

Scuola Superiore di Neurologia **Sin**

## **IV CORSO**

*Nuovi sviluppi nel trattamento acuto dell'ictus ischemico*

*Genova, 16 - 17 febbraio 2016*

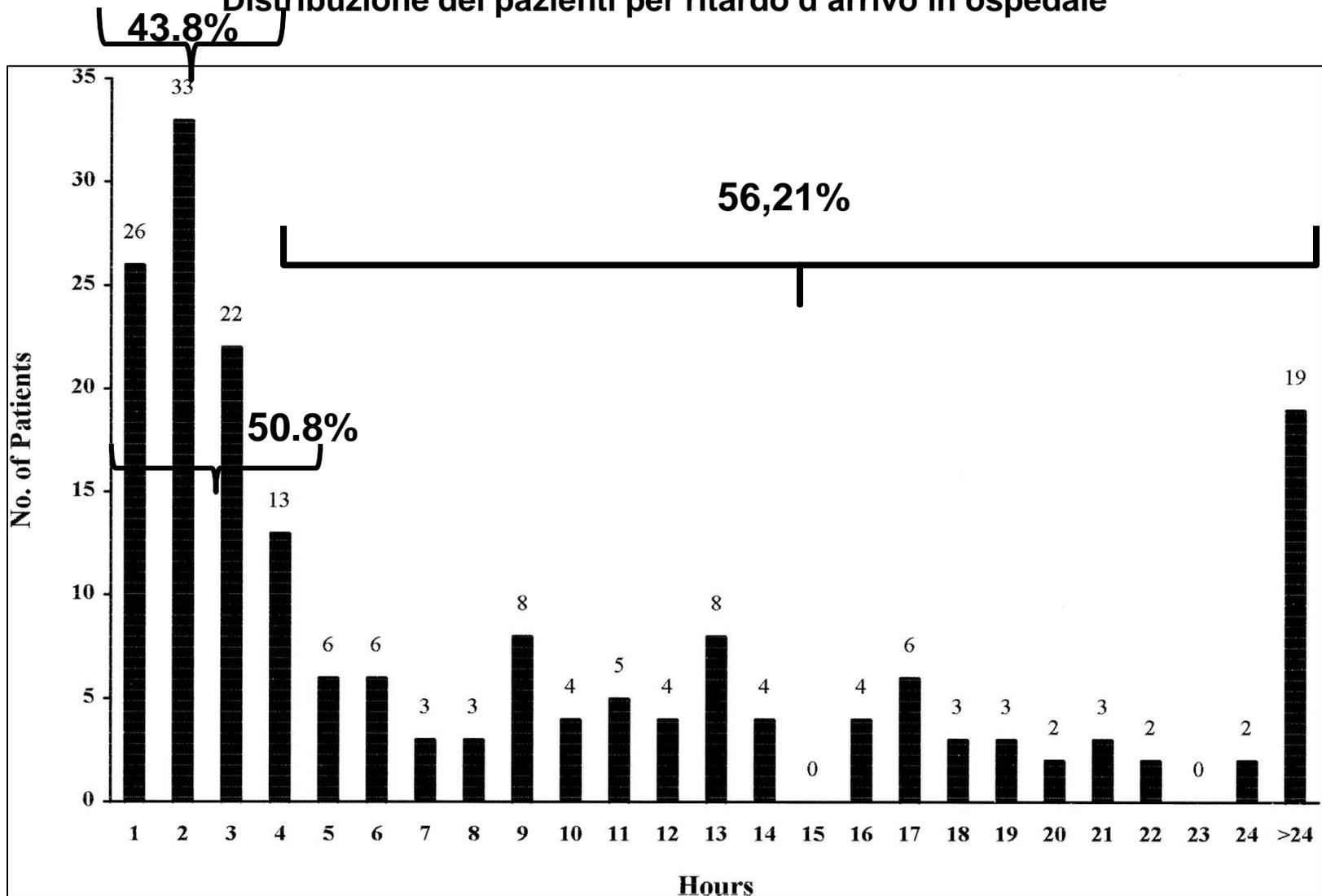
Accademia Nazionale di Medicina - Via M. Piaggio 17/6 - Genova



**Criteria ( inclusion, esclusione , etc )**

**DOMENICO CONSOLI**

## Distribuzione dei pazienti per ritardo d'arrivo in ospedale



### Variables Associated With Hospital Arrival Time After Stroke

Giuseppe Azzimondi et al. Stroke. 1997;28:537-542



# Criteria di esclusione

Criteria di Esclusione LLGG AHA/ASA 2013

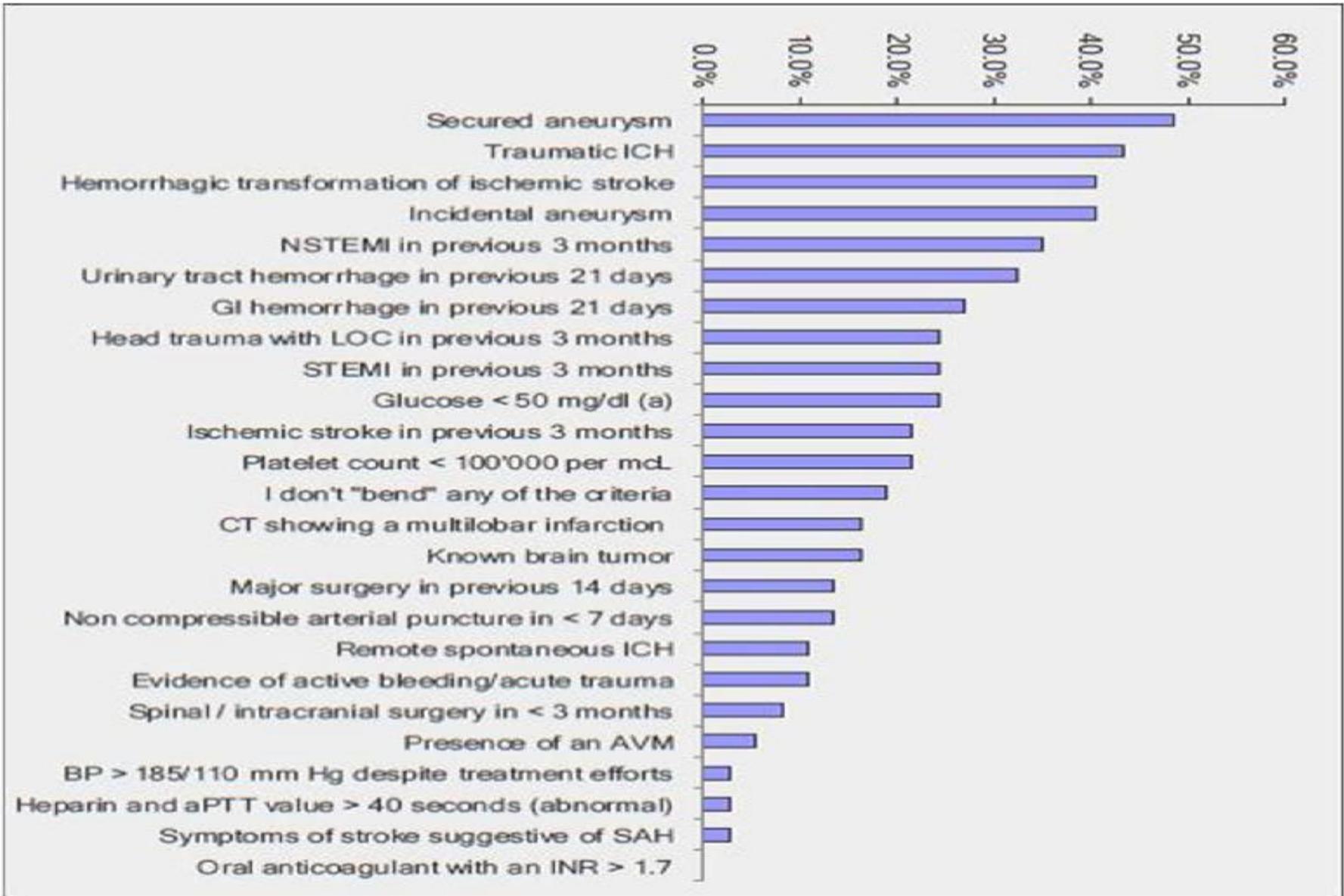
Raccomandazioni basate sui criteri degli studi NINDS 1996

Minime variazioni negli anni

Criteria iniziali mutuati dalla letteratura di area cardiologica e da altre pubblicazioni di scienza di base

Dalla controversia su alcune di esse è derivata la dicotomia "controindicazioni assolute / relative"

Sondaggio tra medici americani esperti di stroke sulla loro **disponibilità** a trattare con trombolisi nel setting di ciascun criterio di esclusione



## Trombolisi endovenosa : Criteri di inclusione

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

## Controindicazioni **assolute** per paziente eleggibile alla trombolisi

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

## Trombolisi endovenosa : Criteri “relativi di esclusione ”

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

**Criteria di esclusione  
LLGG AHA/ASA**

**Avvertenze Rischi Controindicazioni  
FDA BUGIARDINO**



**RCT, REGISTRI STUDI**

**RACCOMANDAZIONI  
AHA/ASA Scientific Statement**



---

**Guidelines**

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

Danilo Toni<sup>1\*</sup>, Salvatore Mangiafico<sup>2</sup>, Elio Agostoni<sup>3</sup>, Mauro Bergui<sup>4</sup>, Paolo Cerrato<sup>5</sup>,  
Alfonso Ciccone<sup>6</sup>, Stefano Vallone<sup>7</sup>, Andrea Zini<sup>8</sup>, and Domenico Inzitari<sup>9</sup>

Vol 10, October 2015, 1119–1129

2015 World Stroke Organization

# AHA/ASA Scientific Statement

## Scientific Rationale for the Inclusion and Exclusion Criteria for Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke

A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association *Stroke*. 2016;47

*The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists.*

*Endorsed by the American Association of Neurological Surgeons and Congress of Neurological Surgeons*

Bart M. Demaerschalk, MD, MSc, FRCPC, FAHA, Chair;  
Dawn O. Kleindorfer, MD, FAHA, Vice-Chair; Opeolu M. Adeoye, MD, MS, FAHA;  
Andrew M. Demchuk, MD; Jennifer E. Fugate, DO; James C. Grotta, MD;  
Alexander A. Khalessi, MD, MS, FAHA; Elad I. Levy, MD, MBA, FAHA;  
Yuko Y. Palesch, PhD; Shyam Prabhakaran, MD, MS, FAHA;  
Gustavo Saposnik, MD, MSc, FAHA; Jeffrey L. Saver, MD, FAHA;  
Eric E. Smith, MD, MPH, FAHA; on behalf of the American Heart Association  
Stroke Council and Council on Epidemiology and Prevention

“... per i nostri criteri di esclusione, abbiamo scelto di focalizzarci esclusivamente sulle linee guida AHA/ASA e sui criteri di esclusione, avvertimenti, rischi e controindicazioni contenuti nel “bugiardino” alteplase della FDA “ con l’intento di rivedere criticamente e valutare il background scientifico sui criteri di eleggibilità e per aggiungere elementi di valutazione ,non per sostituire le Linee Guida dell’ AHA/ASA

# AHA/ASA Scientific Statement

## Scientific Rationale for the Inclusion and Exclusion Criteria for Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke

A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association *Stroke*. 2016;47

*The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists.*

*Endorsed by the American Association of Neurological Surgeons and Congress of Neurological Surgeons*

Bart M. Demaerschalk, MD, MSc, FRCPC, FAHA, Chair;  
Dawn O. Kleindorfer, MD, FAHA, Vice-Chair; Opeolu M. Adeoye, MD, MS, FAHA;  
Andrew M. Demchuk, MD; Jennifer E. Fugate, DO; James C. Grotta, MD;  
Alexander A. Khalessi, MD, MS, FAHA; Elad I. Levy, MD, MBA, FAHA;  
Yuko Y. Palesch, PhD; Shyam Prabhakaran, MD, MS, FAHA;  
Gustavo Saposnik, MD, MSc, FAHA; Jeffrey L. Saver, MD, FAHA;  
Eric E. Smith, MD, MPH, FAHA; on behalf of the American Heart Association  
Stroke Council and Council on Epidemiology and Prevention

Dopo i recenti cambiamenti nelle informazioni prescrittive di alteplase licenziate da FDA a febbraio 2015.....

L'intento è quello di aiutare clinico in termini di rischi assoluti e relativi e benefici del trattamento con alteplase, per disperdere incertezze e "miti" riguardo alcuni criteri di esclusione e quantificare rischi e benefici in quelle che prima erano zone di incertezza e di aiutare il clinico ad entrare meglio in relazione con paziente con ictus ed i parenti in un modello di decision – making condiviso con una comprensione aggiornata della letteratura corrente

# Le raccomandazioni sono state formulate con l'uso dei criteri standard dell'AHA

Le classi derivano da evidenze e da accordo generale (I) incertezza di evidenze e conflitto di opinione (II) peso di evidenza ed opinioni in favore del trattamento (IIa) Utilità ed efficacia meno indirizzata da evidenze ed opinioni (IIb) Evidenze carenti ed accordo sull'inutilità del trattamento (III)

**Table 1. Applying Classification of Recommendations and Level of Evidence**

		SIZE OF TREATMENT EFFECT				
		CLASS I <i>Benefit &gt;&gt;&gt; Risk</i> Procedure/Treatment <b>SHOULD</b> be performed/administered	CLASS IIa <i>Benefit &gt;&gt; Risk</i> Additional studies with <i>focused objectives</i> needed <b>IT IS REASONABLE</b> to perform procedure/administer treatment	CLASS IIb <i>Benefit ≥ Risk</i> Additional studies with <i>broad objectives</i> needed; additional registry data <i>would be helpful</i> Procedure/Treatment <b>MAY BE CONSIDERED</b>	CLASS III <i>No Benefit or CLASS III Harm</i>	
ESTIMATE OF CERTAINTY (PRECISION) OF TREATMENT EFFECT	LEVEL A Multiple populations evaluated* Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recommendation that procedure or treatment is useful/effective</li> <li>Sufficient evidence from multiple randomized trials or meta-analyses</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recommendation in favor of treatment or procedure being useful/effective</li> <li>Some conflicting evidence from multiple randomized trials or meta-analyses</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recommendation's usefulness/efficacy less well established</li> <li>Greater conflicting evidence from multiple randomized trials or meta-analyses</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recommendation that procedure or treatment is not useful/effective and may be harmful</li> <li>Sufficient evidence from multiple randomized trials or meta-analyses</li> </ul>	
	LEVEL B Limited populations evaluated* Data derived from a single randomized trial or nonrandomized studies	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recommendation that procedure or treatment is useful/effective</li> <li>Evidence from single randomized trial or nonrandomized studies</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recommendation in favor of treatment or procedure being useful/effective</li> <li>Some conflicting evidence from single randomized trial or nonrandomized studies</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recommendation's usefulness/efficacy less well established</li> <li>Greater conflicting evidence from single randomized trial or nonrandomized studies</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recommendation that procedure or treatment is not useful/effective and may be harmful</li> <li>Evidence from single randomized trial or nonrandomized studies</li> </ul>	
	LEVEL C Very limited populations evaluated* Only consensus opinion of experts, case studies, or standard of care	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recommendation that procedure or treatment is useful/effective</li> <li>Only expert opinion, case studies, or standard of care</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recommendation in favor of treatment or procedure being useful/effective</li> <li>Only diverging expert opinion, case studies, or standard of care</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recommendation's usefulness/efficacy less well established</li> <li>Only diverging expert opinion, case studies, or standard of care</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recommendation that procedure or treatment is not useful/effective and may be harmful</li> <li>Only expert opinion, case studies, or standard of care</li> </ul>	
Suggested phrases for writing recommendations		should be recommended is indicated is useful/effective/beneficial	is reasonable can be useful/effective/beneficial is probably recommended or indicated	may/might be considered may/might be reasonable usefulness/effectiveness is unknown/unclear/uncertain or not well established	COR III: No Benefit is not recommended is not indicated should not be performed/administered/other	COR III: Harm potentially harmful causes harm associated with excess morbidity/mortality should not be performed/administered/other
Comparative effectiveness phrases <sup>1</sup>		treatment/strategy A is recommended/indicated in preference to treatment B treatment A should be chosen over treatment B	treatment/strategy A is probably recommended/indicated in preference to treatment B it is reasonable to choose treatment A over treatment B		is not useful/beneficial/effective	

# Raccomandazioni formulate integrando I principi SIGN (Scottish Intercollegiate Guideline Network ) con le considerazioni statistiche suggerite dalla metodologia EBM

## Guidelines

D. Toni *et al.*

**Table 1** Levels of evidence and grades of recommendations

Levels of evidence	Grades of recommendations
1++ High-quality meta-analysis without heterogeneity; systematic reviews of RCTs each with small CIs; or RCTs with very small CIs and very small $\alpha$ and $\beta$	A: At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++ and directly applicable to the target population
1+ Well-conducted meta-analyses without clinically relevant heterogeneity; systematic reviews of RCTs; or RCTs with small CIs and/or small $\alpha$ and $\beta$	A: Systematic review of RCTs or a body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
1– Meta-analyses with clinically relevant heterogeneity; systematic reviews of RCTs with large CIs; or RCTs with large CIs and/or $\alpha$ and $\beta$	B: A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+
2++ High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies; high-quality case-control or cohort studies with very small CIs and very small $\alpha$ and $\beta$	
2+ Well conducted case-control or cohort studies with small CIs and/or small $\alpha$ and $\beta$	C: A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or extrapolated evidence from studies rated as 2++
2– Case-control or cohort studies with large CIs and/or $\alpha$ and $\beta$	
3 Nonanalytic studies (i.e. case reports or case series)	D: Evidence level 3 or 4; or extrapolated from studies rated as 2+; or evidence from trials classified as – regardless of the level
4 Expert opinion	
– Meta-analyses with clinically relevant heterogeneity; systematic reviews of trials with large CIs; trials with large CIs and/or $\alpha$ and/or $\beta$	
	GPP: recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group, without research evidence

## Gravità Ictus, NIHSS

### Criteri di esclusione LLGG AHA/ASA

**“bugiardino” FDA (precedente) non raccomanda il trattamento nell'ictus minore**

**il rischio potrebbe essere incrementato nei pazienti con deficit severo (NIHSS >22) all'esordio**

**L'update FDA di febbraio 2015 ha eliminato entrambi questi avvertimenti.**

Le LLGG AHA/ASA 2013 raccomandano come elegibili i pazienti con deficit misurabile all'esordio;

Elencano altresì i sintomi di stroke minore come criterio di esclusione relativa.

**Lo stroke severo (NIHSS score >25) è un criterio relativo di esclusione**

### LLGG AHA/ASA

**L'efficacia di alteplase non è ben stabilita (classe IIb; livello di evidenza C) per pazienti che possono essere trattati da 3 a 4.5 ore ma hanno uno stroke severo (NIHSS score >25).**

L'uso di alteplase in pazienti con **deficit modesti** può essere considerato ma va fatto un attento **bilancio rischio - beneficio (classe IIb; Livello di EvidenzaC).**

# Gravità' Ictus

## RCT, REGISTRI STUDI

Le risultanze **NINDS** sono comunque per trattare **NIHSS>20** perché sussistono evidenze di efficacia, **IST 3** : aOR per un buon outcome aumentava con l'incremento di NIHSS

## Nell'approvazione iniziale **FDA** warning per **NIHSS > 22**

( Gravità dello stroke ed edema cerebrale precoce sono predittori indipendenti di emorragia cerebrale)

Sulla base dei dati di letteratura non ci sarebbero elementi per scoraggiare la trombolisi per **NIHSS >25** entro le 3 ore

## RACCOMANDAZIONI AHA/ASA Scientific Statement

1. Per lo **stroke severo**, la trombolisi è indicata entro le **3 ore** dall'esordio. **A dispetto del maggiore rischio di trasformazione emorragica, vi è un beneficio clinico provato nei pazienti con ictus severo**

*(Classe I; Liv A).*

2. La trombolisi iv è **indicata** nello **stroke lieve** entro **3 ore** dall'esordio. **Per pazienti con stroke lieve ma disabilitante non dovrebbero esserci criteri di esclusione essendone provata l'efficacia**

*(Classe I; Liv A).*

3. Entro **3 ore** dall'esordio, il trattamento dei pazienti con **ictus lieve e non disabilitante** può essere considerato.

**I rischi del trattamento dovrebbero essere bilanciati con i possibili benefici; studi ulteriori sono opportuni per definire il bilancio rischio - beneficio**

*(Classe IIb; Liv C).*

## **Stroke severo (NIHSS > 25)**

Nei RCT, pazienti clinicamente severi (NIHSS  $\geq 22$ ) beneficiano della trombolisi

IST3 ha mostrato che anche in presenza di segni CT precoci, il beneficio rimane.

Comunque, va posta **attenzione** nei casi in cui **i segni precoci** sono particolarmente **estesi** (>1/3 del territorio della MCA o ASPECT score <7), in cui il bilancio rischio – beneficio va valutato caso per caso.

I pazienti con **occlusione della basilare** possono presentarsi in condizioni severe (tetraplegia o coma) ma **possono beneficiare della trombolisi.**

.

# IV thrombolysis in very severe and severe ischemic stroke

Results from the SITS-ISTR Registry



## Ingiustificato non trattare NIHSS >25

Michael V. Mazya, MD,  
PhD

Kennedy R. Lees, MD,  
FRCP

David Collas, BSc,  
MBBS, FRCP

Viiu-Marika Rand, MD

Robert Mikulik, MD,  
PhD

Daniilo Toni, MD, PhD

Nils Wahlgren, MD, PhD

Niaz Ahmed, MD, PhD

Correspondence to  
Dr. Mazya:

michael.mazya@katolinska.se

### ABSTRACT

**Objective:** To study the safety of off-label IV thrombolysis in patients with very severe stroke (NIH Stroke Scale [NIHSS] scores >25) compared with severe stroke (NIHSS scores 15–25), where treatment is within European regulations

**Dati SITS (2002-2013 ) 793 Ospedali - 57.247 pazienti**

**A )868 paz (1.5% )NIHSS>25**

**B)19.995(34.9%) NIHSS 15-25**

**Emorragia intraparenchimale : 10.7% in A, 11% in B**

**E .Intraparenchimale sintomatica :1,4% in A , 2,5% in B**

**Morte a 3m : 14% in A, 26.9% in B (P< 0.001)**

**Rankin 0-2 a 3m: 14% in A , 29% in B (P<0.001)**

$p < 0.001$ ), who were also more often treated at a distance on presentation (50.7% vs 31.2%,  $p < 0.001$ ). Of patients with NIHSS scores >25, 26.2% were treated >3 hours from symptom onset vs 14.5% with NIHSS scores of 15–25.

**Conclusions:** Our data show no excess risk of cerebral hemorrhage in patients with NIHSS score >25 compared to score 15–25, suggesting that the European contraindication to IV tissue plasminogen activator treatment at NIHSS levels >25 may be unwarranted. Increased mortality and lower rates of functional independence in patients with NIHSS score >25 are explained by higher stroke severity, impaired consciousness on presentation due to posterior circulation ischemia, and longer treatment delays. *Neurology*® 2015;85:2098–2106

## Ictus in rapido miglioramento

### Criteria di esclusione LLGG AHA/ASA

FDA non raccomanda l'uso di Alteplase  
(non evidenze su efficacia e sicurezza)

**L'Update FDA label rimuove Warning**

LLGG AHA/ASA 2013 : Valutare come  
potenzialmente eleggibili ma..

**Criterio di esclusione il rapido e chiaramente  
spontaneo miglioramento**

Valutazione rischio/beneficio  
(Classe IIb Evidenza C )

### RCT, REGISTRI

NINDS : trattare se

NIHSS da 15 a 10

e se

- ✓ permanenza disabilità sostanziale
- ✓ Lacune pontine !

Paz fluttuanti peggiorano fino a  
tardiva disabilità

**Seizure-like rhythmic jerking  
da infarto di tronco  
( trombosi della basilare)**

Wilson LK 2014

**Capsular warning  
syndrome : singola arteria  
perforante**

Donnan GA 2003

**Pontine warning  
syndrome**

## Ictus in rapido miglioramento

**Task Force Consensus: Definition and Clinical Context of Rapidly Improving Stroke Symptoms as an Exclusion Criterion for Intravenous Alteplase**

**Ictus in rapido miglioramento**

**I seguenti sintomi possono essere considerati disabilitanti:**

**Emianopsia completa ( $\geq 2$  su NIHSS item 3) o afasia severa ( $\geq 2$  su NIHSS item 9) o estinzione visiva o sensoriale ( $\geq 1$  su NIHSS item 11)**

**Ogni ipostenia limitante lo sforzo sostenuto contro gravità ( $\geq 2$  su NIHSS item 6 o 7)**

**Ogni deficit con NIHSS score  $> 5$**

**Ogni deficit residuo considerato potenzialmente disabilitante dal paziente.**

*Stroke. 2013;44:2500–2505.*

# Ictus in miglioramento



La trombolisi in pazienti con ictus moderato in rapido miglioramento, chirurgia maggiore negli ultimi 3 mesi e recente IMA può essere considerata e il potenziale aumentato rischio va bilanciato col possibile miglioramento

(Class IIb; Level of Evidence C). Queste circostanze richiedono ulteriore approfondimento



forward 20  
1997/2017

**SPREAD**  
Stroke Prevention And Educational Awareness Diffusion

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

## RACCOMANDAZIONI AHA/ASA Scientific Statement

•La trombolisi sistemica è ragionevole in pazienti che esordiscono con stroke ischemico moderato – severo e mostrano rapido miglioramento ma rimangono moderatamente disabilitati a giudizio dell'esaminatore (Classe IIa; Liv A)

•Dal momento che il tempo onset – to – treatment ha un grande impatto sull'outcome, ritardare il trattamento per verificare un eventuale miglioramento non è raccomandato (Classe III; Liv C)

**LLGG AHA/ASA 2013**

1. Alteplase ev (0.9 mg/kg; massima dose, 90 mg) è raccomandato per pazienti selezionati che possono essere trattati entro **3 ore** dall'esordio (*Classe I; Liv A*).
2. Nei pazienti eligibili per alteplase ev, il beneficio è tempo-dipendente e il trattamento andrebbe iniziato appena possibile.
2. L'obiettivo temporale door – to – needle dovrebbe essere di 60 minuti dal tempo di arrivo (*Classe I; Liv A*).

4. Alteplase ev (0.9 mg/kg; massima dose, 90 mg) è raccomandato per pazienti elegibili che possono essere **trattati tra 3 e 4.5 ore** (*Classe I; Liv B*).

*I criteri di elegibilità in questo caso sono simili a quelli trattati entro le 3 ore con i seguenti criteri di esclusione addizionali:*

**pazienti >80 anni, assunzione di TAO quale che sia l'INR, NIHSS >25, segni precoci di ischemia coinvolgenti più di 1/3 del territorio della cerebrale media, storia di stroke e diabete mellito.**

## Tempo da onset



La trombolisi (0.9 mg/kg, massima dose 90 mg) è raccomandata per pazienti selezionati che possono essere trattati entro le 3 ore (**Classe I; Liv A**).



La trombolisi ((0,9 mg/kg con massimo di 90 mg) col 10% in bolo e il restante farmaco infuso in 1 ore è raccomandata per i pazienti arrivati entro 4.5 ore dall'esordio (**Classe I, Liv A**),  
È anche raccomandata la somministrazione in pazienti selezionati sotto i 18 anni e sopra gli 80, anche se off - label (**Classe III, Liv C**).

forward 20  
1997/2017

**SPREAD**  
Stroke Prevention And Educational Awareness Diffusion

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 indicato **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  
**Grado A**

**RACCOMANDAZIONI**  
**AHA/ASA Scientific Statement**

## RACCOMANDAZIONI AHA/ASA Scientific Statement

1. Il tempo onset – to – needle per trombolisi sistemica deve essere inferiore a 3 ore per i pazienti selezionati con i criteri standard *(Classe I; Liv A)*.
2. La Trombolisi *tra 3 e 4.5 ore* è anche raccomandata nei pazienti minori di 80 anni, **senza pregressa storia di stroke e diabete, con NIHSS<25, in terapia con NAO e senza segni ischemici precoci maggiori di 1/3 del territorio della cerebrale media.**  
*(Classe I; Liv B)*
3. Il trattamento andrebbe iniziato appena possibile in quanto il tempo di trattamento è strettamente legato all'outcome  
*(Classe I; Liv A)*.
4. In pazienti giunti nella finestra temporale, ritardare la trombolisi per effettuare imaging multimodali per ottenere imaging della penombra **non** è raccomandato.  
*(Classe III; Liv C)*.

# GRAVIDANZA E PARTO

## Criteria di esclusione LLGG AHA/ASA

La gravidanza è un criterio di **esclusione relativo**; in alcune circostanze, con attenta considerazione del bilancio rischio/beneficio, la trombolisi può essere praticata nelle gravide

## Avvertenze Rischi Controindicazioni FDA BUGIARDINO

Gravidanza e parto sono condizioni per le quali " ... i rischi di terapia con alteplase possono essere incrementati e dovrebbero essere confrontati con i prevedibili benefici ... alteplase potenzialmente teratogenico ad alti dosaggi ma non a quello terapeutico. Rischio principale il sanguinamento

## RCT, REGISTRI

In letteratura **solo 12 casi 8 I ,2 II ,2III Trimestre** trattati (6 IVT, 6 endovascolare ); due ICH (16,7%) di cui una fatale; **2 sanguinamenti gastrointestinali** nelle pazienti alteplase (33%); **1 ematoma intrauterino**

**2 morti fetali, 2 aborti terapeutici; 8 nati sani (67%)**

*Neurologist. 2012;18:44-48 Am J Emerg Med. 2013;31*

**Altre 18 trombolisi segnalate altre indicazioni) con 1 sanguinamento severo, rottura dell'utero e morte fetale.** *J Thromb Thrombolysis. 2006;21:271-276*

Due case-report di riperfusione nel post – partum precoce ( una con **alteplase ia**, una con urokinasi ia), nessuna complicanza

## RACCOMANDAZIONI

### AHA/ASA Scientific Statement

- La trombolisi sistemica nello stroke moderato e severo **può essere considerata** in gravidanza quando i possibili benefici superino i rischi di sanguinamento uterino (Classe lib; Liv C)
- La sicurezza e l'efficacia della trombolisi nel post partum precoce (14 giorni) non sono ancora ben definite
- Si raccomanda consulenza ostetrico – ginecologica e neonatologica per un management corretto di madre e feto

## Gravidanza

Review sistematica di 172 gravide trattate con agenti trombolitici per varie patologie tromboemboliche ha riportato **sanguinamenti in 8% dei casi**

**9 casi in letteratura trattati con trombolisi ev**, la maggior parte nel primo e secondo trimestre, uno nel terzo; **outcome fetale buono in sei casi, due gravide con eventi emorragici minori (una ICH e una emorragia uterina); una paziente deceduta per dissezione conseguente ad angioplastica.**

**rt-PA** è una molecola voluminosa e **non passa la barriera emato – placentare (nessun effetto teratogeno)**; può comunque provocare **travaglio prematuro, distacco della placenta o morte fetale.**

È raccomandato discutere il bilancio rischi – benefici per paziente e feto.

## Uso di anticoagulanti (TAO)

### Criteria di esclusione LLGG AHA/ASA

L'uso di anticoagulanti con INR >1.7 e PT >15'' è una **controindicazione** al trattamento entro le 3 ore;

tra le 3 e le 4,5 ore l'assunzione di anticoagulanti è un criterio di **esclusione anche con INR normale**

### Avvertenze Rischi Controindicazioni FDA BUGIARDINO

L'uso di TAO costituisce un **warning**

### RCT, REGISTRI

- SITS: 45 pazienti con INR >1.7; **nessuna significativa differenza per sICH** (aOR 1.4; CI95 0.4-7.9) e mortalità a 3 mesi (aOR 0.7; CI95 0.3-1.3)
- VISTA: 68 pazienti in TAO, **nessuna differenza significativa**
- GWTG: TAO con INR subterapeutico **non aumenta** in modo indipendente il rischio di sICH

# TROMBOLISI E TAO



L'efficacia della trombolisi non è ben stabilita e richiede ulteriori approfondimenti per i pazienti che possono essere trattati tra le 3 e le 4,5 ore, ma hanno 1 o più dei seguenti criteri di esclusione:

(1) pazienti >80 anni (2) **pazienti in TAO anche con INR  $\leq 1.7$** , (3) NIHSS score >25, o (4) pazienti con storia di stroke e diabete mellito. (Classe IIb; Liv C)



forward 20  
1997/2017

**SPREAD**  
Stroke Prevention And Educational Awareness Diffusion

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  $\leq 1.7$ .

Grado D

## RACCOMANDAZIONI AHA/ASA Scientific Statement

- La trombolisi può essere ragionevole in pazienti in TAO con INR < 1.7 (Classe IIb; Liv B)
- In pazienti in TAO con INR > 1.7 la trombolisi non è raccomandata (Classe III; Liv B)

### **Pazienti in TAO e INR $\leq$ 1.7**

768 pazienti in TAO con INR  $\leq$  1.7 al momento della trombolisi paragonati con 44306 pazienti non in TAO al momento della trombolisi;

TAO con INR  $\leq$  1.7 non aumentava il rischio di sICH (definizione ECASS aOR 1.26, 95% CI 0.82–1.70) o la mortalità (aOR 1.05, 95% CI 0.83–1.35) e non influenzava l'outcome clinico (aOR 1.01, 95% CI 0.81–1.24). GPP

## Uso di anticoagulanti (NAO)

### RCT, REGISTRI , AITRO

- Esistono solo dei casi aneddotici sulla trombolisi in pazienti con inibitori diretti della trombina (Dabigatran e Argatroban); in un caso emorragia fatale
- In uno studio pilota argatroban usato come “rinforzo” della trombolisi; **4.6% di sICH, 10.8% mortalità a 7 giorni**
- Dati aneddotici anche per inibitori del Xa (Apixaban e Rivaroxaban)

*Thromb Haemost. 2011;106:178–179.*

*Cerebrovasc Dis. 2010;30:533–534.*

*J Stroke Cerebrovasc Dis. 2012;21:917*

### RACCOMANDAZIONI AHA/ASA Scientific Statement

**L'utilizzo della trombolisi sistemica in pazienti in NAO non è stato sicuramente definito ma può essere pericoloso** (Classe III; Liv C)

**Non è raccomandato a meno che non siano normali aPTT, INR, Piastrine, ECT Ecarin Clotting Time, TT e attività del Xa o che non siano trascorse almeno 48 ore dall'ultima dose assunta**

**Table 15. Characteristics of Patients Taking Dabigatran Who Were Treated With Thrombolysis**

Study	Age, y/Sex	NIHSS Score	Dabigatran Dose, mg	Last Dose, h	PTT/INR	ICH	Outcome
de Smedt et al <sup>194</sup>	46/F	19	NA	7	34.8/1.2	N	Improved (NIHSS score 12)
Naranjo et al <sup>195</sup>	62/M	18	110 twice daily	3	37.1/1.3	Y	Died
Matute et al <sup>188</sup>	76/F	4	220 daily	15	30.6/1	N	Full recovery
Lee et al <sup>196</sup>	64/M	8	150 twice daily	NA	37.6/1.1	N	NA
Marrone and Marrone <sup>197</sup>	73/M	14	110 twice daily	9	38/1.1	N	Improved (NIHSS score 7)
Sangha et al <sup>198</sup>	51/M	6	150 twice daily	18	30.7/1.1	N	mRS score of 1 at 6 mo

## Pazienti in NAO

**27 case – reports di pazienti in NAO: 17 in Dabigatran, 9 in Rivaroxaban e 1 in Apixaban.**

**slCH in 2** pazienti in **dabigatran**; uno aveva effettuato la trombolisi 6 ore dopo l'ultima di 3 dosi di dabigatran **ed era comunque a rischio di sanguinamento** (glicemia 233 mg/dl, grande ictus cardioembolico con ipoperfusione alla PW-MR di tutto il territorio della MCA )

**Test specifici in 4 pazienti dabigatran e 4 rivaroxaban**, mentre aPTT o PT erano stati effettuati nella maggioranza dei pazienti ed erano normali nel 40–60% dei casi in cui erano riportati in range

**La trombolisi può essere considerata** in pazienti **in NAO** basandosi sulla **storia clinica** (dose ed **intervallo** dall'ultima somministrazione, **funzione renale, funzione epatica, terapia concomitante con inibitori della glicoproteina P**) e su specifici **test standardizzati** (diluted thrombin time, ecarin clotting time o Hemoclot per dabigatran, anti-Xa calibrato per rivaroxaban o apixaban)

# Antiaggreganti Piastrinici

**Pazienti in singola o doppia antiaggregazione**

**Il trattamento antiplastrinico non è un criterio di esclusione per trombolisi**

Studi con l'obiettivo di indentificare predittori per sICH dopo trombolisi sistemica hanno dato **risultati contraddittori sul ruolo della singola antiaggregazione, mentre il ruolo della duplice appare più significativo.**

**Nel trial IST 3 i pazienti con storia di trattamento antiplastrinico beneficiano della trombolisi (ordinal analysis: OR 1.20, 95% CI 0.87–1.65).**

Comunque, è opportuno **informare il paziente** in terapia con antiplastrinici **della possibilità di un aumentato rischio** di sanguinamento.

## Recente stroke

### Criteria di esclusione LLGG AHA/ASA

Recente stroke **criterio di esclusione** per trombolisi sistemica nel precedente FDA label e nelle LLGG AHA/ASA 2013 e per Licenza e LLGG Europee Licenza e LLGG Canadesi

### Avvertenze Rischi Controindicazioni FDA BUGIARDINO

**Nessun cenno a stroke recente** (rimosso nel FDA label 2013)

### RCT, REGISTRI

•224 trombolisi di 946 paz-23.7% di trattamenti off label (14 in recente stroke) ; **trend verso aumento mortalità** (OR 3.48; CI 95 0.96-12.7) e **aumento morte/dipendenza** ( OR 4.07; CI 95 0.97 – 17.1) non significativo statisticamente

•studio in più paesi 146 su 5497 trattati con recente stroke; **non differenza significativa** in termini di sICH (OR 1.20; CI95 0.43-3.34; p=0.724)

Karliński M et al *Neurol Neurochir Pol.* 2012;46:3–14. SITS Poland Collaborative Group. Intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke in patients not fully adhering to the European licence in Poland.

## Recente stroke



### Recente stroke **criterio di esclusione** per trombolisi sistemica



forward 20  
1997/2017

**SPREAD**

Stroke Prevention And Educational Awareness Diffusion

Il trattamento con r-tPA e.v. entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi **è indicato** in pazienti con pregresso ictus negli ultimi 3 mesi **tenendo in considerazione:** estensione della lesione e intervallo temporale dal primo ictus (rischio di emorragia maggiore per lesioni più estese e più recenti); età del paziente (rischio di emorragia potenzialmente maggiore con età più avanzata e rapporto rischio/beneficio in funzione dell'aspettativa di vita); gravità potenziale del nuovo evento (definibile anche con tecniche di neuroimmagini come MR DW/PW o pTC). **GPP**

### RACCOMANDAZIONI

#### AHA/ASA Scientific Statement

- La trombolisi sistemica in pazienti con stroke da meno di 3 mesi **può essere pericolosa** (Classe III; Liv B)
- Il **potenziale aumentato rischio di sICH e relativa morbilità e mortalità esiste ma non è ben stabilito** (Classe IIb; Liv B)
- Il **potenziale rischio dovrebbe essere discusso prima di considerare il paziente eleggibile e andrebbe fatto un bilancio rischio/beneficio** (Classe I; Liv C)

## Stroke nei 3 mesi precedenti

Gli scarsi dati disponibili **non indicano un aumento significativo del rischio** di peggiore outcome clinico o complicanze emorragiche nella zona di cervello interessata dal precedente stroke.

La decisione di trattare deve essere presa **caso per caso** tenendo in conto:

**tempo e volume del primo stroke** ( maggior rischio per lesioni più grandi e recenti),

**l'età** del paziente (rischio di sanguinamento potenzialmente aumenta con l'età e il bilancio rischio/beneficio come funzione dell'aspettativa di vita)

e **potenziale severità del nuovo evento** (usando MR DW/PW o pCT). **GPP**

## Aneurismi non rotti

### Criteria di esclusione LLGG AHA/ASA

Le linee guida AHA/ASA 2013 segnalano l'aneurisma intracranico come **controindicazione** o criterio di esclusione per trombolisi sistemica;

### Avvertenze Rischi Controindicazioni FDA BUGIARDINO

costituisce un "warning" nel bugiardino FDA label

### RCT, REGISTRI

Una review sistematica ed una metanalisi dimostra dal 2% al 3% di aneurismi non rotti nella popolazione generale .

*Semin Neurol.* 2010;30:537–544

La più grande serie di casi è di 22 aneurismi non rotti , di cui 73% nel circolo anteriore e 27%  $\geq 5$  mm.

*Stroke.* 2012;43:412–416.

La percentuale di sanguinamenti simile a quella di pazienti senza aneurismi. Anche altre serie confermano il dato

*J Neuroimaging.* 2012;22:197– 200

*J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2013;22:639–643.

### RACCOMANDAZIONI AHA/ASA Scientific Statement

•In pazienti con stroke e aneurisma non rotto (<10 mm) la trombolisi è ragionevole e, **probabilmente, raccomandata** (Class I; Level of Evidence C).

•L'utilità ed il profilo di rischio della trombolisi in pazienti con aneurisma gigante non rotto non sono bene stabiliti (Class IIb; Level of Evidence C).

## Aneurisma arterioso

- In una analisi retrospettiva di 236 pazienti trombolisati, 22 (9.3%) avevano un aneurisma cerebrale non rotto.
- Emorragia post – trombolisi nel 14% dei pazienti con aneurisma a fronte del 19% di quelli senza aneurisma;
- sICH in 9% degli uni e 5% degli altri.

# Efficacy and Safety of Intravenous Thrombolysis for the Treatment of Acute Ischemic Stroke Patients with Saccular Intracranial Aneurysms of $\leq 3$ mm

Chen-Hao Zhang · Chenhua Li · Yu-Xin Wang · Yan Chen · Zhong Dong · Xiaowei Zhang · Fangfang Zhang · Hang Yin · Xiaoguang Tong · Jinhua Wang · Pei-Lan Zhang

(24 [80.0 %] vs. 16 [53.3 %];  $P = 0.028$ ). The incidence of intracranial hemorrhage and case-fatality rate were not significantly different between these two subgroups as well. IVT is effective and safe method for the treatment of acute ischemic stroke patients with saccular IA of  $\leq 3$  mm.

© Springer Science+Business Media New York 2015

**Table 2** Comparison of the clinical outcomes between patients with or without concomitant aneurysms inside the IVT group ( $n = 60$ )

	Patients with concomitant aneurysms ( $n = 30$ )	Patients without concomitant aneurysms ( $n = 30$ )	$p$ values
Good outcome [n (%)]	27 (90)	24 (80.0)	0.278
Intracranial hemorrhage [n (%)]	3 (10.0)	7 (23.3)	0.299
Symptomatic intracranial hemorrhage	2 (6.7)	4 (13.3)	0.671
Non-symptomatic intracranial hemorrhage	1 (3.3)	3 (10.0)	0.612
Death during hospitalization [n (%)]	1 (3.3)	3 (10.0)	0.612

Aneurisma SI/NO  
Pazienti trattati IVT

**Table 3** Comparison of the baseline data between patients who had received and those who had not received IVT

	IVT subgroup ( $n = 30$ )	Non-IVT subgroup ( $n = 30$ )	$p$ values
Age (years; mean $\pm$ SD)	64.6 $\pm$ 10.1	60.6 $\pm$ 8.0	0.090
Male/female	16/14	14/16	0.606
Previous disease history			
Diabetes	9 (30)	5 (17)	0.360
Hypertension	19 (63)	14 (47)	0.194
Hyperlipidemia	14 (47)	10 (33)	0.430
History of smoking	14 (47)	11 (37)	0.601
Previous history of ischemic stroke or TIA	9 (30)	11 (37)	0.584
Atrial fibrillation	4 (13)	6 (20)	0.731
Coronary heart diseases	12 (40)	7 (23)	0.267
Atherosclerosis	20 (67)	23 (77)	0.390
Blood glucose at admission (mmol/L; mean $\pm$ standard deviation)	7.4 $\pm$ 2.0	6.9 $\pm$ 1.8	0.279
NIHSS score at admission (mean $\pm$ standard deviation)	6 $\pm$ 4	5 $\pm$ 3	0.301

TIA transient ischemic attack, NIHSS National Institutes of Health Stroke Scale

**Table 4** Comparison of the clinical outcomes between patients who had received IVT and those who had not

	IVT group ( $n = 30$ )	Non-IVT group ( $n = 30$ )	$p$ values
Good outcome rate [n (%)]	24 (80.0)	16 (53.3)	0.028
Intracranial hemorrhage [n (%)]	7 (23.3)	2 (6.7)	0.145
Symptomatic intracranial hemorrhage	4 (13.3)	1 (3.3)	0.353
Non-symptomatic intracranial hemorrhage	3 (10.0)	1 (3.3)	0.612
Death during hospitalization [n (%)]	3 (10.0)	1 (3.3)	0.612

Trombolisi SI/NO

# Ipertensione non controllata, severa, reiterati picchi ipertensivi, necessità di trattamenti aggressivi

## Avvertenze Rischi Controindicazioni FDA BUGIARDINO

**Severa ipertensione  
(senza specificare soglia numerica)  
criterio esclusione altaplaste e.v.**

### RCT, REGISTRI

**Elevati valori pressori** sono stati associati a **elevato rischio di emorragia cerebrale** in Pz trattati con altaplaste e.v.

(registri SITS e GWTC fase 4)

*Neurology. 2008;71:1417–1423 Stroke. 2012;43:2293–2299*

**L'unico TRIAL che non escludeva ipertesi >185** fu **Australian Streptokinase (ASK) trial**. Importante **correlazione** tra valori di **ipertensione elevata** ed **alta percentuale di emorragie cerebrali**.

*Stroke. 2002;33:2236–2242.*

### RACCOMANDAZIONI

#### AHA/ASA Scientific Statement

Altaplaste e.v. **è raccomandato** nei Pz in cui i **valori pressori possono essere ridotti facilmente** e in sicurezza con farmaci antipertensivi, e possono essere monitorati prima della somministrazione (classe I; livello evidenza B).

È necessario che i trattamenti farmacologici antipertensivi possano mantenere valori di **PA <180/105 almeno per le successive 24 ore**. (classe I; livello evidenza B).

## Ipertensione severa



La trombolisi è **ragionevole** in pazienti la cui pressione può essere ridotta in modo sicuro (**al di sotto di 185/110 mm Hg**) con farmaci **antipertensivi**, assicurando la **stabilizzazione della PA** prima di iniziare la trombolisi (**Classe I; Liv B**)



**È raccomandato che**  
PA  $\geq$  **185/110** mm Hg debba essere **ridotta prima della trombolisi (Classe IV, GCP)**.

forward 20  
1997/2017

**SPREAD**  
Stroke Prevention And Educational Awareness Diffusion

**Il trattamento con r-tPA e.v.** entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi è **indicato** in pazienti con ipertensione arteriosa grave una volta **raggiunto il range pressorio PAS<185 e PAD <110**, che dovrà essere **mantenuto anche nelle 24 ore successive** alla terapia trombolitica. **GPP**

# Storia di emorragie intracraniche

**Criteria di esclusione  
LLGG AHA/ASA**

**Avvertenze Rischi Controindicazioni  
FDA BUGIARDINO**

Altapla  
sto

## Conclusioni

Basato su dati da **13 centri stroke ad alto volume**, **BRASIL** rappresenta il più alto livello di evidenza disponibile sul valore prognostico dei microbleeds cerebrali (CMBs) per i sanguinamenti clinicamente rilevanti dopo trombolisi. I dati suggeriscono che la presenza di CMBs non inficia il beneficio in pazienti selezionati con la RM, come ci si aspetterebbe dalla letteratura. **Comunque, un modesto incremento del rischio emorragico non può essere escluso e non si possono trarre conclusioni sui pazienti con CMBs multipli. (Stroke. 2007;38:2738-2744.)**

solo nei  
recente  
porale).

R  
Il rischio  
è corre  
encefa  
emorra  
ischemic  
territorio vas

**Bleeding Risk Analysis in Stroke Imaging  
Before Trombolysis)**

*Stroke. 2007;38:2738–2744*

NI  
ement  
rischio di

quindi  
ministrato

Altaplaste e.v. in Pz con **precedente emorragia cerebrale può essere dannoso (Classe III; Livello di Evidenza C)**

## Storia di emorragia cerebrale

**Tre casi di pazienti con pregressa emorragia cerebrale o subaracnoidea** sottoposti a trombolisi, con **nessuna complicanza emorragica e buon outcome** in due casi.

In questi casi **è essenziale valutare** il bilancio **rischio/beneficio**, prendendo in considerazione condizioni di **rischio potenziale** come **micro – bleeds**, severa **leucoaraiosi** o **angiopatia amiloide** indentificata chiaramente tramite **MR multimodale**

## Neoplasie intracraniche

### Criteria di esclusione LLGG AHA/ASA

La presenza di neoplasia intracranica è una controindicazione e/o **criterio di esclusione per alteplase e.v.**

Sia i tumori extra-assiali che quelli intracerebrali hanno una diversa risposta al trattamento trombolitico effettuato per altre cause( EP)

### Avvertenze Rischi Controindicazioni FDA BUGIARDINO

Alteplase **rischioso** e.v. in presenza di neoplasia intracranica.

### Piccole serie di

Neurinomi(1),Meningiomi(19),Colesteatomi(1)Tumori paranasali(1) **tutti senza sanguinamenti**

*Eur J Neurol. 2012;19:390–394 Case Rep Med. 2011;2011:503758. Clin NeurolNeurosurg. 2009;111:562–563. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2014;23:361–366.*

La neoplasia intracranica **non è una controindicazione assoluta (glioblastoma multiforme a più alto rischio sanguinamento).**

Istologia, localizzazione e rischio basale di sanguinamento del tumore possono fornire informazioni importanti all'utilizzo di alteplase e.v.

### RACCOMANDAZIONI

#### AHA/ASA Scientific Statement

Alteplase e.v. è **raccomandato** nei Pz con neoplasia intracranica **extrassiale** (classe II a; livello evidenza C).

Alteplase e.v. **può essere dannoso** in Pz con **neoplasia intracranica intrassiale** (classe III; livello evidenza C)

# Neoplasie

- **Storie di patologia del SNC: cancro, chirurgia del cervello o del midollo**
- **I pochi dati disponibili non mostrano un più alto rischio di peggioramento dell'outcome o compicenze emorragiche** in pazienti trombolisati con patologie del SNC, ivi **inclusi** interventi per ematoma o contusione cerebrale
  - *(N = 8) o per meningiomi*
  - *(N = 3 ) o shunt per idrocefalo normoteso*
  - *(N = 2) o la concomitanza di tumori come I meningiomi*
  - *(N = 4), colesteatomi*
  - *(N = 1), schwannomi acustici*
  - *(N = 1) o tumori paranasali*

# glicemia

## Criteria di esclusione LLGG AHA/ASA

**Esclusione** dei Pz con livelli di glucosio < 50 mg/dl

## Avvertenze Rischi Controindicazioni FDA BUGIARDINO

“È necessaria **particolare attenzione** nel porre **diagnosi di stroke** in Pz con livelli di **glicemia < 50 mg/dl** oppure **> 400 mg/dl**”.

## RCT, REGISTRI

**NINDS:** Pz eleggibili con livelli di glucosio > 50 mg/dl e < 400 mg/dl.

**SITS-EAST:** livelli di glicemia al limite sembrano incrementare il rischio di emorragia intracranica e sembrano essere predittori di scarso recupero;

**VISTA:** non è chiara la relazione tra valori glicemici, rischio emorragico ed outcome.

Da notare che in una **metanalisi di imaging** circa il **20%** degli attacchi ipoglicemici presentano positività in DWI  
(*BMC Neurol. 2012;12:139*)

## RACCOMANDAZIONI

### AHA/ASA Scientific Statement

Alteplase e.v. è **raccomandato** in quei Pz altrimenti eleggibili con livelli **glicemici > 50 mg/dl** (classe I; livello evidenza A);

Il **clinico** deve essere **consapevole** che **ipoglicemia ed iperglicemia possono mimare uno stroke acuto**. Alteplase e.v. non è indicato in patologie non vascolari (classe III; livello evidenza B).

Alteplase e.v. In Pz con iniziali **valori glicemici > 400 mg/dl** può essere **ragionevole solo dopo normalizzazione dei valori glicemici** (classe lib; livello evidenza C).

# Stroke e ipoglicemia



**Esclusione** dei Pazienti con livelli di glucosio **< 50 mg/dl**



forward 20  
1997/2017

**SPREAD**  
Stroke Prevention And Educational Awareness Diffusion

Il trattamento con r-tPA e.v. entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi è **indicato** in pazienti con **glicemia < 50 mg/dl** e **deficit neurologico** che permane **invariato** anche **dopo il ripristino di una glicemia normale.**  
**GPP**

## RACCOMANDAZIONI AHA/ASA Scientific Statement

Alteplase e.v. è **raccomandato** in quei Pz altrimenti eleggibili con livelli **glicemici > 50 mg/dl** (classe I; livello evidenza A);

Il clinico deve essere **consapevole** che **ipoglicemia ed iperglicemia possono mimare uno stroke acuto.** Alteplase e.v. non è indicato in patologie non vascolari (classe III; livello evidenza B).

# Stroke e iperglicemia



forward 20  
1997/2017

**SPREAD**  
Stroke Prevention And Educational Awareness Diffusion

Il trattamento con r-tPA e.v. entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi è **indicato 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.**

## RACCOMANDAZIONI AHA/ASA Scientific Statement

Il clinico deve essere cosapevole **che ipoglicemia ed iperglicemia possono mimare uno stroke acuto. Alteplase e.v. non è indicato in patologie non vascolari** (classe III; livello evidenza B).

Alteplase e.v. In Pz con iniziali valori glicemici > **400 mg/dl può essere ragionevole solo dopo normalizzazione dei valori glicemici** (classe Iib; livello evidenza C).

## Glicemia <50 or >400 mg/dl

Glicemia **<50 mg/dl richiede immediata correzione** che escluda che l'ipoglicemia sia responsabile dei deficit focali neurologici (stroke mimic)

**Se il deficit neurologico persiste dopo correzione** della ipoglicemia la **trombolisi** può essere praticata **entro le 4.5 ore**.

In caso di **diagnosi dubbia**, **possono essere utili sequenze MR DW/PW o pCT**.

**La glicemia >400 mg/dl va ridotta con insulina s.c o e.v GPP**

# Ictus e diabete



L'efficacia della trombolisi non è ben stabilita (Classe IIb; Liv C) e richiede ulteriori studi per i pazienti che possono essere trattati tra 3 e 4.5 ore dopo lo stroke ma hanno uno o più dei seguenti **criteri di esclusione**: (1) pazienti >80 anni, (2) TAO, anche con INR  $\leq 1.7$ , (3) NIHSS score >25, o (4) **storia di stroke e diabete mellito**



forward 20  
1997/2017

**SPREAD**  
Stroke Prevention And Educational Awareness Diffusion

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

**GRADO B**

## Stroke e diabete

Studio caso – controllo di 29 500 pazienti trombolisati dal SITS – ISTR paragonati con pazienti del Virtual International Stroke Trials Archive register (controlli non trombolisati) ha mostrato che i pazienti con **stroke pregresso e concomitante diabete** che vengono trombolisati, a dispetto di un **modesto, non statisticamente significativo incremento della mortalità**, avevano un **miglior outcome funzionale** (aOR 1.23, 95% CI 0.996–1.52) **rispetto ai non trombolisati**

Guidelines **D. Toni et al.**

**1124 Vol 10, October 2015, 1119–1129 © 2015 World Stroke Organization**

# STROKE MIMICS (SM, DISTURBO PSICOGENO)

## Criteria di esclusione LLGG AHA/ASA

**Non** considerata  
**controindicazione specifica**

## Avvertenze Rischi Controindicazioni FDA BUGIARDINO

**Non** considerata  
**controindicazione specifica**

## RCT, REGISTRI

*Stroke mimics rappresentano 1-25%  
degli ictus*

*J Stroke Cerebrovasc Dis. 2008;17:23–25*

Metanalisi di 10 studi con 219 paz .  
Non evidenziano aumento significativo  
di rischio emorragico

*Stroke. 2013;44:1080–1084*

## RACCOMANDAZIONI AHA/ASA Scientific Statement

**Il rischio di emorragia da  
trombolitico nella SM e negli altri  
stroke mimics è molto raro.**

**Più grave è il ritardo nella  
somministrazione in caso di  
ictus**

**Classe Ia Livello evidenza B**

# Epilessia all'esordio

## Criteria di esclusione LLGG AHA/ASA

## Avvertenze Rischi Controindicazioni FDA BUGIARDINO

Table 16. Summary of Studies Including ≥5 Patients Treated With Intravenous rtPA Who Had Seizures at Symptom Onset

Study	Study Design	Seizure/Total SMs, n	Average Initial NIHSS Score	Any ICH, n	sICH, n	mRS Score of 0–1, %
Winkler et al <sup>319</sup>	Retrospective of prospective registry	6/7	10*	0	0	86
Chernyshev et al <sup>324</sup>	Retrospective of prospective registry	26/69	7	0	0	87
Zinkstok et al <sup>294</sup>	Multicenter, observational cohort	81/100	6	NA	2	75
Tsivgoulis et al <sup>336</sup>	Retrospective of prospective registry	11/56	6	NA	0	96
Förster et al <sup>337</sup>	Retrospective of prospective registry	20/42	6.5	NA	0	NA
Chang et al <sup>338</sup>	Retrospective	6/14	6*	0	0	NA†

ICH indicates intracerebral hemorrhage; mRS, modified Rankin Scale; NA, not applicable; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; rtPA, recombinant tissue-type plasminogen activator; sICH, symptomatic intracerebral hemorrhage; and SM, stroke mimic.

\*Average indicates the median except where indicated by an asterisk (mean).

†In that trial, 97% had an mRS score of 0 to 2.

**150 epi/275 SMs Emorragie 2**  
Studi retrospettivi su registri

**300 pazienti trombolisati**, segnalati in 6 studi (5 retrospettivi);  
**solo 2 emorragie sintomatiche** (1 in paziente con pregressa rimozione di tumore cerebrale)

**Può essere ragionevole somministrazione di Alteplase e.v. in Pz con epilessia all'esordio se i dati depongono per sintomatologia da stroke acuto piuttosto che per fenomeni postictali** (classe Ia; livello evidenza C)

## Esordio critico



È **raccomdanto** l'uso della trombolisi in pazienti con crisi all'esordio se il **deficit neurologico** è **correlato a ischemia cerebrale acuta** (Classe IV, GCP).

forward 20  
1997/2017

**SPREAD**  
Stroke Prevention And Educational Awareness Diffusion

Il trattamento con r-tPA e.v. entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi è indicato in pazienti con deficit neurologico focale esordito con crisi epilettica, quando ci siano evidenze cliniche, eventualmente supportate con neuroimmagini, che il deficit neurologico residuo non è un deficit post-critico ma sia attribuibile ad ischemia cerebrale GPP

### RACCOMANDAZIONI AHA/ASA Scientific Statement

Può essere **ragionevole** somministrazione di Alteplase e.v. In Pz con epilessia all'esordio **se i dati depongono per sintomatologia da stroke acuto** piuttosto che per fenomeni postictali (classe IIA; livello evidenza C)

# Crisi all'esordio

La trombolisi può essere praticata a pazienti con crisi all'esordio **quando ci sia evidenza clinica che il deficit sia correlato ad una ischemia cerebrale** e non ad una condizione post – ictale.

Se necessario, il sospetto clinico può essere supportato da imaging **MR DW, pCT, o angio TC**  
GPP

# Ictus al risveglio o con onset non certo



## Criteria di esclusione LLGG AHA/ASA

Incertezza dell'onset 24% di  
ineleggibilità

**Importanza delle neuroimmagini  
(TAC e RMN perfusion)**

## Avvertenze Rischi Controindicazioni FDA BUGIARDINO

**Trombolisi controindicata  
oltre le 3 ore dall'esordio  
dell'ictus**

## RCT, REGISTRI

***Il mismatch RMN DWI/FLAIR >4.5h con  
sensibilità e specificità >95%***

*Cerebrovasc Dis. 2008;25:572-579.*

***Studio multicentrico RMN entro 12h***

***negatività FLAIR con sensibilità del 46% e  
specificità del 79% e sensibilità del mismatch  
62% e specificità del 78%***

*Lancet Neurol. 2011;10:978-986*

***Nell'ictus al risveglio mortalità più elevata  
nei trattati rispetto ai non trattati(15%  
vs0%)*** *Stroke. 2009;40:827-832*

***Studi ongoing (WAKE-UP, MR WITNESS)***

## Ictus al risveglio



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)**. **Grado D**

### RACCOMANDAZIONI AHA/ASA Scientific Statement

Trombolisi **non raccomandata nell'ictus al risveglio se ultima osservazione >4.5 h**

Classe III, Livello evidenza B  
Trombolisi **non**

**raccomandata in caso di onset non sicuramente <4.5h**

Classe III, Livello evidenza B  
**Non** è raccomandato **l'uso delle immagini (al di fuori dei trials)** per chiarire un onset indeterminato

Classe III, Livello evidenza B

## Esordio sconosciuto o stroke al risveglio

In caso di orario di esordio non noto, si assume come orario di onset l'ultima volta in cui il paziente è stato visto in buone condizioni;

in caso di stroke al risveglio si considera l'orario in cui il paziente è andato a dormire;

a causa di tali convenzioni, questo tipo di pazienti è frequentemente al di fuori della finestra terapeutica.

Comunque il **mismatch diffusion-weighted (DW)/perfusion-weighted (PW)**, può dare una indicazione di trattamento; simili informazioni si possono ricavare da una **perfusion CT (pCT)**.

In aggiunta, **la mancanza di qualunque iperintensità**, anche lievissima alla **FLAIR entro l'area che appare danneggiata nelle sequenze DW** può essere considerata indicativa di esordio entro le **tre ore**.

La trombolisi si è dimostrata sicura ed efficace anche in serie di pazienti con stroke al risveglio e nessun segno precoce di ischemia o minore di un terzo del territorio della MCA alla TC

Grado D

# USO DI IMAGING MULTIMODALE



CT di perfusione, MRI di perfusione, misure del core e della penumbra possono essere considerati per la selezione di pazienti per la terapia di riperfusione **oltre la finestra terapeutica**. Queste tecniche forniscono ulteriori informazioni che possono migliorare il processo di “decision making” del clinico. Classe IIb; Liv B).



L'uso di tecniche di imaging multimodale può essere utile per la selezione dei pazienti per la trombolisi, ma **non è raccomandato nella routine clinica**. (Classe III, Liv C).

forward 20  
1997/2017

**SPREAD**  
Stroke Prevention And Educational Awareness Diffusion

L'uso routinario di RM o di TC multimodali **non è indicato** per la selezione di pazienti da sottoporre a trombolisi e.v. entro le 4.5 ore dall'esordio dei sintomi.

**GRADO A**

**RACCOMANDAZIONI**  
**AHA/ASA Scientific Statement**

# Mestruazioni e metrorragia

## Criteria di esclusione LLGG AHA/ASA

**Non** considerata **controindicazione** specifica

## Avvertenze Rischi Controindicazioni FDA BUGIARDINO

Non considerata **controindicazione** specifica **ma** le emorragie interne possono comprendere quelle del tratto genito-urinario

## RCT, REGISTRI

***La mestruazione in corso non ha escluso le pazienti dal NINDS e poche donne con metrorragia hanno presentato ipotensione e necessità di trasfusione***

*Stroke. 2002;33:2506–2508*

## RACCOMANDAZIONI AHA/ASA Scientific Statement

Trombolisi **indicata** in corso di mestruazione senza anamnesi di metrorragia con l'avvertenza di un possibile aumento del flusso Classe II, a Livello evidenza C

Trombolisi **indicata** anche in corso di **metrorragia senza anemia** significativa o **ipotensione** Classe II b, Livello evidenza C

**In caso di anemia o ipotensione** consultare il **ginecologo** Classe II, a Livello evidenza C

Indicato **monitorare il flusso mestruale per 24** ore dopo la trombolisi Classe I Livello evidenza C

## Trombolisi e mestruazioni

- I dati limitati in letteratura (30 pazienti) mostrano che rt-PA **può essere somministrata in modo sicuro** a donne con mestruazioni
- Il sanguinamento può incrementare o richiedere **trasfusioni** ematiche (necessarie solo in **2 delle 30** pazienti).
- Questo può accadere particolarmente **all'inizio delle mestruazioni** o nelle pazienti con storia di **dismenorrea**.
- La paziente va, pertanto, **informata** e va considerata una **possibile trasfusione**.

**Criteria di esclusione  
LLGG AHA/ASA**

Indirizzano la problematica nella sezione dello studio diagnostico

**Sollevano timori sulle possibili conseguenze dell'attività trombolitica ( rottura della dissecazione )**

**e sulla possibilità di segni clinici neurologici in caso di dissezioni che si estendono fino all'ICA**

**Avvertenze Rischi Controindicazioni  
FDA BUGIARDINO**

**Non ci son riferimenti specifici né nel label 2013 né nell'update 2015**

**RCT, REGISTRI**

Studio Svizzero (*Stroke*.2009;40:3772–3776) nelle dissecazioni carotidee evidenzia scarso miglioramento che una metanalisi successiva correlava alla maggiore gravità. Le dissecazioni intracraniche, rare, rispondono soltanto alla terapia anticoagulante in assenza di emorragia. *Arch Neurol*. 2002;59:977–981

**RACCOMANDAZIONI  
AHA/ASA Scientific Statement**

Trombolisi **non raccomandata** e potenzialmente pericolosa nell'ictus associato a dissecazione dell'**arco aortico** (Classe III, Livello evidenza C)

Trombolisi **sicura e probabilmente raccomandata** nell'ictus associato a **dissecazione carotidea** (Classe IIa, Livello evidenza C)

**L'utilità** della trombolisi e le **complicazioni** emorragiche sono **sconosciute ed incerte** in caso di ictus con associata **dissecazione di arteria intracranica** (Classe IIb, Livello evidenza C)

## Dissezione arteriosa cranio - cervicale

La dissezione arteriosa cranio – cervicale (CAD) **non è un criterio di esclusione per trombolisi**, ma può essere considerata tale da clinici meno esperti.

**Una metanalisi di case reports e serie retrospettive riportava l'outcome di 180 pazienti con CAD**

**(carotide  $n = 131$ , basilare  $n = 48$ , 1 con entrambe le arterie ) *trattati con trombolisi i.v. (121) o i.a ( 59 )***

**58.2% hanno avuto mRS a tre mesi 0–2 - 3.3% hanno avuto sICH - 7.3% sono deceduti**

**vs rispettivamente,**

**il 52.2%, 3.0%, and 8.8% di 170 pazienti con stroke da tutte le cause trattati con trombolisi e accoppiati per età e severità dello stroke.**

**Per tale motivo, la trombolisi non dovrebbe essere negata a pazienti con stroke ischemico dovuto a CAD**

## Arco aortico

**ZS, aa. 58, M**

Nulla di rilevante in anamnesi

Il 25/03/2015 alle ore 9:30 improvviso disturbo di forza emisomico sinistro

NIHSS: 3

TC negativa

Pratica trombolisi sistemica alle ore 13:30 con regressione dei sintomi dopo mezz'ora.

Alle 15:30 nuovi sintomi e segni CONTROLATERALI Disturbo motorio emisomico dx con afasia non fluente (NIHSS 11)

Rilevo di transitoria aritmia di breve durata (FA) al monitor, 3 minuti si associa modica ipotensione arteriosa ;

Eco TSA :riduzione marcata di flusso ICA sin

# Early Recurrent Ischemic Stroke Complicating Intravenous Thrombolysis for Stroke

## Incidence and Association With Atrial Fibrillation

Mostafa Awadh, MB BCh; Niall MacDougall, MRCP; Celestine Santosh, FRCR;  
Evelyn Teasdale, FRCR; Tracey Baird, MRCP; Keith W. Muir, MD, FRCP

**Conclusion**—In this single-center series, the incidence of early recurrent ischemic stroke after IV rt-PA was 2.6% and was associated with previous atrial fibrillation. (*Stroke*. 2010;41:1990-1995.)

Case	Sex/ Age, y	History of AF	Other Vascular Risk Factors	Antiplatelet Use Before Admission	OCSP	NIHSS	ECG on Admission	Pretreatment CT	Onset-to- Treatment Time, min	Symptoms of Recurrent Stroke	Time From Treatment Onset to Recurrent Stroke, min	Follow-Up CT	Other Investigation and Management	Final Outcome (Days From Onset)
1	F/80	PAF	IHD, smoking	Clopidogrel	L PACS	13	NSR	L MCA EIC	160	Coma, extension of 4 limbs	80	L MCA infarct, hyperdense BA	Angiography and IA thrombolysis of BA	Death (6)
2	M/64	No	HTN, smoking	No	R TACS	18	NSR	Recent L occipital infarct, hyperdense R MCA	210	Coma, extension of 4 limbs	60	R MCA infarct, hyperdense L MCA	TCD: Low R MCA flow, microemboli	Death (3)
3	M/62	Permanent AF	HOCM	No	R TACS	19	AF	Nil	165	New contralateral hemiparesis	45	Normal	CTA: occluded L MCA, recanalized R MCA	Death (2)
4	F/79	PAF with pacemaker	IHD, migraine, DVT	Aspirin	L PACS	4	PAF	Nil	205	Coma, extension of 4 limbs	3 days	L MCA infarct, hyperdense BA	CTA: normal (before deterioration)	Death (10)
5	M/74	PAF with pacemaker	IHD, HTN, DM, CHF, smoking	Clopidogrel	L PACS	13	AF	Nil	150	Coma, new contralateral hemiparesis	40	L MCA and PCA acute infarcts	CTP: L MCA ischemia, no PCA ischemia, CTA: L MCA anterior branch occlusion and irregular calcific atheroma	Death (15)
6	F/73	PAF	HTN, hyperlipidemia	Aspirin	R PACS	11	NSR	Nil	165	Seizures, coma, new contralateral hemiparesis	3 days	R MCA early infarct	MRI (DWI): L acute MCA and R subacute MCA infarctions	Death (11)

**ZS, aa. 58, M**

Viene inviato per eventuale trombectomia meccanica

Ha eseguito angio TC dei vasi nella sede HUB (inizialmente refertata negativa; successivamente viene segnalato stop di flusso a carico del tratto A2 - A3 della pericallosa sinistra); viene rimandato presso la nostra Stroke Unit

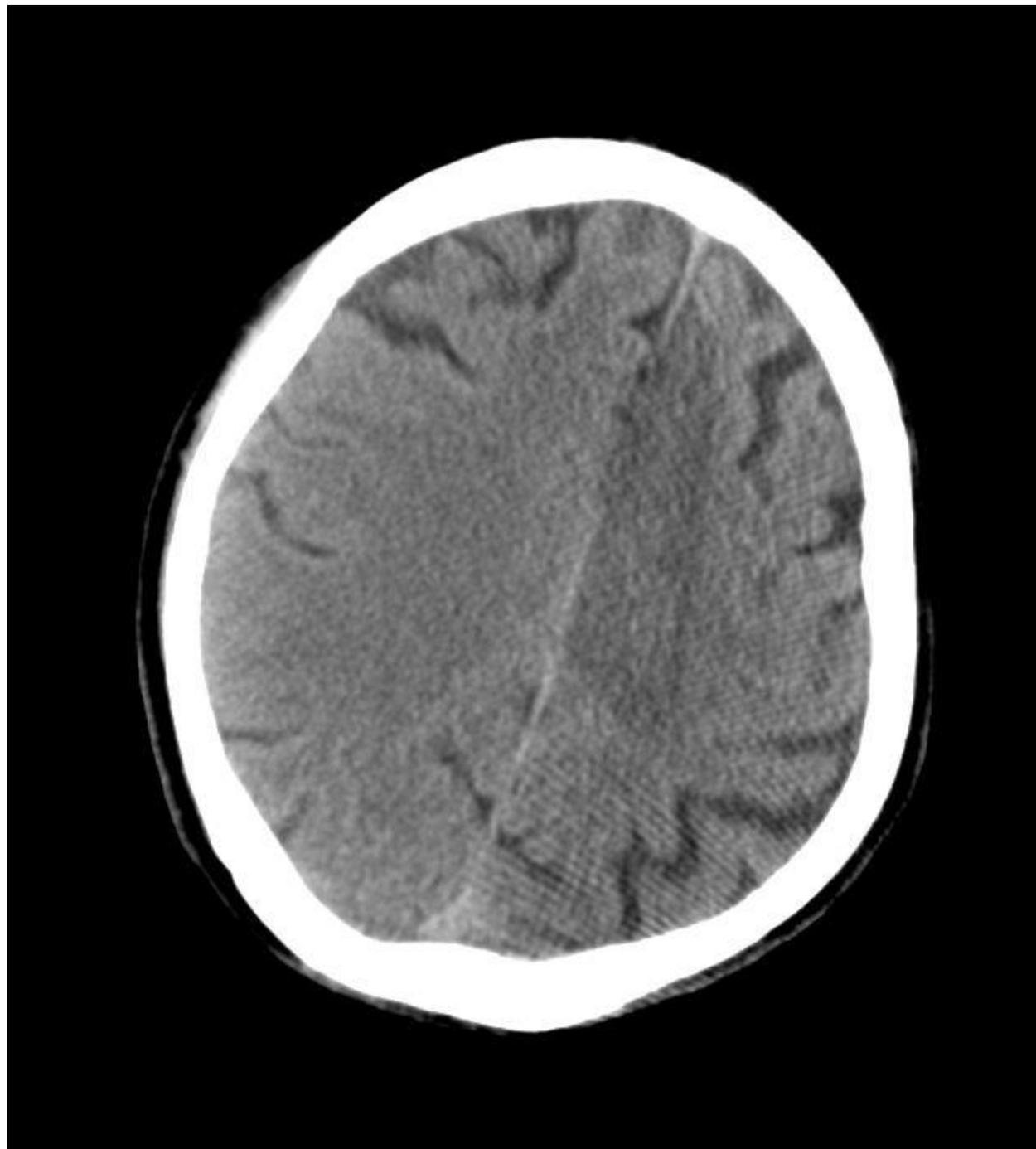
Torna in reparto alle 22.05 del 25/03/2015; notevolmente peggiorato: NIHSS 15

La mattina dopo esegue TC Cranio ed ETT

L'ETT pone il sospetto di DISSEZIONE DELL'ARCO AORTICO .Ripete in urgenza Angiotc : Dissecazione arco aortico sopra il sinus ed interessamento dell' Arteria Anonima dx , CCA sin, tratto discendente dell'Aorta fino alle aa Renali

**ZS, aa. 58, M**

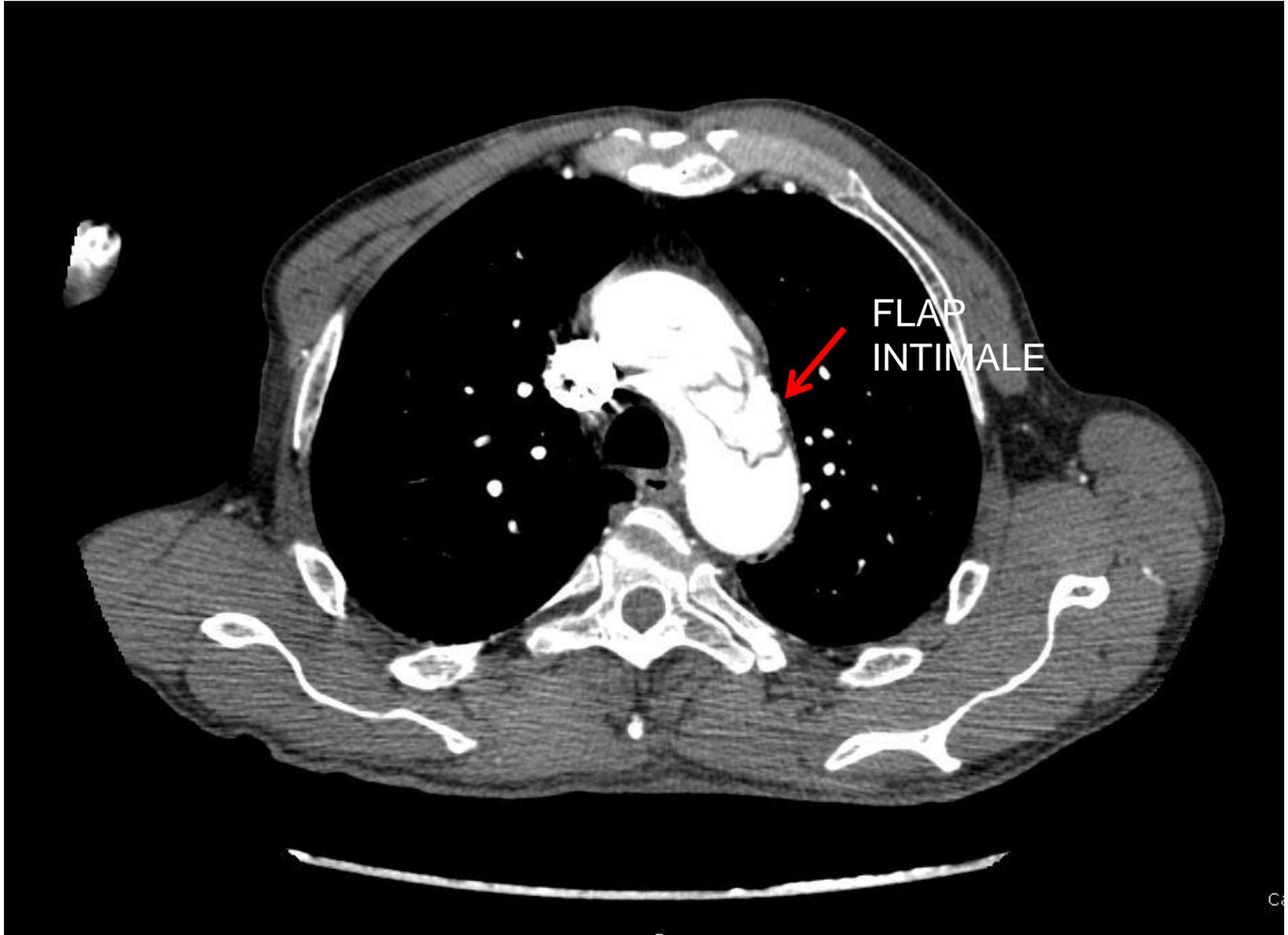
**TC a 24 ore**



FASE ARTERIOSA  
PRECOCE

ZS, aa. 58, M

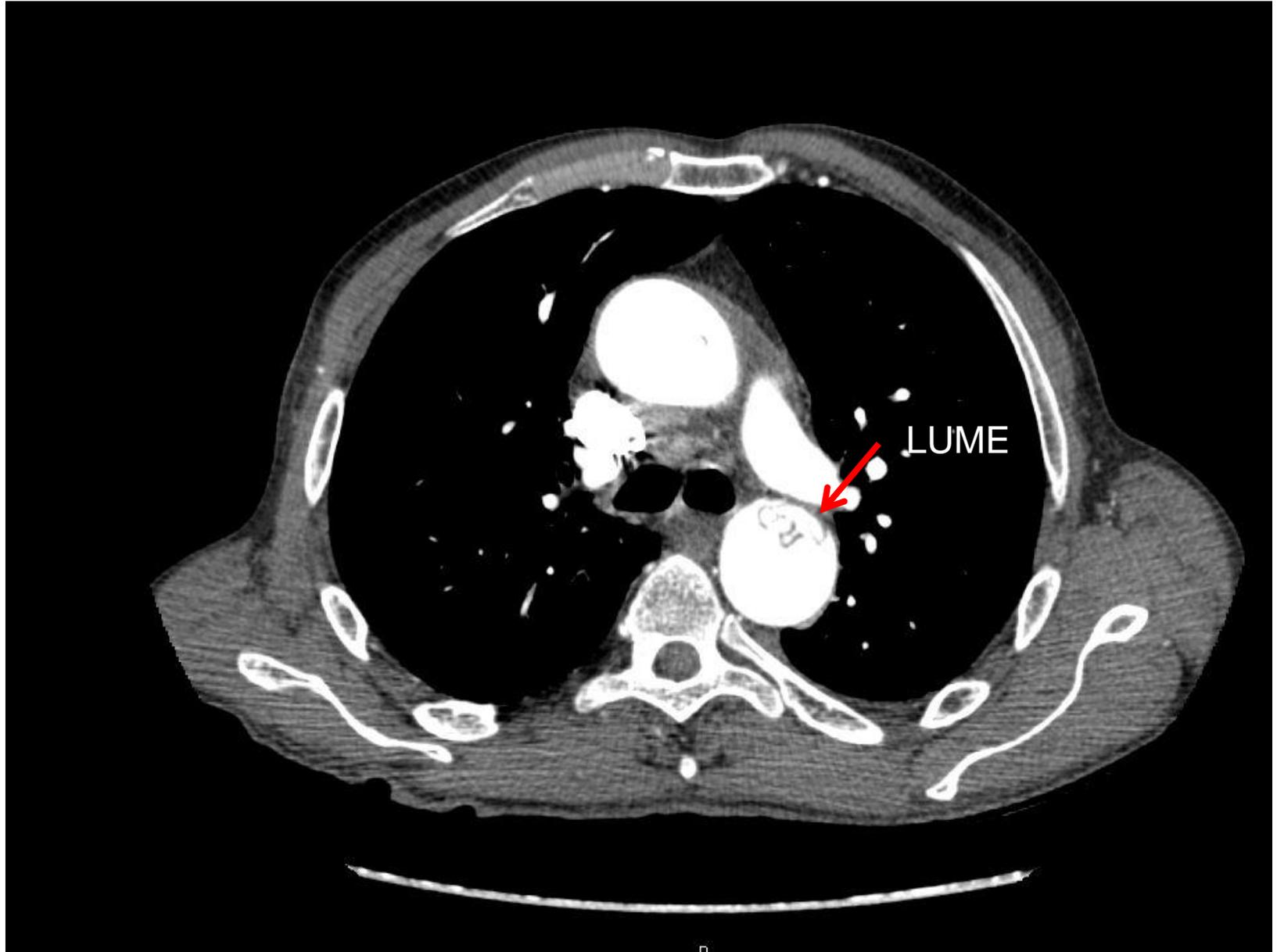
ANGIO - TC



FASE ARTERIOSA  
PRECOCE

ZS, aa. 58, M

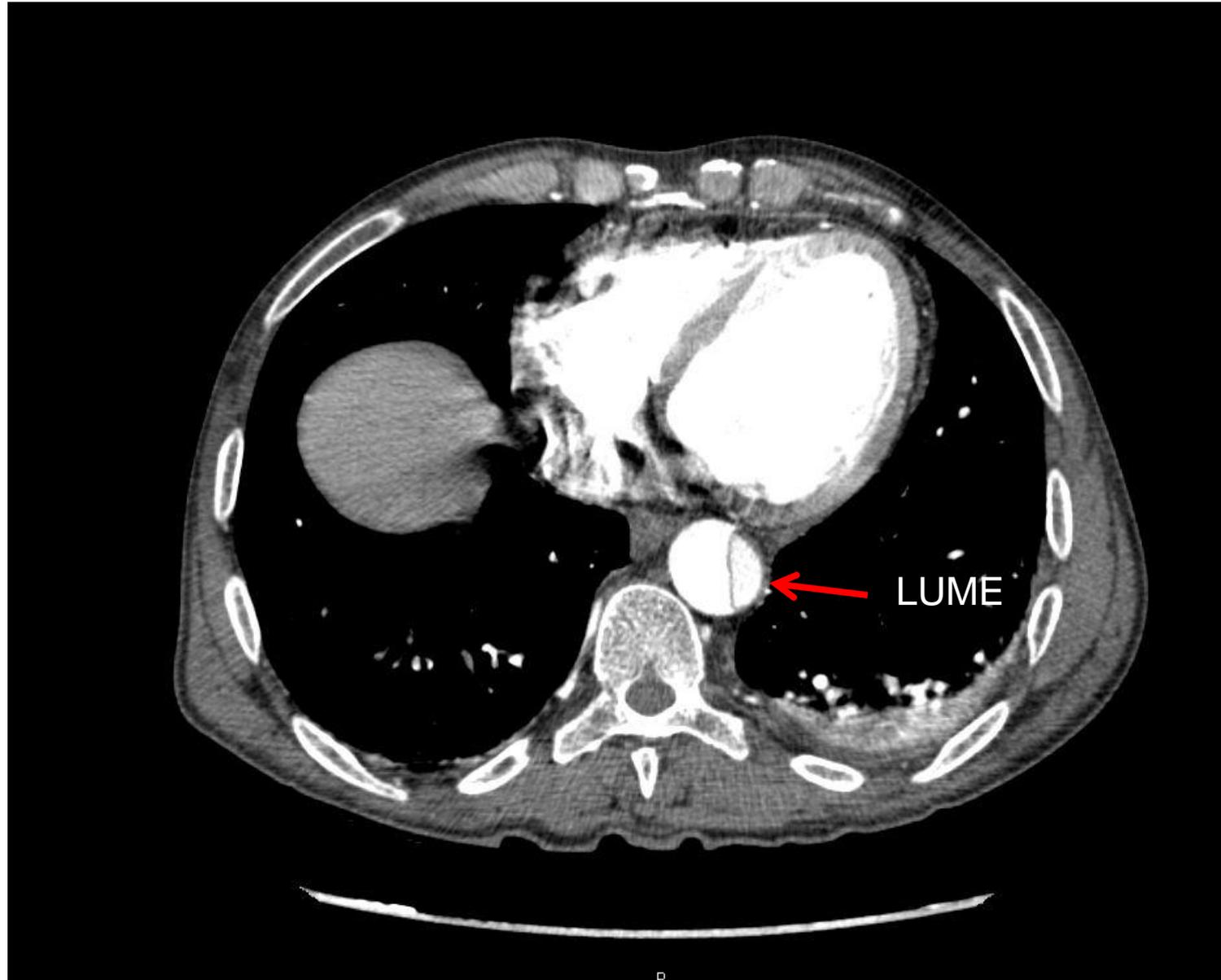
ANGIO - TC



FASE ARTERIOSA  
PRECOCE

ZS, aa. 58, M

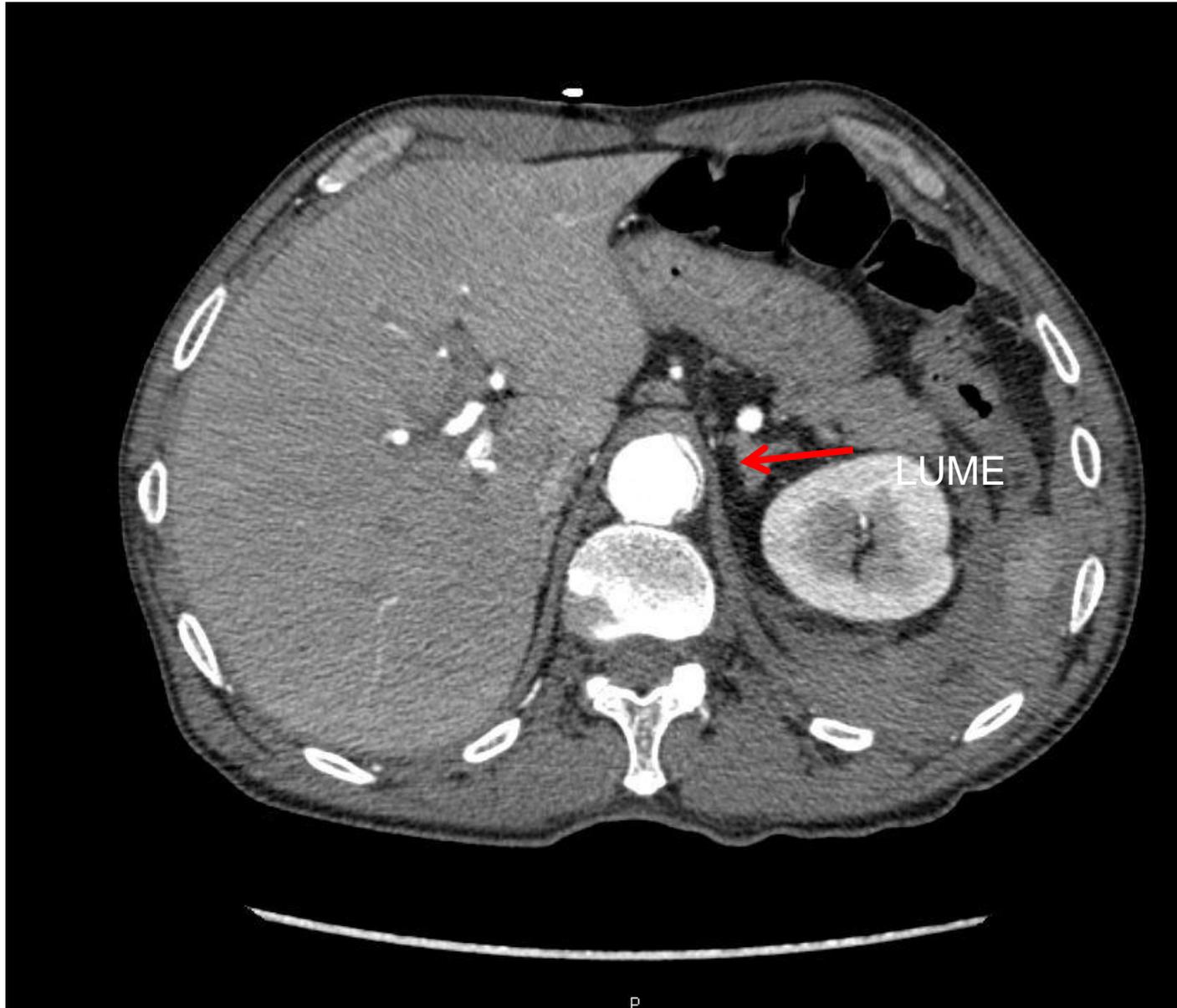
ANGIO - TC



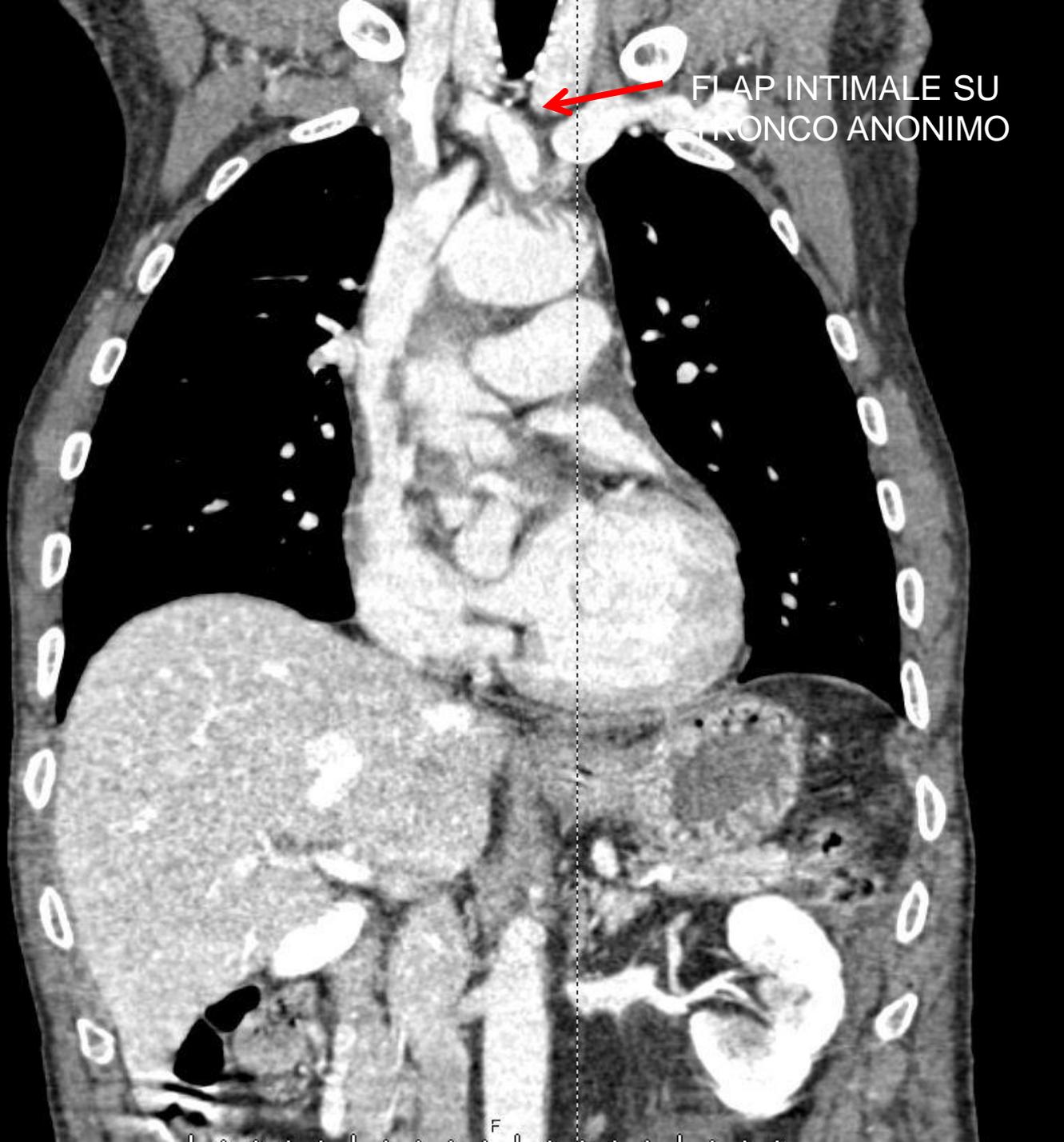
FASE ARTERIOSA  
PRECOCE

ZS, aa. 58, M

ANGIO - TC

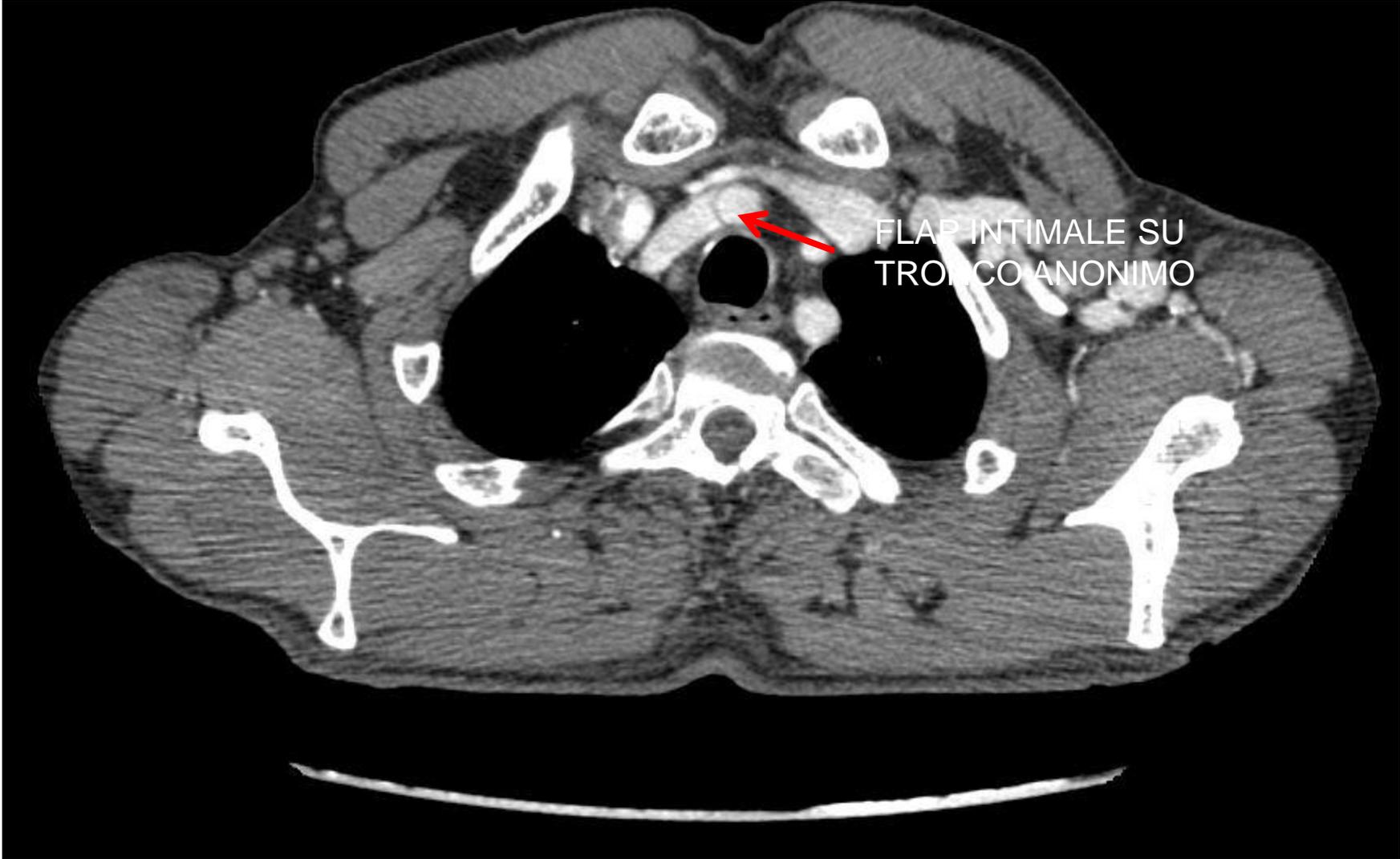


FASE  
ARTERIOSA  
PRECOCE



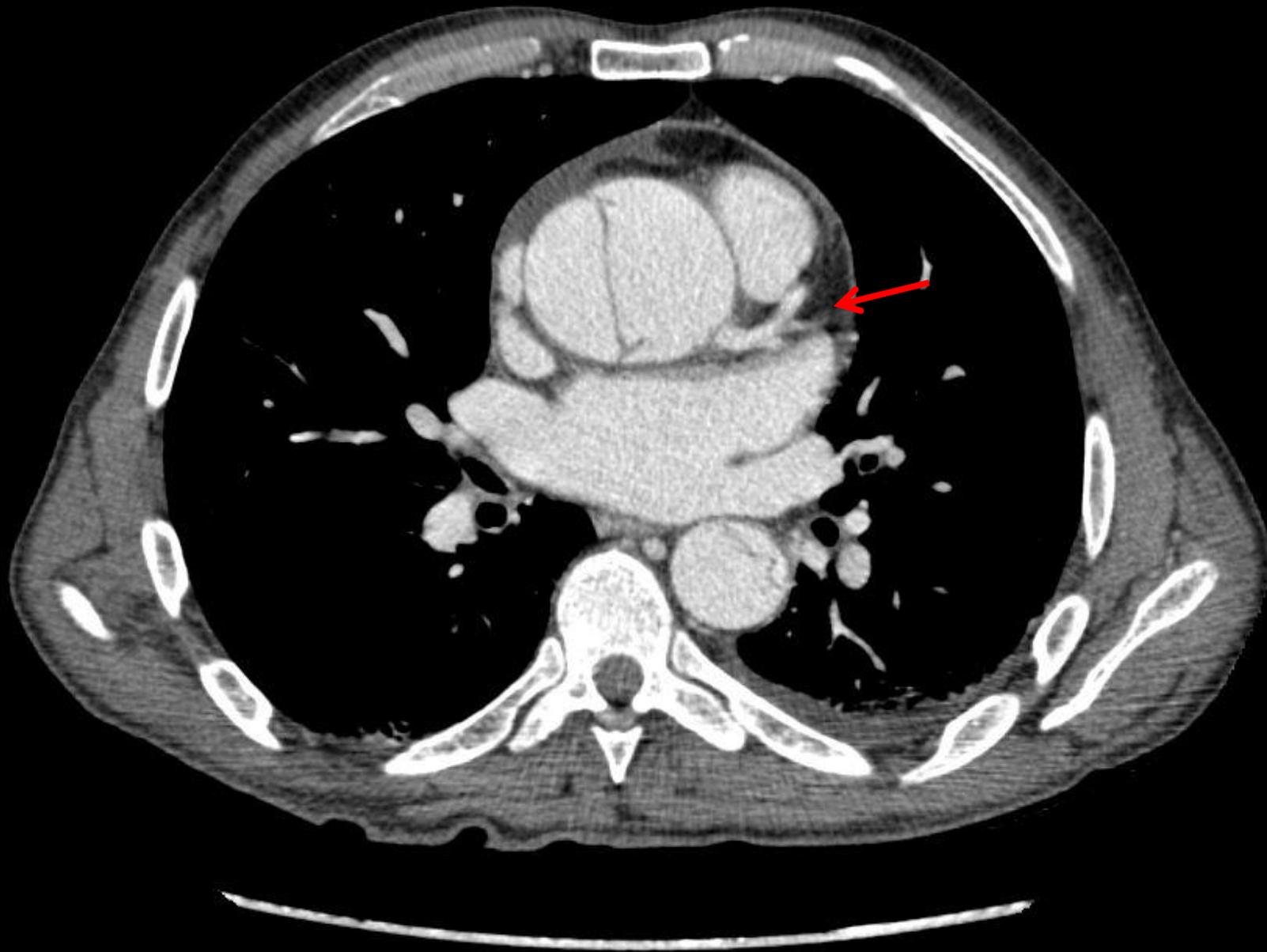
FLAP INTIMALE SU  
TRONCO ANONIMO

FASE ARTERIOSA  
TARDIVA



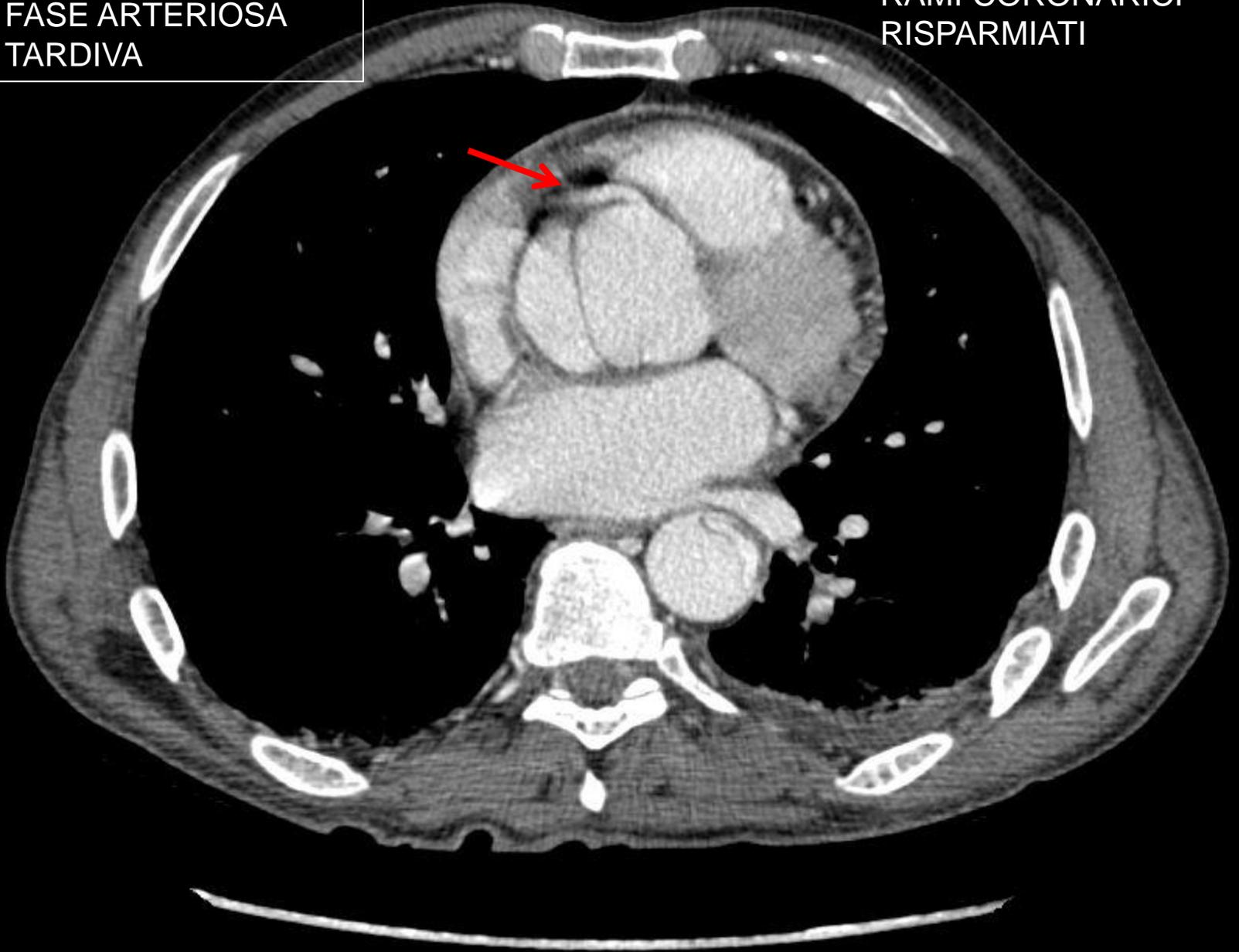
FASE ARTERIOSA  
TARDIVA

RAMI CORONARICI  
RISPARMIATI

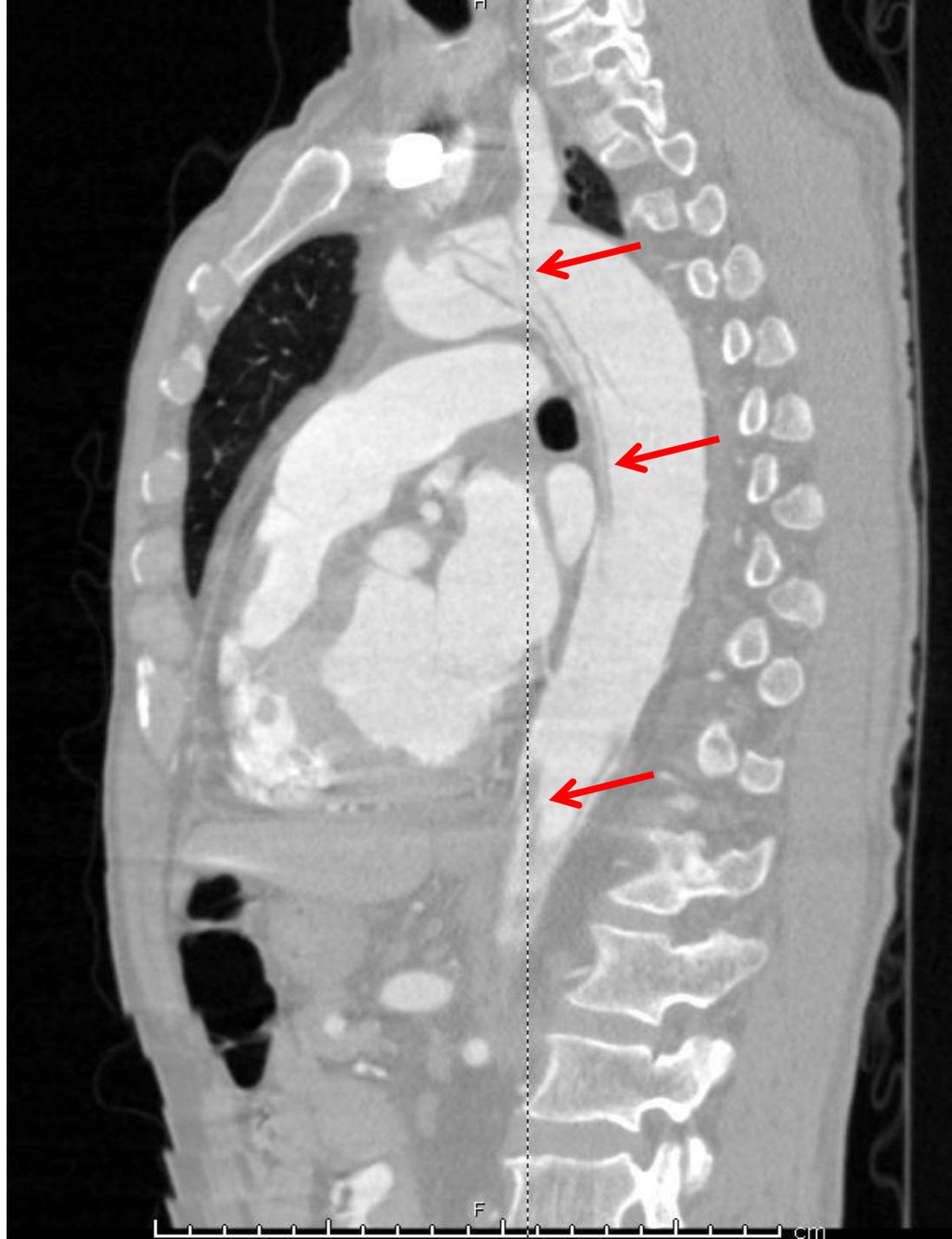


FASE ARTERIOSA  
TARDIVA

RAMI CORONARICI  
RISPARMIATI



FASE ARTERIOSA  
TARDIVA



FLAP INTIMALI

**ZS, aa. 58, M**

Al termine della angio – TC, il paziente viene trasportato in elisoccorso presso centro cardiocirurgico esperto

Viene immediatamente sottoposto ad intervento cardiocirurgico urgente.

**A tre mesi mRS: 3**

## Commento

Il trattamento trombolitico , rimane” il trattamento farmacologico “ di scelta , laddove possibile, nell’ictus ischemico

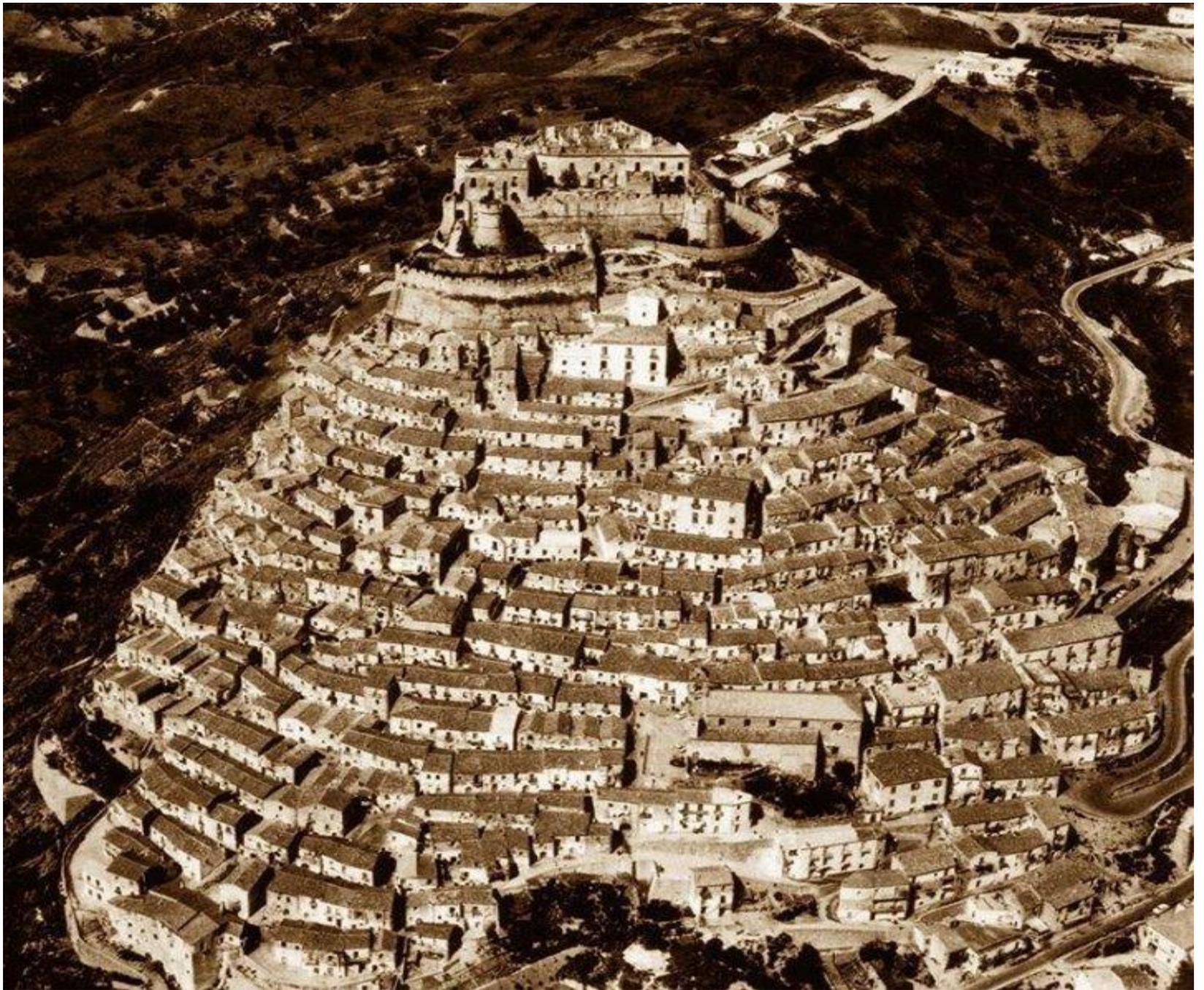
Nel Mondo da più di 20 anni è gradualmente utilizzato da un sempre più grande numero di professionisti dedicati alla terapia dell’ictus

I vantaggi del trattamento hanno sempre più interessato vaste popolazioni di pazienti.

Molte limitazioni negli anni sono state rimosse e molta attenzione è rivolta ad una serie di condizioni che nel tempo, con prudenza ma con determinazione ,sono state rivisitate .

Il nostro Paese è sicuramente tra i meno “conservatori” ed ha contribuito a rimuovere molti ostacoli ,favorendo l’implementazione della procedura

.  
Auspichiamo un futuro in cui maggiore consapevolezza e partecipazione dei cittadini, nuove molecole e migliori organizzazioni consentano le ottimali sinergie per migliorare la qualità della cura e dell’assistenza .





## PIASTRINE E COAGULAZIONE

### Criteria di esclusione LLGG AHA/ASA

- Piastrine  $<100.000/mmc$   
**controindicano** la trombolisi sistemica  
così come :  
INR  $>1,7$  e aPTT  $>40''$

### Avvertenze Rischi Controindicazioni FDA BUGIARDINO

- Piastrine  $<100.000/mmc$   
**controindicano** la trombolisi sistemica
- INR  $>1,7$  e aPTT  $>40''$   
controindicano la trombolisi sistemica

### RCT, REGISTRI Studi

- 21 pazienti con piastrine  $<100.000/mmc$  in alcune serie di pazienti (tot. 14306); uno solo con emorragia cerebrale sintomatica
- 115 pazienti in warfarin con INR  $>1,7$  in Inghilterra; 1 sola emorragia cerebrale
- In uno studio di 2755 trombolisi, 138 pazienti con INR  $\geq 1.7$  causato da patologie ematiche o epatologiche **mostrano un outcome comunque** favorevole ma non statisticamente significativo (OR 1.21; CI95 0.82-1.78)
- Scarsi dati su pazienti con aPTT aumentato (164 pazienti di cui 6 con emorragia)
- Comunque, disturbi coagulativi molto rari nei pazienti con stroke (6 su 1752 in uno studio di Cucchiara et al.)

### RACCOMANDAZIONI AHA/ASA Scientific Statement

- La sicurezza e l'efficacia della trombolisi in pazienti con piastrine  $<100.000/mmc$ , INR  $>1.7$  e aPTT  $>40''$  sono sconosciute, per cui la procedura **non è raccomandata** (Classe III; Liv C)
- **È ragionevole non ritardare il trattamento trombolitico per l'indisponibilità dei test emocoagulativi laddove non vi siano ragioni cliniche per sospettare una anomalia dei test** (Classe IIa; Liv B)

# COAGULOPATIE

## 15 sICH vs 353 pazienti trattati

Study	Study Design	n/Total Lysed, N	Any ICH, n	sICH, n	mRS Score of 0–2
Frank et al <sup>152</sup>	Data pooled from observational studies	10/2755	NA	0	NA
Meretoja et al <sup>157</sup>	Observational, single-center registry	7/985	NA	1	3
Brunner et al <sup>155</sup>	Observational, single-center registry	3/688	0	0	NA
Kvistad et al <sup>156</sup>	Observational, single-center registry	1/265	NA	0	NA
<b>Prolonged aPTT</b>					
Frank et al <sup>152*</sup>	Data pooled from observational studies	139/2755	NA	6	NA
Albers et al <sup>158</sup> (STARS)	Prospective, multicenter	13/389	NA	0	NA
Brunner et al <sup>155†</sup>	Observational, single-center registry	7/688	0	0	NA
Meretoja et al <sup>157</sup>	Observational, single-center registry	2/985	NA	0	0
Lopez-Yunez et al <sup>159</sup>	Retrospective, multicenter	1/50	0	0	NA
<b>INR &gt;1.7 or PT &gt;15</b>					
Frank et al <sup>152*</sup>	Data pooled from observational studies	152/2755	NA	7	NA
Albers et al <sup>158</sup> (STARS)	Prospective, multicenter	10/389	NA	0	NA
Breuer et al <sup>160</sup>	Observational, single-center prospective	22	NA	NA	NA
Brunner et al <sup>155</sup>	Observational, single-center registry	8/688	0	0	NA
Meretoja et al <sup>157</sup>	Observational, single-center registry	3	NA	0	2‡
Lopez-Yunez et al <sup>159</sup>	Retrospective, multicenter	1/50	1	0	NA
Xian et al <sup>161</sup>	Observational, large, multicenter registry	33	NA	1	NA
Mazya et al <sup>111</sup>	Observational, large, multicenter registry	24	NA	0	NA

*Stroke*. 2013;44:727–733. *Stroke*. 2012;43:1524–1531. *Eur J Neurol*. 2011;18:1407–1411. *Stroke*. 2010;41:1450–1458. *Am Heart J*. 2001;141:742–750

## Uso di anticoagulanti (EBPM)

### Criteria di esclusione LLGG AHA/ASA

La trombolisi sistemica è **controindicata** in pazienti che assumono dosi terapeutiche di EBPM

### Avvertenze Rischi Controindicazioni FDA BUGIARDINO

La trombolisi sistemica è **controindicata** in pazienti che assumono dosi terapeutiche di EBPM

### RCT, REGISTRI

Studio ospedaliero spagnolo:

✓ 21 pazienti con EBPM (5 a dose terapeutica);  
38% con ICH, 33% con mRS 0-2, 29% deceduti.

✓ **Pazienti che assumono EBPM** hanno un **rischio 8.4 volte più alto di sICH** (CI95 2.2-32.2),  
**5.3 volte più alto di morire** (CI95 1.8-15.5)  
e una probabilità di circa il 68% di relativa  
indipendenza a 3 mesi

*Thromb Haemost. 2011;106:178-179.*

### RACCOMANDAZIONI AHA/ASA Scientific Statement

La Trombolisi sistemica **non è raccomandata in pazienti che hanno assunto EBPM nelle precedenti 24 ore**, sia per coloro che usano dosi profilattiche, sia per quelli con dosaggio terapeutico (Classe III; Liv B)

## **Pazienti trattati con EBPM**

Studio prospettico multicentrico di **1482 pazienti trombolisati; 21 (1-4%) trattati con EBPM** prima dello stroke, **5 a dosi terapeutiche** ( $\geq 60$  mg  $\times$  2) per TVP o embolia polmonare o sistemica, **16 con basse dosi (40 mg/die)** per prevenzione TVP.

Tempo tra ultima dose EBPM e trombolisi  $< 6$  ore in 1 paziente,  $< 12$  h in due casi, and  $< 24$  h in 18 casi.

**Paragonati a pazienti non in trattamento**, presentavano **rischio maggiore di sICH (OR 8-42, 95% CI 2-20–32-23)** e di **mortalità (OR 5-3, 95% CI 1-8–15-5)** con **minori probabilità di outcome favorevole (OR 0-3, 95% CI 0-1–0-97)**.

### **Dati disponibili limitati.**

**Non permettono di stimare la relazione tra i diversi dosaggi di EBPM, il tempo di somministrazione ed il rischio di sanguinamento dopo trombolisi.**

**La decisione di trattare va presa caso per caso**, valutando il bilancio rischio – beneficio calcolato sulla base dei dati disponibili e sulla prognosi possibile in assenza di trombolisi.

International J Stroke

Guidelines

D. Toni et al.

2015 World Stroke Organization Vol 10, October 2015, 1119–1129

# Malformazione Vascolare Intracranica

## Criteria di esclusione LLGG AHA/ASA

La presenza di MAV è una **controindicazione** e/o criterio di esclusione per somministrazione di alteplase e.v.

## Avvertenze Rischi Controindicazioni FDA BUGIARDINO

Alteplase e.v. nei Paz con MAV è da **ritenersi rischioso**

## Case Report

Malformazioni Vascolari Intracraniche:  
Cavernomi, Angiomi Telengectasie  
Anomalie di sviluppo venoso MAV  
Cavernomi Fistole durali AV  
(una fistola durale, un angioma cavernoso)

**Solo Case report**

*Am J Emerg Med. 2010;28:117*

*Crit Care Med. 2002;30:2359–2362.*

## RACCOMANDAZIONI

### AHA/ASA Scientific Statement

Non è stabilito il rischio procurato da alteplase e.v. in Paz con MAV non rotte e/o non trattate (Classe II b; livello evidenza c).

I Paz con MAV presentano maggiore rischio di emorragia intracranica quindi **alteplase e.v. può essere preso in considerazione in caso di severi deficit neurologici con alta probabilità di morte**

(Classe II b; livello evidenza c)

## Malformazione artero - venosa

Pazienti con MAV trattati con trombolisi molto sporadici per esprimere una opinione.

Può essere considerata la trombectomia meccanica primaria.

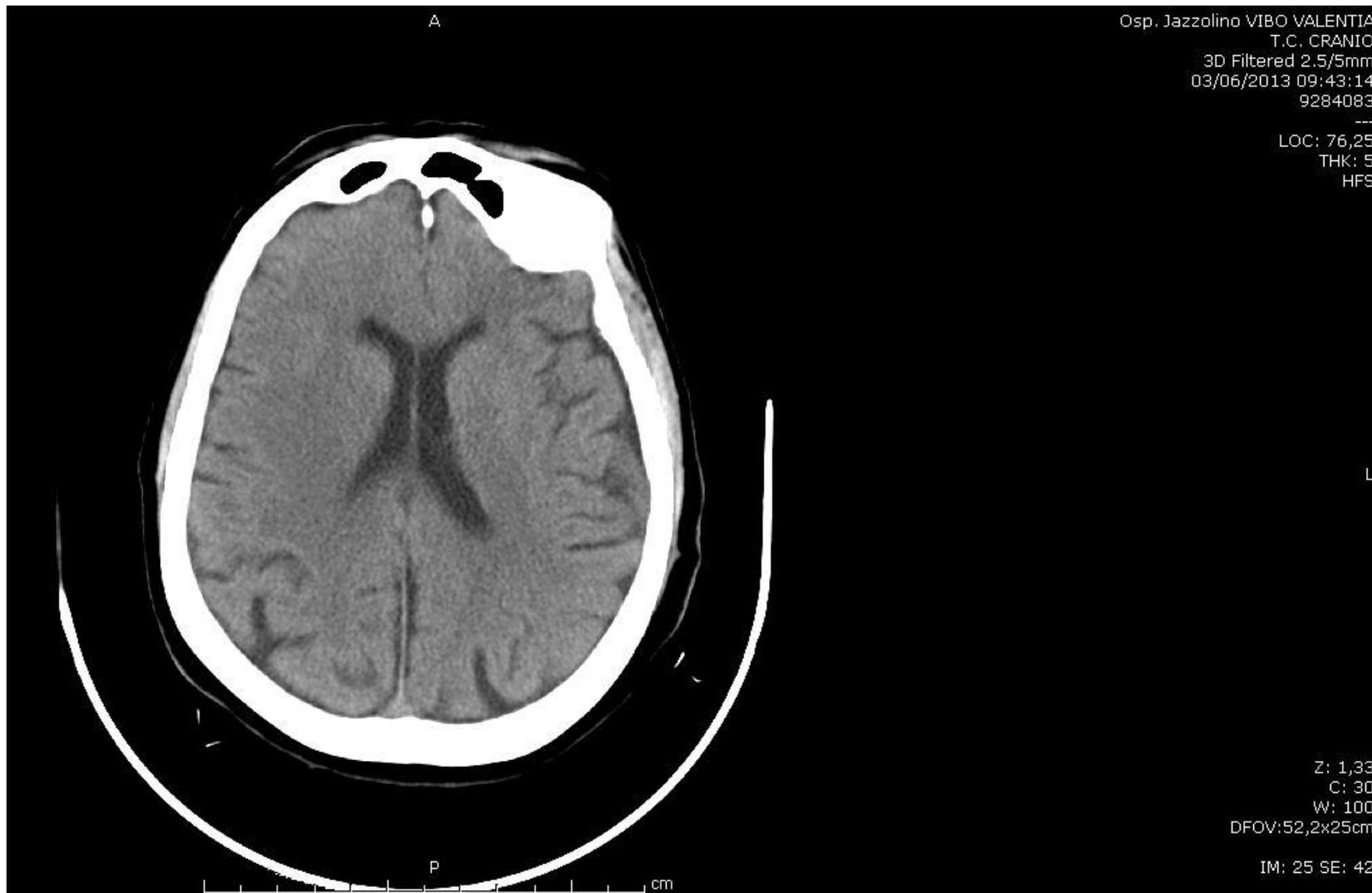
# Al risveglio

- Donna, 65 anni
- Dichiarata di essere caduta a terra “appena scesa dal letto” per cedimento della gamba di sinistra alle ore 7:30
- Dopo ripetute richieste di chiarimento non appare del tutto certa l'ora di esordio ... se la forza fosse normale mentre era ancora a letto.
- Arrivata in ospedale alle ore 9:30 con emiplegia sinistra (sintomatologia “evolutiva”) NIHSS 13

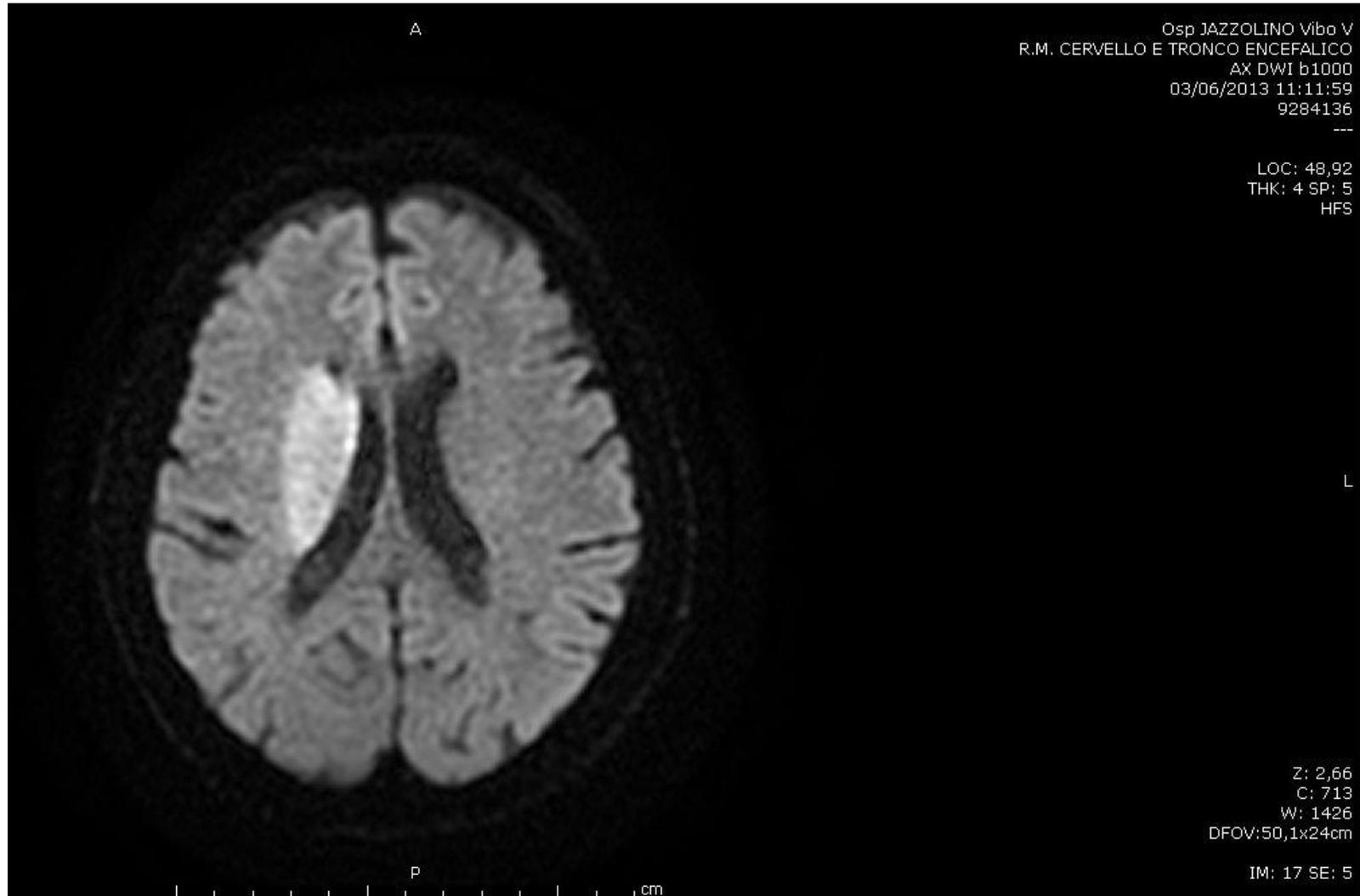
# Quadro Clinico

- Ipertensione arteriosa
- PA 145/90
- HB 9.5
- Glicemia 115
- INR 1.5
- Trattata chirurgicamente 6 mesi prima per neoplasia vescicale con cistectomia subtotale, istero-annessectomia.

# Tac all'ingresso ore 9.45 del 3 giugno 2013

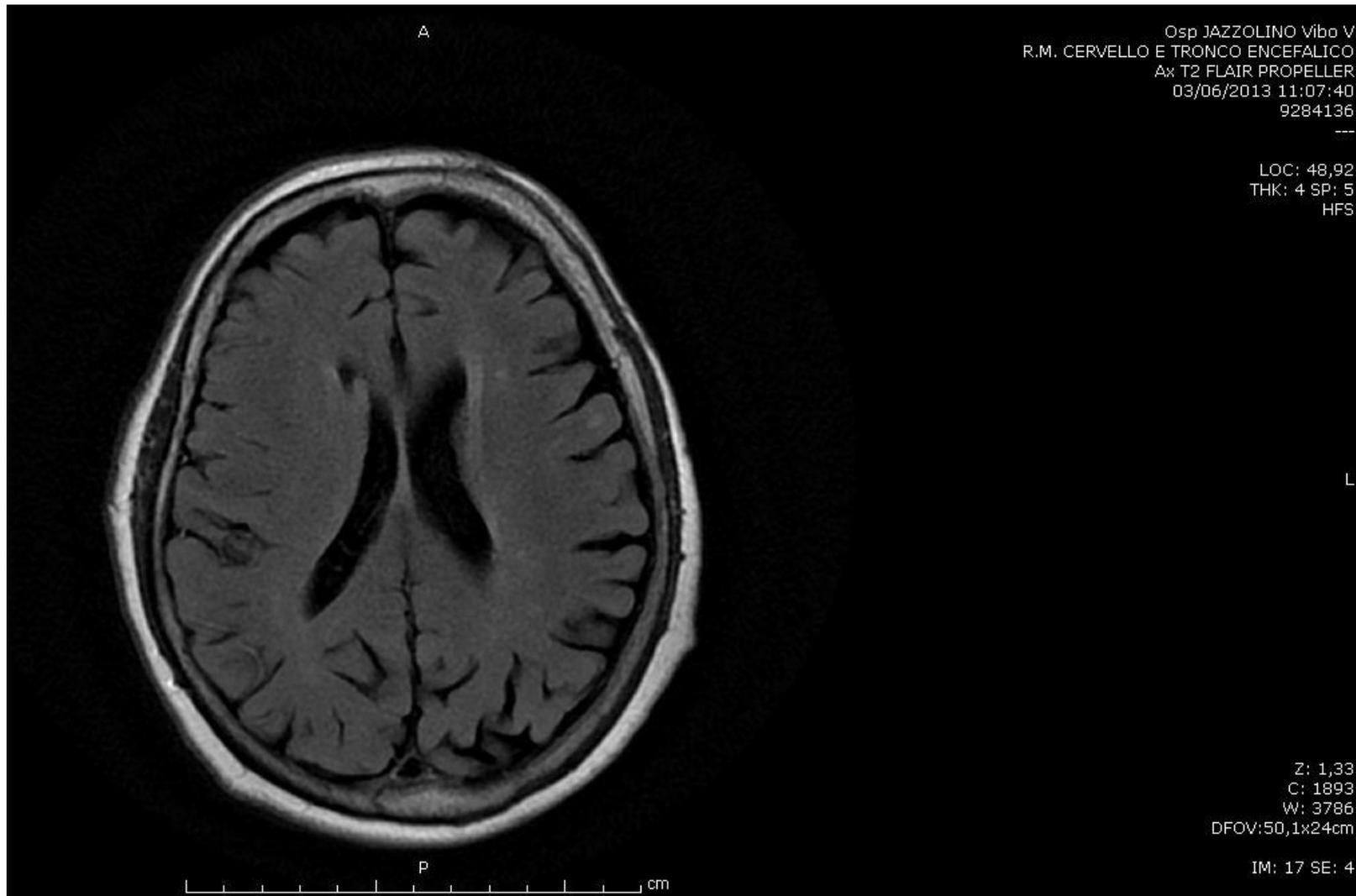


# RM DWI ore 11.10 del 3 giugno 2013



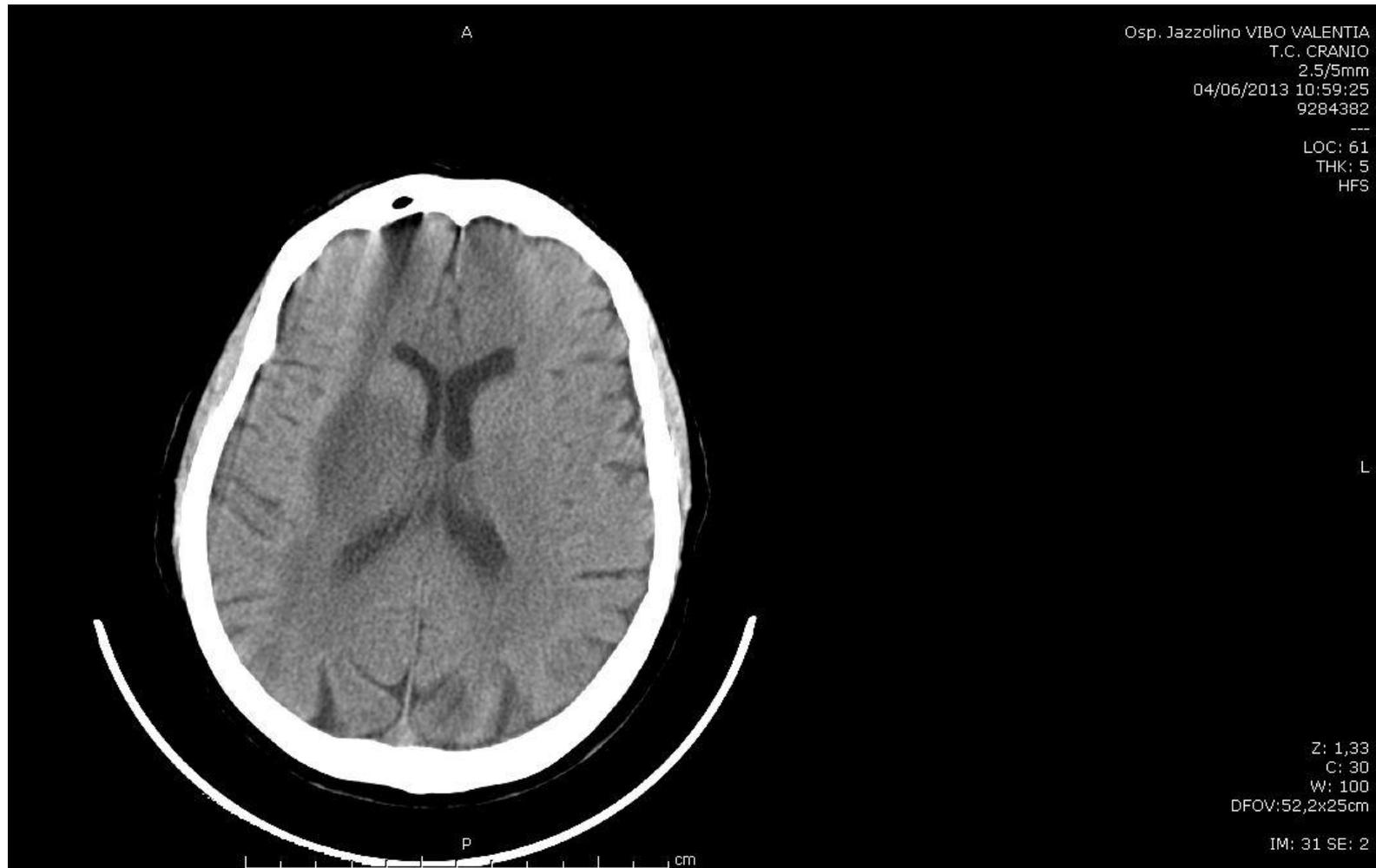
# RM FLAIR Ore 11.10 del 3 giugno 2013

## Subito dopo inizia il trattamento



# TC di controllo a 24 ore del 4 giugno 2013

## NIHSS 7





### Criteria di esclusione LLGG AHA/ASA

Rischio di morte rispettivamente 2 e 3 volte superiori in >80aa e >90 aa (7,7% e 10,3% vs il 4%;  $p < 0.0001$ ;) )

benefici di alteplase negli ultraottantenni sono stati valutati in 3 RCT e 12 studi osservazionali

### Avvertenze Rischi Controindicazioni FDA BUGIARDINO

Secondo il "bugiardino" FDA, la trombolisi e.v è indicata entro 3 ore dall'esordio dell'ictus ischemico; vi è anche un avvertimento sull'età, indicando che nei pazienti >75 anni i **rischi possono essere aumentati** e andrebbe fatto un preventivo bilancio

### RCT, REGISTRI

1711 pazienti hanno partecipato in 3 RCT;(NINDS,EPITHET, IST3 1515)

IST 3 ha randomizzato il maggior numero di **ultraottantenni** dimostrando un beneficio nell'outcome principale (vivo ed indipendente a 6 mesi)

per >80 (OR 1.35; CI95 0,97 – 1.88)

### RACCOMANDAZIONI AHA/ASA Scientific Statement

Una recente **metanalisi di 6 RCT** suggerisce un beneficio di alteplase sia nei giovani (OR 1.51; CI95 1.18 – 1.93) che negli anziani (OR1.68; CI95 1.20 – 1.34); tra i pazienti trattati a 3 ore, per ogni 1000 >80 aa 96 in più sono vivi e **indipendenti** al termine del follow up ( $p < 0.003$ ) *WardlawLancet. 2012;379:2364–2372.*



# 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

*The IST-3 collaborative group\**

**A 6 mesi ogni 1000 pazienti trattati con rt-PA**

## **Ogni età 0-6 h**

**14** In più vivi ed indipendenti (NS)

**29** In più 'favourable outcome' (p=0.018)

**Favorevole shift in OHS** (p=0.001)

**Non differenze nella mortalità**

## **Pazienti di età > 80 aa 0-6 h**

**38** In più vivi ed indipendenti

**In pazienti di ogni età < 3 h**

**80** in più vivi ed indipendenti



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

*The IST-3 collaborative group\**

**Implicazioni per la pratica .IST-3 autorizza il clinico a:**

**Considerare il trattamento trombolitico per una più larga tipologia di pazienti**

**Particolarmente gli ultraottantenni**

**Ribadisce la necessità di produrre ogni sforzo per trattare i pazienti quanto più precocemente possibile**

**Rassicura circa la sicurezza del trattamento . La mortalità non viene incrementata dalla terapia**

**Table 7. Comparison of Favorable Outcomes at 90 Days Between tPA and Control Among Participants <80 and >80 Years of Age in the NINDS and IST-3 Trials**

Study	Age Group, y	tPA, n	Control, n	Favorable Outcome at 3 mo		
				tPA, n (%)	Control, n (%)	OR (95% CI)
NINDS	≤80	272	283	142 (52.2)	102 (36.0)	1.94 (1.38–2.72)
	>80	40	29	9 (22.5)	6 (20.7)	1.11 (0.35–3.37)
IST-3 <sup>e</sup>	≤80	698	719	331 (47.4)	346 (48.1)	0.92 (0.67–1.26)
	>80	817	799	223 (27.3)	188 (23.5)	1.35 (0.97–1.88)
Total	≤80	970	1002	473 (48.8)	433 (43.2)	1.25 (1.04–1.50)
	>80	857	828	232 (27.1)	194 (23.4)	1.21 (0.97–1.52)

Favorable outcome defined as a modified Rankin Scale score of 0 to 2 in the NINDS trials and as an Oxford Handicap Score of 0 to 2 in the IST-3 trial. CI indicates confidence interval; IST-3, Third International Stroke Trial; NINDS, National Institute of Neurological Diseases and Stroke; OR, odds ratio; and tPA, tissue-type plasminogen activator.

## RCT e REGISTRI

### SITS – ISTR e VISTA

29500 pazienti ( 11,8% >80 anni);  
la shift analysis per mRS ha  
mostrato risultati sovrapponibili  
agli RCT con alteplase entro 3 ore  
per >80 anni OR 1.4; CI95 1.3 - 1.6

## Controtendenza ?

metanalisi comprendente studi osservazionali  
per un totale di 3178 pazienti (764 >80 anni)

i più anziani hanno il 50% in meno di possibilità  
di un outcome favorevole rispetto ai più giovani  
(OR 0.49; CI95 0.40 – 0.61);

*J ournal Neurol Neurosurg Psychiatry. 2011;82:712–717*

**molti studi osservazionali paragonano  
pazienti trombolisati più giovani con i più  
vecchi invece di paragonare pazienti  
anziani trombolisati con non trombolisati**

## Mortalità

Non differenza in **NINDS**  
 $\leq 80$  **21% vs 26%** con o  
 senza Alteplase **52% vs**  
**48%** in  $\geq 80$  aa

Così in EPITHET e IST-3

SITS-ISTR e VISTA (29550 )  
 OR 0.85 per gruppo Alteplase  
 per  $\leq 80$  e 0.87 per  $\geq 80$ aa  
**(mortalità 32.6% vs 35.3%**  
**meno significativi i dati VISTA)**

SPOTRIAS (programma specializzato  
 per ricerca traslazionale nell'ictus acuto)

**rischio di mortalità**  
**doppio in >80 aa trattati**  
**con Alteplase vs più**  
**giovani**

## Complicanze Emorragiche ECASS III

Intracerebral Hemorrhage Type	Definition
HI1, hemorrhagic infarct type 1	Small petechial hemorrhage along the margins of the infarct
HI2, hemorrhagic infarct type 2	More confluent petechial hemorrhage within the infarct area but without space-occupying effect
PH1, primary intracerebral hemorrhage type 1	Parenchymal hemorrhage not exceeding 30% of the infarct area with some mild space-occupying effect
PH2, primary intracerebral hemorrhage type 2	Parenchymal hemorrhage exceeding 30% of the infarct area with significant space-occupying effect
PHr1, remote primary intracerebral hemorrhage type 1	Small or medium-sized blood clots located remote from the actual infarct; a mild space-occupying effect could be present
PHr2, remote primary intracerebral hemorrhage type 2	Large, confluent, dense blood clots in an area remote from the actual infarct; significant space-occupying effect may be present

Una questione più rilevante concerne il  
 rischio di emorragia intracerebrale (ICH) nei  
 pazienti > 80

dati provenienti da 2 RCT e 15 studi  
 osservazionali:

No differenze significative tra i due  
 gruppi

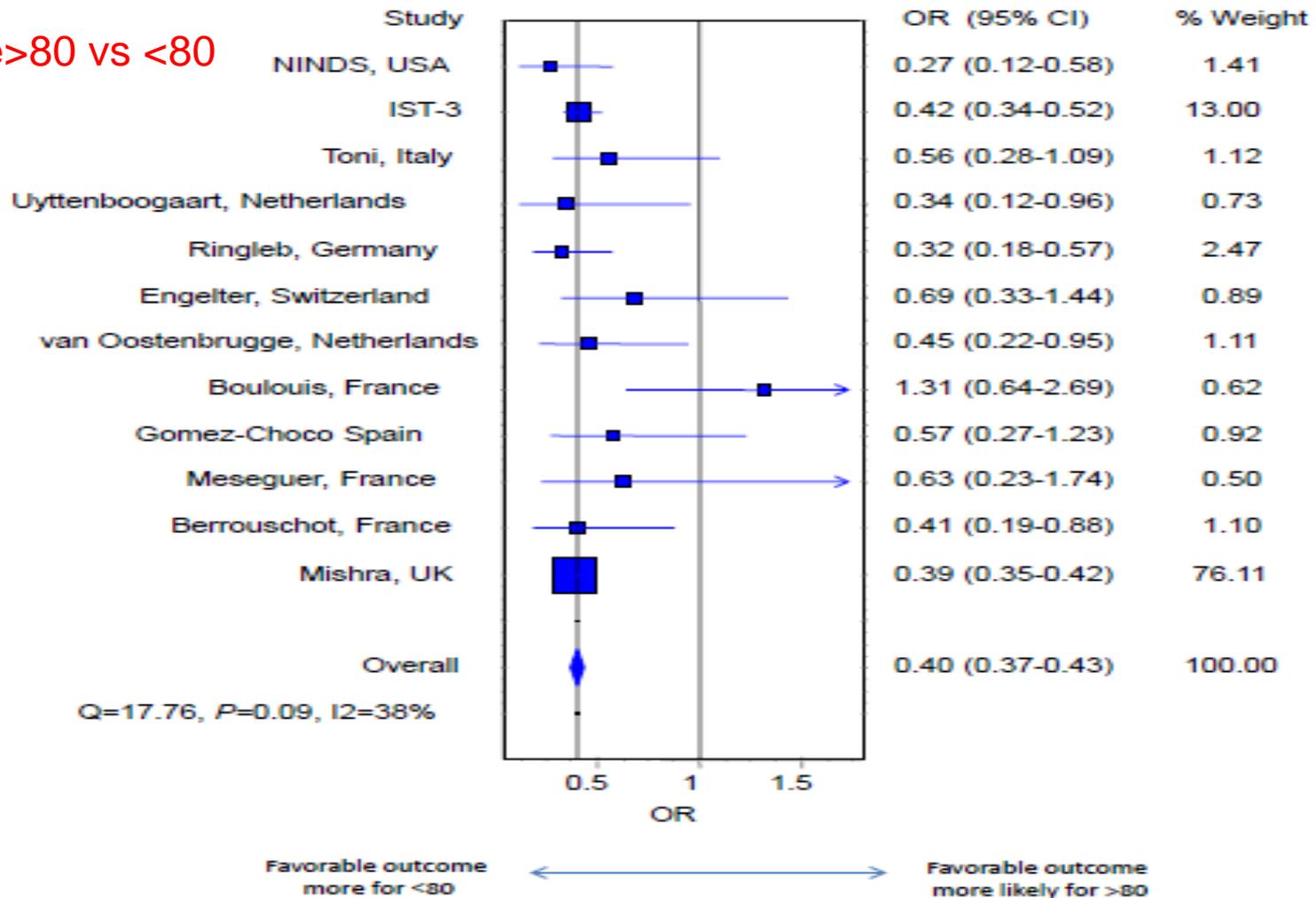
(OR 1.31; CI95: 0.93-1.84)

*JNeurol Neurosurg Psychiatry 2011;82:712-717*

## OUTCOME

Un'altra **metanalisi** di **13** studi osservazionali per un totale di 3178 pazienti trombolisati (2414 pazienti <80 anni e 764 ≥80 anni) rivelava che **> 80 anni hanno il 50% in meno di outcome favorevole a 3 mesi (OR 0.49; 95% CI, 0.40–0.61)** rispetto ai più giovani. Simili risultati in una reanalisi di 2 RCT e 10 studi osservazionali.

### Outcome >80 vs <80

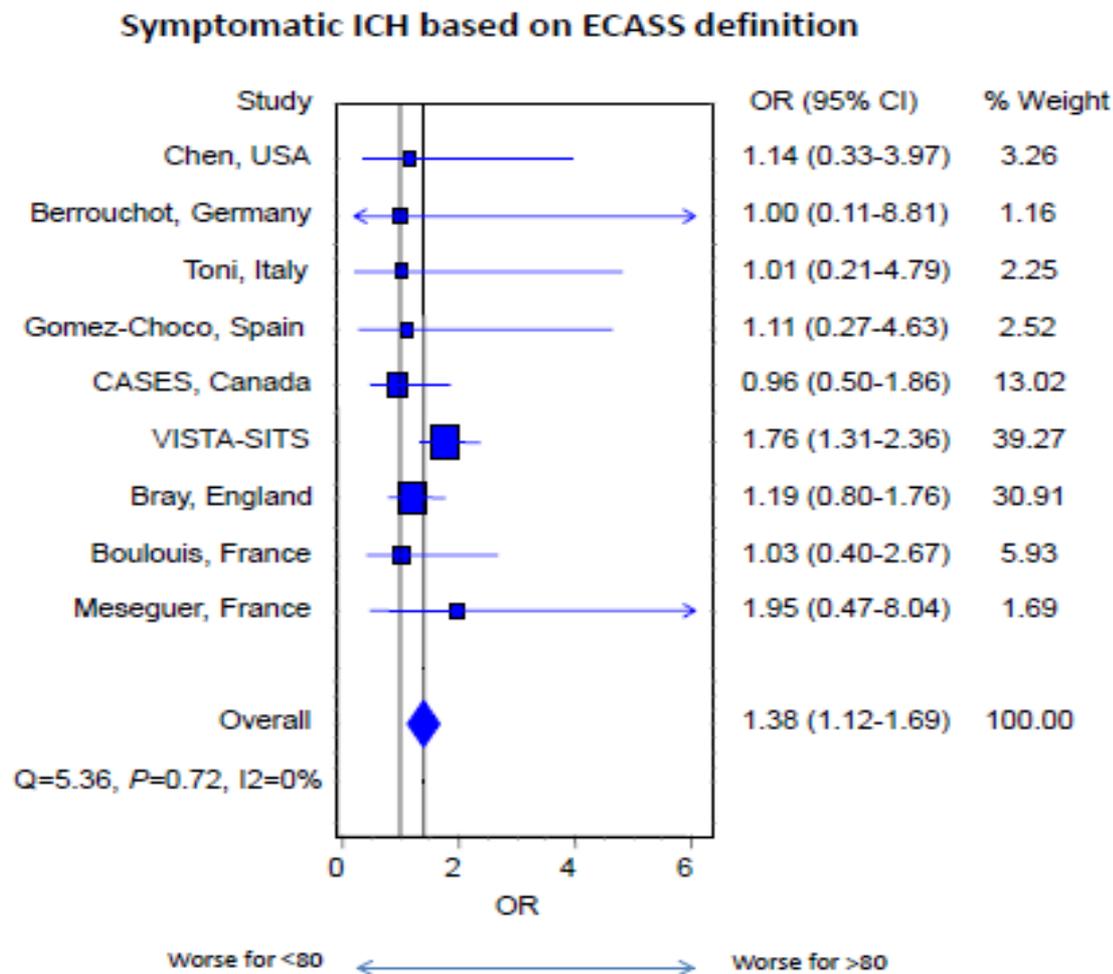


## RISCHIO EMORRAGICO

Una questione più rilevante riguarda il rischio di emorragica cerebrale (ICH) dopo trombolisi nei  $\geq 80$  anni paragonati con i più giovani.

**Una metanalisi di studi che paragonano il rischio di sICH in pazienti trombolisati di età  $>80$  aa vs  $<80$  aa dimostrava non esserci differenza statisticamente significativa tra i due gruppi. (OR, 1.31; 95% CI, 0.93–1.84)**

sICH  $\geq 80$  aa

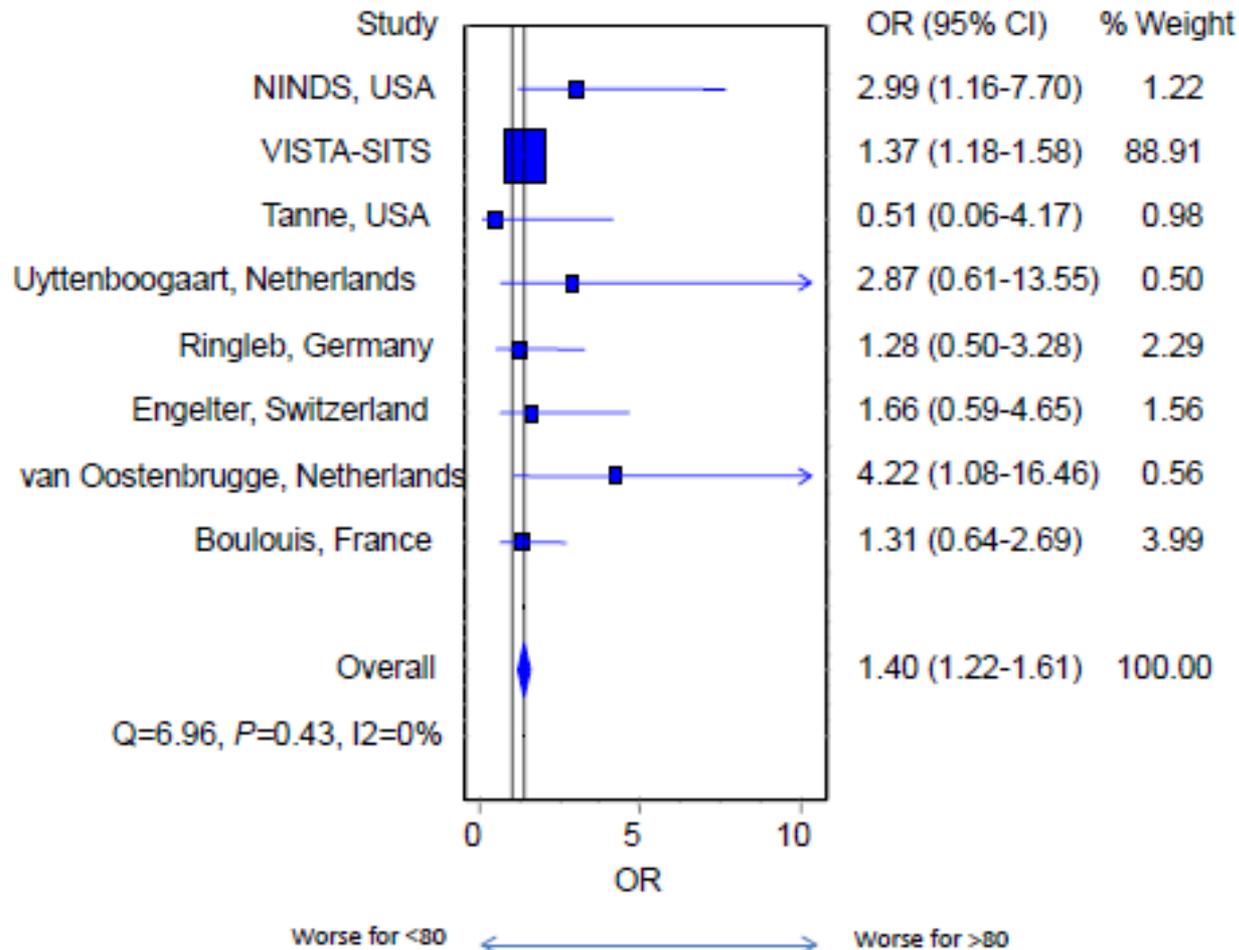


## RISCHIO EMORRAGICO

Una analisi dei soli **studi con campione maggiore di 100 pazienti** ha mostrato un **aumento del rischio di sanguinamento per i >80 (definizione ECASS , OR, 1.38; 95% CI, 1.12–1.69; n=28 560) o NINDS (OR, 1.40; 95% CI, 1.22–1.61; n=24 327) disICH**

**Il beneficio della trombolisi rimaneva in questo gruppo a dispetto del più alto rischio di sanguinamento**

### Symptomatic ICH based on NINDS definition



## ETA'

MG **97** aa, M, 72 Kg;

Giunge in PS il 06.10.2013 Ore 20.00.

Esordio sintomi ore 18.00.

In anamnesi:

Ipertensione arteriosa;

FA;

ASA 100 mg/die.

Pz vigile, lieve deviazione del capo e dello sguardo verso Sin, emianopsia, disturbo fasico , emiparesi fbc Dx, emipoestesia Dx, Babinski a Dx. NIHSS 13

**Table 3.2. National Institutes of Health Stroke Scale (maximum = 42)**

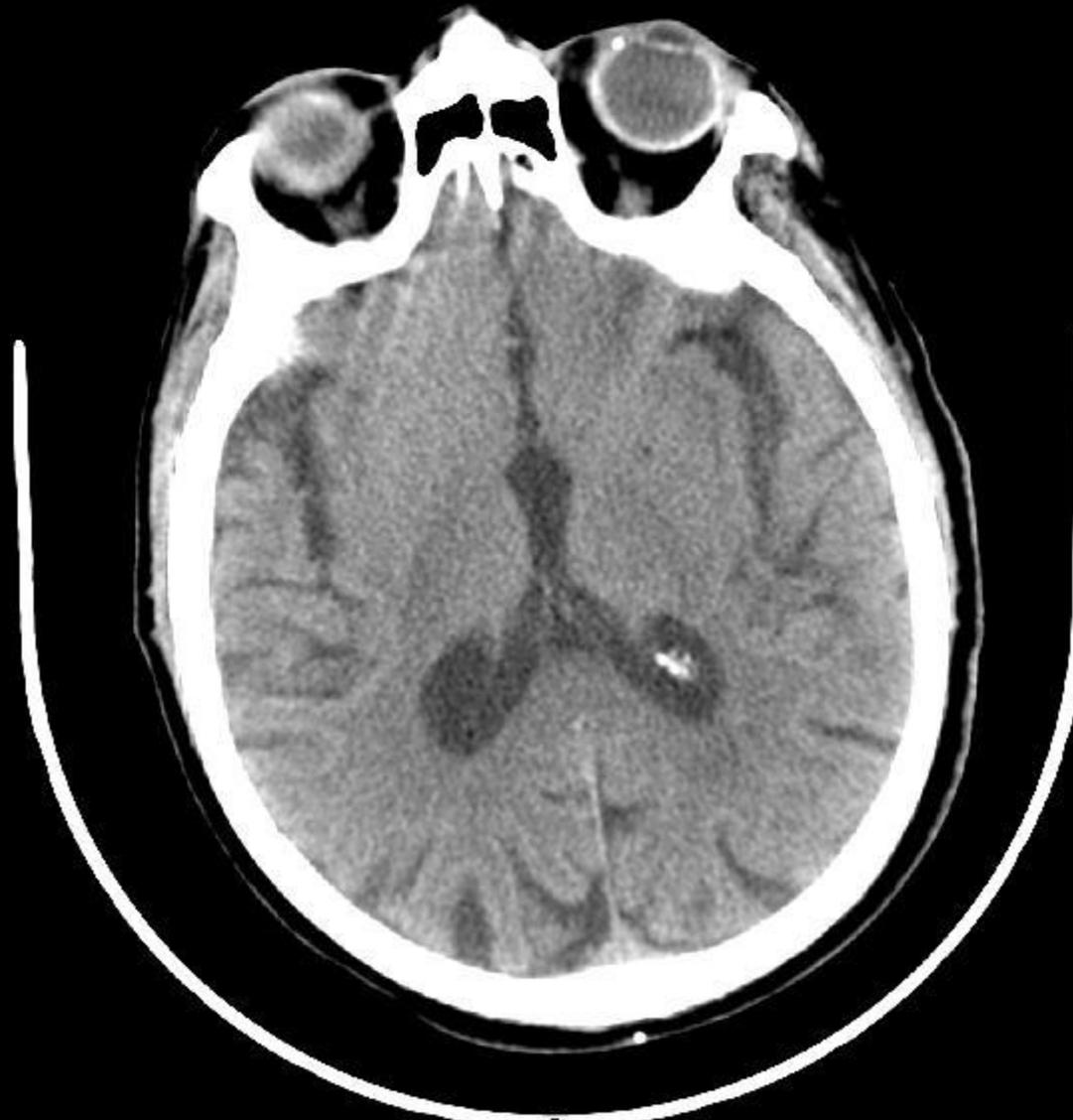
Response	(Score)	Response	(Score)
Level of consciousness		Motor arm (left and right)	
alert	(0)	no drift	(0)
drowsy	(1)	drift before 10 seconds	(1)
stuporous	(2)	falls before 10 seconds	(2)
coma	(3)	no effort against gravity	(3)
		no movement	(4)
Response to level of consciousness questions*		Motor leg (left and right)	
answers both correctly	(0)	no drift	(0)
answers one correctly	(1)	drift before 5-10 seconds	(1)
answers neither correctly	(2)	falls before 5-10 seconds	(2)
		no effort against gravity	(3)
		no movement	(4)
Response to level of consciousness commands†		Ataxia	
obeys both correctly	(0)	absent	(0)
obeys one correctly	(1)	one limb	(1)
obeys neither	(2)	two limbs	(2)
Pupillary response		Sensory	
both reactive	(0)	normal	(0)
one reactive	(1)	mild	(1)
neither reactive	(2)	severe loss	(2)
Gaze		Language	
normal	(0)	normal	(0)
partial gaze palsy	(1)	mild aphasia	(1)
total gaze palsy	(2)	severe aphasia	(2)
		mute or global aphasia	(3)
Visual fields		Facial palsy	
no visual loss	(0)	normal	(0)
partial hemianopsia	(1)	minor paralysis	(1)
complete hemianopsia	(2)	partial paralysis	(2)
bilateral hemianopsia	(3)	complete paralysis	(3)
Dysarthria		Extinction/inattention	
normal	(0)	normal	(0)
mild	(1)	mild	(1)
severe	(2)	severe	(2)

\* Level of consciousness questions: "How old are you?" "What month is this?"

† Level of consciousness commands: "Squeeze my hand" (using nonparetic hand), "Close your eyes."

<4 = Good prognosis -- No tPA    4-20 = mild to moderate - ideal tPA    >20 = severe deficit --No tPA

A



cm

# TC encefalo ore 20.20 :negativa

PA 150/80;

Esami ematochici : in range

TC 36.6 °C.

Ore 21.00 inizio infusione rt-Pa 64.8 mg di cui il 10% in bolo in 2' circa ed il resto in pompa da infusione per un'ora.

A 2 ore:

PA 145/75;

Miglioramento del quadro neuromotorio con regressione del disturbo del linguaggio

NIHSS 8.

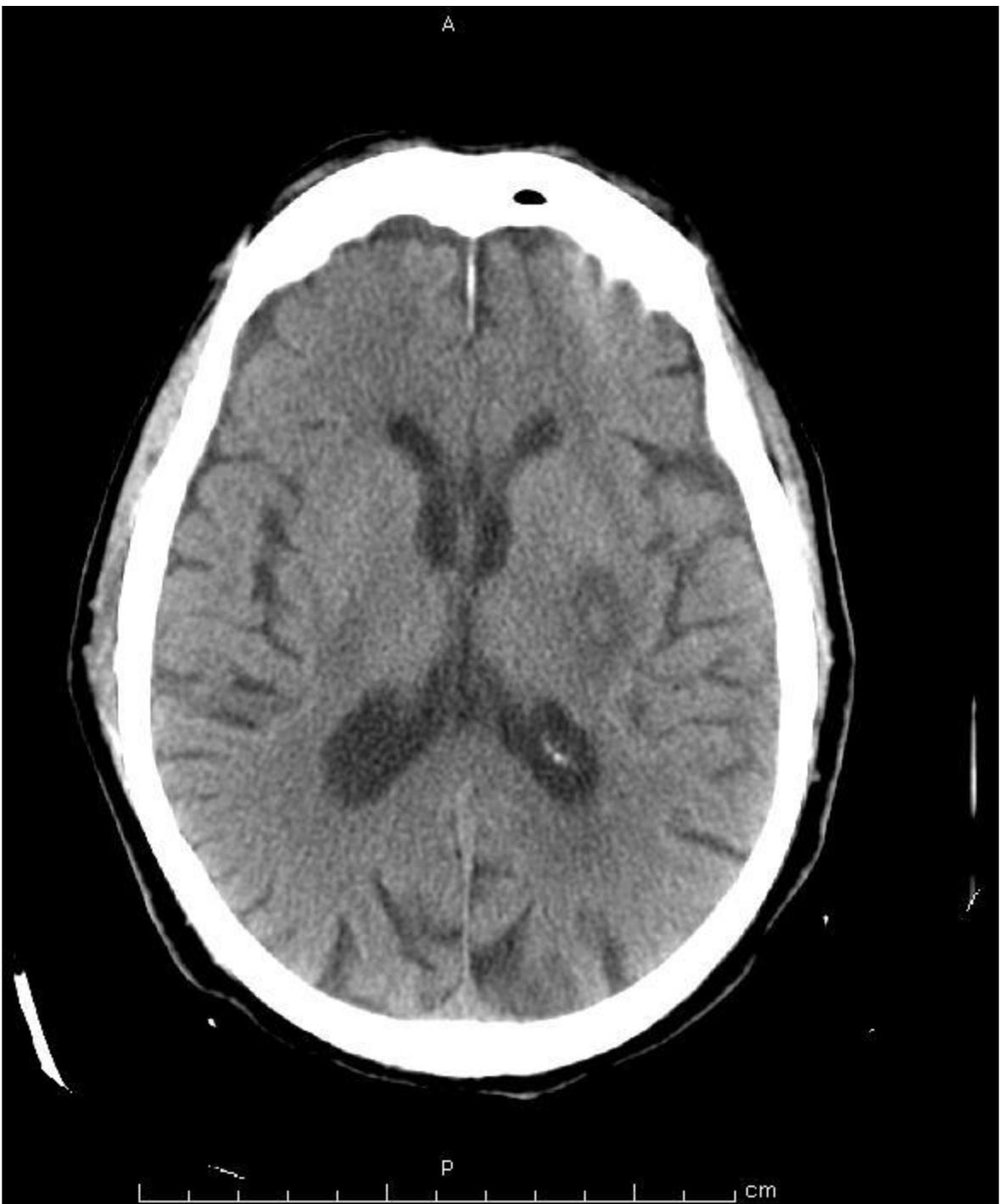
A 24 ore:

PA 135/75;

Persiste lieve deficit motorio fbc Dx prevalente all'arto superiore, NIHSS 5.

A

24 ore



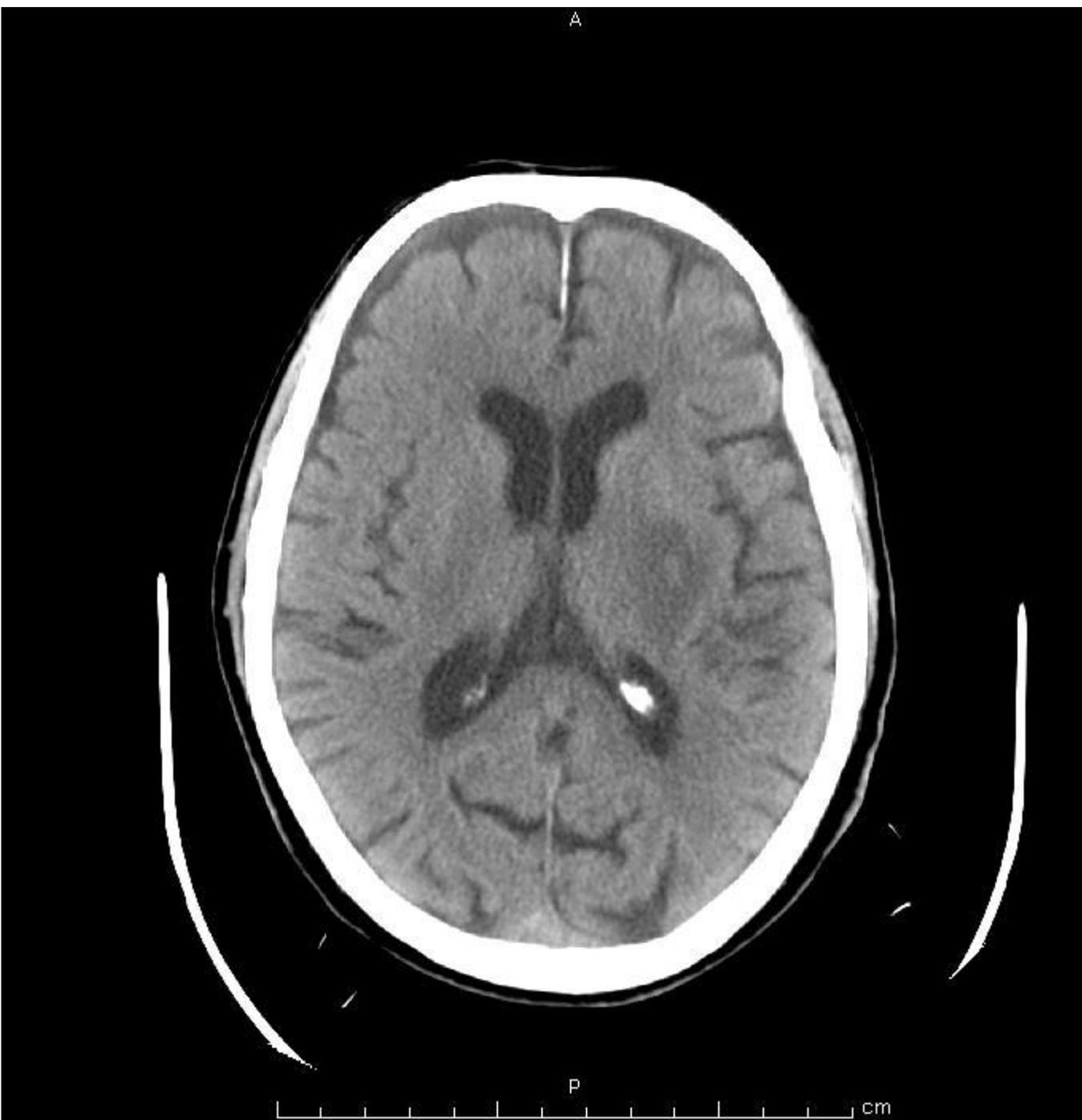
P

cm

# TC encefalica: positiva

Area di ipodensità parenchimale in sede nucleo-capsulare Sin, di natura ischemica, con minimo infarcimento emorragico nel suo contesto.

TAC  
a 5 giorni



## A 7 giorni:

PA 130/80;

Persiste sfumato deficit di forza fbc Dx,  
NIHSS 3.

Il 14.10.2013 ore 13.40 : dimissioni

NIHSS 3.

L'età avanzata è una controindicazione ?

Stesso Paziente aa 100

in terapia con XARELTO 15 mg

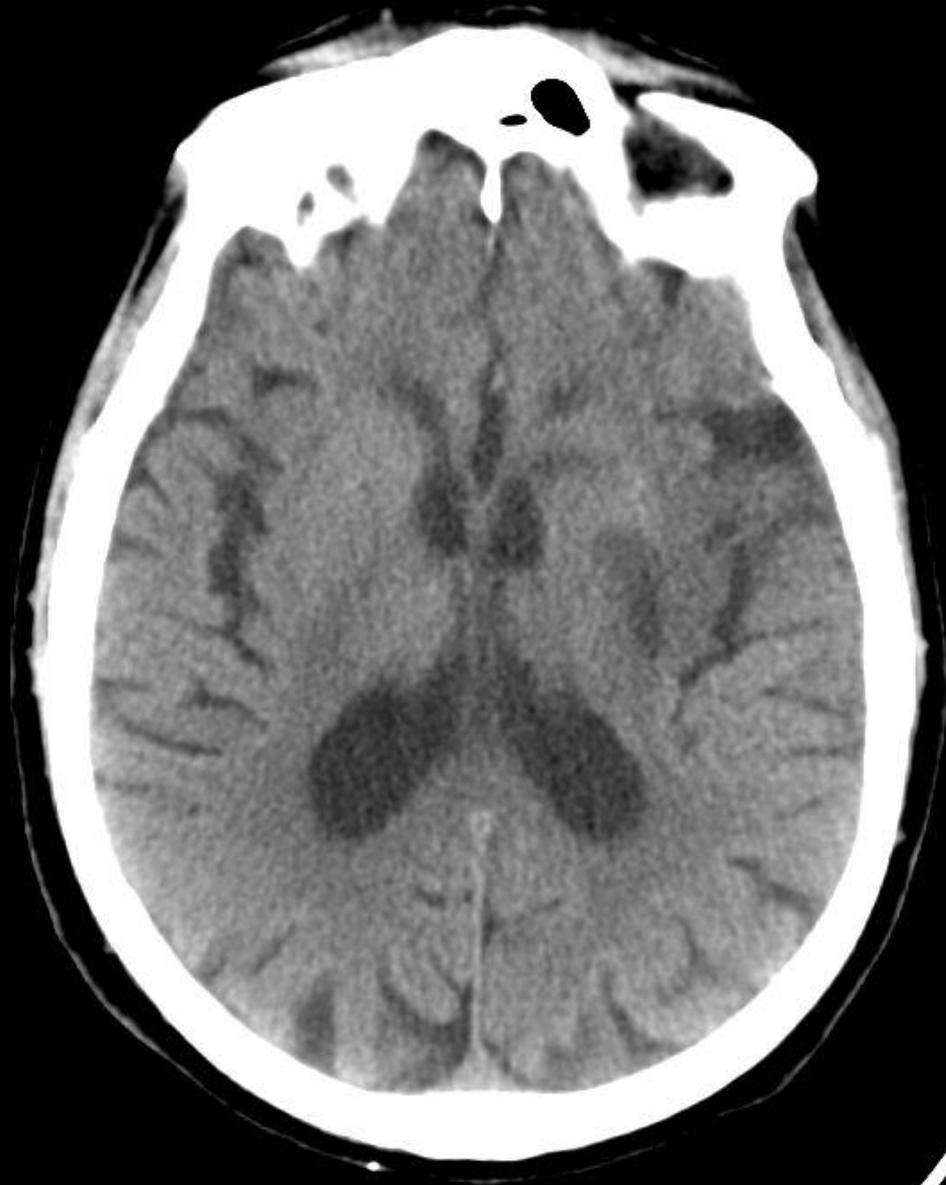
Nuovo episodio ictale il 13/01/2016; emiparesi  
destra con lieve disturbo fasico; NIHSS: 7

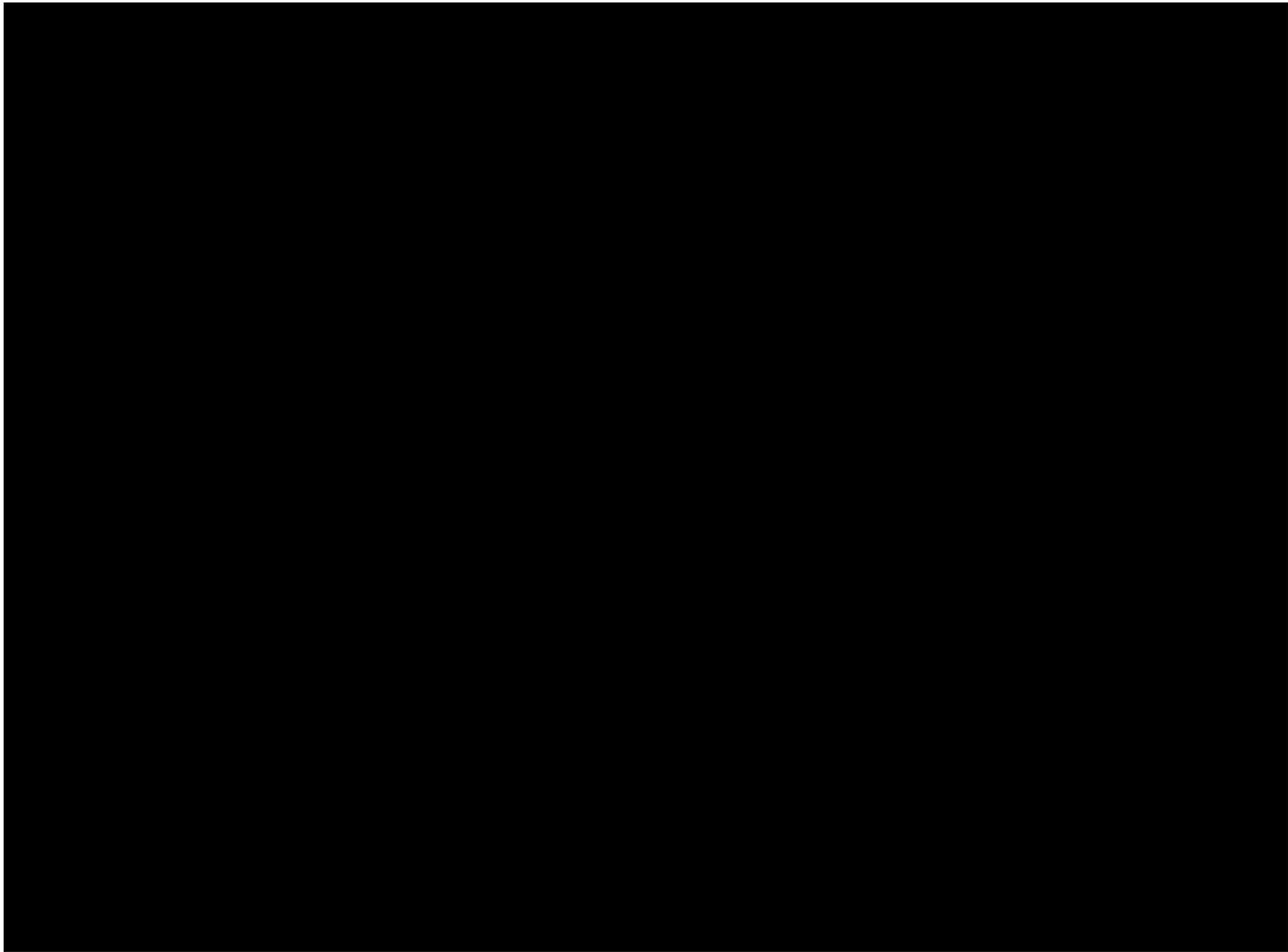
Non effettuabile trombolisi in quanto il paziente  
viene ritrovato in casa al mattino dai figli e  
condotto in PS in tempo non utile

TC  
13/01/2016



TC  
22/01/2016





## Intervento chirurgico maggiore negli ultimi 14 giorni

### Criteria di esclusione LLGG AHA/ASA

La chirurgia maggiore è un criterio di esclusione relativo di alteplase

### Avvertenze Rischi Controindicazioni FDA BUGIARDINO

La chirurgia maggiore entro 14 giorni (ernia inguinale ,Tumori ginecologici, bypass coronarico, by pass femoro popliteo , chirurgia ortopedica-anca,, resezione del colon o splenectomia, chirurgia endoscopica )  
costituisce un “warning” per alteplase

### RCT, REGISTRI , STUDI

•Studio retrospettivo caso – controllo on –off label;  
**13 pazienti con chirurgia o trauma**  
**2 emorragie sistemiche**, 1/3 di quelli con frattura di femore ebbero emorragia senza peggioramento neurologico

*Guillain et al Eur J Neurol. 2012;19:390–394*

•Registro retrospettivo finlandese: **1104 trombolisi di cui 8** dopo chirurgia maggiore;  
nessuna emorragia significativa

### RACCOMANDAZIONI AHA/ASA Scientific Statement

La trombolisi sistemica in **pazienti che hanno effettuato intervento chirurgico maggiore da meno di 14 giorni accuratamente selezionati può essere considerata**, ma **il rischio di emorragia** va messo **a confronto** con i prevedibili **benefici** in termine di riduzione del deficit neurologico (Classe lib; Liv C)

# Trauma maggiore e trauma cranico

## Criteria di esclusione LLGG AHA/ASA

- Trauma **cranico** severo da meno di 3 mesi è un criterio di **esclusione**
- Trauma severo **non cranico** da meno di 14 giorni è un criterio di **esclusione relativo**

## Avvertenze Rischi Controindicazioni FDA BUGIARDINO

- Nel **Trauma cranico severo recente** (entro 3 mesi) la **trombolisi è controindicata**
- Recente trauma extracranico** costituisce un **“warning”**

## RCT, REGISTRI

**Dati piuttosto scarsi 22 pazienti / 931**

- 1 paziente/273 in una review del 2007,
  - 1 paziente/236 in un report più recente,
  - 20 pazienti/422 in un recente studio europeo su trombolisi off – label, **ma non disponibili dati di outcome**
- Cerebrovasc Dis. 2011;32:177–185.*

## RACCOMANDAZIONI

AHA/ASA Scientific Statement

- In **pazienti con trauma maggiore recente** (meno di 14 giorni) la **trombolisi può essere accuratamente considerata**, bilanciando i rischi di sanguinamento connessi al trauma con la **disabilità potenziale** derivante dallo stroke (Classe IIb; Liv C)
- La **trombolisi sistemica è controindicata nei pazienti con recente severo trauma cranico (da meno di 3 mesi)**
- (Classe III; Liv C)

- **Chirurgia maggiore o trauma maggiore**

Serie di casi di **pazienti con stroke ischemico e recente** (entro 14 giorni secondo LLGG AHA, entro 3 mesi secondo EMA) **chirurgia maggiore** (ernia inguinale, resezione di carcinoma ovarico, BPAC, resezione visceri addominali, splenectomia ... ) **o trauma maggiore non cranico** (frattura di femore, arto superiore, ginocchio) **trattati off-label**

**suggeriscono la possibilità di effettuare la trombolisi**

In questi casi considerare se la **trombectomia meccanica primaria** possa essere indicata.



## IMA recente

### Criteria di esclusione LLGG AHA/ASA

**Recente IMA** (precedenti 3 mesi) criterio di **esclusione** relativo per trombolisi sistemica (AHA 2013 non FDA)

**Se contestuale IMA e Stroke differenti dosi di alteplase**

( per paz 70 KG 100 mg per IMA 63 per stroke ) Si consiglia alteplase - posologia stroke

Tecneplase e reteplase non indicati per stroke

### Avvertenze Rischi Controindicazioni FDA BUGIARDINO

Recente IMA (precedenti 3 mesi) non è né controindicazione, né "warning" per trombolisi sistemica

### RCT, REGISTRI

Letteratura molto limitata: **1 report di un paziente trattato che non ha avuto complicazioni**; *Cardiovasc Revasc Med. 2012*

**5 pazienti che hanno presentato emopericardio** dopo trombolisi sistemica; solo uno di questi aveva evidenza clinica di IMA recente

*Neurocrit Care. 2010;13:261-262*

*Cerebrovasc Dis. 2005;20:478-479.*

### RACCOMANDAZIONI AHA/ASA Scientific Statement

- Nei pazienti con **stroke e IMA** concomitanti la **trombolisi sistemica**, seguita da angioplastica e stenting se indicato, è **ragionevole**
- (Classe IIa; Liv C)
- In pazienti con stroke che hanno presentato IMA da meno di 3 mesi, la **trombolisi sistemica è ragionevole se hanno avuto un non - STEMI** (Classe IIa; Liv C) **o uno STEMI del miocardio destro od inferiore** (Classe IIa; Liv C), può essere ragionevole se hanno avuto uno **STEMI del miocardio anteriore sinistro** (Classe IIb; Liv C)

## Pericardite

### Criteria di esclusione LLGG AHA/ASA

La pericardite acuta NON è un criterio di esclusione per la trombolisi sistemica per AHA  
Criterio di esclusione per i 2 NINDS

### Avvertenze Rischi Controindicazioni FDA BUGIARDINO

La pericardite acuta costituisce un "warning" per la trombolisi sistemica

### RCT, REGISTRI

Nessun dato disponibile di trombolisi sistemica per stroke in pazienti con pericardite acuta; nella letteratura cardiologica dati aneddotici e piccole serie non conclusive

**La pericardite da IMA transmurale può provocare emopericardio !!**

Aneddotici episodi di emopericardio dopo trombolisi o assenza di complicanze in piccole e datate casistiche

*Am J Med. 1986;81:541-544 Eur Heart J. 1992;13:840-843.*

### RACCOMANDAZIONI AHA/ASA Scientific Statement

- In pazienti con stroke con severa disabilità e pericardite acuta la trombolisi può essere ragionevole; consulenza cardiologica urgente (Classe IIb; Liv C)
- In pazienti con pericardite acuta e stroke con modesta disabilità, il possibile beneficio della trombolisi sistemica è incerto (Classe IIb; Liv C)

## Trombo cuore sinistro

### Criteria di esclusione LLGG AHA/ASA

La presenza di un trombo nelle camere sinistre NON è una controindicazione per trombolisi sistemica né nei 2 NINDS né per le LLGG AHA/ASA 2013

### Avvertenze Rischi Controindicazioni FDA BUGIARDINO

La presenza di un trombo nelle camere sinistre costituisce un “warning” per trombolisi sistemica

### RCT, REGISTRI

- 5 pazienti con trombi cardiaci (2 atriali, 3 ventricolari) trattati con trombolisi senza complicanze *Neurology. 2001;57:2122–2125*
- Alcuni case -reports hanno segnalato embolizzazioni di M1 e degli arti inferiori
- Frammentazione e mobilizzazione del trombo da trombolisi solo nel 1.5%  
*BMJ. 1989;299:1310–1312*

### RACCOMANDAZIONI AHA/ASA Scientific Statement

- Nei pazienti con stroke severamente disabilitante e trombo atriale o ventricolare conosciuto la trombolisi sistemica può essere ragionevole (Classe IIb; Liv C)
- Nei pazienti con stroke modestamente disabilitante e trombo atriale o ventricolare conosciuto il possibile beneficio della trombolisi sistemica è incerto (Classe IIb; Liv C)

## Endocardite infettiva

### **Criteria di esclusione LLGG AHA/ASA**

L'endocardite NON è un criterio di esclusione per trombolisi sistemica (non lo era nei NINDS non lo era per AHA/ASA LLGG 2013)

### **Avvertenze Rischi Controindicazioni FDA BUGIARDINO**

L'endocardite è un “warning” per trombolisi sistemica

### **RCT e TRIAL**

Le vegetazioni non solo da microrganismi e cellule infiammatorie ma anche da piastrine e fibrina . La trombolisi può riperfondere i vasi occlusi da embolo settico. Questi infarti danno spesso trasformazione emorragica come risultato di arterite settica con erosione della parete arteriosa con o senza aneurisma micotico

8 casi segnalati in letteratura; 7 di essi con trasformazione emorragica

*J Neurol.* 2013;260:1339–1342 *Neurocrit Care.* 2010;12:79–82.  
*Stroke Res Treat.* 2010 *Neurocrit Care.* 2007;6:117–120.

### **RACCOMANDAZIONI AHA/ASA Scientific Statement**

In pazienti con endocardite la trombolisi sistemica non è raccomandata per l'aumentato rischio di ICH (Classe III; Liv C)

## Chirurgia intracranica o spinale

### **Criteria di esclusione LLGG AHA/ASA**

La chirurgia intracranica o spinale da meno di 3 mesi è un criterio di esclusione per la trombolisi sistemica

### **Avvertenze Rischi Controindicazioni FDA BUGIARDINO**

La chirurgia intracranica o spinale da meno di 3 mesi costituisce controindicazione alla trombolisi sistemica

### **RCT, REGISTRI**

422 trombolisi off – label in un centro tedesco; 20 traumi cranici anche severi ma un solo paziente con chirurgia intracranica recente  
*Breuer et al Cerebrovasc Dis. 2011;32:177–185.*

### **RACCOMANDAZIONI AHA/ASA Scientific Statement**

La trombolisi sistemica è potenzialmente pericolosa in paziente con chirurgia intracranica o spinale da meno di 3 mesi  
(Classe III; Liv C)

# Sanguinamento in corso o storia di sanguinamento genito – urinario o gastrointestinale

## Criteria di esclusione LLGG AHA/ASA

Il sanguinamento in corso o il recente (da meno di 21 giorni) sanguinamento genitourinario o gastrointestinale sono criteri di esclusione per trombolisi sistemica  
Per 2 NINDS, LLGG AHA/ASA 2013 e original label FDA

## Avvertenze Rischi Controindicazioni FDA BUGIARDINO

Il sanguinamento in corso è una controindicazione per la trombolisi sistemica.

Il recente sanguinamento ( da meno di 21 giorni) costituisce un “warning”  
LLGG Europee ECASS I , ECASS III  
SITS MOST consentono la trombolisi  
*Neurohospitalist. 2015;5:110–121.*

## RCT, REGISTRI

- Letteratura scarsa
- 7 casi di “patologia sistemica a rischio di sanguinamento” in una serie di 236 trombolisi off label; nessuna complicanza emorragica
- Un paziente con ematuria in una serie retrospettiva senza complicanze

## RACCOMANDAZIONI AHA/ASA Scientific Statement

- La trombolisi sistemica è ragionevole in pazienti con storia di sanguinamento gastro – intestinale o genitourinario (Classe IIb; Liv C)
- I pazienti con neoplasie maligne gastrointestinali o evento di sanguinamento da meno di 21 giorni dovrebbero essere considerati ad alto rischio e la trombolisi sistemica è potenzialmente pericolosa

## Puntura di vaso arterioso non comprimibile

### **Criteria di esclusione LLGG AHA/ASA**

LLGG AHA/ASA e FDA Label  
sconsigliano alteplase e.v. solo se la  
puntura del vaso non comprimibile è  
avvenuta nei precedenti 7 gg

### **Avvertenze Rischi Controindicazioni FDA BUGIARDINO**

Sconsigliato alteplase e.v.

### **RCT, REGISTRI**

Sua base del consenso di esperti la  
puntura non comprimibile di un vaso  
avvenuta nei precedenti 7 gg è una  
controindicazione alla trombolisi  
(succlavia o giugulare interna nei paz  
critici sono utilizzate nell'8% e non sono  
facilmente comprimibili )  
*Stroke* 2013;44:870–947.

### **RACCOMANDAZIONI AHA/ASA Scientific Statement**

Sicurezza ed efficacia della  
somministrazione di alteplase in Pz  
cui è stata praticata puntura di un  
vaso arterioso non comprimibile sono  
incerte (classe lib; livello evidenza C)

## Importanti comorbidità

### Avvertenze Rischi Controindicazioni FDA BUGIARDINO

Sconsigliato altaplaste e.v: disturbi coagulazione inclusi quelli secondari a disfunzioni epatiche, malattie renali o altre comorbidità che possano favorire sanguinamenti.

### RCT, REGISTRI

*Comorbidità significativa : criterio di esclusione nell'8%-14% di alcuni studi*  
*Neurology. 2006;67:980–984.*  
*CerebrovascDis. 2007;23:211–215.*

*Un altro studio escluse il 12.3% ( 9/73 pazienti di cui 8 per demenza )*  
*Arch Neurol. 2004;61:346–350*

**In pazienti con insufficienza renale predialitica o in trattamento sostitutivo e normale aPTT, la trombolisi ev è raccomandata (Class I; Liv C). Tuttavia se aPTT è elevato il rischio di trasformazione emorragica è anch'esso elevato**

## demenza

### Criteria di esclusione LLGG AHA/ASA

Non controindicazioni specifiche.

### Avvertenze Rischi Controindicazioni FDA BUGIARDINO

Non controindicazioni specifiche.

### RCT, REGISTRI

Pazienti con ictus affetti da demenza, di norma, hanno un outcome peggiore ma di norma non vengono esclusi dal trattamento

La causa potrebbe essere ricondotta ad angiopatia amiloide e/o microbleeds

In uno studio (Nationwide Inpatient Sample) analogo risultato tra paz dementi e non dementi sottoposti a trombolisi non furono differenti : Emorragie (5.8% vs 4.5%;  $P=0.45$ ) mortalità (17.4% versus 14.5%;  $P=0.31$ ) . Il rischio invece (OR, 2.80; 95% CI, 1.82–4.32) (OR, 2.13; 95% CI, 1.43–3.17) per emorragie e mortalità *Neurology*. 2011;76:1575–1580.

### RACCOMANDAZIONI

#### AHA/ASA Scientific Statement

Pz con demenza possono trarre beneficio da alteplase e.v. Importante la valutazione delle precedenti autonomie del Pz e l'aspettativa di vita per determinare eventuali, reali benefici da alteplase e.v.

(classe II b; livello evidenza B)

## Neoplasie maligne

### Criteria di esclusione LLGG AHA/ASA

Non controindicazioni specifiche.

### Avvertenze Rischi Controindicazioni FDA BUGIARDINO

Non controindicazioni specifiche.

### RCT, REGISTRI

Il cancro è un predittore indipendente di outcome negativo nello stroke ischemico.  
Paz affetti da neoplasie maligne escluse dalla trombolisi in funzione dell'aspettativa di vita.  
Poche e piccole serie di casi

In 4 Studi di paz neoplastici, senza metastasi non più emorragie dopo trombolisi vs non neoplastici

*J Neurol Sci.* 2013;325:100–102. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2011;20:124–130. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011;82 *J Neurooncol.*2012;107:571–573.

### RACCOMANDAZIONI AHA/ASA Scientific Statement

La sicurezza e l'efficacia di alteplase e.v. non sono dimostrate in Paz con neoplasia maligna (classe II b; livello evidenza C). Paz con aspettativa di vita > 6 mesi possono trarre beneficio da alteplase e.v. in assenza di altre controindicazioni specifiche.

## Disabilità preesistenti

### **Criteria di esclusione LLGG AHA/ASA**

Non controindicazioni specifiche.

### **Avvertenze Rischi Controindicazioni FDA BUGIARDINO**

Non controindicazioni specifiche.

### **RCT, REGISTRI**

Swedish Stroke Registry, SITS-EAST Registry, NINDS Alteplase :  
maggiore mortalità e minor recupero in Pz con preesistente mRS score > 3.

In SSR, i pazienti indipendenti al momento dello stroke hanno una probabilità 5 volte superiore di ricevere alteplase rispetto ai non indipendenti

*Stroke. 2010;41:1115–1122*

### **RACCOMANDAZIONI AHA/ASA Scientific Statement**

Una preesistente disabilità non sembra incrementare il rischio emorragico ma può essere associato ad un minor recupero e ad un maggior rischio di mortalità (classe lib; livello evidenza B).

# Segni precoci di infarto e vaste lesioni ischemiche

(secondo criteri ASPECT e la regola di un terzo)

## Criteri di esclusione

### LLGG AHA/ASA

Alteplase e.v. è raccomandato nei Pz con segni TC precoci di ischemia indipendentemente dalla loro estensione (franca ipodensità può incrementare il rischio emorragico) se una franca ipodensità coinvolge **più di un terzo del territorio dell'ACM** alteplase e.v. è **controindicato**.

## Avvertenze Rischi Controindicazioni FDA BUGIARDINO

Non più alcuna menzione di segni precoci di ischemia alla TC fra le controindicazioni dell'alteplase.

## RCT, REGISTRI

**ECASS I:** l'estensione di precoci segni TC di ischemia (regola di un terzo) è un importante predittore della risposta terapeutica; confermato da ECASS II anche se non ci sono evidenze che alteplase e.v. sia statisticamente meno efficace nei Pz con segni TC precoci.

Stroke. 1999;30:1528–1533

J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1999;67:651–653

**ASPECT:** suddivide il territorio dell'ACM in 10 regioni. Però nessuna differenza in termini di outcome tra ASPECT bassi ed alti in NINDS

Stroke. 2005;36:2110–2115

## RACCOMANDAZIONI

### AHA/ASA Scientific Statement

Alteplase e.v. è raccomandato nei Pz con (attenuazione della densità) precoci segni TC di ischemia con estensione piccola o moderata; **una franca ipodensità non è da considerare in questi termini (classe I; livello evidenza A).**

Permangono insufficienti i dati per stabilire una soglia di ipodensità o di estensione rispetto all'efficacia di trattamento con alteplase e.v. Comunque **alteplase e.v. non è raccomandato in quei Pz con immagini TC di vasta area con chiara ipodensità ; una chiara ipodensità rappresenta un danno tissutale irreversibile (classe III; livello evidenza A)**

# Retinopatia diabetica emorragica

## Criteria di esclusione LLGG AHA/ASA

Retinopatia diabetica emorragica e/o altre patologie emorragiche dell'occhio **non sono menzionate fra le controindicazioni relative e assolute all'uso di alteplase e.v.**

## Avvertenze Rischi Controindicazioni FDA BUGIARDINO

**Valutazione rischio/beneficio nei Pz con diabete mellito in generale ed in particolare nei paz con retinopatia diabetica.**

## RCT, REGISTRI

**GUSTO - I (trombolisi in cardiologia):**  
12 sanguinamenti oculari di cui 1 solo intraoculare;  
6011 diabetici, nessuna differenza per sanguinamento oculare con i non diabetici

J Am Coll Cardiol. 1997;30:1606–1610

## RACCOMANDAZIONI AHA/ASA Scientific Statement

La somministrazione di alteplase e.v. è **ragionevole/raccomandata** nei Pz con **storia do retinopatia diabetica emorragica o altra patologia emorragica dell'occhio** ma deve essere **valutato il rapporto rischio/beneficio** fra la possibilità di calo della acuità visiva e gli esiti neurologici dello stroke ischemico (classe IIA; livello evidenza B)

# Emorragia subaracnoidea

## Criteria di esclusione LLGG AHA/ASA

L'emorragia subaracnoidea è un criterio di esclusione per l'alteplase e.v.

## Avvertenze Rischi Controindicazioni FDA BUGIARDINO

Alteplase e.v. è controindicato in caso o nel sospetto di emorragia subaracnoidea.

## RCT, REGISTRI

5% dei pazienti con stroke hanno un aneurisma incidentale

*Neurocrit Care. 2012;17:199–203*

## RACCOMANDAZIONI AHA/ASA Scientific Statement

Alteplase e.v. è controindicato in caso di sintomi o segni che possano far pensare ad emorragia subaracnoidea (classe III; livello evidenza C)

# Estensione della finestra temporale e altri tabù smentiti

## Criteria di esclusione LLGG AHA/ASA

Alteplase e.v. può essere somministrato **entro 4.5 ore** dall'insorgenza del sintomo nei pazienti che rispettano i criteri di inclusione e **integrati con i seguenti criteri di esclusione**: **>80 anni**, **NIHSS>25**, **segno di emorragia attiva**, **diabete e stroke**

## Avvertenze Rischi Controindicazioni FDA BUGIARDINO

**essere  
3 ore**

## RACCOMANDAZIONI AHA/ASA Scientific Statement

Alteplase e.v. è raccomandato nei Pz eleggibili secondo i criteri ECASS III e trattati nella finestra temporale **da 3 a 4.5 ore** (classe I; livello evidenza B). Nei Pz di **età > 80** anni alteplase e.v. può essere somministrato così come nei Pz più giovani (classe IIa; livello evidenza B).

Nei Pz in trattamento con warfarin con **INR < 1.7** nella finestra temporale **da 3 a 4.5 ore** alteplase e.v. può essere somministrato con sicurezza ed essere efficace (classe IIb; livello evidenza B).

R  
EPITHET e IST-  
beneficio

GWTG-Stroke:  
GWTG-Stroke:  
3 h; p=0.05)

SITS-ISTR e GWTG-Stroke. uso di warfarin non associato a **SICH** a peggiore outcome nell'intervallo **0 – 3 h**; in GWTG 282 pz con **INR<1.7 tra 3 e 4.5 h**: **buon outcome**

SITS-EAST e diabete: in 216 **pazienti stroke e diabete non è un predittore di SICH**

Analisi combinata di **SITS – ISTR e VISTA**; outcome favorevole per trombolisi anche in pazienti con **diabete e pregresso stroke**

## Massa intracardiaca

### Criteria di esclusione LLGG AHA/ASA

Non considerata  
controindicazione specifica

### Avvertenze Rischi Controindicazioni FDA BUGIARDINO

Non considerata  
controindicazione specifica

### RCT, REGISTRI

**Mixoma** responsabile di emboli  
neoplastici e di trombi adesi al tumore.

**Trombolisi efficace** in quest'ultimo  
caso

*Neurology.* 1997;49:618–620

*Eur Neurol.* 2012;68:185–186

**Fibroelastoma papillare** responsabile  
soprattutto di TIA

**Utilizzo di trombolisi intraarteriosa**

*J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2011;20:485–487.

### RACCOMANDAZIONI AHA/ASA Scientific Statement

**Trombolisi** indicata nell'ictus  
ischemico in presenza di **mixoma**

Classe lib, Livello evidenza C

**Trombolisi** indicata nell'ictus  
ischemico con severa disabilità in  
paziente con **fibroelastoma**

Classe lib, Livello evidenza C

## PUNTURA LOMBARE

### **Criteria di esclusione LLGG AHA/ASA**

Non considerata  
controindicazione specifica

### **Avvertenze Rischi Controindicazioni FDA BUGIARDINO**

Non considerata  
controindicazione specifica

### **RCT, REGISTRI**

*Pochi casi riportati sempre in  
associazione Alteplase/eparina  
J Cardiovasc Dis Res. 2013;4:236–238.  
Un solo caso nel 1996 in assenza  
dell'uso di eparina  
Spine (Phila Pa 1976). 1996;21:1694–  
1698.*

### **RACCOMANDAZIONI AHA/ASA Scientific Statement**

Trombolisi indicata anche in  
caso di puntura lombare negli  
ultimi 7 giorni  
Classe IIb, Livello evidenza C

# Estensione della finestra temporale e altri tabù smentiti

## Criteria di esclusione LLGG AHA/ASA

Alteplase e.v. può essere somministrato **entro 4.5 ore** dall'insorgenza del sintomo nei pazienti che rispettano i criteri di inclusione e **integrati con i seguenti criteri di esclusione**: **>80 anni**, **NIHSS>25**, **segno di emorragia attiva**, **diabete e stroke**

## Avvertenze Rischi Controindicazioni FDA BUGIARDINO

**essere  
3 ore**

## RACCOMANDAZIONI AHA/ASA Scientific Statement

Alteplase e.v. è raccomandato nei Pz eleggibili secondo i criteri ECASS III e trattati nella finestra temporale **da 3 a 4.5 ore** (classe I; livello evidenza B). Nei Pz di **età > 80** anni alteplase e.v. può essere somministrato così come nei Pz più giovani (classe IIa; livello evidenza B).

Nei Pz in trattamento con warfarin con **INR < 1.7** nella finestra temporale **da 3 a 4.5 ore** alteplase e.v. può essere somministrato con sicurezza ed essere efficace (classe IIb; livello evidenza B).

R  
EPITHET e IST-  
beneficio

GWTG-Stroke:  
GWTG-Stroke:  
3 h; p=0.05)

SITS-ISTR e GWTG-Stroke. uso di warfarin non associato a **SICH** a peggiore outcome nell'intervallo **0 – 3 h**; in GWTG 282 pz con **INR<1.7 tra 3 e 4.5 h**: **buon outcome**

SITS-EAST e diabete: in 216 **pazienti stroke e diabete non è un predittore di SICH**

Analisi combinata di **SITS – ISTR e VISTA**; outcome favorevole per trombolisi anche in pazienti con **diabete e pregresso stroke**

# Trombolisi in età Pediatrica

Da 1 mese a 18 anni ( 0.63- 6.4 /100 000

## Diversa fisiopatologia

Fattori protrombotici 2/3  
stroke neonato >50%  
stroke infanto-giovanile

Malformazioni cardiache  
congenite e vascolari ed  
infezioni più frequenti

Avvertenze Rischi Controindicazioni  
FDA BUGIARDINO

In termini di tutela legale,  
FDA ha approvato alteplase  
solo per pazienti > **di 18  
anni**

## RCT, REGISTRI

Un grande studio retrospettivo del National Inpatient System Database ha mostrato che **solo 46 dei 2904 paz con stroke pediatrico hanno ricevuto trombolisi IV o IA.**

**International Pediatric Stroke Study ( IPSS) ha riportato numeri simili (15 di 687 pazienti pediatrici [2.2%] con stroke hanno ricevuto alteplase).**

**2 deceduti in ospedale, 1 in salute, 12 con deficit neurologici; emorragia dopo alteplase in 4 di 15 pazienti.**

# Trombolisi in età Pediatrica

**Table 11. Comparison of Stroke Diagnosis and Treatment Between Children and Adults**

Characteristic	Pediatric Population	Adult Population
Prevalence of ischemic stroke	Lower 0.63–1.2/100 000 <sup>69,72</sup> 1.2/100 000 per year <sup>70,71</sup>	Higher, doubles for each decade after 55 y of age <sup>35,74</sup> <64 y: 2.4/100 000 65–74 y: 7.6/100 000 >75 y: 11.2/100 000
Clinical presentation	Seizures, coma, and hemiparesis also common in nonvascular origins	Seizures or coma at onset is less common in adults
Stroke mechanism: prothrombotic factors	1/3 of stroke in newborns and 50% of stroke in children	Less common
Plasminogen levels	Reduced (neonates)	Normal
Response to tPA	Impaired (neonates), unknown efficacy	1/3 would have a better outcomes
Evidence of tPA	Limited to case reports or case series; no RCTs	6 RCTs and several observational studies
Dose of intravenous tPA	Unknown	0.9 mg/kg, 10% bolus
Legal framework	Off-label use	Approved for individuals ≥18 y of age
Guideline recommendations	AHA, <sup>24</sup> United Kingdom, <sup>75</sup> CHEST <sup>76</sup> : not recommended ESO <sup>77</sup> : Class III, Level of Evidence C	AHA, <sup>24</sup> ESO, <sup>77</sup> CHEST, <sup>76</sup> Japanese <sup>78</sup> : Class IA

AHA indicates American Heart Association; CHEST, American College of Chest Physicians; ESO, European Stroke Organisation; RCT, randomized, controlled trial; and tPA, tissue-type plasminogen activator.

## Trombolisi in età Pediatrica

Thrombolysis in Pediatric Stroke (TIPS) trial multicentrico internazionale alteplase ev nei bambini per determinare la dose ottimale tra 0.75 . 0.9, and 1.0 mg/kg in bambini da 2 a 17 anni entro 4.5 ore dall'onset

End – point principale : emorragia cerebrale definita come PH2 o qualsiasi emorragia cerebrale giudicata come la causa principale di un peggioramento neurologico di  $\geq 2$  punti nella NIHSS entro 36 ore da alteplase.

**Studio interrotto prematuramente per insufficienza di reclutamento dei pazienti**

### RACCOMANDAZIONI AHA/ASA Scientific Statement

1. La trombolisi è ugualmente raccomandata per pazienti  $<80$  e  $>80$  anni entro le 3 ore.
2. **L'età avanzata è un fattore prognosticamente avverso per lo stroke, ma non modifica l'effetto del trattamento trombolitico.** Benchè gli anziani abbiano outcomes peggiori, più alta mortalità, più alti tassi di sICH dei minori di 80 anni, la trombolisi concede maggiori chance di indipendenza a 3 mesi in tutte le classi di età (**Classe I; Liv A**).
2. **L'efficacia ed i rischi della trombolisi nella popolazione pediatrica ed adolescente non sono ben stabiliti.** (**Classe IIb; Liv B**).