 0.98-7.32; p=0.05).

Questo studio introduce un ulteriore parametro importante nella valutazione dei bassi gradi, ovvero la sede dell'occlusione.

Alla luce di quanto descritto appare raccomandabile includere pazienti con NIHSS  $\leq 5$  in uno specifico RCT con numeri maggiori, confrontando i risultati della TM associata al MTM con il MTM medico da solo e stratificando i dati sulla base della sede dell'occlusione.

Alcuni studi RCT sono attualmente in corso sull'argomento:

- ENDO-LOW (criteri di inclusione: NIHSS 0-5, occlusioni ICA, M1, M2, ASPECTS $\geq$ 6)
- In EXTREMIS/MOSTE (MinOr Stroke Therapy Evaluation)
- TRIMIS (pilot study, NIHSS 0-5, occlusion ICA, M1, M2, A1, V4, basilare, P1)
- TEMPO-2: TNK vs standard of care for minor stroke with proven occlusion.

#### **Bibliografia**

1. Laurencin C, Philippeau F, Blanc-Lasserre K, Vallet AE, Cakmak S, Mechtouff L, et al. Thrombolysis for acute minor stroke: outcome and barriers to management. Results from the RESUVAL stroke network. *Cerebrovasc Dis.* 2015;40:3-9. doi: 10.1159/000381866.
2. Mulder MJHL, Jansen IGH, Goldhoorn RB, Venema E; et al. MR CLEAN Registry Investigators. Time to Endovascular Treatment and Outcome in Acute Ischemic Stroke: MRCLEAN Registry Results. *Circulation.* 2018 Jul 17;138(3):232-240. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032600.
3. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, Yan B, Dowling RJ, et al; EXTEND-IA Investigators. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med.* 2015 Mar 12;372(11):1009-18. doi: 10.1056/NEJMoa1414792. Epub 2015 Feb 11
4. Goldhoorn RB, Mulder MJHL, Jansen IGH, et al. Safety and Outcome of Endovascular Treatment for Minor Ischemic Stroke: Results from the multicenter clinical registry of endovascular treatment of acute ischemic stroke in the Netherlands. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019 Mar;28(3):542-549. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.10.029.
5. Dargazanli C, Arquizan C, Gory B, et al. Mechanical thrombectomy for minor and mild stroke patients harboring large vessel occlusion in the anterior circulation: a multicenter cohort study. *Stroke* 2017; 48: 3274-3281.



	<p>6. Heldner MR, Jung S, Zubler C, Mordasini P, Weck A, Mono ML, et al. Outcome of patients with occlusions of the internal carotid artery or the main stem of the middle cerebral artery with NIHSS score of less than 5: comparison between thrombolysed and non-thrombolysed patients. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i>. 2015;86:755-760. doi: 10.1136/jnnp-2014-308401</p> <p>7. Kaesmacher J, Chaloulos-Iakovidis P, et al. Clinical effect of successful reperfusion in patients presenting with NIHSS &lt;8: data from the BEYOND-SWIFT registry. <i>Journal of Neurology</i> 2019</p> <p>8. Balami JS, White PM, McMeekin PJ, Ford GA, Buchan AM. Complications of endovascular treatment for acute ischemic stroke: prevention and management. <i>Int J Stroke</i>. 2018 Jun;13(4):348-361. doi: 10.1177/1747493017743051. Epub 2017 Nov 24</p> <p>9. Sarraj A, Hassan A, Savitz SI, Grotta JC, Cai C, et al. Endovascular thrombectomy for mild strokes: how low should we go? <i>Stroke</i>. 2018 Oct;49(10):2398-2405. doi:10.1161/STROKEAHA.118.022114</p>
<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da steno-occlusione tandem di circolo anteriore (steno/occlusione di arteria carotide interna extra-cranica, dissecativa o aterotrombotica e occlusione di carotide interna intracranica o di arteria cerebrale media omolaterali) entro 6 ore</p>	<p>Le steno-occlusioni tandem del circolo anteriore sono scarsamente rappresentate nei trial randomizzati, in quanto spesso escluse in fase di reclutamento, mentre sono state oggetto di studi multicentrici e di coorte prospettici e retrospettivi. L'unico RCT che prevedeva la randomizzazione di pazienti con patologia tandem è lo studio EASI care trial, che tuttavia, per l'interruzione precoce, ha randomizzato un</p>

<p>dall'esordio dei sintomi, il trattamento endovascolare, associato al miglior trattamento medico (MTM), rispetto al solo MTM, migliora l'esito clinico?</p> <p><b>Raccomandazione 42</b></p> <p><b>Grado Debole a favore</b></p> <p><b>Evidenza (2++)</b></p> <p><b>Moderata ⊕⊕⊕</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da steno-occlusione tandem del circolo anteriore (steno/occlusione di arteria carotide interna extra-cranica dissecativa o aterotrombotica e occlusione di carotide interna intracranica o di arteria cerebrale media omolaterali) entro 6 ore dall'esordio dei sintomi, è indicato il trattamento endovascolare associato al miglior trattamento medico, che include la trombolisi e.v. quando indicata.</p> <p><b>Sintesi 41</b></p> <p>In caso di steno/occlusione tandem del circolo anteriore, la letteratura indica che l'approccio tecnico e, di conseguenza, quello farmacologico, vanno decisi sul singolo paziente, avendo comunque come obiettivo</p>	<p>numero esiguo di pazienti al trattamento di stenting carotideo o meno (n=8), non consentendo alcuna conclusione. Nei trials MR CLEAN, EXTEND-IA, ESCAPE e REVASCAT il trattamento della lesione tandem era lasciato alla discrezione del neurointerventista. Nella metanalisi HERMES (Goyal et al 2016) dei 5 principali RCTs sulla trombectomia meccanica, il beneficio della TM sul punteggio mRS a 90 giorni era mantenuto anche nel gruppo con steno-occlusione tandem rispetto al gruppo non tandem (OR 2.95, 95% CI 1.38-6.32 versus OR 2.35, 95% CI: 1.68-3.28; P interaction = 0.17) (1). Pikija et al. (2) hanno effettuato uno studio retrospettivo di 73 pz con occlusione Tandem, dei quali 53 trattati con trattamento endovascolare (in combinazione con trombolisi endovenosa nel 69,8% dei casi). Un TICCI 2b o 3 è stato raggiunto nel 67,9% dei casi ed un punteggio mRS 0-2 a tre mesi nel 37,7% dei casi, mostrando che il trattamento endovascolare in associazione con t-PA raggiunge risultati migliori. Zhu et al. (3) hanno pubblicato una revisione dei dati del registro TITAN (Thrombectomy in TANdem occlusions) su 295 pazienti. L'eziologia (aterosclerosi 78% e dissezione 22%) non ha influito sul tasso di riperfusione finale. Nel confronto tra le strategie di riperfusione, il trattamento della lesione cervicale in combinazione con la trombectomia intracranica ha portato ad un tasso di mTICCI 2b-3 più alto rispetto alla sola trombectomia (79.4% versus 60.2%; OR 2.04, 95% CI 1.18-3.51; p=0.011), a miglior outcome a 90</p>
---	--

<p>primario la ricanalizzazione dei vasi intracranici nel più breve tempo possibile.</p>	<p>giorni (mRS 0-2: 53.4% versus 41%; OR 1.42, 95% CI 0.83-2.41; p=0.20), senza significative differenze nel tasso di mortalità (11.4% versus 17.1%; OR 0.56, 95% CI 0.29-1.09; p=0.086) o emorragia intracranica sintomatica (4.6% versus 4.6%; OR 1.23, 95% CI 0.40-3.72; p=0.72). La trombectomia intracranica associata allo stenting carotideo risultava l'approccio terapeutico più efficace, rispetto ad altre strategie (stenting carotideo e trombectomia senza trombolitico, angioplastica e trombectomia, o trombectomia da sola). Wallocha et al. (4) indicano la strategia di trattamento ed il risultato nei pz con steno-occlusione tandem in un grande studio di coorte di un singolo centro, analizzati retrospettivamente da aprile 2009 a maggio 2016 (163 / 1,645, 9,9%). Una angioplastica percutanea della stenosi carotidea con stenting è stata eseguita in 149 pazienti e senza stenting in 14 pazienti. Il tasso di TICI 2b/3a è stato del 92% versus 85.7% Un buon outcome (mRS 0-2) a lungo termine è stato raggiunto nel 75.2% versus 57.1%. Il tasso di riuclusione della carotide extracranica a 24 ore è stato del 5.6% versus 42.8%. Il tasso di emorragia intracranica sintomatica del 4.7% versus 7.1%. Gli autori concludono che l'angioplastica con stenting al collo, oltre alla trombectomia intracranica, sono sicuri ed efficaci e che la sola angioplastica ha un tasso di riuclusione precoce maggiore ed una minore frequenza di miglioramento neurologico precoce. Il trattamento intracranico primario è preferibile, per favorire la ricanalizzazione più rapida dei vasi intracranici.</p>
--	--

In un'analisi retrospettiva su 395 pazienti trattati per lesione tandem trattati 18 centri, Gory et al (5) riportano che la trombolisi endovenosa (OR 1.47, 95% CI 1.01-2.12; p=0.048) e lo stenting della lesione carotidea extracranica (OR 1.63, 95% CI 1.04-2.53; p=0.030) erano fattori predittivi indipendenti di TICI 2b/3.

Nella valutazione della origine dissecativa della lesione carotidea, Gory B et al (6) hanno studiato 295 pazienti trattati con lesione tandem, di cui 230 da causa aterosclerotica e 65 con steno/occlusione cervicale da dissezione. Un outcome favorevole (mRS 0-2) a 90 giorni è stato del 47.6% versus 56.3% (OR 1.08, 95% CI 0.50-2.30; p=0.85); il tasso di ricanalizzazione (mTICI 2b/3) è stato del 74.5% versus 78.5% (OR 1.87, 95% CI 0.82-4.23; p=0.13); il tasso di emorragia intracerebrale sintomatica è stato del 5.2% versus 4.6% (OR 1.00); il tasso di mortalità a 90 giorni è stato del 15.3% versus 7.8% (OR 1.05, 95% CI 0.31-3.42; p=0.94).

Analogamente, Compagne KCJ et al (7) analizzano i dati del trial MR CLEAN, valutando i pazienti con dissezione carotidea (n=74) versus i pazienti con aterosclerosi (n=92). Il tasso di TICI 2b/3 era del 47.1% versus 46.9% (p=1.00); la mRS era 0-2 a 90 giorni nel 51.4% versus 30% (p=0.01); la mortalità a 90 giorni era del 11.4% versus 30% (p=0.01); il tasso di sICH era del 5.4% versus 10.9% (p=0.33).

Pertanto, la dissezione carotidea non appare essere una controindicazione al trattamento endovascolare ed è prevedibile un risultato clinico migliore rispetto alle

occlusioni carotidie aterosclerotiche.

### **Bibliografia**

1. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, Dávalos A, Majoie CB, van der Lugt A, de Miquel MA, Donnan GA, Roos YB, Bonafe A, Jahan R, Diener HC, van den Berg LA, Levy EI, Berkhemer OA, Pereira VM, Rempel J, Millán M, Davis SM, Roy D, Thornton J, Román LS, Ribó M, Beumer D, Stouch B, Brown S, Campbell BC, van Oostenbrugge RJ, Saver JL, Hill MD, Jovin TG; HERMES collaborators. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016 Apr 23;387(10029):1723-31.
2. Pikijsa S, Magdic J, Sztrija LK, Killer-Oberpfalzer M, Bubel N, Lukic A, Sellner J Endovascular Therapy for Tandem Occlusion in Acute Ischemic Stroke: Intravenous Thrombolysis Improves Outcomes. *J Clin Med*. 2019 Feb 10;8(2). pii: E228. doi: 10.3390/jcm8020228.
3. Zhu F, Bracard S, Anxionnat R, Derelle AL, Tonnelet R, Liao L, Mione G, Humbertjean L, Lacour JC, Hossu G, Anadani M, Richard S, Gory B. Impact of Emergent Cervical Carotid Stenting in Tandem Occlusion Strokes Treated by Thrombectomy: A Review of the TITAN Collaboration. *Front Neurol*. 2019 Mar 11;10:206. doi: 10.3389/fneur.2019.00206. eCollection 2019. Review.

4. Wallocha M, Chapot R, Nordmeyer H, Fiehler J, Weber R, Stracke CP. Treatment Methods and Early Neurologic Improvement After Endovascular Treatment of Tandem Occlusions in Acute Ischemic Stroke. *Front Neurol.* 2019; 10: 127. Published online 2019 Feb 27. doi: 10.3389/fneur.2019.00127
5. Gory B, Haussen DC, Piotin M, Steglich-Arnholm H, Holtmannspötter M, Labreuche J, Kyheng M, Taschner C, Eiden S, Nogueira RG, Papanagiotou P, Boutchakova M, Siddiqui AH, Lapergue B, Dorn F, Cognard C, Killer M, Mangiafico S, Ribo M, Psychogios MN<sup>1</sup> Spiotta AM, Labeyrie MA, Biondi A, Mazighi M, Turjman F; Thrombectomy In TANdem lesions (TITAN) investigators. Impact of intravenous thrombolysis and emergent carotid stenting on reperfusion and clinical outcomes in patients with acute stroke with tandem lesion treated with thrombectomy: a collaborative pooled analysis. *Eur J Neurol.* 2018 Sep;25(9):1115-1120. doi: 10.1111/ene.13633. Epub 2018 Apr 16.
6. Gory B, Piotin M, Haussen DC, Steglich-Arnholm H, Holtmannspötter M, Labreuche J, Taschner C, Eiden S, Nogueira RG, Papanagiotou P, Boutchakova M, Siddiqui A, Lapergue B, Dorn F, Cognard C, Killer-Oberpfalzer M, Mangiafico S, Ribo M, Behme D, Spiotta AM, Mazighi M, Turjman F; TITAN Investigators. Thrombectomy in Acute Stroke With Tandem Occlusions From Dissection Versus

	<p>Atherosclerotic Cause. Stroke 2017 Nov;48(11):3145-3148. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.018264. Epub 2017 Oct 3.</p> <p>7. Kars C. J.Compagne R. B. Goldhoorn, Maarten Uyttenboogaart, Robert J. van Oostenbrugge,Wim H. van Zwam, Pieter J. van Doormaal, Diederik W. J. Dippel, Aad van der Lugt, Bart J. Emmer,Adriaan C. G. M. van Es, and the MR CLEAN investigators. Acute Endovascular Treatment of Patients With Ischemic Stroke From Intracranial Large Vessel Occlusion and Extracranial Carotid Dissection. Front Neurol. 2019; 10: 102.doi: 10.3389/fneur.2019.00102</p>
<p><b>Sintesi 42</b></p> <p>In pazienti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria ed intervento chirurgico maggiore extra-cranico recente (entro 30 giorni), i pochi dati di letteratura disponibili mostrano un vantaggio del trattamento endovascolare, dopo attenta valutazione clinica, del rischio procedurale ed emorragico.</p>	<p>Una dichiarazione di consenso di esperti utilizza il termine di 30 giorni dopo l'intervento chirurgico come punto finale del periodo peri-operatorio.1) Gli studi di letteratura riportano analisi retrospettive e valutazioni dei fattori e delle percentuali di rischio ischemico post-chirurgico, concludendo che il trattamento endovascolare è una opzione terapeutica da prendere in considerazione valutando i casi singolarmente. Premat et al (2) hanno confrontato i risultati tecnici e gli esiti dei pazienti in una popolazione di Ictus post-interventi chirurgici (Perioperative strokes - POS) rispetto agli Ictus non post-interventi (non Perioperative strokes - nPOS) trattati per via endovascolare. Dal 2010 al 2017, 25 pazienti con ictus post-intervento (durante o entro 30 giorni dopo una procedura chirurgica), che sono stati sottoposti a trombectomia meccanica (gruppo POS), sono stati arruolati e confrontati</p>

con 50 pazienti consecutivi con nPOS (gruppo di controllo), in base al sito dell'occlusione, all' NIHSS ed all'età. L'età media era  $68,3 \pm 16,6$  rispetto a  $67,2 \pm 16,6$  anni ( $P = 0,70$ ) e l'NIHSS all'ammissione era 20 contro 19. Un buon esito clinico (m RS 0-2 a 3 mesi) è stato raggiunto dal 33,3% dei pazienti POS rispetto al 56,5% dei nPOS ( $p = 0,055$ ). È stata ottenuta una TICI  $\geq 2b$  nel 76% dei POS contro l'86% dei nPOS ( $p = 0,22$ ). La mortalità a 3 mesi è stata rispettivamente del 33,3% e del 4,2% del  $p = 0,002$ ) ed il tasso delle principali complicanze procedurali è stato del 4% e del 6%; nessuna è stata letale. Il tempo medio dall'insorgenza dei sintomi alla riperfusione è stato di 4,9 ore ( $\pm 2,0$ ) nei POS rispetto a 5,2 ore ( $\pm 2,6$ ) nei nPOS. Gli autori concludono che il trattamento endovascolare nell'ictus ischemico post-chirurgico è fattibile con un buon livello di sicurezza. Tuttavia, l'esito favorevole è raggiunto con un tasso inferiore rispetto agli ictus non post chirurgia, a causa di una mortalità più elevata.

Voelkel et Al (3) hanno analizzato la sicurezza della trombolisi endovenosa in pazienti con ictus postoperatorio, in modo retrospettivo dal registro di trombolisi del Progetto Telemedical per Integrative Stroke Care (da febbraio 2003 a ottobre 2014;  $n = 4848$ ). Hanno concluso che una storia di chirurgia maggiore entro 14 giorni può essere un criterio di esclusione per la somministrazione di trombolitico (tPA) e che, pertanto, il trattamento endovascolare è considerato una opzione terapeutica.



Sang Bae Ko et al (4) e Zhi-Bin Zhou et al (5) forniscono una panoramica della definizione, dell'eziologia, dei fattori di rischio e della prevenzione dell'ischemia cerebrale durante l'intervento chirurgico, con percentuali che arrivano al 10% di casi nei pz sottoposti ad interventi chirurgici maggiori che includono quella del cuore, la vascolare e la neurochirurgia. In relazione al peggior outcome clinico, concludono che il trattamento endovascolare è da considerare una opzione di trattamento.

Cheng-Yang Hsieh et Al (6) hanno valutato il rischio di ictus ischemico nel periodo intra e peri-operatorio, includendo nella ricerca 23 milioni di pazienti iscritti nel database dell'assicurazione sanitaria nazionale, per un totale di 56596 pazienti adulti (41% di sesso femminile, età media 69 anni) analizzati. La chirurgia cardiotoracica, vascolare, digestiva e muscolo-scheletrica entro 30 giorni sono fattori predittivi indipendenti di ictus ischemico aumentando in modo significativo il rischio di ictus ischemico e l'outcome clinico è statisticamente peggiore. Secondo gli autori la terapia endovascolare è comunque una opzione terapeutica.

#### **Bibliografia**

1. Mashour GA, Moore LE, Lele AV, Robicsek SA, Gelb AW. Perioperative care of patients at high risk for stroke during or after non-cardiac, non-neurologic surgery: consensus statement from the Society for Neuroscience in Anesthesiology and Critical Care J Neurosurg Anesthesiol

	<p>2014; 26: 273-285</p> <p>2. Premat K, Clovet O, et al. Mechanical Thrombectomy in Perioperative Strokes. A Case-Control Study. Stroke 2017;48:00-00. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.018033.</p> <p>3. Voelkel N, Hubert ND, et al. Thrombolysis in Postoperative Stroke. Stroke 2017;48:3034-3039. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017957</p> <p>4. Sang-Bae Ko. Perioperative stroke: pathophysiology and management. Korean J Anesthesiol 2018.</p> <p>5. Zhi-Bin Zhou, Lingzhong Meng, Adrian W. Gelb, Roger Lee2, Wen-Qi Huang. Cerebral ischemia during surgery: an overview. The Journal of Biomedical Research, 2016, 30(2):83-87</p> <p>6. Cheng-Yang Hsieh, Chin-Wei Huang, Darren Philbert Wu, Sheng-Feng Sung. Risk of ischemic stroke after discharge from in patient surgery: Does the type of surgery matter? PLOS ONE   <a href="https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206990">https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206990</a> November 5, 2018.</p>
<p><b>Sintesi 43</b></p> <p>In pazienti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria e trauma maggiore extracranico recente (&lt;14 giorni secondo le linee guida AHA, &lt; 3 mesi secondo la licenza EMA), i pochi dati di letteratura indicano la fattibilità del trattamento endovascolare, dopo</p>	<p>Un ictus ischemico post traumatico si verifica in circa l'1-2.5% dei traumi. La metà dei pazienti ha una età media ≤40 anni e la dissezione cervicale è la causa più frequente dell'ictus. I limiti della gestione di questi pazienti riguardano principalmente la condizione clinica (pazienti spesso intubati) che rende difficile la valutazione neurologica. Yeboah K et al (1) hanno valutato con uno studio osservazionale retrospettivo di coorte l'incidenza di ictus ischemico acuto nei pazienti con</p>

attenta valutazione clinica del rischio procedurale ed emorragico.

trauma recente presentati al pronto soccorso tra settembre 2012 e novembre 2015. Dei 192 pazienti traumatizzati, 11 avevano un ictus ischemico acuto (5,7%). L'attenzione degli autori è stata rivolta principalmente sulla diagnosi precoce in quanto a nessuno dei pazienti era stato diagnosticato un ictus ischemico acuto al momento del ricovero, con un ritardo in media di 1,8 giorni dopo la presentazione in PS, precludendo un possibile trattamento endovascolare, attuabile valutando rischi/benefici.

Foreman PM et al (2) hanno valutato l'ictus ischemico acuto in un gruppo di pazienti con trauma contusivo recente. I pazienti erano vittime di aggressioni, incidenti automobilistici o altre collisioni ad alta energia e manifestavano un ictus ischemico a causa di lesioni della carotide extracranica o delle arterie vertebrali. La maggior parte di ictus ischemici da trauma si verificavano relativamente presto, prima del ricovero per il trauma o entro 72 ore da questo e l'individuazione precoce era fondamentale per l'attuazione della terapia immediata, che secondo gli autori può avvalersi della tecnica endovascolare valutando rischi e benefici caso per caso, in particolare per quanto attiene all'eventuale terapia antiaggregante che possa essere successivamente necessaria

Kowalski RG et al (3) hanno eseguito una raccolta prospettica di 6488 pazienti con trauma cranico da moderato a severo ricoverati fra ottobre 2007 a marzo 2015, in 22 centri degli Stati Uniti. Globalmente, 159 (2.5%) pazienti, con età media di 40 anni, avevano un ictus ischemico acuto, determinato da

	<p>dissezione carotidea o vertebrale, correlato con un peggiore esito clinico. Gli autori valutano che il trattamento endovascolare può essere una opzione terapeutica al pari dei pazienti con ictus non traumatico, tenendo conto dei fattori di rischio/benefico.</p> <p><b>Bibliografia</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Yeboah K, Bodhit A, et al. Acute ischemic stroke in a trauma cohort: Incidence and diagnostic challenges. American Journal of Emergency Medicine. <a href="https://doi.org/10.1016/j.ajem.2018.11.001">https://doi.org/10.1016/j.ajem.2018.11.001</a>.</li> <li>2. Foreman PM, Harrigan MR. Blunt Traumatic Extracranial Cerebrovascular Injury and Ischemic Stroke. Cerebrovasc Dis Extra 2017.</li> <li>3. Kowalski RG, Haarbauer-Krupa JK et al. Acute Ischemic Stroke After Moderate to Severe Traumatic Brain Injury: Incidence and Impact on Outcome. Stroke. 2017 July 4</li> </ol>
<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria, il trattamento endovascolare in presenza di terapia anticoagulante orale con farmaci aVK e con INR &gt;1.7, confrontato con il trattamento endovascolare in assenza di terapia anticoagulante peggiora l'esito clinico?</p> <p><b>Raccomandazione 43</b></p>	<p>Uphaus T, et al. (1) eseguono un'analisi del registro ENDOSTROKE, uno studio osservazionale prospettico di 12 centri in Germania e Austria, con i dati di 815 pz in terapia con anticoagulanti sottoposti a trattamento endovascolare. Di questi, 85 pz (10,4%) assumevano antagonisti della vitamina K prima del trattamento, di cui 31 avevano un INR superiore a 2,0. Un'emorragia intracranica sintomatica si è verificata nel 7.1% dei pz che assumevano VKA e nel 8.9% di quelli che non l'assumevano, senza pertanto influenzare significativamente l'outcome funzionale. Simili erano i tassi</p>

<p><b>Grado Debole a favore</b></p> <p><b>Evidenza (2++)</b></p> <p><b>Moderata ⊕⊕⊕</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria in presenza di terapia anticoagulante orale con farmaci aVK e con INR &gt;1.7, è indicato il trattamento endovascolare.</p> <p><b>Sintesi 44</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico da occlusione di grossa arteria in terapia con farmaci anticoagulanti orali diretti, i pochi dati di letteratura disponibili indicano un vantaggio del trattamento endovascolare</p>	<p>anche dell'emorragia intracranica di qualsiasi tipo (11.8% versus 12.2%).</p> <p>Liu M et al. (2) hanno analizzato la sicurezza del trattamento endovascolare (EVT) nei pz con Ictus Ischemico Acuto (AIS) in trattamento anticoagulante e la trombolisi endovenosa in pz in trattamento con NOAC. La metanalisi riguarda ricerche cliniche pubblicate su Embase, PubMed e Cochrane Library electronic database, fino a dicembre 2017, nella fattispecie studi di coorte sul confronto tra pz con AIS sottoposti a EVT che erano in terapia anticoagulante e non (eparina EV con elevato tempo parziale di tromboplastina, dose completa eparina a basso peso molecolare, VKA con INR&gt; 1,7 o indipendentemente da INR se lo studio è stato condotto in Europa, terapia con NOAC). Un totale di 9 studi di coorte con 3885 soggetti sono stati considerati idonei per la meta-analisi, 5 studi (2500 pz in totale) riguardavano la terapia con VKA, mentre altri 2 (500 pz) la terapia con NOAC. La meta-analisi ha mostrato che il tasso di sICH (rapporto di rischio [RR] = 0.994, IC 95% = 0.61-1.47, P = 0.799), mortalità a 3 mesi (RR 1.11, 95% CI 0.83-1.47, P = 0.495), ricanalizzazione (RR 0.97, 95% CI 0.87-1.09, p=0.655) dopo trattamento endovascolare non differivano tra i pazienti in trattamento e quelli non in trattamento con anticoagulanti.</p> <p>L'Allinec V et al. (3) valutano la sicurezza e l'efficacia di della trombectomia meccanica (MT) nei pz in trattamento con anticoagulanti (APs), divisi in tre gruppi da due registri prospettici: 40 pazienti con anticoagulanti (AP) con</p>
---	--

trombectomia (MT) (gruppo AP-MT), 105 pazienti non in trattamento con anticoagulanti trattati con MT (gruppo NAP-MT) e 188 pazienti non in trattamento con anticoagulanti trattati con IV-rtPA e MT (NAP- Gruppo IVTMT). Tra i pazienti in terapia anticoagulante, vi erano 30 pz con VKA e INR >1.2 (75%, INR 1.95±0.084), 6 in eparina e PTT >1.2 (15%, TCA 2.15±0.88) e 4 in DOAC (10%). L'analisi multivariata non ha mostrato differenze significative tra NAP-MT versus AP-MT (emorragia intracranica radiologicamente visualizzata: OR 1.47, 95% CI 0.49- 4.34, p=0.48; mortalità a 3 mesi: OR 0.35 95% CI 0.11-1.13; p=0.08), mentre ha mostrato che il gruppo NAP-IVT-MT aveva un più alto rischio di emorragia intracranica radiologicamente visualizzata (OR 2.77, 95% CI 1.01-7.61, p=0.05) ma un più basso rischio di morte a 3 mesi (OR 0.26, 95% CI 0.09-0.76, p=0.01) rispetto al gruppo AP-MT.

Wong JWP et al. (4) studiano l'efficacia e la sicurezza della trombectomia meccanica nei pz che assumevano anticoagulanti orali (VKA o DOAC) non idonei per la trombolisi, confrontati con pz non in terapia anticoagulante, mediante un'analisi retrospettiva da gennaio 2008 a giugno 2017. Nello studio sono stati inclusi 102 pz, di cui 66 (64,7%) non erano stati sottoposti a terapia anticoagulante, 23 (22,5%) assumevano VKA e 13 (12,7%) assumevano DOAC. Non ci sono state differenze significative nel tasso di emorragia intracranica di qualsiasi tipo (OR 1.1, 95% CI 0.30-3.7; p=0.93), emorragia intracranica sintomatica (OR 16.5, 95%

CI 0.39-701;  $p=0.14$ ), mRS 0-1 a 3mesi (OR 1.4, 95% CI 0.54-3.5;  $p=0.51$ ), mRS 0-2 a 3 mesi (OR 1.3, 95% CI 0.51-3.2;  $p=0.61$ ), e mortalità a 3mesi (OR 1.3, 95% CI 0.43-3.8;  $p=0.65$ ).

Cernik D et al. (5) eseguono un'analisi retrospettiva di 703 pz con AIS trattati con trombectomia meccanica (MT), confrontando quelli (88 pz - 12%) in terapia con anticoagulanti (ATp) e quelli non (nATp). Non ci sono state differenze significative nel tasso di emorragia intracranica (34% versus 29%,  $p=0.318$ ), emorragia intracranica sintomatica (9% versus 5%,  $p=0.136$ ), mortalità a 3 mesi (35% versus 27%,  $p=0.127$ ). Un outcome favorevole (mRS 0-2) a 3 mesi era più frequente nei pazienti con AT rispetto ai nAT (36% versus 49%,  $p=0.030$ ).

### **Bibliografia**

1. Uphaus T, Singer OC, Berkefeld J, et al. Safety of endovascular treatment in acute stroke patients taking oral anticoagulants. *Int J Stroke* 2016;12:412-415. s
2. Liu M, Zheng Y, et al. Safety of Recanalization Therapy in Patients with Acute Ischemic Stroke Under Anticoagulation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2018.
3. L'Allinec V, Ernst m, et al. Safety and efficacy of mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke of anticoagulated patients. *J NeuroIntervent Surg* 2018;0:1-6. doi:10.1136/neurintsurg-2017-013714.

	<p>4.Wong JWP, Churilov L, et al. Safety of Endovascular Thrombectomy for Acute Ischaemic Stroke in Anticoagulated Patients Ineligible for Intravenous Thrombolysis. <i>Cerebrovasc Dis</i> 2018;46:193-199</p> <p>5.Cernik D, Sanak D, et al. Mechanical Thrombectomy in Patients with Acute Ischemic Stroke on Anticoagulation Therapy. <i>Cardiovasc Intervent Radiol</i> 2018 ://doi.org/10.1007/s00270-018-1902-7.</p>
<p><b>Sintesi 45</b></p> <p>In pazienti con ictus ischemico da occlusione di grossa arteria ed in terapia prima dell'ictus con eparine a basso peso molecolare con qualunque dose o con eparina sodica, i pochi dati di lettura suggeriscono di prendere in considerazione il trattamento endovascolare</p> <p><b>Sintesi 46</b></p> <p>L'uso di eparina sodica durante procedura di trombectomia meccanica sembra essere correlato con rischio maggiore di trasformazione emorragica sintomatica e di peggiore esito clinico.</p>	<p>Una sotto analisi degli studi MERCI e MultiMERCi ha riportato dati su 11 pazienti con PTT &gt; 45 secondi al momento di essere sottoposti ad intervento endovascolare, poiché in terapia con eparina endovena per vari motivi clinici. In nessun caso si è verificata emorragia sintomatica, mentre l'esito funzionale a 90 giorni è stato fortemente condizionato dall'elevata gravità neurologica basale di tutti i pazienti (1)</p> <p>Circa il ricorso ad eparina durante la procedura endovascolare, ma non vi sono tuttavia consensi unanimi. Winningham MJ, et al. (2) hanno valutato la sicurezza e gli esiti clinici dell'uso di eparina nell'era degli stent retriever. Hanno eseguito un'analisi dello studio TREVO, confrontando gli esiti clinici dei pazienti che hanno ricevuto (HEP +) e quelli che non hanno ricevuto eparina peri-procedurale (HEP-) durante il trattamento endovascolare. Di 173 pazienti, 58 (34%) hanno ricevuto eparina peri-procedurale. I tassi di riperfusione (TICI 2b-3), l'embolizzazione nei territori non colpiti, le complicanze del sito di accesso e le emorragie intracraniche erano simili tra i gruppi. Nella regressione</p>



logistica multivariata, un buon risultato clinico (mRS 0-2 a 90 giorni) era indipendentemente associato all'uso del bolo di eparina (OR 5,30, IC 95% 1,70-16,48). In uno studio recente Yang M et al. (3) hanno valutato i pazienti sottoposti a TM dallo studio del registro ANGEL (2015-2017) in Cina, dicotomizzati in due gruppi a seconda che sia stata eseguita un'eparinizzazione adeguata durante la MT. Sono stati inclusi 619 pazienti dell'intera coorte di 917 pazienti. L'età media era di  $63,9 \pm 13,7$  anni. 269 (43,5%) sono stati trattati con eparina durante MT. L'eparinizzazione non ha influenzato significativamente i tassi di ricanalizzazione, l'ICH totale e la mortalità a lungo termine ( $p > 0,05$  aggiustati per tutti). Ma sICH e embolizzazione distale si sono verificate più frequentemente (rispettivamente 9,3 vs 5,1%,  $p$  aggiustato = 0,02, 7,1 vs 3,1%,  $p$  aggiustato = 0,04), mentre l'indipendenza funzionale è apparsa inferiore (39,8 vs 47,4%,  $p$  aggiustato = 0,01) nel gruppo con eparina. L'analisi di regressione logistica multivariata ha mostrato che l'eparinizzazione durante la TM è un fattore predittivo indipendente per sICH (rapporto Odds 2,36 [1,19-4,67],  $p = 0,01$ ) e per un peggior outcome (odds ratio 1,79 [1,23-2,59],  $p < 0,01$ ).

#### **Bibliografia**

1. Nogueira RG, Smith WS on behalf of the MERCI and Multi MERCI Writing Committee Safety and efficacy of endovascular thrombectomy in patients with anormal

	<p>hemostasis pooled analysis of the MERCI and Multi MERCI trials. Stroke. 2009;40:516-522</p> <p>2. Winningham MJ, et al. Periprocedural heparin use in acute ischemic stroke endovascular therapy: the TREVO 2 trial. J NeuroIntervent Surg 2017;0:1-5. doi:10.1136/neurintsurg-2017-013441.</p> <p>3. Yang M, Huo X, et al. Safety and Efficacy of Heparinization During Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke. Frontiers in Neurology 2019.</p>
<p><b>Sintesi 47</b></p> <p>Gli scarsi dati di letteratura non segnalano controindicazioni al trattamento endovascolare in pazienti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria e concomitante neoplasia maligna, ematoma subdurale, piastrinopenia, endocardite, gravidanza, parto e post-partum, pregressa emorragia cerebrale intraparenchimale, ma fattori rilevanti come il rapporto rischio/beneficio, le aspettative di vita legate alla patologia concomitante, la mRS prima dell'ictus, la prognosi in assenza del trattamento, il sostegno sociale e le preferenze dei pazienti e delle famiglie, hanno un peso nella decisione terapeutica.</p> <p><b>Sintesi 48</b></p>	<p>La terapia endovascolare (TE) può essere una strategia di ricanalizzazione adeguata per alcuni pazienti con cancro e ictus, benchè la letteratura mostri solo casi aneddotici o analisi retrospettive. Non sono comunque emerse controindicazioni assolute e l'opportunità del trattamento è da mettere in relazione alle condizioni cliniche del paziente ed alle aspettative di vita. Jung S et al. (1) hanno valutato gli esiti procedurali e clinici della TE nei pz con ictus ischemico correlato al cancro (CRS), attraverso una revisione retrospettiva di 329 pz tra gennaio 2011 e ottobre 2015. Di questi, 19 erano pz con CRS. Il tasso di ricanalizzazione efficace, definito come TICI 2b-3, era inferiore rispetto ai gruppi cardio-embolico (CE) o aterosclerotico (LAA) (63% contro 84%). Nessuna differenza significativa è stata osservata tra i gruppi per quanto riguarda l'esito clinico alla dimissione.</p> <p>Kim YW, et al. (2) hanno riportato tre casi di ictus ischemico acuto (AIS) con concomitante ematoma sottodurale (SDH). La</p>

<p>Non sono al momento disponibili dati di letteratura relativi al trattamento endovascolare in pazienti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria e concomitante: emorragia subaracnoidea, insufficienza epatica, cirrosi, ipertensione portale (varici esofagee), epatite attiva, pancreatite acuta, pericardite acuta, retinopatia emorragica, patologie con rischio emorragico per comorbidità, recente massaggio cardiaco esterno traumatico (&lt;10gg), parto, puntura di vaso sanguigno non comprimibile (es. vena succlavia o giugulare); malattia ulcerosa del tratto gastroenterico (&lt;3 mesi). Si tratta di situazioni cliniche a rischio potenzialmente elevato di sanguinamento (intra o extra-cranico) in caso di trombolisi con rt-PA ev, ma probabilmente non in caso di trattamento endovascolare, il rapporto rischio/beneficio del quale, tuttavia, non è noto</p>	<p>terapia endovascolare (TE) ha avuto un esito positivo e non ha determinato modificazioni dell'ematoma sottodurale nei giorni successivi. In tutti i casi, il risultato clinico è dipeso principalmente dall'area cerebrale infartuale e dalla riperfusione.</p> <p>Blythe R, et al. (3) presentano un caso di donna di 29 anni al terzo trimestre di gravidanza con paresi facciale sinistra, emiparesi e perdita di coscienza, trattata per via endovascolare 141 minuti dopo l'insorgenza dei sintomi con completa riperfusione e sottoposta a taglio cesareo 5 giorni dopo. Bhogal et al. (4) presentano 2 casi di trombectomia meccanica in gravidanza, con buon esito clinico e completo ripristino del flusso, concludendo che il trattamento endovascolare deve essere considerato in tutte le fasi della gravidanza e può essere eseguito in sicurezza. L'esposizione alle radiazioni durante la procedura deve essere ridotta al minimo. Forlivesi et al (5) presentano un case report relativo al trattamento con trombectomia meccanica in una paziente ricoverata per una emorragia cerebrale in sede parieto-occipitale destra che ha sviluppato durante la degenza un ictus ischemico da occlusione prossimale della ACM sx, con ricanalizzazione completa dopo trombectomia e buon esito clinico a distanza.</p> <p>In una sottoanalisi dello studio MrClean, Mulder et al. (6) hanno analizzato il sottogruppo di pazienti con controindicazione alla trombolisi, ma tra questi solo 2 presentavano piastrinopenia, non consentendo pertanto</p>
---	---

nessun tipo di conclusione in merito a questa categoria di pazienti. Desai SM et al (7) hanno retrospettivamente analizzato 555 pazienti sottoposti a trombectomia valutando il tasso di sICH (PH2) nei sottogruppi con piastrinopenia. Nel gruppo con conta piastrinica  $<100.000/\text{mm}^3$  (n=15) il tasso di sICH è stato del 6.7% (n=1), nel gruppo con conta piastrinica  $100.000-150.000/\text{mm}^3$  (n=59) è stato del 10.1% (n=6) e nel gruppo con piastrine  $>150.000/\text{mm}^3$  (n = 481) è stato del 5.2% (n=25),  $p=0.25$ , mentre la mRS 0-2 a 90 giorni è stata rispettivamente del 26.7%, 23.7%, and 36.4% (P = 0.12).

Mönch S et al (8) in uno studio caso controllo hanno documentato all'analisi di regressione logistica multivariata come su 294 pazienti trattati con trombectomia meccanica il 9.6% avesse una piastrinopenia ( $<150.000/\text{mm}^3$ ) e che questa era un fattore predittivo di mortalità (aOR 3.47 95%IC 1.28-9.4,  $p = 0.005$ ), così come il calo di piastrine  $>26\%$  nei primi 5 giorni (aOR 2.4 CI 1.14-5.04,  $p = 0.021$ ).

Bolognese M et al presentano un caso clinico di efficace trombectomia meccanica in un paziente con ictus da endocardite e riportando una revisione della letteratura con 13 casi di embolizzazione settica su MCA trattati con trombectomia meccanica, con outcome favorevole (NIHSS $<3$ ) in 9 pazienti (69%) e nessuna emorragia. Seppur nessuno dei pazienti ha effettuato trombolisi endovenosa, nel 31% dei casi è stato somministrato trombolitico per via intrarteriosa.

## **Bibliografia**

1. Jung S, Jung C et al. Procedural and clinical outcomes of endovascular recanalization therapy in patients with cancer-related stroke. *Interventional Neuroradiology* 2018.
2. Kim YW, Kang DH, et al. Safe Implementation of Mechanical Thrombectomy in Acute Stroke Patients with Major Arterial Occlusion and Concomitant Subdural Hematoma. *Neurointervention* 2013;8:115-119.
3. Blythe R, Ismail A, et al. Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke in Pregnancy. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2019.
4. Pervinder Bhogal, Marta Aguilar, Muhammad AlMatter, Ulrich Karck, Hansjörg Bänzner, Hans Henkes. Mechanical Thrombectomy in Pregnancy: Report of 2 Cases and Review of the Literature. *Intervent Neurol* 2017;6:49-56.
5. Forlivesi S, Bovi P, Cappellari M. Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke in a Patient with Concomitant Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017 Aug;26(8):e150-e152.
6. Mulder MJ, Berkhemer OA, Fransen PS, et al. MR CLEAN investigators. Treatment in patients who are not eligible for intravenous alteplase: MR CLEAN subgroup analysis. *J Stroke.* 2016 Aug;11(6):637-45.
7. Desai SM, Mehta A, Morrison AA, Gross BA, Jankowitz BT, Jovin TG, Jadhav AP. Endovascular Thrombectomy, Platelet Count, and Intracranial Hemorrhage. *World Neurosurg.* 2019 Jul;127:e1039-e1043.

	<p>8. Mönch S, Boeckh-Behrens T, Kreiser K, Blüm P, Hedderich D, Maegerlein C, Berndt M, Lehm M, Wunderlich S, Zimmer C, Friedrich B. Thrombocytopenia and declines in platelet counts: predictors of mortality and outcome after mechanical thrombectomy. J Neurol. 2019 Jul;266(7):1588-1595.</p> <p>9. Bolognese M, von Hessling A, Muller M. Successful thrombectomy in endocarditis-related stroke: Case report and review of the literature. Interv Neuroradiol. 2018 Oct;24(5):529-532.</p>
<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria sottoposti a trattamento endovascolare, il raggiungimento di un grado di ricanalizzazione completa (TICI 3) rispetto a un grado TICI 2b o 2c migliora l'esito clinico?</p> <p><b>Raccomandazione 44</b></p> <p><b>Grado Forte a favore Evidenza (1++)</b></p> <p><b>Elevata ⊕⊕⊕⊕</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria sottoposti a trattamento endovascolare è raccomandato cercare di raggiungere il più rapidamente</p>	<p>In letteratura non vi sono al momento RCT che confrontino l'effetto di ottenere una riperfusione con TICI di grado 3 rispetto a quello di grado 2b inferiore a 3</p> <p>Una recente revisione sistematica con metanalisi (1) ha preso in considerazione 14 studi, di cui 11 osservazionali retrospettivi: TICI3 e TICI2b erano raggiunti in 1131 e 1248 pazienti rispettivamente e il TICI3 era associato a maggiori tassi di indipendenza funzionale (mRS 0-2: OR=1.74, 95% CI 1.44-2.10). Inoltre, il profilo di sicurezza del gruppo TICI3 era superiore sia per ridotti tassi di mortalità (OR. 0.59, 95% CI 0.37-0.92) che di sICH (OR. 0.42, 95% CI 0.25-0.71).</p> <p>Questo effetto di superiorità del TICI 3 rispetto al TICI 2b sembra essere indipendente dal tempo e dalla qualità dei circoli collaterali.</p>

possibile un grado completo di ricanalizzazione (TICI 3), se ottenibile con ragionevole sicurezza

Uno score di TICI modificato (mTICI) è stato suggerito ed include una nuova categoria (TICI 2c) comprendente una quasi completa riperfusione eccetto per flusso rallentato o emboli distali in pochi rami corticali (2)

Una recente metanalisi del gruppo HERMES (3) ha valutato l'outcome della trombectomia in rapporto a diversi score TICI (mTICI, TICI, TICI2C) e introdotto l'expanded TICI (eTICI) così costituito: 3=100%, 2C=90-99%, 2b67=67-89%, 2b50=50-66%).

Su 729 soggetti degli RCT di cui era disponibile il dato di riperfusione sono stati documentati i seguenti score: 63 eTICI 3 (9%), 166 eTICI 2c (23%), 218 eTICI 2b67 (30%), 103 eTICI 2b50 (14%), 100 eTICI 2a (14%), 19 eTICI 1 (3%), e 60 eTICI 0 (8%). L'analisi ordinale della mRS a 90 giorni ha mostrato che l'incremento dei gradi della scala TICI si associava a migliori esiti, con differenze significative tra TICI 0/1 versus 2a (p=0.028), tra 2a e 2b50 (p=0.017), e tra 2b50 e 2b67 (p=0.014). Utilizzando la scala eTICI, includendo quindi anche il TICI 2c, l'analisi ordinale della scala mRS conferma la significativa associazione per i gradi di ricanalizzazione completa: TICI 3 (cOR 7.33, IC95% 3.72-14.44, p <0.001), TICI 2c (cOR 5.19, IC95% 2.93-9.21, p<0.001), TICI 2b67 (cOR 5.11, IC95% 2.93-8.91, p<0.001)

#### **Bibliografia**

	<p>1. Kaesmacher J, Dobrocky T, Heldner MR, et al. Systematic review and meta-analysis on outcome differences among patients with TICI2b versus TICI3 reperfusions: success revisited. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> 2018; 89: 910-917.</p> <p>2. Almekhlafi MA, Mishra S, Desai JA, et al. Not all “successful” angiographic reperfusion patients are an equal validation of a modified TICI scoring system. <i>Interv Neuroradiol</i> 2014; 20: 21-27</p> <p>3. Liebeskind DS, Bracard S, Guillemin F, Jahan R, Jovin TG, Majoie CB, Mitchell PJ, van der Lugt A, Menon BK, San Román L, Campbell BC, Muir KW, Hill MD, Dippel DW, Saver JL, Demchuk AM, Dávalos A, White P, Brown S, Goyal M; HERMES Collaborators. eTICI reperfusion: defining success in endovascular stroke therapy. <i>J Neurointerv Surg.</i> 2019 ;11:433 438.</p>
<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria, la trombectomia con stentriever rispetto alla tromboaspirazione diretta aumenta il tasso di ricanalizzazione completa e/o migliora l’esito clinico?</p> <p><b>Raccomandazione 45</b></p> <p><b>Grado Forte a favore</b></p> <p><b>Evidenza (1++)</b></p> <p><b>Elevata ⊕⊕⊕⊕</b></p>	<p>Lo studio THERAPY (1) è un RCT con tromboaspirazione con tecnica non-ADAPT (a direct aspiration first-pass technique) associata alla trombolisi versus trombolisi da sola in pazienti con occlusione di un grosso vaso e estensione del trombo <math>\geq 8</math>mm. Lo studio, interrotto dopo l’arruolamento di 108 dei 692 pazienti pianificati non ha raggiunto l’endpoint primario (mRS<math>\leq 0-2</math> a 90 giorni: cOR 1.76 (95% CI 0.86-3.59; p=0.12).</p> <p>La metanalisi su singolo paziente HERMES (2) ha invece incluso i 5 RCT che hanno raggiunto significativamente l’endpoint primario ( MR CLEAN, ESCAPE, REVASCAT,</p>



<p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria, è raccomandato il trattamento endovascolare con stentriever.</p> <p><b>Sintesi 49</b></p> <p>Non vi sono al momento evidenze che la tromboaspirazione da sola consenta di raggiungere un tasso di riperfusione superiore rispetto alla trombectomia con stentriever.</p> <p><b>Raccomandazione 46</b></p> <p><b>Grado GPP</b></p> <p><b>Evidenza (4)</b></p> <p><b>Molto bassa ⊕</b></p> <p>Il gruppo di lavoro suggerisce che la tromboaspirazione con tecnica ADAPT può essere utilizzata come tecnica di prima linea, seguita dall'utilizzo di stentriever in caso di mancata ricanalizzazione, alla luce dei risultati dello studio COMPASS.</p>	<p>SWIFT PRIME, and EXTEND IA). L'efficacia del trattamento endovascolare in associazione alla trombolisi nelle finestra 0-6 ore data dai 5 RCT e dalla metanalisi HERMES è secondaria all'utilizzo dello stentriever, come prima tecnica endovascolare, nella totalità dei pazienti. L'analisi ha coinvolto 1287 pazienti mostrando come la trombectomia meccanica abbia significativamente ridotto la disabilità a 90 giorni rispetto ai controlli (aOR 2.49, IC95% 1.76-3.53; p&lt;0.0001). Per quanto riguarda invece i dati di sicurezza del trattamento endovascolare la metanalisi ha mostrato nel gruppo sottoposto a trombectomia meccanica rispetto al gruppo di controllo un tasso di sICH del 4.3% vs 4.4% (aOR 1.07, IC95 0.62-1.84, p=0.81), le emorragie PH2 sono state il 5.1% vs 5.3% (aOR 1.04, IC95 0.63-1.72, p=0.88), mentre la mortalità a 90 giorni è stata del 15.5% vs 18.9% (aOR 0.73, IC95 0.47-1.13, p=0.16).</p> <p>Non vi sono invece RCT che abbiano confrontato la tromboaspirazione diretta da sola con l'utilizzo di stentriever da soli.</p> <p>Sono stati però pubblicati 2 RCTs con confronto tromboaspirazione versus stentriever come primo approccio con la possibilità di switch all'altra metodica in caso di insuccesso (rescue treatment)</p> <p>Lo studio ASTER (studio di superiorità) ha confrontato in 381 pazienti la tecnica ADAPT vs stentriever come prima linea,</p>
---	---

con l'obiettivo di un mTICI $\geq$ 2b (necessario fare almeno 3 tentativi con la tecnica assegnata alla randomizzazione prima di eventuali switch). Il tasso di riperfusione è stato dell'85.4% nel gruppo ADAPT vs 83.1% nel gruppo stentriever (OR 1.20 IC95% 0.68-2.10, p=0.53), mentre l'autonomia funzionale non è risultata significativamente diversa tra i due gruppi seppure con un trend a favore del gruppo stentriever (mRS 0-2 a 90 giorni 45.3% vs. 50%, 1.20 95%CI, 0.68 - 2.10, p=0.38). (2)

Va sottolineato come la popolazione fosse parzialmente sbilanciata per i seguenti pattern occlusivi nel gruppo ADAPT rispetto a quello stentriever: occlusioni di M2 (27.6% vs.17.6%) e occlusioni intracraniche di carotide interna (18.7% vs 12.6%).

Lo studio COMPASS ha confrontato sempre la tecnica ADAPT vs stentriever come prima linea ma con un disegno di studio di non inferiorità. Lo score mTICI $\geq$ 2b è stato raggiunto nell'83% dei pazienti nel gruppo ADAPT rispetto all' 81% nel gruppo stentriever (OR 1.14, IC 0.60-2.14, p=0.75), mentre l'end-point primario (mRS0-2 a 90 giorni) è stato del 52% vs. 50% (p=0.0014 per la non-inferiorità).(3)

#### **Bibliografia**

1. Mocco J, Zaidat OO, von Kummer R, et al. Aspiration thrombectomy after intravenous alteplase versus intravenous alteplase alone. Stroke 2016; 47: 2331-2338.

	<p>2. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, Dávalos A, Majoie CB, van der Lugt A, de Miquel MA, Donnan GA, Roos YB, Bonafe A, Jahan R, Diener HC, van den Berg LA, Levy EI, Berkhemer OA, Pereira VM, Rempel J, Millán M, Davis SM, Roy D, Thornton J, Román LS, Ribó M, Beumer D, Stouch B, Brown S, Campbell BC, van Oostenbrugge RJ, Saver JL, Hill MD, Jovin TG; HERMES collaborators. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. <i>Lancet</i>. 2016 Apr 23;387(10029):1723-31</p> <p>3. Lapergue B, Blanc R, Gory B, et al. Effect of endovascular contact aspiration vs stent retriever on revascularization in patients with acute ischemic stroke and large vessel occlusion: the aster randomized clinical trial. <i>JAMA</i> 2017; 318: 443-452.</p> <p>4. Turk AS, Siddiqui A, Fifi JT et al. Aspiration thrombectomy versus stent retriever thrombectomy as first-line approach for large vessel occlusion (COMPASS): a multicentre, randomised, open label, blinded outcome, non-inferiority trial. <i>Lancet</i>. 2019 Mar 9;393(10175):998-1008.</p>
<p><b>Sintesi 50</b></p> <p>Non vi sono al momento sufficienti evidenze relative alla tromboaspirazione su vasi distali</p>	<p>Le casistiche presenti in letteratura raccolgono pochi casi che evidenziano prevalentemente criteri di fattibilità della tecnica ADAPT su rami distali e per i quali non è possibile al</p>

momento avere sufficienti informazioni sulla efficacia e sicurezza del trattamento endovascolare di aspirazione su vasi distali.

Sono presenti 2 studi retrospettivi monocentrici (1-2) che analizzano rispettivamente 31 e 18 pazienti con occlusione di rami distali. Nel primo studio, su un totale di 58 occlusioni distali, 31 erano isolate di rami di M2 e M3 (età media  $68.6 \pm 13.3$  anni, NIHSS medio di 15 (IQR 9-19) e ASPECTS medio all'esordio di 9 (IQR 8-10). Al termine della procedura è stata raggiunta in tutti i casi una rivascularizzazione TICI 2b/3, con TICI 3 nel 77.4%, di cui con sola tecnica ADAPT con 3Max nel 83.9% (26/31), senza nessuna complicanza emorragica. A 3 mesi il 96.8% (30/31) ha presentato una completa indipendenza funzionale. Nel secondo studio l'analisi ha riguardato sedi distali diverse (M2/M3, A2/A3 e P2) in cui si era assistito alla migrazione di emboli in corso di trombectomia meccanica per rami maggiori. In tutti i casi osservati si è avuto un miglioramento del grado di rivascularizzazione distale con shift del quadro angiografico a TICI 2b in 7/18 (39%), a TICI 2c in 3/18 (17%) e a TICI 3 in 8/18 (44%). In questo gruppo di pazienti non sono state osservate complicanze.

In un recente studio monocentrico retrospettivo (3) su un totale di 1100 pazienti sottoposti a trattamento endovascolare fra il 2014 ed il 2018, 144 avevano occlusione di M2/M3, A1/A2/A3 e P1/P2. Sono stati confrontati 92 pazienti trattati con stent-triever Trevo 3mm e 52 con tecnica ADAPT con

catetere distale 3Max. È stata osservata una migliore rivascolarizzazione TICI2b/3 al primo passaggio (62% vs 44%,  $p=0.03$ ), un trend a favore di una rivascolarizzazione finale (84% vs 69%,  $p=0.05$ ) e il ricorso ad ulteriori terapie adiuvanti (15% vs 31%,  $p=0.03$ ) con l'utilizzo del Trevo 3mm. Nei due gruppi non sono state osservate differenze nel tasso di complicanze (ematomi parenchimali, emorragie subaracnoidee, vasospasmo) né nel tasso di buon outcome (mRS 0-2,  $p=0.84$ ). L'analisi di regressione multivariata ha evidenziato come fattore indipendente di successo TICI 2b/3 al primo passaggio, il basso NIHSS basale (OR 0.9; 95% CI 0.8 to 0.97;  $p<0.01$ ) e l'utilizzo del Trevo 3mm (OR 2.2; 95% CI 1.1 to 4.6;  $p=0.02$ ). Limite di questi studi non differenziare chiaramente tra M2 e M3.

Ulteriori 2 piccole casistiche hanno raccolto dati relativi all'aspirazione su vasi distali

Uno studio italiano (4) su 42 pazienti ha ottenuto un TICI $\geq$ 2b nel 76.2% e mRS 0-2 a 90 giorni del 45.7%, mentre si sono verificate due emorragie.

Uno studio su 32 pazienti con prevalenza di occlusioni di M2 (n=23), ma anche 6 M3, 2 P2, 2 P3, 1 A3 e 1 SCA., ha riportato una mRS  $\leq$ 2 a 3 mesi nel 45.5% dei casi, mentre sono occorse 3 complicanze (9.4%) legate al 3MAX: 2 emboli in nuovi territori e una perforazione di vaso (5).

#### **Bibliografia**

	<p>1. Altenbernd J, Kuhnt O, Hennins S, et al. Frontline ADAPT therapy to treat patients with symptomatic M2 and M3 occlusions in acute ischemic stroke: initial experience with the Penumbra ACE and 3MAX reperfusion system. <i>J Neurointerv Surg.</i> 2018 May;10(5):434-439.</p> <p>2. Settecase F. 3MAX catheter for thromboaspiration of downstream and new territory emboli after mechanical thrombectomy of large vessel occlusions: initial experience. <i>Interv Neuroradiol.</i> 2019 Jun;25(3):277-284</p> <p>3. Haussen DC, Eby B, Al-Bayati AR, A comparative analysis of 3MAX aspiration versus 3 mm Trevo Retriever for distal occlusion thrombectomy in acute stroke. <i>J Neurointerv Surg.</i> 2019 Jun 26.</p> <p>4. Romano DG, Casseri T, Leonini S, et al. Single-center experience using the 3MAX or 4MAX reperfusion catheter for the treatment of acute ischemic stroke with distal arterial occlusions in patients not eligible for intravenous fibrinolysis. <i>Radiol Med.</i> 2019 May;124(5):408-413.</p> <p>5. Premat K, Bartolini B, Baronnet-Chauvet F, et al. Single-Center Experience Using the 3MAX Reperfusion Catheter for the Treatment of Acute Ischemic Stroke with Distal Arterial Occlusions. <i>Clin Neuroradiol.</i> 2018 Dec;28(4):553-562.</p>
<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria sottoposti a</p>	<p>Non vi sono RCT relativi all'utilizzo del catetere portante con pallone (proximal balloon guide catheter - BGC). Una metanalisi di studi osservazionali sull'uso del BGC (1) ha incluso 5 studi per un totale di 2022 pazienti (1083 gruppo</p>

<p>trombectomia con stentriever, l'utilizzo associato di un catetere portante con pallone (proximal balloon guide catheter), rispetto al non utilizzo di catetere portante con pallone, migliora l'esito clinico?</p> <p><b>Raccomandazione 47</b></p> <p><b>Grado GPP</b></p> <p><b>Evidenza (4)</b></p> <p><b>Molto bassa ⊕</b></p> <p>In caso di trombectomia meccanica con stentriever specie in assenza di catetere distale, il Gruppo di lavoro suggerisce che venga preferibilmente associato l'utilizzo di un catetere portante con pallone (proximal balloon guide catheter)</p>	<p>BGC e 939 non-BGC group) tutti trattati con stentriever. Il gruppo BGC ha mostrato miglior outcome funzionale: mRS 0-2 59.7% vs 43.8%, OR 1.84, IC 1.52-2.22, p&lt;0.01), ridotta mortalità (13.7% vs 24.8%; OR 0.52, 95% IC 0.37-0.73, p&lt;0.01) più alti tassi di TICI 3 (57.9% vs 38.2%; OR 2.13, IC 1.43-3.17, p&lt;0.01) e procedure più rapide (70.5 min vs. 90.9 min, p&lt;0.01).</p> <p>I dati del TRACK registry (2) su 536 pazienti di cui 279 (52,1%) trattati con BGC ha mostrato migliori tassi di riperfusione (TICI2b/3 84% vs 75.5%, P=0.01), miglior outcome clinico a 3 mesi (57% vs 40%; P=0.0004) e ridotta mortalità (13% vs 23%, P=0.008) nel gruppo che ha utilizzato BGC. L'analisi multivariata ha documentato come il BGC sia un fattore indipendente di buon esito clinico (OR 2; IC95% 1.3 - 3.1, P=0.001)</p> <p><b>Bibliografia</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Brinjikji W, Starke RM, Murad MH, et al. Impact of balloon guide catheter on technical and clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis. J Neurointerv Surg 2018; 10: 335-339</li> <li>2. Nguyen TN, Castonguay AC, Nogueira RG, et al. Effect of balloon guide catheter on clinical outcomes and reperfusion in Trevo thrombectomy. J Neurointerv Surg. 2019 Sep;11(9):861-865. doi: 10.1136/neurintsurg-2018-014452. Epub 2019 Feb 2.</li> </ol>
---	--

## Sintesi 51

In caso di trattamento endovascolare per occlusione di grossa arteria di circolo anteriore non ci sono dati che controindicano il rilascio di stent intracranici come intervento rescue per ricanalizzazione instabile o incompleta, da effettuarsi solo in caso di fallimento delle manovre di trombectomia e/o tromboaspirazione, pur con la necessità di valutare il rischio di embolizzazione a distanza o quello correlato con la necessità di terapia anti-aggregante piastrinica.

Circa il 25-30% di pazienti non raggiunge una ri-perfusione 2b-3. Le cause di fallimento possono essere legate a particolare tortuosità arteriosa, occlusioni multidistrettuali (es. tandem occlusion), particolare grandezza o variabilità di costituzione del caogulo (es. friabilità, compattezza) e la possibile presenza o coesistenza di un'occlusione non embolica (es. dissezione, ateromasica). Data l'importanza di raggiungere un efficace ripristino del flusso, a fianco delle tecniche di trombectomia con stentriever o di tromboaspirazione possono essere proposti l'iniezione locale di trombolitico o lo stenting. Diversamente da altri distretti anatomici, nel caso di occlusioni del circolo arterioso cerebrale, la PTA e lo stenting primario (SP) non sono mai stati riconosciuti sicuri, evidenziando tra gli altri un elevato rischio di disseminazione embolica. Diversamente, alcuni studi retrospettivi hanno analizzato e proposto lo stenting come rescue (RS) in caso di fallimento delle tecniche endovascolari in casi selezionati, con risultati incoraggianti. Il punto di maggiore critica dello RS è legato alla necessità di inizio di terapia anti-trombotica, con somministrazione di doppia anti-aggregazione o di farmaci inibitori della glicoproteina IIb-IIIa. Questo espone ad un maggiore rischio di emorragia nel territorio ischemico. Attualmente ci sono solo pochi studi retrospettivi che hanno analizzato i risultati di pazienti sottoposti a RS rispetto a pazienti non sottoposti a RS (NS) per un totale di 105 pazienti e 168 NS (1-7). Nei diversi studi il tasso di complicanze emorragiche non era



diverso nei pazienti RS rispetto ai pazienti NS, mentre gli esiti clinici erano migliori nei pazienti RS: sICH 11.8% vs 14.3%, mRS 0-2 35.3% vs 7.1% (1); sICH 4.3% vs 4.3%, mRS 0-2 56.5% vs 17.4% (2); sICH 16.7% vs 20%, mRS 0-2 39.6% vs 22% (3); sICH 11.7%, mRS 0-2 41.2% vs 11.8% (4). Uno studio (2) riportava la recidiva ischemica a 3 mesi nel 4.3% dei pazienti RS contro il 8.7% nei pazienti NS. L'esiguità del campione e la tipologia degli studi sono certamente bias da tenere in seria considerazione. Tutti gli autori, riconoscendo chiaramente i limiti, ritengono la tecnica di RS fattibile in casi selezionati, valutando attentamente il rischio emorragico e in particolare analizzando i circoli collaterali, l'estensione del danno ischemico ed il grado clinico.

#### **Bibliografia**

1. Baek JH, Byung Moon Kim, Dong Joon Kim, Ji Hoe Heo, et al. Stenting as a Rescue Treatment After Failure of Mechanical Thrombectomy for Anterior Circulation Large Artery Occlusion *Stroke*. 2016; 47:00-00.
2. Baracchini C, Farina F, Soso M, et al. Stentriever Thrombectomy Failure: A Challenge in Stroke Management. *World Neurosurg*. 2017 Jul;103:57-64.
3. Nappini S, Limbucci N, Leone G, Rosi A, et al. Bail-out intracranial stenting with Solitaire AB device after unsuccessful thrombectomy in acute ischemic stroke of anterior circulation. *Journal of Neuroradiology* 2018

	<p>4. Chang Y, Kim BM, Bang OY, Baek JH, et al. Rescue Stenting for Failed Mechanical Thrombectomy in Acute ischemic stroke: A Multicenter Experience. Stroke. 2018 Apr; 49(4):958-964</p> <p>5. Dobrocky T et al. Stent-Retriever Thrombectomy and Rescue Treatment of M1 Occlusions Due to Underlying Intracranial Atherosclerotic Stenosis: Cohort Analysis and Review of the Literature. Cardiovasc Intervent Radiol. 2019 Jun;42(6):863-872</p> <p>6. Stracke CP, Meyer L, Fiehler J, et al. Intracranial bailout stenting with the Aclino (Flex) Stent/NeuroSpeed Balloon catheter after failed thrombectomy in acute stroke: a multicenter experience. J Neurointerv Surg. 2020 Jan;12(1): 43-47</p> <p>7. Maingard J<sup>1</sup>, Phan K<sup>2</sup>, Lamanna A, et al. Rescue Intracranial Stenting After Failed Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. World Neurosurg. 2019 Dec;132:e235-e245</p>
<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria di circolo anteriore il trattamento endovascolare in sedazione cosciente rispetto al trattamento in anestesia generale, migliora l'esito clinico?</p> <p><b>Raccomandazione 48</b></p>	<p>Nello studio AnSTROKE (1) sono stati arruolati 90 pazienti (45 in AG e 45 in SC). Nei controlli a 3 mesi la mRS 0-2 è stata osservata nel 42.2% dei pazienti in AG e nel 40.0% in SC (p=1.00). Non sono state osservate nei due gruppi di pazienti differenze significative nella riduzione della pressione arteriosa intra-procedurale (p=0.57), glicemia (p=0.94), PaCO<sub>2</sub> (p=0.68), grado di ricanalizzazione TIC12b-3 (GA 91.1% vs SC 88.9%, p=1.00), volume dell'area</p>

<p><b>Grado GPP</b></p> <p><b>Evidenza (4)</b></p> <p><b>Molto bassa ⊕</b></p> <p>In caso di trattamento endovascolare per occlusione di grossa arteria del circolo anteriore, il Gruppo di lavoro suggerisce l'utilizzo della sedazione cosciente ogni volta che questa sia possibile nel rispetto della sicurezza del paziente. Non sono disponibili dati che indichino quali farmaci o tecniche anestesiolgiche preferire.</p> <p><b>Sintesi 52</b></p> <p>In caso di trattamento endovascolare per occlusione di grossa arteria del circolo anteriore i dati della letteratura sottolineano l'importanza del controllo della pressione arteriosa, sia in anestesia generale che in sedazione cosciente, nelle diverse fasi intra-operatorie e, in caso di anestesia generale, nella fase di intubazione, di risveglio e post-intervento.</p> <p><b>Raccomandazione 49</b></p> <p><b>Grado GPP</b></p> <p><b>Evidenza (4)</b></p>	<p>ischemica (GA IQR 10-100 ml, media 20 ml vs SC IQR 10-54 ml, media 20 ml, p= 0.53), NIHSS a 24 ore (GA 8 vs SC 9, p=0.60) e mortalità intraospedaliera (13.3% in entrambi i gruppi).</p> <p>Nello studio GOLIATH, (2) in cui sono stati arruolati 128 pazienti (65 in GA e 63 in SC) si osserva un trend a favore dell'AG, determinato da un miglior tasso di ricanalizzazione ottenuto con paziente immobile. Lo studio ha infatti dimostrato TICI 2b-3 nel 76.9% dei pazienti in AG vs 60.3% nei pazienti in SC (p=0.04). Si rileva, inoltre, nel gruppo di pazienti in AG un miglior esito a 3 mesi (mRS 0-2, AG mRS medio 2, IQR 1-3 in AG vs SC mRS medio 2, IQR 1-4; p=0.04), minore volume finale dell'area ischemica (AG media 22.3 ml, IQR 8.1-64.5 ml vs SC media 38 ml, IQR 16.7-128 ml; p= 0.04) e minore NIHSS a 24 ore (AG 6, IQR 3-14 vs SC 10, IQR 2-19; p=0.19%). Si è osservata una differenza significativa nell'intervallo di tempo tra l'arrivo in sala angiografica e la puntura femorale (AG, media 24 minuti, IQR 20-27 vs SC, media 15 minuti, IQR 12-20; p&lt;0.001). Il tempo dalla puntura femorale alla ripercussione non ha evidenziato differenze significative (50/65 pazienti in AG 34 minuti, IQR 21-51 vs 38/63 pazienti in SC 29 minuti, IQR 16-51; p=0.27).</p> <p>Risultati a favore della SC sono stati invece riportati nella metanalisi del gruppo cooperativo HERMES,(3) in cui sono analizzati i dati da 7 RCT. In questa analisi 236 interventi di TM sono stati eseguiti in AG (30%) e 661 in</p>
--	---

**Molto bassa ⊕**

Nella gestione dei pazienti in sala angiografica, il Gruppo di lavoro suggerisce che è necessaria l'assistenza anestesiologicala, se possibile neuroanestesiologicala e da equipe dedicata. La disponibilità dell'anestesista deve essere garantita con gli stessi tempi e le stesse modalità degli altri operatori coinvolti nel trattamento endovascolare dei pazienti con ictus acuto. Ogni centro dovrebbe sviluppare protocolli operativi locali al riguardo.

**PICO:**

In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria del circolo posteriore il trattamento endovascolare in sedazione cosciente rispetto al trattamento in anestesia generale, migliora l'esito clinico?

**Raccomandazione 50**

**Grado GPP**

**Evidenza (4)**

sedazione/anestesia locale. L'esito clinico è risultato migliore nei pazienti non in anestesia generale (cOR 1.53, 95% CI 1.14-2.04, p=0.0044). Il grado di riperfusione TICI 2b-3 non è stato statisticamente differente nei due gruppi: 75% pazienti AG vs 76% pazienti in sedazione/anestesia locale (p=0.78). L'incidenza di complicanze respiratorie non è stata significativa nei due gruppi di pazienti (p=0.18), anche in considerazione che tutti i pazienti, eccetto tre, sono stati estubati in sala angiografica al termine della procedura.

Un tema importante nella gestione anestesiologicala dei pazienti con ictus ischemico è il corretto controllo della pressione arteriosa in corso d'intervento e nelle fasi appena successive. Questo dato è stato valutato nello studio AN-STROKE (2) in cui la pressione arteriosa non è risultata statisticamente diversa nei pazienti in AG rispetto a quelli in SC (p=0.57) e lo studio non ha evidenziato differenze di outcome nei due gruppi.

L'importanza del controllo della pressione arteriosa emerge anche da un studio osservazionale condotto su 390 pazienti in cui è stata valutata la variazione della pressione arteriosa media (MAP) durante la procedura di trombectomia, dall'inizio fino alla ricanalizzazione. (4) La riduzione della pressione arteriosa è stata registrata nell'87% dei pazienti ( $\Delta$ medio  $31 \pm 20$  mmHg). È stato osservato un esito funzionale favorevole (mRS 0-2) nei pazienti in cui il  $\Delta$ MAP è stato di  $20 \pm 21$  mmHg, mentre l'esito è stato sfavorevole

<p><b>Molto bassa ⊕</b></p> <p>In caso di trattamento endovascolare per occlusione di grossa arteria del circolo posteriore, considerata la complessità del quadro clinico determinata dalla sede del danno ischemico, il gruppo di lavoro suggerisce come preferibile la gestione in anestesia generale.</p> <p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria sottoposti a trattamento endovascolare la rapidità di decisione sul tipo di anestesia e sulla induzione della stessa migliora l'esito clinico?</p> <p><b>Raccomandazione 51</b></p> <p><b>Grado GPP</b></p> <p><b>Evidenza (4)</b></p> <p><b>Molto bassa ⊕</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria sottoposti a trattamento endovascolare, il Gruppo di lavoro</p>	<p>con <math>\Delta</math>MAP di <math>30 \pm 24</math> mmHg (<math>p=0.002</math>). La variazione del <math>\Delta</math>MAP è risultata associata anche alla maggiore crescita del volume dell'area ischemica (<math>p=0.036</math>) e al volume infartuale finale (<math>p=0.035</math>).</p> <p>L'importanza del controllo della pressione arteriosa è cruciale sia durante che nelle 24 ore post-intervento. In uno studio multicentrico retrospettivo (5) condotto su 1245 pazienti, di cui 41% TICI 2b e 59% TICI3 (nel 6.3% anti-aggregati per impiantato di stent), è stato osservato a 3 mesi un esito clinico buono (mRS 0-2) nel 49% dei pazienti con PA sistolica media di <math>127 \pm 14</math> mmHg, rispetto al gruppo di pazienti con mRS peggiore, in cui la PA sistolica media era <math>131 \pm 16</math> mmHg (<math>p&lt;0.001</math>); analogamente il range di PA sistolica era più elevato nei pazienti con peggiore esito clinico (<math>62 \pm 26</math> versus <math>56 \pm 24</math> mmHg; <math>p&lt;0.001</math>). Non sono state osservate significative differenze nel risultato clinico tra i due gruppi di pazienti per quanto riguarda la PA diastolica. Nell'analisi multivariata, elevata PA sistolica media, PA sistolica massima e il range di PA sistolica erano associati ad una minore possibilità di raggiungere un buon esito clinico (OR, 0.86; <math>p&lt;0.001</math>; OR, 0.9; <math>p&lt;0.001</math>, and OR, 0.91; <math>p=0.003</math>, rispettivamente). Dopo TM 567 pazienti (49%) hanno raggiunto a 3 mesi un buon esito funzionale mRS 0-2. La percentuale di pazienti con mRS 0-2 si è dimostrata massima nel gruppo PA sistolica 101-120 mmHg (56%) e minima nel gruppo con PA sistolica <math>&gt;160</math> mmHg (7.8%).</p>
--	---

suggerisce che la decisione sul tipo di anestesia sia presa rapidamente e che i ritardi legati all'induzione della anestesia generale debbano essere minimizzati.

Il 4.7% dei pazienti (58/1242) ha sofferto di una emorragia cerebrale sintomatica, il 4.0% (49/1242) è stato sottoposto a craniectomia decompressiva e la mortalità a 3 mesi è stata del 17% (203/1242). I pazienti con complicanza emorragica avevano una PA sistolica all'ingresso maggiore rispetto ai controlli non emorragici ( $156\pm 31$  versus  $144\pm 27$  mm Hg;  $p<0.001$ ). I pazienti emorragici avevano una PA sistolica media di  $136\pm 15$  rispetto a  $129\pm 15$  mmHg dei pazienti non emorragici ( $p<0.001$ ), una PA sistolica massima di  $175\pm 27$  rispetto a  $160\pm 24$  mmHg ( $p<0.001$ ), una SBP-SD di  $16\pm 7$  rispetto a  $14\pm 5$  mmHg ( $p=0.029$ ), e un range di PA sistolica di  $71\pm 29$  rispetto a  $59\pm 25$  mmHg ( $p=0.002$ ). Analogamente, all'ingresso la PA diastolica media, la PA diastolica massima e minima erano più elevate nel gruppo di pazienti emorragici. La percentuale di pazienti con emorragia cerebrale sintomatica era minima nel gruppo PA sistolica  $<100$  mmHg (0%) e massima nel gruppo con PA sistolica  $>160$  mmHg (11%).

Non sono presenti RCT che confrontino l'uso dell'Anestesia generale e della sedazione in corso d'interventi endovascolari per occlusione di arterie del circolo posteriore. Uno studio osservazione retrospettivo su una coorte di 215 pazienti con ictus vertebrobasilare sottoposti a trattamento endovascolare, (6) ha confrontato 61 pazienti trattati in anestesia generale (AG) con 61 pazienti mecciati trattati in sedazione consicente (SC). Nei due gruppi non sono emerse differenze in termini di ricanalizzazione (mTICI 2b-3 88.5% vs 86.9%;  $p= 0.78$  ),

buon esito clinico (mRS 0-2: 31.1% vs 38.3%;  $p = 0.23$ ), complicanze emorragiche (9.8% vs 9.8%;  $p = 0.99$ ) e mortalità (42.6% vs 35%,  $P=0.33$ )

Sono attualmente in corso RCT che confrontano la gestione dei pazienti in sedazione cosciente e in anestesia generale. Studio SEGA (SEdation versus General Anesthesia for Endovascular Therapy in Acute Ischemic Stroke): NCT03263117; studio GASS (General Anesthesia versus Sedation During Intra-arterial Treatment for Stroke): NCT02822144; studio AMETIS (Anesthesia Management in Endovascular Therapy for Ischemic Stroke): NCT03229148; studio CANVAS (Impact of Anesthesia Type on Outcome in Patients With Acute Ischemic Stroke Undergoing Endovascular Treatment): NCT02677415).

Non è ad oggi pertanto possibile proporre raccomandazioni sul tipo di assistenza anestesiológica in corso di TM. Per fornire una più adeguata risposta su quale assistenza sia preferibile appare quindi necessario arruolare pazienti in un RCT multicentrico.

### **Bibliografia**

1. Lowhagen Henden P, Rentzos A, Karlsson J-E, et al. General anesthesia versus conscious sedation for endovascular treatment of acute ischemic stroke: the ANSTROKE trial (anesthesia during stroke). Stroke 2017; 48: 1601-1607

	<p>2. Simonsen CZ, Yoo AJ, Sørensen LH, Juul N, Johnsen SP, Andersen G, Rasmussen M. Effect of General Anesthesia and Conscious Sedation During Endovascular Therapy on Infarct Growth and Clinical Outcomes in Acute Ischemic Stroke: A Randomized Clinical Trial. <i>JAMA Neurol.</i> 2018 Apr 1;75(4):470-477. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.4474.</p> <p>3. Campbell BCV, van Zwam WH, Goyal M et al. Effect of general anaesthesia on functional outcome in patients with anterior circulation ischaemic stroke having endovascular thrombectomy versus standard of care: a meta-analysis of individual patient data. <i>Lancet Neurol</i> 2018;17:47-53</p> <p>4. Petersen NH, Ortega-Gutierrez S, Wang A, et al. Decreases in blood pressure during thrombectomy are associated with larger infarct volumes and worse functional outcome. <i>Stroke</i> 2019 Jun 50: 1797-1804</p> <p>5. Anadani M, Orabi MY, Alawieh A, Goyal N, Alexandrov AV, Petersen NH, et al. Blood pressure and outcome after mechanical thrombectomy with successful revascularization. A multicenter study. <i>Stroke</i> 2019 Jul</p> <p>6. Jadhav AP, MD, Bouzlama M, Aghaebrahim A, et al. Monitored Anesthesia Care vs Intubation for Vertebrobasilar Stroke Endovascular therapy. <i>JAMA Neurol.</i> 2017 Jun 1;74(6):704-709.</p>
<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con sospetto ictus acuto l'uso di scale pre-ospedaliere rispetto al loro non</p>	<p>Non vi sono al momento RCT o studi osservazionali che abbiano direttamente confrontato l'utilizzo di scale pre-ospedaliere rispetto al loro non uso nei pazienti con sospetto</p>



utilizzo incrementa l'identificazione di pazienti con ictus ischemico candidabili al trattamento endovascolare?

**Raccomandazione 52**

**Grado Forte contro**

**Evidenza (2-)**

**Bassa ⊕⊕**

In pazienti adulti con sospetto ictus acuto l'utilizzo di scale pre-ospedaliere non è raccomandato per identificare pazienti con ictus ischemico candidabili al trattamento endovascolare.

ictus per identificare quelli con occlusione dei grossi vasi candidabili alla trombectomia meccanica.

Nello studio di Zaidi e coll. (1) il sistema di emergenza urgenza era formato all'utilizzo della scala RACE (2), una scala disegnata per l'identificazione pre-ospedaliera di pazienti con occlusione di grosse arterie cerebrali.

Tutti i pazienti con RACE score  $\geq 5$  (range 0-9) erano condotti in ospedali dotati di neurointerventistica. Il gruppo di controllo, secondo un modello di studio prima-dopo era una coorte storica di pazienti prima dell'implementazione del RACE score. I pazienti con una diagnosi finale di ictus ischemico erano più frequenti nel gruppo valutato con la scala RACE (52.3% vs. 31%). Il gruppo screenato con la scala RACE aveva una maggior probabilità di essere sottoposto a trombectomia meccanica (20.1% vs. 7.7%, p. 0.03) e migliori tempistiche (tempo mediano door-recanalization di 101 vs. 205 min, p. 0.001). Non sono emerse però differenze statisticamente significative nell'outcome dei due gruppi: mRS 0-2 a 90 giorni 50% vs. 36.4%, p. 0.3).

Studio analogo è stato condotto da Mohamad e colleghi attraverso l'utilizzo di uno screening con 4 items tale da consentire un calo del tempo per arrivare alla trombectomia da una mediana di 234 minuti (IQR: 184-282) a 185 minuti (IQR: 141-226), pari a un ritardo relativo aggiustato di 0.79 (95% CI: 0.67-0.93).

La riduzione nei ritardi è avvenuta sia nella fase pre-ospedaliera (adjusted relative delay 0.86, 95% CI: 0.71-1.04)

che intraospedaliera (0.76, 95% CI: 0.62-0.94) ma non raggiungendo la significatività statistica nella fase pre-ospedaliera.

Anche per questo studio non sono emerse differenze significative nell'outcome a 90 giorni nel gruppo screenato 62% vs. 43% (OR.3.08, 95% CI: 1.08-8.78).

I risultati suggeriscono che scale pre-ospedaliere possono ridurre i tempi di ricanalizzazione tuttavia gli studi contengono numerose limitazioni metodologiche e non hanno al momento documentato un impatto sull'outcome finale.

#### **Bibliografia**

1. Zaidi SF, Shawver J, Espinosa Morales A, et al. Stroke care: initial data from a county-based bypass protocol for patients with acute stroke. *J Neurointerv Surg* 2017;9: 631-635.
2. Perez de la Ossa N, Carrera D, Gorchs M, et al. Design and validation of a prehospital stroke scale to predict large arterial occlusion: the rapid arterial occlusion evaluation scale. *Stroke* 2014; 45: 87-91.
3. Mohamad N, Hastrup S, Rasmussen M, et al. Bypassing primary stroke centre reduces delay and improves outcomes for patients with large vessel occlusion. *Eur Stroke J* 2016; 1: 85-92.

**PICO:**

In pazienti adulti con sospetto ictus acuto potenziali candidati all'intervento endovascolare nel setting preospedaliero, il modello "mothership" rispetto a quello "drip&ship" migliora l'esito clinico?

**Raccomandazione 53****Raccomandazione per la ricerca**

In pazienti adulti con sospetto ictus acuto potenziali candidati all'intervento endovascolare nel setting pre-ospedaliero, non vi è evidenza della superiorità del modello "mothership" rispetto al modello "drip&ship", per cui è raccomandato l'arruolamento dei pazienti in trial specifici.

**Sintesi 53**

In assenza di evidenze a favore del modello mother-ship o del modello drip&ship, la letteratura indica che il modello adottato dovrebbe dipendere dall'organizzazione locale e dalle caratteristiche del paziente.

Il modello *mother-ship* sarebbe da preferire quando il tempo di trasporto al centro di

La dimostrazione dell'efficacia del trattamento endovascolare dell'ictus ischemico acuto richiede una riorganizzazione delle risorse sul territorio al fine di rendere questo trattamento rapidamente accessibile anche in aree che non dispongono di neuroradiologia interventistica. In sintesi i modelli organizzativi considerati in letteratura sono:

- il modello *mother-ship* in cui i pazienti vengono trasportati direttamente al centro ictus di secondo livello, comprensivo di possibilità di trattamento sia endovascolare che endovenoso;
- il modello *drip-and-ship* in cui il paziente viene prima portato al più vicino centro di primo livello, in grado di effettuare il trattamento fibrinolitico endovenoso, per poi essere trasportato nel centro secondo livello per il trattamento endovascolare
- il modello dell'*interventista mobile* (chiamato anche *trip-and-treat* o *drip-and-drive*) in cui il paziente viene trasportato al più vicino centro di primo livello dove, in caso di necessità, si reca l'interventista per effettuare il trattamento endovascolare;
- il modello della *mobile stroke unit* in cui il paziente viene accolto in un'ambulanza attrezzata di TC, laboratorio analisi e telemedicina, e lì inizia la fibrinolisi sistemica per venire nel contempo trasportato al più vicino centro idoneo<sup>1</sup>.

secondo livello dotato di interventistica endovascolare sia al di sotto dei 30-45 minuti, mentre il modello drip-and-ship sarebbe preferibile quando i tempi per raggiungere il centro ictus di secondo livello siano superiori ai 45 minuti, purché il tempo door-to-needle del centro ictus di primo livello non sia superiore ai 60 minuti.

#### Sintesi 54

Alcuni dati di letteratura indicherebbero un vantaggio del modello dell'interventista mobile rispetto al modello drip-and-ship. Le circostanze ideali per il modello dell'interventista mobile sono quelle in cui l'interventista è in grado di raggiungere il centro ictus di primo livello mentre il paziente sta effettuando il trattamento fibrinolitico sistemico.

Questo modello potrebbe costituire una alternativa preferibile al modello *drip-and-ship*, ma non sembra più vantaggioso del modello *mother ship*.

#### Sintesi 55

Sul modello della mobile stroke unit, cioè ambulanza attrezzata con TC e con

Non vi sono RCT di confronto fra i vari modelli con l'eccezione del modello della *mobile stroke unit* dove si è dimostrato che questo permette di ridurre il tempo *onset-to-needle* per la trombolisi e.v. rispetto al trasporto del paziente direttamente in ospedale. Non vi sono tuttavia dati sulla riduzione dei tempi per la trombectomia e per la riperfusione e sul miglioramento clinico. I vantaggi della mobile stroke unit sono legati alla possibilità di una diagnosi e di un trattamento precoce ed individualizzato già in ambulanza, gli svantaggi ai costi elevati e alla possibilità di gestire solo un paziente per volta.

Recentemente sono state pubblicate due *review*<sup>1,2</sup> che hanno confrontato i modelli *drip-and-ship* e *mother ship* effettuando meta-analisi degli studi osservazionali disponibili. I due lavori giungono a risultati diversi. Il primo,<sup>1</sup> analizzando 8 studi osservazionali per un totale di 4127 pazienti, mostra che non vi sono differenze fra i due modelli, in termini di sopravvivenza (*odds ratio* 0.78; 95% CI 0.56-1.08), esito funzionale favorevole (mRS  $\leq 2$ ) a 90 giorni (*odds ratio* 1.11; 95% CI 0.83-1.48) e probabilità di ricanalizzazione (*odds ratio* 0.89; 95% CI 0.73-1.09). Il secondo<sup>2</sup>, attraverso l'analisi di 8 studi, alcuni dei quali non coincidono con quelli analizzati nel primo lavoro<sup>1</sup>, per un totale di 2068 pazienti, riporta che i pazienti trattati con il modello *drip-and-ship* hanno avuto minor probabilità di essere indipendenti (mRS  $\leq 2$ ) a 90 giorni (rischio relativo aggiustato=0.87, 95% CI 0.77

<p>connessione in telemedicina con un centro di riferimento di secondo livello, sono disponibili dati relativi alla trombolisi e.v. ma non ai trattamenti endovascolari. Tale modello sembra essere ideale nei luoghi dove i tempi di trasporto ad un centro ictus sono molto lunghi per distanza o congestione di traffico urbano.</p>	<p>to 0.98) mentre non si sono riscontrate differenze in termini di ripercussione, mortalità e complicanze emorragiche cerebrali. Tuttavia la parte più interessante di entrambe le revisioni non è costituita dalle meta-analisi ma dai tempi dall'esordio dei sintomi all'inizio del trattamento con t-PA ev (<i>onset-to-needle</i>). In entrambi i lavori, infatti, a differenza di quanto ci si aspetterebbe, i tempi <i>onset-to-needle</i> risultano simili o addirittura più lunghi nei pazienti trattati secondo il modello <i>drip-and-ship</i>, che dovrebbe privilegiare i tempi della trombolisi ev, rispetto ai pazienti trattati secondo il modello <i>mother-ship</i>. Ciò significa che nei lavori considerati il modello <i>mother-ship</i> è inteso come il trasporto diretto del paziente al centro ictus di secondo livello anche in caso di appartenenza al bacino di competenza di questo. È ovvio che per questi pazienti sia più vantaggioso il trasporto al centro ictus di secondo livello se questo è più vicino. Il modello <i>mother-ship</i> andrebbe inteso invece come il modello in cui il paziente viene condotto al centro ictus di secondo livello saltando il centro ictus di primo livello più vicino dove potrebbe fermarsi per effettuare la trombolisi ev.</p> <p>Nell'ambito delle due revisioni,<sup>1,2</sup> in uno dei lavori più significativi per numerosità del campione<sup>3</sup>, con l'inclusione di 1000 pazienti, la mediana del tempo fra l'esordio dei sintomi e l'inizio della trombolisi ev, è stata di 98 minuti con il modello <i>drip-and-ship</i> e di 110 minuti con il modello <i>mother-ship</i>. Nel lavoro, svolto negli Stati Uniti, la differenza fra</p>
---	---

questi tempi non era statisticamente significativa, ma si evidenziava un ritardo di ben 124 minuti nel tempo fra l'esordio e la rivascolarizzazione meccanica con il modello *drip-and-ship*. Tale ritardo era dovuto prima di tutto alla lunghezza dei tempi intraospedalieri del centro ictus di primo livello: sono risultati infatti più lunghi il *door-to-tPA* (mediana 54.5 vs. 37.0,  $p < 0.001$ ), cui si sommano il ritardo fra l'inizio del trattamento con t-PA e la partenza per il centro secondario (mediana 47 minuti; IQR 27-85) e i tempi di trasporto (mediana 35 minuti; IQR 21-58). Pertanto questo<sup>3</sup> ed altri lavori<sup>4</sup> mettono in luce che il ritardo all'arrivo al centro di secondo livello non è dovuto solo ai tempi di trasporto, ma anche ai tempi intra-ospedalieri del centro ictus di primo livello che quindi può essere meno efficiente di un centro di secondo livello.

Una meta-analisi su singoli pazienti dei trial su *stent-retriever* e *device* di seconda generazione per la trombectomia,<sup>5</sup> ha documentato una mediana di *onset-to-needle* di 102.5 minuti (IQR 75-141) con il modello *mother-ship* e di 92 minuti (IQR 75-126) con il modello *drip-and ship*. Anche in questo caso la differenza fra i due tempi non è risultata statisticamente significativa, ma l'arrivo al centro secondario è stato ritardato di 134 minuti con il modello *drip-and-ship* ( $< 0.001$ ).

Con un modello probabilistico costruito sulla base dell'evidenza disponibile in base all'efficacia della fibrinolisi sistemica e della terapia endovascolare in rapporto al tempo di trattamento, si è mostrata la convenienza del modello

*mother-ship* rispetto al *drip-and-ship*, in relazione alla distanza e al tempo *door-to-needle*, mettendo quindi in rapporto la *performance* del centro ictus con il tipo di modello<sup>6</sup>. Questo “modello probabilistico condizionato” prevede che il modello *drip-and-ship* sia più conveniente del *mother-ship* quando il tempo *door-to-needle* è di 60 minuti e la distanza del centro ictus di secondo livello è  $\geq 45$  minuti; se il tempo *door-to-needle* fosse inferiore ai 60 minuti potrebbe essere conveniente comunque trattare il paziente al centro ictus di primo livello anche se il centro ictus di secondo livello si trova a meno di 45 minuti di distanza<sup>6</sup>.

Le difficoltà poste dal modello *drip-and-ship*, legate alle circostanze locali e alle difficoltà di trasporto, hanno generato nuove proposte organizzative come quella dell'interventista mobile un modello sul quale la letteratura è più recente ma che viene già applicato in diverse realtà<sup>7-12</sup>. Il vantaggio di tale modello consiste nel gestire interamente il paziente nell'ospedale più vicino senza bisogno di spostarlo, tuttavia l'interventista deve avere strumentazione e personale addestrato a disposizione<sup>1</sup>. In un studio su 440 pazienti il tempo mediano dall'esordio all'inizio della procedura di trombectomia (*onset-to-groin puncture*) è stato di 225 minuti con l'interventista mobile e 300 minuti con il modello *drip-and-ship* ( $P=0.001$ ). In un altro studio osservazionale di confronto fra i due modelli,<sup>8</sup> su 86 casi il tempo medio *door-to-groin puncture* era di 143 minuti con l'interventista mobile e di 222 minuti con il *drip-and-ship* ( $P<0.0001$ ), con un trend

di miglioramento del deficit neurologico (in termini di scala NIHSS fra il ricovero e la dimissione) a favore del modello dell'interventista mobile (P=0.0704). I primi dati suggeriscono pertanto che quando non è possibile il trasferimento diretto in un centro ictus di secondo livello il modello dell'interventista mobile può essere una valida alternativa al *drip-and-ship*.

Sono in corso I seguenti trial di confronto fra modelli organizzativi:

- RACECAT: NCT02795962
- TRIAGE: NCT03542188
- Berlin PRehospital Or Usual Delivery of Acute Stroke Care (B\_PROUD): NCT02869386
- BEnefits of Stroke Treatment Delivered Using a Mobile Stroke Unit (BEST-MSU): NCT02190500
- 'Mobile Stroke Unit'-concept for delivery of specialised acute stroke care to patients in remote areas: NCT02465346).

#### **Bibliografia**

1. Ciccone A, Berge E, Fischer U. Systematic review of organizational models for intra-arterial treatment of acute ischemic stroke. *Int J Stroke* 2019; **14**(1): 12-22.
2. Ismail M, Armoiry X, Tau N, et al. Mothership versus drip and ship for thrombectomy in patients who had an acute



stroke: a systematic review and meta-analysis. *J Neurointerv Surg* 2019; **11**(1): 14-9.

3. Froehler MT, Saver JL, Zaidat OO, et al. Interhospital Transfer Prior to Thrombectomy is Associated with Delayed Treatment and Worse Outcome in the STRATIS Registry. *Circulation* 2017.

4. Strbian D, Ahmed N, Wahlgren N, et al. Trends in Door-to-Thrombolysis Time in the Safe Implementation of Stroke Thrombolysis Registry: Effect of Center Volume and Duration of Registry Membership. *Stroke* 2015; 46(5): 1275-80.

5. Saver JL, Goyal M, van der Lugt A, et al. Time to Treatment With Endovascular Thrombectomy and Outcomes From Ischemic Stroke: A Meta-analysis. *JAMA* 2016; 316(12): 1279-88.

6. Holodinsky JK, Williamson TS, Kamal N, Mayank D, Hill MD, Goyal M. Drip and Ship Versus Direct to Comprehensive Stroke Center: Conditional Probability Modeling. *Stroke* 2017; 48(1): 233-8.

7. Brekenfeld C, Goebell E, Schmidt H, et al. 'Drip-and-drive: shipping the neurointerventionalist to provide mechanical thrombectomy in primary stroke centers. *J Neurointerv Surg* 2018; 10(10): 932-6.

8. Wei D, Oxley TJ, Nystal DA, et al. Mobile Interventional Stroke Teams Lead to Faster Treatment Times for Thrombectomy in Large Vessel Occlusion. *Stroke* 2017; 48(12): 3295-300.

	<p>9. Abilleira S, Cardona P, Ribo M, et al. Outcomes of a contemporary cohort of 536 consecutive patients with acute ischemic stroke treated with endovascular therapy. <i>Stroke</i> 2014; 45(4): 1046-52.</p> <p>10. Seker F, Mohlenbruch MA, Nagel S, et al. Clinical results of a new concept of neurothrombectomy coverage at a remote hospital-"drive the doctor". <i>Int J Stroke</i> 2018; 13(7): 696-9.</p> <p>11. Osanai T, Ito Y, Ushikoshi S, et al. Efficacy of ‘drive and retriev’ as a cooperative method for prompt endovascular treatment for acute ischemic stroke. <i>J Neurointerv Surg</i> 2019; 11(8): 757-61.</p> <p>12. Seker F, Fiehler J, Mohlenbruch MA, et al. Time Metrics to Endovascular Thrombectomy in 3 Triage Concepts: A Prospective, Observational Study (NEUROSQUAD). <i>Stroke</i> 2019; STROKEAHA119027050.</p>
<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria candidati al trattamento endovascolare, l’esecuzione della procedura in centri di 2° livello rispetto a centri di 1° livello, migliora l’esito clinico?</p> <p><b>Raccomandazione 54</b></p> <p><b>Grado Forte a favore</b></p> <p><b>Evidenza (2-)</b></p>	<p>Hanno i requisiti adeguati a svolgere interventi di TM i centri ospedalieri descritti nel DM 70 2015 e qualificati come Stroke Unit di 2 Livello. Gli stessi criteri strutturali e organizzativi rientrano tra quelli indicati nel 2017 dal comitato congiunto UEMS-ESMINT-ESNR in “Standards of Practice in Interventional Neuroradiology - INR Site Conditions and Technical Operational Guidelines” (1).</p>

**Bassa ⊕⊕**

In pazienti adulti con ictus acuto da occlusione di grossa arteria candidati al trattamento endovascolare è raccomandato eseguire la procedura in centri di 2° Livello, che debbono garantire una copertura 24/7.

Tutti i dati ad oggi conosciuti e presenti in letteratura sono desunti da RCT eseguiti in centri di elevata e comprovata esperienza nelle patologie cerebro-vascolari.

Non ci sono RCT che indichino differenze tra TM eseguite in Centri di 1 e 2 Livello, definiti nella letteratura come CSC e nonCSC o PSC. Sono però presenti in letteratura studi che confrontano i risultati degli interventi di TM eseguiti in centri di diverso volume di attività. Come per altre pratiche mediche (2-3), per le rivascolarizzazioni carotidee (4) e per gli interventi di PTAS coronarici (5), anche nel caso di interventi di trombectomia esiste in letteratura una positiva correlazione tra volume di attività e rivascolarizzazione cerebrale. In un'analisi condotta dal 2012 al 2016 (6) da un database nazionale nord-americano sono state valutate le dimissioni da 118 ospedali per un totale di 8533 pazienti. Emerge che nei centri a basso volume (<27 procedure) il tasso di mortalità era significativamente maggiore rispetto a centri a medio (>27 < 132 procedure) e alto volume (> 132 procedure), rispettivamente  $P=0.010$  e  $P=0.001$ . Il tasso di mortalità non dimostrava una differenza significativa tra centri a medio e alto volume (14.9% (SD 6.7) vs 9.8% (SD 9.8);  $p=0.058$ ).

Una recente analisi (7) del registro francese ETIS condotta su 1541 pazienti arruolati dal 2012 al 2017 con punteggio NIHSS medio di 16, ha evidenziato una correlazione positiva tra grado di rivascolarizzazione TICI2b/3 e numero di

TM/anno per singolo operatore. La differenza è stata significativamente positiva per operatori con >40 TM/anno rispetto a <14 (aOR 2.52 IC 95% 1.37-4.64; p=0.003), benché ciò non si sia traslato in un migliore esito clinico né in un minor numero di complicanze. Il dato che emerge deve però essere interpretato come il risultato dell'analisi di diversi operatori in soli 3 Centri tutti ad alto volume di attività.

Uno studio multicentrico (8) che ha raccolto i risultati di 977 TM eseguite in 17 Ospedali a diverso volume di attività, ha evidenziato una significativa differenza direttamente correlata al numero di TM per quanto riguarda la ricanalizzazione (coefficiente di correlazione  $r=0.122$ ;  $p<0.001$ ) e l'outcome ( $r=0.099$ ;  $p=0.002$ ) e inversamente correlata alla mortalità ( $r=-0.078$ ;  $p=0.016$ ) ed emorragie sintomatiche ( $r=-0.067$ ;  $p=0.039$ ). Emerge una correlazione positiva dei volumi di attività con la buona ricanalizzazione (OR 1.182; IC95% 1.029-1.358) e il buon outcome (OR 1.187; IC95% 1.053-1.337).

Analoghi risultati sono emersi dall'analisi di H. Saber (9) in cui sono stati valutati i risultati delle TM in 3890 pazienti: l'analisi di regressione multivariata ha mostrato un continuo incremento di buon outcome tra i pazienti trattati da operatori con documentato incremento delle TM per anno (OR 1.1; IC95% 1.1-1.2 in Florida e OR 1.3; IC95%, 1.2-1.4 nel campione nazionale USA).

Benché il tempo sia un fattore determinante per l'esito clinico, i dati che oggi emergono dalla letteratura indicano che il tempo che trascorre per un trasferimento in un centro di 2 Livello è recuperato dalle capacità tecniche e organizzative di questo rispetto ad uno di 1 Livello. In questa valutazione sono elementi cruciali sia le capacità tecniche di operatori endovascolari sia l'abitudine del centro a gestire casi complessi, a migliorare e aggiornare i protocolli e i percorsi.

#### **Bibliografia**

1. Jansen O, Szikora I, Causin F, Brückmann H, Lobotesis K. Standards of practice in interventional neuroradiology. *Neuroradiology*. 2017 Jun;59(6):541-544.
2. Amato L, Fusco D, Acampora A, Bontempi K, Rosa AC, Colais P, Cruciani F, D'Ovidio M, Mataloni F, Minozzi S, Mitrova Z, Pinnarelli L, Saulle R, Soldati S, Sorge C, Vecchi S, Ventura M, Davoli M. "Volumi di attività ed esiti delle cure: prove scientifiche in letteratura ed evidenze empiriche in Italia"; Volume and health outcomes: evidence from systematic reviews and from evaluation of Italian hospital data. *Epidemiol Prev*. 2017 Sep-Dec;41(5-6 (Suppl 2)):1-128. doi: 10.19191/EP17.5-6S2.P001.100. English, Italian. Erratum in: *Epidemiol Prev*. 2018 May-Aug;42(3-4):199.
3. Kyle M Fargen, David J Fiorella, J Mocco. Practice makes perfect: establishing reasonable minimum thrombectomy

volume requirements for stroke centers. *J Neurointerv Surg.* 2017 Aug;9(8):717-719

4. Gray WA, Rosenfield KA, Jaff MR, Chaturvedi S, Peng L, Verta P, CAPTURE 2 Investigators and Executive Committee. Influence of site and operator characteristics on carotid artery stent outcomes: analysis of the CAPTURE 2 (Carotid ACCULINK/ACCUNET Post Approval Trial to Uncover Rare Events) clinical study. *J Am Coll Cardiol Interv* 2011; 4:235-46.

5. Hannan EL, Zhong Y, Jacobs AK, et al. Incomplete revascularization for percutaneous coronary interventions: variation among operators, and association with operator and hospital characteristics. *Am Heart J* 2017; 186:118-26.

6. Rinaldo L, Brinjikji W, Rabinstein AA. Transfer to high-volume Centers associated with reduced mortality after endovascular treatment of acute stroke. *Stroke* 2017 May;48(5):1316-1321.

7. El Nawar R, Lapergue B, Piotin M, Gory B, Blanc R, Consoli A, Rodesch G, Mazighi M, Bourdain F, Kyheng M, Labreuche J, Pico F; ETIS Investigators Collaborators (49). Higher annual operator volume is associated with better reperfusion rates in stroke patients treated by mechanical thrombectomy: The ETIS Registry. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019 Feb 25;12(4):385-391.

8. Kim BM, Baek JH, Heo JH, Kim DJ, Nam HS, Kim YD. Effect of Cumulative Case Volume on Procedural and

	<p>Clinical Outcomes in Endovascular Thrombectomy. Stroke. 2019 Apr 4;STROKEAHA119024986.</p> <p>9. Saber H, Navi BB, Grotta JC, Kamel H, Bambhroliya A, Vahidy FS, Chen PR, Blackburn S, Savitz SI, McCullough L, Sheth SA. Real-World Treatment Trends in Endovascular Stroke Therapy. Stroke. 2019 Mar;50(3):683-689.</p>
<p><b>Sintesi 56</b></p> <p>I dati di letteratura e l'esperienza clinica indicano che la partecipazione alla raccolta dei dati di pazienti adulti con ictus ischemico acuto che ricevono il trattamento endovascolare nel registro internazionale SITS-ISTR e nel registro endovascolare italiano (REI) è parte integrante del processo di miglioramento continuo della qualità dell'assistenza</p>	<p>Nell'ambito del programma strategico di ricerca e sviluppo "Nuove conoscenze e problematiche assistenziali nell'ictus cerebrale" promosso dal Ministero della Salute (Bando di Ricerca Finalizzata 2006, ex art. 12 e 12 bis del Dlgs 502/92 come modificato e integrato dal Dlgs 229/99), è stato creato il Registro Endovascolare Ictus (REI), registro multicentrico nazionale per la raccolta dei dati relativi ai trattamenti endovascolari della fase acuta dell'ictus ischemico. Il REI si propone come strumento per il monitoraggio dei trattamenti endovascolari ed è fruibile da ciascun centro in cui venga effettuato il trattamento endovascolare dell'ictus, previa registrazione presso il centro coordinatore. La partecipazione al programma prevede una stretta collaborazione tra clinici (neurologi) ed interventisti, nonché periodiche riunioni del personale dei vari centri allo scopo di valutare i dati inseriti. Ogni centro ha la disponibilità dei propri dati in dettaglio e la possibilità di accedere a report cumulativi di tutto il registro. È prevista inoltre una periodica newsletter relativa alle attività del registro.</p>

<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria candidati al trattamento endovascolare, il raggiungimento di determinate mediane procedurali rispetto a tempi procedurali non determinati, migliora l'esito clinico?</p> <p><b>Raccomandazione 55</b></p> <p><b>Grado GPP</b></p> <p><b>Evidenza (4)</b></p> <p><b>Molto bassa ⊕</b></p> <p>Il Gruppo di lavoro suggerisce che i centri per i trattamenti endovascolari tendano a raggiungere le seguenti mediane procedurali:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Door-to-CT &lt;30 minuti</li> <li>- CT-to-groin &lt;30 minuti (per i centri di II livello con neurointerventistica in sede)</li> <li>- Door-to-groin &lt;60 minuti</li> <li>- Groin-to-reperfusion &lt;60 minuti</li> <li>- Door-to-reperfusion &lt;120 minuti</li> </ul> <p><b>Raccomandazione 56</b></p>	<p>La metanalisi del gruppo HERMES focalizzata sulla relazione fra tempi di ri-perfusione ed efficacia clinica, (1) ha mostrato come l'indipendenza funzionale a 90 giorni con il trattamento endovascolare si riduce significativamente al crescere del tempo tra esordio dei sintomi e inizio del trattamento: cOR a 3 ore 2.79 IC95%, 1.96 - 3.98), absolute risk difference (ARD) per più bassi score di disabilità, 39.2%; cOR a 6 ore 1.98 IC95%, 1.30 -3.00), ARD, 30.2%; cOR a 8 ore 1.57 IC95% 0.86 - 2.88), ARD, 15.7%. L'andamento correlato al tempo mostra come l'efficacia del trattamento endovascolare permane fino a 7 ore e 18 minuti. Tra i 390 pazienti che hanno raggiunto la ri-perfusione dopo trattamento endovascolare ogni ora di ritardo si associa a un minor grado di autonomia funzionale: cOR, 0.84 IC95%, 0.76 - 0.93; ARD, -6.7%).</p> <p>Nel trial SWIFT PRIME era richiesta l'inclusione di pazienti con tempi di CT-groin &lt;90 minuti.</p> <p>Nel trial ESCAPE i centri inclusi dovevano documentare esperienza di almeno 2 anni nel raggiungere tempi CT to reperfusion &lt; 90 minuti.</p> <p>In una più recente metanalisi del gruppo HERMES su dati di 728 pazienti individuali e riguardanti 7 RCT (2) è stata documentata una riduzione del tasso di ricanalizzazione TICI 2b-3 proporzionalmente all'aumento del tempo door to groin o CT to groin: una riduzione relativa del 22% di TICI2b-3 ogni 60 minuti aggiuntivi nel tempo door to groin (OR 0.78; IC95% 0.64-0.95) e del 26% ogni 60 minuti aggiuntivi nel tempo CT to groin (OR 0.74; IC 95% 0.59-0.93).</p>
--	---



<p><b>Grado GPP</b></p> <p><b>Evidenza (4)</b></p> <p><b>Molto bassa ⊕</b></p> <p>Il Gruppo di lavoro suggerisce che i centri di primo livello che eseguono la trombolisi e.v. per poi inviare al centro di secondo livello il paziente candidato al trattamento endovascolare, raggiungano un tempo door-in-door-out (DIDO) &lt; 75 minuti</p>	<p>È pertanto importante monitorare e migliorare nei singoli centri i tempi di avvio della procedura diagnostica e endovascolare al fine di migliorare gli outcome clinici e di ricanalizzazione (es. Door to CT, Door to Decision), facilitare e velocizzare i trasporti verso un centro di 2 Livello dal territorio o da un ospedale di 1 Livello (es. Door in-Door out, Door to Groin) (3). In questo studio retrospettivo monocentrico per ogni incremento di 1 minuto di DIDO la mRS cresce di 0.02 (95% CI, 0.01–0.04; P=0.0027). Ciò che maggiormente impatta sulla centralizzazione è infatti il tempo impiegato per la decisione terapeutica e l'organizzazione del trasporto (Door-in-Door-Out Time = DIDO), più del viaggio stesso. Appare quindi raccomandabile che la perdita di tempo sia ridotta al minimo (DIDO inferiore a 75 minuti con obiettivo inferiore a 60 minuti)</p> <p><b>Bibliografia</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Saver JL, Goyal M, van der Lugt A, Menon BK, et al. HERMES Collaborators. Time to Treatment With Endovascular Thrombectomy and Outcomes From Ischemic Stroke: A Meta-analysis. JAMA. 2016 Sep 27;316(12):1279-88.</li> <li>2. Bourcier R, Goyal M, Liebeskind DS, Muir KW et al. HERMES Trialists Collaboration. Association of Time From Stroke Onset to Groin Puncture With Quality of Reperfusion After Mechanical Thrombectomy: A Meta-analysis of</li> </ol>
---	---

	<p>Individual Patient Data From 7 Randomized Clinical Trials. JAMA Neurol. 2019 Apr 1;76(4):405-411.</p> <p>3. McTaggart RA, Moldovan K, Oliver LA, Dibiasio EL, Baird GL, Hemendinger ML, Haas RA, Goyal M, Wang TY, Jayaraman MV. Door-in-Door-Out Time at Primary Stroke Centers May Predict Outcome for Emergent Large Vessel Occlusion Patients. Stroke. 2018 Dec;49(12):2969-2974.</p>
<p><b>Sintesi 57</b></p> <p>In un singolo studio il trattamento endovascolare con stentriever associato a trombolisi endovenosa è risultato costo-efficace rispetto alla sola trombolisi endovenosa nei pazienti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria nel contesto del servizio sanitario nazionale italiano.</p> <p><b>Sintesi 58</b></p> <p>Nello studio COMPASS la predefinita analisi di costo-efficacia ha mostrato come il gruppo “tromboaspirazione come prima scelta” ha avuto costi significativamente inferiori rispetto al gruppo “Stentriever come prima scelta”</p>	<p>Uno studio ha valutato il rapporto costo-efficacia della trombectomia associata alla trombolisi endovenosa rispetto alla sola trombolisi nella prospettiva del contesto del SSN italiano (1).</p> <p>Un modello di Markov è stato utilizzato per simulare i costi e i benefici della TM+trombolisi versus la sola trombolisi nello spazio temporale di 5 anni dopo l’ictus nel SSN italiano. Attraverso una analisi di sensitività deterministica e probabilistica gli autori hanno calcolato il rapporto di costo-efficacia incrementale (Incremental Cost Effectiveness Ratio - ICER). Sono stati analizzati unicamente i costi diretti sanitari della fase acuta e riabilitativa.</p> <p>I costi totali a 5 anni della TM+ trombolisi e della sola trombolisi sono risultati rispettivamente €31.798 and €34.855.</p> <p>La trombectomia meccanica ha ottenuto un QALys incrementale di 0.77, determinando un ICER dominante</p>

Gli stati di salute misurati con la mRS sono i parametri con il più alto impatto nei risultati. L'analisi di sensitività a più vie ha mostrato una probabilità di dominanza del 90%. La TM+trombolisi nei pazienti con ictus da occlusione di grosse arterie rispetto alla sola trombolisi è costo-efficace dal 1° al 3° anno dopo l'ictus ed è cost-saving da metà del 3° anno, con evidenti vantaggi clinici e di risparmio di risorse.

In una analisi predefinita di costo efficacia nello studio COMPASS (2), il gruppo "tromboaspirazione come prima scelta" ha avuto costi significativamente inferiori rispetto al gruppo "Stentriever come prima scelta" con un risparmio di -\$4541, DS +/-7962): \$9540, DS +/-7962 versus \$14081, DS +/-4797,  $p < 0.0001$ .

#### **Bibliografia**

1. Ruggeri M, Basile M, Zini A, Mangiafico S, Agostoni EC, Lobotesis K, Saver J, Coretti S, Drago C, Cicchetti A. Cost-effectiveness analysis of mechanical thrombectomy with stent retriever in the treatment of acute ischemic stroke in Italy. *J Med Econ.* 2018 Sep;21(9):902-911.
2. Turk AS, Siddiqui A, Fifi JT et al. Aspiration thrombectomy versus stent retriever thrombectomy as first-line approach for large vessel occlusion (COMPASS): a multicentre, randomised, open label, blinded outcome, non-inferiority trial. *Lancet.* 2019 Mar 9;393(10175):998-1008.

<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti di età inferiore a 18 anni con ictus ischemico da occlusione di grossa arteria, il trattamento endovascolare associato al miglior trattamento medico (MTM), rispetto al solo MTM, migliora l'esito clinico?</p> <p><b>Raccomandazione 57</b></p> <p><b>Grado GPP</b></p> <p><b>Evidenza (4)</b></p> <p><b>Molto bassa ⊕</b></p> <p>In pazienti di età inferiore a 18 anni con ictus ischemico da occlusione di grossa arteria del circolo intracranico (carotide interna, M1 e Basilare), il Gruppo di lavoro suggerisce che il trattamento endovascolare può essere ragionevole tenendo conto di una attenta valutazione dei possibili rischi e benefici.</p>	<p>L'ictus pediatrico interessa in modo distinto 2 principali fasce, la neonatale dalla 20° settimana di gestazione al 28° giorno dalla nascita, e quella successiva fino al 16° anno di età (in alcuni Paesi il limite di età è esteso fino a 18 anni).</p> <p>La fascia d'età successiva viene comunemente suddivisa in 2 gruppi, la pediatrica e del giovane adulto, comprendendo nella prima bambini prepuberi, fino a circa 12 anni, e nella seconda ragazzi con età tra 13 e 18 anni.</p> <p>Non si hanno dati relativi alla sicurezza degli interventi endovascolari di TM in età pediatrica.</p> <p>In un recente lavoro di revisione sistematica della letteratura dal 1999 al 2019 (1) sono stati analizzati 113 casi di TM in 110 pazienti pediatrici di età inferiore a 18 anni. Dei 96 pazienti di cui è disponibile il follow up, 87 (90.6%) hanno dimostrato un esito clinico mRS 0-2 e in 86 su 98 (87.8%) la TM ha avuto un esito TICI 2b/3. Si sono verificati 2 decessi e 1 emorragia cerebrale sintomatica. Solo 16 casi riguardavano bambini con età inferiore a 5 anni. Gli autori concludono che la TM può essere considerata in caso di ictus per occlusione di arterie cerebrali maggiori (Carotide terminale, M1, Basilare) in pazienti da 1 a 18 anni e incoraggiano l'inizio di un registro multicentrico.</p> <p>Un secondo recente studio multicentrico retrospettivo Save ChildS (2) condotto da 27 centri europei e nordamericani dal</p>
---	---

2000 al 2018, ha analizzato i dati di 73 pazienti pediatriche con età compresa tra 0.7 e 18 anni (media 11.3 anni). Di questi 11 avevano età 0-6 anni, 31 età 7-12 e 31 età 13-18. Sedici (22%) avevano avuto un trattamento trombolitico precedente alla TM. In 63 casi è stato trattato il circolo anteriore e in 10 il distretto basilare. Il quadro clinico è stato valutato secondo la PedNIHSS, con punteggio medio all'esordio di 14.0 (IQR 9.2 - 20.0) e a sette giorni di 4.0 (2.0-7.3 IQR). A 6 mesi il valore medio di mRS era 1.0 (IQR 0-1.6). Il confronto con i RCT inclusi nella metanalisi dello studio HERMES evidenzia un'incidenza di emorragie sintomatiche del 2.79 (95% CI, 0.42-6.66) mentre nello studio Save ChildS del 1.37 (95% CI, 0.03-7.40), indicando una bassa incidenza di complicanze emorragiche in questo gruppo di pazienti. L'analisi di sottogruppo ha però evidenziato, pur a fronte della ridotta numerosità, che nei pazienti nella fascia 0-6 anni l'ASPECTS iniziale fosse più basso (media 4; IQR 1.9-8.1), come a evidenziare un maggiore ritardo nella fase diagnostica, e i risultati clinici alla dimissione fossero più scadenti (mRS media 4.0; 1.0-10.0) analogamente a 6 mesi (mRS media 3.0; 1.3-3.8). Gli autori evidenziano come spesso in questa fascia d'età si assiste a riperfusioni futili e che l'indicazione alla TM sia basata sulla attenta valutazione dei rischi e dei potenziali benefici. Gli stessi concludono che i risultati della TM siano comunque in linea con quanto evidenziato nei RCT sui pazienti adulti, benchè questo sia relativo a quanto osservato prevalentemente nei pazienti con età compresa tra 7 e 18 anni.

	<p><b>Bibliografia</b></p> <p>1. Bhatia K, Kortman H, Blair C, Parker G, Brunacci D, Ang T, Worthington J, Muthusami P, Shoirah H, Mocco J, Krings T. Mechanical thrombectomy in pediatric stroke: systematic review, individual patient data meta-analysis, and case series. <i>J Neurosurg Pediatr.</i> 2019 Aug 9:1-14.</p> <p>2. Sporns PB, Sträter R, Minnerup J, Wiendl H et al. Feasibility, Safety, and Outcome of Endovascular Recanalization in Childhood Stroke: The Save ChildS Study. <i>JAMA Neurol.</i> 2019, Oct 14.</p>
--	--

## DIAGNOSTICA

<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi clinicamente candidati alla trombolisi con r-tPA, l'uso della TC cerebrale senza m.d.c. per identificare i segni precoci di infarto, confrontato con il non uso dei segni precoci, migliora l'identificazione di pazienti con più elevato rapporto rischio/beneficio della trombolisi?</p> <p><b>Raccomandazione 58</b></p> <p><b>Grado Forte a favore</b></p>	<p>La tomografia computerizzata (TC) standard senza somministrazione endovenosa di mezzo di contrasto è l'indagine neuroradiologica impiegata per la selezione dei pazienti con ictus ischemico acuto nei primi trial che hanno dimostrato il beneficio della trombolisi endovenosa entro e non oltre 3 ore dall'esordio dei sintomi. In particolare, mentre in NINDS (1) in EPITHET (2) l'assenza di segni di emorragia cerebrale alla TC rappresentava un criterio di inclusione, in ECASS (3) ECASS II (4) e ATLANTIS B (5) la presenza di emorragia cerebrale, di significativo effetto massa con deviazione della linea mediana e di segni precoci di infarto (ipodensità precoce, appiattamento dei solchi) &gt; 1/3 del territorio di irrorazione dell'arteria cerebrale media</p>
---	---

<p><b>Evidenza (1++)</b></p> <p><b>Elevata ⊕⊕⊕⊕</b></p> <p>La TC standard senza somministrazione endovenosa di mezzo di contrasto è raccomandata nei pazienti con ictus ischemico acuto candidati alla trombolisi endovenosa entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi per identificare i segni precoci di infarto.</p> <p><b>Sintesi 59</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, il punteggio ASPECTS alla TC standard senza somministrazione endovenosa di mezzo di contrasto correla con esito clinico e rischio emorragico, sebbene non vi siano evidenze sufficienti per giustificare l'applicazione di soglie specifiche per l'avvio del paziente a trombolisi e.v..</p>	<p>costituivano criteri di esclusione. In ATLANTIS A (6), infine, la presenza di emorragia cerebrale e di significativo effetto massa con deviazione della linea mediana erano considerati criteri di esclusione. Anche i principali studi che hanno decretato l'efficacia della trombolisi endovenosa nel trattamento dei pazienti con ictus ischemico acuto ammessi entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi hanno utilizzato TC standard senza somministrazione endovenosa di mezzo di contrasto come strumento di selezione. Più precisamente, nel trial ECASS III (7)), nello studio SITS-ISTR (8) e nel trial IST-3 (9) la TC standard è stata impiegata per escludere la presenza di emorragia (ECASS III, SITS-ISTR, IST-3) e di infarto di ampie dimensioni (ECASS III) o di lesioni cerebrali strutturali capaci di mimare l'ictus ischemico acuto, come i tumori (IST-3). In particolare in ECASS III nessun dettaglio è stato fornito per specificare il significato di infarto di larghe dimensioni. Una successiva analisi secondaria del trial IST-3 (10) ha evidenziato come i segni precoci di infarto alla TC standard non modificavano l'effetto della trombolisi endovenosa sulla prognosi a 6 mesi, anche se la presenza di ipodensità precoce (OR 0.66; IC95% 0.55-0.81), di lesioni ischemiche di grandi dimensioni (OR 0.51; IC 95% 0.38-0.68), rigonfiamento parenchimale (OR 0.59; IC 95% 0.46-0.75) e iperdensità spontanea dell'arteria occlusa (OR 0.59; IC 95% 0.47-0.75) risultavano essere parametri predittivi di una riduzione dell'indipendenza funzionale a 6 mesi. Questa valutazione riguardava anche la presenza di un'ipodensità</p>
--	--

precoce < o > 1/3 del territorio di irrorazione dell'arteria cerebrale media (11) e il punteggio Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) (12), che sono attualmente gli strumenti maggiormente impiegati per determinare l'estensione dell'infarto nella TC standard di ammissione. Entrambi i metodi si basano sull'ispezione visiva, ma mentre nel primo l'analisi è di tipo qualitativo, nel secondo la valutazione è semi-quantitativa. La presenza di un'ipodensità precoce < 1/3 del territorio di irrorazione dell'arteria cerebrale media, pur confermandosi una metodologia piuttosto robusta per stabilire l'estensione del core infartuale e definire l'outcome dei pazienti con ictus ischemico acuto (13), ha dimostrato una scarsa concordanza fra gli osservatori (14) e si è rivelata inferiore ( $k = 0.52-0.64$ ) al punteggio ASPECTS ( $k = 0.71-0.89$ ) per identificare i segni precoci di infarto (15). Il sostanziale accordo fra gli osservatori per il punteggio ASPECTS è stato poi ulteriormente ribadito (16). Almeno due ampi studi hanno quindi indicato il punteggio ASPECTS > 7 come valore soglia ottimale per raggiungere una buona prognosi in pazienti affetti da ictus ischemico acuto trattati con trombolisi endovenosa (17, 18). Nel primo (17), condotto su 608 pazienti, un punteggio ASPECTS di 8-10 era associato ad un maggiore beneficio della terapia trombolitica (rapporto rischio/beneficio 19.5% con range 10.2-28.8; numero necessario da trattare = 5). Nel secondo (18) l'effetto della terapia trombolitica sulla prognosi non era influenzata dai valori ASPECTS, anche se un punteggio ASPECTS  $\leq 7$  era



associato ad un maggior rischio di trasformazione emorragica a tipo ematoma intraparenchimale (p di interazione statistica < 0.043).

### **Bibliografia**

1. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PAStroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. N Engl J Med 1995; 333: 1581-1587.
2. Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, Levi C, Butcher KS, Peeters A, Barber PA, Bladin C, De Silva DA, Byrnes G, Chalk JB, Fink JN, Kimber TE, Schultz D, Hand PJ, Frayne J, Hankey G, Muir K, Gerraty R, Tress BM, Desmond PM, for the EPITHET investigators. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. Lancet Neurol 2008; 7: 299-309.
3. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, Boysen G, Bluhmki E, Höxter G, Mahagne M-H, Hennerici M. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). JAMA 1995; 274:1017-1025.
4. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, Larrue V, Bluhmki E, Davis S, Donnan G, Schneider D, Diez-Tejedor E, Trouillas P. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy

with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet* 1998; 352:1245-1251.

5. Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S; for the ATLANTIS Study Investigators Recombinant tissue-type plasminogen activator (alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset: the ATLANTIS study—a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282: 2019-2026.

6. Clark WM, Albers GW, Madden KP, Hamilton S, for the Thrombolytic Therapy in Acute Ischemic Stroke Study Investigators The rtPA (Alteplase) 0- to 6-Hour Acute Stroke Trial, Part A (A0276g). Results of a Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study. *Stroke*. 2000; 31: 811-816.

7. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D, for the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) investigators. Alteplase Compared with Placebo within 3 to 4.5 Hours for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1317-1329.

8. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Hacke W, Millan M, Muir K, Roine RO, Toni D, Lees KR; SITS investigators. Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet* 2008;372:1303-1309.

9. The IST-3 collaborative group. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 379: 2352-2363.

10. IST-3 collaborative group. Association between brain imaging signs, early and late outcomes, and response to intravenous alteplase after acute ischaemic stroke in the third International Stroke Trial (IST-3): secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2015; 14: 485-496.

11. von Kummer R, Allen KL, Holle R, Bozzao L, Bastianello S, Manelfe C, Bluhmki E, Ringleb P, Meier DH, Hacke W. et al. Acute stroke: usefulness of early CT findings before thrombolytic therapy. *Radiology* 1997; 205: 327-333.

12. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. *Lancet* 2000; 355: 1670-1674.

13. Marks MP, Holmgren EB, Fox AJ, Patel S, von Kummer R, Froehlich J. Evaluation of early computed tomographic findings in acute ischemic stroke. *Stroke* 1999; 30: 389-392.

14. Grotta JC, Chiu D, Lu M, Patel S, Levine SR, Tilley BC, Brott TG, Lyden PD, Kothari R, Frankel M, Lewandowski CA, Libman R, Kwiatkowski T, Broderick JP, Marler JR, Corrigan J, Huff S, Mitsias P, Talati S, Tanne D; the NINDS

	<p>rt-PA Stroke Trial Study Group. Agreement and variability in the interpretation of early CT changes in stroke patients qualifying for intravenous rtPA therapy. <i>Stroke</i> 1999; 30:1528-1533.</p> <p>15. Pexman JH, Barber PA, Hill MD, Sevick RJ, Demchuk AM, Hudon ME, Hu WY, Buchan AM. Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for assessing CT scans in patients with acute stroke. <i>Am J Neuroradiol</i> 2001; 22:1534-1542.</p> <p>16. Coutts SB, Demchuk AM, Barber PA, Hu WY, Simon JE, MBChB; Buchan AM, Hill MD; for the VISION Study Group. Interobserver variation of ASPECTS in real time. <i>Stroke</i> 2004; 35: e103-105.</p> <p>17. Demchuk AM, Hill MD, Barber PA, Silver B, Patel SC, Levine SR. Importance of early ischemic computed tomography changes using ASPECTS in NINDS rtPA Stroke Study. <i>Stroke</i> 2005; 36: 2110-2115.</p> <p>18. Dzialowski I, Hill MD, Coutts SB, Demchuk AM, Kent DM, Wunderlich O, von Kummer R. Extent of early ischemic changes on computed tomography (CT) before thrombolysis, prognostic value of the Alberta Stroke Program Early CT Score in ECASS II. <i>Stroke</i> 2006; 37: 973-978.</p>
<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico al risveglio, l'uso del mismatch RM DWI/FLAIR</p>	<p>Negli ultimi anni alcuni studi hanno dimostrato che la visibilità della lesione ischemica nelle sequenze di Risonanza Magnetica (RM) di diffusione (DWI = Diffusion-Weighted</p>

<p>confrontato con il non uso del mismatch RM DWI/FLAIR, migliora l'identificazione di pazienti con più elevato rapporto rischio/beneficio della trombolisi?</p> <p><b>Raccomandazione 59</b></p> <p><b>Grado Forte a favore</b></p> <p><b>Evidenza (1++)</b></p> <p><b>Elevata ⊕⊕⊕⊕</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico al risveglio, l'utilizzo del mismatch DWI-FLAIR è raccomandato per identificare quelli con esordio datato entro le 4.5 ore candidabili alla terapia con trombolisi endovenosa. Tale procedura deve però essere necessariamente accompagnata dall'acquisizione di immagini Angio-RM che verifichino l'eventuale presenza di occlusione di un grosso vaso arterioso cerebrale candidabile anche al trattamento endovascolare. In quest'ultimo caso, è necessario completare lo studio con immagini di RM perfusione (PWI) ed utilizzare il mismatch DWI/PWI come criterio di selezione al posto del mismatch DWI-FLAIR.</p>	<p>Imaging) e non in quelle Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) è indicativa di un esordio dei sintomi almeno entro le 3-4.5 ore (1-3). Più precisamente, il mismatch DWI-FLAIR (lesione presente in DWI e assente in FLAIR) era in grado di identificare i pazienti con ictus ischemico acuto ed esordio entro le 3 ore con una sensibilità del 94% (IC 95% = 88%-100%) e una specificità del 97% (IC 95% = 93%-101%) (1) e quelli con esordio entro 4.5 ore con una sensibilità del 62% (IC95% = 57%-67%) e una specificità del 78% (IC95% = 72%-84%) secondo alcuni (2), una sensibilità del 55% (IC95% = 48%-63%) ed una specificità del 60% (IC95% = 42%-77%) secondo altri (3). Su queste basi è stato recentemente costruito il trial WAKE-UP (4) in cui sono stati arruolati 503 pazienti con esordio indeterminato (oltre il 95% dei casi con esordio al risveglio) e mismatch DWI-FLAIR randomizzati in due gruppi: uno trattato con trombolisi endovenosa (alteplase) e uno con placebo. Una prognosi favorevole (mRS = 0-1) era più frequente nei pazienti trattati con trombolisi (53.3%) rispetto a quelli che avevano ricevuto il placebo (41.8%) con un OR aggiustato = 1.61 e un intervallo di confidenza al 95% = 1.09 - 2.36 (p = 0.02). I risultati hanno confermato che il mismatch DWI-FLAIR è capace di individuare i pazienti con esordio entro le 4.5 ore che possono beneficiare della terapia trombolitica. È poi importante sottolineare che uno dei principali criteri di esclusione di questo studio era l'eventuale pianificazione di un trattamento endovascolare dopo l'esecuzione di Angio-</p>
--	---

**PICO:**

In pazienti adulti con ictus ischemico fra le 4.5 e le 9 ore dall'esordio dei sintomi, l'uso di TC perfusionale (TCP) o di RM diffusione e perfusione (DWI e PWI) come criteri di selezione confrontato con il non uso di TCP o di RM DWI e PWI, migliora l'identificazione di pazienti con più elevato rapporto rischio/beneficio della trombolisi in questa finestra terapeutica?

**Raccomandazione 60****Grado Forte a favore****Evidenza (1++)****Elevata ⊕⊕⊕⊕**

L'utilizzo di TC perfusionale (TCP) o di RM diffusione e perfusione (DWI e PWI) come criteri di selezione è raccomandato per i pazienti candidati alla terapia con trombolisi endovenosa fra 4.5 e 9 ore dall'esordio dei sintomi.

**Sintesi 60**

La letteratura suggerisce che l'impiego di software di analisi volumetrica basati sulle

RM che era richiesta prima della randomizzazione. Questo significa che l'occlusione di un grosso vaso cerebrale dovrebbe essere sempre verificata prima di utilizzare il mismatch DWI-FLAIR.

Il trial EPITHET (5) ha analizzato 101 pazienti con ictus ischemico acuto ed esordio dei sintomi a 3-6 ore randomizzati, fra cui 80 avevano un mismatch fra perfusione (PWI = Perfusion-Weighted Imaging) e DWI suggestivo di penombra ischemica definito dalla presenza di un volume di penombra ischemica > 10 ml e da un mismatch ratio (rapporto ipoperfusione totale/core infartuale) > 1.2 e calcolato tramite un software automatico. Questi 80 pazienti sono stati randomizzati in due gruppi: uno trattato con trombolisi endovenosa (alteplase) e uno con placebo. Non vi erano differenze fra i due gruppi per quel che riguarda l'espansione dell'infarto a 90 giorni (ratio = 0.69; intervallo di confidenza al 95% = 0.38-1.28; t test di Student: p = 0.239), mentre la riperfusione del tessuto ischemico a 3 giorni era più frequente (p < 0.01) nei pazienti trattati con trombolisi (56%) rispetto a quelli a cui era stato somministrato il placebo (26%). Successivamente un grosso studio internazionale comprendente centri australiani, canadesi e cinesi (6) ha valutato retrospettivamente 772 pazienti accolti entro 12 ore dall'esordio dei sintomi, trattati con trombolisi endovenosa e sottoposti a TC Perfusionale (TCP) o RM DWI e PWI all'ammissione e a follow-up TC o RM a 24 ore. Lo studio ha

<p>soglie per il calcolo automatico del volume del core infartuale, del volume della penombra ischemica e del rapporto fra ipoperfusione totale e core infartuale (mismatch ratio), è utile ma non indispensabile per una più corretta valutazione dello stato del tessuto ischemico in pazienti candidati alla terapia con trombolisi endovenosa fra le 4.5 e le 9 ore dall'esordio dei sintomi, e che i valori da utilizzare come criterio di inclusione per la trombolisi endovenosa sarebbero: volume di core infartuale &lt; 70 ml, volume di penombra ischemica &gt; 10 ml, mismatch ratio (rapporto ipoperfusione totale/core infartuale) &gt; 1.2.</p>	<p>dimostrato che per ogni millimetro di penombra salvata, 7.2 giorni di vita aggiustati per la disabilità venivano risparmiati (regressione lineare multivariata <math>\beta = 7.2</math>; intervallo di confidenza al 95% = 10.4-4.1 giorni, <math>p &lt; 0.001</math>).</p> <p>Il trial ECASS-4 (7) ha randomizzato a trattamento con r-TPA endovenosa o placebo 119 pazienti con ictus ischemico acuto ammessi fra 4.5 e 9 ore dall'esordio dei sintomi. Tutti i pazienti presentavano un mismatch PWI/DWI indicativo di penombra ischemica definito dalla presenza di un volume di ipoperfusione totale &gt; 20 ml e da un mismatch ratio (rapporto ipoperfusione totale/core infartuale) &gt; 1.2 e determinato qualitativamente mediante ispezione visiva. L'analisi comprendeva anche pazienti con ictus al risveglio (68.9%) che sono stati inclusi quando il tempo medio fra l'ultima volta in cui erano stati visti in buona salute e il riconoscimento dei sintomi rientrava fra le 4.5 e le 9 ore. Non vi era differenza fra i pazienti trattati con trombolisi e quelli a cui era stato somministrato il placebo per quanto concerne la frequenza di prognosi favorevole (mRS = 0-1 a 3 mesi) con una OR = 1.20 e intervallo di confidenza al 95% = 0.63-2.27 (<math>p = 0.58</math>).</p> <p>Risultati diversi sono emersi dal trial EXTEND (8) che ha valutato 225 pazienti con ictus ischemico acuto accolti a 4.5-9 ore dall'esordio dei sintomi. Tutti i pazienti erano dotati di un mismatch CTP o PWI/DWI suggestivo di penombra ischemica definito dalla presenza di un volume di core infartuale &lt; 70 ml, di un volume di penombra ischemica &gt; 15</p>
--	--

ml e di un mismatch ratio (rapporto ipoperfusione totale/core infartuale) > 1.2 e calcolato con un software automatico di analisi volumetrica basata su soglie predefinite. Una prognosi favorevole (mRS = 0-1 a 3 mesi) era maggiormente rappresentata (risk ratio aggiustato = 1.44; intervallo di confidenza al 95% = 1.01-2.06; p = 0.04) nei pazienti trattati con trombolisi (35.4%) rispetto a quelli che avevano ricevuto il placebo (29.5%). La meta-analisi dei trial EPITHET, ECASS-4 e EXTEND (9) ha evidenziato una prognosi favorevole (mRS = 0-1 a 3 mesi) più frequente nei pazienti trattati con trombolisi (36%) rispetto a quelli trattati con placebo (29%) con una OR aggiustata di 1.86 e un intervallo di confidenza al 95% di 1.15-2.99 (p=0.011). Inoltre un punteggio mRS di 0-2 è stato raggiunto dal 49% trattati con trombolisi e dal 44% dei pazienti trattati con placebo (OR aggiustata = 1.74; intervallo di confidenza al 95% = 1.08-2.81; p=0.022).

#### **Bibliografia**

1. Petkova M, Rodrigo S, Lamy C, Oppenheim G, Touzé E, Mas JL, Méder JF, Oppenheim C. MR imaging helps predict time from symptom onset in patients with acute stroke: implications for patients with unknownonset time. *Radiology* 2010; 257: 782-92
2. Thomalla G, Cheng B, Ebinger M, Hao Q, Tourdias T, Wu O, Kim JS, Breuer L, Singer OC, Warach S, Christensen S, Treszl A, Forkert ND, Galinovic I, Rosenkranz M, Engelhorn



T, Köhrmann M, Endres M, Kang DW, Dousset V, Sorensen AG, Liebeskind DS, Fiebach JB, Fiehler J, Gerloff C, for the STIR and VISTA Imaging Investigators. DWI-FLAIR mismatch for the identification of patients with acute ischaemic stroke within 4·5 h of symptom onset (PRE-FLAIR): a multicentre observational study. *Lancet Neurol* 2011; 10: 978-986.

3. Emeriau S, Serre I, Toubas O, Pombourcq F, Oppenheim C, Pierot L. Can diffusion-weighted imaging-fluid-attenuated inversion recovery mismatch (positive diffusion-weighted imaging/negative fluid-attenuated inversion recovery) at 3 Tesla identify patients with stroke at <4.5 hours? *Stroke* 2013; 44: 1647-1651.

4. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, Andersen G, Berthezene Y, Cheng B, Cheripelli B, Cho TH, Fazekas F, Fiehler J, Ford I, Galinovic I, Gellissen S, Golsari A, Gregori J, Günther M, Guibernau J, Häusler KG, Hennerici M, Kemmling A, Marstrand J, Modrau B, Neeb L, Perez de la Ossa N, Puig J, Ringleb P, Roy P, Scheel E, Schonewille W, Serena J, Sunaert S, Villringer K, Wouters A, Thijs V, Ebinger M, Endres M, Fiebach JB, Lemmens R, Muir KW, Nighoghossian N, Pedraza S, Gerloff C; WAKE-UP Investigators. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. *N Engl J Med* 2018; 379: 611-622.

5. Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, Levi C, Butcher KS, Peeters A, Barber PA, Bladin C, De Silva DA, Byrnes G, Chalk JB, Fink JN, Kimber TE, Schultz D, Hand PJ, Frayne

J, Hankey G, Muir K, Gerraty R, Tress BM, Desmond PM, for the EPITHET investigators. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 299-309.

6. Kawano H, Bivard A, Lin L, Ma H, Cheng X, Aviv R, O'Brien B, Butcher K, Lou M, Zhang J, Jannes J, Dong Q, Levi CR, Parsons MW. Perfusion computed tomography in patients with stroke thrombolysis. *Brain* 2017; 140: 684-691.

7. Ringleb P, Bendszus M, Bluhmki E, Donnan G, Eschenfelder C, Fatar M, Kessler C, Molina C, Leys D, Muddegowda M, Poli S, Schellinger P, Schwab S, Serena J, Toni D, Wahlgren N and Hacke W; for the ECASS-4 study group. Extending the time window for intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke using magnetic resonance imaging-based patient selection. *Int J Stroke* 2019; Apr 4. [Epub ahead of print].

8. Ma H, Campbell BCV, Parsons MW, Churilov L, Levi CR, Hsu C, Kleinig TJ, Wijeratne T, Curtze S, Dewey HM, Miteff F, Tsai CH, Lee JT, Phan TG, Mahant N, Sun MC, Krause M, Sturm J, Grimley R, Chen CH, Hu CJ, Wong AA, Field D, Sun Y, Barber PA, Sabet A, Jannes J, Jeng JS, Clissold B, Markus R, Lin CH, Lien LM, Bladin CF, Christensen S, Yassi N, Sharma G, Bivard A, Desmond PM, Yan B, Mitchell PJ, Thijs V, Carey L, Meretoja A, Davis SM, Donnan GA; EXTEND Investigators. Thrombolysis Guided by Perfusion

	<p>Imaging up to 9 Hours after Onset of Stroke. N Engl J Med 2019; 380: 1795-1803.</p> <p>9. Campbell BCV, Ma H, Ringleb PA, Parsons MW, Churilov L, Bendzus M, Levi CR, Hsu C, Kleinig TJ, Fatar M, Leys D, Molina C, Wijeratne T, Curtze S, Dewey HM, Barber PA, Butcher KS, De Silva DA, Bladin CF, Yassi N, Pfaff JAR, Sharma G, Bivard A, Desmond PM, Schwab S, Schellinger PD, Yan B, Mitchell PJ, Serena J, Toni D, Thijs V, Hacke W, Davis SM, Donnan GA; EXTEND, ECASS-4, and EPITHET Investigators. Extending thrombolysis to 4·5-9 h and wake-up stroke using perfusion imaging: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. Lancet 2019;394:139-147</p>
<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria candidati al trattamento endovascolare entro 6 ore dall'esordio dei sintomi, l'uso della TC cerebrale senza m.d.c. per identificare i segni precoci di infarto rispetto al non utilizzo dei segni precoci, migliora l'esito clinico del trattamento?</p> <p><b>Raccomandazione 61</b></p> <p><b>Grado Forte a Favore</b></p> <p><b>Evidenza (1++)</b></p>	<p>La tomografia computerizzata (TC) standard senza somministrazione endovenosa di mezzo di contrasto è stato uno strumento fondamentale per la selezione dei pazienti candidati al trattamento endovascolare in tutti i recenti trials randomizzati controllati che hanno sancito l'efficacia della trombectomia meccanica nei pazienti con ictus ischemico acuto ammessi entro 4.5 ore in EXTEND-IA (1) , 4-5 ore in THRACE (2) , 6 ore in MR CLEAN (3) e SWIFT PRIME (4) , 8 ore in REVASCAT (5) , 12 ore in ESCAPE (6) , 6-16 ore in DEFUSE 3 (7) e 6-24 ore in DAWN (8) dall'esordio dei sintomi. In realtà la maggior parte dei pazienti arruolati nel trial ESCAPE sono stati accolti entro 6 ore dall'insorgenza dell'ictus, dato che solo in 49/315 (15.6%) dei malati il tempo</p>

**Elevata ⊕⊕⊕⊕**

La TC standard senza somministrazione endovenosa di mezzo di contrasto è raccomandata nei pazienti con ictus ischemico acuto candidati al trattamento endovascolare entro 6 ore dall'esordio dei sintomi per identificare i segni precoci di infarto, utilizzando il punteggio ASPECTS  $\geq 6$  come criterio di inclusione.

esordio-randomizzazione era superiore alle 6 ore. In tutti questi studi la TC standard è stata utilizzata per escludere la presenza di emorragia intracranica e di altre patologie che possono mimare clinicamente l'ictus ischemico acuto come soprattutto i tumori intracranici. La presenza di un'ampia ipodensità nella TC standard basale suggestiva di largo core infartuale è stata poi impiegata come criterio di esclusione nei trials EXTEND-IA, ESCAPE, SWIFT PRIME, REVASCAT e DEFUSE 3, mentre la sua assenza è stata usata come criterio di inclusione nel solo trial DAWN. I trials MR CLEAN e THRACE non prevedevano invece alcuna restrizione riguardante il volume del core infartuale alla TC standard di ammissione. In questo ambito, in ESCAPE, SWIFT PRIME e DEFUSE 3 un core di grandi dimensioni è stato definito da un Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) (9)  $\leq 5$ , in REVASCAT da un ASPECTS  $\leq 6$ , in EXTEND-IA da un'ipodensità precoce  $> 1/3$  del territorio di irrorazione dell'arteria cerebrale media (10). Per DAWN la presenza di un'ipodensità precoce  $< 1/3$  del territorio di irrorazione dell'arteria cerebrale media rappresentava un criterio di inclusione. Una recente meta-analisi effettuata dal gruppo HERMES (11) su 1764 pazienti inclusi nei trials MR CLEAN, ESCAPE, EXTEND-IA, SWIFT PRIME, REVASCAT, THRACE e PISTE, con un tempo esordio-randomizzazione inferiore a 4.5 ore, ha dimostrato che anche i pazienti con ASPECTS  $< 6$  e con un'ipodensità precoce  $> 1/3$  del territorio di irrorazione dell'arteria cerebrale media

possono beneficiare del trattamento endovascolare. Infatti, l'analisi del punteggio ASPECTS suddiviso in tre classi (0-4, 5-7 e 8-10) evidenziava come in tutte e tre le categorie era favorito il gruppo del trattamento endovascolare rispetto al gruppo dei controlli (OR aggiustata 2.0; IC 95% 1.69-2.38; p di interazione statistica < 0.054), mentre un ASPECTS 3-5 era a favore del gruppo endovascolare rispetto a quello dei controlli con una OR aggiustata di 2.0 (intervallo di confidenza al 95% = 1.16-3.46). Inoltre, nell'ambito dei pazienti con ASPECTS 3-5, quelli trattati raggiungevano più frequentemente un buon outcome (mRS  $\leq$  2) rispetto ai controlli (OR aggiustata = 4.27; intervallo di confidenza al 95% = 1.62-11.25). Discorso simile per i pazienti con ipodensità precoce > 1/3 del territorio di irradiazione dell'arteria cerebrale media che favorivano il gruppo del trattamento endovascolare rispetto al gruppo dei controlli (OR aggiustata = 2.07; intervallo di confidenza al 95% = 1.72-2.49) e raggiungevano più frequentemente una prognosi favorevole rispetto ai controlli (OR = 2.23; intervallo di confidenza al 95% = 1.07-4.65). Una revisione di poco antecedente (12) aveva stabilito che la concordanza fra gli osservatori per quanto concerne l'ASPECTS è solo moderata (k = 0.042-0.469 per l'accordo intra-osservatore e k = 0.129-0.315 per l'accordo inter-osservatore).

#### **Bibliografia**

1. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, Yan B, Dowling RJ, Parsons MW, Oxley TJ, Wu TY, Brooks M, Simpson MA, Miteff F, Levi CR, Krause M, Harrington TJ, Faulder KC, Steinfert BS, Priglinger M, Ang T, Scroop R, Barber PA, McGuinness B, Wijeratne T, Phan TG, Chong W, Chandra RV, Bladin CF, Badve M, Rice H, de Villiers L, Ma H, Desmond PM, Donnan GA, Davis SM; EXTEND-IA Investigators. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 2015; 372:1009-1018.
2. Bracard S, Ducrocq X, Mas JL, Soudant M, Oppenheim C, Moulin T, Guillemin F; THRACE Investigators. Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2016; 15: 1138-1147.
3. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, Schonewille WJ, Vos JA, Nederkoorn PJ, Wermer MJ, van Walderveen MA, Staals J, Hofmeijer J, van Oostayen JA, Lycklama à Nijeholt GJ, Boiten J, Brouwer PA, Emmer BJ, de Bruijn SF, van Dijk LC, Kappelle LJ, Lo RH, van Dijk EJ, de Vries J, de Kort PL, van Rooij WJ, van den Berg JS, van Hasselt BA, Aerden LA, Dallinga RJ, Visser MC, Bot JC, Vroomen PC, Eshghi O, Schreuder TH, Heijboer RJ, Keizer K, Tielbeek AV, den Hertog HM, Gerrits DG, van den Berg-Vos RM, Karas GB, Steyerberg EW, Flach HZ, Marquering HA, Sprengers ME, Jenniskens SF, Beenen LF, van den Berg R, Koudstaal PJ, van Zwam WH, Roos YB, van

der Lugt A, van Oostenbrugge RJ, Majoie CB, Dippel DW; MR CLEAN Investigators. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 11-20.

4. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, Albers GW, Cognard C, Cohen DJ, Hacke W, Jansen O, Jovin TG, Mattle HP, Nogueira RG, Siddiqui AH, Yavagal DR, Baxter BW, Devlin TG, Lopes DK, Reddy VK, du Mesnil de Rochemont R, Singer OC, Jahan R; SWIFT PRIME Investigators. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 2285-2295.

5. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, San Román L, Serena J, Abilleira S, Ribó M, Millán M, Urra X, Cardona P, López-Cancio E, Tomasello A, Castaño C, Blasco J, Aja L, Dorado L, Quesada H, Rubiera M, Hernandez-Pérez M, Goyal M, Demchuk AM, von Kummer R, Gallofré M, Dávalos A; REVASCAT Trial Investigators. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 2296-2306.

6. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, Roy D, Jovin TG, Willinsky RA, Sapkota BL, Dowlatshahi D, Frei DF, Kamal NR, Montanera WJ, Poppe AY, Ryckborst KJ, Silver FL, Shuaib A, Tampieri D, Williams D, Bang OY, Baxter BW, Burns PA, Choe H, Heo JH, Holmstedt CA, Jankowitz B, Kelly M, Linares G,

Mandzia JL, Shankar J, Sohn SI, Swartz RH, Barber PA, Coutts SB, Smith EE, Morrish WF, Weill A, Subramaniam S, Mitha AP, Wong JH, Lowerison MW, Sajobi TT, Hill MD; ESCAPE Trial Investigators. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 1019-1030.

7. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, McTaggart R, Torbey MT, Kim-Tenser M, Leslie-Mazwi T, Sarraj A, Kasner SE, Ansari SA, Yeatts SD, Hamilton S, Mylnash M, Heit JJ, Zaharchuk G, Kim S, Carrozzella J, Palesch YY, Demchuk AM, Bammer R, Lavori PW, Broderick JP, Lansberg MG; on behalf of the DEFUSE 3 Investigators. Thrombectomy for stroke with perfusion imaging selection at 6-16 hours. *N Engl J Med* 2018; 378: 708-718.

8. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, Yavagal DR, Ribo M, Cognard C, Hanel RA, Sila CA, Hassan AE, Millan M, Levy EI, Mitchell P, Chen M, English JD, Shah QA, Silver FL, Pereira VM, Mehta BP, Baxter BW, Abraham MG, Cardona P, Veznedaroglu E, Hellinger FR, Feng L, Kirmani JF, Lopes DK, Jankowitz BT, Frankel MR, Costalat V, Vora NA, Yoo AJ, Malik AM, Furlan AJ, Rubiera M, Aghaebrahim A, Olivot JM, Tekle WG, Shields R, Graves T, Lewis RJ, Smith WS, Liebeskind DS, Saver JL, Jovin TG DAWN Trial Investigators. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N Engl J Med* 2018; 378: 11-21.



9. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. *Lancet* 2000; 355: 1670-1674.
10. von Kummer R, Allen KL, Holle R, Bozzao L, Bastianello S, Manelfe C, Bluhmki E, Ringleb P, Meier DH, Hacke W. et al. Acute stroke: usefulness of early CT findings before thrombolytic therapy. *Radiology* 1997; 205: 327-333.
11. Román LS, Menon BK, Blasco J, Hernández-Pérez M, Dávalos A, Majoie CBLM, Campbell BCV, Guillemin F, Lingsma H, Anxionnat R, Epstein J, Saver JL, Marquering H, Wong JH, Lopes D, Reimann G, Desal H, Dippel DWJ, Coutts S, du Mesnil de Rochemont R, Yavagal D, Ferre JC, Roos YBWEM, Liebeskind DS, Lenthall R, Molina C, Al Ajlan FS, Reddy V, Dowlatshahi D, Sourour NA, Oppenheim C, Mitha AP, Davis SM, Weimar C, van Oostenbrugge RJ, Cobo E, Kleinig TJ, Donnan GA, van der Lugt A, Demchuk AM, Berkhemer OA, Boers AMM, Ford GA, Muir KW, Brown BS, Jovin T, van Zwam WH, Mitchell PJ, Hill MD, White P, Bracard S, Goyal M; HERMES collaborators. Imaging features and safety and efficacy of endovascular stroke treatment: a meta-analysis of individual patient-level data. *Lancet Neurol* 2018; 17: 895-904.
12. Farzin B, Fahed R, Guilbert F, Poppe AY, Daneault N, Durocher AP, Lanthier S, Boudjani H, Khoury NN, Roy D, Weill A, Gentric JC, Batista AL, Létourneau-Guillon L,

	<p>Bergeron F, Henry MA, Darsaut TE, Raymond J. Early CT changes in patients admitted for thrombectomy: Intrarater and interrater agreement. <i>Neurology</i> 2016; 87: 249-256.</p>
<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria candidati al trattamento endovascolare, l'uso della MRA standard dei vasi extra ed intracranici rispetto al non uso di MRA, migliora l' identificazione della sede di occlusione?</p> <p><b>Raccomandazione 62</b></p> <p><b>Grado GPP</b></p> <p><b>Evidenza (4)</b></p> <p><b>Molto bassa ⊕</b></p> <p>Il gruppo di lavoro suggerisce l'utilizzo della MRA standard dei vasi extra ed intracranici nei pazienti con ictus ischemico acuto candidati al trattamento endovascolare per identificare la sede di occlusione in centri specializzati attrezzati che garantiscono un'esecuzione rapida di questo tipo di esame.</p>	<p>Lo stesso discorso vale per la Risonanza Magnetica (RM) standard senza infusione endovenosa di mezzo di contrasto basata sostanzialmente sulle sequenze Fluid-Attenuated Inversion Recovery (FLAIR), T2 gradient-Echo e di diffusione (DWI = Diffusion-Weighted Imaging) che in tutti i principali trials sopra elencati è stata utilizzata in alternativa alla TC standard, ma in una percentuale di casi minore verosimilmente in relazione a maggiore durata, maggior numero di controindicazioni e scarsa accessibilità della RM. A questo proposito è importante sottolineare che l'ASPECTS applicato alla DWI non è equivalente a quello usato per la TC standard (1) anche se nel trial REVASCAT è stato impiegato come criterio di esclusione un ASPECTS DWI &lt; 6 che praticamente corrisponde all'ASPECTS TC ≤ 5 che i trials ESCAPE, SWIFT PRIME e DEFUSE 3 hanno usato sempre per evitare l'inclusione dei pazienti.</p> <p><b>Bibliografia</b></p> <p>1. Nezu T, Koga M, Nakagawara J, Shiokawa Y, Yamagami H, Furui E, Kimura K, Hasegawa Y, Okada Y, Okuda S, Kario K, Naganuma M, Maeda K, Minematsu K, Toyoda K. Early ischemic change on CT versus diffusion-weighted imaging for patients with stroke receiving intravenous</p>

	<p>recombinant tissue-type plasminogen activator therapy: stroke acute management with urgent risk-factor assessment and improvement (SAMURAI) rt-PA registry. Stroke 2011; 42: 2196-2200.</p>
<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria candidati al trattamento endovascolare, l'uso della CTA a fase singola (sCTA) o a fase multipla (mCTA), per lo studio dei vasi extra- ed intra-cranici per identificare sede di occlusione ed estensione dei circoli collaterali, rispetto al non uso di sCTA o mCTA, migliora l'esito clinico del trattamento?</p> <p><b>Raccomandazione 63</b></p> <p><b>Grado Forte a favore</b></p> <p><b>Evidenza (1+)</b></p> <p><b>Elevata ⊕⊕⊕⊕</b></p> <p>In pazienti con ictus ischemico acuto candidati al trattamento endovascolare, è raccomandata l'acquisizione di CTA almeno a fase singola (sCTA), ma preferibilmente a fase multipla (mCTA), per lo studio dei vasi extra ed</p>	<p>La angio-TC monofasica standard (sCTA = single phase CT angiography) e la angio-RM (MRA = magnetic resonance angiography) sono state utilizzate come criterio di inclusione in quasi tutti i trials che hanno dimostrato l'efficacia del trattamento endovascolare (MR CLEAN, EXTEND-IA, SWIFT PRIME, REVASCAT, THRACE, DAWN e DEFUSE 3) per identificare la sede dell'occlusione di un grosso vaso cerebrale, con l'unica eccezione di ESCAPE dove tale compito è stato svolto dalla sCTA e dalla CTA multi-fasica (mCTA). Inoltre, mentre in MR CLEAN e THRACE sono stati analizzati solo i vasi del circolo arterioso intracranico, nei restanti trials (MR CLEAN, EXTEND-IA, ESCAPE, SWIFT PRIME, REVASCAT, DAWN e DEFUSE 3) sono stati valutati anche i vasi epiaortici, con particolare riferimento alle arterie carotidi interne.</p> <p>L'estensione dei circoli collaterali è stata considerata come un criterio di inclusione nel solo trial ESCAPE in cui questa valutazione è stata effettuata nella maggior parte dei pazienti con mCTA che si è dimostrata superiore alla sCTA nell'analisi dei circoli collaterali (1) e nel riconoscimento della sede di occlusione (2). Nel primo studio riguardante 147</p>

<p>intracranici con lo scopo di identificare la sede di occlusione e l'estensione dei circoli collaterali (questi ultimi meglio valutabili con la mCTA)</p> <p><b>Sintesi 61</b></p> <p>Alcune evidenze di letteratura suggeriscono che la TC perfusionale (TCP) o la RM diffusione e perfusione (DWI e PWI) come criteri di selezione per i pazienti candidati al trattamento endovascolare entro 6 ore dall'esordio dei sintomi siano tecniche promettenti anche se al momento non raccomandate</p>	<p>pazienti la mCTA aveva una capacità predittiva nei confronti dell'outcome più alta (area sotto la curva ROC = 0.56 con intervallo di confidenza al 95% = 0.52-0.63) rispetto alla sCTA (area sotto la curva ROC = 0.55 con intervallo di confidenza al 95% = 0.49-0.60). Nel secondo l'accuratezza per identificare l'occlusione vasale valutata tramite l'accordo inter-osservatore fra 2 neurologi ed un neuroradiologo era maggiore per la mCTA (k = 0.80 e 0.84) rispetto alla sCTA (k = 0.45 e 0.32). Analisi secondarie dei trials IMS III (3) e MR CLEAN (3) hanno inoltre evidenziato una forte associazione fra buoni circoli collaterali ottenuti con la sCTA e prognosi favorevole. Nella prima comprendente 185 pazienti, 126 randomizzati per il trattamento endovascolare e 59 per la trombolisi endovenosa, lo stato dei circoli collaterali presentava un significativo valore predittivo nei confronti della prognosi all'analisi multivariata (p&lt;0.05). Nella seconda riguardante 493 pazienti arruolati nel trial MR CLEAN, tutti i gradi di estensione dei circoli collaterali favorivano il gruppo del trattamento endovascolare rispetto al gruppo dei controlli (p=0.038), con l'eccezione dei pazienti con circoli collaterali assenti. Una recente meta-analisi effettuata su 2.239 pazienti arruolati in 24 studi ha indicato una forte correlazione fra presenza di buoni circoli collaterali e ricanalizzazione efficace con Risk Ratio 1.28, IC 95% 1.17-1.40 (p &lt; 0.001) per la riperfusione valutata con le scale TIMI (thrombolysis in myocardial infarction), TICI (thrombolysis in cerebral infarction) e mTICI (TICI modificata) e un Risk Ratio 1.23,</p>
---	--

IC 95% 1.06-1.42 ( $p = 0.006$ ) per la ricanalizzazione stabilita mediante le scale AOL (Arterial Occlusive Lesion) o di Mori (4).

La meta-analisi condotta dal gruppo HERMES ha invece dimostrato uno scarso effetto sul trattamento da parte dei circoli collaterali valutati con sCTA, mCTA e MRA mediante la classificazione di Tan e colleghi in quanto, sebbene in misura minore rispetto ai pazienti con circoli collaterali buoni e intermedi, anche i quelli con circoli collaterali poveri potevano raggiungere una buona prognosi. Più precisamente, tutti e tre i gradi in cui era stati classificati i circoli collaterali (3, 2 e 0-1) favorivano il gruppo del trattamento endovascolare rispetto al gruppo dei controlli, pur in assenza di una chiara significatività statistica ( $p$  di interazione statistica  $< 0.296$ ) (5). Due recentissimi studi hanno infine documentato che i criteri basati sulla classificazione dei circoli collaterali mediante mCTA e quelli ottenuti in accordo con il target mismatch CTP secondo DAWN e DEFUSE 3 sono sovrapponibili come capacità di selezione dei pazienti nella finestra tardiva (oltre le 6 ore dall'esordio dei sintomi). Infatti, non vi era alcuna differenza in termini di outcome favorevole (55.1% versus 62.0%;  $p = 0.0675$ ) nei pazienti trattati con terapia endovascolare selezionati con mCTA ( $n = 50$ ) e CTP ( $n = 58$ ) (6), mentre in 86 pazienti la capacità di discriminare la prognosi in un modello di regressione lineare era migliore per la mCTA (C-statistic =

0.86; OD = 9.6; 95% CI = 1.9-48.8;  $p < 0.001$ ) rispetto a DEFUSE 3 (C-statistic = 0.84; OD = 5.5; 95% CI, .2-25.3;  $p < 0.028$ ) e DAWN (C-statistic = 0.83; OD = 9.3; 95% CI, .0.9-98.8;  $p < 0.065$ ) (7).

### **Bibliografia**

1. Menon BK, d'Este CD, Qazi EM, Almekhlafi M, Hahn L, Demchuk AM, Goyal M. Multiphase CT Angiography: A New Tool for the Imaging Triage of Patients with Acute Ischemic Stroke. *Radiology* 2015a; 275: 510-520.
2. Yu AY, Zerna C, Assis Z, Holodinsky JK, Randhawa PA, Najm M, Goyal M, Menon BK, Demchuk AM, Coutts SB, Hill MD. Multiphase CT angiography increases detection of anterior circulation intracranial occlusion. *Neurology* 2016; 87: 609-616.
3. Menon BK, Qazi E, Nambiar V, Foster LD, Yeatts SD, Liebeskind D, Jovin TG, Goyal M, Hill MD, Tomsick TA, Broderick JP, Demchuk AM; for the Interventional Management of Stroke III Investigators. Differential effect of baseline computed tomographic angiography collaterals on clinical outcome in patients enrolled in the Interventional Management of Stroke III Trial. *Stroke* 2015b; 46: 1239-1244.
4. Leng X, Fang H, Leung TW, Mao C, Xu Y, Miao Z, Liu L, Wong KS, Liebeskind DS. Impact of Collateral Status on Successful Revascularization in Endovascular Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cerebrovasc Dis*

2016; 41: 27-34.

5. Román LS, Menon BK, Blasco J, Hernández-Pérez M, Dávalos A, Majoie CBLM, Campbell BCV, Guillemin F, Lingsma H, Anxionnat R, Epstein J, Saver JL, Marquering H, Wong JH, Lopes D, Reimann G, Desal H, Dippel DWJ, Coutts S, du Mesnil de Rochemont R, Yavagal D, Ferre JC, Roos YBWEM, Liebeskind DS, Lenthall R, Molina C, Al Ajlan FS, Reddy V, Dowlatshahi D, Sourour NA, Oppenheim C, Mitha AP, Davis SM, Weimar C, van Oostenbrugge RJ, Cobo E, Kleinig TJ, Donnan GA, van der Lugt A, Demchuk AM, Berkhemer OA, Boers AMM, Ford GA, Muir KW, Brown BS, Jovin T, van Zwam WH, Mitchell PJ, Hill MD, White P, Bracard S, Goyal M; HERMES collaborators. Imaging features and safety and efficacy of endovascular stroke treatment: a meta-analysis of individual patient-level data. *Lancet Neurol* 2018; 17: 895-904.

6. Kim B, Jung C, Nam HS, Kim BM, Kim YD, Heo JH, Kim DJ, Kim JH, Han K, Kim JH, Kim BJ. Comparison Between Perfusion- and Collateral-Based Triage for Endovascular Thrombectomy in a Late Time Window. *Stroke* 2019; 50: 3465-3470.

7. Almekhlafi MA, Kunz WG, McTaggart RA, Jayaraman MV, Najm M, Ahn SH, Fainardi E, Rubiera M, Khaw AV, Zini A, Hill MD, Demchuk AM, Goyal M, Menon BK. Imaging Triage of Patients with Late-Window (6-24 Hours) Acute Ischemic Stroke: A Comparative Study Using Multiphase CT Angiography versus CT Perfusion. *AJNR Am*

	J Neuroradiol. 2019 Dec 5.
<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria candidati al trattamento endovascolare e potenzialmente candidabili anche a trombolisi e.v. fra 4.5-9 ore dall'esordio dei sintomi, l'uso di TC perfusione (TCP) o di RM diffusione e perfusione (DWI e PWI) rispetto al non uso di TCP o di RM DWI/PWI, migliora l'esito clinico del trattamento?</p> <p><b>Raccomandazione 64</b></p> <p><b>Grado Forte a favore</b></p> <p><b>Evidenza (1+)</b></p> <p><b>Elevata ⊕⊕⊕⊕</b></p> <p>L'utilizzo di TC perfusione (TCP) o di RM diffusione e perfusione (DWI e PWI) come criteri di selezione è raccomandato per i pazienti candidati al trattamento endovascolare fra 4.5 e 9 ore dall'esordio dei sintomi e potenzialmente candidabili anche alla terapia con trombolisi endovenosa.</p> <p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da</p>	<p>La TC Perfusione (TCP) insieme alle tecniche RM di diffusione (DWI) e di Perfusione (PWI = Perfusion-Weighted Imaging) sono state impiegate come strumenti di selezione per i pazienti con ictus ischemico acuto candidati a trombolisi e.v. oltre le 4.5 ore dall'esordio dei sintomi nei trials ECASS IV (1), EXTEND (2), ed EPITHET (3) e a terapie di riperfusione per via endovascolare nei trials EXTEND-IA (4), SWIFT PRIME (5), DAWN (6) e DEFUSE 3 (7). Nei trials condotti su pazienti trattati con terapie di riperfusione per via endovascolare, il volume del core infartuale, il volume della penombra ischemica ed il mismatch ratio, rappresentato dal rapporto fra ipoperfusione totale e core infartuale, sono stati calcolati automaticamente attraverso l'utilizzo di un software di analisi volumetrica basata su soglie predefinite. In EXTEND-IA un volume di core &lt; 70 ml, un volume di penombra &gt; 10 ml e un mismatch ratio &gt; 1.2 sono stati considerati come criteri di inclusione. In SWIFT PRIME un volume di core &gt; 50 ml, un volume di penombra &lt; 15 ml e un mismatch ratio ≤ 1.8 sono stati usati come criteri di esclusione. DAWN ha identificato come criteri di inclusione un volume di core &lt; 21 per i pazienti con età ≥ 80 anni e punteggio NIHSS ≥ 10, volume di core &lt; 31 ml per i pazienti con età &lt; 80 anni e punteggio NIHSS ≥ 10 e un volume di fra 31 e 51 ml per i pazienti con età &lt; 80 anni e punteggio NIHSS ≥ 20. DEFUSE 3 ha individuato come criteri di inclusione un volume di core &lt; 70 ml, un volume di penombra ≥ 15 ml e un</p>



occlusione di grossa arteria candidati al trattamento endovascolare fra 6 e 24 ore dall'ultima volta in cui sono stati visti/sentiti in benessere, l'uso di TC perfusionale (TCP) o di RM diffusione e perfusione (DWI e PWI) rispetto al non uso di TCP o di RM DWI/PWI, aumenta l'identificazione di pazienti con miglior rapporto rischio/beneficio del trattamento?

**Raccomandazione 65**

**Grado Forte a favore**

**Evidenza (1++)**

**Elevata ⊕⊕⊕⊕**

In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria candidati al trattamento endovascolare fra 6 e 24 ore dall'ultima volta in cui sono stati visti/sentiti in benessere, inclusi i pazienti con esordio della sintomatologia al risveglio, è raccomandato l'utilizzo di TC perfusionale (TCP) o di RM diffusione e perfusione (DWI e PWI) come criteri di selezione

**Sintesi 62**

mismatch ratio > 1.8. In realtà la TCP compare fra i criteri di esclusione anche di ESCAPE in cui i pazienti con un punteggio ASPECTS sulle mappe TCP < 6 o una ipoperfusione > 1/3 del territorio di irrorazione dell'arteria cerebrale media non erano candidabili al trattamento endovascolare. Nel contesto di questi trials, l'impiego delle tecniche avanzate di TC è stato superiore a quello delle metodiche RM che sono caratterizzate da un maggior numero di limitazioni. È poi importante sottolineare che sia in DAWN che in DEFUSE-3 circa il 50% dei pazienti trattati e dei controlli (63% e 47% in DAWN, 53% e 47% in DEFUSE-3) erano pazienti con ictus ischemico acuto al risveglio.

Recenti studi (8,9) hanno poi suggerito di considerare come target mismatch per la selezione dei pazienti da sottoporre a trattamento endovascolare i criteri di inclusione di DEFUSE 3 (volume di core < 70 ml, volume di penombra > 15 ml e un mismatch ratio > 1.8). In particolare, lo studio multicentrico del gruppo CRISP (8) basato sull'analisi di 190 pazienti trattati per via endovascolare entro 18 ore dall'esordio dei sintomi ha dimostrato che la riperfusione nei pazienti con target mismatch così definito era associata a prognosi favorevole definita come un miglioramento di 8 punti nella scala NIHSS (83% vs 44%; p=0.002, OR aggiustata = 56.6, intervallo di confidenza al 95% = 52.1-20.9).

Una sottoanalisi del trial DEFUSE 3 ha poi valutato 71 pazienti eleggibili per il trattamento endovascolare secondo i

<p>L'impiego di software di analisi volumetrica basati sulle soglie per il calcolo automatico del volume del core infartuale, del volume della penombra ischemica e del rapporto fra ipoperfusione totale e core infartuale (mismatch ratio) è indicato dalla letteratura come utile per una più corretta valutazione dello stato del tessuto ischemico, utilizzando come criteri di inclusione per il trattamento endovascolare: volume di core infartuale &lt; 70 ml, volume di penombra ischemica &gt; 15 ml, mismatch ratio (rapporto ipoperfusione totale/core infartuale) &gt; 1.8.</p>	<p>criteri DEFUSE 3 e non eleggibili in accordo con i criteri DAWN (9). I 33 pazienti DEFUSE 3 non eleggibili secondo DAWN per la presenza di un core troppo ampio avevano una frequenza di prognosi favorevole sovrapponibile ai restanti 149 pazienti eleggibili per la trombectomia meccanica sia con i criteri DEFUSE 3 che con quelli DAWN (24% vs 32%; p=0.369). Il beneficio della trombectomia meccanica endovascolare era inoltre maggiore nei pazienti DEFUSE 3 non eleggibili secondo DAWN per la presenza di un core troppo ampio trattati per via endovascolare rispetto a quelli trattati con terapia medica standard (OR = 20.9 con intervallo di confidenza al 95% = 1.3-337.8).</p> <p>Un'analisi secondaria di DEFUSE 3 riguardante 182 pazienti trattati per via endovascolare entro 6-16 ore dall'esordio ha confermato la validità del target mismatch come strumento di selezione dei pazienti candidati al trattamento endovascolare in quanto nei pazienti con target mismatch la terapia intra-arteriosa migliorava l'outcome con una OR = 3.1 e un intervallo di confidenza al 95% = 1.8-5.4 dopo aggiustamento per età, punteggio NIHSS e valori di glicemia (10). Un ulteriore studio condotto su 602 pazienti ammessi entro e oltre le 6 ore dall'esordio dei sintomi ha evidenziato una forte associazione fra parametri TCP e prognosi, più pronunciata rispetto a quella della TC standard (11) . I parametri TCP di DEFUSE 3, infatti, presentavano un valore predittivo indipendente rispetto a prognosi favorevole (OR = 1.72; IC</p>
---	--

95% = 1.10-2.67;  $p=0.017$ ), ed elevata percentuale di ricanalizzazione completa (OR = 1.79; IC95% = 1.27-2.53;  $p<0.001$ ) dopo aggiustamento con i principali fattori confondenti come età, punteggio NIHSS e valori di glicemia. Una serie di meta-analisi ha poi rivelato l'elevata accuratezza delle tecniche di perfusione nell'identificare le aree ischemiche pertinenti al territorio di irrorazione delle principali arterie cerebrali che appare superiore alla TC standard e la validità di queste metodiche come strumento di selezione per i pazienti candidati alle terapie di riperfusione per via intra-arteriosa (10, 11). Nella pubblicazione del gruppo olandese la valutazione di 1107 pazienti sottoposti a protocollo TC in un intervallo temporale compreso fra 3 e 24 ore dall'esordio (media  $2.3 \pm 55$  ore) la TCP presentava un'alta sensibilità (80%; intervallo di confidenza al 95% = 72-86%) ed una elevata specificità (95%; intervallo di confidenza al 95% = 86-98%) per la diagnosi di ictus ischemico acuto (12). In quella del gruppo nordamericano basato sullo studio di 2813 pazienti trattati mediante trombolisi endovenosa e/o trombectomia (13), i pazienti selezionati per il trattamento tramite TCP o RM DWI/PWI entro 3-26 ore tendevano ad avere un maggior beneficio dal trattamento rispetto a quelli selezionati senza tecniche avanzate entro 3-8 ore dall'ictus (OR = 1.29, intervallo di confidenza al 95% = 0.99-1.69;  $p=0.06$ ). Tale propensione diventava statisticamente significativa nel sottogruppo di pazienti trattati con terapia combinata endovenosa e endovascolare (OR = 1.89,

intervallo di confidenza al 95% = 1.44-2.51;  $p < 0.01$ ). Per le metodiche avanzate rimane comunque il problema della mancanza di standardizzazione (14, 15) che l'utilizzo di software automatici di analisi volumetrica basate sulle soglie ha solo in parte risolto (16). È stato infatti ultimamente segnalato che in 332 pazienti valutati a 3.9-8.8 ore dall'esordio il core infartuale può essere sovrastimato da un'analisi volumetrica automatica basata sulle soglie (17) rendendo la correlazione fra dimensioni del core e volume dell'infarto finale determinato sulle immagini di follow-up ottenute entro 5 giorni dal trattamento solo moderata ( $R = 0.50$ ;  $p < 0.01$ ). Questo potrebbe almeno in parte spiegare i risultati di alcuni studi che hanno documentato come anche i pazienti con core di ampie dimensioni possono avere una buona prognosi dopo trattamento endovascolare (18, 19). Nel primo studio basato sulla valutazione di 113 pazienti trattati con trombectomia entro 12 ore dall'esordio (18) non emergevano differenze statisticamente significative fra pazienti con e senza una ipoperfusione severa di grandi dimensioni (definita come una lesione con valori di  $T_{max} > 10$  secondi di volume  $> 100$  ml alla CTP) per quel che concerne l'espansione dell'infarto ( $p = 0.78$ ), la comparsa di ematoma intraparenchimale ( $p = 0.73$ ), il raggiungimento una buona prognosi ( $p = 0.83$ ), e la mortalità a 90 giorni ( $p = 0.28$ ). L'analisi multivariata confermava la mancata associazione fra lesione  $T_{max} > 10$  s  $> 100$  mL e ematoma intraparenchimale (odds ratio = 1.32; IC 95% = 0.15-12.16;  $p = 0.78$ ) e outcome

favorevole (odds ratio =1.00; IC 95% = 0.99-1.01; p=0.17).

Nel secondo, che includeva 56 pazienti ammessi entro 12 ore dall'esordio, si osservava una significativa riduzione del volume dell'infarto finale ( $p < 0.001$ ) nei pazienti con ampio core perfusionale (definito come una lesione con valori di CBF relativo  $< 30\%$  di volume  $> 70$  ml) trattati con trombectomia rispetto a quelli non trattati (19). Una analisi secondaria di MR CLEAN (20) e la meta-analisi effettuata dal gruppo HERMES (21) hanno inoltre provato uno scarso effetto sul beneficio dovuto al trattamento endovascolare da parte del volume di core e penombra misurati mediante TCP.

Nello studio basato su 175 pazienti del trial MR CLEAN non si notava alcuna interazione fra i parametri TCP e l'effetto del trattamento ( $p > 0.80$ ), suggerendo che il beneficio ottenuto dal trattamento era indipendente dai parametri forniti dalla TCP (20). Nella pubblicazione HERMES (21) riguardante 591 paziente con TCP e 309 pazienti con RM DWI pre-trattamento eseguite entro 6 ore dall'esordio dei sintomi, il progressivo aumento di volume del core infartuale era indipendentemente associato ad una riduzione dell'indipendenza funzionale (OR = 0.85; IC 95% = 0.80-0.90;  $p < 0.0001$ ) e ad un minor miglioramento funzionale (OR = 0.86; IC95% = 0.83-0.89;  $p < 0.0001$ ), in assenza di effetti sul beneficio dovuto al trattamento endovascolare ( $p$  di interazione statistica = 0.29). Inoltre, la TCP era inferiore alla RM DWI per la proporzione di pazienti con indipendenza funzionale (OR = 0.47; IC 95% = 0.30-0.72;  $p = 0.0007$ ) ed il

miglioramento funzionale (OR = 0.51; IC 95% = 0.36-0.72; p=0.0001).

### **Bibliografia**

1. Ringleb P, Bendszus M, Bluhmki E, Donnan G, Eschenfelder C, Fatar M, Kessler C, Molina C, Leys D, Muddegowda M, Poli S, Schellinger P, Schwab S, Serena J, Toni D, Wahlgren N and Hacke W; for the ECASS-4 study group. Extending the time window for intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke using magnetic resonance imaging-based patient selection. *Int J Stroke* 2019;14:483-490

2. Ma H, Campbell BCV, Parsons MW, Churilov L, Levi CR, Hsu C, Kleinig TJ, Wijeratne T, Curtze S, Dewey HM, Miteff F, Tsai C-H, J.-T. Lee, T.G. Phan, N. Mahant, M.-C. Sun, M. Krause, J. Sturm, R. Grimley, C.-H. Chen, Hu, C-J, Wong AA, Field D, Sun Y, Barber PA, Sabet A, Jannes J, Jeng J-S, Clissold B, Markus R, Lin, C-H Lien L-M, Bladin CF, Christensen S, Yassi N, Sharma G, Bivard A, Desmond PM, Yan B, Mitchell PJ, Thijs V, Carey L, Meretoja A, Davis SM, Donnan GA, for the EXTEND Investigators. Thrombolysis for Stroke at 4.5 to 9 Hours or on Waking Guided by Perfusion Imaging. *N Engl J Med* 2019;380:1795-803.

3. Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, Levi C, Butcher KS, Peeters A, Barber PA, Bladin C, De Silva DA, Byrnes G, Chalk JB, Fink JN, Kimber TE, Schultz D, Hand PJ, Frayne J, Hankey G, Muir K, Gerraty R, Tress BM, Desmond PM,

for the EPITHET investigators. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol* 2008;7:299-309.

4. Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ et al, for the EXTEND-IA Investigators. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 2015 Mar 12;372(11):1009-18.

5. Saver JL, Goyal M, Bonafe A et al, SWIFT PRIME Investigators. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:2285-2295.

6. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, Yavagal DR, Ribo M, Cognard C, Hanel RA, Sila CA, Hassan AE, Millan M, Levy EI, Mitchell P, Chen M, English JD, Shah QA, Silver FL, Pereira VM, Mehta BP, Baxter BW, Abraham MG, Cardona P, Veznedaroglu E, Hellinger FR, Feng L, Kirmani JF, Lopes DK, Jankowitz BT, Frankel MR, Costalat V, Vora NA, Yoo AJ, Malik AM, Furlan AJ, Rubiera M, Aghaebrahim A, Olivot JM, Tekle WG, Shields R, Graves T, Lewis RJ, Smith WS, Liebeskind DS, Saver JL, Jovin TG DAWN Trial Investigators. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N Engl J Med* 2018; 378: 11-21

7. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, McTaggart R, Torbey MT, Kim-Tenser M, Leslie-Mazwi T, Sarraj A, Kasner SE, Ansari SA, Yeatts

SD, Hamilton S, Mlynash M, Heit JJ, Zaharchuk G, Kim S, Carrozzella J, Palesch YY, Demchuk AM, Bammer R, Lavori PW, Broderick JP, Lansberg MG; on behalf of the DEFUSE 3 Investigators. Thrombectomy for stroke with perfusion imaging selection at 6-16 hours. *N Engl J Med* 2018; 378: 708-71

8. Lansberg MG, Christensen S, Kemp S, Mlynash M, Mishra N, Federau C, Tsai JP, Kim S, Nogueira RG, Jovin T, Devlin TG, Akhtar N, Yavagal DR, Haussen D, Dehkharghani S, Bammer R, Straka M, Zaharchuk G, Marks MP, Albers GW; CT Perfusion to Predict Response to Recanalization in Ischemic Stroke Project (CRISP) Investigators. Computed tomographic perfusion to Predict Response to Recanalization in ischemic stroke. *Ann Neurol* 2017; 81: 849-856.

9. Leslie-Mazwi TM, Hamilton S, Mlynash M, Patel AB, Schwamm LH, Lansberg MG, Marks M, Hirsch JA, Albers GW. DEFUSE 3 Non-DAWN Patients. A Closer Look at Late Window Thrombectomy Selection. *Stroke* 2019; 50: 618-625.

10. Lansberg MG, Mlynash M, Hamilton S, Yeatts SD, Christensen S, Kemp S, Lavori PW, Gutierrez SO, Broderick J, Heit J, Marks MP, Albers GW; DEFUSE 3 Investigators. Association of Thrombectomy With Stroke Outcomes Among Patient Subgroups: Secondary Analyses of the DEFUSE 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2019; 76:447-453. 21. Bousslama M, Haussen DC, Grossberg JA, Dehkharghani S, Bowen MT, Rebello LC, Bianchi NA, Frankel MR, Nogueira RG. Computed Tomographic



Perfusion Selection and Clinical Outcomes After Endovascular Therapy in Large Vessel Occlusion Stroke. Stroke. 2017; 48: 1271-1277.

11. Bousslama M, Haussen DC, Grossberg JA, Dehkharghani S, Bowen MT, Rebello LC, Bianchi NA, Frankel MR, Nogueira RG. Computed Tomographic Perfusion Selection and Clinical Outcomes After Endovascular Therapy in Large Vessel Occlusion Stroke. Stroke. 2017; 48: 1271-1277

12. Biesbroek JM, Niesten JM, Dankbaar JW, Biessels GJ, Velthuis BK, Reitsma JB, van der Schaaf IC. Diagnostic accuracy of CT perfusion imaging for detecting acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. Cerebrovasc Dis 2013; 35: 493-501.

13. Ryu WHA, Avery MB, Dharampal N, Allen IE, Hetts SW. Utility of perfusion imaging in acute stroke treatment: a systematic review and meta-analysis. J Neurointerv Surg 2017; 90: 1012-1016.

14. Kudo K, Sasaki M, Yamada K, Momoshima S, Utsunomiya H, Shirato H, Ogasawara K. Differences in CT perfusion maps generated by different commercial software: quantitative analysis by using identical source data of acute stroke patients. Radiology 2010; 254: 200-209.

15. Dani KA, Thomas RG, Chappell FM, Shuler K, MacLeod MJ, Muir KW, Wardlaw JM; Translational Medicine Research Collaboration Multicentre Acute Stroke Imaging Study. Computed tomography and magnetic resonance perfusion imaging in ischemic stroke: definitions and

thresholds. *Ann Neurol* 2011; 70: 384-401.

16. Austein F, Riedel C, Kerby T, Meyne J, Binder A, Lindner T, Huhndorf M, Wodarg F, Jansen O. Comparison of Perfusion CT Software to Predict the Final Infarct Volume After Thrombectomy. *Stroke* 2016;47: 2311-2317.

17. Haussen DC, Dehkharghani S, Rangaraju S, Rebello LC, Bousslama M, Grossberg JA, Anderson A, Belagaje S, Frankel M, Nogueira RG. Automated CT Perfusion Ischemic Core Volume and Noncontrast CT ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT Score): Correlation and Clinical Outcome Prediction in Large Vessel Stroke. *Stroke* 2016; 47: 2318-2322.

18. Nogueira RG, Haussen DC, Dehkharghani S, Rebello LC, Lima A, Bowen M, Belagaje S, Anderson A, Frankel M. Large Volumes of Critically Hypoperfused Penumbra Tissue Do Not Preclude Good Outcomes After Complete Endovascular Reperfusion: Redefining Malignant Profile. *Stroke*. 2016; 47: 94-98.

19. Rebello LC, Bousslama M, Haussen DC, Dehkharghani S, Grossberg JA, Belagaje S, Frankel MR, Nogueira RG. Endovascular Treatment for Patients With Acute Stroke Who Have a Large Ischemic Core and Large Mismatch Imaging Profile. *JAMA Neurol* 2017; 74: 34-40.

20. Borst J, Berkhemer OA, Roos YB, van Bavel E, van Zwam WH, van Oostenbrugge RJ, van Walderveen MA, Lingsma HF, van der Lugt A, Dippel DW, Yoo AJ, Marquering HA, Majoie CB; MR CLEAN investigators.

	<p>Value of Computed Tomographic Perfusion-Based Patient Selection for Intra-Arterial Acute Ischemic Stroke Treatment. <i>Stroke</i> 2015; 46: 3375-3382.</p> <p>21. Campbell BCV, Majoie CBLM, Albers GW, Menon BK, Yassi N, Sharma G, van Zwam WH, van Oostenbrugge RJ, Demchuk AM, Guillemin F, White P, Dávalos A, van der Lugt A, Butcher KS, Cherifi A, Marquering HA, Cloud G, Macho Fernández JM, Madigan J, Oppenheim C, Donnan GA, Roos YBWEM, Shankar J, Lingsma H, Bonafé A, Raoult H, Hernández-Pérez M, Bharatha A, Jahan R, Jansen O, Richard S, Levy EI, Berkhemer OA, Soudant M, Aja L, Davis SM, Krings T, Tisserand M, San Román L, Tomasello A, Beumer D, Brown S, Liebeskind DS, Bracard S, Muir KW, Dippel DWJ, Goyal M, Saver JL, Jovin TG, Hill MD, Mitchell PJ; HERMES collaborators. Penumbra imaging and functional outcome in patients with anterior circulation ischaemic stroke treated with endovascular thrombectomy versus medical therapy: a meta-analysis of individual patient-level data. <i>Lancet Neurol</i> 2019; 18: 46-55.</p>
<p><b>Sintesi 63</b></p> <p>I dati disponibili in letteratura mostrano che la somministrazione endovenosa di mezzo di contrasto iodato durante l'esecuzione in regime di urgenza di CTA e TCP nei pazienti con ictus ischemico acuto è ragionevolmente sicura e priva di elevato rischio di danno renale.</p>	<p>Il rischio di danno renale causato dalla infusione endovenosa di mezzo di contrasto iodato in corso di indagini angio-TC (aTC) e TC Perfusionale (TCP) eseguite in regime di urgenza in pazienti con ictus ischemico acuto è stato ripetutamente indagato negli ultimi 15 anni. Tutti gli studi pubblicati nella scorsa decade hanno evidenziato un basso rischio di nefropatia contrasto-correlata in pazienti con ictus ischemico acuto sottoposti ad esami aTC e/o TCP. In un primo studio</p>

solo 4 pazienti su 1075 (0.37%) avevano sviluppato una insufficienza renale legata alla somministrazione di mdc (1). Una successiva analisi effettuata su 198 pazienti ha mostrato che una nefropatia mdc-indotta era presente in 5 pazienti (2.9%) (2). In una terza pubblicazione l'incidenza di nefropatia acuta associata alla somministrazione endovenosa di mdc era del 5% in 262 pazienti che avevano ricevuto l'iniezione ev di mdc (224 con aTC e TCP e 38 con aTC, TCP e Angiografia) e del 10% in 343 pazienti a cui l'iniezione ev di mdc non era stata praticata (3). Successivi studi hanno confermato il basso rischio di sviluppare una nefropatia contrasto-correlata durante indagini aTC e/o TCP. Infatti, Ang e collaboratori hanno dimostrato che segni biochimici di danno renale acuto si riscontravano in 16 pazienti su 223 (2.6%) sottoposti a protocollo TC multimodale, in assenza di manifestazioni cliniche, nefropatia cronica o necessità di dialisi, per cui ritenevano non necessaria l'attesa dei valori di creatinina in questi pazienti (4). D'altra parte, ulteriori studi hanno poi consolidato l'evidenza di una bassa frequenza di danno renale acuto in pazienti che avevano eseguito il protocollo TC multimodale (14/14467; 1%) (5), anche dopo aver anche eseguito la procedura angiografica di ricanalizzazione (4 pazienti su 84; 4.7%) (6). Infine, una recente meta-analisi, comprendente 5727 pazienti selezionati con protocollo TC multimodale e 981 pazienti valutati con TC cerebrale senza mdc provenienti da 14 diversi studi, ha definitivamente documentato la bassa incidenza di nefropatia

indotta dal contrasto (3%; 95% confidence interval=2%-4%)  
(7).

### **Bibliografia**

1. Josephson SA, Dillon WP, Smith WS. Incidence of contrast nephropathy from cerebral CT angiography and CT perfusion imaging. *Neurology* 2005; 64:1805-1806.

2. Hopyan JJ, Gladstone DJ, Mallia G, Schiff J, Fox AJ, Symons SP, Buck BH, Black SE, Aviv RI. Renal safety of CT angiography and perfusion imaging in the emergency evaluation of acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29:1826-1830.

3. Lima FO, Lev MH, Levy RA, Silva GS, Ebril M, de Camargo EC, Pomerantz S, Singhal AB, Greer DM, Ay H, González RG, Koroshetz WJ, Smith WS, Furie KL. Functional contrast-enhanced CT for evaluation of acute ischemic stroke does not increase the risk of contrast-induced nephropathy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010; 31: 817-821.

4. Ang TE, Bivard A, Levi C, Ma H, Hsu CY, Campbell B, Donnan G, Davis SM, Parsons M. Multi-modal CT in acute stroke: wait for a serum creatinine before giving intravenous contrast? No! *Int J Stroke* 2015; 10: 1014-1017.

5. Demel SL, Grossman AW, Khoury JC2, Moomaw CJ, Alwell K2, Kissela BM, Woo D, Flaherty ML, Ferioli S, Mackey J, De Los Rios la Rosa F, Martini S, Adeoye O, Kleindorfer DO. Association Between Acute Kidney Disease

	<p>and Intravenous Dye Administration in Patients With Acute Stroke: A Population-Based Study. Stroke 2017; 48: 835-839.</p> <p>6. Hall SL, Munich SA, Cress MC, Rangel-Castilla L, Levy EI, Snyder KV, Siddiqui AH. Risk of acute kidney injury associated with neuroimaging obtained during triage and treatment of patients with acute ischemic stroke symptoms. J Neurointerv Surg 2016; 8: 1231-1234.</p> <p>7. Brinjikji W, Demchuk AM, Murad MH, Rabinstein AA, McDonald RJ, McDonald JS, Kallmes DF. Neurons Over Nephrons: Systematic Review and Meta-Analysis of Contrast-Induced Nephropathy in Patients With Acute Stroke. Stroke 2017; 48: 1862-1868</p>
--	---

## MEDICINA DI GENERE

<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto, il sesso maschile rispetto al sesso femminile è correlato con una maggior frequenza di trattamenti di trombolisi i.v. e/o trombectomia meccanica?</p> <p><b>Sintesi 64</b></p> <p>È stato riportato che gli uomini ricevono più spesso la terapia trombolitica ed endovascolare rispetto alle donne. Riguardo all'accesso</p>	<p><b><u>Trombolisi intravenosa</u></b></p> <p>È stato riportato in letteratura che gli uomini ricevono più spesso la terapia trombolitica e le donne ne beneficiano di più (1-3).</p> <p>Tuttavia, in molti di questi studi randomizzati non è stata pre-specificata nessuna analisi per sesso e spesso non si è tenuto conto dell'età, dello stato funzionale prima dell'ictus che potrebbe aver influito sull'outcome post trombolisi. Infatti, molti studi che miravano specificamente a valutare il sesso come fattore predittivo sull'outcome sono risultati inconclusivi.</p>
--	--

<p>all'ospedale, diversi studi hanno messo in evidenza che le donne tendono a chiamare meno i servizi di emergenza. Questo potrebbe essere legato all'età avanzata, allo stato funzionale e cognitivo e al fatto che le donne anziane più spesso vivono da sole.</p> <p><b>Raccomandazione 66</b></p> <p><b>Raccomandazione per la ricerca</b></p> <p>È raccomandata l'esecuzione di studi atti ad esaminare quali sono gli ostacoli all'accesso al trattamento endovascolare e trombolitico nella donna.</p>	<p>Riguardo all'accesso all'ospedale, diversi studi hanno messo in evidenza che le donne tendono a chiamare meno i servizi di emergenza. Questo potrebbe essere legato all'età avanzata, stato funzionale e cognitivo e al fatto che le donne anziane più spesso vivono da sole. (4)</p> <p>Quest'ultimo fatto è stato indentificato come maggiore fattore di rischio per l'arrivo in ritardo delle donne e la mancata somministrazione della fibrinolisi (5) mentre i tempi intraospedalieri del door-to-needle time sono risultati identici per sesso. (6)</p> <p>Diversi studi hanno dimostrato una maggiore prevalenza di sintomi e segni di ictus non tradizionali nelle donne rispetto agli uomini caratterizzati da: cefalea, turbe nel comportamento, difficoltà di comprensione, nausea, disturbi visivi, sensazione di testa leggera, affaticamento e malessere. (7)</p> <p>Gli stroke-mimics per ictus sono più comuni nei pazienti più giovani e nelle donne rispetto agli uomini. (8) Questo potrebbe essere legato al fatto che le donne sono più spesso affette da emicrania.</p> <p><b><u>Trattamento endovascolare</u></b></p> <p>Diversi studi hanno mostrato che le donne avevano meno probabilità degli uomini di ricevere terapia endovascolare. (9)</p> <p>Tuttavia, non ci sono dati che valutano quante donne siano state escluse dal trattamento endovascolare a causa dell'età avanzata, stato funzionale/ cognitivo pre-ictus, oppure per il</p>
---	---

fatto che arrivano in ritardo vivendo da sole. Studi futuri dovrebbero esaminare se ci sono differenze nell'accesso al trattamento endovascolare e nell'outcome di queste pazienti.

### **Bibliografia**

1. Boehme AK, Carr BG, Kasner SE, et al. Sex differences in rt-PA utilization at hospitals treating stroke: the national inpatient sample. *Front Neurol* 2017; 8: 500;
2. Kent D, Price LL, Ringleb P, Hill MD, Selker H. Sex-based differences in response to recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke: a pooled analysis of randomized clinical trials. *Stroke* 2005; 36: 62-65.)
3. Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI, et al. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the Third International Stroke Trial [IST-3]): a randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 379: 2352-63.
4. Madsen TE, Sucharew H, Katz B, et al. Gender and time to arrival among ischemic stroke patients in the Greater Cincinnati/Northern Kentucky stroke study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016; 25: 504-10.
5. Reeves MJ, Prager M, Fang J, Stamplecoski M, Kapral MK. Impact of living alone on the care and outcomes of patients with acute stroke. *Stroke* 2014; 45: 3083-85
6. Lorenzano S, Ahmed N, Falcou A, et al. Does sex influence the response to intravenous thrombolysis in ischemic stroke?



Answers from Safe Implementation of Treatments in Stroke-  
International Stroke Thrombolysis Register. Stroke 2013; 44:  
3401-06.

7. Jerath NU, Reddy C, Freeman WD, Jerath AU, Brown RD.  
Gender differences in presenting signs and symptoms of acute  
ischemic stroke: a population-based study. Gend Med 2011;  
8: 312-19.

8. Tsivgoulis G, Zand R, Katsanos AH, et al. Safety of  
intravenous thrombolysis in stroke mimics: prospective 5-  
year study and comprehensive meta-analysis. Stroke 2015;  
46: 1281-87

9. Towfighi A, Markovic D, Ovbiagele B. Sex differences in  
revascularization interventions after acute ischemic stroke. J  
Stroke Cerebrovasc Dis 2013; 22: e347-53.