

## TROMBOLISI INTRAVENOSA

<b>PICO:</b>	<b>Testo</b>
<p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, la trombolisi con r-tPA e.v., confrontata con placebo, migliora l'esito clinico?</p>	<p>L'analisi combinata dei dati individuali dei pazienti con ictus ischemico acuto arruolati nei trial randomizzati controllati NINDS,<sup>1</sup> ECASS,<sup>2</sup> ECASS II,<sup>3</sup> ATLANTIS<sup>4</sup> con l'attivatore tissutale del plasminogeno prodotto con tecnica ricombinante (rt-PA), ha evidenziato una chiara correlazione dell'efficacia con l'intervallo tra esordio sintomi e trattamento, con un OR a favore del rt-PA per il raggiungimento di un punteggio Rankin 0-1 di 2,8 (IC<sub>95%</sub> 1,7-4,5) nei pazienti trattati entro 90 minuti, che diminuisce a 1,5 (IC<sub>95%</sub> 1,1-2,1) in quelli trattati fra 91 e 180 minuti, a 1,4 (IC<sub>95%</sub> 1,1-1,8) in quelli trattati fra 181 ed 270 minuti e, infine, a 1,16 (IC<sub>95%</sub> 0,91-1,49) in quelli trattati fra 271 e 360 minuti.<sup>5</sup> Quindi, il trattamento è risultato efficace fino a 270 minuti dall'esordio dei sintomi, con un'efficacia tendenziale, che sfiorava la significatività statistica, in caso di somministrazione oltre le 4.5 ore. L'analisi ha evidenziato inoltre che quanto più precocemente il rt-PA veniva somministrato, tanto maggiori erano le probabilità di guarigione del paziente e che la maggior incidenza di complicanze emorragiche tipo PH2 (parenchymal hematoma type 2) fra i pazienti trattati (5,8% rt-PA vs. 1,1% placebo) era correlata con l'età e, appunto, col trattamento ma non con l'intervallo fra inizio sintomi e terapia.</p>
<b>Raccomandazione 1</b>	
<b>Grado Forte a Favore</b>	
<b>Evidenza (1++)</b>	
<b>Elevata ⊕⊕⊕⊕</b>	
<p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, è raccomandata la trombolisi con r-tPA e.v. (0,9 mg/kg, dose massima 90 mg, il 10% della dose in bolo, il rimanente in infusione di 60 minuti) senza limiti superiori di età e di gravità.</p>	
<p>È inoltre raccomandato che il trattamento sia effettuato il più precocemente possibile.</p>	

In base a questi dati, nel Settembre 2002 l'EMA ha dato un'approvazione condizionale e non definitiva all'uso del rt-PA entro 3 ore dall'esordio dell'ictus, poiché dati veramente convincenti a favore del trattamento provenivano solo dallo studio NINDS,<sup>1</sup> mentre gli studi ECASS<sup>2</sup> ed ECASS II <sup>3</sup> non avevano singolarmente dato risultati altrettanto definitivi, così da far temere che in Europa soprattutto la sicurezza della terapia potesse non essere confermata. Quindi la condizione posta dall'EMA era che il trattamento venisse effettuato solo nel contesto di uno studio osservazionale post-marketing, denominato Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke - Monitoring Study (SITS-MOST) e che contestualmente in centri selezionati venisse realizzato anche un nuovo studio randomizzato controllato contro placebo nella finestra terapeutica 3-4,5 ore, denominato ECASS III.

Lo studio SITS-MOST,<sup>6</sup> realizzato fra il Dicembre 2002 e l'Aprile 2006, ha portato al trattamento di 6483 pazienti in 285 centri in 14 paesi europei. La trasformazione emorragica sintomatica, intesa come peggioramento clinico di almeno 1 punto alla scala NIHSS in presenza di qualunque tipo di sanguinamento, è stata riscontrata nel 7,3% (IC<sub>95%</sub> 6,7-7,9) dei pazienti, contro l'8,6% (IC<sub>95%</sub> 6,3-11,6) nei trial randomizzati controllati (RCT); la mortalità a 3 mesi è risultata dell'11,3% (IC<sub>95%</sub> 10,5-12,1), contro il 17,3% (IC<sub>95%</sub> 14,1-21,1) negli RCT, e l'indipendenza funzionale a 3 mesi è stata conseguita dal 54,8% dei pazienti

(IC<sub>95%</sub> 53,5-56,0) contro il 49,0% (IC<sub>95%</sub> 44,4-53,6) negli RCT.

I dati sono poi stati sostanzialmente confermati anche da una successiva analisi multivariata aggiustata per gli inevitabili sbilanciamenti fra pazienti SITS-MOST e controlli storici, relativamente a variabili basali fortemente correlate con l'esito clinico, come ad esempio età e gravità neurologica.<sup>7</sup>

Quindi, nel 2006 l'EMA ha definitivamente approvato il rt-PA entro 3 ore dall'esordio di un ictus ischemico, approvazione recepita dall'AIFA nel 2007.

Il trial ECASS III ha randomizzato 820 pazienti a trattamento con rt-PA e.v. o placebo fra le 3 ore e le 4.5 ore successive all'esordio dei sintomi. La trasformazione emorragica sintomatica, secondo la definizione più estensiva di peggioramento clinico di almeno 1 punto alla NIHSS in presenza di qualunque tipo di sanguinamento, si è verificata nel 7.9% dei pazienti trattati con rt-PA e nel 3.5% dei pazienti placebo (O.R. 2.38, IC<sub>95%</sub> 1.25 - 4.52, p = 0.006); la mortalità a 3 mesi è stata riscontrata rispettivamente nel 7.7% e nell'8.4% (O.R. 0.90, IC<sub>95%</sub> 0.54-1.49, p=0.68) dei casi e il recupero funzionale (mRS 0-1) è stato raggiunto rispettivamente dal 52.4% e dal 45.2% dei pazienti (analisi non aggiustata O.R. 1.34, IC<sub>95%</sub> 1.02-1.76, p=0.04; analisi aggiustata O.R. 1.42, IC<sub>95%</sub> 1.02-1.98, p=0.04).<sup>8</sup>

Contemporaneamente, il registro SITS-International Stroke Registry (SITS-ISTR), prosecuzione del SITS-MOST, ha confrontato l'esito clinico di 664 pazienti trattati con rt-PA e.v. fra le 3 e le 4.5 ore con quello di 11.865 pazienti trattati entro 3 ore. La trasformazione emorragica sintomatica è stata riscontrata nel 8.0% dei pazienti trattati fra le 3 e le 4.5 ore e nel 7.3% di quelli trattati entro le 3 ore (analisi aggiustata O.R. 1.13, IC<sub>95%</sub> 0.97-1.32, p=0.11); la mortalità è stata rispettivamente del 12.7% e del 12.2% (analisi aggiustata OR 1.15, IC<sub>95%</sub> 1.00-1.33, p=0.053) e l'indipendenza funzionale è stata raggiunta rispettivamente dal 58.0% e dal 56.3% dei pazienti (analisi aggiustata OR 0.93, IC<sub>95%</sub> 0.84-1.03, p=0.18).<sup>9</sup>

L'aggiornamento della analisi combinata dei dati individuali dei pazienti arruolati nei trial con rt-PA che ha aggiunto alla precedente<sup>5</sup> i dati dei trial ECASS III<sup>8</sup> ed EPITHET,<sup>10</sup> ha confermato che l'efficacia della trombolisi e.v. è correlata con l'intervallo di tempo fra esordio dei sintomi e trattamento. Infatti, il trattamento entro 90 minuti ha un O.R. per esito clinico favorevole di 2.55 (IC<sub>95%</sub> 1.44 - 4.52), che scende a 1.64 (IC<sub>95%</sub> 1.12 - 2.40) con il trattamento fra 91 e 180 minuti, a 1.34 (IC<sub>95%</sub> 1.06 - 1.68) fra 181 e 270 minuti e a 1.22 (0.92 - 1.61) fra 271 e 360 minuti. È stato anche evidenziato un chiaro rapporto della mortalità con l'intervallo di tempo tra esordio sintomi e trattamento, con un O.R. di 0.78 (IC<sub>95%</sub> 0.41-1.48) in pazienti trattati entro 90 minuti, che aumenta a 1.13 (IC<sub>95%</sub> 0.70-1.82) per

trattamenti fra 91 e 180 minuti, a 1.22 (IC<sub>95%</sub>0.87 - 1.71) fra 181 e 270 minuti e diventa statisticamente significativa con O.R. 1.49 (IC<sub>95%</sub>1.00 - 2.21) per trattamenti effettuati fra 271 e 360 minuti. Invece è stata confermata l'assenza di correlazione fra incidenza di ematoma tipo PH2 e intervallo di tempo tra esordio dei sintomi/ e trattamento (p=0.41).<sup>11</sup>

L'insieme di questi dati ha finalmente portato all'approvazione dell'estensione a 4.5 ore della finestra terapeutica per il rt-PA e.v., nel Novembre 2010 da parte dell'EMA e nell'ottobre 2013 da parte dell'AIFA.

Contemporaneamente agli studi richiesti dall'EMA, è stato realizzato lo studio International Stroke Trial 3 (IST 3)<sup>12</sup> che ha incluso 3035 pazienti con ictus ischemico acuto, randomizzati a rt-PA o controllo, senza limiti di età o gravità, entro 6 ore dall'inizio dei sintomi. Il 53% dei pazienti era di età > 80 anni e complessivamente il 95% dei pazienti non rientrava nei criteri dell'attuale licenza ministeriale per l'uso del rt-PA. A 6 mesi, il 37% dei pazienti trattati ed il 35% dei controlli erano vivi ed indipendenti (O.R. 1.13, IC<sub>95%</sub> 0.95 - 1.35, p = 0.18).

L'analisi ordinale ha mostrato un beneficio del 27% per i pazienti trattati con rt-PA (p=0.001). Le emorragie intracraniche sono risultate del 7% nel gruppo trattato, contro 1% nei controlli. La mortalità a 6 mesi è risultata del 27% nei due gruppi. Quindi, contrariamente a quanto si sarebbe potuto supporre prima dell'IST 3, i pazienti ultraottantenni e quelli con deficit neurologico più grave

hanno ottenuto un beneficio maggiore dal trattamento, che è risultato particolarmente elevato per coloro che sono stati trattati entro 3 ore.

L'aggiornamento dell'analisi combinata dei dati individuali dei pazienti arruolati in 9 trial randomizzati controllati ha portato a 6756 il numero dei pazienti analizzati.<sup>13</sup> L'analisi mostra che il trattamento con rt-PA ha significativamente incrementato la probabilità di esito favorevole (mRS 0-1 a 3-6 mesi) fra i pazienti trattati fino a 4.5 ore, con un effetto proporzionalmente maggiore nei pazienti trattati più precocemente (  $\leq 3$  ore: O.R. 1.75, IC<sub>95%</sub> 1.35 - 2.27; 3-4.5 ore: O.R. 1.26, IC<sub>95%</sub> 1.05 - 1.51;  $>4.5$  ore: O.R. 1.15, IC<sub>95%</sub> 0.95 - 1.40). Non c'è evidenza che il rt-PA sia proporzionalmente meno efficace nei pazienti più anziani o più gravi. Il trattamento con rt-PA ha comportato un incremento significativo del rischio di trasformazione emorragica sintomatica (definizione PH2: 6.8% vs 1.3%, O.R. 5.55, IC<sub>95%</sub> 4.01 - 7.70) e di emorragia fatale entro 7 giorni (2.7% vs 0.4%, O.R. 7.14, IC<sub>95%</sub> 3.98 - 12.79), indipendentemente da intervallo tra esordio sintomi e trattamento, età o gravità clinica, anche se il rischio assoluto è aumentato con la gravità clinica. Non è stato riportato nessun incremento di mortalità precoce o tardiva da altre cause e la mortalità a 90 giorni era simile nei due gruppi (HR 1.11, IC<sub>95%</sub> 0.99 - 1.25).

L'analisi degli stessi dati focalizzata sulla gravità clinica basale, ha evidenziato che la trombolisi e.v. dei pazienti con ictus molto grave (NIHSS  $\geq 22$ ) ha comportato un incremento dell'esito clinico favorevole (mRS 0-2) del 1.3%, e una riduzione di disabilità grave (mRS 4-5) del 5.1%, a fronte di un aumento di emorragia cerebrale sintomatica del 4% e di mortalità del 2.1%<sup>14</sup>

La gravità clinica basale è stata oggetto anche di uno studio condotto utilizzando i dati del registro SITS-ISTR, che ha confrontato 868 (1.5%) pazienti con ictus molto grave (NIHSS  $>25$ ) con 1995 pazienti (34.9%) con ictus grave (NIHSS 15-25) trattati con trombolisi.<sup>15</sup> Nei due gruppi, i tassi di emorragia parenchimale sono risultati rispettivamente del 10.7% e dell' 11% (aOR 0.9, IC<sub>95%</sub> 0.7–1.0), quelli di emorragia cerebrale sintomatica del 1.4% e del 2.5% (aOR 0.7, IC<sub>95%</sub> 0.4-0.8), quelli di mortalità a 3 mesi del 50.4% e del 26.9% (aOR 2.3, IC<sub>95%</sub> 2.2-2.4) e quelli di indipendenza funzionale a 3 mesi (mRS 0-2) del 14% e del 29% (aOR 0.5, IC<sub>95%</sub> 0.4-0.6). Pertanto, non è stato riportato un eccesso di emorragia cerebrale nei pazienti con ictus molto grave, mentre gli esiti negativi a 3 mesi erano spiegati dalla maggior gravità clinica basale. L'ictus del circolo posteriore era più frequente nei pazienti con NIHSS  $>25$  (36.2% vs 7.4%).

Pazienti con ictus secondario ad occlusione dell'arteria basilare possono presentarsi in condizioni molto gravi e comunque giovare della trombolisi e.v., come suggerito dai

risultati del registro BASICS.<sup>16</sup> In particolare, in confronto con gli esiti ottenuti nei pazienti trattati con la sola terapia antitrombotica, i soggetti con deficit grave (n=347 con coma, locked-in state, o tetraplegia) hanno avuto un più basso rischio di outcome sfavorevole (mRS score 4-6) dopo rt-PA e.v.

### **Bibliografia**

1. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581-1587
2. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, Boysen G, Bluhmki E, Höxter G, Mahagne MH, Hennerici M for the ECASS-study group. Safety and efficacy of intravenous thrombolysis with a recombinant tissue plasminogen activator in the treatment of acute hemispheric stroke. *JAMA* 1995;274:1017-1025.
3. 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.
4. Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S. Recombinant tissue-type



plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. Alteplase Thrombolysis for Acute Non interventional Therapy in Ischemic Stroke. JAMA 1999; 282: 2019-2026.

5. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, Brott T, Frankel M, Grotta JC, Haley EC Jr, Kwiatkowski T, Levine SR, Lewandowski C, Lu M, Lyden P, Marler JR, Patel S, Tilley BC, Albers G, Bluhmki F, Wilhelm M, Hamilton S, ATLANTIS Trials Investigators, ECASS Trials Investigators, NINDS rt-PA Study Group Investigators. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. Lancet 2004;363: 768-774

6. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, Hennerici MG, Kaste M, Kuelkens S, Larrue V, Lees KR, Roine RO, Soine L, Toni D, Vanhooren G; SITS-MOST investigators Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. Lancet 2007; 369: 275-282.

7. Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N, Aichner F, Bluhmki E, Dávalos A, Erilä T, Ford GA, Grond M, Hacke W, Hennerici MG, Kaste M, Köhrmann M, Machnig T, Larrue V, Lees KR, Roine RO, Toni D, Vanhooren G, for the SITS-MOST investigators . Safe Implementation of Thrombolysis

in Stroke-MOnitoringSTudy (SITS-MOST): multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data profile in randomized controlled trials. *Stroke* 2008;39:3316-22

8. 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;359:1317-29

9. 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;372:1303-9

10. 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

11. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brott TG, Toni D, Grotta JC, Albers GW, Kaste M, Marler JR, Hamilton SA, Tilley BC, Davis SM, Donnan GA, Hacke W; ECASS,

ATLANTIS, NINDS and EPITHET rt-PA Study Group Investigators. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet* 2010;375:1695-703

12. 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: 2352-63

13. Emberson J, Lees KR, Lyden P, et al. for the Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborative Group. Impact of treatment delay, age and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase in acute ischaemic stroke: an individual participant data meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;384:1929-35

14. Whiteley WN, Emberson J, Lees KR, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, Brott T, Cohen G, Davis S, Donnan G, Grotta J, Howard G, Kaste M, Koga M, von Kummer R, Lansberg MG, Lindley RI, Lyden P, Olivot JM, Parsons M, Toni D, Toyoda K, Wahlgren N, Wardlaw J, Del Zoppo GJ, Sandercock P, Hacke W, Baigent C; Stroke Thrombolysis Trialists' Collaboration. Risk of intracerebral haemorrhage with alteplase after acute ischaemic stroke: a secondary analysis of an individual patient data meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2016;15(9):925-933

	<p>15. Mazya MV, Lees KR, Collas D, Rand VM, Mikulik R, Toni D, Wahlgren N, Ahmed N. IV thrombolysis in very severe and severe ischemic stroke: Results from the SITS-ISTR Registry. <i>Neurology</i>. 2015;85(24):2098-106</p> <p>16. Schonewille WJ, Wijman CA, Michel P, Rueckert CM, Weimar C, Mattle HP, Engelter ST, Tanne D, Muir KW, Molina CA, Thijs V, Audebert H, Pfefferkorn T, Szabo K, Lindsberg PJ, de Freitas G, Kappelle LJ, Algra A; BASICS study group. Treatment and outcomes of acute basilar artery occlusion in the Basilar Artery International Cooperation Study (BASICS): a prospective registry study. <i>Lancet Neurol</i>. 2009;8(8):724-30</p>
<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, la trombolisi con r-tPA e.v. a dose ridotta (0.6 mg/kg, il 15% in bolo, dose massima 60 mg), confrontata con la dose standard (0.9 mg/kg, il 10% in bolo, dose massima 90 mg), migliora l'esito clinico?</p> <p><b>Raccomandazione 2</b></p> <p><b>Grado Forte Contro</b></p> <p><b>Evidenza (1++)</b></p> <p><b>Elevata ⊕⊕⊕⊕</b></p>	<p>Il trial randomizzato controllato ENCHANTED (1) (ha confrontato una dose ridotta di rt-PA (0,6 mg/kg, 15% in bolo e 85% in infusione di 60 minuti, dose massima 60 mg) con la dose standard (0,9 mg/kg, 10% in bolo e 90% in infusione di 60 minuti, dose massima 90 mg), in uno studio di non inferiorità che ha arruolato 3310 pazienti entro 4.5 ore dall'esordio dell'ictus ischemico. Il 63% dei pazienti era di etnia asiatica.</p> <p>La misura di esito primaria morte o disabilità (mRS 2-6) a 90 giorni è stata riportata nel 53.2% dei pazienti trattati con la dose ridotta e dal 51.1% di quelli trattati con la dose standard (OR 1.09; I.C.95% 0.95-1.25); il limite superiore dell'I.C. supera il margine di non-inferiorità pari ad 1.14 per cui la non-inferiorità non è stata dimostrata. Invece, la dose ridotta di rt-PA si è dimostrata non inferiore a quella</p>

<p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, la trombolisi con r-tPA e.v. a dosi diverse da quella standard di 0,9 mg/kg, non è raccomandata.</p>	<p>standard in un'analisi di efficacia secondaria basata sull'analisi ordinale dell'intero range di punteggi della scala mRS (OR comune non aggiustato 1.00; I.C.95%0.89 - 1.13; P = 0.04 per la non-inferiorità). Nessuna differenza è stata osservata relativamente alla mortalità a 3 mesi, riscontrata rispettivamente nell' 8.7% e 10.3% dei casi (OR 0.80, I.C. 95% 0.63-1). Invece, la trasformazione emorragica sintomatica si è verificata nell'1% dei pazienti trattati con dose ridotta e nel 2.1% dei pazienti trattati con dose standard (OR 0.48, I.C. 95% 0.27-0.86).</p> <p>L'analisi dei sottogruppi [2] non ha evidenziato sostanziali differenze nei risultati in relazione a età, sesso, gruppo etnico, finestra terapeutica, punteggio NIHSS basale, sottotipo eziologico dell'ictus.</p> <p>In particolare la differenza di efficacia tra la dose standard e la dose ridotta di alteplase sull'esito funzionale è risultata simile in soggetti di origine asiatica (odds ratio, 1.05;95%CI, 0.90-1.22) e non asiatica (odds ratio,0.93; 95%CI,0.76-1.14).</p> <p>Un recente studio osservazionale, condotto sui dati del trial ENCHANTED, ha sviluppato due modelli di regressione logistica per stimare rispettivamente il possibile beneficio della dose ridotta di rt-PA rispetto alla dose standard sulla mRS score 0-1 a 3 mesi e sul rischio di sICH [3]. Nel primo modello, l'età, la pressione arteriosa sistolica, l'NIHSS score, la presenza di diabete mellito e la disabilità pre-ictus</p>
--	---

erano le variabili significativamente associate in maniera inversa a mRS score 0-1 a 3 mesi, mentre la storia di fibrillazione atriale risultava significativamente associata in maniera diretta a mRS score 0-1 a 3 mesi. Nel modello è stato forzatamente inserita la variabile “dose ridotta di rt-PA” (rispetto alla dose standard) che risultava inversamente associata a mRS score 0-1 a 3 mesi senza comunque raggiungere la significatività statistica ( $p=0.067$ ). Il modello mostrava una discreta capacità discriminativa (AUC-ROC: 0.75) nella coorte di derivazione (trial ENCHANTED) e una discreta capacità discriminativa (AUC-ROC: 0.76) nella coorte di validazione (database sud-coreano)

Nel secondo modello, la pressione arteriosa sistolica e la presenza di fibrillazione atriale erano le variabili significativamente associate in maniera diretta al rischio di sICH, mentre la dose ridotta di rt-PA (rispetto alla dose standard;  $p=0.009$ ) risultava significativamente associata in maniera inversa al rischio di sICH. Il modello mostrava una discreta capacità discriminativa (AUC-ROC 0.71) nella coorte di derivazione e una modesta capacità discriminativa nella coorte di validazione (AUC-ROC 0.62). Lo studio ha calcolato anche il vantaggio netto della dose ridotta di rt-PA (rispetto a quella standard) dividendo il beneficio in eccesso sul tasso di outcome eccellente per il rischio in eccesso sul rischio di sICH. I pazienti che mostravano un vantaggio netto dall'uso della dose ridotta di rt-PA erano quelli più giovani (età media: 66 vs. 75 anni), quelli con valori più

	<p>bassi di pressione arteriosa sistolica (media: 148 vs. 160 mm Hg), quelli con NIHSS score più basso (mediana: 8 vs. 16), quelli senza fibrillazione atriale (10.3% vs. 97.4%), quelli con diabete mellito (19.2% vs. 22.4%) e quelli senza disabilità prima dell'ictus (83.7% vs 62.2%). Tuttavia, il vantaggio netto della dose ridotta di rt-PA appare influenzato dal significativo effetto sul rischio di sICH ma non sul tasso di outcome eccellente.</p> <p><b>Bibliografia</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. C.S. Anderson. Low-Dose versus Standard-Dose Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke. <i>N Engl J Med</i> 2016;374:2313-23.</li> <li>2. XiaWang. Low-Dose vs Standard-Dose Alteplase for Patients With Acute Ischemic Stroke secondary Analysis of the ENCHANTED Randomized Clinical Trial. <i>JAMA Neurol</i>.doi:10.1001/jamaneurol.2017.2286 Published online October 2, 2017.</li> <li>3. Wang X, Lee KJ, Moullaali TJ, Kim BJ, Li Q, Bae HJ, Carcell C, Delcourt C, Arima H, Sato S, Robinson TG, Song L, Chen G, Yang J, Chalmers J, Anderson CS, Lindley R and Woodward M; for the ENCHANTED Investigators. Who will benefit more from low-dose alteplase in acute ischemic stroke? <i>International Journal of Stroke</i> 2020;15(1):39-45.</li> </ol>
<b>PICO:</b>	Il beneficio della trombolisi ev in pazienti con ictus ischemico acuto è fortemente dipendente dal tempo.

<p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto candidabili a trombolisi con r-TPA e.v., l'applicazione di strategie di intervento, rispetto alla non applicazione di alcuna strategia, può consentire di ridurre l'intervallo di tempo fra ingresso in ospedale e trattamento?</p> <p><b>Raccomandazione 3</b></p> <p><b>Grado Forte a Favore</b></p> <p><b>Evidenza (2+)</b></p> <p><b>Bassa ⊕⊕</b></p>	<p>L'analisi di otto RCT condotta su 3670 pazienti randomizzati ad alteplase (n=1850) o placebo (n=1820) entro 360 minuti dall'insorgenza dell'ictus ha mostrato che l'OR per l'esito favorevole (mRS 0-1) a 3 mesi aumentava quando l'onset-to-needle time (OTN) diminuiva (p=0.0269) e nessun beneficio del trattamento con alteplase era osservato dopo circa 270 minuti [1]. Gli OR corretti per l'esito favorevole a 3 mesi erano 2.55 (95% CI: 1.44-4.52) per un OTN 0-90 minuti, 1.64 (95% CI: 1.12-2.40) per un OTN 91-180 minuti, 1.34 (95% CI: 1.06-1.68) per un OTN 181-270 minuti e 1.22 (95% CI: 0.92-1.61) per un OTN 271-360 minuti a favore del gruppo alteplase. Un'emorragia parenchimale di grandi dimensioni era osservata in 96 (5.2%) dei 1850 pazienti randomizzati ad alteplase e in 18 (1.0%) dei 1820 controlli, senza una chiara relazione con l'OTN (p=0.4140). Gli OR corretti per la mortalità aumentavano con l'OTN (p=0.0444) ed erano 0.78 (95% CI: 0.41-1.48) per un OTN 0-90 minuti, 1.13 (95% CI: 0.70-1.82) per un OTN 91-180 minuti, 1.22 (95% CI: 0.87-1.71) per un OTN 181-270 minuti e 1.49 (95% CI: 1.00-2.21) per un OTN 271-360 minuti.</p>
<p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto candidabili a trombolisi con r-TPA e.v., per ridurre in maniera rilevante l'intervallo di tempo fra esordio dei sintomi e trattamento è raccomandata l'applicazione delle seguenti dieci strategie di intervento:</p> <p>1) pre-notifica dell'ospedale ricevente quando l'ictus è riconosciuto sul territorio da parte del Servizio Medico di Emergenza; 2) protocolli che rendano rapidi il triage in Pronto Soccorso (entro 10 minuti) e la notifica dell'ictus (entro 15 minuti); 3) sistema di attivazione per singola chiamata dello stroke team e del protocollo per gli studi di imaging cerebrale;</p>	<p>Un recente studio ha mostrato che la trombolisi ev iniziata entro i primi 60 minuti dall'esordio dell'ictus (nella così detta "golden hour") in 878 pazienti (1.3%), rispetto al trattamento iniziato tra 61 e 270 minuti, è risultata associata a maggiori probabilità di dimissione a domicilio (OR corretto: 1.25, 95% CI: 1.07-1.45), indipendenza funzionale</p>



<p>4) kit di strumenti di supporto per la decisione clinica (linee guida, algoritmi specifici dell'ospedale, NIHSS score, ecc); 5) acquisizione e interpretazione rapida degli studi di imaging cerebrale (TC entro 25 minuti dall'arrivo in Pronto Soccorso e completa interpretazione dell'esame radiologico entro 45 minuti dall'arrivo); 6) test di laboratorio (conta piastrinica quando indicato, INR/PT e PTT nei pazienti portatori di coagulopatie o in terapia anticoagulante) disponibili il più rapidamente possibile e non oltre 45 minuti dopo l'arrivo in Pronto Soccorso; 7) preparazione dell'agente trombolitico (dose di bolo e pompa di infusione) non appena un paziente viene riconosciuto come possibile candidato alla trombolisi (anche prima dello studio di imaging cerebrale); 8) accesso rapido alla trombolisi ev (l'agente trombolitico dovrebbe essere prontamente disponibile in Pronto Soccorso, o nella sala TC o in unità neurovascolare); 9) approccio interdisciplinare basato su percorsi standardizzati per l'ictus e protocolli efficaci nell'aumentare il numero di pazienti eleggibili al trattamento e nel ridurre il DNT (incontri frequenti per rivedere i processi intra-ospedalieri, la qualità</p>	<p>alla dimissione (OR corretto: 1.72, 95% CI: 1.21-2.46), senza un aumento delle complicanze emorragiche (sICH: OR corretto: 0.89, 95% CI: 0.61-1.29; emorragia sistemica grave: OR corretto: 0.77, 95% CI: 0.34-1.73) e della mortalità intra-ospedaliera (OR corretto: 1.12, 95% CI: 0.84-1.48) [2].</p> <p>Nonostante i risultati siano migliori quando la trombolisi ev è iniziata precocemente, rimane comunque una parte sostanziale di pazienti nel mondo reale in cui il trattamento è iniziato in ritardo. Nel Registro del Canadian Stroke Network, due terzi dei pazienti trattati con trombolisi ricevevano il trattamento oltre un'ora dall'ingresso in ospedale e il door-to needle (DTN) mediano era di 72 minuti tra il 2008 e il 2009 [3]. Nel registro SITS-ISTR il DNT mediano era di 67 minuti tra il 2003 e il 2011 [4]. È stato comunque osservato che il DNT è significativamente migliore negli ospedali più grandi che trattano più di 100 pazienti all'anno [4]. L'ultimo aggiornamento dei dati del registro SITS (06.05.2019) riporta un DNT mediano di 62 minuti (IQR: 41-90) calcolato su 126.874 pazienti registrati. <a href="https://www.sitsinternational.org/registries/">https://www.sitsinternational.org/registries/</a> (SITS Report tool - BETA, logistics report).</p> <p>L'American Heart Association e American Stroke Association (AHA/ASA) ha lanciato nel 2003 l'iniziativa Get With the Guidelines-Stroke (GWTG-Stroke) incentrata sulla riprogettazione dei sistemi di cura ospedalieri per migliorare la qualità dell'assistenza dei pazienti con ictus.</p>
---	--

<p>dell'assistenza, i parametri di sicurezza del paziente e gli esiti clinici, nonché formulare raccomandazioni finalizzate al miglioramento); 10) sistema di monitoraggio dei dati e feedback tempestivo (misurazione e monitoraggio del DNT, dei tassi di trattamento in pazienti eleggibili e delle prestazioni su altre misure di qualità, identificazione delle aree di miglioramento e adozione di misure appropriate).</p>	<p>Un'analisi del DNT in 1082 ospedali partecipanti al programma GWTG-Stroke dal 2003 al 2009 ha mostrato che soltanto il 26.6% dei pazienti trattati con trombolisi aveva un DNT <math>\leq 60</math> minuti [5]. Tra i fattori ospedalieri associati ad un DNT <math>\leq 60</math> minuti il principale era legato ai maggiori volumi annuali di trattamenti con trombolisi. La percentuale di pazienti con un DNT <math>\leq 60</math> minuti variava ampiamente nei diversi ospedali (dallo 0% al 79.2%) ed aumentava dal 19.5% nel 2003 al 29.1% nel 2009 (<math>p &lt; 0.0001</math>). Nonostante la gravità dell'ictus fosse simile, i tassi di mortalità intra-ospedaliera erano inferiori nei pazienti con un DNT <math>\leq 60</math> minuti rispetto ai pazienti con un DNT <math>&gt; 60</math> minuti (OR corretto: 0.78, IC 95%: 0.69-0.90; <math>P &lt; 0.0003</math>), mentre non c'era differenza significativa in termini di emorragia intracranica sintomatica (OR corretto: 0.88, IC 95%: 0.75-1.02).</p> <p>Negli ultimi anni, sono stati implementati continui programmi di miglioramento della qualità per ridurre il DNT. Il primo studio europeo che ha spinto a ridurre il DNT in altri centri è stato quello che ha promosso il modello di Helsinki che aveva ottenuto un DNT mediano di 20 minuti [6]. Il modello di Helsinki è stato applicato con successo al Royal Melbourne Hospital ottenendo un DNT mediano di 25 minuti e al Christchurch Hospital (New Zealand) ottenendo un DNT mediano di 34 minuti [7,8]. Questi successi hanno stimolato numerosi studi su singoli centri che hanno fornito evidenza di miglioramenti nella riduzione</p>
---	--

del DNT. Molti di questi studi hanno sviluppato più di una strategia per ridurre il DNT [9-14]. Altri centri hanno usato un solo intervento per ridurre il DNT, come iniziare la trombolisi nell'area della TAC [15], pre-notificare l'arrivo del paziente con ictus [16,17], utilizzare il test point-of-care per la determinazione del valore INR [18] o creare un protocollo di triage [19]. È stata effettuata un'analisi di quattro strategie in un singolo centro per determinare l'effetto di ciascuna strategia sul DNT [20]. Le quattro strategie analizzate erano la pre-notifica da parte del Servizio Medico di Emergenza con attivazione a chiamata singola dello stroke team, la pre-registrazione del paziente, lo spostamento del paziente dalla barella del Servizio Medico di Emergenza alla sala TAC, la somministrazione della trombolisi nella sala TAC. La pre-notifica ha comportato una riduzione del DNT mediano di 11 minuti, la pre-registrazione del paziente ha comportato una riduzione del DNT mediano di 13 minuti, lo spostamento del paziente dalla barella del Servizio Medico di Emergenza alla sala TAC ha comportato una riduzione del DNT mediano di 20 minuti, mentre la somministrazione della trombolisi nella sala TAC ha comportato una riduzione del DNT mediano di 18 minuti.

Il “Target: Stroke” è un'iniziativa organizzata dall'AHA/ASA per il miglioramento della qualità lanciata nel gennaio 2010 per aumentare la percentuale di pazienti trattati con trombolisi ev che raggiungono il DNT

raccomandato dalle linee guida [21]. L'obiettivo iniziale del programma era di raggiungere un DNT  $\leq 60$  minuti in almeno il 50% dei pazienti con ictus ischemico acuto. Il "Target: Stroke" ha individuato dieci strategie di intervento:

- 1) pre-notifica dell'ospedale ricevente quando l'ictus è riconosciuto sul territorio da parte del Servizio Medico di Emergenza;
- 2) protocolli che rendano rapidi il triage in PS (entro 10 minuti) e la notifica dello stroke team (entro 15 minuti);
- 3) sistema di attivazione per singola chiamata dello stroke team e del protocollo per gli studi di imaging cerebrale;
- 4) kit di strumenti di supporto per la decisione clinica (linee guida, algoritmi specifici dell'ospedale, NIHSS score, ecc);
- 5) acquisizione e interpretazione rapida degli studi di imaging cerebrale (TAC entro 25 minuti dall'arrivo in Pronto Soccorso e completa interpretazione dell'esame radiologico entro 45 minuti dall'arrivo);
- 6) test di laboratorio (conta piastrinica quando indicato, INR/PT e PTT nei pazienti portatori di coagulopatie o in terapia anticoagulante) disponibili il più rapidamente possibile e non oltre 45 minuti dopo l'arrivo in Pronto Soccorso;
- 7) preparazione dell'agente trombolitico (dose di bolo e pompa di infusione) non appena un paziente viene riconosciuto come possibile candidato alla trombolisi (anche prima dello studio di imaging cerebrale);
- 8) accesso rapido alla trombolisi ev (l'agente trombolitico dovrebbe essere prontamente disponibile in Pronto Soccorso o nella sala TAC);
- 9) approccio interdisciplinare basato su percorsi

standardizzati per l'ictus e protocolli efficaci nell'aumentare il numero di pazienti eleggibili al trattamento e nel ridurre il DTN (incontri frequenti per rivedere i processi intra-ospedalieri, la qualità dell'assistenza, i parametri di sicurezza del paziente e gli esiti clinici, nonché formulare raccomandazioni finalizzate al miglioramento); 10) sistema di monitoraggio dei dati e feedback tempestivo (misurazione e monitoraggio del DNT, dei tassi di trattamento in pazienti eleggibili e delle prestazioni su altre misure di qualità, identificazione delle aree di miglioramento e adozione di misure appropriate).

Uno studio, che ha incluso 1030 ospedali partecipanti all'iniziativa "Target: Stroke", ha condotto un'analisi di confronto tra 27319 pazienti reclutati durante il periodo precedente all'iniziativa (dal 2003 al 2009) e 43850 pazienti reclutati durante il periodo dell'iniziativa (dal 2010 al 2013) trattati con trombolisi ev per ictus ischemico entro 3 ore dall'esordio dei sintomi (in accordo con la raccomandazione di livello di evidenza A secondo le linee guida AHA/ASA) [22]. Il DNT e i risultati clinici sono migliorati significativamente durante il periodo dell'iniziativa rispetto al periodo precedente. In particolare, la quota di pazienti con un DNT  $\leq 60$  minuti è passata dal 29.5% (IC 95%: 26.0%-27.1% al 53.3%; al 41.3% (IC 95%: 40.8%-41.7%) ( $p < 0.001$ ); il tasso di mortalità intra-ospedaliera è passato dal 9.93% al 8.25% (OR: 0.81, 95% IC: 0.77-0.86;  $p < 0.001$ ); il tasso di dimissione a domicilio dal 37.6% al

42.7% (OR: 1.23, IC 95%: 1.18-1.27; p<0.001) e il tasso di indipendenza funzionale alla dimissione dal 42.2% al 45.4% (OR: 1.14, IC 95%: 1.09-1.20; p<0.001); anche il tasso di emorragia cerebrale sintomatica si è ridotto dal 5.68% al 4.68% (OR: 0.81, IC 95%: 0.75-0.88; p<0.001). Gli stessi risultati clinici sono significativamente migliori anche dopo aver incluso i pazienti trattati con r-TPA entro 4.5 ore dell'esordio dei sintomi.

È in corso la terza fase dell'iniziativa "Target: Stroke" che ha modificato l'obiettivo principale legato alla quota di pazienti trattati con trombolisi ev entro 60 minuti dall'arrivo in ospedale, portandola dal 75% (promossa nella seconda fase) all'85%

(<https://www.heart.org/en/professional/quality-improvement/target-stroke/introducing-target-stroke-phase-ii>).

È attualmente in corso anche lo studio Reduction of In-hospital Delays in Stroke Thrombolysis (SITS-WATCH) che compara centri SITS-WATCH che seguono 15 strategie di intervento per ridurre il DNT e centri controllo non-SITS-WATCH (clinicaltrials.gov NCT018119001).

L'obiettivo primario è rappresentato da una riduzione assoluta del DNT di almeno 20 minuti, mentre l'obiettivo secondario è rappresentato da una riduzione significativa della proporzione dei centri con un DNT mediano  $\leq 40$  minuti.

## **Bibliografia**

1. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brott TG, Toni D, Grotta JC, Albers GW, Kaste M, Marler JR, Hamilton SA, Tilley BC, Davis SM, Donnan GA, Hacke W; ECASS, ATLANTIS, NINDS and EPITHET rt-PA Study Group, Allen K, Mau J, Meier D, del Zoppo G, De Silva DA, Butcher KS, Parsons MW, Barber PA, Levi C, Bladin C, Byrnes G. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet*. 2010;375:1695-703.
2. Kim JT, Fonarow GC, Smith EE, Reeves MJ, Navalkele DD, Grotta JC, Grau-Sepulveda MV, Hernandez AF, Peterson ED, Schwamm LH, Saver JL. Treatment With Tissue Plasminogen Activator in the Golden Hour and the Shape of the 4.5-Hour Time-Benefit Curve in the National United States Get With The Guidelines-Stroke Population. *Circulation*. 2017;135:128-139.
3. Lindsay P, Cote R, Hill MD, Kapral M, Kaczorowski J, Korner-Bitensky N, et al. The Quality of Stroke Care in Canada. Canadian Stroke Best Practices Web site. 2011. <http://www.canadianstroke.ca/sites/default/files/resources/QoSC-EN.pdf>
4. Strbian D, Ahmed N, Wahlgren N, Lees KR, Toni D, Roffe C, Surakka IL, Tatlisumak T; SITS Investigators. 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;46:1275-80.

5. Fonarow GC<sup>1</sup>, Smith EE, Saver JL, Reeves MJ, Bhatt DL, Grau-Sepulveda MV, Olson DM, Hernandez AF, Peterson ED, Schwamm LH. Timeliness of tissue-type plasminogen activator therapy in acute ischemic stroke: patient characteristics, hospital factors, and outcomes associated with door-to-needle times within 60 minutes. Circulation. 2011;123:750-8.

6. Meretoja A, Strbian D, Mustanoja S, Tatlisumak T, Lindsberg PJ, Kaste M. Reducing in-hospital delay to 20 minutes in stroke thrombolysis. Neurology. 2012;79:306-313.

7. Meretoja A, Weir L, Ugalde M, Yassi N, Yan B, Hand P, Truesdale M, Davis SM, Campbell BC. Helsinki model cut stroke thrombolysis delays to 25 minutes in Melbourne in only 4 months. Neurology. 2013;81:1071-6.

8. Wu TY, Coleman E, Wright SL, Mason DF, Reimers J, Duncan R, Griffiths M, Hurrell M, Dixon D, Weaver J, Meretoja A, Fink JN. Helsinki Stroke Model Is Transferrable With "Real-World" Resources and Reduced Stroke Thrombolysis Delay to 34 min in Christchurch. Front Neurol. 2018;9:290.

9. Ford AL, Williams JA, Spencer M, McCammon C, Khoury N, Sampson TR, Panagos P, Lee JM. Reducing door-to-needle times using Toyota's lean manufacturing



principles and value stream analysis. *Stroke* 2012;43:3395-3398.

10. Zinkstok SM, Beenen LF, Luitse JS, Majoie CB, Nederkoorn PJ, Roos YB. Thrombolysis in Stroke within 30 Minutes: Results of the Acute Brain Care Intervention Study. *PLoS One*. 2016;11:e0166668.

11. Tai YJ, Weir L, Hand P, Davis S, Yan B. Does a 'code stroke' rapid access protocol decrease door-to-needle time for thrombolysis? *Int Med J* 2012;42:1316-1324.

12. Ruff IM, Ali SF, Goldstein JN, et al. Improving door-to-needle times: A Single Center Validation of the Target Stroke Hypothesis. *Stroke* 2014;45:504-508.

13. Kamal N, Holodinsky JK, Stephenson C, Kashayp D, Demchuk AM, Hill MD, Vilneff RL, Bugbee E, Zerna C, Newcommon N, Lang E, Knox D, Smith EE. Improving door-to-needle times for acute ischemic stroke: Effect of rapid patient registration, moving directly to computed tomography, and giving alteplase at the computed tomography scanner. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017;10:e003242.

14. Busby L, Owada K, Dhungana S, Zimmermann S, Coppola V, Ruban R, Horn C, Rochestie D, Khaldi A, Hormes JT, Gupta R. CODE FAST: a quality improvement initiative to reduce door-to-needle times. *J Neurointerv Surg* 2016;8:661-664.

15. Thortveit ET, Bøe MG, Ljøstad U, Mygland A, Tveiten A. Organizational changes aiming to reduce iv tPA door-to-needle time. *Acta Neurol Scand* 2014;130:248-252.
16. Kim SK, Lee SY, Bae HJ, Lee YS, Kim SY, Kang MJ, Cha JK. Pre-hospital notification reduced the door-to-needle time for IV t-PA in acute ischaemic stroke. *Eur J Neurol* 2009;16:1331-1335.
17. Casolla B, Bodenant M, Girot M, Cordonnier C, Pruvo JP, Wiel E, Leys D, Goldstein P. Intra-hospital delays in stroke patients treated with rt-PA: impact of preadmission notification. *J Neurol* 2013;260:635-639.
18. Walter S, Kostopoulos P, Haass A, Lesmeister M, Grasu M, Grunwald I, Keller I, Helwig S, Becker C, Geisel J, Bertsch T, Kaffiné S, Leingärtner A, Papanagiotou P, Roth C, Liu Y, Reith W, Fassbender K. Point-of-care laboratory halves door-to-therapy-decision time in acute stroke. *Ann Neurol* 2011;69:581-586.
19. Mehdiratta M, Woolfenden AR, Chapman KM, Johnston DC, Schulzer M, Beckman J, Teal PA. Reduction in IV t-PA door to needle times using an Acute Stroke Triage Pathway. *Can J Neurol Sci* 2006;33:214-216.
20. Kamal N, Holodinsky JK, Stephenson C, et al. Improving door-to-needle times for acute ischemic stroke: Effect of rapid patient registration, moving directly to computed tomography, and giving alteplase at the computed tomography scanner. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017;10:e003242.

	<p>21. Fonarow GC, Smith EE, Saver JL, Reeves MJ, Hernandez AF, Peterson ED, Sacco RL, Schwamm LH. Improving door-to-needle times in acute ischemic stroke: the design and rationale for the American Heart Association/American Stroke Association's Target: Stroke initiative. Stroke. 2011;42:2983-9.</p> <p>22. Fonarow GC, Zhao X, Smith EE, Saver JL, Reeves MJ, Bhatt DL, Xian Y, Hernandez AF, Peterson ED, Schwamm LH. Door-to-needle times for tissue plasminogen activator administration and clinical outcomes in acute ischemic stroke before and after a quality improvement initiative. JAMA. 2014;311:1632-1640.</p>
<p><b>Sintesi 1</b></p> <p>La letteratura disponibile evidenzia che la partecipazione alla raccolta dei dati di pazienti adulti con ictus ischemico acuto che ricevono il trattamento con r-TPA e.v. nel registro internazionale SITS-ISTR è parte del processo di miglioramento continuo della qualità dell'assistenza ed è obbligatoria in base a quanto riportato nella determina AIFA del novembre 2007 (Determinazione n. 1/AE, GU Serie Generale n.278 del 29-11-2007).</p>	<p>Il successo dei processi di miglioramento della qualità dell'assistenza del paziente con ictus ischemico è fortemente favorito dall'utilizzo di un database che consenta di acquisire dati sulle prestazioni con misurazioni di qualità. I dati dei primi quattro registri in Georgia, Massachusetts, Michigan e Ohio avevano mostrato che complessivamente soltanto il 4.5% dei pazienti con ictus ischemico ricevevano il trattamento con trombolisi ev [1]. Dopo l'attuazione di programmi di miglioramento del processo, il Michigan Paul Coverdell National Acute Stroke Registry ha mostrato che la semplice individuazione delle ragioni per non trattare con la trombolisi ev i pazienti colpiti da ictus ischemico ha portato ad un aumento della quota dei trattati fino al 13% [2]. Inoltre, gli ospedali partecipanti a quel registro hanno migliorato significativamente in 9 delle 10 misure di</p>

performance dal 2005 al 2009, di cui una era il tasso medio annuo di pazienti trattati con trombolisi ev aumentato dell'11% [3]. L'American Heart Association e American Stroke Association (AHA/ASA) ha lanciato nel 2003 l'iniziativa Get With the Guidelines-Stroke (GWTG-Stroke) incentrata sulla riprogettazione dei sistemi di cura ospedalieri per migliorare la qualità dell'assistenza dei pazienti con ictus. Il GWTG-Stroke, è uno strumento per la gestione dei pazienti e la raccolta dei dati che garantisce un miglioramento continuo della qualità del trattamento dell'ictus acuto e della prevenzione dell'ictus (<https://www.heart.org/en/professional/quality-improvement/get-with-the-guidelines/get-with-the-guidelines-stroke>). Negli ospedali statunitensi aderenti al programma GWTG-Stroke, la raccolta dei dati di pazienti colpiti da ictus è stata associata ad un miglioramento della tempestività della somministrazione della trombolisi ev (da 77 minuti, IQR: 60-98 minuti a 67 minuti, IQR: 51-87 minuti), ad una riduzione dei tassi di mortalità intra-ospedaliera (9.93% vs 8.25%, OR corretto: 0.89, 95% CI: 0.83-0.94) e di emorragia intracranica (5.68% vs 4.68%, OR corretto: 0.83, 95% CI: 0.76-0.91), e ad un aumento della percentuale di dimissioni a domicilio (37.6% vs 42.7%, OR corretto: 1.14, 95% CI: 1.09-1.19). [4,5]. L'identificazione dei fattori che ostacolano la trombolisi ev, seguita da interventi mirati, ha comportato il miglioramento del trattamento dell'ictus negli ospedali comunitari [6].

In Italia, in relazione al rapporto di valutazione “7th Joint Assessment Report on Trial Progress ECASS-III & Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke - Monitoring (SITS-MOST) Study - 16/06/2006, Committee for Medicinal Products for human use” sui risultati dello studio SITS-MOST in merito all’utilizzo dell’alteplase in paziente con ictus ischemico, è stata pubblicata in Gazzetta Ufficiale il 16 novembre 2007 la determina (Determinazione n. 1/AE, GU Serie Generale n.278 del 29-11-2007) che prevedeva il proseguimento dello studio post-marketing Surveillance SITS-MOST attraverso l’implementazione della registrazione obbligatoria dei pazienti trattati con trombolisi e nel registro internazionale SITS-ISTR (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke International Stroke Thrombolysis Register). La stessa determina (Determinazione n. 1/AE, GU Serie Generale n.278 del 29-11-2007) prevedeva la verifica periodica della persistenza delle caratteristiche descritte dal decreto ministeriale 24 luglio 2003 e comunicazioni periodiche riguardo la sicurezza e l’efficacia del trattamento, oltre che sulle eventuali misure da adottare in caso di tassi di mortalità inattesi e di aggiornamenti sul profilo beneficio/rischio del farmaco, attraverso l’implementazione della registrazione dei pazienti trattati nel SITS-ISTR.

La gravità dell’ictus al momento del ricovero, l’età e il sesso del paziente sono i fattori determinanti più importanti dell’esito dell’ictus. Pertanto, è assolutamente necessario

conoscere anche i dati relativi ai fattori prognostici di ciascun paziente per la correzione delle stime nella valutazione dei risultati, per le misurazioni del controllo di qualità e per il benchmarking [7,8]. È altrettanto necessario conoscere anche il dato di follow-up di ciascun paziente trattato. La perdita del dato di follow-up può influenzare i risultati del mondo reale comportando più frequentemente una sovrastima degli esiti favorevoli rispetto a quanto atteso [9].

#### **Bibliografia**

1. Reeves MJ, Broderick JP, Frankel M, LaBresh KA, Schwamm L, Moomaw CJ, Weiss P, Katzan I, Arora S, Heinrich JP, Hickenbottom S, Karp H, Malarcher A, Mensah G, Reeves MJ; Paul Coverdell Prototype Registries Writing Group. The Paul Coverdell National Acute Stroke Registry: initial results from four prototypes. *Am J Prev Med.* 2006;31:S202-S209.
2. Stoeckle-Roberts S, Reeves MJ, Jacobs BS, Maddox K, Choate L, Wehner S, Mullard AJ. Closing gaps between evidence-based stroke care guidelines and practices with a collaborative quality improvement project. *Jt Comm J Qual Patient Saf.* 2006;32:517-527.
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of a registry to improve acute stroke care: seven states, 2005-2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2011;60:206-210.

4. Fonarow GC, Zhao X, Smith EE, Saver JL, Reeves MJ, Bhatt DL, Xian Y, Hernandez AF, Peterson ED, Schwamm LH. Door-to-needle times for tissue plasminogen activator administration and clinical outcomes in acute ischemic stroke before and after a quality improvement initiative. *JAMA*. 2014;311:1632-1640.
5. Song S, Fonarow GC, Olson DM, Liang L, Schulte PJ, Hernandez AF, Peterson ED, Reeves MJ, Smith EE, Schwamm LH, Saver JL. Association of Get With The Guidelines-Stroke program participation and clinical outcomes for Medicare beneficiaries with ischemic stroke. *Stroke*. 2016;47:1294-1302.
6. Scott PA, Meurer WJ, Frederiksen SM, Kalbfleisch JD, Xu Z, Haan MN, Silbergleit R, Morgenstern LB; INSTINCT Investigators. A multilevel intervention to increase community hospital use of alteplase for acute stroke (INSTINCT): a cluster-randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2013;12:139-148.
7. Jongbloed L. Prediction of function after stroke: a critical review. *Stroke*. 1986;17:765-776.
8. Goldstein LB, Matchar DB, Hoff-Lindquist J, Samsa GP, Horner RD. VA Stroke Study: neurologist care is associated with increased testing but improved outcomes. *Neurology*. 2003;61:792-796.
9. Forlivesi S, Cappellari M, Bovi P. Missing data on 3-month modified Rankin Scale may influence results of functional outcome after intravenous thrombolysis in

	<p>observational studies. J Thromb Thrombolysis. 2016;42:585.</p>
<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi in presenza di deficit lieve (NIHSS <math>\leq</math> 5) o in rapido miglioramento ma ancora rilevabile al momento di iniziare il trattamento, la trombolisi con r-TPA e.v., confrontata con aspirina, migliora l'esito clinico?</p> <p><b>Raccomandazione 4</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 entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, la trombolisi con r-TPA e.v. è raccomandata in presenza di deficit lieve (NIHSS <math>\leq</math> 5) o in rapido miglioramento ma ancora rilevabile al momento di iniziare il trattamento.</p> <p><b>Sintesi 2</b></p> <p>Il trial PRISMS non ha evidenziato un miglior esito clinico di pazienti adulti con ictus</p>	<p>L'analisi combinata dei dati individuali dei pazienti arruolati nei trial randomizzati controllati con r-TPA, ha evidenziato che i pazienti con deficit lieve (NIHSS <math>\leq</math> 4) al momento del trattamento con r-TPA (N=345) hanno avuto un esito clinico eccellente (mRS 0-1) nel 68.7% dei casi contro il 58.9% dei controlli (N=321) (O.R. 1.48, IC<sub>95%</sub> 1.07-2.06), mentre una trasformazione emorragica fatale entro 7 giorni si è verificata in 3(0.9%) dei pazienti trattati con r-TPA e nessuno dei pazienti controllo (OR non stimabile)<sup>1</sup></p> <p>Più recentemente, il trial Patients with Rapidly Improving Symptoms and Minor neurologic deficitS (PRISMS)<sup>2</sup> ha randomizzato a trattamento con r-TPA dose standard (N=156) o aspirina 325 mg (N=157) entro 3 ore dall'esordio dei sintomi 313 pazienti con ictus ischemico acuto e punteggio NIHSS <math>\leq</math> 5, con deficit giudicato come " clinicamente non invalidante". Per deficit invalidante si intendeva un deficit che se non modificato avrebbe impedito al paziente di ritornare ad eseguire le comuni attività della vita quotidiana (ad esempio provvedere alla propria igiene o recarsi al bagno autonomamente, deambulare, mangiare senza necessità di aiuto) o all'attività lavorativa. I ricercatori dovevano valutare il potenziale invalidante dell'ictus con i pazienti e con i familiari.</p> <p>Il protocollo prevedeva l'arruolamento di 948 pazienti, ma</p>



<p>ischemico acuto lieve (NIHSS <math>\leq 5</math>) e deficit non disabilitante trattati con r-TPA e.v. rispetto a quelli trattati con aspirina entro 3 ore dall'esordio dei sintomi. Il trial è stato interrotto prematuramente, dopo l'arruolamento di solo un terzo dei pazienti previsti ed i risultati non sono quindi generalizzabili e non portano a formulare una raccomandazione contraria alla trombolisi e.v. in pazienti con deficit lieve.</p>	<p>il trial è stato terminato prematuramente, per il tasso di arruolamento inferiore al previsto, che non avrebbe consentito di completarlo entro il termine previsto dal finanziamento.</p> <p>Il punteggio NIHSS basale mediano era 2 (range interquartile 1-3). A 90 giorni, il 78.2% dei pazienti trattati con r-TPA e l'81.5% di quelli trattati con aspirina hanno raggiunto il punteggio mRS 0-1 (differenza di rischio aggiustata -1.1%, IC<sub>95%</sub> -9.4% - 7.3%). La trasformazione emorragica sintomatica, definita come un peggioramento neurologico di qualunque entità osservato entro 36 ore e attribuito dal ricercatore locale ad emorragia secondaria, è stata riportata nel 3.2% dei pazienti trattati con r-TPA ed in nessun paziente trattato con aspirina (differenza di rischio 3.3%; IC<sub>95%</sub> 0.8%-7.4%).</p> <p>La terminazione precoce del trial, dopo arruolamento di meno di un terzo dei pazienti previsti, e la limitazione della randomizzazione ai soli pazienti con deficit non disabilitante, definizione peraltro ad elevato rischio di soggettività nel giudizio dei singoli ricercatori, non consentono di formulare sulla base di questo trial una raccomandazione contraria alla trombolisi i.v. in pazienti con deficit lieve. Si suggerisce cautela nel valutare l'opportunità del trattamento solo in caso di disturbo sensitivo isolato, a maggior rischio di essere uno "stroke mimic".</p>
--	--

Per quanto detto sopra, anche il rapido miglioramento non può essere considerato come un criterio di esclusione dal trattamento a meno che non porti ad un punteggio NIHSS di 0 in caso di ictus in territorio carotideo, perché fin quando persiste un deficit misurabile c'è indicazione alla trombolisi e.v. Peraltro, il rapido miglioramento potrebbe essere correlato ad iniziale spontanea parziale ricanalizzazione che a sua volta potrebbe essere seguita da ri-occlusione definitiva.<sup>3</sup>

Inoltre, va ricordato che nel caso di ictus in territorio vertebrobasilare il punteggio della scala NIHSS può essere uguale a 0 anche in presenza di deficit neurologici non punteggiabili con la scala NIHSS (come disfagia, diplopia, atassia del tronco), che comunque possono giovare di un trattamento.

È stato dimostrato che il 25%-30% dei pazienti esclusi dal trattamento trombolitico perché con deficit neurologico lieve o in rapido miglioramento, hanno presentato successivamente un peggioramento clinico con conseguente esito sfavorevole.<sup>4</sup> Peraltro, il trattamento trombolitico e.v. di pazienti con ictus lieve è sostanzialmente sicuro.<sup>5</sup>

#### **Bibliografia**

1. Emberson J, Lees KR, Lyden P, et al. for the Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborative Group. Impact of treatment delay, age and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase in acute ischaemic

	<p>stroke: an individual participant data meta-analysis of randomised trials. <i>Lancet</i> 2014. 2014;384:1929-35</p> <p>2. Khatri P, Kleindorfer DO, Devlin T, Sawyer Jr RN, Starr M, JMejilla J, Broderick J, Chatterjee A, Jauch EC, Levine SR, Romano JG, Saver JL, Vagal A, Purdon B, Devenport J, Pavlov A, Yeatts for the PRISMS Investigators. Effect of alteplase vs aspirin on functional outcome for patients with acute ischemic stroke and minor nondisabling neurologic deficits. <i>The PRISMS Randomized Clinical Trial. JAMA.</i> 2018 Jul 10;320(2):156-166. doi: 10.1001/jama.2018.8496.</p> <p>3. Alexandrov AV, Felberg RA, Demchuk AM, Christou I, Burgin WS, Malkoff M, Wojner AW, Grotta JC. Deterioration following spontaneous improvement: sonographic findings in patients with acutely resolving symptoms of cerebral ischemia. <i>Stroke</i> 2000;31:915-919.</p> <p>4. Ali SF, Siddiqui K, Ay H, Silverman S, Singhal A, Viswanathan A, Rost N, Lev M, Schwamm LH. Baseline predictors of poor outcome in patients too good to treat with intravenous thrombolysis. <i>Stroke.</i> 2016;47:2986-2992</p> <p>5. Strbian D, Piironen K, Meretoja A, Sairanen T, Putaala J, Tiainen M, Artto V, Rantanen K, Häppölä O, Kaste M, Lindsberg PJ; Helsinki Stroke Thrombolysis Registry Group. Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke patients presenting with mild symptoms. <i>Int J Stroke</i> 2013;8:293-9</p>
<b>PICO:</b>	Per i pazienti trovati in casa con ictus cerebrale è talora impossibile definire esattamente l'ora di esordio dei

<p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto ad esordio non noto o al risveglio, la trombolisi con r-TPA e.v., confrontata con placebo, migliora l'esito clinico?</p> <p><b>Raccomandazione 5a</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 al risveglio o ad esordio non noto, la trombolisi con r-TPA e.v. è raccomandata qualora la RM DW sia positiva e la FLAIR negativa e il trattamento sia possibile entro 4.5 ore dal riconoscimento dei sintomi o dal risveglio o qualora la RM DWI/PWI o la TCP evidenzino tessuto ischemico in penombra salvabile e il trattamento sia possibile fra le 4.5 e le 9 ore dal teorico esordio dei sintomi.</p> <p><b>Sintesi 3</b></p>	<p>sintomi. Per convenzione, questa si fa risalire all'ultima volta che i pazienti sono stati visti o sentiti in condizione di normalità (da un parente, da un vicino di casa ecc.).</p> <p>Anche in caso di ictus presente al risveglio non è possibile definire con esattezza l'ora di esordio che, per convenzione, viene fatta risalire al momento in cui il paziente è andato a dormire.</p> <p>Queste definizioni convenzionali di ora d'esordio portano spesso il primo tipo di paziente (trovato in casa) e praticamente sempre il secondo tipo di paziente (ictus al risveglio) fuori dalla finestra terapeutica delle 4.5 ore.</p> <p>Tuttavia, alcuni studi hanno dimostrato che la non visibilità alla RM FLAIR dell'area che appare lesa nelle sequenze in DW, è indicativa di un esordio dei sintomi almeno entro le 3-4.5 ore.<sup>1,2</sup></p> <p>In base a queste evidenze, il trial Wake-Up Stroke<sup>3</sup> ha randomizzato a trattamento con r-TPA e.v. o placebo entro 4.5 ore dal risveglio o dal riconoscimento dei sintomi pazienti di età fra i 18 e gli 80 anni, con ictus ischemico ad esordio non noto (in oltre il 95% dei casi al risveglio), NIHSS <math>\leq 25</math> e con lesione ischemica visibile alla RM DW (lesione in DW <math>&lt; 1/3</math> del territorio dell'arteria cerebrale media) ma non visibile alla RM FLAIR. Il trial è stato interrotto per termine dei fondi, quando dei previsti 800 pazienti ne erano stati arruolati 503 (254 nel braccio alteplase, 249 nel braccio placebo). L'intervallo mediano tra ultima volta in cui i pazienti erano stati visti in buona salute</p>
---	---

<p>Nel trial <b>Wake-Up Stroke</b> la lesione in DW era &lt; 1/3 del territorio dell'arteria cerebrale media.</p> <p>Nel trial <b>THAWS</b> la lesione in DW corrispondeva ad un punteggio ASPECT <math>\geq 5</math>.</p> <p>Nei trial ECASS IV, EXTEND ed EPITHET il tessuto ischemico in penombra salvabile è stato definito con le seguenti modalità:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>ECASS IV:</b> utilizzo di RM DW e PW; volume core ischemico <math>\leq 1/3</math> del territorio di ACM o <math>\leq 100</math> ml; rapporto volumetrico tessuto ipoperfuso/core ischemico <math>&gt; 1.2</math>; volume di ipoperfusione alla PW <math>\geq 20</math> ml; lettura visuale</li> <li>- <b>EXTEND:</b> utilizzo di RM DW e PW o di TCP; volume core ischemico <math>&lt; 70</math> ml; rapporto volumetrico tessuto ipoperfuso/core ischemico <math>&gt; 1.2</math>; differenza assoluta di volume fra tessuto ipoperfuso e core ischemico <math>&gt; 10</math> ml; lettura con software automatizzato</li> <li>- <b>EPITHET:</b> utilizzo di RM DW e PW; rapporto volumetrico PW/DW <math>&gt; 1.2</math>; volume PWI-DWI <math>\geq 10</math> mL; lettura con software automatizzato effettuata centralmente su pazienti selezionati in base ai segni precoci di ischemia alla TC cerebrale</li> </ul> <p><b>Sintesi 4</b></p>	<p>e l'inizio del trattamento era di 10.3 ore. Un'occlusione di grossa arteria era stata riscontrata nel 35% dei casi. Esito clinico favorevole (MRS 0-1) a 90 giorni è stato riportato nel 53.3% dei pazienti trattati con trombolisi e nel 41.8% dei pazienti placebo (OR aggiustato, 1.61; IC<sub>95%</sub> 1.09 - 2.36; P = 0.02). La mortalità è risultata del 4.1% nel gruppo trombolisi e dell'1.2% nel gruppo placebo (OR, 3.38; IC<sub>95%</sub> 0.92 to 12.52; P = 0.07) e la trasformazione emorragica sintomatica rispettivamente del 2.0% e dello 0.4% (OR, 4.95; IC<sub>95%</sub>, 0.57 to 42.87; P = 0.15). Va sottolineato che il tasso di di emorragia intracranica sintomatica e mortalità riscontrato nel trial è sovrapponibile a quello riscontrato in caso di trombolisi effettuata entro 6 ore dall'esordio certo dei sintomi.<sup>4</sup></p> <p>Il trial THAWS<sup>5</sup> ha randomizzato a trattamento con r-TPA dose ridotta (0.6 mg/Kg) o trattamento standard entro 4.5 ore dal risveglio o dal riconoscimento dei sintomi pazienti con ictus ischemico ad esordio non noto (78.6% dei casi al risveglio), con lesione ischemica visibile alla RM DW (punteggio ASPECT in DW <math>\geq 5</math>) ma non visibile alla RM FLAIR. Il trial è stato interrotto precocemente dopo la pubblicazione dei risultati positivi del trial Wake-Up Stroke con il reclutamento di 131 pazienti su 300 previsti. Non è stata riportata differenza significativa tra i due gruppi in termini di outcome eccellente (mRS score 0-1) a 3 mesi (RR 0.97; IC<sub>95%</sub> 0.68 -1.41; p = 0.89) e mortalità (RR 0.85; IC<sub>95%</sub> 0.06 - 12.58; p &gt; 0.99) a 3 mesi. La trasformazione</p>
--	---

<p>Nei trial ECASS IV ed EXTEND i pazienti con ictus ischemico acuto al risveglio sono stati inclusi ipotizzando come ora di esordio il tempo medio fra ultima volta in cui erano stati visti/sentiti in benessere e risveglio e qualora il trattamento fosse possibile fra le 4.5 e le 9 ore dal teorico esordio dei sintomi.</p>	<p>emorragica sintomatica si è verificata in un paziente trattato con r-TPA e in nessun paziente placebo. Il termine anticipato dello studio e l'utilizzo della dose ridotta di r-TPA non consentono di trarre informazioni conclusive dal trial THAWS.</p> <p>Il trial open-label sulla sicurezza MR WITNESS<sup>6</sup> ha arruolato al trattamento con r-TPA dose standard 80 pazienti con ictus ad esordio non noto (71% dei quali al risveglio) con lesione ischemica visibile alla RM DW ma non visibile alla RM FLAIR, di cui il 23% con occlusione di grossa arteria. La trasformazione emorragica sintomatica si è verificata in un (1.3%) paziente. A 90 giorni, il 39% dei soggetti ha raggiunto un punteggio 0-1 alla mRS.</p> <p>Un approccio alternativo al mismatch tra RM DWI e RM FLAIR per identificare tessuto ischemico in penombra salvabile in pazienti con ictus ischemico ad esordio non noto (incluso l'ictus al risveglio) è rappresentato dal mismatch tra RM DWI e RM PWI o con TCP.</p> <p>Il trial ECASS IV<sup>7</sup> ha randomizzato a trattamento con r-TPA dose standard o placebo pazienti con ictus ischemico e tessuto cerebrale in penombra identificato con mismatch tra RM DWI e RM PWI effettuata fra 4.5 e 9 ore dall'esordio dei sintomi. I pazienti con ictus al risveglio (N=82, 68.9%) sono stati inclusi ipotizzando come ora di esordio il tempo medio fra ultima volta in cui erano stati visti in buona salute e risveglio e qualora il trattamento fosse possibile fra le 4.5 e le 9 ore dal teorico esordio dei sintomi. Per essere</p>
--	--

randomizzati i pazienti dovevano avere un punteggio NIHSS basale fra 4 e 26, un volume di core ischemico  $\leq 1/3$  del territorio di ACM o  $\leq 100$  ml, un rapporto volumetrico PW/DW  $\geq 1.2$  ed un volume minimo di ipoperfusione alla PW di 20 ml. Il trial è stato interrotto dopo la randomizzazione di 119 pazienti (61 r-TPA, 58 placebo) dei 263 pianificati, a causa del lento arruolamento. All'analisi ordinale della mRS a 90 giorni non si è evidenziata una differenza significativa a favore del trattamento con r-TPA (OR 1.20; IC<sub>95%</sub> 0.63 - 2.27, p = 0.58). La trasformazione emorragica sintomatica si è verificata in un paziente trattato con r-TPA e in nessun paziente placebo. La mortalità a 90 giorni è stata rispettivamente 11.5% e 6.8% (OR 1.742; IC<sub>95%</sub> 0.414 - 8.598, p = 0.53). Quindi, questo studio non ha dimostrato un beneficio della trombolisi effettuata in pazienti con ictus al risveglio o fra le 4.5 e le 9 ore dall'esordio dei sintomi in presenza di tessuto cerebrale in penombra.

Il trial EXTEND<sup>8</sup> ha randomizzato a trattamento con r-TPA i.v. dose standard o placebo pazienti con ictus ischemico e tessuto cerebrale in penombra identificato con mismatch tra RM DWI e RM PWI o con CTP effettuate fra 4.5 e 9 ore dall'esordio dei sintomi. I pazienti con ictus al risveglio (N=146, 65%) sono stati inclusi ipotizzando come ora di esordio il tempo medio fra ultima volta in cui erano stati visti in buona salute e risveglio e qualora il trattamento fosse possibile fra le 4.5 e le 9 ore dal teorico esordio dei sintomi.

Per essere randomizzati i pazienti dovevano avere un punteggio NIHSS basale fra 4 e 26, un volume di core ischemico < 70 ml, un rapporto volumetrico tessuto ipoperfuso/core ischemico > 1.2 ed una differenza assoluta di volume fra tessuto ipoperfuso e core ischemico > 10 ml. Per il calcolo dei volumi lesionali e di ipoperfusione è stato utilizzato un software automatizzato. Il trial è stato interrotto dopo la randomizzazione di 225 (113 r-TPA, 112 placebo) dei pianificati 310 pazienti, a seguito della pubblicazione dei risultati positivi del trial Wake-up Stroke. A tre mesi, il punteggio 0-1 alla mRS è stato raggiunto dal 35.4% dei pazienti del gruppo r-TPA e dal 29.5% dei pazienti placebo (RR aggiustato 1.44, IC<sub>95%</sub> 1.01 - 2.06; p = 0.04), e la mortalità è risultata rispettivamente dell'11.5% e 8.9% (RR aggiustato 1.17, IC<sub>95%</sub> 0.57 - 2.40; p = 0.67). Infine, la trasformazione emorragica sintomatica si è verificata nel 6.2% dei pazienti r-TPA e nello 0.9% dei pazienti placebo (RR aggiustato 7.22; IC<sub>95%</sub> 0.97 - 53.5; p = 0.05). L'effetto del trattamento non era significativamente diverso nei diversi sottogruppi identificati per intervallo temporale (4.5-6 ore; 6-9 ore; al risveglio; p interazione = 0.41).

La metanalisi dei dati individuali<sup>9</sup> dei pazienti arruolati nei trial ECASS IV ed EXTEND e di quelli del trial EPITHET<sup>10</sup> trattati fra 4.5 e 6 ore, ha fornito dati su 414 pazienti (il 50% dei quali con ictus al risveglio). La definizione di tessuto ischemico in penombra salvabile utilizzata nei trial ECASS IV ed EXTEND è quella sopra riportata. Nel trial EPITHET



i pazienti sono stati randomizzati a r-TPA vs placebo utilizzando il criterio dei segni precoci alla TC cerebrale, mentre la RM è stata effettuata prima del trattamento e i dati sono stati sottoposti a lettura centralizzata con software automatico, per identificare il tessuto in penombra definito come un rapporto volumetrico PW/DW > 1.2 ed un volume PWI-DWI  $\geq$  10 mL. L'intervallo mediano tra ultima volta in cui i pazienti erano stati visti in buona salute e l'inizio del trattamento era di 10.1 ore. Il mismatch tra RM DWI e RM PWI era stato utilizzato per l'arruolamento dei pazienti nel 53% dei casi. Un'occlusione di grossa arteria era stata riscontrata nel 62% dei casi. A tre mesi, il punteggio mRS 0-1, aggiustato in base ad età e gravità clinica basale, è stato raggiunto dal 36% dei pazienti trattati con r-TPA contro il 29% dei pazienti placebo (OR aggiustato 1.86; IC<sub>95%</sub> 1.15-2.99; p = 0.011), mentre il punteggio mRS 0-2 è stato raggiunto rispettivamente dal 49% e dal 44% dei pazienti (OR aggiustato 1.74; IC<sub>95%</sub> 1.08-2.81; p = 0.022). Anche all'analisi ordinale, il miglioramento funzionale è risultato maggiore nei pazienti trattati con r-TPA (OR comune 1.6; IC<sub>95%</sub> 1.12-2.27; p = 0.009). La trasformazione emorragica sintomatica si è verificata nel 4.7% dei pazienti trombolisati contro lo 0.5% dei pazienti placebo (OR aggiustato 9.7; IC<sub>95%</sub> 1.23-76.55; p = 0.031) e la mortalità a 90 giorni rispettivamente nel 14% e 9% dei pazienti (OR aggiustato 1.55; IC<sub>95%</sub> 0.81-2.96; p = 0.66). Quindi, pazienti con ictus ischemico e con tessuto salvabile, traggono giovamento

dalla trombolisi intravenosa, malgrado un incremento del rischio di trasformazione emorragica sintomatica che, comunque, non comporta un incremento di mortalità. L'effetto del trattamento non era significativamente diverso nei diversi sottogruppi identificati per intervallo temporale (4.5-6 ore; 6-9 ore; al risveglio; p interazione = 0.87) e per presenza di occlusione di grossa arteria (p interazione = 0.66).

La metanalisi dei dati individuali<sup>11</sup> dei pazienti con ictus ad esordio non noto (89% dei casi al risveglio) arruolati nei trial Wake-Up Stroke e THAWS mediante mismatch tra RM DWI e RM FLAIR e nei trial EXTEND e ECASS IV mediante mismatch tra RM DWI e RM PWI o con CTP ha fornito dati su 843 pazienti. L'intervallo mediano tra ultima volta in cui i pazienti erano stati visti in buona salute e l'inizio del trattamento era di 10.6 ore. La RM era stata utilizzata per l'arruolamento dei pazienti nel 85% dei casi. Il mismatch tra RM DWI e RM FLAIR era stato ricercato nel 82% dei casi, mentre il mismatch tra RM DWI e RM PWI o con CTP era stato ricercato nel 49% dei casi. Un'occlusione di grossa arteria era stata riscontrata nel 25% dei casi. Rispetto al gruppo placebo o trattamento standard, una differenza significativa a favore del trattamento con r-TPA si è evidenziata all'analisi dicotomica per l'endpoint primario rappresentato dal punteggio 0-1 alla mRS (47% vs 39%; OR aggiustato 1.49; IC<sub>95%</sub> 1.10 - 2.03; p = 0.01) e per il punteggio 0-2 alla mRS (65% vs 58%; OR 1.39; IC<sub>95%</sub>

1.05 - 1.80;  $p = 0.02$ ), e all'analisi ordinale della mRS a 90 giorni (OR 1.38; IC<sub>95%</sub> 1.05 - 1.80;  $p = 0.019$ ). Rispetto ai controlli, il gruppo trombolisi ha mostrato tassi più elevati di mortalità (6% vs 3%; OR aggiustato 2.06; IC<sub>95%</sub> 1.03 - 4.09;  $p = 0.040$ ) e di trasformazione emorragica sintomatica (3% vs <1%; OR aggiustato 5.58; IC<sub>95%</sub> 1.22 - 25.50;  $p = 0.024$ ). Va comunque sottolineato che il tasso di trasformazione emorragica sintomatica riscontrato è sovrapponibile a quello riscontrato in caso di trombolisi effettuata entro 4.5 ore dall'esordio certo dei sintomi.<sup>4</sup> L'aggiunta dei pazienti del trial MR WITNESS arruolati nel gruppo trombolisi non ha modificato i risultati della metanalisi. L'effetto del trattamento non era significativamente diverso nei diversi sottogruppi identificati per intervallo temporale (ictus al risveglio vs gli altri;  $p$  interazione = 0.76), modalità radiologica di arruolamento (TC vs RM;  $p$  interazione = 0.28) e presenza vs assenza di occlusione di grossa arteria ( $p$  interazione = 0.28).

#### **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: 978-86.
3. 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, WSchonewille 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, and Gerloff C, for the WAKE-UP Investigators\*. MRI-Guided thrombolysis for stroke with unknown time of onset. *N Engl J Med*. 2018 Aug 16;379:611-622.
4. Emberson J, Lees KR, Lyden P, et al. for the Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborative Group. Impact of treatment delay, age and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase in acute ischaemic stroke: an individual participant data meta-analysis of

randomised trials. Lancet 2014. 2014;384:1929-35.

5. Koga M, Yamamoto H, Inoue M, et al.; THAWS Trial Investigators. Thrombolysis with alteplase at 0.6 mg/kg for stroke with unknown time of onset: a randomized controlled trial. Stroke 2020;51:1530-1538.

6. LH Schwamm, O Wu, SS Song, LL Latour, AL Ford, AW Hsia, A Muzikansky, RA Betensky, AJ Yoo, MH Lev, G Boulouis, A Lauer, P Cougo, WA Copen, GJ Harris, S Warach, MR WITNESS Investigators. Intravenous thrombolysis in unwitnessed stroke onset: MR WITNESS trial results. Ann Neurol. 2018;83:980-993.

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;14:483-490.

8. 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.

9. Campbell BCV, Ma H, Ringleb PA, Parsons MW, Churilov L, Bendszus M, Levi CR, Hsu C, Kleinig TJK, Fatar M, Didier Leys D, Molina C, Wijeratne T, Curtze S, Dewey HM, Barber A, Butcher KS, De Silva DA, Bladin CF, Yassi N, Pfaff JAR, Sharma G, Bivard A, Desmond PM, Schwab S, Schellinger P, Yan B, Mitchell PJ, Serena J, Toni D, Thijs V, Hacke W, Davis SM, Donnan GA on behalf of the EXTEND, ECASS-4 and EPITHET Investigators. Extending thrombolysis to 4·5-9 hours and wake-up stroke using perfusion imaging: a meta-analysis of individual patient data from EXTEND, ECASS4, EXTEND and EPITHET. *Lancet*. 2019;394:139-147.

10. 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

11. Thomalla G, Boutitie F, Ma H, Koga M, Ringleb P, Schwamm LH, Wu O, Bendszus M, Bladin CF, Campbell BCV, Cheng B, Churilov L, Ebinger M, Endres M, Fiebich

	<p>JB, Fukuda-Doi M, Inoue M, Kleinig TJ, Latour LL, Lemmens R, Levi CR, Leys D, Miwa K, Molina CA, Muir KW, Nighoghossian N, Parsons MW, Pedraza S, Schellinger PD, Schwab S, Simonsen CZ, Song SS, Thijs V, Toni D, Hsu CY, Wahlgren N, Yamamoto H, Yassi N, Yoshimura S, Warach S, Hacke W, Toyoda K, Donnan GA, Davis SM, Gerloff C. Intravenous alteplase for stroke with unknown time of onset guided by advanced imaging: systematic review and metaanalysis of individual patient data. Lancet 2020;396:1574-1584.</p>
<p><b>Raccomandazione 5b</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 ad esordio non noto o al risveglio e occlusione di grossa arteria in cui siano possibili logisticamente entrambi gli approcci, il Gruppo di lavoro suggerisce il trattamento con r-tPA e.v. prima della trombectomia qualora la RM DW sia positiva e la FLAIR negativa e il trattamento sia possibile entro 4.5 ore dal riconoscimento dei sintomi o dal risveglio o qualora la RM DWI/PWI o la TCP evidenzino tessuto ischemico in penombra salvabile e il</p>	<p>Al momento attuale non sono disponibili dati provenienti da trial condotti su pazienti con ictus al risveglio e occlusione di grossa arteria candidabili a trattamento con r-TPA e.v. e trombectomia. Va comunque sottolineato che la metanalisi dei dati individuali<sup>1</sup> di 843 pazienti con ictus ad esordio non noto (89% dei casi al risveglio e 25% dei casi con occlusione di grossa arteria) arruolati nei trial Wake-Up Stroke e THAWS mediante la ricerca di mismatch tra RM DWI e RM FLAIR (82% dei casi) e nei trial EXTEND e ECASS IV mediante ricerca del mismatch tra RM DWI e RM PWI o con CTP (49% dei casi) ha mostrato che l'effetto positivo del trattamento con la sola trombolisi era mantenuto nei diversi sottogruppi identificati per intervallo temporale (ictus al risveglio vs gli altri; p interazione = 0.76), modalità radiologica di arruolamento (TC vs RM; p interazione = 0.28) e presenza di occlusione di grossa arteria (p interazione = 0.28).</p>

<p>trattamento sia possibile fra le 4.5 e le 9 ore dal teorico esordio dei sintomi.</p>	<p>Il trial Wake-Up Stroke<sup>2</sup> ha arruolato 175 pazienti (circa il 35% dei casi) con occlusione di grossa arteria, mentre la metanalisi<sup>3</sup> dei dati individuali dei pazienti inclusi nei trial ECASS IV, EXTEND e EPITHET ha arruolato 209 pazienti (circa il 50% dei casi) con occlusione di grossa arteria. In particolare, il Wake-Up Stroke, il trial più ampio in termini di pazienti randomizzati (N=503) ha arruolato la più elevata percentuale di pazienti con ictus al risveglio (N=472) con conseguente più elevato intervallo mediano tra ultima volta in cui i pazienti erano stati visti in buona salute e l'inizio del trattamento (oltre 10 ore); tuttavia la percentuale di pazienti con occlusione di grossa arteria risultava più bassa (35% vs 62%). Invece, la metanalisi condotta inglobando i dati dei trial ECASS IV, EXTEND e EPITHET ha arruolato complessivamente un numero inferiore di pazienti (N=414) con una più bassa percentuale di pazienti con ictus al risveglio (N=209) e conseguente inferiore intervallo mediano tra ultima volta in cui i pazienti erano stati visti in buona salute e l'inizio del trattamento (circa 8 ore); tuttavia la percentuale di pazienti con occlusione di grossa arteria è risultata più elevata (62% vs 35%). La metanalisi condotta sui dati dei trial ECASS IV, EXTEND e EPITHET ha mostrato che l'effetto del trattamento non era significativamente diverso nei diversi sottogruppi identificati per intervallo temporale (4.5-6 ore; 6-9 ore; al risveglio: p interazione = 0.87) e per presenza di occlusione di grossa arteria (p interazione = 0.66).</p>
---	---



Dal confronto indiretto, non è possibile definire se la selezione dei pazienti con ictus ischemico al risveglio e occlusione di grossa arteria candidabili a trombolisi e trombectomia mediante ricerca del mismatch tra RM DWI e RM FLAIR sia preferibile alla selezione mediante ricerca del mismatch tra RM DWI e RM PWI o con CTP.

### **Bibliografia**

1. Thomalla G, Boutitie F, Ma H, Koga M, Ringleb P, Schwamm LH, Wu O, Bendszus M, Bladin CF, Campbell BCV, Cheng B, Churilov L, Ebinger M, Endres M, Fiebach JB, Fukuda-Doi M, Inoue M, Kleinig TJ, Latour LL, Lemmens R, Levi CR, Leys D, Miwa K, Molina CA, Muir KW, Nighoghossian N, Parsons MW, Pedraza S, Schellinger PD, Schwab S, Simonsen CZ, Song SS, Thijs V, Toni D, Hsu CY, Wahlgren N, Yamamoto H, Yassi N, Yoshimura S, Warach S, Hacke W, Toyoda K, Donnan GA, Davis SM, Gerloff C. Intravenous alteplase for stroke with unknown time of onset guided by advanced imaging: systematic review and metaanalysis of individual patient data. *Lancet* 2020;396:1574-1584.
2. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, Andersen G, Berthezene Y, Cheng B, Cheripelli B, Cho TH, Fazekas F, Fiehler J, Ford I, IGalinovic I, Gellissen S, Golsari A, Gregori J, Günther M, Guibernau J, K.G. 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,

	<p>WSchonewille 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, and Gerloff C, for the WAKE-UP Investigators*. MRI-Guided thrombolysis for stroke with unknown time of onset. N Engl J Med. 2018;379:611-622.</p> <p>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.</p>
<p><b>Sintesi 5</b></p> <p>La letteratura riporta serie di pazienti adulti con ictus ischemico acuto al risveglio trattati con efficacia e sicurezza con r-TPA e.v., essendo stati selezionati in base a presenza ed estensione dei segni precoci di infarto alla TC.</p>	<p>Uno studio monocentrico di una coorte di pazienti con ictus al risveglio valutati con TC cerebrale, ha evidenziato efficacia e sicurezza della trombolisi e.v. in pazienti senza segni precoci di ischemia o con segni precoci coinvolgenti meno di &lt;1/3 del territorio dell'ACM<sup>1</sup></p> <p>Uno studio prospettico, open label, a singolo braccio, ha mostrato la sicurezza della trombolisi e.v. in pazienti con ictus al risveglio selezionati sulla base della TC cerebrale basale (assenza di segni precoci di ischemia o presenza di segni precoci coinvolgenti meno di 1/3 del territorio dell'ACM) che potevano iniziare il trattamento entro 3 ore dal risveglio. L'intervallo medio tra l'ultima volta in cui il paziente era stato visto in pieno benessere e l'inizio della</p>

	<p>trombolisi era di 10.3 (<math>\pm</math> 2.6) ore, mentre l'intervallo medio tra il risveglio e l'inizio del trattamento era di 2.6 (<math>\pm</math> 0.6) ore. L'NIHSS mediano era 6.5 (IQR: 4-10.5), mentre l'ASPECT mediano era 10 (IQR: 4-10). Dei 40 pazienti reclutati, nessun ha sviluppato una sICH o un ematoma parenchimale. Un esito clinico eccellente (mRS 0-1) a 3 mesi è stato riportato nel 52.6% dei pazienti.</p> <p><b>Bibliografia</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Manawadu D, Bodla S, Keep J, Jarosz J, Kalra L. An observational study of thrombolysis outcomes in wake-up ischemic stroke patients. Stroke 2013; 44:427-31.</li> <li>2. Barreto AD, Fanale CV, Alexandrov AV, Gaffney KC, Vahidy FS, Nguyen CB, Sarraj A, Rahbar M, Grotta JC, Savitz SI; Wake-Up Stroke Investigators. Prospective, open-label safety study of intravenous recombinant tissue plasminogen activator in wake-up stroke. Ann Neurol. 2016;80:211-8.</li> </ol>
<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto tra le 4.5 e le 9 ore dall'esordio dei sintomi, la trombolisi con r-TPA e.v., confrontata con placebo, migliora l'esito clinico?</p> <p><b>Raccomandazione 6a</b></p> <p><b>Grado Forte a Favore</b></p> <p><b>Evidenza (1+)</b></p>	<p>Il trial ECASS IV<sup>1</sup> ha randomizzato a trattamento con r-TPA dose standard o placebo pazienti con ictus ischemico e tessuto cerebrale in penombra identificato con mismatch fra RM DW e RM PW effettuata fra 4.5 e 9 ore dall'esordio dei sintomi.</p> <p>Il trial è stato interrotto dopo la randomizzazione di 119 pazienti (61 r-TPA, 58 placebo, 37 con ictus fra 4.5 e 9 ore dall'esordio dei sintomi) dei 263 pianificati, a causa del lento arruolamento. All'analisi ordinale della mRS a 90</p>

<p><b>Elevata ⊕⊕⊕⊕</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico fra le 4.5 e le 9 ore dall'esordio dei sintomi, la trombolisi con r-TPA e.v. è raccomandata qualora la RM DWI/PWI o la TCP evidenzi tessuto ischemico in penombra salvabile.</p>	<p>giorni non si è evidenziata una differenza significativa a favore del trattamento con r-TPA (OR 1.20; IC<sub>95%</sub> 0.63-2.27, p = 0.58). La trasformazione emorragica sintomatica si è verificata in un paziente trattato con r-TPA e in nessun paziente placebo. La mortalità a 90 giorni è stata rispettivamente 11.5% e 6.8% (OR 1.742; IC<sub>95%</sub> 0.414-8.598, P.0.53). Quindi, questo studio non ha dimostrato un beneficio della trombolisi effettuata fra 4.5 e 9 ore in pazienti con tessuto cerebrale in penombra.</p> <p>Il trial EXTEND<sup>2</sup> ha randomizzato a trattamento con r-TPA dose standard o placebo pazienti con ictus ischemico e tessuto cerebrale in penombra identificato con mismatch fra RM DW e RM PW o con CTP effettuate fra 4.5 e 9 ore dall'esordio dei sintomi. Il trial è stato interrotto dopo la randomizzazione di 225 (113 r-TPA, 112 placebo, 79 con ictus fra 4.5 e 9 ore dall'esordio dei sintomi) dei pianificati 310 pazienti, a seguito della pubblicazione dei risultati positivi del trial Wake-up Stroke. A tre mesi, il punteggio 0-1 alla mRS è stato raggiunto dal 35.4% dei pazienti del gruppo r-TPA e dal 29.5% dei pazienti placebo (RR aggiustato 1.44, IC<sub>95%</sub> 1.01 - 2.06; p = 0.04), e la mortalità è risultata rispettivamente dell'11.5% e 8.9% (RR aggiustato 1.17, IC<sub>95%</sub> 0.57-2.40; p = 0.67). Infine, la trasformazione emorragica sintomatica si è verificata nel 6.2% dei pazienti r-TPA e nello 0.9% dei pazienti placebo (RR aggiustato 7.22; IC<sub>95%</sub> 0.97 - 53.5; p = 0.05).</p>
---	--

La metanalisi dei dati individuali<sup>3</sup> dei pazienti arruolati nei trial ECASS IV ed EXTEND e di quelli del trial EPITHET<sup>4</sup> trattati fra 4.5 e 6 ore, ha fornito dati su 414 pazienti (213 r-TPA e 201 placebo, 205 con ictus fra 4.5 e 9 ore dall'esordio dei sintomi; con punteggio basale mediano NIHSS di 11. Nel trial EPITHET i pazienti sono stati randomizzati a r-TPA vs placebo utilizzando il criterio dei segni precoci alla TC cerebrale, mentre la RM è stata effettuata prima del trattamento e i dati sono stati sottoposti a lettura centralizzata con software automatico, per identificare il tessuto in penombra. A tre mesi, il punteggio mRS 0-1, aggiustato in base ad età e gravità clinica basale, è stato raggiunto dal 36% dei pazienti trattati con r-TPA contro il 29% dei pazienti placebo (ORa1.86, IC<sub>95%</sub> 1.15-2.99, p=0.011), mentre il punteggio mRS 0-2 è stato raggiunto rispettivamente dal 49% e dal 44% dei pazienti (ORa1.74, IC<sub>95%</sub> 1.08-2.81, p=0.022).

Anche all'analisi ordinale, il miglioramento funzionale è risultato maggiore nei pazienti trattati con r-TPA (OR comune 1.6, IC<sub>95%</sub> 1.12-2.27, p=0.009). La trasformazione emorragica sintomatica si è verificata nel 4.7% dei pazienti trombolisati contro lo 0.5% dei pazienti placebo (ORa 9.7, IC<sub>95%</sub> 1.23-76.55, p=0.031) e la mortalità a 90 giorni rispettivamente nel 14% e 9% dei pazienti (ORa 1.55, IC<sub>95%</sub> 0.81-2.96, p=0.66).

Quindi, pazienti con ictus ischemico e con tessuto salvabile trattati fra 4.5 e 9 ore dall'esordio dei sintomi, traggono

girovamento dalla trombolisi intravenosa, malgrado un incremento del rischio di trasformazione emorragica sintomatica che, comunque, non comporta un incremento di mortalità. La metanalisi condotta sui dati dei trial ECASS IV, EXTEND e EPITHET ha mostrato che l'effetto del trattamento non era significativamente diverso nei diversi sottogruppi identificati per intervallo temporale (4.5-6 ore; 6-9 ore; al risveglio: p interazione = 0.87) e per presenza di occlusione di grossa arteria (p interazione = 0.66).

#### **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. *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,

	<p>Davis SM, Donnan GA, for the EXTEND Investigators. Thrombolysis for Stroke at 4.5 to 9 Hours or on Waking Guided by Perfusion Imaging. <i>N Engl J Med</i> 2019; 380:1795-803.</p> <p>3. Campbell BCV, Ma H, Ringleb PA, Parsons MW, Churilov L, Bendszus M, Levi CR, Hsu C, Kleinig TJK, Fatar M, Didier Leys D, Molina C, Wijeratne T, Curtze S, Dewey HM, Barber A, Butcher KS, De Silva DA, Bladin CF, Yassi N, Pfaff JAR, Sharma G, Bivard A, Desmond PM, Schwab S, Schellinger P, Yan B, Mitchell PJ, Serena J, Toni D, Thijs V, Hacke W, Davis SM, Donnan GA on behalf of the EXTEND, ECASS-4 and EPITHET Investigators. Extending thrombolysis to 4-5-9 hours and wake-up stroke using perfusion imaging: a meta-analysis of individual patient data from EXTEND, ECASS4-EXTEND and EPITHET. <i>Lancet</i>. 2019;394:139-147.</p> <p>4. 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. <i>Lancet Neurol</i> 2008;7:299-309.</p>
<p><b>Raccomandazione 6b</b></p> <p><b>Grado GPP</b></p> <p><b>Evidenza (4)</b></p>	<p>Al momento attuale non sono disponibili dati provenienti da trial condotti su pazienti con ictus fra le 4.5 e le 9 ore dall'esordio dei sintomi e occlusione di grossa arteria</p>

<p><b>Molto bassa ⊕</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto fra le 4.5 e le 9 ore dall'esordio dei sintomi acuto e occlusione di grossa arteria in cui siano possibili logisticamente entrambi gli approcci, il Gruppo di lavoro suggerisce il trattamento con r-tPA e.v. prima della trombectomia qualora la RM DWI/PWI o la TCP evidenzia tessuto ischemico in penombra salvabile.</p>	<p>candidabili a trattamento con r-TPA e.v. e trombectomia. Va comunque sottolineato che la metanalisi dei dati individuali<sup>1</sup> di pazienti inclusi nei trial ECASS IV ed EXTEND, e di quelli del trial EPITHET trattati fra 4.5 e 6 ore, ha arruolato 246 pazienti con occlusione di grossa arteria dei 414 pazienti complessivamente arruolati (107 con esordio fra 4.5 e 6 dall'esordio dei sintomi e 98 con esordio fra 6 e 9 dall'esordio dei sintomi). La metanalisi ha mostrato che l'effetto del trattamento con la sola trombolisi non era significativamente diverso nei diversi sottogruppi identificati per intervallo temporale (4.5-6 ore; 6-9 ore; al risveglio; p interazione = 0.87) e per presenza di occlusione di grossa arteria (p interazione = 0.66).</p> <p><b>Bibliografia</b></p> <p>1. Campbell BCV, Ma H, Ringleb PA, Parsons MW, Churilov L, Bendzus M, Levi CR, Hsu C, Kleinig TJK, Fatar M, Didier Leys D, Molina C, Wijeratne T, Curtze S, Dewey HM, Barber A, Butcher KS, De Silva DA, Bladin CF, Yassi N, Pfaff JAR, Sharma G, Bivard A, Desmond PM, Schwab S, Schellinger P, Yan B, Mitchell PJ, Serena J, Toni D, Thijs V, Hacke W, Davis SM, Donnan GA on behalf of the EXTEND, ECASS-4 and EPITHET Investigators. Extending thrombolysis to 4-5-9 hours and wake-up stroke using perfusion imaging: a meta-analysis of individual patient data from EXTEND, ECASS4-EXTEND and EPITHET. Lancet. 2019;394:139-147.</p>
--	--



<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, la trombolisi con r-TPA e.v. in presenza di crisi epilettica all'esordio, confrontata con la trombolisi con r-TPA e.v. in assenza di crisi epilettica all'esordio, peggiora l'esito clinico?</p> <p><b>Raccomandazione 7</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 esordito con crisi epilettica, Il Gruppo di lavoro suggerisce il trattamento con r-tPA e.v. entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi quando ci siano evidenze cliniche, eventualmente supportate con neuroimmagini, che il deficit neurologico residuo non sia un deficit post-critico ma sia attribuibile ad ischemia cerebrale.</p>	<p>Uno studio Europeo multicentrico, basato sul registro TRISP,<sup>1</sup> ha valutato l'associazione tra crisi comiziali all'esordio dell'ictus ed emorragia intracranica sintomatica, mortalità ed esito funzionale a 3 mesi in pazienti trattati con trombolisi. Tra 10.074 pazienti sottoposti a trombolisi, 146 (1,5%) avevano presentato crisi comiziali all'insorgenza. Questi avevano un punteggio NIHSS e una glicemia basali più alti, erano più frequentemente di sesso femminile, avevano più frequentemente una storia di pregresso ictus e avevano una mRS pre-stroke più alta rispetto ai pazienti senza crisi comiziali all'insorgenza. Nell'analisi non aggiustata i pazienti con crisi comiziali all'insorgenza avevano un esito peggiore, mentre nell'analisi aggiustata non si evidenziavano differenze nelle varie misure di esito rispetto a pazienti senza crisi comiziali all'esordio: emorragia intracranica sintomatica (OR non aggiustato 1,53, IC95% 0,74-3,14; OR aggiustato 0,52, IC 95% 0,13-2,16), mortalità (OR non aggiustato 1.49, IC95% 1.00-2.24; OR aggiustato 0.98, IC95% 0.5-1.92), invalidità residua (mRS <math>\geq</math> 3 / mRS analisi ordinale: OR non aggiustato 1,33, IC 95% 0,96-1,84 / 1,35, IC 95% 1,01-1,81; OR aggiustato 0,78; IC95% 0,45-1,32 / 0,78, IC95% 0,52- 1,16).</p> <p>In pazienti con crisi comiziali all'insorgenza, qualora sussistessero dubbi fra crisi all'esordio di un ictus e paralisi post-critica, il sospetto clinico può essere supportato da RM DW/PW, TC-perfusionale o TC-angio.<sup>2-4</sup> Peraltro, la</p>
---	--

percentuale di stroke mimics trattati con fibrinolisi è stimata intorno al 3%. Gli stroke mimics più comuni sono pazienti funzionali (30,8%), con emicrania (17,5%) o con crisi comiziali (14,2%). I pazienti con stroke mimics hanno un minor numero di fattori di rischio cerebrovascolari e un punteggio NIHSS basale più basso. Da dati del registro SITS-ISTR le complicanze emorragiche risultano dell'1,2% per gli stroke mimics vs 5,1% per i pazienti con ictus ( $P < 0,001$ ), con un punteggio 0-1 alla mRS a 3 mesi dell'84.1% degli stroke mimics contro il 57.7% degli ictus ( $P < 0.001$ ) e una mortalità rispettivamente del 2.6% e del 5.4% ( $P = 0.028$ ).<sup>5</sup>

#### **Bibliografia**

1. Polymeris AA, Curtze S, Erdur H, Hametner C, Heldner MR, Groot AE, Zini A, Béjot Y, Dietrich A, Martinez-Majander N, von Rennenberg R, Gumbinger C, Schaedelin S, De Marchis GM, Thilemann S, Traenka C, Lyrer PA, Bonati LH, Wegener S, Ringleb PA, Tatlisumak T, Nolte CH, Scheitz JF, Arnold M, Strbian D, Nederkoorn PJ, Gensicke H, Engelter ST; TRISP Collaborators. Intravenous thrombolysis for suspected ischemic stroke with seizure at onset. *Ann Neurol.* 2019 Nov;86(5):770-779. doi: 10.1002/ana.25582
2. Selim M, Kumar S, Fink J, Schlaug G, Caplan LR, Linfante I. Seizure at stroke onset: should it be an absolute contraindication to thrombolysis? *Cerebrovasc Dis* 2002; 14:54-7.

	<p>3. Sylaja PN, Dzialowski I, Krol A, Roy J, Federico P, Demchuk AM. Calgary Stroke Program. Role of CT angiography in thrombolysis decision-making for patients with presumed seizure at stroke onset. <i>Stroke</i> 2006; 37:915-7.</p> <p>4. De Reuck J, Vanhee F, Van Maele G, Claeys I. Magnetic resonance imaging after seizures in patients with an ischemic stroke. <i>Cerebrovasc Dis</i> 2007; 23:339-43</p> <p>5. Keselman B, Cooray C, Vanhooren G, Bassi P, Consoli D, Nichelli P, Peeters A, Sanak D, Zini A, Wahlgren N, Ahmed N, Mazya MV. Intravenous thrombolysis in stroke mimics: results from the SITS International Stroke Thrombolysis Register. <i>Eur J Neurol.</i> 2019 Feb 21. doi: 10.1111/ene.13944.</p>
<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, la trombolisi con r-TPA e.v. in presenza di storia di pregresso ictus e diabete, confrontata con la trombolisi con r-tPA e.v. in assenza di storia di pregresso ictus ischemico e diabete, peggiora l'esito clinico?</p> <p><b>Raccomandazione 8</b></p> <p><b>Grado Debole a favore</b></p> <p><b>Evidenza (2++)</b></p>	<p>Uno studio caso-controllo di 29 500 pazienti dal registro SITS-ISTR (casi trattati con IVT), confrontati con i pazienti del registro VISTA (Virtual International Stroke Trials Archive) come controlli non trattati con IVT, ha messo in evidenza che i pazienti con anamnesi di pregresso ictus e diabete concomitante che ricevevano trombolisi presentavano un migliore recupero funzionale (ORaggiustato 1.23, IC 95% 0,996-1.52), nonostante una lieve riduzione non statisticamente significativa della sopravvivenza (ORaggiustato 0.86, IC 95% 0,6-1.1) rispetto ai controlli non trombolisati.<sup>1</sup></p>

<p><b>Moderata ⊕⊕⊕</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi e storia di pregresso ictus e diabete, la trombolisi con r-TPA e.v. è indicata.</p>	<p>1. Mishra NK, Ahmed N, Davalos A et al., for the SITS and VISTA collaborators. Thrombolysis outcomes in acute ischemic stroke patients with prior stroke and diabetes mellitus. <i>Neurology</i> 2011; 77:1866-72.</p>
<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, la trombolisi con r-TPA e.v. in presenza di glicemia &lt;50 mg/dl, confrontata con la trombolisi con r-TPA e.v. in assenza di glicemia &lt;50 mg/dl, peggiora l'esito clinico?</p> <p><b>Raccomandazione 9</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 sospetto ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi e glicemia &lt;50 mg/dl, il Gruppo di lavoro suggerisce il trattamento con r-tPA e.v. qualora il deficit neurologico focale permanga</p>	<p>Non sono disponibili dati da trial randomizzati controllati</p> <p>Valori di glicemia &lt;50 mg/dl richiedono una correzione immediata per escludere che l'ipoglicemia sia responsabile dei segni neurologici focali che mimano un ictus.<sup>1</sup> Se il disturbo neurologico persiste dopo la correzione dell'ipoglicemia, la trombolisi e.v. può essere eseguita entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi. In caso di diagnosi incerta, possono essere utili sequenze MR DW/PW o CT-perfusionale.</p> <p><b>Bibliografia</b></p> <p>1. Okano Y, Ishimatsu K, Kato Y, Yamaga J, Kuwahara K, Okumoto K, Wada K. Clinical features of stroke mimics in the emergency department. <i>Acute Med Surg</i> 2018;5:241-248.</p>

<p>invariato anche dopo ripristino di una glicemia normale.</p>	
<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, la trombolisi con r-TPA e.v. in presenza di glicemia &gt; 400 mg/dl, confrontata con la trombolisi con r-TPA e.v. in assenza di glicemia &gt; 400 mg/dl, peggiora l'esito clinico?</p> <p><b>Raccomandazione 10</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 entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi e glicemia &gt; 400 mg/dl, il Gruppo di lavoro suggerisce il trattamento con r-tPA e.v. qualora la glicemia, trattata con insulina rapida s.c. o in infusione e.v., scenda sotto i 200 mg/dl.</p> <p><b>Sintesi 6</b></p> <p>La letteratura disponibile evidenzia che in pazienti con ictus ischemico acuto entro 4.5</p>	<p>Non sono disponibili dati da trial randomizzati controllati.</p> <p>In uno studio del gruppo Get With the Guidelines-Stroke,<sup>1</sup> in 58,265 pazienti con ictus ischemico acuto trattati con r-TPA dsl 2009 al 2013 è stata valutata la presenza di iperglicemia acuta (glicemia basale &gt;140 mg/dL) e cronica (emoglobina glicosilata HbA1c &gt;6.5%). Fra i pazienti con storia clinica di diabete, per ogni incremento di 10 mg/dl di glicemia basale e fino al valore di 200 mg/dl si è osservato un incremento del rischio di mortalità intra-ospedaliera (aOR, 1.07, IC95% 1.05 - 1.09) e di trasformazione emorragica sintomatica (aOR, 1.05, IC95% 1.03 - 1.07). Similmente, per ogni 1% di HbA1c e fino al valore dell'8% si è rilevavto un incremento del rischio di mortalità intra-ospedaliera (aOR, 1.19, IC95%1.11- 1.28) e di trasformazione emorragica sintomatica (aOR, 1.16, IC95%1.06-1.26). Risultati simili sono stati osservati fra i pazienti senza storia di diabete. Lo studio non ha evidenziato un ulteriore incremento di esito clinico negativo al di sopra del valore di glicemia di 200 mg/dL o di HbA1c al di sopra dell'8% La conclusione degli autori è che sia l'iperglicemia acuta che quella cronica sono correlate con peggior esito clinico nei pazienti trattati con r-tPA e che necessitano trial clinici per valutare se la correzione acuta dell'iperglicemia può migliorare l'esito dei pazienti</p>

<p>ore dall'esordio dei sintomi trattati con trombolisi e.v., per ogni 10 mg/dl di glicemia in più e fino al valore di 200 mg/dl aumenta il rischio di mortalità intra-ospedaliera e di trasformazione emorragica sintomatica. Inoltre, con valori di glicemia &gt;158 mg/dl si riduce significativamente il tasso di ricanalizzazione dopo trombolisi e.v.</p>	<p>trombolisati.</p> <p>Uno studio più recente, basato sul database SITS-ISTR,<sup>2</sup> ha confrontato con propensity score matching (PSM) pazienti diabetici (DM) con e senza iperglicemia basale (<math>\geq 144</math> mg/dL) e pazienti non diabetici (non-DM) con e senza iperglicemia basale. I pazienti identificati dal PSM con e senza iperglicemia basale non avevano caratteristiche basali diverse sia nel gruppo DM (n = 6,572) che nel non-DM (n = 12,318). Nel gruppo non-DM, i pazienti con iperglicemia basale rispetto a quelli senza iperglicemia basale avevano una minor frequenza di esito funzionale favorevole (mRS 0-2, 53.3% vs. 57.9%, <math>P &lt; 0.001</math>), una più alta mortalità (19.2% vs. 16.0%, <math>P &lt; 0.001</math>), e un'incidenza simile di trasformazione emorragica sintomatica (1.7% vs. 1.8%, <math>P = 0.563</math>). Similmente, nel gruppo DM i pazienti con iperglicemia basale rispetto a quelli senza iperglicemia basale avevano una minor frequenza di esito funzionale favorevole (48.2% vs. 52.5%, <math>P &lt; 0.001</math>), maggiore mortalità (23.7% vs. 19.9%, <math>P &lt; 0.001</math>), e simile incidenza di trasformazione emorragica sintomatica (2.2% vs. 2.7%, <math>P = 0.224</math>). Quindi, l'iperglicemia basale risultava associata ad esito negativo a 3 mesi sia nei pazienti DM che non DM sottoposti a trombolisi i.v.</p>
<p><b>Raccomandazione 11</b></p> <p><b>Raccomandazione per la ricerca</b></p>	
<p>È raccomandata l'esecuzione di trial clinici che confrontino una riduzione della glicemia standard (al di sotto dei 400 mg/dl) con una riduzione più intensiva (al di sotto dei 200 mg/dl) in pazienti con ictus ischemico acuto sottoposti a trombolisi e.v.</p>	<p>Peraltro, valori di glicemia basale &gt;158 mg/dl sono stati correlati con un significativo decremento dei tassi di</p>

ricanalizzazione dopo r-tPA in pazienti con ictus ischemico acuto da occlusione di arteria intracranica (16% vs 36.1%; P=0.035)<sup>3</sup>

Nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, il r-tPA è controindicato in presenza di glicemia >400 mg/dl. Tuttavia, poiché gli studi citati hanno evidenziato un rapporto lineare fra valori di glicemia ed esito clinico negativo, è ragionevole trattare liperglicemia a partire da valori  $\geq 160$  mg/dl.

### **Bibliografia**

1. Masrur S, Cox M, Bhatt DL, Smith EE, Ellrodt G, Fonarow GC, Schwamm L. Association of acute and chronic hyperglycemia with acute ischemic stroke outcomes post-thrombolysis: findings from Get with the Guidelines-Stroke. *J Am Heart Assoc.* 2015;4:e002193 doi: 10.1161/JAHA.115.002193
2. Tsigoulis G, Katsanos AH, Mavridis D, Lambadiari V, Roffe C, Macleod MJ, Sevcik P, Cappellari M, Nevšimalová M, Toni D, Ahmed N. Association of Baseline Hyperglycemia With Outcomes of Patients With and Without Diabetes With Acute Ischemic Stroke Treated With Intravenous Thrombolysis: A Propensity Score-Matched Analysis From the SITS-ISTR Registry. *Diabetes.* 2019;68:1861-1869.
3. Ribo M, Molina C, Montaner J, Rubiera M, Delgado-Mederos R, Arenilla JF, Quintana M, Alvarez-Sabin J,

	Acute hyperglycemia state is associated with lower tPA-induced recanalization rates in stroke patients. Stroke 2005;36:1705-9.
<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, la trombolisi con r-TPA e.v. in presenza di storia di pregresso ictus negli ultimi 3 mesi, confrontata con la trombolisi con r-TPA e.v. in assenza di storia di pregresso ictus negli ultimi 3 mesi, peggiora l'esito clinico?</p> <p><b>Raccomandazione 12</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 entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi e storia di pregresso ictus negli ultimi 3 mesi, il Gruppo di lavoro suggerisce il trattamento con r-TPA e.v., dopo aver valutato: estensione della lesione ed esito clinico/funzionale del primo ictus e intervallo temporale dal primo ictus (rischio di emorragia cerebrale sintomatica e di mortalità più elevato per</p>	<p>Una storia di pregresso ictus negli ultimi 3 mesi prima della trombolisi e.v. rappresenta una controindicazione alla trombolisi secondo il riassunto delle caratteristiche del prodotto. Una recente meta-analisi è stata condotta su sei studi di coorte, per un totale di 52.631 pazienti con ictus ischemico trattati con trombolisi e.v., l'1.7% (N=895) dei quali con storia di pregresso ictus nei precedenti 3 mesi [1].</p> <p>L'analisi aggiustata per le potenziali variabili confondenti non ha riportato differenze negli ORs di sICH (aOR 1.75, IC95%: 0.21 -14.67 p=0.61) e mortalità (aOR 1.27, IC 95%: 0.59 - 2.77, p=0.54) tra pazienti con e senza pregresso ictus nei precedenti 3 mesi. Inoltre, gli ORs del miglioramento neurologico precoce (aOR 1.16, 95% CI: 0.86 - 1.58, p=0.33) e del punteggio mRS 0-2 a 3 mesi (aOR 0.91, IC95%: 0.62 - 1.33, p=0.62) erano comparabili tra i due gruppi. Nonostante quasi il 5% dei pazienti con un primo ictus ischemico possa sviluppare un secondo ictus ischemico entro i primi 3 mesi, la percentuale di pazienti che riceve il trattamento con trombolisi e.v. risulta più bassa (0.3%-2%). Questa osservazione suggerisce che la popolazione degli studi inclusa nella meta-analisi fosse altamente selezionata. Peraltro, la meta-analisi non era in grado di valutare il potenziale impatto negativo sulla sicurezza e sull'efficacia della trombolisi e.v. da parte di</p>



<p>lesioni più recenti di 14 giorni e beneficio potenzialmente ridotto per pregressi ictus con lesioni più estese e/o esiti clinico-funzionali più gravi); territori vascolari interessati dal primo e dal secondo ictus (rischio di emorragia cerebrale potenzialmente più elevato per medesimi territori interessati); gravità potenziale del nuovo evento (definibile anche con tecniche di neuroimmagini come RM DW/PW o TCP) in relazione all'età e all'aspettativa di vita del paziente.</p>	<p>diverse variabili, tra cui l'estensione della lesione e l'esito clinico/funzionale del primo ictus, l'intervallo temporale dal primo ictus, i territori vascolari interessati dal primo e secondo ictus, e la gravità potenziale del nuovo evento (definibile anche con tecniche di neuroimmagini come MR DW/PW o CTP).</p> <p>Un successivo studio osservazionale retrospettivo condotto su 31.987 pazienti trattati con trombolisi e.v. registrati nel registro AHA/ASA GWTG-Stroke ha individuato 1332 pazienti con una storia di ictus ischemico nell'ultimo anno, di cui il 3.5% negli ultimi 14 giorni, il 3.5% tra il 15esimo e il 30esimo giorno, e il 15% tra il 31esimo e 90esimo giorno [2]. L'età mediana era di 80 anni, mentre l'NIHSS score mediano del secondo ictus era di 11 punti. Dopo analisi multivariata corretta per età, NIHSS score e altri fattori di confondimento, non sono stati evidenziate differenze in termini di trasformazione emorragica sintomatica (aOR 1.32, IC<sub>95%</sub> 0.79–2.23) e di mortalità intraospedaliera (aOR 1.21, IC<sub>95%</sub> 0.78–1.88).</p> <p>All'analisi per intervalli di tempo, una storia di ictus negli 14 giorni è risultata associata ad un incremento significativo del rischio di sICH (OR: 3.70, 95% CI: 1.62-8.43) e non significativo di mortalità intra-ospedaliera (OR: 2.29, 95% CI: 0.88-5.93) rispetto ai pazienti senza storia di ictus, mentre nei successivi intervalli di tempo (dai 15 ai 90 giorni) non è stata riportata alcuna differenza fra i due gruppi.</p>
--	---

	<p><b>Bibliografia</b></p> <p>1. Tsivgoulis G, Katsanos AH, Schellinger PD, Köhrmann M, Steiner T, Caso V, Palaiodimou L, Strbian D, Ahmed N, Alexandrov A, Savitz SI. Intravenous thrombolysis in patients with acute ischaemic stroke with history of prior ischaemic stroke within 3 months. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> 2019;0:1-2. doi:10.1136/jnnp-2019-320422.</p> <p>2. Shah S, Liang L, Kosinski A, Hernandez AF, Schwamm LH, Smith EE, Fonarow GC, Bhatt DL, Feng W, Peterson ED, Xian Y. Safety and outcomes of intravenous tPA in acute ischemic stroke patients with prior stroke within 3 months: findings from Get With The Guidelines-Stroke. <i>Circ Cardiovasc Qual Outcomes</i> 2020;13(1):e006031.</p>
<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, la trombolisi con r-TPA e.v. in presenza di ipertensione arteriosa grave trattata con riduzione più intensiva (PAS130-140 mm Hg), confrontata con la trombolisi con r-TPA e.v. in presenza di ipertensione grave trattata con riduzione standard (PAS &lt;180-185 mm Hg), migliora l'esito clinico?</p> <p><b>Raccomandazione 13</b></p>	<p>Elevati valori di pressione arteriosa (sistolica superiore a 185 mm Hg e/o diastolica superiore a 110 mm Hg) che possono essere ridotti solo con farmaci somministrati per iniezione prima della trombolisi e.v. rappresentano una controindicazione alla trombolisi endovenosa secondo il riassunto delle caratteristiche del prodotto.</p> <p>L'Australian Streptokinase Trial, l'unico trial che non ha escluso pazienti con pressione arteriosa sistolica superiore a 185 mm Hg, ha mostrato che elevati valore basali di pressione arteriosa sistolica prima della trombolisi e.v. era un predittore di emorragia cerebrale (OR 1.03, 95% CI: 1.01-1.05) e che valori di pressione arteriosa sistolica</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 entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, la trombolisi con r-TPA e.v. è raccomandata in presenza di ipertensione arteriosa grave trattata con riduzione standard una volta raggiunto il range pressorio PAS &lt;185 e/o PAD &lt;110, che dovrà essere mantenuto anche nelle 24 ore successive alla terapia trombolitica.</p> <p><b>Sintesi 7</b></p> <p>Il trial ENCHANTED non ha dimostrato un miglior rapporto rischio / beneficio della riduzione più intensiva della PAS a 130-140 mmHg rispetto a riduzione standard a valori &lt;180 mmHg nei pazienti sottoposti a trombolisi con r-TPA e.v. entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi.</p>	<p>superiori a 165 mm Hg erano associati ad un 25% di rischio superiore di emorragia cerebrale nei pazienti trattati con Stroptokinasi [1].</p> <p>Lo studio SITS-MOST ha riportato che elevati valori basali di pressione arteriosa sistolica e valori basali di pressione arteriosa sistolica &gt;160 mm Hg erano associati ad un più elevato tasso di emorragia cerebrale sintomatica secondo definizione SITS-MOST (p&lt;0.001) [2]. Uno studio condotto su pazienti del registro SITS-ISTR ha riportato che elevati valori basali di pressione arteriosa sistolica erano associati ad un più elevato tassi di emorragia cerebrale sintomatica secondo definizione SITS-MOST (p=0.03) e RCT (p=0.02) e che elevati valori basali di pressione arteriosa diastolica erano associati ad un più elevato tasso di mortalità a 3 mesi (p=0.02) dopo analisi multivariata [3].</p> <p>Elevati valori di pressione arteriosa sistolica a 2 e 24 ore dalla trombolisi e.v. erano associati ad un più elevato tasso di emorragia cerebrale sintomatica secondo definizione SITS-MOST (p&lt;0.0001) e RTC (p&lt;0.0001) e di mortalità a 3 mesi (p=0.0004) e ad un più basso tasso di indipendenza funzionale a 3 mesi (p&lt;0.0001) dopo analisi multivariata.</p> <p>Le medie dei valori di pressione arteriosa sistolica a 2 e 24 ore dalla trombolisi e.v. hanno mostrato un'associazione a "U" con mortalità e dipendenza funzionale a 3 mesi, dove i valori di pressione arteriosa sistolica tra 141 e 150 mm Hg sono risultati associati a esiti migliori. Gli OR aggiustati per emorragia cerebrale sintomatica secondo definizione SITS-</p>
---	---

MOST erano quattro volte più alti nei pazienti con pressione arteriosa sistolica superiore a 170 mm Hg dopo trombolisi rispetto a quelli con pressione arteriosa sistolica compresa tra 141 e 150 mm Hg.

Il trial ENCHANTED (Intensive blood pressure reduction with intravenous thrombolysis therapy for acute ischaemic stroke) ha randomizzato pazienti eleggibili alla trombolisi e.v. a ricevere entro 6 ore dall'esordio dei sintomi un trattamento di riduzione intensiva della pressione arteriosa sistolica (target: 130-140 mm Hg) o un trattamento di riduzione standard (target <180 mm Hg) da mantenere per 72 ore [4]. Lo studio ha riportato una significativa riduzione della frequenza di emorragia cerebrale di qualsiasi tipo a favore del trattamento intensivo della pressione arteriosa sistolica rispetto a quello standard (14.8% vs 18.7%; OR 0.75, 95% CI 0.60-0.94; p=0.0137); tuttavia, non è emersa alcuna differenza significativa tra i due gruppi di trattamento per quanto riguarda la frequenza di emorragia cerebrale sintomatica secondo diverse definizioni (SITS-MOST: 1.3% vs 2%, OR 0.65, 95% CI 0.33-1.28; NINDS: 6.5% vs 7.5%, OR 0.85, 95% CI 0.61-1.18; ECASS-2: 4.3% vs 5.1%, OR 0.82, 95% CI 0.55-1.23); ECASS-3: 1.9% vs 2.7%, OR 0.72, 95% CI 0.41-1.26); IST-3: 2.2% vs 3.3%, OR 0.66, 95% CI 0.39-1.11). La distribuzione del punteggio mRS a 3 mesi non differiva tra i due gruppi di trattamento (OR 1.01, 95% CI 0.87-1.17, p=0.8702). Nessuna differenza significativa è emersa tra il trattamento intensivo e quello

standard per quanto riguarda la frequenza di mRS 2-6 a 3 mesi (46.5% vs 48%, OR 0.94, 95% CI 0.78-1.14), mRS score 3-6 a 3 mesi (33.6% vs 33.5%, OR 1.01, 95% CI 0.83-1.24) e mortalità a 3 mesi (9.5% vs 7.9%, OR 1.18, 95% CI 0.86-1.64).

### **Bibliografia**

1. Gilligan AK, Markus R, Read S, Srikanth V, Hirano T, Fitt G, Arends M, Chambers BR, Davis SM, Donnan GA; Australian Streptokinase Trial Investigators. Baseline blood pressure but not early computed tomography changes predicts major hemorrhage after streptokinase in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2002;33:2236-2242.
2. Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N, et al. Multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data profile in randomised controlled trials: safe implementation of thrombolysis in stroke-monitoring study (SITS-MOST). *Stroke* 2008;39:3316-22.
3. Ahmed N, Wahlgren N, Brainin M, et al. Relationship of blood pressure, antihypertensive therapy, and outcome in ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis: retrospective analysis from safe implementation of thrombolysis in stroke-international stroke thrombolysis registry (SITS-ISTR). *Stroke* 2009;40:2442-49.
4. Anderson CS, Huang Y, Lindley RI, Chen X, Arima H, Chen G, Li Q, Billot L, Delcourt C, Bath PM, Broderick JP,

	<p>Demchuk AM, Donnan GA, Durham AC, Lavados PM, Lee TH, Levi C, Martins SO, Olavarria VV, Pandian JD, Parsons MW, Pontes-Neto OM, Ricci S, Sato S, Sharma VK, Silva F, Song L, Thang NH, Wardlaw JM, Wang JG, Wang X, Woodward M, Chalmers J, Robinson TG; ENCHANTED Investigators and Coordinators. Intensive blood pressure reduction with intravenous thrombolysis therapy for acute ischaemic stroke (ENCHANTED): an international, randomised, open-label, blinded-endpoint, phase 3 trial. Lancet. 2019;393(10174):877-888.</p>
<p><b>Sintesi 8</b></p> <p>Sulla base della letteratura per quanto riguarda l'estensione dell'ipodensità precoce visibile alla TC, non è possibile definire un limite superiore oltre il quale è legittimo escludere pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi dal trattamento con r-TPA e.v. Tuttavia, quando i segni precoci sono molto estesi (&gt;1/3 del territorio dell'arteria cerebrale media o ASPECTS ≤7), il rapporto rischi/benefici del trattamento diviene meno favorevole.</p>	<p>Lo studio ECASS ha introdotto per la prima volta la regola dell'ipodensità precoce alla TAC basale superiore ad un terzo del territorio dell'arteria cerebrale media [1]. Un'analisi post-hoc dell'ECASS suggeriva che l'estensione dell'ipodensità era un importante fattore predittivo della risposta alla trombolisi e.v. [2]. In pazienti con un'ipodensità inferiore a un terzo del territorio dell'arteria cerebrale media, la trombolisi ha aumentato le probabilità di un outcome favorevole (mRS 0-1, OR: 3.43, IC95% 1.61-7.33). Il vantaggio era meno chiaro per i pazienti con un'ipodensità superiore ad un terzo del territorio dell'arteria cerebrale media (OR: 0.41, IC95% 0.06-2.70). L'aumento del rischio di emorragia cerebrale sintomatica è stato riportato in un'analisi secondaria dell'ECASS II quando l'ipodensità era superiore ad un terzo del territorio dell'arteria cerebrale media [3]. Tuttavia, nessuna prova era portata a dimostrare che la trombolisi e.v. era meno efficace</p>

nei pazienti con ipodensità superiore ad un terzo del territorio dell'arteria cerebrale media.

Nello studio NINDS, l'estensione dell'ipodensità precoce alla TAC basale non aveva influenzato l'eleggibilità del paziente [4]. In un'analisi post-hoc del NINDS, la dicotomizzazione dell'ASPECT score alla TAC basale in  $>7$  e  $\leq 7$  non aveva influenzato il risultato funzionale dopo trombolisi; tuttavia, valori di ASPECT score più elevati ( $>7$ ) erano tendenzialmente associati ad una ridotta mortalità (RR: 0.67, 95% CI: 0.41-1.06;  $p=0.10$ ) [5].

Una sottoanalisi dello studio IST-3 ha riportato come segni neuroradiologici precoci, tra cui ipodensità tissutale (OR: 0.66, 95% CI 0.55-0.81), ampie lesioni (OR: 0.51, 95% CI: 0.38-0.68), ed edema (OR: 0.59, 95% CI: 0.46-0.75), fossero associati a una riduzione dell'indipendenza e sopravvivenza. La trasformazione emorragica sintomatica era invece associata ad infarti pregressi (OR: 1.72, 95% CI: 1.18-2.51) ed ipodensità tissutale (OR: 1.54, 95% CI: 1.04-2.27).

Tuttavia nessun segno neuroradiologico (da solo o in combinazione) modificava il tasso di indipendenza funzionale o l'incidenza della sICH dopo trombolisi [6].

### **Bibliografia**

1. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, Boysen G, Bluhmki E, Höxter G, Mahagne MH, Hennerici M. Intravenous thrombolysis with

	<p>recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). JAMA. 1995;274(13):1017-1025.</p> <p>2. von Kummer R, Allen KL, Holle R, Bozzao L, Bastianello S, Manelfe C, Bluhmki E, Ringleb P, Meier DH, Hacke W. Acute stroke: usefulness of early CT findings before thrombolytic therapy. Radiology. 1997;205(2):327-333.</p> <p>3. Larrue V, von Kummer R, Muller A, Bluhmki E. Risk factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a secondary analysis of the European-Australasian Acute Stroke Study (ECASS II). Stroke. 2001;32(2):438-441.</p> <p>4. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. N Engl J Med. 1995;333(24):1581-1587.</p> <p>5. Demchuk AM, Hill MD, Barber PA, Silver B, Patel SC, Levine SR; NINDS rtPA Stroke Study Group, NIH. Importance of early ischemic computed tomography changes using ASPECTS in NINDS rtPA Stroke Study. Stroke. 2005;36(10):2110-2115.</p> <p>6. IST-3 collaborative group. Association between brain imaging signs, early and late outcomes, and response to intravenous alteplase after acute ischaemic stroke in the</p>
--	---



	<p>third International Stroke Trial (IST-3): secondary analysis of a randomised controlled trial.</p> <p>Lancet Neurol. 2015;14(5):485-96.</p>
<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, la trombolisi con r-TPA e.v. in presenza di concomitante terapia anticoagulante orale con farmaci aVK ed INR <math>\leq 1.7</math>, confrontata con la trombolisi con r-TPA e.v. in assenza di terapia anticoagulante orale, peggiora l'esito clinico?</p> <p><b>Raccomandazione 14</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 entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi ed in terapia anticoagulante orale con farmaci aVK ed INR <math>\leq 1.7</math>, la trombolisi con r-TPA e.v. è indicata.</p>	<p>Non sono disponibili dati da trial randomizzati controllati.</p> <p>I dati di due grandi registri (SITS ISTR e GWTG) hanno però mostrato che, sebbene i pazienti in terapia con warfarin avessero tassi più elevati di emorragia cerebrale sintomatica rispetto a quelli che non assumevano warfarin, quando le analisi venivano aggiustate per gravità dell'ictus, età avanzata e comorbidità, il trattamento con warfarin e INR subterapeutico non era un fattore associato indipendentemente ad un maggior rischio di emorragia cerebrale sintomatica dopo trombolisi e.v. [1,2].</p> <p>In particolare, la prima analisi, condotta utilizzando i dati del registro SITS ISTR, ha confrontato 768 pazienti in terapia con warfarin e INR <math>\leq 1.7</math> al momento della trombolisi e.v. con 44306 pazienti non in terapia anticoagulante orale, e ha evidenziato che la terapia anticoagulante con INR <math>\leq 1.7</math> non incrementava il rischio di emorragia cerebrale sintomatica (aOR]: 1.23, 95% CI:0.72-2.11 secondo la definizione SITS-MOST e aOR: 1.26, 95% CI: 0.82-1.70 secondo la definizione ECASS II) o di morte (aOR: 1.05, 95% CI:0.83-1.35) e non aveva alcun impatto negativo sull'indipendenza funzionale (aOR:1.01, 95% CI: 0.81-1.24) [1]. La seconda analisi, condotta su pazienti utilizzando i dati del registro GWTG, ha confrontato 1802</p>

	<p>pazienti in terapia con warfarin e INR <math>\leq 1.7</math> al momento della trombolisi e.v. con 21635 pazienti non in terapia anticoagulante, e ha confermato che la terapia anticoagulante con INR <math>\leq 1.7</math> non incrementava il rischio di emorragia cerebrale sintomatica (aOR: 1.01, 95% CI: 0.82-1.25) o di emorragie sistemiche (aOR: 0.78, 95% CI: 0.49-1.24), o di morte (aOR: 0.94, 95% CI: 0.79-1.13) [2].</p> <p><b>Bibliografia</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mazya MV, Lees KR, Markus R, Roine RO, Seet RC, Wahlgren N, Ahmed N; Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke Investigators. Safety of IV thrombolysis for ischemic stroke in patients treated with warfarin. <i>Ann Neurol.</i> 2013;74(2):266-74.</li> <li>2. Xian Y, Liang L, Smith EE, Schwamm LH, Reeves MJ, Olson DM, Hernandez AF, Fonarow GC, Peterson ED. Risks of intracranial hemorrhage among patients with acute ischemic stroke receiving warfarin and treated with intravenous tissue plasminogen activator. <i>JAMA.</i> 2012;307(24):2600-2608.</li> </ol>
<p><b>Sintesi 9</b></p> <p>Un recente studio pilota ha riportato dati di efficacia e sicurezza del trattamento con r-TPA e.v., in pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi in terapia con warfarin e INR <math>&gt;1.7</math>, immediatamente dopo infusione di complesso</p>	<p>Per i pazienti in terapia con warfarin e INR <math>&gt;1.7</math> la trombolisi e.v. rimane controindicata. Tuttavia, un recente studio pilota ha arruolato 26 pazienti consecutivi con ictus ischemico acuto, eleggibili alla trombolisi e.v. tranne che per l'assunzione di aVK e INR <math>&gt; 1.7</math>, trattati con r-tPA e.v. immediatamente dopo infusione di complesso protrombinico concentrato a 4 fattori e vitamina K [1]. I</p>

<p>protrombinico concentrato a 4 fattori e vitamina K.</p>	<p>valori di INR erano <math>2.3 \pm 0.6</math> al basale e <math>1.3 \pm 0.2</math> cinque minuti dopo il reversal di aVK. Nessun paziente ha sviluppato un'emorragia cerebrale sintomatica o un evento trombotico nei successivi 3 giorni. Un paziente ha sviluppato un importante sanguinamento emorroidario che ha richiesto la trasfusione di sangue. Il 61.5% dei pazienti era indipendente a 3 mesi.</p> <p>Una strategia di reversal di aVK mediante somministrazione di complesso protrombinico concentrato a 4 fattori e vitamina K prima della trombolisi e.v. potrebbe aprire nuove prospettive in pazienti con ictus ischemico acuto senza occlusione di un grosso vaso intra-cranico in terapia con VKA e INR &gt; 1.7.</p> <p><b>Bibliografia</b></p> <p>1. Chausson N, Soumah D, Aghasaryan M, Altarcha T, Alecu C, Smadja D. Reversal of Vitamin K Antagonist Therapy Before Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke. Stroke. 2018;49(10):2526-2528.</p>
<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 dall'esordio dei sintomi, la trombolisi con r-TPA e.v. in presenza di concomitante terapia con farmaci anticoagulanti diretti con effetto sub-terapeutico, confrontata con la trombolisi con r-TPA e.v., in assenza di</p>	<p>Non sono disponibili dati da trial randomizzati controllati.</p> <p>Tuttavia, le serie di casi pubblicate suggeriscono che la trombolisi e.v. possa essere sicura nei pazienti con basse concentrazioni plasmatiche di anticoagulante orale diretto (DOAC) [1-3].</p> <p>Il più grande report ad oggi pubblicato che ha valutato la sicurezza della trombolisi e.v. come trattamento dell'ictus in pazienti in terapia con DOAC ha incluso 251 soggetti</p>

<p>concomitante terapia anticoagulante orale, peggiora l'esito clinico?</p> <p><b>Raccomandazione 15</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 entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, in terapia con anticoagulanti orali diretti, il Gruppo di lavoro suggerisce il trattamento con r-TPA e.v., qualora sia possibile definire rapidamente se l'attività anticoagulante è "subterapeutica" mediante la determinazione della concentrazione plasmatica del farmaco con i test specifici e standardizzati (Tempo di Trombina, Tempo di Ecarina o Hemoclot per dabigatran, anti-Xa per rivaroxaban, apixaban e edoxaban).</p> <p>Nelle situazioni in cui non sia possibile valutare la concentrazione plasmatica di rivaroxaban, apixaban o edoxaban con i test specifici e standardizzati, il trattamento con r-TPA e.v. entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi potrebbe essere preso in considerazione</p>	<p>registrati nel programma americano Get With The Guidelines-Stroke [1]. Gli autori hanno confrontato la sicurezza e l'efficacia della trombolisi e.v. tra pazienti che assumevano DOAC, pazienti che assumevano aVK e quelli che non assumevano una terapia anticoagulante. I tassi di emorragia cerebrale sintomatica erano più alti in entrambi i gruppi di pazienti che assumevano una terapia anticoagulante (4.8% nei soggetti in DOAC e 4.9% nei soggetti in aVK) rispetto a quelli non in terapia anticoagulante (3.9%); tuttavia, i pazienti in terapia con DOAC o aVK erano più anziani, avevano una maggiore prevalenza di fattori di rischio cardiovascolare e presentavano punteggi più elevati di NIHSS basale. Dopo aggiustamento per questi importanti fattori confondenti, la terapia anticoagulante con DOAC non risultava un fattore associato a emorragia cerebrale sintomatica (aOR: 0.92, 95% CI: 0.51-1.65) e mortalità intra-ospedaliera (9.2% dei pazienti in DOAC vs 6.3% dei pazienti non in terapia anticoagulante, aOR: 0.93, 95% CI: 0.59-1.48) rispetto alla non terapia anticoagulante, mentre l'esito funzionale favorevole (mRS 0-1: 24% dei pazienti in DOAC vs 29.3% dei pazienti non in terapia anticoagulante, aOR: 1.23, 95% CI: 0.81-1.85 e mRS 0-2: 31.2% dei pazienti in DOAC vs 39.1% dei pazienti non in terapia anticoagulante, aOR: 1.08, 95% CI: 0.73-1.60) era comparabile tra i pazienti che assumevano DOC e i pazienti che non assumevano una terapia anticogulante.</p>
--	--

<p>quando l'intervallo temporale dall'ultima assunzione dell'anticoagulante diretto sia &gt;24 ore e la funzionalità renale sia normale.</p>	<p>Una sotto-analisi condotta su pazienti trattati con sola trombolisi ev, inclusi in uno studio multicentrico retrospettivo su 9457 pazienti trattati con terapie di rivascolarizzazione, ha individuato 51 soggetti in terapia anticoagulante con DOAC e 390 soggetti con aVK. Un'emorragia intracranica di qualsiasi tipo si era verificata nel 15.7% dei pazienti in DOAC e nel 28.7% di quelli in aVK, un'emorragia intracranica sintomatica secondo la definizione ECASS-II si era verificata rispettivamente nel 4.0% e nel 3.6% dei pazienti e secondo la definizione NINDS rispettivamente nel 4.0% e nel 5.7% dei pazienti [2].</p> <p>In una serie di 31 pazienti con ictus ischemico in trattamento con DOAC nelle precedenti 4-28 ore prima del bolo di r-tPA e.v., il tasso di emorragia cerebrale sintomatica era del 6.5% e veniva segnalato un solo caso di sanguinamento sistemico grave (3.2%) [3].</p> <p>La trombolisi e.v. può essere presa in considerazione in pazienti in terapia con DOAC per i quali è possibile definire rapidamente se l'attività anticoagulante è "subterapeutica" mediante la determinazione della concentrazione plasmatica del farmaco con i test specifici e standardizzati (Tempo di Trombina, Tempo di Ecarina o Hemoclot per dabigatran, anti-Xa per rivaroxaban, apixaban o edoxaban).</p> <p>La trombolisi e.v. potrebbe essere sicura quando la concentrazione plasmatica di rivaroxaban, apixaban o edoxaban è &lt;30 ng/mL (se la misurazione viene effettuata</p>
--	--

almeno 4 ore dopo la somministrazione del farmaco); tale valore di riferimento è comunque basato solo sul consenso di esperti [4].

Nelle situazioni in cui non sia possibile valutare la concentrazione plasmatica di rivaroxaban, apixaban o edoxaban con i test specifici e standardizzati, la trombolisi e.v. potrebbe essere presa in considerazione in pazienti con presumibile effetto anticoagulante subterapeutico quando l'intervallo temporale dall'ultima assunzione è >24 ore e la funzionalità renale è normale; tale suggerimento è comunque basato solo sul consenso di esperti [5].

#### **Bibliografia**

1. Xian Y, Federspiel JJ, Hernandez AF, Laskowitz DT, Schwamm LH, Bhatt DL, Smith EE, Fonarow GC, Peterson E. Use of intravenous recombinant tissue plasminogen activator in patients with acute ischemic stroke who take non-vitamin K antagonist oral anticoagulants before stroke. *Circulation*. 2017;135(1):1024-1035.
2. Seiffge DJ, Hooff RJ, Nolte CH, Béjot Y, Turc G, Ikenberg B, Berge E, Persike M, Dequatre-Ponchelle N, Strbian D, Pfeilschifter W, Zini A, Tveiten A, Næss H, Michel P, Sztajzel R, Luft A, Gensicke H, Traenka C, Hert L, Scheitz JF, De Marchis G1, Bonati LH1, Peters N, Charidimou A, Werring DJ, Palm F, Reinhard M, Niesen WD, Nagao T, Pezzini A, Caso V, Nederkoorn PJ, Kägi G,

	<p>von Hessling A, Padjen V, Cordonnier C, Erdur H, Lyrer PA, Brouns R, Steiner T, Tatlisumak T, Engelter ST; NOACISP Study Group*. Recanalization therapies in acute ischemic stroke patients: impact of prior treatment with novel oral anticoagulants on bleeding complications and outcome. <i>Circulation</i>. 2015;132(13):1261-1269.</p> <p>3. Shahjouei S, Tsivgoulis G, Bavarsad Shahripour R, Jones GM, Alexandrov AV, Zand R. Safety of intravenous thrombolysis among stroke patients taking new oral anticoagulants-case series and systematic review of reported cases. <i>J Stroke Cerebrovasc Dis</i>. 2015;24(12):2685-2693.</p> <p>4. Drouet L, Bal Dit Sollier C, Steiner T, Purruicker J. Measuring non-vitamin K antagonist oral anticoagulant levels: when is it appropriate and which methods should be used? <i>Int J Stroke</i> 2016;11(7):748-758.</p> <p>5. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, Haeusler KG, Oldgren J, Reinecke H, Roldan-Schilling V, Rowell N, Sinnaeve P, Collins R, Camm AJ, Heidbüchel H; ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. <i>Eur Heart J</i>. 2018;39(16):1330-1393.</p>
<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi in presenza di terapia con dabigatran, la</p>	<p>Diversamente dagli altri DOAC, il reversal di dabigatran con idarucizumab 5 g e.v. è già disponibile. Non sono però disponibili dati da trial randomizzati controllati che abbiano confrontato efficacia e sicurezza della trombolisi e.v. dopo</p>

<p>trombolisi con r-TPA e.v. subito dopo reversal con idarucizumab 5 g e.v., confrontata con la trombolisi con r-TPA e.v. in assenza di concomitante terapia anticoagulante orale, peggiora l'esito clinico?</p> <p><b>Raccomandazione 16</b></p> <p><b>Grado Debole a Favore</b></p> <p><b>Evidenza (3)</b></p> <p><b>Molto bassa ⊕</b></p> <p>In pazienti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi ed in terapia con dabigatran, la trombolisi con r-TPA e.v. è indicata subito dopo reversal con idarucizumab 5 g e.v.</p>	<p>reversal con idarucizumab rispetto a trombolisi non preceduta da reversal o a placebo.</p> <p>Una recente revisione sistematica della letteratura ha individuato 55 casi di ictus ischemico trattati con trombolisi e.v. dopo reversal di dabigatran con idarucizumab [1]. Il tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) prolungato (&gt; 35 s) è stato riscontrato nel 75% dei casi; nessuna correlazione è stata trovata tra un prolungamento dell'aPTT e concentrazioni di dabigatran. All'ingresso, 7 pazienti avevano un deficit lieve (NIHSS &lt;5), 34 un deficit moderato (NIHSS 5-15), 6 un deficit moderato/grave (NIHSS 16-20) e 7 un deficit grave (NIHSS &gt;20). Complessivamente, il 56.76% dei pazienti con mRS a 3 mesi disponibile presentava un valore 0-2, mentre 4 sono deceduti. La trasformazione emorragica era asintomatica in un paziente e sintomatica in 3 pazienti, di cui 2 sono deceduti.</p> <p>Tre successive serie di pazienti trattati con trombolisi e.v. dopo reversal di dabigatran con idarucizumab hanno riportato rispettivamente 3 emorragie cerebrali (due asintomatiche e una sintomatica) in 13 pazienti, 2 emorragie cerebrali fatali in 11 pazienti, 3 emorragie cerebrali (due asintomatiche e una fatale) in 10 pazienti e nessuna complicanza emorragica [2-5].</p> <p><b>Bibliografia</b></p> <p>1. Giannandrea D, Caponi C, Mengoni A, Romoli M, Marando C, Gallina A, Marsili E, Sacchini E, Mastrocola S,</p>
---	--



Padiglioni C, Mazzoli T, Cenciarelli S, Ricci S. Intravenous thrombolysis in stroke after dabigatran reversal with idarucizumab: case series and systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 Jul 21. pii: jnnp-2018-318658

2. Šaňák D, Jakubiček S, Černík D, Herzig R, Kunáš Z, Mikulík R, Ostrý S, Reif M, Rohan V, Tomek A, Veverka T. Intravenous Thrombolysis in Patients with Acute Ischemic Stroke after a Reversal of Dabigatran Anticoagulation with Idarucizumab: A Real-World Clinical Experience. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018;27(9):2479-2483.

3. Pretnar Oblak J, Sabovic M, Frol S. Intravenous Thrombolysis After Idarucizumab Application in Acute Stroke Patients-A Potentially Increased Sensitivity of Thrombi to Lysis? *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019;28(3):768-773.

4. Fang CW, Tsai YT, Chou PC, Chen HM, Lu CM, Tsao CR, Chen CL, Sun MC, Shih YS, Hsieh CY, Chen LA, Chen PL, Yeh JT, Li YH. Intravenous Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke After Idarucizumab Reversal of Dabigatran Effect: Analysis of the Cases From Taiwan. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019;28(3):815-820.

5. Kermer P, Eschenfelder CC, Diener HC et al. Antagonizing dabigatran by idarucizumab in cases of ischemic stroke or intracranial hemorrhage in Germany—Updated series of 120 cases. *Int J Stroke*. 2020 Jan 19:1747493019895654

<p><b>Sintesi 10</b></p> <p>La letteratura disponibile evidenzia che in pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi in terapia con eparina a basso peso molecolare (EBPM) a dosaggi profilattici e terapeutici, il trattamento con r-TPA e.v. aumenta il rischio di emorragia cerebrale sintomatica e di esito sfavorevole a causa delle frequenti gravi comorbidità associate. Tuttavia non sono disponibili dati sufficienti per valutare se tempi di somministrazione e dosaggi diversi comportino sempre lo stesso aumento di rischio.</p>	<p>In uno studio multicentrico prospettico su 1482 pazienti trattati con trombolisi e.v., 21 (1.4%) soggetti erano in trattamento con eparina a basso peso molecolare (EBPM) prima dell'ictus, dei quali 5 a dosi terapeutiche (<math>\geq 60\text{mg} \times 2</math>) per trombosi venosa profonda o embolia polmonare o profilassi di embolia sistemica, e 16 a bassa dose (40 mg die) per la prevenzione della trombosi venosa profonda. In un paziente l'intervallo di tempo fra l'ultima dose di EBPM e la somministrazione di alteplase era <math>&lt; 6</math> ore, in 2 casi era <math>&lt; 12</math> ore e in 18 casi <math>&lt; 24</math> ore. Rispetto ai pazienti non trattati precedentemente con terapia anticoagulante, i pazienti trattati con EBPM hanno presentato un rischio più elevato di emorragia secondaria sintomatica (OR: 8.42; 95% CI: 2.20-32.23; <math>p=0.002</math>) e di mortalità (OR: 5.3, 95% CI: 1.8-15.5; <math>p=0.002</math>), con una minor probabilità di esito clinico favorevole (OR: 0.3; 95% CI: 0.1-0.97; <math>p=0.043</math>)<sup>1</sup></p> <p>È stata condotta successivamente un'analisi più ampia utilizzando i dati del SITS-ISTR che ha individuato 863 pazienti in terapia con eparina a dosaggi di profilassi per la trombosi venosa al momento della trombolisi [2]. L'eparina a dose di profilassi è risultata associata ad un aumentato rischio di emorragia cerebrale sintomatica (OR: 1.41, 95% CI: 1.10-1.80 secondo la definizione ECASS II; OR: 1.29, 95% CI: 1.03-1.62 secondo la definizione NINDS). Tuttavia non sono disponibili dati relativi alla dose di EBPM e all'intervallo intercorso tra l'inizio della trombolisi e l'ultima somministrazione di EBPM.<sup>2</sup></p>
---	--

Un recente studio ha individuato nel registro SITS-ISTR 1411 pazienti in terapia con EBPM a dosaggi di profilassi che hanno ricevuto il trattamento con trombolisi e.v. per ictus ischemico. I pazienti erano più anziani, avevano un ictus più severo e una maggior disabilità pre-ictus, e presentavano più spesso comorbidità concomitanti. Gli OR aggiustati per emorragia cerebrale sintomatica secondo definizione SITS-MOST (1.14, 95% CI 0.54-2.43), ECASS (0.78, 95% CI 0.44-1.36) e NINDS (0.94, 95% CI 0.63-1.40) non erano differenti tra il gruppo di pazienti in terapia con EBPM e quelli non in terapia con EBPM. Tuttavia, il gruppo di pazienti in terapia con EBPM presentava OR aggiustati significativamente più elevati per mortalità a 3 mesi (1.89, 95% CI 1.43-2.50) e dipendenza funzionale (1.35, 95% CI 1.01-1.81). Dopo matching con propensity score per le caratteristiche basali, il tasso di mortalità a 3 mesi rimaneva significativamente più elevato nel gruppo di pazienti in terapia con EBPM (30.7% vs 22.7%,  $p=0.022$ ).<sup>3</sup>

#### **Bibliografia**

1. Matute MC, Masjuan J, Egado JA, Fuentes B, Simal P, Díaz-Otero F, Reig G, Díez-Tejedor E, Gil-Núñez A, Vivancos J, Alonso de Leciana M. Safety and outcomes following thrombolytic treatment in stroke patients who had received prior treatment with Anticoagulants. *Cerebrovasc Dis* 2012;33(3):231-239.

	<p>2. Mundiyanapurath S, Hees K, Ahmed N, Wahlgren N, Uhlmann L, Kieser M, Ringleb PA, Hacke W, Nagel S. Predictors of symptomatic intracranial haemorrhage in off-label thrombolysis: an analysis of the Safe Implementation of Treatments in Stroke registry. Eur J Neurol. 2018;25(2):340-e11.</p> <p>3. Cooray C, Mazya M, Mikulik R, Jurak L, Brozman M, Ringleb P, Dixit A, Toni D, Ahmed N. Safety and Outcome of Intravenous Thrombolysis in Stroke Patients on Prophylactic Doses of Low Molecular Weight Heparins at Stroke Onset. Stroke. 2019;50(5):1149-1155</p>
<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, la trombolisi con r-TPA e.v. in presenza di concomitante terapia antiaggregante, confrontata con la trombolisi con r-TPA e.v. in assenza di concomitante terapia antiaggregante, peggiora l'esito clinico?</p> <p><b>Raccomandazione 17</b></p> <p><b>Grado Forte a Favore</b></p> <p><b>Evidenza (2++)</b></p> <p><b>Moderata ⊕⊕⊕</b></p>	<p>Una recente meta-analisi di studi di coorte ha focalizzato l'attenzione sul rischio di emorragia cerebrale sintomatica e di mortalità e sull'esito clinico di pazienti sottoposti a trombolisi i.v. con e senza pre-trattamento antiaggregante. In particolare, la meta-analisi è stata condotta includendo 143260 pazienti reclutati in 31 studi, di cui 49353 (34%) in terapia antiaggregante [1]. Tra gli studi inclusi, quattro studi erano stati condotti in Asia, 10 in Europa, 3 negli Stati Uniti e il resto in più Paesi. Dopo aggiustamento per i potenziali fattori di confondimento, il pre-trattamento con antiaggregante non era associato a maggior rischio di emorragia cerebrale sintomatica (OR: 1.06, 95% CI: 0.98-1.15) e mortalità (OR: 1.00, 95% CI: 0.93-1.08) e non influenzava negativamente l'outcome favorevole (mRS 0-2) a 3 mesi (OR: 1.08, 95% CI: 0.98-1.18). Peraltro, dopo aggiustamento per i potenziali fattori di confondimento, il</p>

<p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, la trombolisi con r-TPA e.v. è raccomandata in presenza di concomitante terapia antiaggregante.</p>	<p>rischio di emorragia cerebrale sintomatica dopo trombolisi era più alto nei pazienti asiatici che in quelli europei (OR: 2.12, 95% CI: 1.44-3.10 vs OR: 1.65, 95% CI: 1.21-2.26). In uno studio di sottogruppo del trial ENCHANTED focalizzato sui pazienti in terapia antiaggregante [2], dopo aggiustamento per le caratteristiche basali e per variabili di trattamento durante la prima settimana, non è stata evidenziata alcuna differenza di esito clinico fra i pazienti con e senza pregressa terapia antiaggregante né all'analisi dicotomica della mRS (mRS 2-6 aOR: 1.01, IC 95%: 0.81-1.26, p=0.953; mRS 3-6 aOR: 0.95, IC 95%: 0.75-1.20; p=0.662), né a quella ordinale (mRS shift OR: 1.03, IC 95%: 0.87-1.21, p=0.770). I pazienti trombolisati con qualunque dose di r-TPA ed in pregressa terapia antiaggregante presentavano, rispetto ai pazienti non in terapia antiaggregante, un rischio significativamente maggiore di emorragia intracerebrale sintomatica secondo la definizione ECASS 3 (OR: 1.82; IC 95%: 1.05-3.17; p=0.034) e un trend per un maggior rischio di emorragia intracerebrale sintomatica secondo la definizione SITS-MOST (OR: 1.82; IC 95%: 1.00-3.30, p=0.051), dopo analisi corrette per le più frequenti variabili di confondimento.</p>
<p><b>Sintesi 11</b></p> <p>La sotto-analisi dello studio ENCHANTED non ha dimostrato un miglior rapporto rischio / beneficio della dose ridotta di r-TPA e.v. rispetto alla dose standard in pazienti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi ed in terapia antiaggregante.</p>	<p>I pazienti in terapia antiaggregante trattati con la dose minore di r-TPA e.v. presentavano, rispetto ai pazienti trattati con dose standard, un significativo miglioramento dell'esito clinico (mRS shift OR: 0.76; IC 95%: 0.59-0.98) e un trend per una maggior riduzione di morte e invalidità (mRS 2-6</p>

OR: 0.84, IC 95%: 0.62-1.12  $p = 0.053$ ) e di morte e grave disabilità (mRS 3-6 OR: 0.80; IC 95%: 0.60-1.08;  $p = 0.065$ ); tuttavia, gli ORs riportati provenivano da analisi non aggiustate e gli ORs corretti per le potenziali variabili di confondimento non sono stati riportati. Invece, non è stata riportata nessuna riduzione significativa della sICH secondo le varie definizioni (SITS-MOST OR: 0.38, IC 95%: 0.14-1.02; NINDS OR: 0.63, IC 95%: 0.37-1.06; ECASS 2 OR: 0.49, IC 95%: 0.25-0.95; ECASS 3 OR: 0.47, IC 95%: 0.20-1.14; IST 3 OR: 0.67, IC 95: 0.31-1.45).

Infine, non è stata eseguita nessuna analisi di sottogruppo distinguendo la singola antiaggregazione dalla doppia antiaggregazione.

### **Bibliografia**

1. Sun C, Song B, Jiang C, Zou JJ. Effect of antiplatelet pretreatment on safety and efficacy outcomes in acute ischemic stroke patients after intravenous thrombolysis: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Neurother.* 2019 Apr;19(4):349-358
2. Robinson TG, Wang X, Arima H, Bath PM, Billot L, Broderick JP, Demchuk AM, Donnan GA, Kim JS, Lavados PM, Lee TH, Lindley RI, Martins SCO, Olavarria VV, Pandian JD, Parsons MW, Pontes-Neto OM, Ricci S, Sato S, Sharma VK, Nguyen TH, Wang JG, Woodward M, Chalmers J, Anderson CS; ENCHANTED Investigators. Low- Versus Standard-Dose Alteplase in Patients on Prior

	<p>Antiplatelet Therapy: The ENCHANTED Trial (Enhanced Control of Hypertension and Thrombolysis Stroke Study). Stroke. 2017;48(7):1877-1883.</p>
<p><b>Sintesi 12</b></p> <p>La letteratura disponibile evidenzia che, pur essendo un fattore associato ad un più elevato rischio di sanguinamento intra-cranico, la doppia terapia antiaggregante non è motivo di esclusione dal trattamento con r-tPA e.v. in pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi. La sotto-analisi dello studio ENCHANTED non è in grado di dimostrare un miglior rapporto rischio/ beneficio della dose ridotta di r-TPA e.v. rispetto alla dose standard in pazienti in doppia terapia antiaggregante.</p>	<p>Un'analisi per agenti antiplastrinici condotta in una recente meta-analisi su pazienti sottoposti a trombolisi i.v. con e senza pre-trattamento antiaggregante, ha evidenziato un maggior rischio di emorragia cerebrale sintomatica nei pazienti in doppia terapia antiaggregante con aspirina e clopidogrel (OR: 1.53, 95% CI: 1.20-1.87) [1].</p> <p>Tuttavia, due studi recenti hanno mostrato che i tassi di emorragia cerebrale sintomatica, mortalità ed esito clinico favorevole dopo trombolisi e.v. nei pazienti in doppia terapia antiaggregante erano paragonabili a quelli dei pazienti che non assumevano una terapia antiplastrinica [2,3].</p> <p>In particolare, il primo studio ha comparato due gruppi di 1043 pazienti in doppia terapia antiaggregante e senza terapia antiaggregante, bilanciati per tutte le caratteristiche basali disponibili mediante propensity score, evidenziando che i tassi di emorragia cerebrale sintomatica, (2.9% vs 1.5% secondo la definizione SITS-MOST, 5.2% vs 4.4% secondo la definizione ECASS II, 7.7% vs 6.6% secondo la definizione NINDS), mortalità (17.9% vs 16.6%), esito clinico favorevole (mRS 0-2) (45.6% vs 46.0%) e indipendenza funzionale (mRS 0-1) (59.2% vs 60.7%) a 3 mesi dopo trombolisi erano paragonabili nei due gruppi [2].</p>

Il secondo studio condotto su 790 pazienti ha riportato che il pre-trattamento con doppia terapia antiaggregante era associato con una maggior probabilità di emorragia cerebrale asintomatica (OR: 3.53, 95% CI: 1.47-8.47; p=0.005), ma anche con una probabilità più elevata di esito clinico favorevole (mRS 0-2) a 3 mesi (OR: 2.41, 95% CI: 1.06-5.46; p=0.035) [3].

Nonostante la doppia terapia antiaggregante non sia riportata come controindicazione nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'associazione di ASA e Clopidogrel rappresenta un predittore di sICH nei pazienti sottoposti a trombolisi [4]. Tuttavia le analisi dell'ENCHANTED non sono in grado di fornire informazioni sulla relazione fra tipo, dose, combinazione dell'antiaggregante ed eventi avversi [5].

#### **Bibliografia**

1. Sun C, Song B, Jiang C, Zou JJ. Effect of antiplatelet pretreatment on safety and efficacy outcomes in acute ischemic stroke patients after intravenous thrombolysis: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Neurother.* 2019 Feb 26. doi: 10.1080/14737175.2019.1587295.
2. Tsivgoulis G, Katsanos AH, Mavridis D, Gdovinova Z, Karliński M, Macleod MJ, Strbian D, Ahmed N. Intravenous Thrombolysis for Ischemic Stroke Patients on Dual Antiplatelets. *Ann Neurol.* 2018;84(1):89-97.



	<p>3. Tsivgoulis G, Goyal N, Kerro A, Katsanos AH, Krishnan R, Malhotra K, Pandhi A, Duden P, Deep A, Shahripour RB, Bryndziar T, Nearing K, Chulpayev B, Chang J, Zand R, Alexandrov AW, Alexandrov AV. Dual antiplatelet therapy pretreatment in IV thrombolysis for acute ischemic stroke. <i>Neurology</i>. 2018;91(11):e1067-e1076.</p> <p>4. Cappellari M, Turcato G, Forlivesi S, Zivelonghi C, Bovi P, Bonetti B, Toni D. STARTING-SICH Nomogram to Predict Symptomatic Intracerebral Hemorrhage After Intravenous Thrombolysis for Stroke. <i>Stroke</i>. 2018;49:397-404.</p> <p>5. Robinson TG, Wang X, Arima H, Bath PM, Billot L, Broderick JP, Demchuk AM, Donnan GA, Kim JS, Lavados PM, Lee TH, Lindley RI, Martins SCO, Olavarria VV, Pandian JD, Parsons MW, Pontes-Neto OM, Ricci S, Sato S, Sharma VK, Nguyen TH, Wang JG, Woodward M, Chalmers J, Anderson CS; ENCHANTED Investigators. Low- Versus Standard-Dose Alteplase in Patients on Prior Antiplatelet Therapy: The ENCHANTED Trial (Enhanced Control of Hypertension and Thrombolysis Stroke Study). <i>Stroke</i>. 2017;48(7):1877-1883.</p>
<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, la trombolisi con r-TPA e.v. in presenza di concomitante neoplasia cerebrale benigna ed extra-assiale, confrontata con la trombolisi con</p>	<p>Non sono disponibili dati da trial randomizzati controllati.</p> <p>Il più grande database di pazienti ospedalizzati negli Stati Uniti (Nationwide Inpatient Sample) ha incluso 416 pazienti con tumore cerebrale (297 benigni e 119 maligni) trattati con trombolisi e.v. per ictus ischemico [1]. Lo studio non ha identificato differenze in termini di rischio di mortalità</p>

<p>r-TPA e.v. in assenza di concomitante neoplasia cerebrale benigna ed extra-assiale, peggiora l'esito clinico?</p> <p><b>Raccomandazione 18</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 entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi e concomitante neoplasia cerebrale benigna ed extra-assiale, il Gruppo di lavoro suggerisce il trattamento con r-TPA e.v.</p> <p><b>Sintesi 13</b></p> <p>I dati di letteratura indicano che il trattamento con r-TPA e.v in pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi e concomitante tumore cerebrale maligno ed intra-assiale è fattibile, ma che vanno tenuti in considerazione fattori rilevanti, tra cui l'aspettativa di vita legata al tumore, il grado di autonomia prima dell'ictus, la prognosi in assenza del trattamento, il sostegno sociale e le preferenze dei pazienti e delle famiglie</p>	<p>intra-ospedaliera (aOR: 0.98, 95% CI: 0.77-1.26, p=0.918), ed emorragia cerebrale (aOR: 0.94, 95% CI: 0.62-1.44, p=0.801) dopo trombolisi e.v. tra pazienti con tumore cerebrale e pazienti senza tumore cerebrale (n=123667). Tuttavia, il tumore maligno rispetto all'assenza di tumore era predittore indipendente di mortalità intra-ospedaliera (ORa: 2.51, IC 95%: 1.66-3.79; p&lt;0.001) ed emorragia cerebrale (OR: 2.33; CI 95%: 1.49-3.65; p&lt;0.001); mentre il tumore intra-parenchimale rispetto al tumore extra-parenchimale era predittore indipendente di mortalità intra-ospedaliera (ORa: 2.51, IC 95%: 1.20-5.23; p=0.014), ma non di emorragia cerebrale (OR: 2.07; CI 95%: 0.69-3.19; p=NS).</p> <p>Una serie di 19 pazienti con meningioma e 2 pazienti con glioblastoma trattati con trombolisi e.v. sono stati confrontati con 34 pazienti senza tumore trattati con trombolisi e.v. [2]. Un'emorragia cerebrale sintomatica è stata riscontrata in un paziente (50%) con tumore maligno e in 5 (14.7%) pazienti senza tumore. Una serie di 13 pazienti con meningioma, non hanno riportato alcun caso di emorragia cerebrale sintomatica dopo trombolisi e.v per ictus ischemico [3].</p> <p>Una revisione della letteratura ha individuato 12 casi con differenti tumori cerebrali trattati con la sola trombolisi e.v. [4]; un paziente con glioblastoma ha sviluppato un'emorragia cerebrale asintomatica dopo trombolisi.</p>
--	--

Isolati casi nel contesto di diverse casistiche relative alla trombolisi e.v. hanno suggerito la sicurezza della terapia trombolitica anche in presenza di altri tumori cerebrali benigni (neurinoma dell'acustico, colesteatoma, tumore paranasale) [5,6].

Per quanto riguarda il glioblastoma multiforme, sono riportati pochissimi casi di pazienti trattati con trombolisi e.v. [7,8]; un paziente ha presentato un'emorragia intratumorale dopo 20 giorni dalla somministrazione della trombolisi.

#### **Bibliografia**

1. Murthy SB, Moradiya Y, Shah S, Shastri A, Bershad EM, Suarez JI. In-hospital outcomes of thrombolysis for acute ischemic stroke in patients with primary brain tumors. *J Clin Neurosci.* 2015;22(3):474-8.
2. Schwarzbach CJ, Ebert A, Hennerici MG, Neumaier-Probst E, Platten M, Fatar M. Off-label use of IV t-PA in patients with intracranial neoplasm and cavernoma. *Ther Adv Neurol Disord.* 2018;11:1756285617753423.
3. Singh K, Mowla A, Mehla S, Ahmed MK, Shirani P, Zimmer WE, Sawyer RN, Kamal H, Crumlish A, Ching M. Safety of intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in patients with preexisting intracranial neoplasms: a case series. *Int J Stroke.* 2015;10(3):E29-30.

	<p>4. Etgen T, Steinich I, Gsottschneider L. Thrombolysis for ischemic stroke in patients with brain tumors. <i>J Stroke Cerebrovasc Dis.</i> 2014;23(2):361-6.</p> <p>5. Guillan M, Alonso-Canovas A, Garcia-Caldentey J, Sanchez-Gonzalez V, Hernandez-Medrano I, Defelipe-Mimbrera A, Matute MC, Alonso- Arias MA, Alonso de Leciñana M, Masjuan J. Off-label intravenous thrombolysis in acute stroke. <i>Eur J Neurol.</i> 2012;19(3):390-394.</p> <p>6. Neil W, Ovbiagele B. Intravenous thrombolysis in ischemic stroke patients with intracranial neoplasms: two cases and a literature review. <i>Case Rep Med.</i> 2011;2011:503758.</p> <p>7. Garcia AM, Egido JA, Garcia ME, Simal P. Thrombolysis for ischaemic stroke and glioblastoma multiforme: a case report. <i>BMJ Case Rep.</i> 2009;2009. pii: bcr06.2008.0268.</p> <p>8. Grimm SA, DeAngelis LM. Intratumoral hemorrhage after thrombolysis in a patient with glioblastoma multiforme. <i>Neurology.</i> 2007;69(9):936.</p>
<p><b>Sintesi 14</b></p> <p>Non sono disponibili dati sufficienti per valutare la sicurezza e l'efficacia del trattamento con r-TPA e.v. in pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi sottoposti ad intervento neurochirurgico cranico o midollare negli ultimi 3 mesi.</p>	<p>I pazienti sottoposti ad intervento neurochirurgico cranico o midollare negli ultimi 3 mesi sono stati esclusi dai trial. Analogamente ai pazienti sottoposti ad intervento chirurgico in sede diversa da quella cranica e midollare, il tipo dell'intervento e l'intervallo temporale intercorso tra l'intervento e l'esordio dell'ictus dovrebbero essere considerati prima di effettuare la trombolisi e.v. Sebbene la letteratura non offra prove definitive per sostenere una</p>

	raccomandazione, la soglia di prudenza dovrebbe essere ancora più alta in pazienti neurochirurgici rispetto agli altri pazienti chirurgici.
<p><b>Sintesi 15</b></p> <p>Non sono disponibili dati sufficienti per valutare la sicurezza e l'efficacia del trattamento con r-TPA e.v. in pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi e trauma cranico grave negli ultimi 3 mesi.</p>	<p>I pazienti con un trauma cranico negli ultimi 3 mesi sono stati esclusi dai trial. I dati disponibili sull'uso della trombolisi e.v. dopo trauma cranico grave sono estremamente limitati [1-3]. Oltre al potenziale rischio di sanguinamento di eventuali focolai contusivi post-traumatici è da considerare anche l'eventualità di un infarto post-traumatico, definito come un ictus ischemico in un territorio arterioso, che si può verificare nel 2-10% dei pazienti dopo trauma cranico grave [4,5]. I meccanismi di questi infarti sono secondari all'effetto massa legato all'edema cerebrale post-traumatico con compressione delle arterie intracraniche.</p> <p><b>Bibliografia</b></p> <p>1. Breuer L, Blinzler C, Huttner HB, Kiphuth IC, Schwab S, Köhrmann M. Off-label thrombolysis for acute ischemic stroke: rate, clinical outcome and safety are influenced by the definition of "minor stroke." <i>Cerebrovasc Dis.</i> 2011;32(2):177-185.</p> <p>2. Guillan M, Alonso-Canovas A, Garcia-Caldentey J, Sanchez-Gonzalez V, Hernandez-Medrano I, Defelipe-Mimbrera A, Matute MC, Alonso-Arias MA, Alonso de Lecinana M, Masjuan J. Off-label intravenous thrombolysis in acute stroke. <i>Eur J Neurol.</i> 2012;19(3):390-394.</p>

	<p>3. Aleu A, Mellado P, Lichy C, Kohrmann M, Schellinger PD. Hemorrhagic complications after off-label thrombolysis for ischemic stroke. Stroke.2007;38(2):417-422.</p> <p>4. Ham HY, Lee JK, Jang JW, Seo BR, Kim JH, Choi JW. Post-traumatic cerebral infarction: outcome after decompressive hemicraniectomy for the treatment of traumatic brain injury. J Korean Neurosurg Soc. 2011;50(4):370-376.</p> <p>5. Tawil I, Stein DM, Mirvis SE, Scalea TM. Posttraumatic cerebral infarction: incidence, outcome, and risk factors. J Trauma. 2008;64(4):849-853.</p>
<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, la trombolisi con r-TPA e.v. in presenza di concomitante aneurisma intracranico non rotto noto o incidentale di piccole o medie dimensioni (diametro &lt; 15 mm), confrontata con la trombolisi con r-TPA e.v. in assenza di concomitante aneurisma intracranico, peggiora l'esito clinico?</p> <p><b>Raccomandazione 19</b></p> <p><b>Grado GPP</b></p> <p><b>Evidenza (4)</b></p>	<p>Non sono disponibili dati da trial randomizzati controllati e i dati sulla sicurezza della trombolisi e.v. in pazienti con aneurisma intracranico non rotto derivano da serie di casi clinici.</p> <p>La più grande serie di casi comprendeva 42 soggetti, arruolati prospetticamente in uno studio multicentrico, portatori complessivamente di 48 aneurismi intracranici di 2-15 mm di diametro [1]. Il tasso di emorragia cerebrale sintomatica era del 2.4% (95% CI: 0-12.6); il singolo caso di emorragia cerebrale sintomatica riportata nello studio non era causato da una rottura aneurismatica. Gli stessi autori hanno condotto una meta-analisi includendo 5 serie di casi: il rischio di emorragia cerebrale non differiva tra 97 pazienti con aneurisma e 916 pazienti senza aneurisma (risk ratio: 1.60, 95% CI: 0.54-4.77; p=0.40). Peraltro nei pazienti con</p>

<p><b>Molto bassa ⊕</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi e concomitante aneurisma intracranico non rotto noto o incidentale di piccole o medie dimensioni (diametro &lt; 15 mm) il Gruppo di lavoro suggerisce il trattamento con r-TPA e.v..</p>	<p>aneurismi, l'emorragia secondaria a trombolisi non è mai stata conseguenza della rottura di un aneurisma [1].</p> <p>Una successiva serie non ha riportato nessun caso di emorragia cerebrale sintomatica dopo trombolisi ev in 23 pazienti con aneurisma non rotto di 2-10 mm di diametro [2]. Un'altra serie ha riportato 2 emorragie cerebrali in 11 pazienti con aneurisma non rotto trattati con trombolisi, ma non sintomatiche e non legate alla presenza dell'aneurisma [3].</p> <p>Va comunque ricordato che In letteratura vanno segnalati tre casi clinici di pazienti che sono andati incontro a rottura di aneurismi in corso di trombolisi [4,5,6].</p> <p>Non sono invece disponibili casi di pazienti sottoposti a trombolisi in presenza di aneurisma intracranico di grosse dimensioni (&gt;15 mm).</p> <p><b>Bibliografia</b></p> <p>1. Goyal N, Tsivgoulis G, Zand R, Sharma VK, Barlinn K, Male S, Katsanos AH, Bodechtel U, Iftikhar S, Arthur A, Eljovich L, Alexandrov AW, Alexandrov AV. Systemic thrombolysis in acute ischemic stroke patients with unruptured intracranial aneurysms. <i>Neurology</i>. 2015;85(17):1452-8.</p> <p>2. Mowla A, Singh K, Mehla S, Ahmed MK, Shirani P, Kamal H, Krishna C, Sawyer RN Jr, Ching M, Siddiqui AH, Levy EI, Snyder KV, Crumlish A, Hopkins LN. Is acute reperfusion therapy safe in acute ischemic stroke patients</p>
---	--

who harbor unruptured intracranial aneurysm? *Int J Stroke*. 2015;10 Suppl A100:113-8.

3. Chiu WT, Hong CT, Chi NF, Hu CJ, Hu HH, Chan L. The risk of intravenous thrombolysis-induced intracranial hemorrhage in Taiwanese patients with unruptured intracranial aneurysm. *PLoS One*. 2017;12(6):e0180021.

4. Rammos SK, Neils DM, Fraser K, Klopfenstein JD. Anterior communicating artery aneurysm rupture after intravenous thrombolysis for acute middle cerebral artery thromboembolism: case report. *Neurosurgery* 2012;70:e1603-e1607.

5. Zaldivar-Jolissaint JF, Messerer M, Bervini D, Mosimann PJ, Levivier M, Daniel RT. Rupture of a concealed aneurysm after intravenous thrombolysis of a thrombus in the parent middle cerebral artery. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015;24:e63-e65.

6. Haji F, van Adel B, Avery M, Megyesi J, Young GB. Intracranial aneurysm rupture following intravenous thrombolysis for stroke. *Can J Neurol Sci* 2014;41:95-98.



<p><b>Sintesi 16</b></p> <p>La letteratura disponibile evidenzia che il trattamento con r-TPA e.v. in pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi e concomitante angioma cavernoso noto o incidentale non sembra aumentare il rischio di emorragia cerebrale sintomatica.</p>	<p>I dati sulla sicurezza della trombolisi e.v. sono molto limitati in pazienti con malformazioni vascolari intracraniche note o incidentali.</p> <p>Due serie di casi includevano rispettivamente 9 e 13 soggetti con angiomi cavernosi [1,2]; complessivamente un solo paziente presentava un'emorragia cerebrale sintomatica dopo trombolisi e.v.</p> <p>In letteratura sono riportati isolati casi di pazienti con ictus ischemico sottoposti a trombolisi in presenza di malformazioni artero-venose, fistole durali o telangiectasie capillari [3-5].</p>
<p><b>Sintesi 17</b></p> <p>Non sono disponibili dati sufficienti per valutare la sicurezza e l'efficacia del trattamento con r-TPA e.v. in pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi e concomitante malformazione artero-venosa, fistola durale o telangiectasia capillare.</p>	<p><b>Bibliografia</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Erdur H, Scheitz JF, Tütüncü S, Fiebach JB, Endres M, Werring DJ, Nolte CH. Safety of thrombolysis in patients with acute ischemic stroke and cerebral cavernous malformations. <i>Stroke</i>. 2014;45(6):1846-8.</li> <li>2. Schwarzbach CJ, Ebert A, Hennerici MG, Neumaier-Probst E, Platten M, Fatar M. Off-label use of IV t-PA in patients with intracranial neoplasm and cavernoma. <i>Ther Adv Neurol Disord</i>. 2018 Feb 5;11:1756285617753423.</li> <li>3. Sumner CJ, Golden JA, Hemphill JC 3rd. Should thrombolysis be contraindicated in patients with cerebral arteriovenous malformations? <i>Crit Care Med</i>. 2002;30:2359-62.</li> <li>4. Katz BS, Flemming KD. Successful IV thrombolysis followed by mechanical thrombectomy in a patient with</li> </ol>

	<p>cerebral ischemia and a dural AV fistula. Am J Emerg Med 2013;31:637.</p> <p>5. Kane I, Pitt Ford A, Lawton K, Poitelea M, Gainsborough N. Ischaemic stroke in a 21-year-old with hereditary haemorrhagic telangiectasia. Pract Neurol. 2016;16(5):381-4</p>
<p><b>Sintesi 18</b></p> <p>Piccole serie cliniche di pazienti adulti con storia di pregressa emorragia cerebrale e con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi trattato con r-TPA e.v., non riportano un incremento del rischio di emorragia cerebrale sintomatica o di peggior esito clinico rispetto a pazienti trombolisati e senza pregressa emorragia cerebrale.</p>	<p>Poche sono le serie di pazienti con storia di emorragia cerebrale o subaracnoidea sottoposti a trombolisi e.v. per ictus ischemico.</p> <p>Meretoja et al. non hanno riportato complicanze emorragiche dopo trombolisi in un paziente con storia di emorragia cerebrale e due pazienti con storia di emorragia subaracnoidea [1].</p> <p>Lee et al. hanno individuato 73 pazienti con pregressa emorragia cerebrale (definita sulla base dell'anamnesi in 9 soggetti, sulla base della RMN in 61, sulla base dell'anamnesi e della RMN in 3) su 1495 pazienti trattati con trombolisi [2]. L'analisi multivariata ha mostrato che la precedente emorragia cerebrale non aumentava significativamente i tassi di emorragia cerebrale sintomatica (OR: 1.08, 95% CI: 0.39-2.96) e mortalità (OR: 1.40, 95%</p>

CI: 0.70-2.81) e non modificava il tasso di esito favorevole (mRS score 0-2, OR: 0.85, 95% CI: 0.58-1.51).

Uno studio ha valutato retrospettivamente le immagini delle RMN eseguite entro 24 ore dopo la trombolisi in 640 pazienti ed ha individuato, sulla base delle sequenze GRE-T2, 27 pazienti con pregressa emorragia cerebrale intraparenchimale (11 macrosanguinamenti e 16 microsanguinamenti) [3]. Solo un paziente (3.7%) con pregressa emorragia cerebrale ha sviluppato un'emorragia cerebrale sintomatica dopo trombolisi rispetto a 25 (4.1%) pazienti senza pregressa emorragia cerebrale.

Un altro studio non ha riportato complicanze emorragiche dopo trombolisi in 7 pazienti con storia di emorragia cerebrale [4].

Un ultimo studio ha individuato 12 pazienti con storia di emorragia cerebrale su 805 pazienti trattati con trombolisi e 64 pazienti con storia di emorragia cerebrale su 889 pazienti non trattati con trombolisi [5]. Il tasso di emorragia cerebrale sintomatica dopo trombolisi e.v. risultava significativamente più elevato in pazienti con storia di emorragia cerebrale rispetto ai pazienti senza storia di emorragia cerebrale (8.3% vs 4.3%,  $p=0.039$ ), mentre i tassi di mortalità (8.3% vs 6.5%,  $p=0.946$ ) e il punteggio mRS (41.7% vs 43.6%,  $p=0.530$ ) a 90 giorni non differivano tra i due gruppi. Tra i pazienti con storia di emorragia cerebrale, il punteggio mRS a 90 giorni era significativamente a vantaggio dei pazienti trattati con trombolisi rispetto ai

pazienti non trattati (41.7% vs 23.4%,  $p=0.029$ ), mentre i tassi di emorragia cerebrale sintomatica (8.3% vs 4.6%,  $p=0.610$ ) e mortalità (8.3% vs 9.4%,  $p=0.227$ ) non differivano tra i due gruppi.

### **Bibliografia**

1. Meretoja A, Putaala J, Tatlisumak T, Atula S, Artto V, Curtze S, Häppölä O, Lindsberg PJ, Mustanoja S, Piironen K, Pitkäniemi J, Rantanen K, Sairanen T, Salonen O, Silvennoinen H, Soenne L, Strbian D, Tiainen M, Kaste M. Off-label thrombolysis is not associated with poor outcome in patients with stroke. *Stroke* 2010;41(7):1450-8.
2. Lee SH, Kim BJ, Han MK, Park TH, Lee KB, Lee BC, Yu KH, Oh MS, Cha JK, Kim DH, Nah HW, Lee J, Lee SJ, Ko Y, Kim JG, Park JM, Kang K, Cho YJ, Hong KS, Choi JC, Kim JT, Choi K, Kim DE, Ryu WS, Kim WJ, Shin DI, Yeo M, Lee J, Lee JS, Gorelick PB, Bae HJ. Should we exclude acute stroke patients with previous intracerebral hemorrhage from receiving intravenous thrombolysis? *Int J Stroke*. 2016;11(7):783-90.
3. AbdelRazek MA, Mowla A, Hojnacki D, Zimmer W, Elsadek R, Abdelhamid N, Elsadek L, Farooq S, Kamal H, Crumlish A, Shirani P, Ching M, Sawyer R. Prior Asymptomatic Parenchymal Hemorrhage Does Not Increase the Risk for Intracranial Hemorrhage after Intravenous Thrombolysis. *Cerebrovasc Dis*. 2015;40(5-6):201-4.

	<p>4. Zand R, Tsivgoulis G, Sadighi A, Singh M, McCormack M, Shahjouei S, Goyal N, Noorbakhsh-Sabet N, Alexandrov AW, Alexandrov AV. Safety of Intravenous Thrombolysis in Chronic Intracranial Hemorrhage: A Five-Year Multicenter Study. <i>J Stroke Cerebrovasc Dis.</i> 2018;27(3):620-624.</p> <p>5. Zhao GJ, Wang ZR, Lin FZ, Cui YS, Xu SL. The safety and efficacy of tPA intravenous thrombolysis for treating acute ischemic stroke patients with a history of cerebral hemorrhage. <i>Braz J Med Biol Res.</i> 2019;52(2):e7739.</p>
<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, la trombolisi con r-TPA e.v. in presenza di storia di emorragia cerebrale da probabile o possibile angiopatia amiloide cerebrale, confrontata con la trombolisi con r-TPA e.v. in assenza di storia di emorragia cerebrale da probabile o possibile angiopatia amiloide cerebrale, peggiora l'esito clinico?</p> <p><b>Raccomandazione 20</b></p> <p><b>Grado GPP</b></p> <p><b>Evidenza (4)</b></p> <p><b>Molto bassa ⊕</b></p>	<p>Non sono disponibili dati da trial randomizzati controllati.</p> <p>Il riscontro di microsanguinamenti cerebrali (MSC) è certamente prevalente in pazienti con pregressa emorragia cerebrale e soprattutto in pazienti con emorragia cerebrale ricorrente, ma può essere variabilmente presente anche in altre condizioni (età &gt;80 anni, mild cognitive impairment, malattia di Alzheimer, insufficienza renale cronica, o pregresso trauma cranico) che non necessariamente sono associate a più elevato rischio di emorragia cerebrale [1].</p> <p>Inoltre, la capacità di individuazione dei MSC varia in base alle sequenze di RMN (la SWI è superiore rispetto alla T2-GRE) e aumenta all'aumentare del campo magnetico e della risoluzione spaziale [2]. Il riscontro di un elevato carico di MSC rappresenta comunque una condizione rara. Pertanto, la ricerca di MSC alla RMN (sequenze GRE o SWI) basale non è giustificabile prima della trombolisi in pazienti senza storia di emorragia cerebrale.</p>

<p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi e storia di emorragia cerebrale da possibile o probabile angiopatia amiloide cerebrale, il Gruppo di lavoro suggerisce di escludere il trattamento con r-TPA e.v.</p> <p><b>Sintesi 19</b></p> <p>La letteratura mostra che la presenza e il carico di microsanguinamenti cerebrali (MSC) alla RM basale sono correlati con un aumentato rischio di emorragia cerebrale parenchimale dopo trattamento con r-TPA e.v. in pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi. Tuttavia, il riscontro di MSC è prevalente in pazienti con pregressa emorragia cerebrale in particolare se ricorrente, ma può essere variabilmente presente anche in altre condizioni (età &gt;80 anni, deficit cognitivo lieve, malattia di Alzheimer, insufficienza renale cronica, pregresso trauma cranico) non necessariamente associate ad un più elevato rischio di emorragia cerebrale. Inoltre, la capacità di individuazione dei MSC dipende dal diverso potere di alcuni parametri di RM. Il riscontro di un elevato carico di MSC</p>	<p>Risulta indicata invece la ricerca di MSC e altri marcatori di RMN, come la siderosi superficiale corticale nelle sequenze GRE o SWI, in pazienti di età superiore ai 55 anni con pregressa emorragia cerebrale spontanea in sede atipica (lobare o cerebellare) e soprattutto in pazienti con emorragie cerebrali ricorrenti, in relazione alla forte associazione di questi marcatori radiologici con l'angiopatia amiloide cerebrale (come suggerito anche dai criteri diagnostici di Boston modificati) [3].</p> <p>Nonostante non siano disponibili RCT per valutare la sicurezza ed efficacia della trombolisi e.v. sulla base dell'identificazione dei MSC alla RMN basale, recenti meta-analisi hanno mostrato che la presenza e soprattutto il carico di MSC alla RMN basale aumentano il rischio di emorragia cerebrale dopo trombolisi e.v [4-8].</p> <p>In particolare, una meta-analisi condotta su 11 studi per un totale di 2702 pazienti ha confermato che la prevalenza cumulativa di MSC al basale era del 24% [6]. La presenza di MSC non era significativamente associata ad un rischio più elevato di emorragia cerebrale sintomatica (OR: 1.74, 95% CI: 0.91-3.33; <math>I^2 = 44.5\%</math>). Tuttavia, la presenza di MSC era associata a maggiore rischio di ematoma parenchimale (OR: 2.14, 95% CI: 1.34-3.42; <math>I^2 = 11.0\%</math>), qualsiasi tipo di ICH (OR: 1.42, 95% CI: 1.04-1.95; <math>I^2 = 0.0\%</math>) e esito clinico sfavorevole (mRS 3-6) a 3 mesi (OR: 1.58, 95% CI: 1.08-2.31; <math>I^2 = 54.2\%</math>). Un'altra meta-analisi</p>
--	--

<p>rappresenta comunque una condizione rara. Pertanto, la letteratura indica che la ricerca di MSC alla RM basale prima del trattamento con r-TPA e.v. non è ragionevole in pazienti senza storia di emorragia cerebrale, mentre è ragionevole in pazienti con pregressa emorragia cerebrale suggestiva di angiopatia amiloide cerebrale, per formulare l'eventuale diagnosi di possibilità o probabilità di malattia, in relazione alla tendenza di questa a sviluppare spontaneamente emorragie cerebrali ricorrenti.</p>	<p>condotta su 9 studi con un totale di 2479 pazienti trattati con trombolisi, ha mostrato che il rischio di emorragia cerebrale sintomatica era più alto nei pazienti con MSC al basale rispetto ai pazienti senza MSC (RR: 2.36, 95% CI: 1.21-4.61; p=0.01) [5]. Un rischio più elevato per emorragia cerebrale sintomatica è stato rilevato in pazienti con elevato carico di MSC (&gt; 10) rispetto ai pazienti con un carico di 0-10 MSC (RR: 12.10, 95% CI: 4.36-33.57; p&lt;0.001) o un carico di 1-10 MSC (RR: 7.01, 95% CI: 3.20-15.38; p&lt;0.001).</p> <p>Uno studio recente ha riportato che la comparsa di nuovi MSC in sede remota dopo trombolisi era presente in 16 su 396 (4.0%) pazienti e la distribuzione era strettamente lobare (81%), pattern tipicamente associato all'angiopatia amiloide cerebrale [9]. La pre-esistenza di MSC con distribuzione strettamente lobare era significativamente associata alla comparsa di nuovi MSC dopo trombolisi (p=0.014). Gli stessi autori hanno condotto una meta-analisi su 741 pazienti che ha mostrato che la frequenza cumulativa di nuovi MSC dopo trombolisi era del 4.4%. Un carico di MSC pre-esistenti più elevato era associato con la comparsa di nuovi MSC (OR: 3.6, 95% CI: 1.3-10.3) e la comparsa di nuovi MSC era associata ad un aumentato rischio di emorragia parenchimale in sede remota (OR: 28.8, 95% CI: 8.6-96.4).</p> <p>Un recente studio condotto su 2482 pazienti trattati con trombolisi ha riportato la comparsa di un ematoma</p>
---	---

parenchimale in sede remota in 63 (2.5%) pazienti, di cui il 74% in sede lobare, e un ematoma parenchimale nell'area infartuata in 168 (6.8%) [10]. La presenza di grave sofferenza della sostanza bianca cerebrale (marcatore radiologico della malattia dei piccoli vasi) era associata con la comparsa di un ematoma parenchimale in sede remota (OR: 6.79, 95% CI: 2.57-17.94), ma non con la comparsa di un ematoma parenchimale nell'area infartuata (OR: 1.45, 95% CI: 0.83-2.53).

Per quanto riguarda la siderosi superficiale corticale, uno studio condotto su 298 pazienti trattati con trombolisi e.v. ha individuato 3 pazienti con questo reperto radiologico, uno dei quali ha sviluppato un'emorragia cerebrale asintomatica [12].

### **Bibliografia**

1. Charidimou A, Werring DJ. Cerebral microbleeds: detection, mechanisms and clinical challenges. *Future Neurol.* 2011;6(5):587-611.
2. Greenberg SM, Vernooij MW, Cordonnier C, Viswanathan A, Al-Shahi Salman R, Warach S, Launer LJ, Van Buchem MA, Breteler MM; Microbleed Study Group. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation. *Lancet Neurol.* 2009;8(2):165-74.
3. Linn J, Halpin A, Demaerel P, Ruhland J, Giese AD, Dichgans M, van Buchem MA, Bruckmann H, Greenberg SM. Prevalence of superficial siderosis in patients with



cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 2010;74(17):1346-1350.

4. Charidimou A, Shoamanesh A; International META-MICROBLEEDS Initiative. Clinical relevance of microbleeds in acute stroke thrombolysis: comprehensive meta-analysis. *Neurology*. 2016;87(15):1534-1541.

5. Tsivgoulis G, Zand R, Katsanos AH, Turc G, Nolte CH, Jung S, Cordonnier C, Fiebach JB, Scheitz JF, Klinger-Gratz PP, Oppenheim C, Goyal N, Safouris A, Mattle HP, Alexandrov AW, Schellinger PD, Alexandrov AV. Risk of symptomatic intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis in patients with acute ischemic stroke and high cerebral microbleed burden: a meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2016;73(6):675-683.

6. Wang S, Lv Y, Zheng X, Qiu J, Chen HS. The impact of cerebral microbleeds on intracerebral hemorrhage and poor functional outcome of acute ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2017;264(7):1309-1319.

7. Charidimou A, Turc G, Oppenheim C, Yan S, Scheitz JF, Erdur H, Klinger-Gratz PP, El-Koussy M, Takahashi W, Moriya Y, Wilson D, Kidwell CS, Saver JL, Sallem A, Moulin S, Edjlali-Goujon M, Thijs V, Fox Z, Shoamanesh A, Albers GW, Mattle HP, Benavente OR, Jäger HR, Ambler G, Aoki J, Baron JC, Kimura K, Kakuda W, Takizawa S, Jung S, Nolte CH, Lou M, Cordonnier C, Werring DJ. Microbleeds, Cerebral Hemorrhage, and

	<p>Functional Outcome After Stroke Thrombolysis. <i>Stroke</i>. 2017;48(8):2084-2090.</p> <p>8. Yan J, Qiu J, Wu X, Ge Y, Wang J, Wang Y. Pretreatment cerebral microbleeds and symptomatic intracerebral hemorrhage post-thrombolysis: a systematic review and meta-analysis. <i>J Neurol</i>. 2018 Dec 12.</p> <p>9. Braemswig TB, Villringer K, Turc G, Erdur H, Fiebach JB, Audebert HJ, Endres M, Nolte CH, Scheitz JF. Predictors of new remote cerebral microbleeds after IV thrombolysis for ischemic stroke. <i>Neurology</i>. 2019;92(7):e630-e638.</p> <p>10. Curtze S, Putaala J, Sibolt G, Melkas S, Mustanoja S, Haapaniemi E, Sairanen T, Tiainen M, Tatlisumak T, Strbian D. Cerebral white matter lesions and post-thrombolytic remote parenchymal hemorrhage. <i>Ann Neurol</i>. 2016;80(4):593-9.</p> <p>11. Gattringer T, Eppinger S, Beitzke M, Wuensch G, Niederkorn K, Deutschmann H, Fazekas F, Enzinger C. Cortical Superficial Siderosis and Risk of Bleeding after Thrombolysis for Ischemic Stroke. <i>Cerebrovasc Dis</i>. 2015;40(3-4):191-7.</p>
<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulte in gravidanza con ictus ischemico acuto, l'utilizzo delle tecniche di diagnostica neuroradiologica per l'avvio al trattamento con r-TPA e.v., comparato col non</p>	<p>Per quanto riguarda la Tomografia Computerizzata (TC), il prodotto del concepimento è radiosensibile per tutto il periodo prenatale. In questo contesto, il rischio di danno dopo esposizione a radiazioni ionizzanti è maggiore durante la fase pre-impianto, l'organogenesi e il primo trimestre, minore nel secondo trimestre e minimo nel terzo trimestre</p>

<p>uso di tali tecniche, migliora l'esito clinico della paziente e del feto?</p> <p><b>Raccomandazione 21</b></p> <p><b>Grado GPP</b></p> <p><b>Evidenza (4)</b></p> <p><b>Molto bassa ⊕</b></p> <p>L'utilizzo delle tecniche di diagnostica neuroradiologica è giustificato e non procrastinabile nelle pazienti adulte in gravidanza con ictus ischemico acuto, in quanto l'ictus ischemico acuto è da considerare un caso di estrema necessità. Il Gruppo di lavoro suggerisce che TC e RM ed i relativi mezzi di contrasto, rispettivamente iodato e paramagnetico, possono essere utilizzati nelle diverse finestre terapeutiche per trombolisi endovenosa e trattamento endovascolare. Tuttavia, la RM va preferita alla TC in quanto tale tecnica si è rivelata sostanzialmente priva di rischi per il feto e non comporta l'erogazione di radiazioni ionizzanti.</p>	<p>di gravidanza (1). I danni prodotti sul feto dalle radiazioni ionizzanti possono essere di tipo deterministico che sono dipendenti dalla dose di radiazioni erogata, o stocastico che sono indipendenti dalla dose di radiazioni erogata. Pertanto, mentre gli effetti deterministici si verificano solo se viene superato un determinato valore di dose assorbita, gli effetti stocastici non richiedono il superamento di un valore soglia di dose assorbita per manifestarsi (2). I principali danni deterministici per il feto sono la morte fetale con conseguente aborto (da irradiazione durante le prime due settimane di gravidanza), malformazioni craniche e facciali, ritardo mentale e di crescita, disturbi del comportamento (da irradiazione dalla 2<sup>a</sup> alla 20<sup>a</sup> settimana di gravidanza). I danni stocastici (da irradiazione durante tutta la gravidanza) sono invece rappresentati soprattutto da leucemie, linfomi e tumori solidi (1,2). Attualmente la dose soglia per il feto, cioè la dose equivalente considerata accettabile per il feto durante l'intera gravidanza, è <math>\leq 10</math> mSv (1,2). Poiché la dose equivalente fetale erogata dalla TC cerebrale senza mezzo di contrasto è di 0.005 mSv (1,2) e la dose equivalente erogata dal protocollo TC multimodale (TC cerebrale senza mezzo di contrasto, Angio-TC e TC perfusionale) è di 7.52 mSv (3), si può affermare che la dose radiante somministrata da entrambe le metodiche sia al di sotto della soglia critica. Il mezzo di contrasto iodato attraversa la barriera materno-fetale, ma sino ad ora la sua somministrazione non ha dimostrato effetti teratogeni. Se</p>
--	---

utilizzato dopo la 12° settimana di gestazione sembra però aumentare il rischio di ipotiroidismo nel neonato (1,2). Per questi motivi non esiste al momento alcuna controindicazione assoluta per l'impiego della TC cerebrale e del protocollo TC multimodale nelle pazienti in gravidanza con ictus ischemico acuto. L'assenza però di studi specificamente diretti a comprendere il reale impatto di queste metodiche durante il periodo della gravidanza suggerisce cautela nel loro utilizzo (1,2,4,5).

La Risonanza Magnetica (RM) è attualmente considerata priva di rischi per il feto in ogni periodo gestazionale, compreso il primo trimestre poiché non esistono al momento segnalazioni di eventi avversi nei confronti del feto (1,2,5,6). In particolare, un recente studio condotto retrospettivamente su 1.424.105 gravidanze (7), non ha trovato differenze in termini di nati morti o morti neonatali (aRR 1.68; IC 95% = 0.97-2.90) paragonando bambini nati da donne che avevano eseguito un esame RM durante il primo trimestre di gravidanza (n = 1737) con quelli nati da una coorte non esposta (n = 1418451), per una risk difference aggiustata di 4.7 per 1000 persone/anno (IC 95% = -1.6-11.0). Il rischio era anche non significativamente più alto per anomalie congenite, neoplasie e perdita della vista e dell'udito. A conferma della sicurezza che ora si attribuisce alla RM come strumento diagnostico in gravidanza vi è inoltre l'ormai abituale utilizzo di questa metodica per verificare la presenza di eventuali anomalie

congenite o acquisite del feto con una procedura che viene definita appunto RM fetale (8,9).

Come quello iodato, il mezzo di contrasto paramagnetico oltrepassa la barriera materno-fetale senza produrre effetti teratogeni, ma può provocare disordini infiammatori, reumatologici o cutanei di natura infiltrativa. Nello studio sopra citato (7), infatti, tali disordini risultavano più frequenti nei bambini nati da madri sottoposte ad un esame RM con somministrazione di gadolinio durante la gravidanza (123/397) rispetto a quelli nati da madri non esposte al farmaco (384180/1418451) con Hazard Ratio aggiustato di 1.36 e un IC 95% di 1.09- 1.69 per una risk difference aggiustata di 45.3 per 1000 persone/anno (95%IC, 11.3-86.8). Inoltre, la proporzione di nati morti o di morti neonatali era superiore nei nati da madri esposte rispetto ai nati da madri non esposte al mezzo di contrasto paramagnetico (aRR 3.70; IC 95% = 1.55- 8.85) per una risk difference aggiustata di 47.5 per 1000 persone/anno (95%IC, 9.7-138.2). In aggiunta, non sono al momento disponibili studi che abbiano valutato l'eventuale deposito di gadolinio a livello dei tessuti fetali. Questo aspetto è attualmente considerato molto importante perché, nonostante non siano mai stati documentati eventi avversi legati a questo fenomeno, è ormai noto che nell'adulto il gadolinio si deposita in vari tessuti, fra cui quello cerebrale (10). Questi sono i motivi per cui i gruppi di esperti (1,2) e le più recenti linee guida delle Società Americane di

Ginecologia e Ostetricia e di Radiologia (5,6) consigliano di limitare l'uso del gadolinio solo a quei casi in cui il beneficio della somministrazione del farmaco supera chiaramente il potenziale rischio di danno fetale. Le stesse fonti, nel loro complesso, indicano che: 1) l'utilizzo della RM va preferito alla TC nelle pazienti in gravidanza. 2) l'impiego della TC e la somministrazione dei mezzi di contrasto iodato e paramagnetico vanno riservati ai casi in cui si riscontra la assoluta necessità (1,2,5,6).

#### **Bibliografia**

1. Chansakul T, Young GS. Neuroimaging in Pregnant Women. *Semin Neurol* 2017; 37: 712-723.
2. Tirada N, Dreizin D, Khati NJ, Akin EA1, Zeman RK. Imaging Pregnant and Lactating Patients. *Radiographics* 2015; 35: 1751-1765
3. Diekmann S, Siebert E, Juran R, Roll M, Deeg W, Bauknecht HC, Diekmann F, Klingebiel R, Bohner G. Dose exposure of patients undergoing comprehensive stroke imaging by multidetector-row CT: comparison of 320-detector row and 64-detector row CT scanners. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010; 31: 1003-1009.
4. ACR-SPR practice parameter for imaging pregnant or potentially pregnant adolescents and women with ionizing

radiation.<http://www.acr.org>. Updated 2014. Accessed October 2014.

5. Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy and lactation. Committee Opinion No. 723. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2017; 130: e210-e216.

6. Expert Panel on MR Safety, Kanal E, Barkovich AJ, Bell C, Borgstede JP, Bradley WG Jr, Froelich JW, Rod Gimbel R, Gosbee JW, Kuhni-Kaminski E, Larson PA, Lester JW Jr, Nyenhuis J, Schaefer DJ, Sebek EA, Weinreb J, Wilkoff BL, Woods TO, Lucey L, Hernandez D. ACR guidance document on MR safe practices: 2013. *J Magn Reson Imaging* 2013; 37: 501-530.

7. Ray JG, Vermeulen MJ, Bharatha A, Montanera WJ, Park AL. Association between MRI exposure during pregnancy and fetal and childhood outcomes. *JAMA* 2016; 316: 952-961.

8. Jarvis D, Mooney C, Cohen J, Papaioannou D, Bradburn M, Sutton A, Griffiths PD. A systematic review and meta-analysis to determine the contribution of MR imaging to the diagnosis of foetal brain abnormalities In utero. *Eur Radiol* 2017; 27: 2367-2380

9. Manganaro L, Bernardo S, Antonelli A, Vinci V, Saldari M, Catalano C. Fetal MRI of the central nervous system: State-of-the-art. *Eur J Radiol* 2017; 93: 273-283.

10. Gulani V, Calamante F, Shellock FG, Kanal E, Reeder SB; International Society for Magnetic Resonance in

	<p>Medicine. Gadolinium deposition in the brain: summary of evidence and recommendations. <i>Lancet Neurol</i> 2017; 16: 564-570</p>
<p><b>PICO:</b> In pazienti adulte in gravidanza o puerpere con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, il trattamento con r-TPA e.v. rispetto al non trattamento con r-TPA e.v., migliora l'esito clinico?</p> <p><b>Raccomandazione 22</b></p> <p><b>Grado GPP</b></p> <p><b>Evidenza (4)</b></p> <p><b>Molto bassa ⊕</b></p> <p>In pazienti adulte in gravidanza o puerpere con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, il Gruppo di lavoro suggerisce il trattamento con r-TPA e.v. dopo un'appropriata valutazione multidisciplinare del profilo del rischio ginecologico e del potenziale beneficio neurologico.</p>	<p>Le donne in gravidanza o puerpere sono state escluse o non espressamente incluse in tutti i trial clinici randomizzati riguardanti la trombolisi per l'ictus ischemico.</p> <p>L'r-tPA non attraversa la barriera placentare per le grandi dimensioni molecolari e ha una breve emivita (4-5 minuti) con solo il 10% della dose che rimane in circolazione dopo 20 minuti, il che potrebbe spiegare la sua sicurezza a dosi terapeutiche.</p> <p>In ratti e conigli in gravidanza non sono stati osservati effetti teratogeni con dosi farmacologicamente efficaci [1-3]. Tuttavia, l'r-tPA può agire sulla placenta con il rischio potenziale di travaglio prematuro, distacco della placenta o morte del feto.</p> <p>L'esperienza clinica sull'impiego della trombolisi durante la gravidanza è relativamente limitata.</p> <p>Una revisione condotta su 172 donne in gravidanza trattate con agenti trombolitici per varie patologie tromboemboliche, tra cui l'ictus ischemico, ha riportato una mortalità materna nell'1% dei casi e un parto prematuro nel 5-8% dei casi, in linea con un'incidenza del 10% di parti prematuri riportata negli USA [4]. La perdita del feto è risultata bassa (6%).</p> <p>Anche una successiva revisione della letteratura condotta su 231 donne in gravidanza trattate con trombolisi per trombosi</p>



arteriosa o venosa ha confermato che il rischio di complicanze non è significativamente aumentato rispetto alla popolazione non in gravidanza. In particolare, sono state riportate complicanze emorragiche in 10 pazienti (minori in 6 e maggiori in 4) trattate con streptokinasi e urokinasi e in 6 pazienti (minori in 4 e maggiori in 2) trattate con r-TPA; nessuna delle complicanze emorragiche è risultata fatale [5].

La coorte più numerosa di pazienti gravide o puerpere trattate con terapie di rivascolarizzazione per ictus ischemico è quella del registro americano GWTG (American Heart Association's Get With the Guidelines-Stroke) [6]. Delle 40 pazienti del registro trattate con terapie di rivascolarizzazione, 9 erano gravide, 11 erano puerpere, mentre 20 erano gravide o puerpere (il dato non era noto). Delle 15 pazienti trattate con la sola trombolisi e.v., una ha sviluppato un'emorragia cerebrale sintomatica e nessuna ha sviluppato sanguinamenti sistemici maggiori. Delle 25 pazienti trattate con fibrinolisi i.a e/o trombectomia meccanica, due hanno sviluppato un'emorragia cerebrale sintomatica e nessuna ha sviluppato sanguinamenti sistemici maggiori. Dal confronto con 2545 donne in gravidanza con ictus incluse nello stesso registro, è risultato un tasso tendenzialmente più elevato di emorragie cerebrali sintomatiche a sfavore delle terapie di rivascolarizzazione (7.5% vs 2.6%,  $p=0.06$ ) e una percentuale

significativamente più elevata di ospedalizzazione oltre i 4 giorni (72% vs 41.7%, p=0.002).

La revisione più recente della letteratura ha individuato 13 casi trattati durante la gravidanza con trombolisi e.v. senza successive procedure endovascolari [7]. Dieci pazienti hanno presentato un miglioramento clinico, una paziente ha presentato un infarcimento emorragico, una paziente ha sviluppato un ematoma intrauterino e una paziente è deceduta per complicanza non legata alla trombolisi. Per quanto riguarda l'esito clinico del feto, due gravidanze hanno optato per l'interruzione volontaria di gravidanza e un feto non è sopravvissuto a causa del decesso della madre. Sono stati riportati in letteratura due casi di pazienti puerpere con ictus ischemico trattate con trombolisi e.v. senza complicanze [8,9].

#### **Bibliografia**

1. Kojima N, Naya M, Imoto H, Hara T, Deguchi T, Takahira H. Reproduction studies of GMK-527 (rt-PA). (III) Teratogenicity study in rabbits treated intravenously with GMK-527. *Jpn Pharmacol Ther* 1988;16:107-123.
2. Tanaka M, Mizuno F, Ohtsuka T, Komatsu K, Umeshita C, Mizusawa R. Reproduction studies of GMK-527 (rt-PA). (II) Teratogenicity study in rats treated intravenously with GMK-527. *Jpn Pharmacol Ther* 1988;16:93-106.
3. Tanaka M, Namiki M, Wada Y et al. Reproduction studies of GMK-527 (rt-PA) - (IV) Perinatal and postnatal

study in rats treated intravenously with GMK-527. *Jpn Pharmacol Ther* 1988;16:125-142.

4. Turrentine MA, Braems G, Ramirez MM. Use of thrombolytics for the treatment of thromboembolic disease during pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 1995;50(7):534-541.

5. Gartman EJ. The use of thrombolytic therapy in pregnancy. *Obstet Med.* 2013;6(3):105-111.

6. Leffert LR, Clancy CR, Bateman BT, Cox M, Schulte PJ, Smith EE, Fonarow GC, Kuklina EV, George MG, Schwamm LH. Treatment patterns and short-term outcomes in ischemic stroke in pregnancy or postpartum period. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(6):723.e1-723.e11.

7. Watanabe TT, Ichijo M, Kamata T. Uneventful Pregnancy and Delivery after Thrombolysis Plus Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: Case Study and Literature Review. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019;28(1):70-75.

8. Bereczki D Jr, Németh B, May Z, Zoltán Szakács Z, Gubucz I, Szikora I, Szilágyi G. Systemic thrombolysis and endovascular intervention in postpartum stroke. *Ideggyogy Sz.* 2016;69(3-4):129-32.

9. Nasa P, Mortada M, Ali A, Malhotra V, Koul K, and Singh A. Cardioembolic Stroke with Peripartum Cardiomyopathy: An Unusual Presentation. *Indian J Crit Care Med.* 2021;25(1):97-99.

<p><b>Sintesi 20</b></p> <p>I pochi dati della letteratura indicano che in pazienti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi e concomitanti mestruazioni, il trattamento con r-TPA e.v. è fattibile nonostante possa comportare un incremento del flusso mestruale, che raramente può richiedere una trasfusione, in particolare all'inizio della mestruazione o in pazienti con storia di dismenorrea.</p>	<p>Un sanguinamento in atto è una controindicazione alla terapia trombolitica. Tuttavia, i pochi dati disponibili in letteratura (in tutto 30 pazienti) dimostrano che la trombolisi e.v. può essere somministrata in maniera sicura a donne con mestruazione [1]. Le pazienti possono avere un incremento del flusso e possono eventualmente richiedere una trasfusione (solo 2 pazienti su 30 trattate), in particolare se si è all'inizio della mestruazione o la donna ha una storia di dismenorrea. Quindi, è necessario informare la paziente e predisporre un'eventuale trasfusione.</p> <p><b>Bibliografia</b></p> <p>1. Wein TH, Hickenbottom SL, Morgenstern LB, Demchuk AM, Grotta JC. Safety of tissue plasminogen activator for acute stroke in menstruating women. <i>Stroke</i>. 2002;33(10):2506-2508.</p>
<p><b>Sintesi 21</b></p> <p>I dati di letteratura indicano che il trattamento con r-TPA e.v. è fattibile in pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi sottoposti ad intervento chirurgico maggiore extra-cranico negli ultimi 3 mesi; tuttavia l'intervento chirurgico maggiore extra-cranico recente (entro gli ultimi 10-14 giorni) rappresenta una condizione di rischio di sanguinamento locale</p>	<p>Gli intervalli temporali per l'esclusione del paziente chirurgico vanno dai 14 giorni nel NINDS ai 3 mesi negli studi ECASS.</p> <p>Il registro TEMPiS (Telemedical Project for Integrative Stroke Care) ha individuato 134 pazienti trattati con trombolisi e.v. per ictus ischemico dopo intervento chirurgico nei 3 mesi precedenti [1]. L'intervento chirurgico recente (tra 1 e 10 giorni prima dell'ictus) era stato effettuato nel 37% dei casi mentre un intervento chirurgico non recente (tra 11 e 90 giorni prima dell'ictus) era stato effettuato nel 63% dei casi. Una chirurgia maggiore, definita</p>

<p>significativamente più elevato rispetto a quello non recente (oltre gli ultimi 10-14 giorni).</p>	<p>come una chirurgia che comportava l'apertura delle cavità maggiori del corpo (laparotomia, toracotomia o craniotomia) o che interessava tessuti ben vascolarizzati o grandi arterie, era stata effettuata nel 64% dei casi. Una chirurgia minore, definita come una chirurgia che non comportava l'apertura delle cavità maggiori del corpo o che non interessava tessuti ben vascolarizzati o grandi arterie, era stata effettuata nel 36% dei casi. Gli interventi chirurgici erano ortopedici (43), addominali (25), urologici (17), cardiaci (10), vascolari (10), oculisitici (9), cutanei (8), toracici (6), muscolari (5) e dentali (5). Nove pazienti (7%) hanno sviluppato dopo trombolisi un'emorragia nella sede dell'intervento, di cui 4 (3%) disabilitanti o che hanno richiesto un ulteriore intervento (trasfusione di concentrato di globuli rossi, colonscopia acuta o rimozione di ematoma sottocutaneo). I quattro eventi emorragici gravi si sono verificati in pazienti sottoposti ad intervento chirurgico maggiore; nessuno di questi è stato comunque fatale. Tredici pazienti (9.7%) hanno sviluppato un'emorragia cerebrale asintomatica. Il rischio di emorragia nella sede dell'intervento era significativamente più alto nei pazienti sottoposti ad intervento recente rispetto a quelli sottoposti ad intervento non recente (14.3% vs 2.4%, aOR: 10.73; 95% CI: 1.88-61.27). Nei pazienti sottoposti a chirurgia maggiore, il tasso di emorragia nella sede dell'intervento non era significativamente più alto rispetto a quelli sottoposti ad intervento minore (8.1% vs 4.2%, aOR: 4.03;</p>
--	---

95% CI: 0.65-25.04). Non vi era differenza significativa nei tassi di emorragia cerebrale (intervento recente vs non recente: 6.1% vs 11.8%; intervento maggiore vs minore 11.6% vs 6.3%) e mortalità intra-ospedaliera (intervento recente vs non recente: 8.2% vs 8.2%; intervento maggiore vs minore: 10.5% vs 4.2%) per quanto riguarda i sottogruppi analizzati.

Due serie di pazienti trattati con trombolisi in condizioni off-label hanno riportato rispettivamente due complicanze emorragiche su 13 soggetti e nessuna complicanza emorragica su 8 soggetti sottoposti ad intervento chirurgico negli ultimi 3 mesi [2,3].

#### **Bibliografia**

1. Voelkel N, Hubert ND, Backhaus R, Haberl RL, Hubert GJ. Thrombolysis in Postoperative Stroke. *Stroke*. 2017;48(11):3034-3039.
2. Guillan M, Alonso-Canovas A, Garcia-Caldentey J, Sanchez-Gonzalez V, Hernandez-Medrano I, Defelipe-Mimbrera A, Matute MC, Alonso-Arias MA, Alonso de Leciñana M, Masjuan J. Off-label intravenous thrombolysis in acute stroke. *Eur J Neurol*. 2012;19(3):390-4.
3. Meretoja A, Putaala J, Tatlisumak T, Atula S, Artto V, Curtze S, Häppölä O, Lindsberg PJ, Mustanoja S, Piironen K, Pitkäniemi J, Rantanen K, Sairanen T, Salonen O, Silvennoinen H, Soenne L, Strbian D, Tiainen M, Kaste M.

	<p>Off-label thrombolysis is not associated with poor outcome in patients with stroke. Stroke. 2010;41(7):1450-8.</p>
<p><b>Sintesi 22</b></p> <p>In base a serie limitate di casi, il trattamento con r-TPA e.v. sembra fattibile in pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi e trauma maggiore extra-cranico recente (&lt;14 giorni secondo le linee guida AHA, &lt;3 mesi secondo la licenza EMA).</p>	<p>Gli intervalli temporali per l'esclusione del paziente con trauma maggiore vanno dai 14 giorni nel NINDS ai 3 mesi negli studi ECASS.</p> <p>Rare sono le segnalazioni di complicazioni extra-craniche di trombolisi e.v. per il trattamento dell'ictus ischemico.</p> <p>In particolare, una revisione della letteratura ha identificato possibili complicanze emorragiche extra-craniche come l'emotorace, l'ematoma spinale epidurale o subdurale, gli ematomi retro-orbitali e retro-peritoneale [1]. Queste complicazioni erano di solito associate ad una caduta in seguito all'ictus.</p> <p>Comunque, serie limitate di casi individuate all'interno di casistiche di pazienti trattati in condizioni off-label suggeriscono la possibilità di effettuare la trombolisi e.v. dopo un trauma maggiore extra-cranico con fratture ossee [2,3].</p> <p><b>Bibliografia</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tsvigoulis G1, Safouris A, Alexandrov AV. Safety of intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in specific conditions. Expert Opin Drug Saf. 2015;14(6):845-64.</li> <li>2. Guillan M, Alonso-Canovas A, Garcia-Caldentey J, Sanchez-Gonzalez V, Hernandez-Medrano I, Defelipe-Mimbrera A, Matute MC, Alonso-Arias MA, Alonso de</li> </ol>

	<p>Leciñana M, Masjuan J. Off-label intravenous thrombolysis in acute stroke. Eur J Neurol. 2012;19(3):390-4.</p> <p>3. Meretoja A, Putaala J, Tatlisumak T, Atula S, Artto V, Curtze S, Häppölä O, Lindsberg PJ, Mustanoja S, Piironen K, Pitkäniemi J, Rantanen K, Sairanen T, Salonen O, Silvennoinen H, Soenne L, Strbian D, Tiainen M, Kaste M. Off-label thrombolysis is not associated with poor outcome in patients with stroke. Stroke. 2010;41(7):1450-8.</p>
<p><b>Sintesi 23</b></p> <p>I pochi dati di letteratura mostrano che il rischio potenziale di emopericardio in pazienti adulti con STEMI recente e ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi trattato con r-TPA e.v. è molto basso.</p>	<p>La maggiore preoccupazione riguardo la trombolisi e.v. in pazienti con ictus ischemico e infarto miocardico acuto (IMA) recente è legata al possibile tamponamento cardiaco secondario al coinvolgimento pericardico con pericardite emorragica e all'infarto transmurale con rottura della parete libera.</p> <p>Il coinvolgimento pericardico è correlato sia alla dimensione dell'infarto che alla quantità di superficie epicardica a rischio. Di conseguenza, grandi infarti dell'arteria discendente anteriore sinistra possono fornire un substrato ideale per lo sviluppo del coinvolgimento epicardico-pericardico post-infartuale. La rottura è probabilmente correlata alla dimensione dell'infarto e all'estensione transmurale di questo. Tuttavia, il tamponamento cardiaco dopo IMA trattato con terapia fibrinolitica si verifica in meno dell'1% dei pazienti; tale tasso è simile, se non inferiore, a quello riportato nell'era prefibrinolitica [1]. In letteratura sono segnalati cinque casi</p>



di pazienti che hanno sviluppato emopericardio dopo aver ricevuto r-tPA e.v. per ictus ischemico; solo uno di questi pazienti presentava evidenza clinica di IMA recente prima del trattamento [2-4].

Un'altra preoccupazione riguardo la trombolisi e.v. in pazienti con ictus ischemico e IMA recente è legata alla possibile presenza di un trombo ventricolare che può essere fonte di embolia, anche se non rappresenta una controindicazione formale per la trombolisi e.v. La letteratura riporta le seguenti complicanze legate alla trombolisi e.v. per ictus ischemico in 15 casi con concomitanti trombi intracardiaci: IMA a causa di embolizzazione distale nelle arterie coronarie (11 casi) [6-11], embolia arteriosa periferica (un caso) [12] e recidiva di ictus ischemico embolico (3 casi) [13-14]. Va comunque considerato che la dimostrazione ecocardiografica del trombo intracardiaco è stata riportata soltanto in 7 pazienti, mentre la presenza di un trombo intracardiaco era fortemente suggestiva nei rimanenti pazienti per la presenza di embolizzazioni in territori arteriosi diversi senza altre cause emboliche e/o per la rimozione di trombi freschi durante le manovre di rivascolarizzazione arteriosa. La bassa incidenza di queste complicazioni non dovrebbe scoraggiare il clinico nell'effettuare la trombolisi e.v. relativamente a questa complicanza, più teorica che pratica.

#### **Bibliografia**

1. Patel MR, Meine TJ, Lindblad L, Griffin J, Granger CB, Becker RC, Van de Werf F, White H, Califf RM, Harrington RA. Cardiac tamponade in the fibrinolytic era: Analysis of >100000 patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Am Heart J* 2006;151(2):316-22.
2. Kremen SA, Wu MN, Ovbiagele B. Hemopericardium following intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2005;20(6):478-479.
3. Kasner SE, Villar-Cordova CE, Tong D, Grotta JC. Hemopericardium and cardiac tamponade after thrombolysis for acute ischemic stroke. *Neurology.* 1998;50(6):1857-1859.
4. Dhand A, Nakagawa K, Nagpal S, Gelfand JM, Kim AS, Smith WS, Tihan T. Cardiac rupture after intravenous t-PA administration in acute ischemic stroke. *Neurocrit Care.* 2010;13(2):261-262.
6. Derex L, Nighoghossian N, Perinetti M, et al. Thrombolytic therapy in acute ischemic stroke patients with cardiac thrombus. *Neurology* 2001;57:2122-5.
7. Meissner W, Lempert T, Saeuberlich-Knigge S, et al. Fatal embolic myocardial infarction after systemic thrombolysis for stroke. *Cerebrovasc Dis* 2006;22:213-14
8. Mehdiratta M, Murphy C, Al-Harhi A, et al. Myocardial infarction following t-PA for acute stroke. *Can J Neurol Sci* 2007;34:417-20.
9. Sweta A, Sejal S, Prakash S, et al. Acute myocardial infarction following intravenous tissue plasminogen

	<p>activator for acute ischemic stroke: an unknown danger. Ann Indian Acad Neurol 2010;13:64-6.</p> <p>10. Wallace EL, Smyth SS. Spontaneous coronary thrombosis following thrombolytic therapy for acute cardiovascular accident and stroke: a case study. J Thromb Thrombolysis 2012;34:548-51.</p> <p>11. Venkatesan EP, Ramadoss K, Balakrishnan R, et al. An unusual complication of stroke thrombolysis. J Postgrad Med 2014;60:341-2.</p> <p>12. Gomez-Beldarrain M, Telleria M, Garcia-Monco JC. Peripheral arterial embolism during thrombolysis for stroke. Neurology 2006;67:1096-7.</p> <p>13. Georgiadis D, Engelter S, Tettenborn B, et al. Early recurrent ischemic stroke in stroke patients undergoing intravenous thrombolysis. Circulation 2006;114:237-41.</p> <p>14. Yasaka M, Yamaguchi T, Yonehara T, et al. Recurrent embolization during intravenous administration of tissue plasminogen activator in acute cardioembolic stroke: a case report. Angiology 1994;45:481-4.</p>
<p><b>Sintesi 24</b></p> <p>La letteratura disponibile indica che in pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi che presentano IMA concomitante, è fattibile il trattamento con r-TPA e.v., seguito da angioplastica e stenting coronarico per via percutanea se indicati, in quanto il pre-trattamento con r-TPA non</p>	<p>L'IMA che si verifica contemporaneamente alla presentazione acuta dell'ictus ischemico, era un criterio di esclusione per la trombolisi e.v. nel NINDS.</p> <p>L'uso dell'r-TPA e.v. come trattamento definitivo e simultaneo per l'occlusione cerebrale e coronarica acuta non è possibile a causa dei diversi requisiti per quanto riguarda la dose nei due distretti vascolari. Tuttavia, un'opzione possibile è quella di somministrare la dose di rt-</p>

<p>diminuisce il beneficio dell'angioplastica coronarica percutanea e dello stenting.</p>	<p>PA e.v. per trattare l'ictus ischemico acuto e quindi procedere con angioplastica coronarica percutanea e stenting, se indicati, per l'evento coronarico acuto. Il pre-trattamento con rt-PA e.v. non diminuisce il beneficio coronarico dell'angioplastica coronarica percutanea e dello stenting [1,2].</p> <p><b>Bibliografia</b></p> <p>1. Afilalo J, Roy AM, Eisenberg MJ. Systematic review of fibrinolytic facilitated percutaneous coronary intervention: potential benefits and future challenges. <i>Can J Cardiol.</i> 2009;25(3):141-148.</p> <p>2. Bonnefoy E, Steg PG, Boutitie F, Dubien PY, Lapostolle F, Roncalli J, Dissait F, Vanzetto G, Leizorowicz A, Kirkorian G, CAPTIM Investigators, Mercier C, McFadden EP, Touboul P. Comparison of Primary Angioplasty and Pre-Hospital Fibrinolysis in Acute Myocardial Infarction (CAPTIM) trial: a 5-year follow-up. <i>Eur Heart J.</i> 2009;30(13):1598-1606.</p>
<p><b>Sintesi 25</b></p> <p>Non sono disponibili dati sufficienti per valutare la sicurezza e l'efficacia del trattamento con r-TPA e.v. in pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi correlato alla cateterizzazione cardiaca.</p>	<p>L'ictus ischemico correlato alla cateterizzazione cardiaca è meno frequente durante una procedura diagnostica rispetto all'intervento percutaneo coronarico (0.23 e 0.09%, rispettivamente) [1].</p> <p>Le caratteristiche del paziente, il carico di malattia aterosclerotica e le tecniche angiografiche sono correlati al rischio di ictus peri-procedurale, che è raro ma non trascurabile [2].</p>

La trombolisi e.v. in questo tipo di paziente è controindicata per l'uso concomitante di eparina non frazionata, mentre l'infarto miocardico acuto concomitante o recente e la doppia terapia antiaggregante non rappresentano una controindicazione assoluta alla trombolisi e.v. nel trattamento dell'ictus ischemico acuto.

Pochi sono i casi riportati in letteratura di pazienti che assumevano eparina non frazionata prima della trombolisi e.v. [3]. La protamina è efficace nell'invertire rapidamente l'effetto dell'eparina e.v., ma i dati relativi all'impiego prima della trombolisi e.v. per il trattamento dell'ictus ischemico sono anche in questo caso estremamente limitati. [3].

La puntura di un vaso non comprimibile potrebbe causare un'emorragia massiva dopo trombolisi e.v., ma non esiste una definizione formale di "arteria non comprimibile". Nella maggior parte dei pazienti, le arterie brachiali sono facilmente comprimibili ma l'arteria femorale non è facilmente comprimibile in pazienti obesi; in entrambi i casi se l'introduttore arterioso rimane posizionato, la trombolisi e.v. è teoricamente sicura perchè il rischio di ematoma locale è basso [4].

La serie più numerosa di casi ad ora pubblicata ha incluso 12 pazienti che hanno sviluppato un ictus durante cateterizzazione cardiaca e che sono stati trattati con

trombolisi; non sono state documentate emorragie cerebrali sintomatiche nè complicanze emorragiche sistemiche [5].

### **Bibliografia**

1. Korn-Lubetzki I, Farkash R, Pachino RM, et al. Incidence and risk factors of cerebrovascular events following cardiac catheterization. *J Am Heart Assoc* 2013;2(6):e00041.
2. Cline SL, Kalaria VG, Von der Lohe E, Breall JA. Cerebrovascular complications of Cardiac Catheterization. In: Biller and O'Donnell, eds. *Sem Cerebrovasc Dis Stroke*, New York, NY Elsevier;2003;3:194-9.
3. Warner DS, Schwartz BG, Babygirija R, Rovin RA, Kassam AB, Biddick L, Sajjad R, Chohan A, Panichpisal K. Thrombolysis After Protamine Reversal of Heparin for Acute Ischemic Stroke After Cardiac Catheterization: Case Report and Literature Review. *Neurologist*. 2018;23(6):194-196.
4. Sankaranarayanan R, Msairi A, Davis GK. Stroke complicating cardiac catheterization - a preventable and treatable complication. *J Invasive Cardiol* 2007;19(1):40-5.
5. Khatri P, Taylor RA, Palumbo V, Rajajee V, Katz JM, Chalela JA, Geers A, Haymore J, Kolansky DM, Kasner SE; Treatment of Acute Stroke after Cardiac Catheterization (TASCC) Study Group. Treatment of Acute Stroke after Cardiac Catheterization (TASCC) Study Group. The safety and efficacy of thrombolysis for strokes after cardiac catheterization. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(9):906-1.

<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, la trombolisi con r-TPA e.v. in presenza di concomitante dissecazione nota o sospetta dei vasi epiaortici, confrontata con la trombolisi con r-TPA e.v. in assenza di concomitante dissecazione nota o sospetta dei vasi epiaortici, peggiora l'esito clinico?</p> <p><b>Raccomandazione 23</b></p> <p><b>Grado Debole a Favore</b></p> <p><b>Evidenza (2++)</b></p> <p><b>Bassa ⊕⊕</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi la trombolisi con r-TPA e.v. è indicata in presenza di dissecazione nota o sospetta dei vasi epiaortici.</p>	<p>La dissecazione arteriosa extracranica non era un criterio di esclusione per la trombolisi e.v. nella maggior parte dei trial e non è riportata come controindicazione nel riassunto delle caratteristiche del prodotto.</p> <p>Non sono disponibili dati da trial randomizzati controllati.</p> <p>Una meta-analisi condotta su dieci serie ha riportato che i tassi di emorragia cerebrale sintomatica e mortalità in 234 pazienti con dissecazione dei vasi extra-cranici trattati con trombolisi e.v. erano rispettivamente del 2% e 4%, mentre i tassi di ricanalizzazione, esito clinico eccellente (mRS 0-1) e esito clinico favorevole (mRS 0-2) a 3 mesi erano rispettivamente del 45%, 41% e 61% [1]. Il tasso di mRS 0-1 a 3 mesi dopo trombolisi non era significativamente diverso in pazienti con e senza dissecazione (31% vs 44%; RR: 0.77, IC 95 %: 0.56-1.06; p=0.11).</p> <p>Una seconda meta-analisi condotta su un totale di 846 pazienti con dissecazione dei vasi extra-cranici inclusi in 10 studi (174 trattati e 672 non trattati con trombolisi) non ha riportato differenze nei tassi di emorragia cerebrale sintomatica (0 vs 0.5%; OR: 0.615, IC 95%: 0.020-18.461), mortalità (3.3% vs 0.5%; OR: 6.361, IC 95%: 0.735-55.038), mRS 0-2 a 3 mesi (54% vs 60%; OR: 0.782, IC 95%: 0.495-1.332) e ictus ricorrente (2.7% vs 5%; OR: 0.522, IC 95%: 0.135-2.011) tra pazienti trattati con trombolisi e.v. e quelli non trattati [2].</p>
---	---

	<p><b>Bibliografia</b></p> <p>1. Tsivgoulis G, Zand R, Katsanos AH, Sharma VK, Goyal N, Krogias C, Safouris A, Vadikolias K, Voumvourakis K, Alexandrov AW, Malkoff MD, Alexandrov AV. Safety and outcomes of intravenous thrombolysis in dissection-related ischemic stroke: an international multicenter study and comprehensive meta-analysis of reported case series. J Neurol. 2015;262(9):2135-43.</p> <p>2. Lin J, Sun Y, Zhao S, Xu J, Zhao C. Safety and Efficacy of Thrombolysis in Cervical Artery Dissection-Related Ischemic Stroke: A Meta-Analysis of Observational Studies. Cerebrovasc Dis. 2016;42(3-4):272-9.</p>
<p><b>Sintesi 26</b></p> <p>Non sono disponibili dati sufficienti per valutare la sicurezza e l'efficacia del trattamento con r-TPA e.v. in pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi e dissecazione dei vasi intra-cranici.</p>	<p>I dati sulla sicurezza della trombolisi e.v. sono limitati in pazienti con dissecazione dei vasi intra-cranici.</p> <p>La letteratura riporta 8 casi con dissecazione dei vasi intra-cranici; in nessun caso è stata segnalata un'emorragia subaracnoidea come complicanza della trombolisi [1].</p> <p><b>Bibliografia</b></p> <p>1. Tsivgoulis G, Safouris A, Alexandrov AV. Safety of intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in specific conditions. Expert Opin Drug Saf. 2015;14(6):845-64.</p>
<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, la</p>	<p>Non sono disponibili dati da trial randomizzati controllati.</p> <p>Nonostante la dissecazione dell'arco aortico non sia esplicitamente elencata tra le controindicazioni nel riassunto</p>



<p>trombolisi con r-TPA e.v. in presenza di concomitante dissecazione nota o sospetta dell'arco aortico, confrontata con la trombolisi con r-TPA e.v. in assenza di dissecazione dell'arco aortico peggiora l'esito clinico?</p> <p><b>Raccomandazione 24</b></p> <p><b>Grado Forte Contro</b></p> <p><b>Evidenza (3)</b></p> <p><b>Molto bassa ⊕</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi la trombolisi con r-TPA e.v. non è raccomandata in presenza di concomitante dissecazione nota o sospetta dell'arco aortico.</p>	<p>delle caratteristiche del prodotto, la trombolisi e.v. è da considerare potenzialmente pericolosa.</p> <p>Una revisione della letteratura ha identificato due casi complicati con rottura aortica che ha portato a morte per tamponamento cardiaco in 13 dei soggetti con dissecazione dell'arco aortico che sono stati inavvertitamente trattati [1].</p> <p><b>Bibliografia</b></p> <p>1. Tsivgoulis G, Safouris A, Alexandrov AV. Safety of intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in specific conditions. Expert Opin Drug Saf. 2015;14(6):845-64.</p>
<p><b>Sintesi 27</b></p> <p>I dati di letteratura mostrano che in pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi e disabilità pre-esistente (mRS &gt;2) il trattamento con r-TPA e.v. non comporta un significativo aumento di rischio emorragico e di esito clinico sfavorevole rispetto a pazienti senza disabilità pre-esistente, ma fattori rilevanti come l'aspettativa di vita legata alla condizione, il</p>	<p>Con l'invecchiamento della popolazione, l'aspettativa di vita più lunga e la crescente prevalenza di comorbidità con l'età, i medici si troveranno sempre più frequentemente a prendere una decisione circa il trattamento con trombolisi e.v. in pazienti con una disabilità pre-esistente che sviluppano un ictus. Nonostante i pazienti dipendenti già prima dell'ictus siano stati largamente esclusi dalla maggior parte dei trial, la disabilità pre-esistente non è riportata come una controindicazione nel riassunto delle caratteristiche del prodotto.</p>

<p>grado di autonomia 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>Uno studio condotto su dati del registro SITS-EAST ha individuato 5995 (82%) pazienti con mRS pre-ictus 0, 791 (11%) con mRS pre-ictus 1, 293 (4%) con mRS 2 e 171 (2%) con mRS pre-ictus <math>\geq 3</math> [1]. Non è emersa una chiara associazione tra disabilità pre-esistente e rischio di emorragia cerebrale sintomatica. I punteggi mRS pre-ictus 1, 2 e <math>\geq 3</math> sono risultati associati con un aumento del rischio di mortalità a 3 mesi (OR: 1.3, 2 e 2.6 rispettivamente) e una più bassa possibilità di esito clinico favorevole definita come mRS 0-2 e ritorno alla condizione pre-esistente (OR: 0.8, 0.41 e 0.59, rispettivamente).</p> <p>Un recente studio osservazionale multicentrico ha individuato 489 (6.6%) pazienti funzionalmente dipendenti già prima della trombolisi (mRS 3-5), di cui 347 parzialmente dipendenti (mRS 3) e 142 completamente dipendenti (mRS 4-5). Le principali cause di disabilità erano: demenza, precedente ictus, malattie cardiache e malattie ortopediche/traumatiche [2]. Dopo aggiustamento per età e gravità neurologica, i tassi di emorragia cerebrale sintomatica (4.8% vs 4.5%) e esito clinico sfavorevole (mancato ritorno alla condizione funzionale precedente, (60.5% vs 39.6%, aOR: 0.95, 95% CI: 0.75-1.21) non erano significativamente più elevati nei pazienti con disabilità pre-ictus rispetto ai pazienti indipendenti prima dell'ictus (mRS 0-2). La disabilità pre-ictus era associata invece ad un maggior tasso di mortalità a 3 mesi (38.7% vs 12.2%, OR: 2.19, 95% CI: 1.70-2.84). Il più elevato tasso di mortalità</p>
---	--

potrebbe essere spiegato dalla maggior predisposizione dei pazienti disabili a sviluppare complicanze e peggiorare le pre-esistenti comorbidità o dalla sospensione delle cure secondo le disposizioni di fine vita del paziente.

Peraltro, in una popolazione di pazienti con ictus non trattati con trombolisi, la disabilità pre-ictus era significativamente associata a maggior tasso di mortalità con un OR di 2.1 (95% CI: 1.4-3.2) [3], virtualmente identico a quello riportato dal precedente studio.

#### **Bibliografia**

1. Karlinski M, Kobayashi A, Czlonkowska A, Mikulik R, Vaclavik D, Brozman M, Svigelj V, Csiba L, Fekete K, Korv J, Demarin V, Vilionskis A, Jatuzis D, Krespi Y, Ahmed N, Wahlgren N; Safe Implementation of Treatments in Stroke-Eastern Europe (SITS-EAST) Investigators. Role of preexisting disability in patients treated with intravenous thrombolysis for ischemic stroke. *Stroke*. 2014;45(3):770-775.
2. Gensicke H, Strbian D, Zinkstok SM, Scheitz JF, Bill O, Hametner C, Moulin S, Zini A, Kägi G, Pezzini A, Padjen V, Béjot Y, Corbiere S, Zonneveld TP, Seiffge DJ, Roos YB, Traenka C, Putaala J, Peters N, Bonati LH, Curtze S, Erdur H, Sibolt G, Koch P, Vandelli L, Ringleb P, Leys D, Cordonnier C, Michel P, Nolte CH, Lyrer PA, Tatlisumak T2, Nederkoorn PJ, Engelter ST; Thrombolysis in Stroke Patients (TriSP) Collaborators. Intravenous Thrombolysis

	<p>in Patients Dependent on the Daily Help of Others Before Stroke. Stroke. 2016;47(2):450-6.</p> <p>3. Kammersgaard LP, Jørgensen HS, Reith J, Nakayama H, Pedersen PM, Olsen TS; Copenhagen Stroke Study. Short- and long-term prognosis for very old stroke patients. The Copenhagen Stroke Study. Age Ageing. 2004;33(2):149-154.</p>
<p><b>Sintesi 28</b></p> <p>I dati di letteratura mostrano che in pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi e demenza pre-esistente, il trattamento con r-TPA e.v. non comporta un incremento del rischio emorragico e di esito clinico sfavorevole rispetto a pazienti senza pre-esistente demenza, ma fattori rilevanti come l'aspettativa di vita legata alla condizione, il grado di autonomia 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>Analogamente alle considerazioni elencate per la disabilità pre-ictus, i medici si troveranno sempre più frequentemente a prendere una decisione circa il trattamento con trombolisi e.v. in pazienti con una demenza che sviluppano un ictus.</p> <p>Uno studio caso-controllo non ha riportato differenze tra i pazienti con (n=207) e senza demenza (n=621) per quanto riguarda i tassi di emorragia cerebrale (4.5% vs 5.8%) e mortalità (14.5% vs 17.4%) dopo trombolisi e.v [1].</p> <p>Uno studio successivo condotto su 94 pazienti con demenza e 639 pazienti senza demenza ha confermato che l'incidenza di emorragia cerebrale sintomatica (7.4% vs 7.3%) e mortalità a 3 mesi (22% vs 18.8%) dopo trombolisi non differiva in maniera significativa tra i due gruppi [2].</p> <p>Sono stati comparati, mediante propensity score, 99 pazienti con demenza e 99 pazienti senza demenza provenienti dal registro Canadian Stroke Network; nessuna differenza è emersa per quanto riguarda i tassi di emorragia cerebrale sintomatica (11% vs 11%), disabilità e mortalità (89.9% vs 82.8%) [3].</p>

	<p><b>Bibliografia</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Alshekhlee A, Li CC, Chuang SY, Vora N, Edgell RC, Kitchener JM, Kale SP, Feen E, Piriawat P, Callison RC, Cruz-Flores S. Does dementia increase risk of thrombolysis? A case-control study. <i>Neurology</i>. 2011;76(18):1575-1580.</li> <li>2. Zupanic E, von Euler M, Kåreholt I, Contreras Escamez B, Fastbom J, Norrving B, Religa D, Kramberger MG, Winblad B, Johnell K, Eriksdotter M, Garcia-Ptacek S. Thrombolysis in acute ischemic stroke in patients with dementia: A Swedish registry study. <i>Neurology</i>. 2017;89(18):1860-1868.</li> <li>3. Saposnik G, Kapral MK, Cote R, Rochon PA, Wang J, Raptis S, Mamdani M, Black SE. Is preexisting dementia an independent predictor of outcome after stroke? A propensity score-matched analysis. <i>J Neurol</i>. 2012;259(11):2366-2375.</li> </ol>
<p><b>Sintesi 29</b></p> <p>I dati di letteratura mostrano che in pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi e neoplasia maligna extra-cranica, il trattamento con r-TPA e.v. comporta un incremento del rischio di mortalità in caso di tumori maligni solidi o metastatici attivi, mentre non è univoco se il rischio di emorragia intracranica sintomatica sia aumentato, ma fattori rilevanti, tra cui l'aspettativa di vita legata al tumore, il grado</p>	<p>Una storia di pregressa neoplasia maligna non rappresenta una controindicazione all'utilizzo dell'r-TPA nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, mentre una neoplasia maligna concomitante all'ictus è stato un criterio di esclusione nei trial riguardanti la trombolisi e.v..</p> <p>Un sanguinamento in pazienti con neoplasia maligna potrebbe avvenire nella sede del tumore in relazione all'anomala vascolarizzazione o all'invasione di strutture vascolari. Un sanguinamento in sedi remote (su tutte quella dell'infarto cerebrale) potrebbe avvenire in relazione ad alterazioni della coagulazione e delle piastrine legate</p>

<p>di autonomia 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>all'aggressività del tumore o all'uso di terapie antitumorali. Tuttavia, questa eventualità potrebbe essere trascurabile in condizioni di sicurezza dal punto di vista laboratoristico (conta piastrinica <math>&gt;100.000/mm^3</math>, INR <math>\leq 1.7</math>, e aPTT inferiore al range di laboratorio) considerando la breve emivita (4-5 minuti) dell'r-tPA con solo il 10% della dose che rimane in circolazione dopo 20 minuti. In generale, i tumori a più elevato rischio di sanguinamento spontaneo a livello locale sono quelli gastrointestinali (stomaco, pancreas, colon retto), emopoietici e genitourinari, mentre gli altri (compresi quelli cerebrali) possono essere considerati generalmente a basso rischio di sanguinamento.</p> <p>Nonostante una neoplasia maligna possa essere presente fino al 10% dei pazienti con ictus ischemico [1], i dati relativi all'uso della trombolisi in pazienti con tumore sono limitati a studi retrospettivi.</p> <p>Uno studio retrospettivo, condotto utilizzando i dati del US National Inpatient Sample (US NIS) inseriti dal 2009 al 2010, ha individuato 614 pazienti con malattia tumorale trattati con trombolisi per ictus ischemico [2]. Gli ORs di mortalità intra-ospedaliera (0.873, 95% CI: 0.671-1.136; <math>p=0.313</math>) ed emorragia cerebrale (0.670, 95% CI: 0.21-1.13; <math>p=0.456</math>) dopo trombolisi non erano differenti tra i pazienti con o senza tumore. Dopo un'analisi multivariata condotta sul gruppo di pazienti trattati con trombolisi è emerso che i tumori solidi e metastatici erano associati ad un più alto</p>
--	---

rischio di mortalità intra-ospedaliera (OR tumori solidi: 3.02, 95% CI: 1.37-6.65; p=0.006 e OR tumori metastatici: 10.41, 95% CI: 4.53-23.92; p<0.001) rispetto a quelli ematologici, mentre il rischio di emorragia cerebrale non era differente tra i tre tipi di tumore (OR tumori solidi: 0.77, 95% CI: 0.36-1.65; p=0.501 e OR tumori metastatici: 1.39, 95% CI: 0.59-3.25; p=0.452).

Uno studio retrospettivo più recente, condotto utilizzando i dati dello stesso database precedente (US NIS) inseriti dal 2013 al 2014, ha individuato 416 pazienti con malattia tumorale (tumore ematologico nel 27.9%, tumore solido nel 72.1%, tumore metastatico nel 26%) trattati con trombolisi e.v. per ictus ischemico [3]. L'incidenza complessiva di mortalità intra-ospedaliera era del 7%, mentre un'emorragia cerebrale si è verificata nel 7.6% dei pazienti. All'analisi multivariata, la presenza di un tumore non è risultata associata ad un aumento della mortalità intra-ospedaliera; tuttavia, la probabilità di emorragia cerebrale era più elevata nei pazienti con un tumore (OR: 1.60, 95% CI: 1.17-2.17).

Altre piccole serie di casi di pazienti con ictus ischemico e neoplasia concomitante non hanno riportato un aumento significativo di emorragia cerebrale dopo trombolisi e.v. per ictus ischemico [4-10].

In relazione al possibile ruolo dell'aspettativa di vita del paziente affetto da neoplasia tra le condizioni che influenzano la scelta terapeutica del clinico, un recente studio ha indagato i possibili fattori associati a mortalità a

breve termine (entro i primi 6 mesi) in pazienti con ictus ischemico e tumore maligno concomitante [11]. L'analisi ha rivelato che la presenza di metastasi era indipendentemente associata ad un rischio più elevato di mortalità a 6 mesi (HR: 4.5, 95% CI: 2.2-9.4), mentre i pazienti con cancro attivo non metastatico e quelli con cancro non attivo avevano un rischio simile di mortalità a 6 mesi. Anche il carcinoma gastrico/esofageo e il carcinoma pancreatico erano indipendentemente associati ad un rischio più elevato di mortalità a 6 mesi (HR: 2.1, 95% CI: 1.1-4.0 e HR: 2.4, 95% CI: 1.1-5.3).

Nonostante non siano tumori maligni, i mixomi (atriali nell'80% dei casi) rappresentano le neoplasie cardiache primarie più comuni e in un quarto dei casi sono fonte di embolizzazione sistemica. Una revisione della letteratura ha individuato 16 pazienti con mixoma cardiaco trattati con trombolisi e.v., dei quali 5 (31%) hanno presentato sanguinamento cerebrale asintomatico [12].

### **Bibliografia**

1. Navi BB, Reiner AS, Kamel H, Iadecola C, Elkind MS, Panageas KS, DeAngelis LM. Association between incident cancer and subsequent stroke. *Ann Neurol* 2015;77(2):291-300.
2. Murthy SB, Karanth S, Shah S, Shastri A, Rao CP, Bershad EM, Suarez JI. Thrombolysis for acute ischemic



- stroke in patients with cancer: a population study. *Stroke*. 2013;44(12):3573-6.
3. Weeda ER, Bohm N. Association between comorbid cancer and outcomes among admissions for acute ischemic stroke receiving systemic thrombolysis. *Int J Stroke*. 2019;14(1):48-52.
4. Masrur S, Abdullah AR, Smith EE, Hidalgo R, El-Ghandour A, Rordorf G, Schwamm LH. Risk of thrombolytic therapy for acute ischemic stroke in patients with current malignancy. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2011;20(2):124-130.
5. Nam KW, Kim CK, Kim TJ, An SJ, Oh K, Ko SB, Yoon BW. Intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke with active cancer. *BiomedRes Int* 2017; 2017:4635829.
6. Cappellari M, Carletti M, Micheletti N, Tomelleri G, Ajena D, Moretto G, Bovi P. Intravenous alteplase for acute ischemic stroke in patients with current malignant neoplasm. *J Neurol Sci*. 2013;325(1-2):100-102.
7. Casado-Naranjo I, Calle ML, Falcón A, Serrano A, Portilla JC, Ramírez-Moreno JM. Intravenous thrombolysis for acute stroke in patients with cancer. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(12):1404-1405.
8. Graber JJ, Nayak L, Deangelis LM. Use of recombinant tissue plasminogen activator in cancer patients with acute stroke. *J Neurooncol*. 2012;107(3):571-573.
9. Geraldtes T, Pereira L, Guarda C, Grunho M, Ribeiro AC, Coimbra J, Mendes I, Rodrigues M. Safety and outcome of

	<p>rtPA in acute ischemic stroke in patients with active cancer: case-control study. <i>Rev Neurol.</i> 2017;65(1):13-18.</p> <p>10. Sobolewski P, Broła W, Szczuchniak W, Fudala M, Sobota A. Safety of intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke including concomitant neoplastic disease sufferers - experience from Poland. <i>Int J Clin Pract.</i> 2015;69(6):666-73.</p> <p>11. Yoo J, Nam HS, Kim YD, Lee HS, Heo JH. Short-Term Outcome of Ischemic Stroke Patients With Systemic Malignancy. <i>Stroke.</i> 2019;50(2):507-511.</p> <p>12. Acampa M, Guideri F, Tassi R, D'Andrea P, Marotta G, Lo Giudice G, Martini G. Thrombolytic treatment of cardiac myxoma-induced ischemic stroke: a review. <i>Curr Drug Saf.</i> 2014;9(2):83-8.</p>
<p><b>Sintesi 30</b></p> <p>I dati di letteratura sul trattamento con r-TPA e.v. in pazienti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi di età &lt; 18 anni sono limitati. Secondo il RCP del farmaco, qualora si ritenga di dover sottoporre a trombolisi con r-TPA e.v. pazienti pediatrici, i criteri di elegibilità ed i protocolli devono essere allineati a quelli per adulti in caso di età 16 -18 anni. In età pre-puberale le dosi per adulti possono essere insufficienti (sistema fibrinolitico immaturo, concentrazione di TPA endogeno più bassa, livelli di inibitore</p>	<p>Pazienti minorenni sono stati esclusi dai trial riguardanti la trombolisi e.v. nell'ictus ischemico. I meccanismi alla base dell'ictus nei bambini differiscono da quelli negli adulti. Ad esempio, le malformazioni cardiache congenite, le anomalie vascolari, e le malattie infettive sono cause più frequenti in bambini che negli adulti. Esistono anche importanti differenze fisiologiche tra i bambini (in particolare i neonati) e gli adulti che influenzano la risposta clinica e il rischio di complicanze dopo la trombolisi. Nei bambini il sistema fibrinolitico è immaturo, la concentrazione di tPA endogeno è più bassa, mentre i livelli di inibitore del'attivatore del plasminogeno 1, un inibitore del tPA, sono più alti rispetto agli adulti. Inoltre, nei bambini il volume di</p>

<p>dell'attivatore del plasminogeno più alti, volume di distribuzione maggiore e clearance epatica più rapida)</p>	<p>distribuzione è maggiore e la clearance epatica è più rapida. Pertanto il regime terapeutico approvato per l'adulto potrebbe essere inadeguato per il paziente pediatrico.</p> <p>Lo studio multicentrico TIPS (Thrombolysis in Pediatric Stroke), promosso dal NIH, iniziato nel 2010, è stato interrotto nel 2015 a causa del ridotto numero di pazienti arruolati [1]. Il gruppo di studio multicentrico, pur in assenza di dati clinici, suggerisce che in caso di indicazione off-label ad eseguire il trattamento trombolitico con r-tPA in pazienti pediatrici, questo può essere eseguito alla dose dell'adulto di 0.9 mg/kg. Questo dosaggio può essere considerato conservativo in considerazione del fatto che sono presenti differenze di sviluppo nei livelli di plasminogeno che rendono la dose efficace maggiore nel paziente pediatrico. Viene comunque sottolineato che l'assenza di evidenze di buona qualità non rende possibile stabilire i benefici rispetto ai rischi.</p> <p>In assenza di dati da trial randomizzati controllati, la maggior parte dell'esperienza riguardante la trombolisi e.v. nella popolazione pediatrica deriva da studi osservazionali.</p> <p>Una recente meta-analisi ha mostrato una perdita sostanziale di efficacia e sicurezza della trombolisi e.v. in pazienti pediatrici con ictus ischemico [2]. Sono stati identificati 181 pazienti pediatrici trattati con trombolisi su un totale di 16987 pazienti, inclusi in 3 studi (uno studio osservazionale e due database amministrativi nazionali) [3-5], che soddisfacevano i criteri di eleggibilità. L'età media</p>
--	---

dei pazienti trattati con trombolisi era  $13.1 \pm 7.3$ ,  $9.1 \pm 5.1$  e  $12.4 \pm 9.4$  anni nei tre studi inclusi. Il rischio di emorragia cerebrale è risultato aumentato nei bambini trattati con trombolisi (RR: 3.48, 95% CI: 1.66-7.29;  $p=0.001$ ) rispetto ai controlli non trattati. Il rischio di mortalità intra-ospedaliera era simile tra i pazienti trattati con trombolisi e controlli (RR: 1.44, 95% CI: 0.39-5.40;  $p=0.586$ ).

Secondo il RCP del farmaco, quando la trombolisi con r-tPA è considerata per il trattamento dell'ictus ischemico acuto in adolescenti accuratamente selezionati di età  $\geq 16$  anni, il beneficio deve essere valutato attentamente rispetto ai rischi su base individuale e discusso appropriatamente con il paziente e genitore/tutore. Gli adolescenti di età  $\geq 16$  anni devono essere trattati secondo le istruzioni previste per la popolazione adulta.

Resta invece estremamente incerta l'area dell'età pre-puberale (indicativamente inferiore a 13 anni) in cui le differenze con l'età adulta sono certamente più marcate.

#### **Bibliografia**

1. Rivkin MJ, deVeber G, Ichord RN, Kirton A, Chan AK, Hovinga CA, et al. Thrombolysis in pediatric stroke study. Stroke 2015;46:880e5.
2. Pacheco JT1, Siepmann T2, Barlinn J3, Winzer S3, Penzlin AI4, Puetz V3, von der Hagen M5, Barlinn K6. Safety and efficacy of recanalization therapy in pediatric

	<p>stroke: A systematic review and meta-analysis. Eur J Paediatr Neurol. 2018;22(6):1035-1041.</p> <p>3. Nasr DM, Biller J, Rabinstein AA. Use and in-hospital outcomes of recombinant tissue plasminogen activator in pediatric arterial ischemic stroke patients. Pediatr Neurol. 2014;51(5):624-31.</p> <p>4. Alshekhlee A, Geller T, Mehta S, Storkan M, Al Khalili Y, Cruz-Flores S. Thrombolysis for children with acute ischemic stroke: a perspective from the kids' inpatient database. Pediatr Neurol. 2013;49(5):313-8.</p> <p>5. Amlie-Lefond C, deVeber G, Chan AK, Benedict S, Bernard T, Carpenter J, et al. Use of alteplase in childhood arterial ischaemic stroke: a multicentre, observational, cohort study. Lancet Neurol. 2009;8(6):530-6.</p>
<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto, la trombolisi con desmotepase confrontata con placebo, migliora l'esito clinico?</p> <p><b>Raccomandazione 25</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 la trombolisi con desmotepase non è raccomandata.</p>	<p>Il desmotepase è stato confrontato con placebo nella finestra temporale compresa fra 3 e 9 ore dall'esordio dei sintomi, usando come criteri di selezione sia la presenza di penombra valutata con mismatch in risonanza magnetica o TC perfusionale sia la presenza di occlusione di un vaso del circolo intracranico.</p> <p>Una metanalisi di 6 studi (DIAS, DEDAS, DIAS-2, DIAS-3, DIAS-J E DIAS-4) (1) ha incluso 1071 pazienti sottoposti a trombolisi EV oltre le 3 ore dall'esordio dei sintomi: 600 avevano ricevuto Desmotepase con 4 differenti dosi variabili da 62.5, 70, 90, e 125 mg/kg e 471 placebo. Il desmotepase era associato ad una aumentata riperfusione ([OR] 1.57; 95% IC, 1.10-2.24; P=0.01 vs</p>

	<p>placebo) ed una tendenza ad un aumento di emorragie cerebrali asintomatiche, indicative di riperfusione, (OR 1.25;95% IC, 0.97-1.62; P=0.09 vs placebo) senza tuttavia un aumento di emorragie cerebrali sintomatiche (OR 1.43, 95% IC, 0.67-3.04; P=0.35) o di mortalità (OR 1.05, 95% IC, 0.70-1.59; P=0.80).</p> <p>Una evoluzione clinica favorevole a 90 giorni era presente nel 41.3% nel gruppo desmoteplase e nel 38.0% del gruppo placebo senza differenza statisticamente significativa (OR 1.14; 95% CI, 0.88-1.49; P=0.31)</p> <p><b>Bibliografia</b></p> <p>1.Xiaoqiang Li et al. Efficacy and safety of desmoteplase in acute ischemic stroke patients. A systematic review and meta-analysis. <i>Medicine</i> 2017;96:e6667.</p>
<p><b>Sintesi 31</b></p> <p>I dati di letteratura mostrano che in pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi di gravità lieve/moderata, il trattamento con tenecteplase e.v. non si è dimostrato superiore al trattamento con r-TPA e.v. in termini di efficacia e ha presentato un profilo di sicurezza simile. La dose di tenecteplase con il miglior profilo di sicurezza ed efficacia è risultata quella di 0,25 mg/Kg. Ulteriori evidenze sul profilo di sicurezza ed efficacia del tenecteplase</p>	<p>Il trial NOR-TEST (1) ha randomizzato 1107 pazienti adulti, con età &gt; 18 anni ed età media 77 anni, ricoverati in 13 Stroke Unit norvegesi entro 4,5 ore dall'esordio dei sintomi, a ricevere Tenecteplase 0,4 mg/Kg (dose massima 40 mg) o alteplase 0,9 mg/Kg (dose massima 90 mg). La maggior parte dei pazienti presentavano un ictus di gravità lieve/moderata in quanto circa il 75% dei presentava un NIHSS ≥7. L'end point primario, definito come esito funzionale eccellente a 3 mesi (mRS= 0-1 alla mRS), è stato raggiunto nel 64% dei pazienti nel gruppo tenecteplase e nel 63% nel gruppo trattato con alteplase (odds ratio 1·08, IC95% 0.84-1.38; p=0·52). A 3 mesi, 29 (5%) pazienti erano deceduti</p>

<p>potranno derivare dagli studi tuttora in corso (ATTEST-2, TASTE-2, TWIST, TEMPO-2).</p>	<p>nel gruppo tenecteplase contro 26 (5%) nel gruppo alteplase. Eventi avversi gravi si sono verificati in 145 [26%] pazienti nel gruppo tenecteplase e in 141 [26%] nel gruppo alteplase (<math>p=0.74</math>). L'incidenza di emorragie intracraniche è risultata simile nei 2 gruppi, senza differenze statisticamente significative, sia per quanto riguarda quelle sintomatiche secondo la definizione SITS-MOST (1/52 [2%] nel gruppo tenecteplase vs 2/51 [4%] nel gruppo alteplase, <math>p=0.55</math>) o secondo i criteri dell'ECASS II (3/52 [6%] versus 4/51 [8%], <math>p=0.59</math>), sia secondo i criteri NINDS includente anche infarcti emorragici clinicamente silenti (8/52 [15%] vs 14/51 [29%], <math>p=0.091</math>).</p> <p>Un'analisi successiva dello studio NORTEST ha confrontato efficacia e sicurezza a 7 e 90 giorni del tenecteplase nei confronti dell'alteplase in pazienti con ictus di gravità moderata (NIHSS compreso fra 6 e 14, 261 pazienti) e ictus di gravità elevata (NIHSS <math>\geq 15</math>, 87 pazienti).</p> <p>(2)</p> <p>In pazienti con ictus di gravità moderata, la frequenza di esito clinico favorevole (tenecteplase, 58 [49.2%], versus alteplase, 61 [45.2%]; <math>P=0.528</math>), emorragia cerebrale sintomatica (sICH; 5 [4.1%] versus 3 [2.2%]; <math>P=0.481</math>) e mortalità a 90 giorni (10 [8.5%] versus 11 [8.3%]; <math>P=0.100</math>) è risultata simile nei 2 gruppi. Nel sottogruppo con ictus grave non si è riscontrata alcuna differenza in termini di frequenza di esito clinico favorevole (9 [23.7%] versus 7 [15.6%]; <math>P=0.410</math>), emorragia sintomatica e sICH (4</p>
--	---

[10.0%] versus 3 [6.4%];  $P=0.698$ ) o mortalità a 7 giorni (6 [15.0 %] versus 2 [4.3 %];  $p= 0.136$ ), mentre la mortalità per tutte le cause a 90 giorni era maggiore nei pazienti trattati con tenecteplase (10 [26.3%] versus 4 [9.1%];  $P=0.045$ ).

Una metanalisi (3) ha confrontato l'efficacia di differenti dosaggi di tenecteplase con l'alteplase in fase precoce e a 3 mesi dall'ictus ischemico. Gli end point primari erano rappresentati dal miglioramento clinico precoce, valutato a 24 ore con la NIHSS e dalla disabilità a 3 mesi valutata con la mRS

Su 1390 pazienti inclusi provenienti da 4 trial randomizzati, la somministrazione di Tenecteplase si è dimostrata significativamente superiore all'alteplase per quanto riguarda il miglioramento clinico a 24 ore (40.6% tenecteplase vs 33.9% alteplase; RR 1.52; 95% CI: 1.03, 2.25;  $P=0.035$ ; ).

Inoltre in soggetti con quadro clinico più grave (NIHSS >12), nel gruppo tenecteplase rispetto all' alteplase si notava un significativo aumento della percentuale di pazienti con miglioramento clinico precoce a 24 ore (50.0 vs 29.4%; RR 1.71; 95% IC: 1.21, 2.43;  $P=0.002$ ) e ad un minor rischio di complicanze emorragiche (10.8% nel gruppo tenecteplase vs 23.5% nel gruppo alteplase; RR 0.48; 95% IC: 0.25- 0.92;  $P=0.027$ ).



Il dosaggio di tenecteplase non influenzava gli end point di efficacia eccetto che per la dose di 0.25 mg/kg che si associava ad un significativo incremento dei pazienti con miglioramento clinico precoce a 24 ore (47.2 tenecteplase vs 22.2% alteplase; RR 2.1; 95% CI: 1.43, 3.09;  $P < 0.001$ ).

Non si è notata invece alcuna differenza per quanto riguarda gli outcome di sicurezza. Questi includevano l'emorragia cerebrale sintomatica (3.1% per tenecteplase vs 3.2% per alteplase; RR 0.99; 95% CI: 0.53, 1.86;  $P = 0.968$ ), complicanza emorragica cerebrale di qualsiasi tipo (9.6% vs 11.9% per tenecteplase vs alteplase; RR 0.77; 95% CI: 0.52, 1.15;  $P = 0.202$ ), dipendenza (21.4% vs 22.7% per tenecteplase vs alteplase; RR 0.89; 95% CI: 0.66, 1.19;  $P = 0.437$ ), e mortalità (7.2% vs 8.1% per tenecteplase vs alteplase; RR 0.93; 95% CI: 0.65, 1.33;  $P = 0.699$ ).

Un'altra più recente metanalisi (4) ha incluso 5 studi per un totale di 1585 pazienti (828 trattati con TNK e 757 con alteplase) con la finalità di valutare la non inferiorità di tenecteplase rispetto ad alteplase. L'età media dei pazienti era di 70.8 anni, la maggior parte con ictus di gravità lieve moderata (NIHSS=7) ed il tempo medio tra esordio dei sintomi e trattamento era di 148 minuti. Tutti i pazienti trattati con alteplase hanno ricevuto una dose di 0,9 mg/Kg, mentre quelli del gruppo tenecteplase sono stati trattati con la dose di 0,1 mg/Kg nel 6,8% dei casi, con la dose di 0,25 mg/Kg nel 24,6% dei casi e con la dose di 0,4 mg/Kg nel 68,6% dei casi.

L'end point primario (mRS 0-1 a 3 mesi) veniva raggiunto nel 57,9% dei casi nel gruppo tenecteplase considerato nel suo insieme e nel 55,4% dei casi nel gruppo alteplase (IC95% -1% - 8%). Gli autori hanno definito la possibile non inferiorità di tenecteplase rispetto ad alteplase nel caso che il limite inferiore dell'intervallo di confidenza (fosse compreso all'interno del margine di non inferiorità di -6.5%, già identificato come tale nel trial ENCHANTED (5); hanno inoltre valutato anche più rigorosi margini di -5% e -1.3%. Il gruppo tenecteplase nel suo insieme e le singole dosi di 0.25 e di 0.4 mg/kg soddisfacevano i criteri della non inferiorità.

L'end point secondario di efficacia in termini di indipendenza funzionale (mRS, 0-2) a 3 mesi (dati disponibili su 1473 pazienti provenienti da 4 studi) era raggiunto dal 71,9% dei pazienti tenecteplase e del 70,5% alteplase, con una differenza del rischio relativo dell'8% (IC95% -4% to 20%). Il limite inferiore dell'intervallo di confidenza cadeva all'interno del margine principale di non inferiorità di -6.5% e di quello del -5%, mentre attraversava il più rigoroso margine di -1.3%.

Per quanto riguarda gli end point di sicurezza, i dati relativi alle emorragie cerebrali sintomatiche (sICH) erano disponibili in 1585 pazienti. Il tasso grezzo di sICH era del 3% in entrambi i gruppi

Per l'end point mortalità, disponibile su 1585 pazienti, il tasso grezzo a 3 mesi era del 7,6% nel gruppo tenecteplase

e dell'8,1% nel gruppo alteplase senza differenza significativa. Sebbene in presenza di un trend favorevole l'intervallo di confidenza del TNK attraversava i margini di non inferiorità stabiliti sia per le emorragie sintomatiche che per la mortalità. Non vi erano inoltre evidenze di un effetto diversificato delle diverse dosi di TNK

Infine alcuni studi hanno confrontato il potenziale di ricanalizzazione nelle occlusioni arteriose intracraniche dimostrate all'Angio-TC del tenecteplase alla dose di 0,25 mg/kg nei confronti della dose standard di alteplase. In una metanalisi (6) comprendente 2 studi il gruppo in trattamento con tenecteplase con occlusione completa (TICI 0/1) ha avuto un miglior tasso di ricanalizzazione (71% vs 43%,  $p < 0,001$ ), un miglior recupero neurologico a 24 ore (miglioramento medio dell'NIHSS di 9 punti vs 1,  $p < 0,001$ ), un più alto tasso di esito favorevole a 3 mesi (mRS 0-1; OR 4,82, IC95% 1,02-7,48,  $p = 0,05$ ), una ridotta incidenza di trasformazione emorragica (3% vs 7%,  $p = 0,002$ ) e una ridotta incidenza di emorragia sintomatica (0% vs 3%,  $p = 0,04$ ). Il gruppo di trattamento TNK con occlusione parziale (TICI 2/2a/2b) ha presentato un miglior tasso di ricanalizzazione rispetto al gruppo alteplase (80% vs 57%,  $p < 0,001$ ), ma non si sono evidenziate differenze significative negli esiti clinici.

Lo studio EXTEND-IA TNK (7), condotto in 13 centri in Australia o Nuova Zelanda, ha randomizzato 202 pazienti

con ictus ischemico ed occlusione di arteria carotide interna, tratto M1 ed M2 dell'arteria cerebrale media o arteria basilare eligibili alla trombectomia a ricevere tenecteplase (0.25 mg/Kg, dose massima 25 mg) o alteplase (0.9 mg/Kg, dose massima 90 mg) entro 4,5 ore dall'esordio dei sintomi. L'outcome primario, definito come riperfusione maggiore del 50% del territorio vascolare coinvolto o assenza di occlusione vascolare all'angiografia, si è verificato nel 22% dei 101 pazienti trattati con tenecteplase e nel 10% dei 101 pazienti del gruppo trattato con alteplase (differenza assoluta 12%; 95% IC 2- 21; OR, 2.2; 95% CI, 1.1 to 4.4; P = 0.002 per non inferiorità; P = 0.03 per superiorità).

Inoltre il gruppo trattato con tenecteplase ha raggiunto una mRS 0-2 a 3 mesi nel 64 % dei casi, rispetto al 51% dei casi nel gruppo alteplase (odds ratio 1.8 -IC 1.0-3.4- p= 0.06).

Pur essendovi un trend favorevole al gruppo tenecteplase, nessuna differenza significativa è stata riscontrata a 3 mesi per quanto riguarda la mRS 0-1.

Una emorragia cerebrale sintomatica si è verificata nell'1% dei pazienti in ciascun gruppo, mentre a 3 mesi 10 (9.9%) pazienti nel gruppo tenecteplase e 18 (17.8%) nel gruppo trattato con alteplase erano deceduti, differenza tuttavia risultata non statisticamente significativa.

La parte 2 dello studio EXTEND-IA TNK (8), condotto in 28 centri in Australia o Nuova Zelanda, ha randomizzato 300 pazienti con ictus ischemico ed occlusione di arteria carotide interna, tratto M1 ed M2 dell'arteria cerebrale

media o arteria basilare eligibili alla trombectomia a ricevere tenecteplase alla dose di 0.40 mg/Kg (dose massima 40 mg) o alla dose di 0.25 mg/Kg (dose massima 25 mg) entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi.

L'outcome primario, definito come riperfusione maggiore del 50% del territorio vascolare coinvolto o assenza di occlusione vascolare all'angiografia, si è verificato nel 19.3% dei 150 pazienti trattati con tenecteplase alla dose di 0.40 mg/Kg e nel 19.3% dei 150 pazienti trattati con tenecteplase alla dose di 0.25 mg/Kg (RR corretto: 1.03, 95%CI: 0.66-1.61; p=0.89).

Non è emersa alcuna differenza significativa tra il gruppo di pazienti che ha ricevuto la dose di 0.40 mg/Kg e il gruppo di pazienti che ha ricevuto la dose di 0.25 mg/Kg nemmeno per quanto riguarda gli endpoints secondari: mRS score 0-1 (RR corretto: 1.04, 95% CI: 0.84-1.29; p=0.69) e 0-2 (RR corretto: 1.08, 95% CI: 0.90-1.29; p=0.40) a 3 mesi, analisi ordinale della mRS score a 3 mesi (OR corretto: 0.96, 95% CI: 0.74-1.24; p=0.73), sostanziale miglioramento neurologico precoce a 3 giorni (RR corretto: 1.08, 95% CI: 0.91-1.27; p=0.39), decesso per qualsiasi causa (RR corretto: 1.27, 95% CI: 0.77-2.11; p=0.35), sICH (RR: 3.50, 95% CI: 0.74-16.62; p=0.12).

Tutti gli studi citati suggeriscono una potenziale efficacia e sicurezza di tenecteplase paragonabile a quella di alteplase. Tuttavia, non essendo ancora stata dimostrata la non

inferiorità di tenecteplase rispetto ad alteplase in un trial formalmente disegnato come di non inferiorità con un campione calcolato in maniera appropriata e non essendo ancora stata definita la dose ottimale del farmaco, al momento non è possibile raccomandare l'uso di tenecteplase al posto di alteplase. La parte 2 dello studio EXTEND-IA TNK ha mostrato che il tenecteplase alla dose di 0.40 mg/Kg rispetto alla dose di 0.25 mg/Kg non ha portato vantaggi. Tuttavia, sono in corso altri studi (9) che potranno fornire importanti rilievi sull'efficacia del tenecteplase in diversi contesti clinici: il Tenecteplase versus alteplase in disabling Stroke (ATTEST-2), il Tenecteplase versus alteplase in patients with penumbra (TASTE-2), il Tenecteplase versus non thrombolytic control for wake-up stroke (TWIST).

#### **Bibliografia**

1. Logallo N et al. Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischaemic stroke (NOR-TEST): a phase 3, randomised, open-label, blinded endpoint trial. *Lancet Neurol* 2017;16:781-8.
2. Kvistad CE et al. Safety and Outcomes of Tenecteplase in Moderate and Severe Ischemic Stroke. *Stroke*. 2019;50:1279-1281.
3. Na X et al. Different doses of tenecteplase vs alteplase in thrombolysis therapy of acute ischemic stroke: evidence from randomized controlled trials. *Drug Design,*

Development and Therapy 2018;12 2071-2084

4. Burgos AM, Saver JL.. Evidence that Tenecteplase Is Noninferior to Alteplase for Acute Ischemic Stroke. Stroke. 2019;50:2156-2162.

5. Anderson CS et al. Low-Dose versus Standard-Dose Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke. N Engl J Med 2016;374:2313-23.

6 Bivard A et al. Tenecteplase in ischemic stroke offers improved recanalization. Neurology 2017; 89:62-67

7. Campbell BCV et al. Tenecteplase versus alteplase before thrombectomy for ischemic stroke. N Engl J Med 2018; 78:

1573-1582.8. Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L, Yassi N, Kleinig TJ, Dowling RJ, Yan B, Bush SJ, Thijs V, Scroop R, Simpson M, Brooks M, Asadi H, Wu TY, Shah DG, Wijeratne T, Zhao H, Alemseged F, Ng F, Bailey P, Rice H, de Villiers L, Dewey HM, Choi PMC, Brown H, Redmond K, Leggett D, Fink JN, Collecutt W, Kraemer T, Krause M, Cordato D, Field D, Ma H, O'Brien B, Clissold B, Miteff F, Clissold A, Cloud GC, Bolitho LE, Bonavia L, Bhattacharya A, Wright A, Mamun A, O'Rourke F, Worthington J, Wong AA, Levi CR, Bladin CF, Sharma G, Desmond PM, Parsons MW1, Donnan GA1, Davis SM1; EXTEND-IA TNK Part 2 investigators. Effect of Intravenous Tenecteplase Dose on Cerebral Reperfusion Before Thrombectomy in Patients With Large Vessel Occlusion Ischemic Stroke: The EXTEND-IA TNK Part 2

	<p>Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020 Feb 20. doi: 10.1001/jama.2020.1511.</p> <p>9. Coutts SB et al. Tenecteplase for the treatment of acute ischemic stroke: A review of completed and ongoing randomized controlled trials. International Journal of Stroke 2018; 13 885-892</p>
<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, iniziare la trombolisi con r-TPA e.v, in attesa di disporre della conta piastrinica confrontato con iniziare il trattamento solo dopo aver acquisito la conta piastrinica, peggiora l'esito clinico?</p> <p><b>Raccomandazione 26 Grado GPP</b></p> <p><b>Evidenza (4)</b></p> <p><b>Molto bassa ⊕</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, il Gruppo di lavoro suggerisce che è ragionevole iniziare il trattamento con r-TPA e.v. in attesa di disporre della conta piastrinica, qualora non vi siano motivi per sospettare alterazioni di tale parametro. Il trattamento con r-TPA e.v. dovrà</p>	<p>In pazienti con ictus acuto anomalie della conta piastrinica sono rare in caso di anamnesi negativa per tali anomalie e senza note patologie predisponenti.</p> <p>In uno studio eseguito negli anni 2000-2005 in un ospedale negli USA, su 1752 pazienti con ictus acuto giunti in pronto soccorso 82 (4.7%) presentavano una conta piastrinica &lt;100.000/mm<sup>3</sup>; tuttavia se si escludevano casi con una storia indicativa di piastrinopenia solo 6 pazienti, ossia lo 0,3 % della casistica, presentavano valori inferiori a 100.000 per mm<sup>3</sup>. Peraltro in questi casi la piastrinopenia veniva definita lieve (1).</p> <p>In pazienti con ictus acuto candidati alla trombolisi ev la percentuale di pazienti con piastrinopenia (&lt;100.000/mm<sup>3</sup>) viene riportata solo in 1 caso su 470 (0.2%) nello studio di Rost (2), in 7 casi su 985 (0.7%) pazienti nello studio di Meretoja (3) e in 3 casi su 625 pazienti (0.5%) nello studio di Breuer (4), peraltro senza nessun incremento del rischio di complicanza emorragica in quelli trattati con trombolisi (3,4).</p> <p><b>Bibliografia</b></p>



<p>essere sospeso qualora la conta piastrina risultasse inferiore a 100.000/mm<sup>3</sup>.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Cucchiara BL, Jackson B, Weiner M, Messe SR. Usefulness of checking platelet count before thrombolysis in acute ischemic stroke. <i>Stroke</i>. 2007; 38:1639-1640.</li> <li>2. Rost NS, Masrur S, Pervez MA, Viswanathan A, Schwamm LH: Unsuspected coagulopathy rarely prevents IV thrombolysis in acute ischemic stroke. <i>Neurology</i> 2009;73:1957- 1962.</li> <li>3. Meretoja A, Putaala J, Tatlisumak T, et al: Off-label thrombolysis is not associated with poor outcome in patients with stroke. <i>Stroke</i> 2010;41:1450-1458.</li> <li>4. Breuer L, Huttner HB, Kiphuth IC, Ringwald J, Hilz MJ, Schwab S, Köhrmann M. Waiting for platelet counts causes unsubstantiated delay of thrombolysis therapy. <i>Eur Neurol</i>. 2013; 69(5):317-20.</li> </ol>
<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, iniziare la trombolisi con r-TPA e.v, in attesa di disporre dei parametri della coagulazione confrontato con iniziare il trattamento solo dopo aver acquisito i parametri della coagulazione, peggiora l'esito clinico?</p> <p><b>Raccomandazione 27</b></p> <p><b>Grado GPP</b></p> <p><b>Evidenza (4)</b></p>	<p>In pazienti con ictus acuto anomalie dei parametri della coagulazione (INR e aPTT) sono rare in caso di anamnesi negativa per tali anomalie e senza note patologie predisponenti. I dati provenienti da un registro canadese (1) riportano che su 470 pazienti con ictus ischemico giunti in pronto soccorso entro 3 ore dall'esordio dei sintomi, solo 2 pazienti (0,4%) presentavano un elevato valore di INR in assenza di una storia clinica informativa (quali uso di farmaci antivitamina-K o eparina, grave insufficienza renale, neoplasia in fase metastatica, diatesi emorragica e grave sepsi).</p> <p><b>Bibliografia</b></p>

<p><b>Molto bassa</b> ⊕</p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, il Gruppo di lavoro suggerisce che è ragionevole iniziare il trattamento con r-TPA e.v. in attesa di disporre dei parametri della coagulazione, qualora non vi siano motivi per sospettare alterazioni di tali parametri. Il trattamento con r-TPA e.v. dovrà essere sospeso qualora il valore di INR risulti maggiore di 1,7 o l'APTT eccessivamente elevato rispetto ai parametri di riferimento.</p>	<p>1. Rost NS, Masrur S, Pervez MA, Viswanathan A, Schwamm LH: Unsuspected coagulopathy rarely prevents IV thrombolysis in acute ischemic stroke. Neurology 2009;73:1957- 1962</p>
<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi sottoposti a trombolisi con r-TPA e.v., la somministrazione precoce (entro 24 ore dal termine della trombolisi) di farmaci antitrombotici (antiaggreganti o anticoagulanti) in presenza di condizioni ad alto rischio di recidiva precoce, confrontata con la somministrazione tardiva di farmaci antitrombotici, migliora l'esito clinico?</p> <p><b>Raccomandazione 28</b></p>	<p>Non sono disponibili dati da trial randomizzati controllati sulla somministrazione di farmaci antitrombotici entro 24 ore dal termine della trombolisi.</p> <p>Una analisi retrospettiva di un registro del Seoul National University Bundang Hospital nel periodo Luglio 2007-Marzo 2015 includente 712 pazienti consecutivi sottoposti a trombolisi EV e/o IA ha valutato le conseguenze di una somministrazione precoce (entro 24 ore) rispetto alla somministrazione standard (oltre le 24 ore) di farmaci ad azione antitrombotica (antiaggreganti, eparina basso peso molecolare, eparina sodica, anticoagulanti diretti). La decisione di somministrare o meno precocemente farmaci</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 entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi sottoposti a trombolisi con r-TPA e.v., il Gruppo di lavoro suggerisce la somministrazione precoce (entro 24 ore dal termine della trombolisi) di farmaci antitrombotici (antiaggreganti o anticoagulanti) qualora siano presenti condizioni ad alto rischio di recidiva precoce (quali ad esempio, posizionamento di stent extra/intracranico, stenosi intracraniche, trombi cardiaci intracavitari ad alto rischio embolico).</p>	<p>antitrombotici era lasciata al singolo medico in base al quadro clinico e agli accertamenti strumentali.</p> <p>La terapia ripercussiva utilizzata era costituita dalla trombolisi endovenosa (EV) nel 34% dei casi (243 pz), dalla trombolisi intrarteriosa (IA) meccanica primaria nel 32% dei casi (229 pz) e dalla terapia combinata (trombolisi endovenosa e terapia endovascolare) nel 34% dei casi (240 pz). Una terapia antitrombotica era somministrata entro 24 ore nel 64% dei casi (456 pz). La somministrazione precoce di antitrombotici era associata ad una ridotta probabilità di emorragia cerebrale di qualsiasi tipo (ORa 0.56; IC 95% 0.35-0.89; p&lt;0.01), mentre non si sono osservate differenze in termini di emorragie sintomatiche (ORa 0.85; IC 95% 0.35-2.10), o di outcome eccellente (mRS 0-1) a 3 mesi dall'ictus (ORa 1.09; IC 95% 0.75-1.59) o di outcome favorevole (mRS 0-2) a 3 mesi (ORa 1.32; IC 95% 0.90-1.93). La somministrazione ultraprecoce (entro 12 ore) non aumentava la probabilità di emorragia cerebrale di qualsiasi tipo (OR 0.26; IC 95%: 0.12-0.52), emorragia cerebrale sintomatica (OR 1.46, IC 95% 0.52-4.09), outcome eccellente a 3 mesi: OR 1.39, IC 95% 0.84-2.31), outcome favorevole a 3 mesi (OR 1.40, IC 95% 0.84-2.33).</p> <p><b>Bibliografia</b></p> <p>1. Jeong HG, Kim BJ, Yang MH, Han MK, Bae HJ, Lee SH. Stroke outcomes with use of antithrombotics within 24</p>
---	--

	<p>hours after recanalization treatment. Neurology. 2016;87:996-1002.</p>
<p><b>Sintesi 32</b></p> <p>I dati di letteratura mostrano che in pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi con occlusione di arteria carotide interna extra-cranica, il trattamento con r-TPA e.v. consente di ottenere una ricanalizzazione completa in una bassa percentuale di pazienti; tuttavia, in circa un terzo dei casi si ottiene un esito clinico favorevole.</p>	<p>Uno studio condotto su 20 pazienti con ictus ischemico acuto e occlusione dell'ACI extra-cranica ha mostrato che soltanto il 10% dei pazienti presentava una ricanalizzazione completa dell'ACI dopo trombolisi con r-tPA e.v. [1].</p> <p>Tuttavia, una completa ricanalizzazione dell'ACM (un'occlusione concomitante dell'ACM era presente nel 45% dei casi) si verificava nel 35% dei casi e risultava un fattore fortemente associato ad outcome favorevole (<math>P&lt;0.01</math>).</p> <p>Lo studio multicentrico caso-controllo ICARO ha comparato 253 pazienti con ictus ischemico acuto e occlusione dell'ACI extra-cranica trattati con trombolisi con 253 pazienti con ictus ischemico acuto e occlusione dell'ACI extra-cranica non trattati con trombolisi [2]. Un esito clinico favorevole (mRS score 0-2) a 3 mesi era più frequente nei pazienti trattati con trombolisi rispetto a quelli non trattati (28.9% vs 20.6%, aOR: 1.80; 95% CI: 1.03-3.15; <math>P=0.037</math>), mentre la mortalità a 3 mesi e i sanguinamenti cerebrali fatali erano più elevati nei pazienti trattati con trombolisi rispetto a quelli non trattati (25.7% vs 15.4%; aOR: 2.28, 95% CI: 1.36 -3.22, <math>P=0.001</math> e 2.8% vs 0.4%, OR: 7.17, 95% CI: 0.87-58.71, <math>P=0.068</math>).</p> <p>Lo studio ICARO-2 ha analizzato retrospettivamente 137 pazienti con ictus ischemico acuto e occlusione dell'ACI</p>

extra-cranica e 1761 pazienti con ictus ischemico acuto senza occlusione dell'ACI extra-cranica, trattati con trombolisi e registrati nel registro SITS-ISTR [3]. Un esito clinico favorevole (mRS 0-2) a 3 mesi era meno frequente nei pazienti con occlusione dell'ACI rispetto a quelli senza occlusione dell'ACI (32.1% vs 62.1%, OR: 0.29, 95% CI: 0.20-0.42, P=0.0001), mentre la mortalità era più elevata nei pazienti con occlusione dell'ACI rispetto a quelli senza occlusione (22.4% vs 10.2%; OR: 2.55, 95% CI: 1.65-3.94, P=0.0001). Tuttavia, i tassi di sICH non erano differenti tra i due gruppi (5.8% nei pazienti con occlusione dell'ACI e 8% nei pazienti senza occlusione dell'ACI; P=0.16).

Per quanto riguarda il confronto tra la migliore terapia medica (inclusa la trombolisi con r-tPA e.v.) e il trattamento endovascolare si rimanda alla raccomandazione 9.12.

#### **Bibliografia**

1. Christou II, Felberg RA, Demchuk AM, Burgin WS, Malkoff M, Grotta JC, Alexandrov AV. Intravenous tissue plasminogen activator and flow improvement in acute ischemic stroke patients with internal carotid artery occlusion. *J Neuroimaging*. 2002;12:119-123.
2. Paciaroni M, Balucani C, Agnelli G, Caso V, Silvestrelli G, Grotta JC, Demchuk AM, Sohn SI, Orlandi G, Leys D, Pezzini A, Alexandrov AV, Silvestrini M, Fofi L, Barlinn K, Inzitari D, Ferrarese C, Tassi R, Tsivgoulis G, Consoli D, Baldi A, Bovi P, Luda E, Galletti G, Invernizzi P,

DeLodovici ML, Corea F, Del Sette M, Monaco S, Marcheselli S, Alberti A, Venti M, Acciarresi M, D'Amore C, Macellari F, Lanari A, Previdi P, Gonzales NR, Pandurengan RK, Vahidy FS, Sline M, Bal SS, Chiti A, Gialdini G, Dumont F, Cordonnier C, Debette S, Padovani A, Cerqua R, Bodechtel U, Kepplinger J, Nesi M, Nencini P, Beretta S, Trentini C, Martini G, Piperidou C, Heliopoulos I, D'Anna S, Cappellari M, Donati E, Bono G, Traverso E, Toni D. Systemic thrombolysis in patients with acute ischemic stroke and Internal Carotid ARtery Occlusion: the ICARO study. *Stroke*. 2012;43:125-30.

3. Paciaroni M, Agnelli G, Caso V, Pieroni A, Bovi P, Cappellari M, Zini A, Nichelli P, Inzitari D, Nesi M, Nencini P, Pezzini A, Padovani A, Tassinari T, Orlandi G, Chiti A, Gialdini G, Alberti A, Venti M, Acciarresi M, D'Amore C, Luda E, Tassi R, Martini G, Ferrarese C, Beretta S, Trentini C, Silvestrelli G, Lanari A, Previdi P, Ciccone A, Delodovici ML, Bono G, Galletti G, Marcheselli S, Del Sette M, Traverso E, Riva M, Silvestrini M, Cerqua R, Consoli D, Monaco S, Toni D. Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke associated to extracranial internal carotid artery occlusion: the ICARO-2 study. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34:430-5.

<p><b>Sintesi 33</b></p> <p>I dati di letteratura mostrano che la coagulopatia precoce da trattamento con r-TPA in pazienti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi è dovuta al consumo di fibrinogeno circolante, è associata al rischio di emorragia intracranica sintomatca post-trombolisi e può essere identificata attraverso il dosaggio del fibrinogeno negli esami pre-trombolisi, così come in caso di emorragia cerebrale ed extracerebrale post-trombolisi.</p> <p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, in caso sia documentata una emorragia intracerebrale sintomatica in corso di trattamento con r-TPA e.v., l'immediata interruzione della trombolisi rispetto alla non interruzione migliora l'esito clinico?</p> <p><b>Raccomandazione 29</b></p> <p><b>Grado Forte a favore</b></p> <p><b>Evidenza (3)</b></p> <p><b>Molto bassa ⊕</b></p>	<p>L'emorragia cerebrale sintomatica (sICH) è una complicanza non frequente ma talora molto grave della terapia trombolitica con rtPA nell'ictus ischemico.</p> <p>Il rischio di sICH varia in base alla popolazione considerate e al tipo di definizione di sICH ma generalmente si attesta intorno al 2%-7% [1].</p> <p>Tra i 6756 pazienti raccolti in 9 RCTs sulla trombolisi il rischio di sICH era maggiore nel gruppo alteplase rispetto al placebo per diverse definizioni di sICH: ECASS III (6.8% versus 1.3%; OR 5.55; 95% IC 4.01-7.70), SITS-MOST (3.7% versus 0.6%; OR, 6.67; 95% CI, 4.11-10.84), ed emorragia fatale (2.7% versus 0.4%; OR, 7.14; 95% CI, 3.98-12.79) [2]. Anche nello studio registrativo NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) la percentuale di sICH era più alta nel gruppo alteplase (6.4% versus 0.6%; P&lt;0.01) [3].</p> <p>Sono stati riportati in letteratura diversi fattori di rischio per la sICH post trombolisi sia di tipo clinico che di laboratorio e neuroradiologici. In una revisione sistematica del 2012 [4] su 55 studi, variabili associate con un incremento di rischio di sICH erano un'età più avanzata, una maggior gravità clinica, un maggior livello di glicemia, leucoaraiosi e lesione ischemica visibile alla TC e condizioni anamnestiche quali ipertensione, insufficienza renale,</p>
---	---

<p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, in caso sia documentata una emorragia intracerebrale sintomatica in corso di trattamento con r-TPA e.v., è raccomandata l'immediata interruzione della trombolisi.</p> <p><b>Sintesi 34</b></p> <p>In caso di documentata sICH entro 24 ore dal trattamento con r-TPA e.v. in pazienti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, i pochi dati di letteratura indicano come possibili trattamenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Piastrine (8-10U) in caso di piastrinopenia (&lt;100.000/uL).</li> <li>- Derivati protrombinici a 3 o 4 fattori 25-50 U/kg nei pazienti in DOAC e secondo valori di INR associati a vitamina K 10 mg ev in caso di terapia anticoagulante con farmaci anti-vitK</li> <li>- Crioprecipitati 10U fino a raggiungere valori di fibrinogeno &gt;150 mg/dl oppure</li> </ul>	<p>cardiopatìa, diabete, coronaropatia, fibrillazione atriale, assunzione di antiaggreganti.</p> <p>Una recente review e Scientific Statement dell'AHA/ASA ha analizzato la fisiopatologia e il trattamento della sICH correlata alla trombolisi da rtPA [5].</p> <p>Oltre ai fattori di rischio sopraelencati la review analizza gli aspetti della fisiopatologia dell'emorragia correlata all'Alteplase. L'emivita del rtPA è di circa 4 minuti, ma il suo effetto biologico sulla coagulazione perdura più a lungo. Come il tPA endogeno l'Alteplase determina la lisi del trombo convertendo il plasminogeno endogeno inattivo in plasmina, principalmente in presenza di fibrina. La plasmina a sua volta degrada la fibrina in FDP (come il d-dimero). La non elevata specificità del rtPA sulla fibrina del trombo, rispetto ad altri trombolitici (tenecteplase, desmoteplase, ecc), determina la possibile degradazione anche del fibrinogeno circolante determinando la cosiddetta "coagulopatia da rtPA", una coagulopatia da consumo, causata dalla riduzione dei livelli di fibrinogeno, che può perdurare fino a 24h dall'inizio della infusione di rtPA [6-7]. È stato documentato in una serie di 547 pazienti sottoposti a trombolisi che il rischio di sICH si associa a riduzione dei valori di fibrinogeno <math>\geq 200</math> mg/dL rispetto al basale a 6h dall'infusione (multivariable OR 4.53 95% IC 2.39-8.60, <math>p &lt; 0.001</math>) [7]. In un altro studio italiano su 104 pazienti trombolisati, il rischio di qualsiasi ICH è risultato</p>
--	--



<p>fibrinogeno 2 gr ev eventualmente ripetibile negli altri casi.</p> <p>- Plasma fresco congelato 12 mL/kg in assenza di crioprecipitati o fibrinogeno ev.</p> <p>I farmaci con il profilo di sicurezza più incerto per il rischio trombotico sono:</p> <p>- rFVIIa 20-160 µg/kg;</p> <p>- acido tranexamico 1 gr ev (massimo 2 gr), che andrebbe limitato a sICH dopo trombolisi in cui sia documentato uno stato di iperfibrinolisi tramite tromboelastogramma.</p> <p>È opportuna anche una valutazione neurochirurgica urgente.</p>	<p>associato a valori assoluti di fibrinogeno &lt;200 mg/dL due ore dopo la fine dell'infusione del rtPA o a un calo relativo del 25% rispetto al basale (OR 7.47, 95% IC 2.26-24.74, p&lt;0.001) [6].</p> <p>L'ipo fibrinogenemia (valori &lt;150 mg/dL) al momento del riscontro di una diagnosi di sICH è stata associata al rischio di espansione dell'ematoma [8].</p> <p>Pertanto una tempestiva diagnosi e rapida correzione della coagulopatia da rtPA rimane l'obiettivo chiave da raggiungere.</p> <p>La review e Scientific Statement dell'AHA/ASA ha analizzato anche la gestione e le possibilità di trattamento della coagulopatia associata a rtPA dopo una sICH [5].</p> <p><b>Bibliografia</b></p> <p>1. Seet RC, Rabinstein AA. Symptomatic intracranial hemorrhage following intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: a critical review of case definitions. <i>Cerebrovasc Dis.</i> 2012;34:106-114.</p> <p>2. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, Brott T, Cohen G, Davis S, Donnan G, Grotta J, Howard G, Kaste M, Koga M, von Kummer R, Lansberg M, Lindley RI, Murray G, Olivot JM, Parsons M, Tilley B, Toni D, Toyoda K, Wahlgren N, Wardlaw J, Whiteley W, del Zoppo GJ, Baigent C, Sandercock P, Hacke W; Stroke</p>
--	---

Thrombolysis Trialists' Collaborative Group. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2014;384:1929-1935.

3. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995;333:1581-1587.

4. Whiteley WN, Slot KB, Fernandes P, Sandercock P, Wardlaw J. Risk factors for intracranial hemorrhage in acute ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a systematic review and meta-analysis of 55 studies. *Stroke*. 2012;43:2904-2909.

5. Yaghi S, Willey JZ, Cucchiara B, Goldstein JN, Gonzales NR, Khatri P, Kim LJ, Mayer SA, Sheth KN, Schwamm LH; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Treatment and Outcome of Hemorrhagic Transformation After Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2017 Dec;48(12):e343-e361. Review.

6. Matosevic B, Knoflach M, Werner P, Pechlaner R, Zangerle A, Ruecker M, Kirchmayr M, Willeit J, Kiechl S. Fibrinogen degradation coagulopathy and bleeding

complications after stroke thrombolysis. *Neurology*. 2013 Mar 26;80(13):1216-24.

7. Vandelli L, Marietta M, Gambini M, Cavazzuti M, Trenti T, Cenci MA, Casoni F, Bigliardi G, Pentore R, Nichelli P, Zini A. Fibrinogen decrease after intravenous thrombolysis in ischemic stroke patients is a risk factor for intracerebral hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015 Feb;24(2):394-400.

8. Yaghi S, Boehme AK, Dibu J, Leon Guerrero CR, Ali S, Martin-Schild S, Sands KA, Noorian AR, Blum CA, Chaudhary S, Schwamm LH, Liebeskind DS, Marshall RS, Willey JZ. Treatment and outcome of thrombolysis-related hemorrhage: a multicenter retrospective study. *JAMA Neurol*. 2015;72:1451-1457.

Nel caso di riscontro di sICH in corso di infusione di rtPA è indicata l'immediata sospensione della infusione del rtPA, come riportato anche dalle linee guida AHA 2018 [1].

#### **Bibliografia**

1. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, Biller J, Brown M, Demaerschalk BM, Hoh B, Jauch EC, Kidwell CS, Leslie-Mazwi TM, Ovbiagele B, Scott PA, Sheth KN, Southerland AM, Summers DV, Tirschwell DL; American Heart Association Stroke Council. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American

Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2018 Mar;49(3):e46-e110.

Il trattamento della sICH associata alla trombolisi è basato sull'opinione di esperti e piccole serie cliniche, mentre efficacia e sicurezza di questi trattamenti non sono state chiaramente dimostrata [1].

Dalla revisione di Yaghi e colleghi le sICH che meritano un trattamento di reversal della coagulopatia indotta da rtPA sono quelle avvenute <24h dalla trombolisi e con una documentata ipofibrinogenemia [1].

I tipi di trattamenti indicati sono [1-2-3-4]:

- Crioprecipitati (poco disponibili in Italia) 10U fino a raggiungere valori di fibrinogeno >150 mg/dl. In alternativa fibrinogeno ev ricombinante [4].
- Piastrine (8-10U) in pazienti con piastrinopenia (<100.000/uL)
- Plasma fresco congelato 12 mL/kg
- Derivati protrombinici a 3 o 4 fattori 25-50 U/kg secondo valori di INR associati a vitamina K 10 mg ev in pazienti in terapia con warfarin come da reversal in caso di ICH in corso di warfarin
- rFVIIa 20-160 µg/kg

- acido tranexamico 1 gr ev (massimo 2 gr)

Così come indicata è la valutazione neurochirurgica urgente, come riportato anche nelle linee guida AHA 2018 [1].

I farmaci con il profilo di sicurezza più incerto per il rischio trombotico sono i derivati protrombinici, rFVIIa e acido tranexamico.

Come consiglio di esperti l'uso di acido tranexamico andrebbe preferibilmente limitato a sICH dopo trombolisi in cui sia documentata uno stato di iperfibrinolisi con strumentazioni a tipo tromboelastogramma (TEG, ROTEM) [5-6].

Una recente piccola serie clinica italiana [4] su 39 pazienti ha dimostrato un buon profilo di sicurezza dell'infusione del fibrinogeno ricombinante in pazienti con ictus sottoposti a trombolisi con rtPA che abbiamo mostrato un valore di fibrinogeno post rtPA <100 mg/dl in assenza di ICH o con un valore di fibrinogeno post rtPA <200 mg/dl e/o calo relativo del 30% in caso di ICH. Sono stati infusi 2 gr ev di fibrinogeno ricombinante eventualmente ripetuti fino a raggiungere valori >200 mg/dl nei pazienti emorragici e >100 mg/dl nei pazienti non emorragici. I valori mediani di fibrinogeno pre-rtPA erano 332 mg/dL (range 170-815 mg/dL), con calo significativo dopo trombolisi (133 mg/dL, range 18-231 mg/dL,  $p < 0.0001$ ) con calo mediano del

60%. Dopo l'infusione di fibrinogeno ricombinante il livello mediano di fibrinogeno è risalito a 160 mg/dL (56-337 mg/dL), con aumento significativo pre-post infusione ( $p < 0.0001$ ).

### **Bibliografia**

1. Yaghi S, Willey JZ, Cucchiara B, Goldstein JN, Gonzales NR, Khatri P, Kim LJ, Mayer SA, Sheth KN, Schwamm LH; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Treatment and Outcome of Hemorrhagic Transformation After Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2017 Dec;48(12):e343-e361. Review.
2. Yaghi S, Boehme AK, Dibu J, Leon Guerrero CR, Ali S, Martin-Schild S, Sands KA, Noorian AR, Blum CA, Chaudhary S, Schwamm LH, Liebeskind DS, Marshall RS, Willey JZ. Treatment and outcome of thrombolysis-related hemorrhage: a multicenter retrospective study. *JAMA Neurol*. 2015;72:1451-1457.
3. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, Biller J, Brown M, Demaerschalk BM, Hoh B, Jauch EC, Kidwell CS, Leslie-Mazwi TM, Ovbiagele B, Scott PA, Sheth KN, Southerland

	<p>AM, Summers DV, Tirschwell DL; American Heart Association Stroke Council. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. <i>Stroke</i>. 2018 Mar;49(3):e46-e110.</p> <p>4. Vandelli L, Marietta M, Trenti T, Varani M, Bigliardi G, Rosafio F, Dell'acqua ML, Picchetto L, Nichelli P, Zini A. Fibrinogen concentrate replacement in ischemic stroke patients after recombinant tissue plasminogen activator treatment. <i>Adv Clin Exp Med</i>. 2019 Feb;28(2):219-222.</p> <p>5. Kawano-Castillo J, Ward E, Elliott A, Wetzel J, Hassler A, McDonald M, Parker SA, Archeval-Lao J, Tremont C, Cai C, Pivalizza E, Rahbar MH, Grotta JC. Thrombelastography detects possible coagulation disturbance in patients with intracerebral hemorrhage with hematoma enlargement. <i>Stroke</i>. 2014 Mar;45(3):683-8.</p> <p>6. Rowe AS, Greene CL, Snider CC, Carroll RC, Wiseman BF, Henry JM, Langdon JR, Craft RM. Thromboelastographic changes in patients experiencing an acute ischemic stroke and receiving alteplase. <i>J Stroke Cerebrovasc Dis</i>. 2014 Jul;23(6):1307-11.</p>
--	--