



UMBERTO I
POLICLINICO DI ROMA

Scuola Superiore di Neurologia
IV CORSO

Nuovi sviluppi nel trattamento acuto dell'ictus ischemico
Genova, 16 - 17 febbraio 2016

Trombolisi sistemica Safety e complicanze

Danilo Toni

UTN di II livello - Facoltà di Medicina e Odontoiatria
Az. Policlinico Universitario Umberto I
Sapienza - Università di Roma

Disclosures

➤ Speaker's bureau e Advisory Board:

- Boehringer Ingelheim
- Bayer
- Pfizer-BMS

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

Jonathan Emberson, Kennedy R Lees*, Patrick Lyden*, Lisa Blackwell, Gregory Albers, Erich Bluhmki, Thomas Brodt, Geoff Cohen, Stephen Davis, Geoffrey Donnan, James Grotta, George Howard, Markku Kaste, Masatoshi Koga, Ruediger von Kummer, Maarten Lansberg, Richard I Lindley, Gordon Murray, Jean Marc Olivot, Mark Parsons, Barbara Tilley, Danilo Toni, Kazunori Toyoda, Nils Wahlgren, Joanna Wardlaw, William Whiteley, Gregory J del Zoppo, Colin Baigent†, Peter Sandercock†, Werner Hacke†; for the Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborative Group*

Published Online

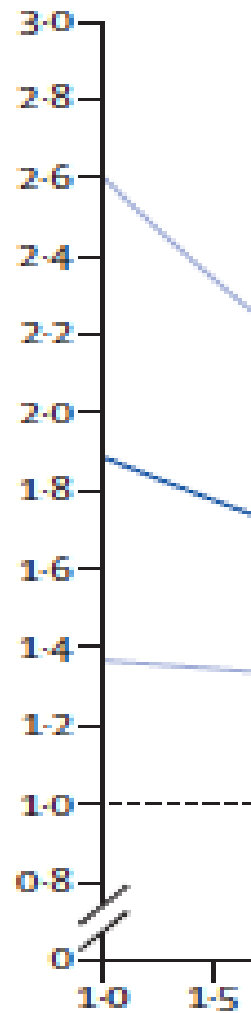
August 6, 2014

[http://dx.doi.org/10.1016/](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60584-5)

[S0140-6736\(14\)60584-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60584-5)

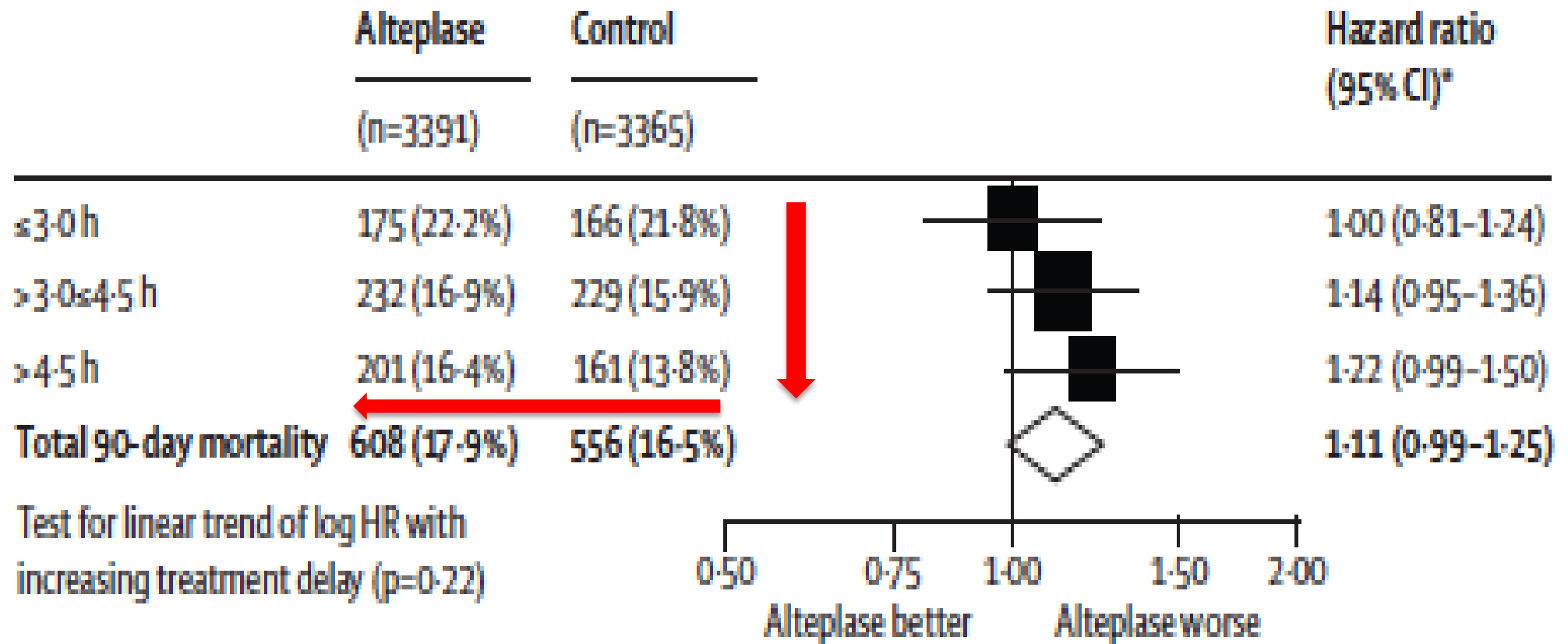
Interaction: $\chi^2=5.80$ ($p=0.016$)

Odds ratio (95% CI)



	Alteplase (n=3391)	Control (n=3365)		Odds ratio (95% CI)*
Treatment delay				
≤3.0 h	259/787 (32.9%)	176/762 (23.1%)		1.75 (1.35-2.27)
>3.0≤4.5 h	485/1375 (35.3%)	432/1437 (30.1%)		1.26 (1.05-1.51)
>4.5 h	401/1229 (32.6%)	357/1166 (30.6%)		1.15 (0.95-1.40)
Age (years)				
≤80	990/2512 (39.4%)	853/2515 (33.9%)		1.25 (1.10-1.42)
>80	155/879 (17.6%)	112/850 (13.2%)		1.56 (1.17-2.08)
Baseline NIHSS score				
0-4	237/345 (68.7%)	189/321 (58.9%)		1.48 (1.07-2.06)
5-10	611/1281 (47.7%)	538/1252 (43.0%)		1.22 (1.04-1.44)
11-15	198/794 (24.9%)	175/808 (21.7%)		1.24 (0.98-1.58)
16-21	77/662 (11.6%)	55/671 (8.2%)		1.50 (1.03-2.17)
≥22	22/309 (7.1%)	8/313 (2.6%)		3.25 (1.42-7.47)

0.5 0.75 1 1.5 2 2.5
Alteplase worse Alteplase better



Il rischio assoluto di mortalità diminuisce con l'aumentare dell'OTT ma il rischio relativo rispetto ai pazienti non trattati diventa sfavorevole al trattamento > 4.5 ore

Alteplase

Control

Odds ratio
(95% CI)*

Il rischio assoluto e relativo di emorragia intracranica sintomatica rimane invariato con qualunque OTT

Treatment

≤3.0 h -46-41)

>3.0≤4.5 h 35/1375 (2.5%) 7/1437 (0.5%) 5.63 (2.49-12.76)

>4.5 h -11)

Age ≤80 -02)

>80 -60)

Baseline NIHSS score

0-4 NE

5-14 -44)

15-20 -32)

21-26 -20)

≥27 -15)

All patients 91/3391 (2.7%) 13/3365 (0.4%) 7.14 (3.98-12.79)

fatal intracranial haemorrhage within 7 days

0.5

1

2

4

8

16

32

Alteplase better

Alteplase worse

Il rischio assoluto di emorragia intracranica sintomatica aumenta del 50% nei pazienti ultra80, ma il rischio relativo rispetto ai pazienti non trattati resta invariato

Il rischio assoluto di emorragia intracranica sintomatica aumenta con la gravità neurologica, ma il rischio relativo dei pazienti molto gravi non è significativamente maggiore che nelle altre categorie di gravità

Data	Capitolo	Grado	Area	Gestione
------	----------	-------	------	----------

31/03/2015 Raccomandazione 10.1 A Forte a favore Ictus Acuto

Il trattamento 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) è raccomandato entro 4.5 ore dall'esordio di un ictus ischemico senza limiti superiori di età e di gravità. E' comunque indicato che il trattamento sia effettuato il più precocemente possibile

Data	Capitolo	Grado	Area	Gestione
------	----------	-------	------	----------

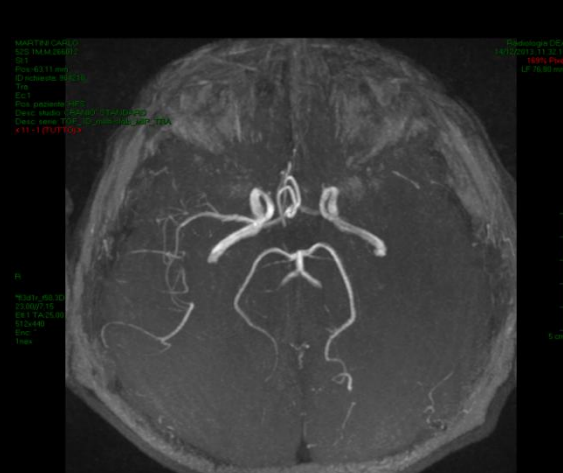
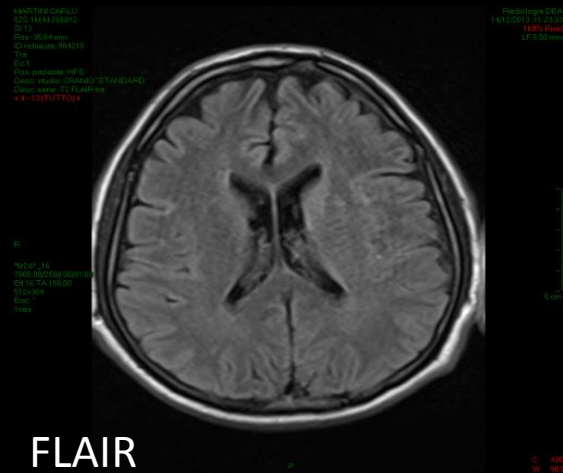
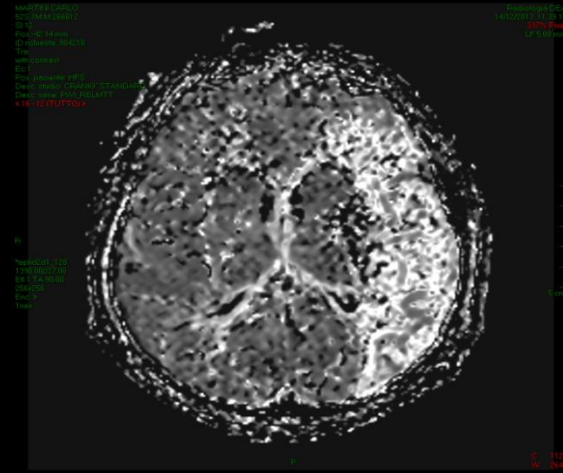
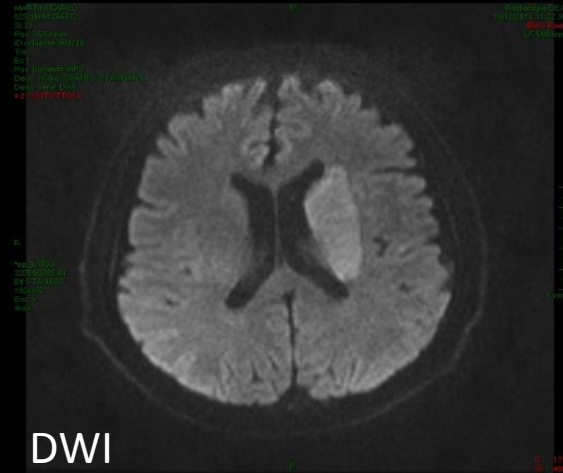
31/03/2015 Raccomandazione 10.2 B Forte a favore Ictus Acuto

Il trattamento con r-tPA e.v. entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi è raccomandato in pazienti con deficit lieve o in rapido miglioramento ma ancora rilevabile al momento di iniziare il trattamento

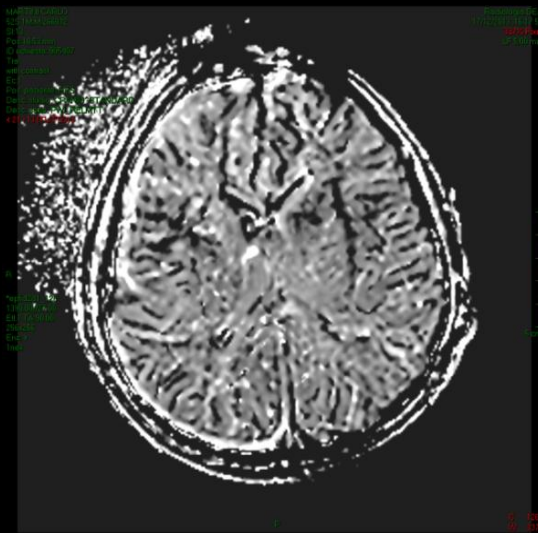
31/03/2015 Raccomandazione 10.3 D Debole a favore Ictus Acuto

Il trattamento con r-tPA e.v. è indicato in pazienti con ora di insorgenza dell'ictus non nota o ictus presente al risveglio, qualora le neuroimmagini avanzate (RM DW e PW o pTC) definiscano una zona di mismatch tessutale e/o consentano di datare l'evento almeno entro le 3 ore (confronto MR DW con MR FLAIR)

MR pre-trombolisi



MR post-trombolisi



Data	Capitolo	Grado	Area	Gestione
------	----------	-------	------	----------

31/03/2015 Raccomandazione 10.2 B Forte a favore Ictus Acuto

Il trattamento con r-tPA e.v. entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi è raccomandato in pazienti con deficit lieve o in rapido miglioramento ma ancora rilevabile al momento di iniziare il trattamento

31/03/2015 Raccomandazione 10.3 D Debole a favore Ictus Acuto

Il trattamento con r-tPA e.v. è indicato in pazienti con ora di insorgenza dell'ictus non nota o ictus presente al risveglio, qualora le neuroimmagini avanzate (RM DW e PW o pTC) definiscano una zona di mismatch tessutale e/o consentano di datare l'evento almeno entro le 3 ore (confronto MR DW con MR FLAIR)

31/03/2015 Sintesi 10.1

Ictus Acuto

Serie cliniche hanno riportato sicurezza ed efficacia della trombolisi e.v. in pazienti con ictus al risveglio selezionati in base alla presenza ed estensione dei segni precoci di infarto alla TC

Stroke

JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION

American Stroke
AssociationSM

A Division of American
Heart Association



**Predicting the Risk of Symptomatic Intracerebral Hemorrhage in Ischemic
Stroke Treated With Intravenous Alteplase : Safe Implementation of Treatments
in Stroke (SITS) Symptomatic Intracerebral Hemorrhage Risk Score**

Michael Mazya, José A. Egido, Gary A. Ford, Kennedy R. Lees, Robert Mikulik,
Danilo Toni, Nils Wahlgren and Niaz Ahmed

Stroke published online March 22, 2012

Table 1. Univariate Analysis of Baseline Variables

	SICH SITS-MOST		No SICH SITS-MOST		<i>P</i> Value
	No./Total	Median (IQR) or Proportion (%)	No./Total	Median (IQR) or Proportion (%)	
→ Onset to treatment time, min	558	150 (120–176)	30 072	145 (117–170)	0.005
→ Age, y	568	74 (66–78)	30 349	69 (60–76)	<0.001
→ Glucose, mg/dL	546	127 (106–162)	29 018	118 (103–142)	<0.001
→ rtPA dose, mg	560	70 (60–80)	30 171	68 (60–77)	0.002
→ Weight, kg	559	79 (70–90)	30 163	75 (67–85)	0.002
→ NIHSS at baseline	558	14 (9–19)	30 009	12 (7–17)	<0.001
→ Systolic BP, mm Hg	557	160 (145–170)	29 728	150 (137–167)	<0.001
Diastolic BP, mm Hg	555	82 (75–91)	29 708	81 (74–90)	0.561
Sex, female	224/558	40%	12 782/30 352	42%	0.201
→ Hypertension	430/555	77%	18 684/29 772	63%	<0.001
→ Diabetes mellitus type 2	142/555	26%	5105/29 918	17%	<0.001
→ Hyperlipidemia	207/493	42%	9501/27 001	35%	0.002
← Smoking—never	300/471	64%	16 466/28 111	59%	<0.001
← Smoking—current	79/471	17%	6528/28 111	23%	<0.001
→ Smoking—previous	93/471	20%	5117/28 111	18%	0.912
→ Previous stroke	111/525	21%	3951/29 929	13%	<0.001
→ Atrial fibrillation	188/553	34%	7466/29 602	25%	<0.001
→ Heart failure	69/547	13%	2548/29 701	9%	<0.001
→ Aspirin	276/554	50%	9392/30 035	31%	<0.001
Dipyridamole	19/560	3%	701/30 144	2%	0.098
Clopidogrel	30/560	5%	1087/30 166	4%	0.028
Oral anticoagulant, INR N/A	6/566	1%	299/30 222	1%	0.862
Oral anticoagulant, INR ≤1.7	10/566	2%	473/30 222	2%	0.700
→ Oral antihypertensive	332/556	60%	14 018/30 097	47%	<0.001
→ Signs of infarct on CT/MRI	138/373	27%	6181/28 230	22%	<0.001

Table 2. Final Multivariate Scoring Model Using Risk Factors for SICH per SITS-MOST After Stratification of Continuous Variables

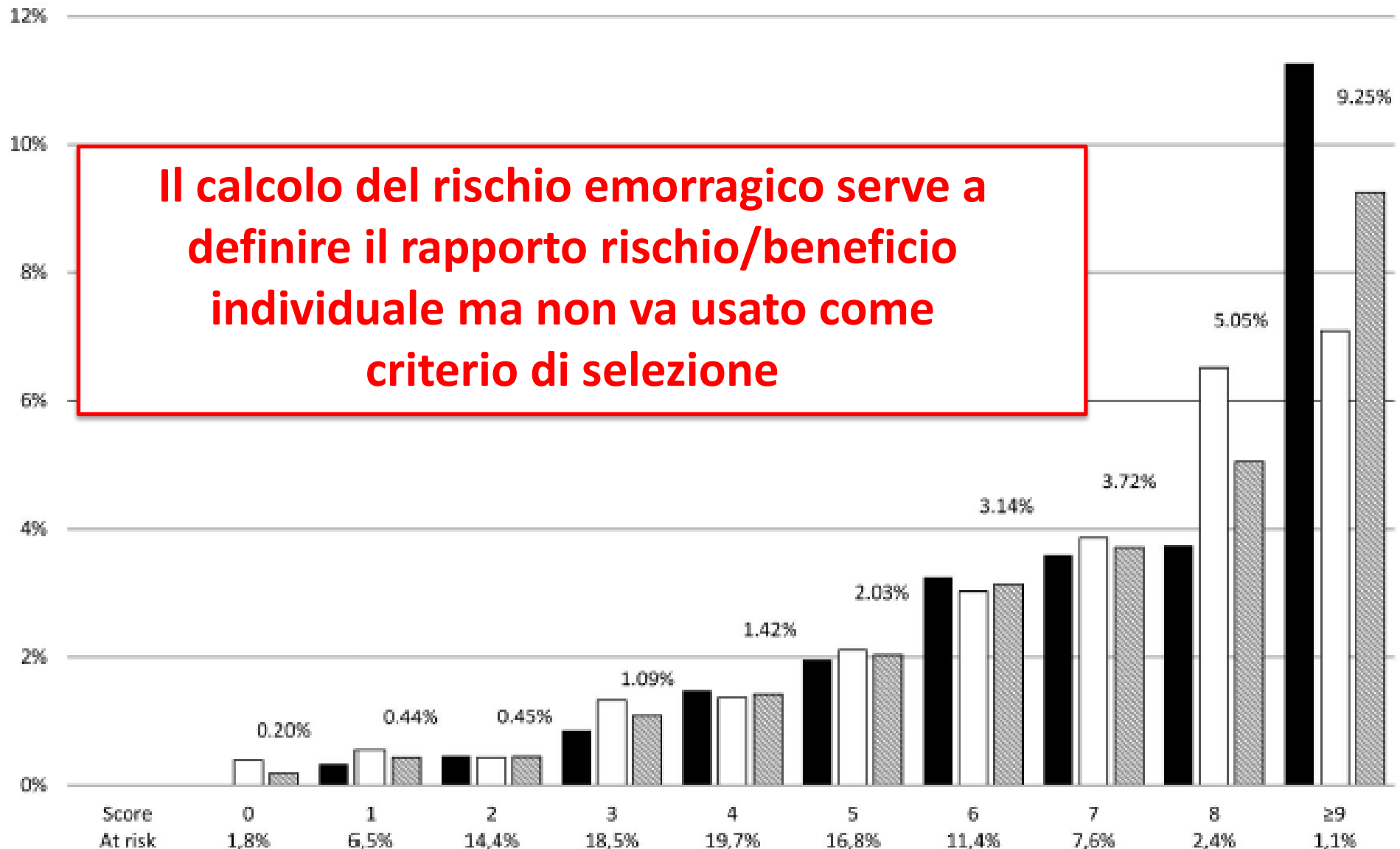
Risk Factor	OR (95% CI)	<i>P</i> Value	Points
→ Aspirin + clopidogrel	3.2 (1.9–5.2)	<0.001	3
→ Aspirin monotherapy	1.8 (1.5–2.1)	<0.001	2
→ NIHSS ≥ 13	2.2 (1.7–3.0)	<0.001	2

Point values were assigned to the risk factors based on their adjusted ORs: 1 point for OR >1.0 and ≤ 1.7 , 2 points for OR >1.7 and <2.7 , and 3 points for OR ≥ 2.7 .

→ Onset-to-treatment time ≥ 180 min	1.5 (1.2–2.0)	0.002	1
→ History of hypertension	1.4 (1.1–1.7)	0.004	1
Overall Risk Level	Total Score	SICH Rate (95% CI)	
→ Low	0–2 points	0.4% (0.2%–0.6%)	
→ Average	3–5 points	1.5% (1.3%–1.7%)	
→ Moderate	6–8 points	3.6% (3.1%–4.1%)	
→ High	≥ 9 points	9.2% (5.9%–12.5%)	

Multivariate ORs with CIs. For clinical practicality, the total score is tiered into 4 levels according to risk severity. Points are attributed strictly either for “aspirin combined with clopidogrel” or “aspirin as antiplatelet monotherapy.” Absence of aspirin treatment and history of hypertension, NIHSS 0–6, and values of continuous parameters below the stated cut points are scored as zero points.

Risk for SICH per SITS-MOST average rate 1,8 %



Data	Capitolo	Area
31/03/2015	Sintesi 10.5	Ictus Acuto

La terapia antiaggregante precedente l'ictus ed in particolare una doppia antiaggregazione, comporta un incremento del rischio emorragico da trombolisi e.v., malgrado la quale l'efficacia del trattamento si conferma.

Che dire di altre condizioni percepite come possibile rischio?

- Segni precoci TC estesi ed altri marker TC
- Iperglicemia/diabete
- Terapia anticoagulante con aVK
- Terapia anticoagulante con farmaci AOD
- Storia di patologie del SNC come neoplasia, intervento chirurgico cerebrale o midollare
- Aneurismi cerebrali non rotti
- Storia di pregressa emorragia cerebrale o subaracnoidea

Che dire di altre condizioni percepite come possibile rischio?

- Segni precoci TC estesi ed altri marker TC

Association between brain imaging signs, early and late outcomes, and response to intravenous alteplase after acute ischaemic stroke in the third International Stroke Trial (IST-3): secondary analysis of a randomised controlled trial

*The IST-3 collaborative group**

Lancet Neurol 2015; 14: 485-96

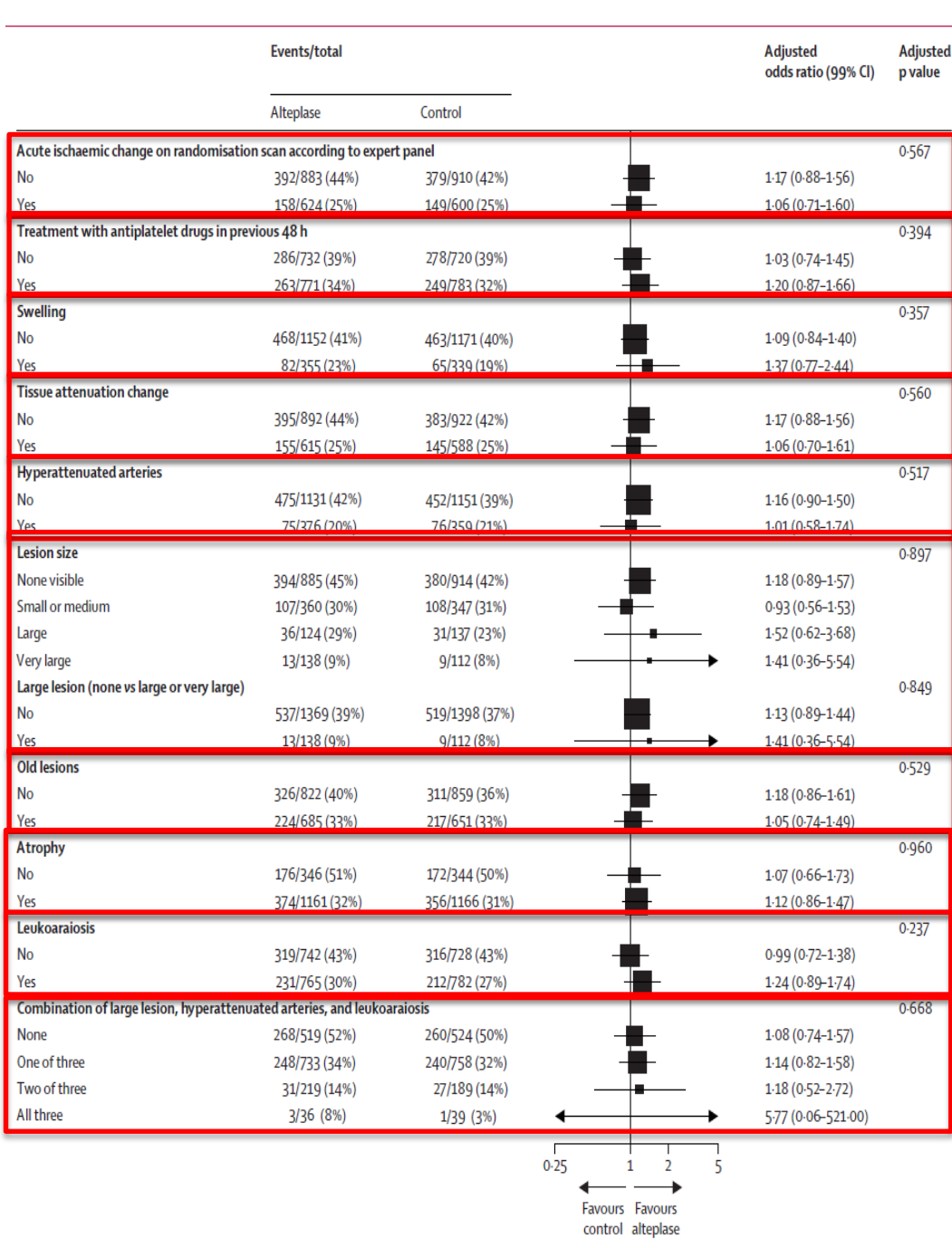


Figure 2: Forest plot showing the adjusted effect of treatment and baseline imaging signs on Oxford Handicap Scale score 0-2 at 6 months
Data are adjusted for age, National Institutes of Health Stroke Scale score, and time to randomisation.

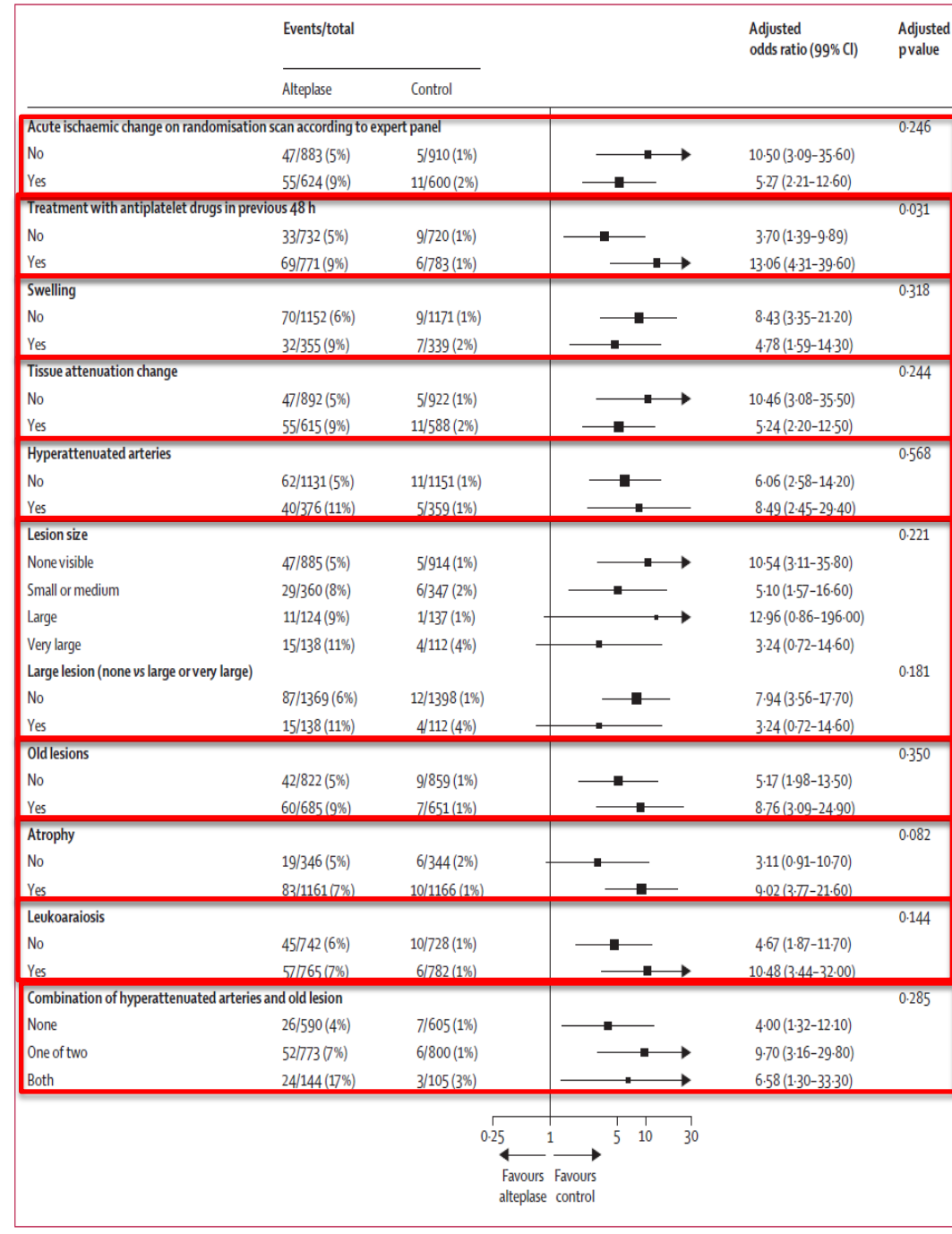


Figure 3: Forest plot showing the adjusted effect of treatment and baseline imaging signs on symptomatic intracranial haemorrhage within 7 days
Data are adjusted for age, National Institutes of Health Stroke Scale score, and time to randomisation.

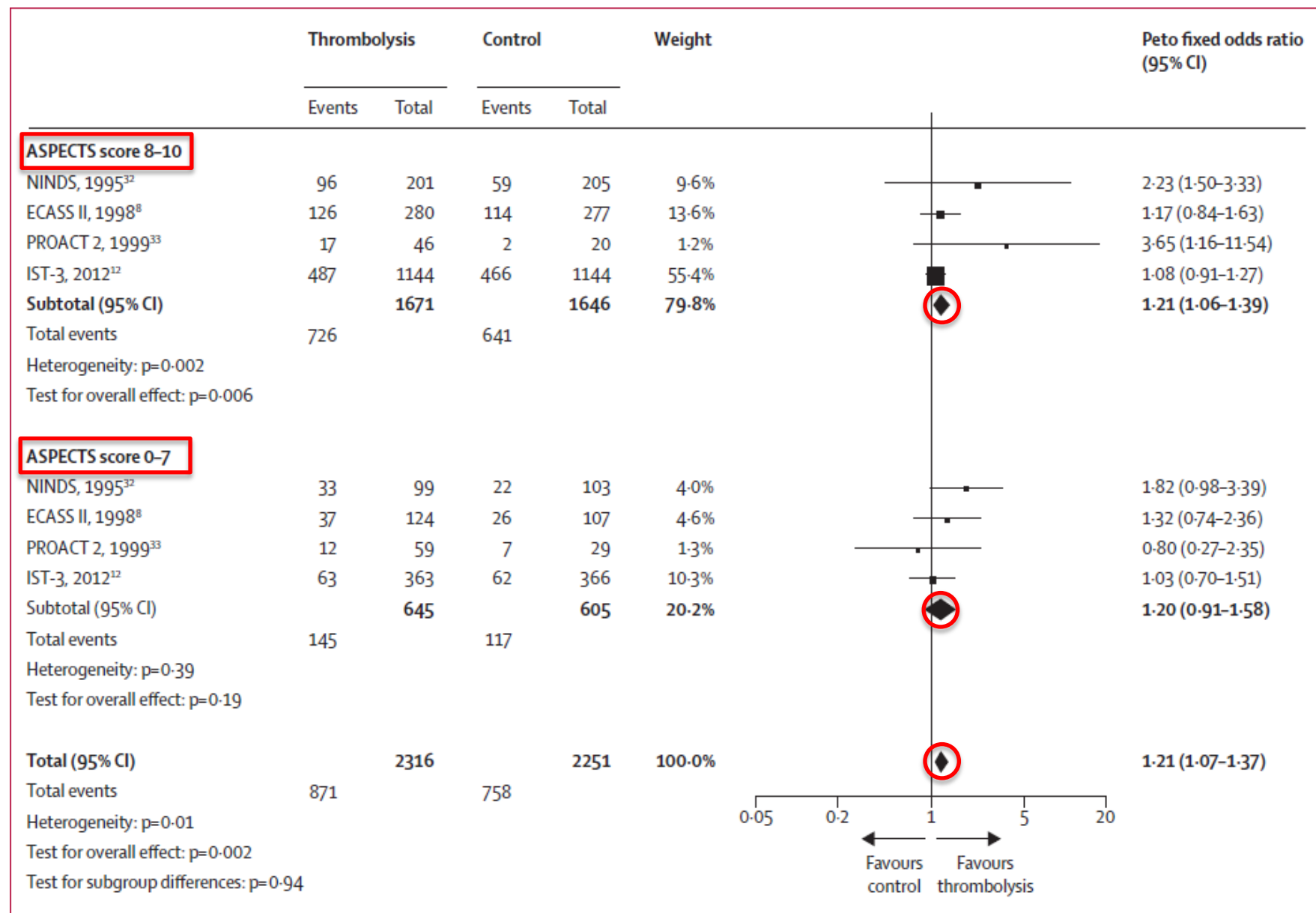


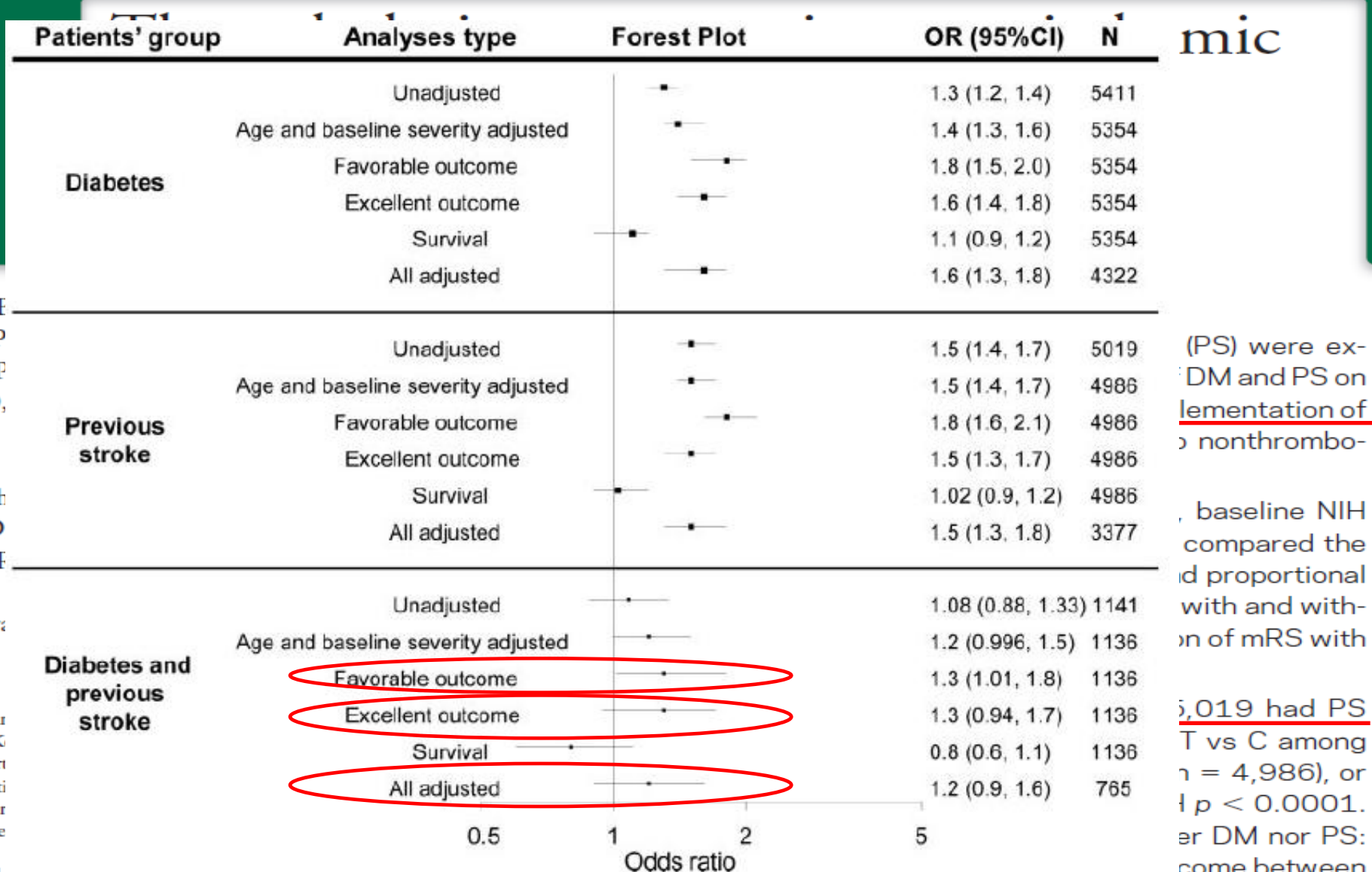
Figure 4: Forest plot showing the interaction between response to alteplase and early infarct size in previous trials

ASPECTS=Alberta Stroke Programme Early CT Signs. ECASS II=European Co-operative Acute Stroke Study-II. IST-3=third International Stroke Trial. NINDS=National Institute of Neurological Disorders and Stroke. PROACT 2=Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism 2.

Data	Capitolo	Area
31/03/2015	Sintesi 10.1	Ictus Acuto
<u>Pazienti con segni precoci di lesione visibili alla TC possono trarre beneficio dalla trombolisi e.v. Tuttavia, quando sono molto estesi (>1/3 del territorio dell'arteria cerebrale media o ASPECTS score < 7), il rapporto rischi/benefici del trattamento diviene meno favorevole</u>		

Che dire di altre condizioni percepite come possibile rischio?

➤ Iperglicemia/diabete



N.K. Mishra, MBE
N. Ahmed, MD, P
A. Davalos, MD, P
H.K. Iversen, MD,
DMSc
T. Melo, MD
L. Soinne, MD, Ph
N. Wahlgren, MD
K.R. Lees, MD, FF
For the SITS and
VISTA collabora:

Address correspondence or
reprint requests to Prof. K
R. Lees, University Depart
of Medicine & Therapeuti
Gardiner Institute, Wester
Infirmary, 44 Church Stre
Glasgow, G11 6NT UK
k.r.lees@clinmed.gla.ac.uk

Unadjusted and age- and baseline-adjusted analyses refers to ordinal regression analysis.
OR refers to common odds ratio for improved outcomes at each Rankin category.
Favorable outcomes : Rankin 0–2; Excellent outcomes: Rankin 0–1.
“All adjusted analysis”: adjustment was made for all variables that differed at baseline

ents with DM,
from receiving

Data	Capitolo	Grado	Area	Gestione
------	----------	-------	------	----------

31/03/2015 Raccomandazione 10.5 B Forte a favore Ictus Acuto

Il trattamento con r-tPA e.v. entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi è raccomandato in pazienti con storia di pregresso ictus e diabete

31/03/2015 Raccomandazione 10.6 GPP Ictus Acuto

In pazienti con glicemia <50 mg/dl e deficit neurologico che permane invariato anche dopo il ripristino di una glicemia normale, il Gruppo ISO-SPREAD suggerisce il trattamento con r-tPA e.v. entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi

31/03/2015 Raccomandazione 10.7 GPP Ictus Acuto

In pazienti con glicemia >400 mg/dl che trattata con insulina rapida s.c. o in infusione e.v. scende sotto i 200 mg/dl, il Gruppo ISO-SPREAD suggerisce il trattamento con r-tPA e.v. entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi.

Che dire di altre condizioni percepite come possibile rischio?

- Terapia anticoagulante con aVK

i.v. rtPA in patients receiving aVK

Outcome measure	W (N=768) vs non-W (N=44306) aO.R. (95% C.I.)*	
SICH per SITS-MOST	1.23 (0.72-2.11)	p = 0.46
SICH per ECASS	1.26 (0.82-1.70)	p = 0.09
Mortality	1.05 (0.83-1.35)	p = 0.66
mRS 0-2	1.01 (0.81-1.24)	p = 0.96

*aOR: adjusted for age, stroke severity and co-morbidities

Data	Capitolo	Grado	Area	Gestione
------	----------	-------	------	----------

31/03/2015 Raccomandazione 10.10 D Debole a favore Ictus Acuto

Il trattamento con r-tPA e.v. entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi è indicato in pazienti in terapia anticoagulante orale con farmaci aVK ed INR ≤ 1.7

Che dire di altre condizioni percepite come possibile rischio?

- Terapia anticoagulante con farmaci AOD

Recanalization Therapies in Acute Ischemic Stroke Patients: Impact of Prior Treatment with Novel Oral Anticoagulants on Bleeding Complications and Outcome – A Pilot Study

Running title: *Seiffge et al.; Recanalization in stroke patients on NOAC*

David J. Seiffge, MD¹; Robbert-Jan Van Hooff, MD²; Christian H. Nolte, MD³; Yannick Béjot, MD, PhD⁴; Guillaume Turc, MD⁵; Benno Ikenberg, MD⁶; Eivind Berge, MD⁷; Malte Persike, PhD⁸; Nelly Dequatre-Ponchelle, MD⁹; Daniel Strbian, MD PhD, MSc (Stroke Med)¹⁰; Waltraud Pfeilschifter, MD¹¹; Andrea Zini, MD¹²; Arnstein Tveiten, MD¹³; Halvor Næss, MD, PhD¹⁴; Patrik Michel, MD¹⁵; Roman Sztajzel, MD¹⁶; Andreas Luft, MD¹⁷; Henrik Gensicke, MD¹; Christopher Traenka, MD¹; Lisa Hert, MD¹; Jan F. Scheitz, MD³; GianMarco De Marchis, MD¹; Leo H. Bonati, MD¹; Nils Peters, MD¹; Andreas Charidimou, MD, MSc, PhD¹⁸; David J. Werring, PhD, FRCP¹⁸; Frederick Palm, MD¹⁹; Matthias Reinhard, MD²⁰; Wolf-Dirk Niesen, MD²⁰; Takehiko Nagao, MD²¹; Alessandro Pezzini, MD²²; Valeria Caso, MD²³; Paul Nederkoorn, MD²⁴; Georg Kaegi, MD²⁵; Alexander von Hessling, MD²⁶; Visnja Padjen, MD²⁷; Charlotte Cordonnie, MD⁹; Hebun Erdur³; Philippe A. Lyrer, MD¹; Raf Brouns, MD²; Thorsten Steiner, MD^{6,28}; Turgut Tatlisumak, MD^{10,29,30}; Stefan T. Engelter MD^{1,31} for the NOACISP Study Group*

Table 2a. Primary and secondary outcome measures before matching

	Novel oral anticoagulants (n=78)	Vitamin K antagonists (n=441)	no-OAC (n=8938)	Statistics p
Primary outcome				
→ ICH _{any}	14 of 76 (18.4%)	105 of 394 (26.6%)	1332 of 7677 (17.4%)	<.001
→ sICH _{ECASS-II}	2 of 76 (2.6%)	27 of 415 (6.5%)	417 of 8281 (5.0%)	.25 ^a
→ sICH _{NINDS}	3 of 76 (3.9%)	40 of 432 (9.3%)	616 of 8539 (7.2%)	.15
→ Death at 3 months (mRS ₆)	17 of 74 (23.0%)	113 of 420 (26.9%)	1172 of 8414 (13.9%)	<.001
Secondary outcome				
NIHSS at 24 hours, median (IQR)	9 (2-14)	8 (3-16)	5 (2-13)	<.001
Major neurologic improvement	24 of 77 (31.2%)	128 of 405 (31.6%)	1958 of 6834 (28.7%)	.40
Favorable clinical outcome at 3 months (mRS ₀₋₂)	30 of 74 (40.5%)	166 of 420 (39.5%)	4736 of 8414 (56.3%)	<.001

Table 2b. Primary and secondary outcome measures after propensity score matching.

	Novel oral anticoagulants (n = 63)	Vitamin K antagonists (n = 339)	no-OAC (n = 210)	Statistics p
Primary outcome				
ICH _{any}	13 of 62 (20.8%)	85 of 300 (28.4%)	44 of 184 (23.8%)	.30
sICH _{ECASS-II}	2 of 62 (3.2%)	21 of 338 (6.1%)	14 of 207 (6.6%)	.48 ^a
sICH _{NINDS}	3 of 62 (4.8%)	30 of 338 (8.9%)	19 of 203 (9.6%)	.56 ^a
Death at 3 months (mRS ₆)	16 of 60 (26.1%)	76 of 324 (23.6%)	43 of 204 (20.9%)	.44
Secondary outcome				
NIHSS at 24 hours, median (IQR)	10 (2-15)	8 (3-16)	8 (3-17)	.45
Major neurologic improvement	20 of 62 (31.4%)	98 of 317 (30.8%)	41 of 154 (26.3%)	.29
Favorable clinical outcome at 3-months (mRS ₀₋₂)	23 of 60 (39%)	138 of 324 (42.7%)	88 of 204 (43.2%)	.03 ^b

^a χ^2 -approssimazione instabile (gruppi di piccole dimensioni); ^b tutti i confronti uno contro uno: p>.05

ICH_{any} : emorragia intracranica di qualunque tipo (anche non sintomatica)

sICH_{ECASS-II} : emorragia intracranica con peggioramento neurologico ≥ 4 punti alla scala NIHSS rispetto al valore basale o al valore più basso nei primi 7 giorni, o emorragia responsabile di decesso

sICH_{NINDS} : emorragia intracranica con qualunque livello di peggioramento neurologico

Case report

Uomo, 92 anni

Anamnesi patologica remota:

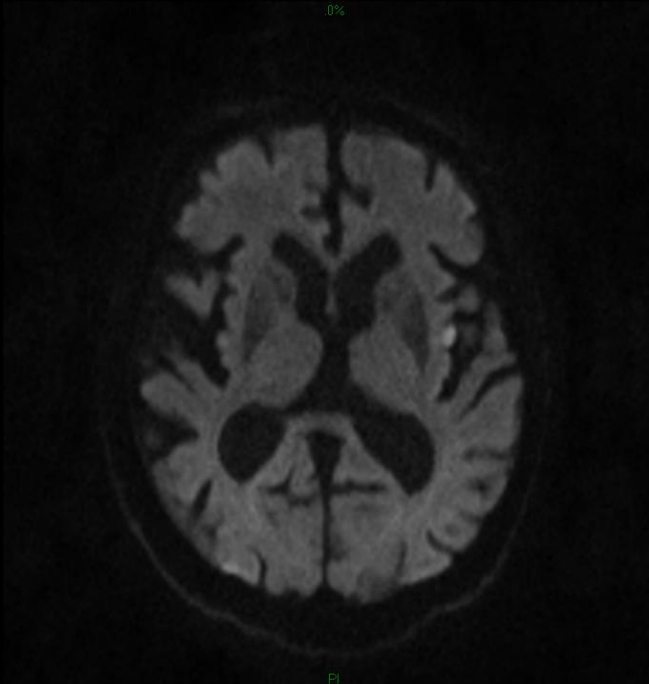
- ✓ Ipertensione
- ✓ Dislipidemia
- ✓ FA permanente in terapia con aVK fino a giugno 2014
- ✓ Giugno 2014: Ictus Ischemico (NIHSS 21);
 - INR all'ingresso <1.7;
 - Trombolisi i.v. s con recupero completo
- ✓ Dimesso con th: dabigatran 110 mg x 2; atorvastatina 40 mg; losartan 50 mg

Case report

- h 06:45: al risveglio presenza di afasia e deficit della deambulazione
- h 07:36: arrivo al DEA Policlinico Umberto I con mezzi propri:
- Esame neurologico: NIHSS 17
grave afasia, deficit faciale, plegia arto superiore,
paresi arto inferiore
- Che fare?
- Ore 8.30 RM encefalo DW/FLAIR

8

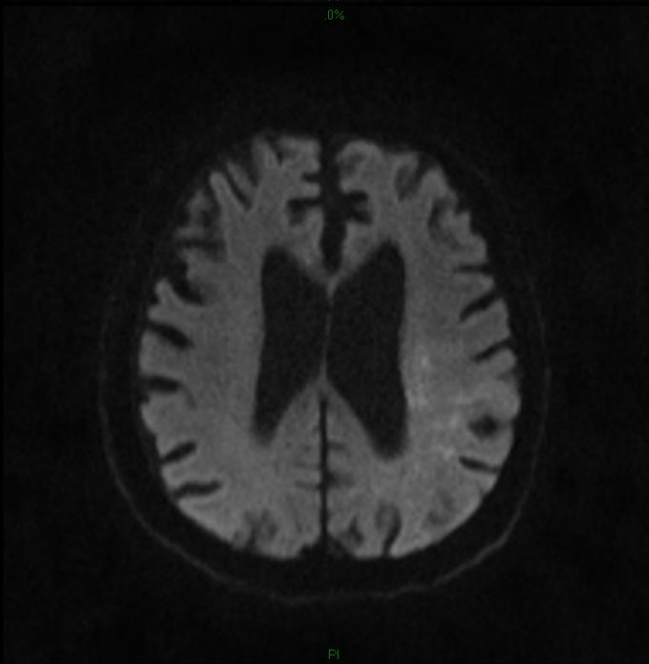
NI0**STANDARD



PI
0%

8

NI0**STANDARD



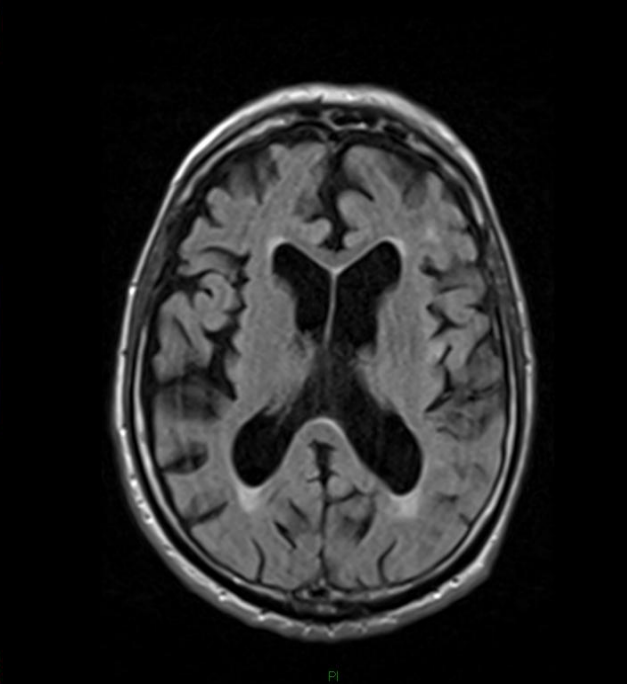
PI

Radiologie DEA
[20/11/2014, 09:35:47]
356% Pixel
LF 5,00 mm

C 227
W -449
Radiologie DEA
[20/11/2014, 09:35:47]
356% Pixel
LF 5,00 mm

C 224
W -451

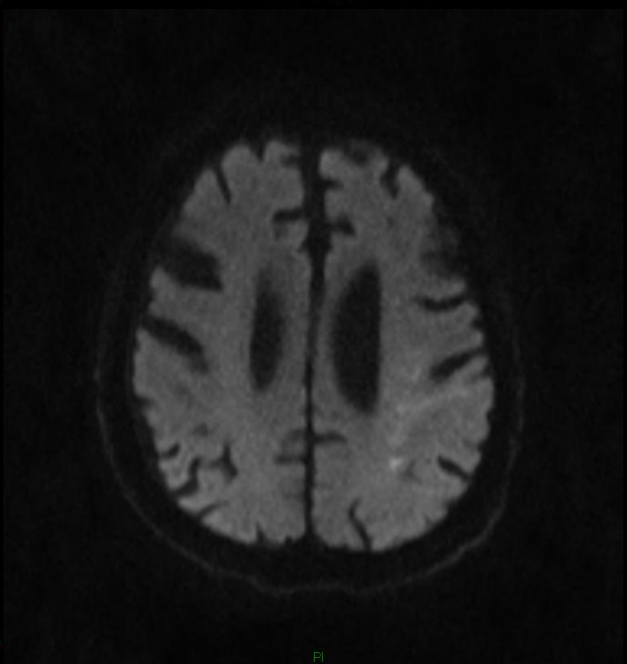
Radiologie DEA
[20/11/2014, 09:37:34]
134% Pixel
LF 5,00 mm



PI

C 427
W -854
Radiologie DEA
[20/11/2014, 09:35:47]
356% Pixel
LF 5,00 mm

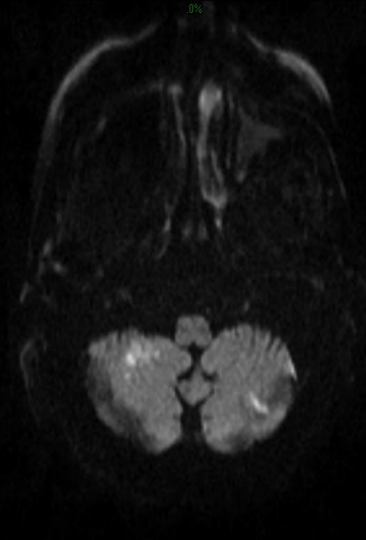
C 228
W -458



PI

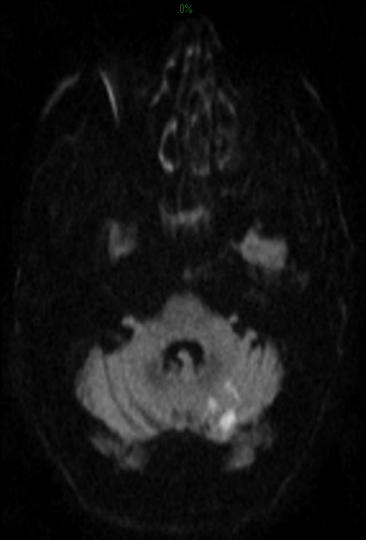
Case report

- Mismatch Clinica/DW: punteggio NIHSS elevato/piccole lesioni
- Assunzione ultima capsula di dabigatran: ore 20 del giorno precedente (circa 13 ore e 30 min)
- aPTT ratio: 1,08 sec
- Creatinina: 0.9 mg/dl
- Clearance Creatinina: 62.9 ml/min
- ore 09:00 : NIHSS 14; inizia trombolisi i.v.
- ore 12:00: NIHSS 8 (miglioramento afasia e deficit forza emisoma destro)

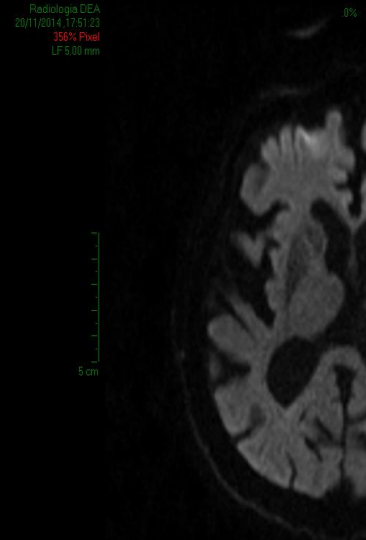


P

C 189
W 355

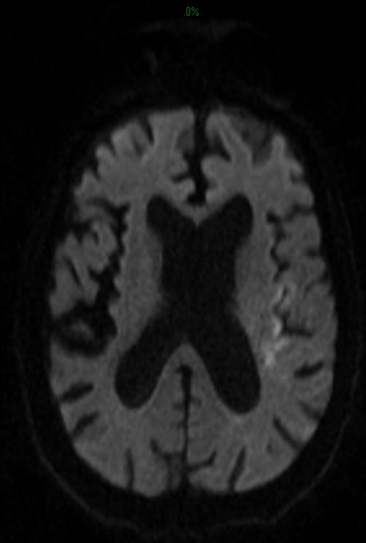


P



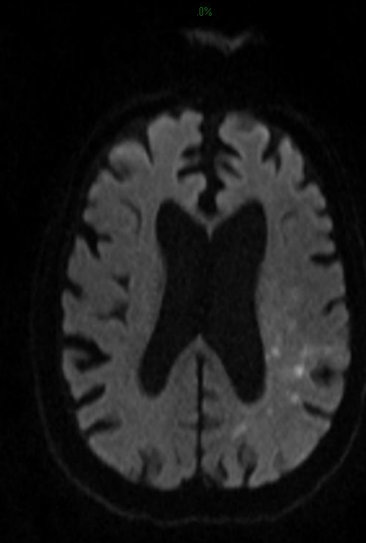
C 187
W 349

P

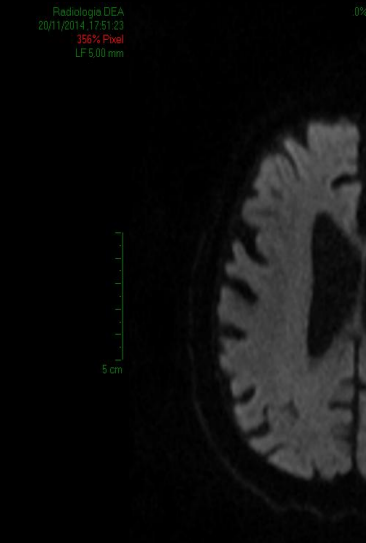


P

C 232
W 438



P



C 235
W 449

P

Data	Capitolo	Area
31/03/2015	Sintesi 10.4	Ictus Acuto

La letteratura suggerisce la possibilità di prendere in considerazione la trombolisi e.v. in pazienti trattati con farmaci anticoagulanti orali diretti con verosimile effetto sub-terapeutico, evidenziato dalla storia clinica (dose e intervallo temporale dall'ultima assunzione, funzionalità renale) e da test specifici e standardizzati (Tempo di Trombina, Tempo di Ecarina o Hemoclot per il dabigatran, anti-Xa per il rivaroxaban o l'apixaban)

Data	Capitolo	Area
31/03/2015	Sintesi 10.5	Ictus Acuto

I pochi dati disponibili mostrano un aumento di rischio di emorragia sintomatica e di esito clinico negativo quando si trattano con trombolisi e.v. pazienti che avevano ricevuto una dose profilattica o terapeutica di EBPM da 6 a 24 ore prima. Tuttavia il numero limitato di casi non consente di valutare se tempi di somministrazione e dosaggi diversi comportino sempre lo stesso aumento di rischio.

Che dire di altre condizioni percepite come possibile rischio?

- Storia di patologie del SNC come neoplasia, intervento chirurgico cerebrale o midollare

Case report

- Uomo, 68 anni

Anamnesi patologica remota:

- Ipertensione non in trattamento
- Intervento neurochirurgico 5 anni prima per glioblastoma temporo-occipitale
- Non episodi critici

Case report

- ore 10:30: comparsa improvvisa di ipostenia emisoma destro e disartria
- ore 11:33 (1 ora and 3 min. dopo esordio sintomi) arrivo al DEA com mezzi propri
- Esame neurologico: NIHSS 7
(deficit faciale dx; ipostenia emisoma dx; disartria)
- Ore 11:50: TC cerebrale

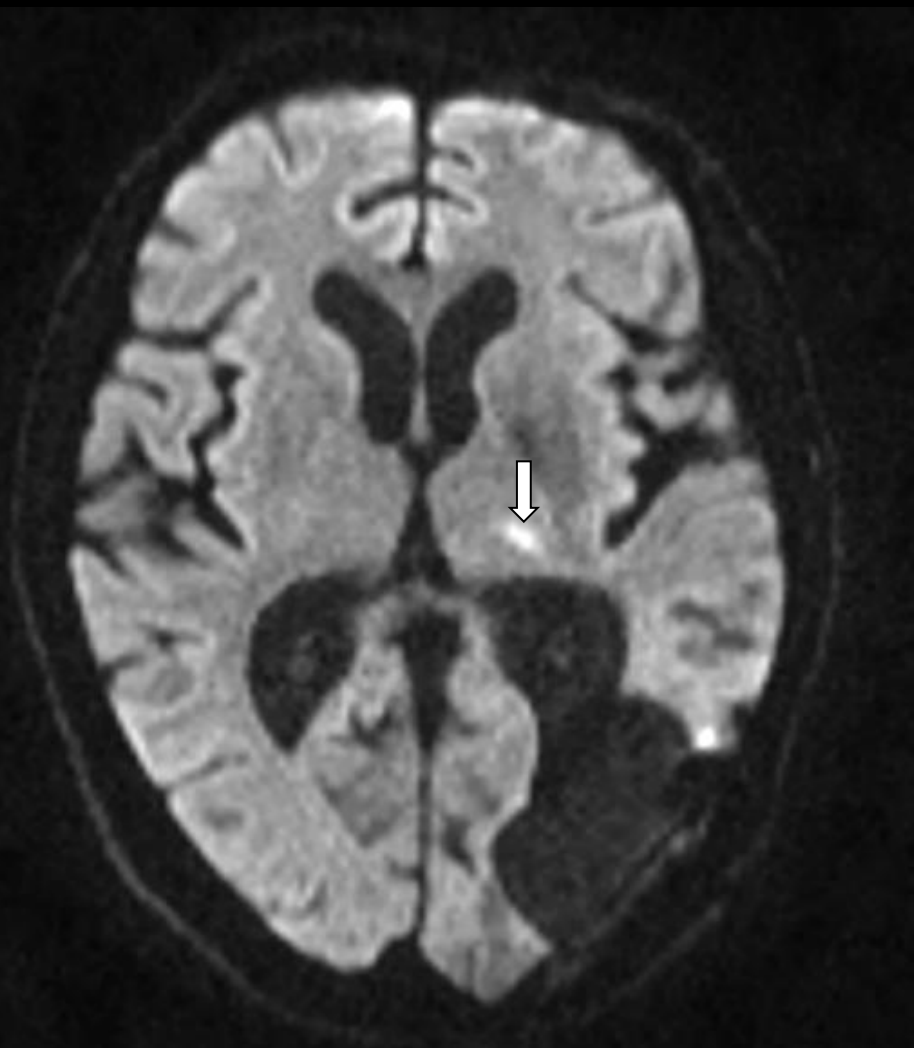
TC basale



Case report

- Ore 12:05 (al ritorno dalla TC): NIHSS 0
- ore 12:33 ricomparsa del deficit in emisoma destro con disartria: NIHSS 7
(il deficit ricompare simultaneamente su tutto l'emisoma, senza marcia jacksoniana)
- Che fare?
- ore 12:40 Trombolisi i.v.

RM a 24 ore



Tra=Cor-2:
Sag 3



Radix
[13/11/2011]



Tra=Cor-22
Sag 3



Data	Capitolo	Area
31/03/2015	Sintesi 10.7	Ictus Acuto

Pazienti con storia di patologie del SNC come neoplasia, intervento chirurgico cerebrale o midollare, non sembrano avere un rischio maggiore di esito clinico peggiore o di complicanza emorragica se trattati con trombolisi e.v.

Che dire di altre condizioni percepite come possibile rischio?

- Aneurismi cerebrali non rotti
- Storia di pregressa emorragia cerebrale o subaracnoidea

Case report

Uomo, 60 anni

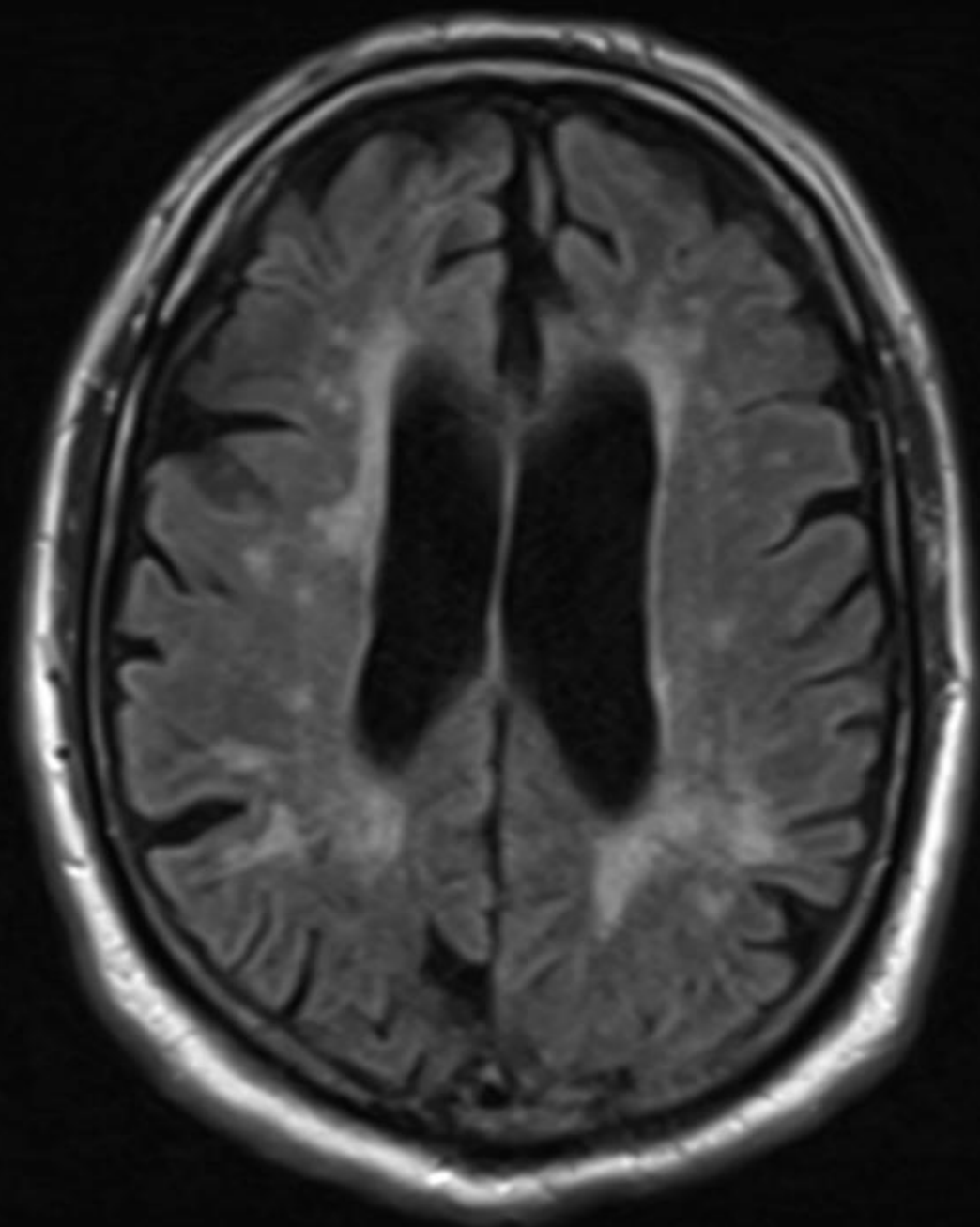
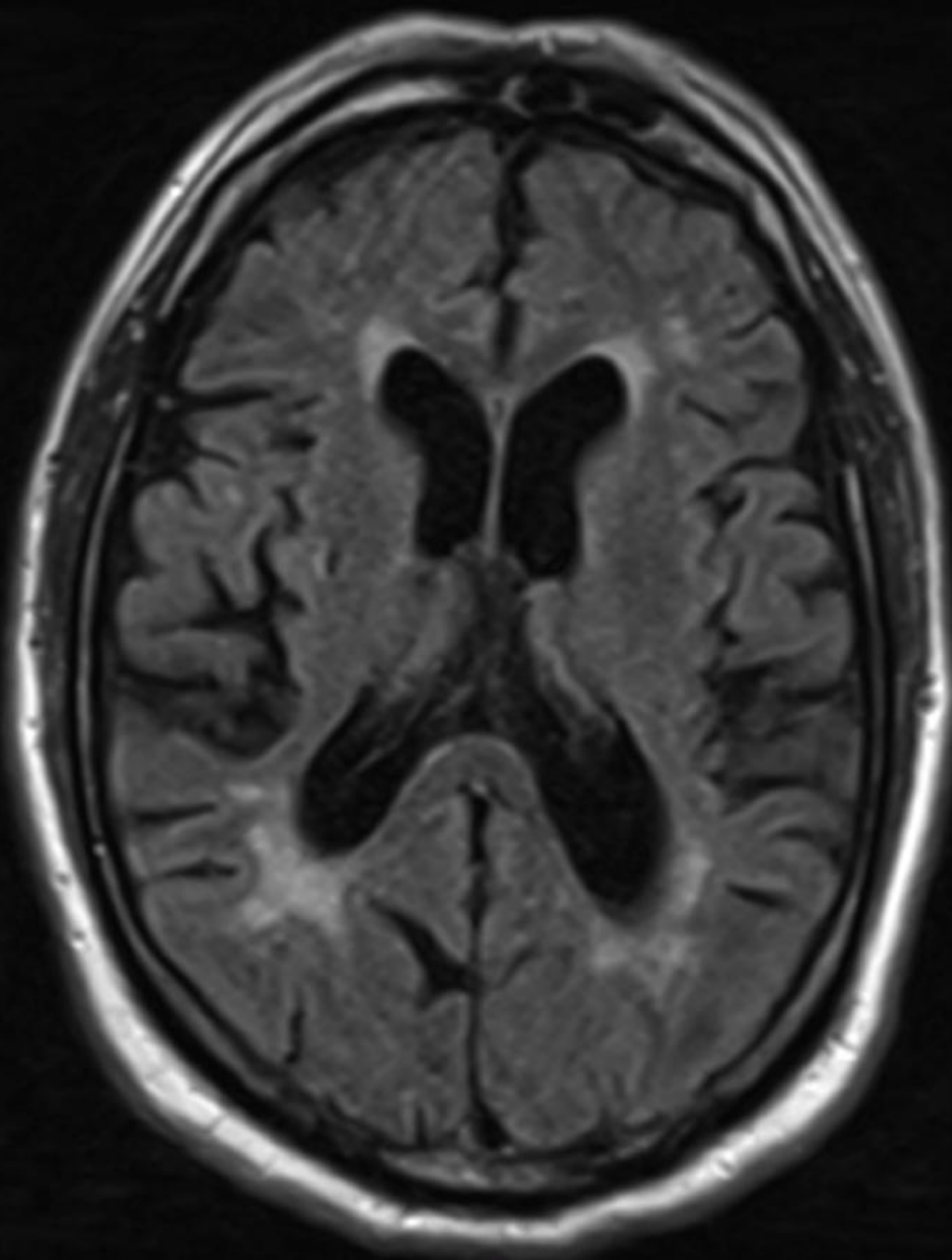
Anamnesi patologica remota:

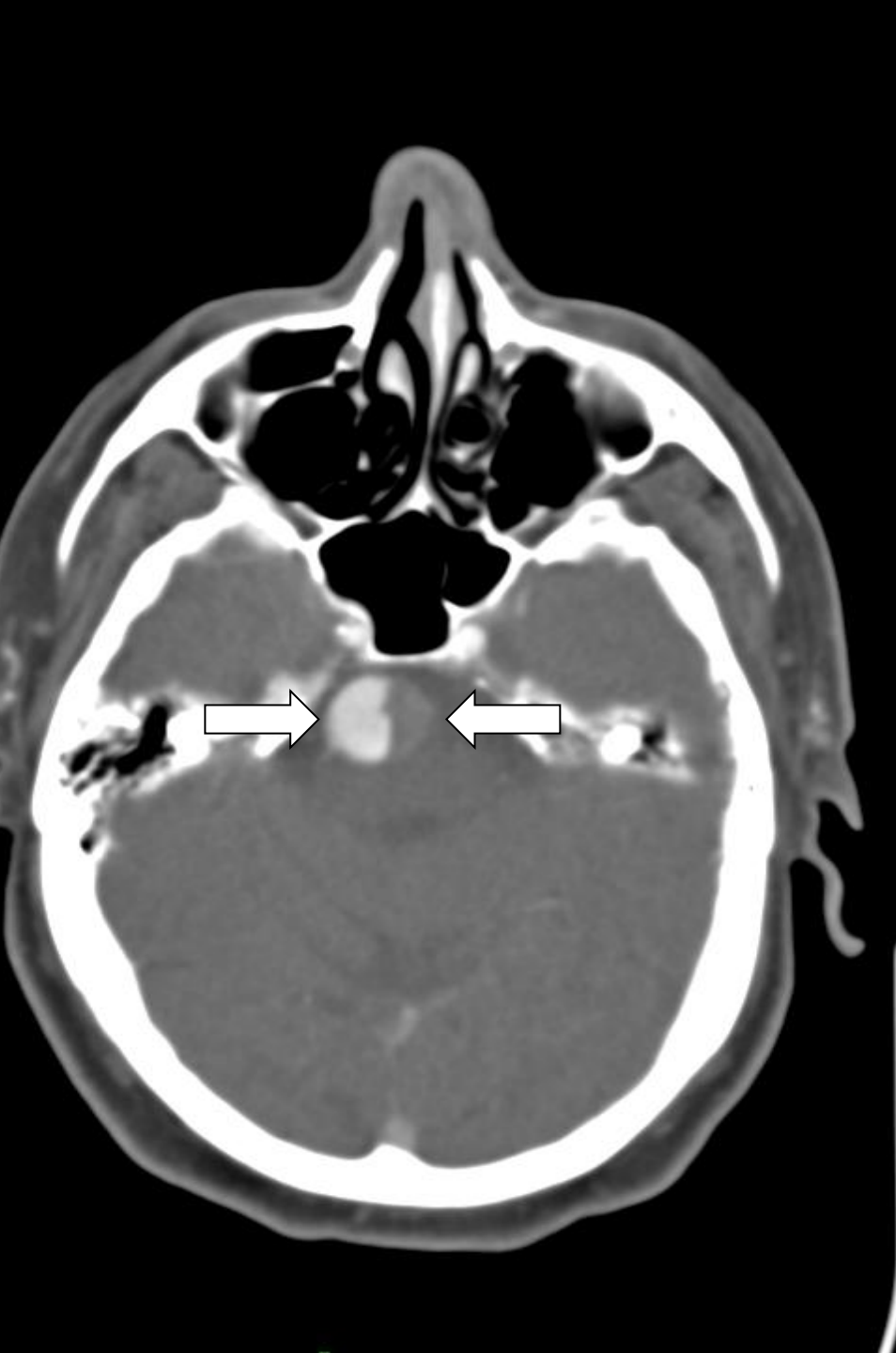
- Ipertensione
- Obesità
- Fumo
- IMA trattato con angioplastica coronarica
- Fibrillazione atriale permanente
- Cancro corda vocale sn (trattato con cordectomia 2 anni prima; residua disfonia)

Terapia: warfarin (INR all'ingresso: 1.4); β -bloccante; ACE-I; Ca-antagonista; digitale; idroclorotiazide

Case report

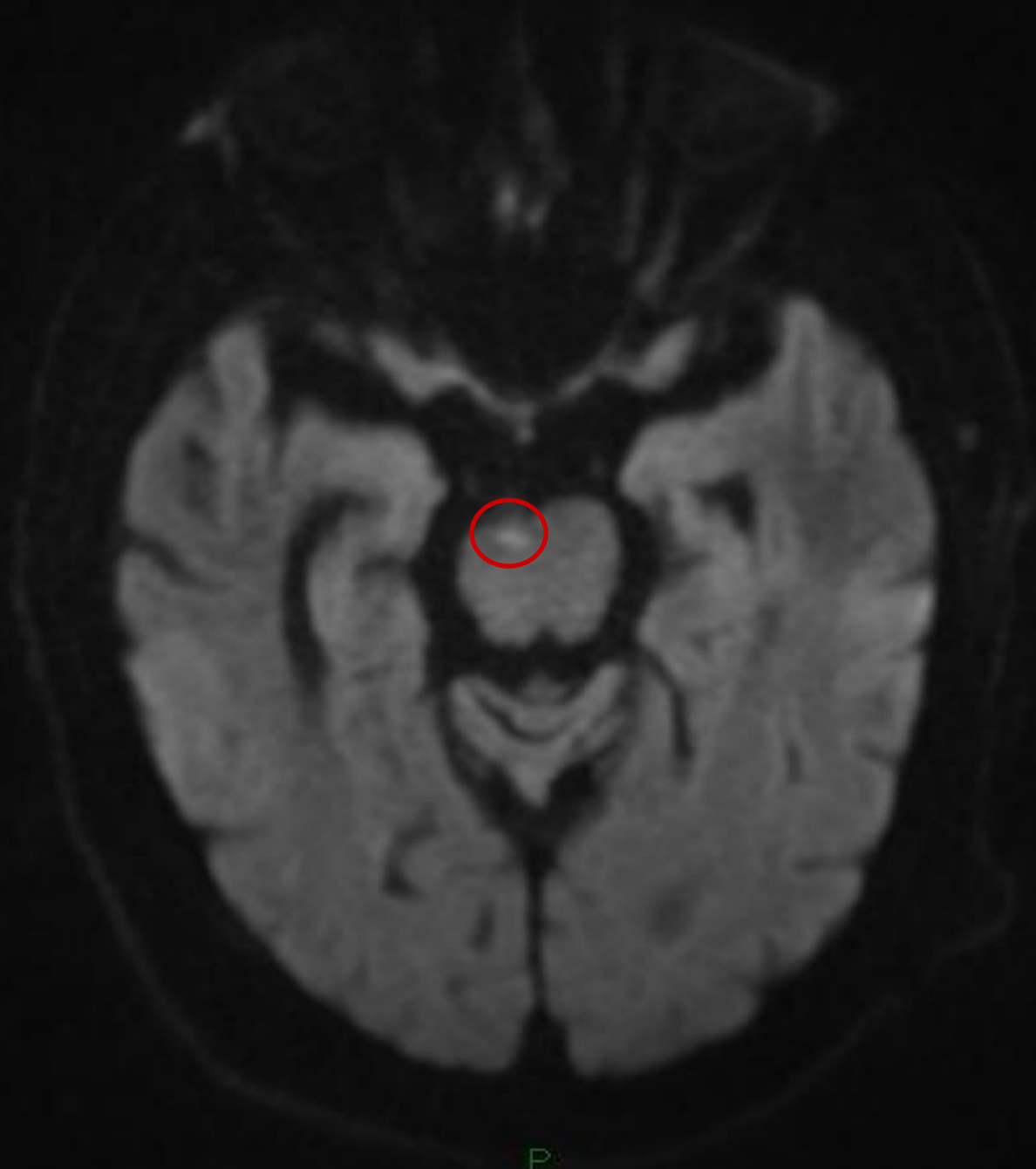
- ore 14:40: comparsa improvvisa di vertigine, disartria, ipoestesia emisoma
- ore 15:50 (1 ora e 10 min. dopo esordio sintomi) arrivo al DEA in ambulanza
- Esame neurologico NIHSS: 1 (lieve disartria con nistagmo nello sguardo verso sinistra e disfagia per i liquidi)





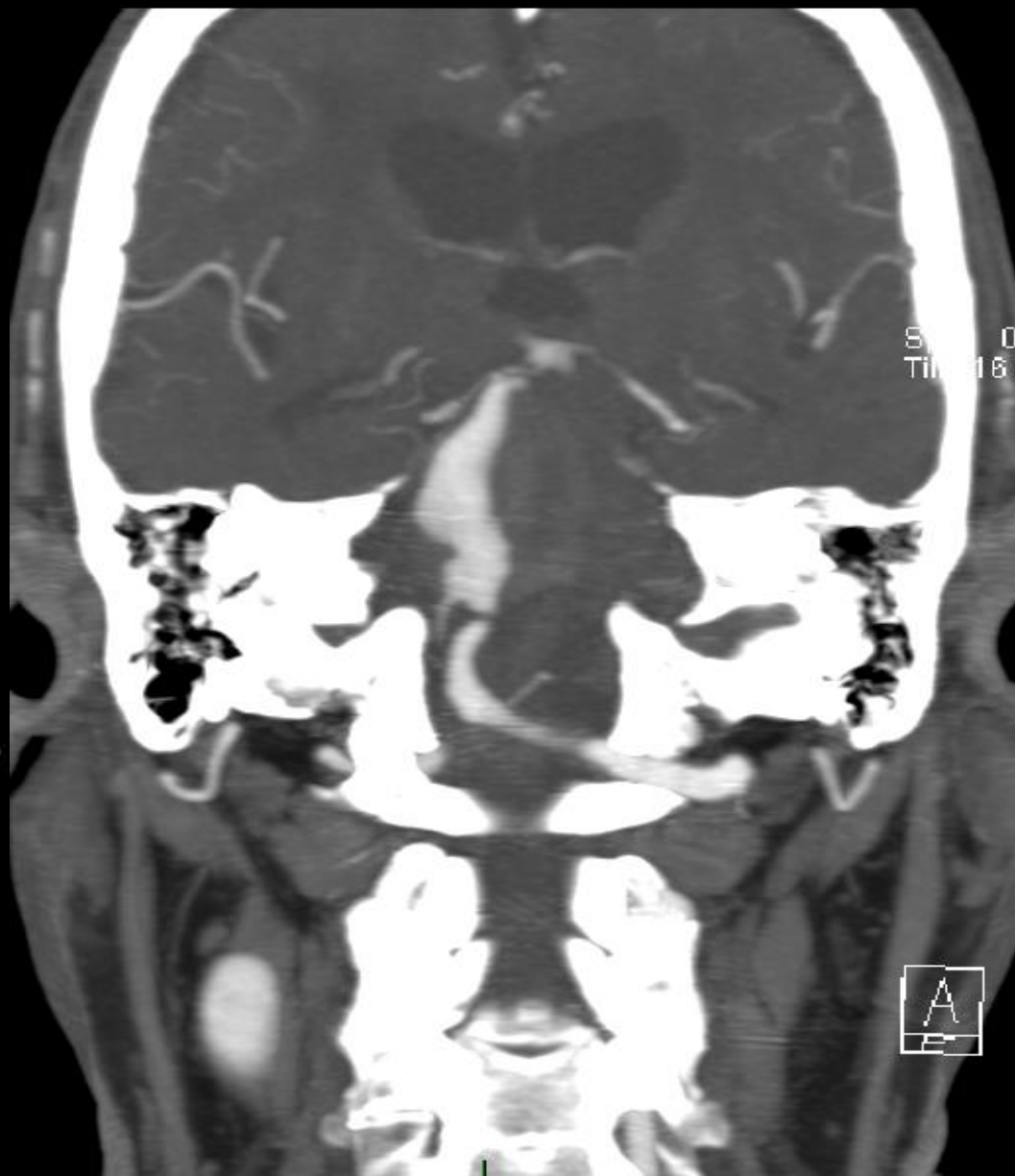
Case report

- Che fare?
- Vista l'esiguità del deficit neurologico e l'aneurisma gigante di basilare si opta per non effettuate trombolisi i.v.
- 4° giornata: episodi di bradi-tachicardia che richiedono impianto di pace-maker
(con temporanea interruzione di aVK)
- 10° giornata: comparsa improvvisa di nistagmo con deficit faciale e disartria: NIHSS 4



Case report

- Che fare?
- La presenza di multiple lesioni ischemiche acute in circolo posteriore fa pensare ad evento embolico a verosimile partenza dall'aneurisma (possibile “serbatoio” di materiale trombotico)
- Trombolisi i.v.
- Termine infusione: NIHSS 2
- TC e angioTC (4 ore dopo):
 - ✓ non emorragia cerebrale
 - ✓ non modificazione dell'aneurisma



Data	Capitolo	Area
------	----------	------

31/03/2015 Sintesi 10.8 Ictus Acuto

Pazienti con aneurismi cerebrali non rotti non sembrano avere un rischio maggiore di emorragia cerebrale se trattati con trombolisi e.v.

31/03/2015 Sintesi 10.9 Ictus Acuto

I casi riportati in letteratura di pazienti con malformazioni artero-venose sottoposti a trombolisi e.v. sono troppo pochi per poter esprimere un'indicazione.

31/03/2015 Sintesi 10.10 Ictus Acuto

In pazienti con storia di emorragia intracranica (parenchimale o subaracnoidea), la letteratura suggerisce di valutare il rapporto rischio/beneficio del trattamento trombolitico e.v. In presenza di microemorragie, grave leucoaraiosi o angiopatia amiloide, ben evidenziabili con RM multimodale, il rischio di complicanze emorragiche è molto elevato.

Data	Capitolo	Area
------	----------	------

31/03/2015

Sintesi 10.11

Ictus Acuto

La patologia cerebrovascolare acuta rappresenta una emergenza, anche in gravidanza. Per tale ragione l'utilizzo della diagnostica neuroradiologica è giustificato e non rimandabile, minimizzando secondo i protocolli indicati dalle linee guida gli effetti potenziali sull'embrione e sul feto, ad esempio tramite un corretto posizionamento della paziente ed una idonea collimazione del fascio per la TC cerebrale. Ad oggi non ci sono dati certi del potenziale danno al feto conseguente all'esposizione a campi magnetici; non esistono pertanto raccomandazioni specifiche applicabili alla RMN cerebrale

31/03/2015

Sintesi 10.12

Ictus Acuto

Il rt-PA non ha effetti teratogeni poichè non passa la placenta. Tuttavia in donne in gravidanza sussiste il rischio potenziale di travaglio prematuro, distacco della placenta o morte del feto, anche se i casi clinici riportati in letteratura si sono risolti il più spesso in maniera positiva. Qualora non presenti altre controindicazioni assolute, la terapia trombolitica in gravidanza va considerata bilanciando i benefici attesi rispetto ai potenziali rischi per il feto e per la paziente e va discussa con la paziente e/o i familiari.

31/03/2015

Sintesi 10.13

Ictus Acuto

In pazienti con mestruazione il trattamento con trombolisi e.v. può comportare un incremento del flusso, che raramente può richiedere una trasfusione, in particolare all'inizio della mestruazione o in pazienti con storia di dismenorrea.

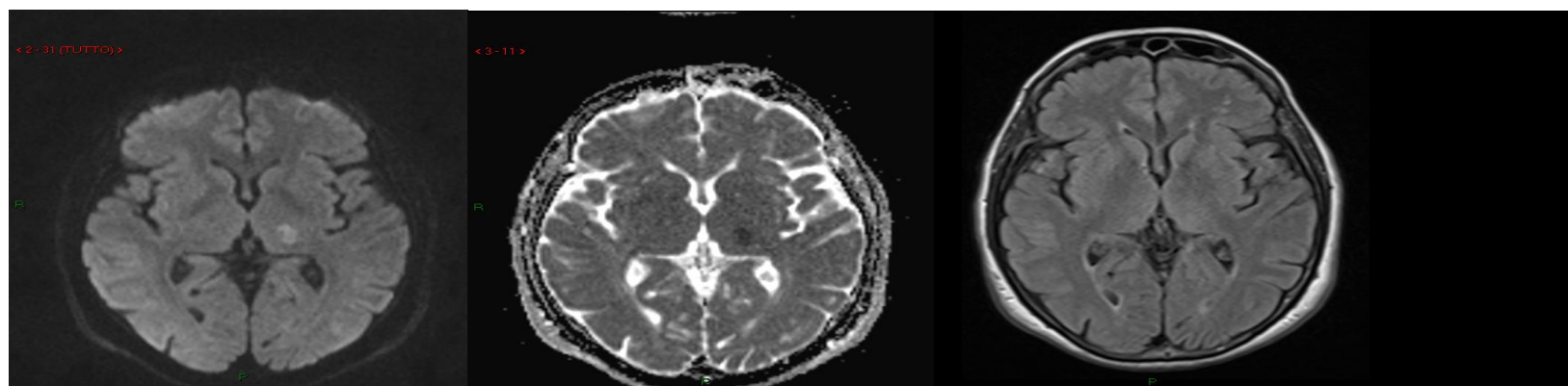
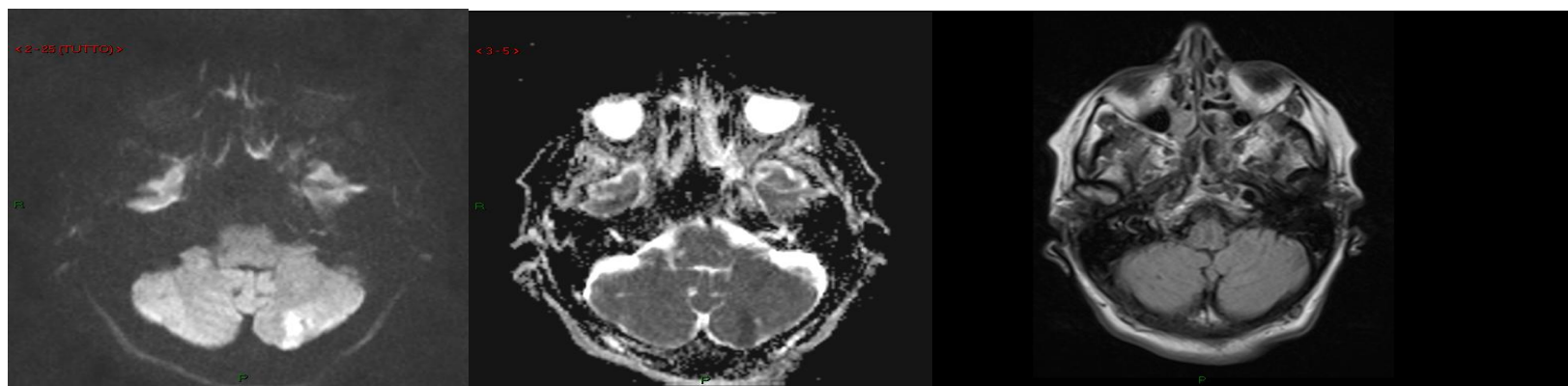
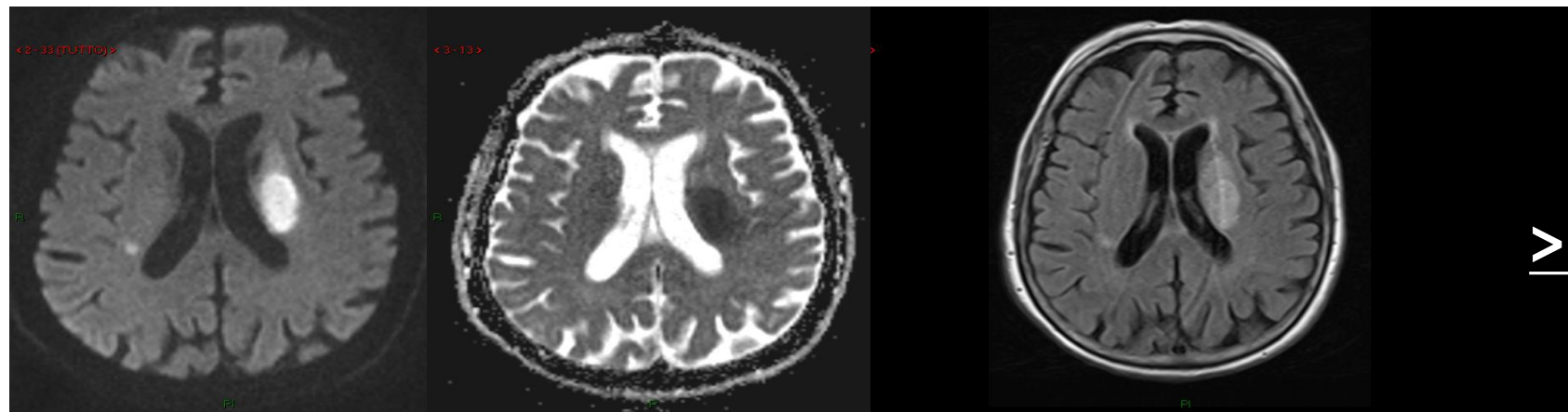
Data	Capitolo	Area
31/03/2015	Sintesi 10.14	Ictus Acuto
<u>Serie di casi di pazienti con ictus ischemico acuto e intervento chirurgico maggiore o trauma maggiore non cranico recente (<14 giorni secondo le linee guida AHA, <3 mesi secondo la licenza EMA) suggeriscono la possibilità di somministrare la trombolisi e.v.</u>		
31/03/2015	Sintesi 10.15	Ictus Acuto
<u>In pazienti di età superiore a 70 anni con STEMI occorso nelle ultime 6-7 settimane,</u> considerando i tempi e le caratteristiche del processo di riparazione di un focus ischemico cardiaco, il trattamento con trombolisi e.v. può comportare rischio potenziale di emopericardio o rottura di cuore		
31/03/2015	Sintesi 10.16	Ictus Acuto
<u>In pazienti con ictus da dissecazione arteriosa</u> sottoposti a trombolisi e.v., recupero funzionale, mortalità e rischio di trasformazione emorragica sintomatica sono sovrapponibili a quelli di pazienti con ictus da cause diverse trattati con trombolisi		
31/03/2015	Sintesi 10.17	Ictus Acuto
<u>In pazienti con disabilità precedente l'ictus (mRS>2), con demenza, con anamnesi positiva per neoplasia maligna a non elevato rischio di sanguinamento o con età <18 anni, va</u> considerata la possibilità di effettuare la trombolisi e.v., tenendo conto del rapporto rischio-beneficio e della prognosi in assenza di trattamento.		

Acute Ischemic Stroke Therapy

The Way Forward

Louis R. Caplan, MD Anthony J. Furlan, MD Werner Hacke, MD, JAMA Neurology December 2015 Volume 72, Number 12

The very old guidelines for IV tPA administration that were based on the National Institute of Neurological Disorders and Stroke study need extensive modification with fewer exclusions.



Intravenous thrombolysis and intra-arterial interventions in acute ischemic stroke: Italian Stroke Organisation (ISO)-SPREAD guidelines

Danilo Toni^{1*}, Salvatore Mangiafico², Elio Agostoni³, Mauro Bergui⁴, Paolo Cerrato⁵,
Alfonso Ciccone⁶, Stefano Vallone⁷, Andrea Zini⁸, and Domenico Inzitari⁹

Int J Stroke. 2015 Oct;10(7):E78-9. doi: 10.1111/ijis.12565

Table 1a. Baseline characteristics (before matching).

	Novel oral anticoagulants (<i>n</i> = 78)	Vitamin K antagonists (<i>n</i> = 441)	no-OAC (<i>n</i> = 8938)	Statistics <i>p</i>
Age [years], median (IQR)	76 (68-81)	77 (68-83)	71 (60-79)	< .001 ^a
Female gender, <i>n</i> (%)	36 (49.3%)	201 (45.6%)	3915 (43.9%)	.50 ^b
Time-to-treatment [minutes], median (IQR)	174.5 (115.5-240)	140 (90-185)	126 (80-175)	< .001 ^a
NIHSS score, median (IQR)	14.5 (7-19)	14 (8-19)	10 (6-16)	< .001 ^a
INR, median (IQR)	1.14 (1.06-1.3)	1.3 (1.1-1.6)	1 (1-1.1)	< .001 ^a
Occlusion of intracranial artery, <i>n</i> (%)	50 (75.8%)	174 (68.5%)	2070 (46.7%)	< .001 ^b
Systolic blood pressure [mm Hg], mean (IQR)	148 (127.5-164.5)	151.5 (132-170)	154 (139-170)	.15 ^a
Diastolic blood pressure [mm Hg], mean (IQR)	80 (67-93.5)	83 (73-94)	83 (74-94)	.18 ^a
Type of acute recanalization therapy^c				
IV thrombolysis only, <i>n</i> (%)	45 (57.7%)	354 (84.9%)	7788 (93.2%)	
IV thrombolysis and IA treatment, <i>n</i> (%)	6 (7.69%)	36 (8.63%)	521 (6.24%)	
IA treatment only, <i>n</i> (%)	27 (34.62%)	27 (6.47%)	43 (0.51%)	
Concomitant treatment				
Prior use of statins, <i>n</i> (%)	27 (39.1%)	160 (38%)	1954 (25.5%)	< .001 ^b
Prior use of antihypertensive drugs, <i>n</i> (%)	61 (87.1%)	346 (82.2%)	4424 (54.4%)	< .001 ^b
Prior treatment with antiplatelets, <i>n</i> (%)	14 (18.2%)	64 (14.8%)	3008 (35.8%)	< .001 ^b
Risk factors				
Atrial fibrillation, <i>n</i> (%)	68 (87.2%)	345 (78.8%)	2152 (24.3%)	< .001 ^b
Diabetes mellitus, <i>n</i> (%)	17 (24.3%)	98 (22.2%)	1500 (16.8%)	.07 ^b
Hypertension, <i>n</i> (%)	61 (87.1%)	349 (79.1%)	5627 (63.2%)	< .001 ^b
Hypercholesterolemia, <i>n</i> (%)	32 (49.2%)	184 (42.5%)	3559 (41.4%)	.45 ^b
Coronary artery disease, <i>n</i> (%)	24 (34.3%)	107 (25.4%)	1371 (16.9%)	< .001 ^b
History of stroke, <i>n</i> (%)	18 (25.4%)	110 (25.4%)	1211 (14%)	< .001 ^b
Stroke Etiology^c				
Cardioembolic, <i>n</i> (%)	64 (85.3%)	224 (61.4%)	2623 (33.1%)	
Large artery atherosclerosis, <i>n</i> (%)	2 (2.7%)	97 (26.6%)	2003 (25.3%)	
Small artery occlusion, <i>n</i> (%)	0 (0%)	3 (0.82%)	574 (7.25%)	
Other, <i>n</i> (%)	1 (1.33%)	11 (3.01%)	338 (4.27%)	
>1 or undetermined, <i>n</i> (%)	8 (10.67%)	29 (7.95%)	2233 (28.21%)	

Note: ^aKruskal-Wallis test with *df*=2; ^b χ^2 -test with *df*=2; ^cNo test computed (low sample sizes)

Table 1b. Baseline characteristics after propensity score matching.

	Novel oral anticoagulants (n = 63)	Vitamin K antagonists (n = 339)	no-OAC (n = 210)
Age [years], median (IQR)	76 (64-81)	77 (68-83)	75 (67-81)
Female gender, n (%)	28 (45%)	158 (46.6%)	108 (51.5%)
Time-to-treatment [minutes], median (IQR)	176 (117-242)	141 (93-180)	132 (90-176)
NIHSS score, median (IQR)	15 (7-19)	14 (8-19)	14 (8-19)
INR, median (IQR)	1.14 (1.07-1.3)	1.3 (1.1-1.59)	1.05 (1-1.12)
Occlusion of intracranial artery, n (%)	45 (76.6%)	150 (70%)	59 (54.5%)
Systolic blood pressure [mm Hg], mean (IQR)	148 (128-165)	151 (131-170)	151 (135-168)
Diastolic blood pressure [mm Hg], mean (IQR)	80 (68-93)	83 (73-93)	81 (72-93)
<i>Type of acute recanalization therapy</i>			
IV thrombolysis only, n (%)	34 (53.5%)	287 (84.8%)	196 (93.2%)
IV thrombolysis and IA treatment, n (%)	4 (6.3%)	29 (8.7%)	13 (6.1%)
IA treatment only, n (%)	25 (40.2%)	22 (6.5%)	1 (0.7%)
<i>Concomitant treatment</i>			
Prior use of statins, n (%)	25 (40%)	112 (34.1%)	71 (35.9%)
Prior use of antihypertensive drugs, n (%)	56 (88.9%)	275 (82.4%)	180 (87.2%)
Prior treatment with antiplatelets, n (%)	13 (19.9%)	49 (14.6%)	51 (24.5%)
<i>Risk factors</i>			
Atrial fibrillation, n (%)	54 (86%)	265 (78.2%)	176 (84.1%)
Diabetes mellitus, n (%)	16 (24.7%)	68 (20.1%)	50 (23.9%)
Hypertension, n (%)	55 (87.5%)	269 (79.3%)	173 (82.6%)
Hypercholesterolemia, n (%)	31 (52.6%)	146 (43%)	98 (47.2%)
Coronary artery disease, n (%)	21 (32.6%)	80 (24.3%)	62 (29.8%)
History of stroke, n (%)	15 (24.1%)	61 (18.2%)	45 (21.3%)
<i>Stroke Etiology</i>			
Cardioembolic, n (%)	50 (82.1%)	171 (59%)	105 (53%)
Large artery atherosclerosis, n (%)	2 (3.3%)	83 (28.8%)	68 (34.1%)
Small artery occlusion, n (%)	0 (0%)	2 (0.8%)	3 (1.6%)
Other, n (%)	1 (1.7%)	10 (3.4%)	2 (0.9%)
>1 or undetermined, n (%)	8 (13%)	23 (8%)	21 (10.4%)