

*La richiesta di competenza
neurologica nel prossimo futuro*

Sesta edizione

Fortuna Resort, Chianciano Terme (Siena)

13-15 maggio 2022

Nuove linee guida ISA-All sui trattamenti di rivascolarizzazione: Trombolisi endovenosa e Trombectomia meccanica

Manuel Cappellari

Stroke Unit – AOUI Verona

Gruppo di lavoro

Chairmen: Danilo Toni - Salvatore Mangiafico - Nicoletta Reale

ISO-SPREAD:

- Elio Agostoni
- Valeria Caso
- Manuel Cappellari
- Paolo Cerrato
- Alfonso Ciccone
- Andrea Zini

AINR:

- Francesco Causin
- Enrico Fainardi
- Antonio Pitrone
- Stefano Vallone

ALICe

- Fabrizio Pennacchi
- Franco Groppali

• **Metodologo:** Stefano Ricci

• **Revisori:** Antonio Carolei, Carlo Gandolfo, Gaetano Lanza, Maurizio Melis, Leonardo Pantoni, Alessandro Pezzini, Paola Santalucia, Roberto Sterzi

Società Scientifiche

SIN: Gioacchino Tedeschi

SIRM: Stefano Bastianello

SNO: Maurizio Melis

SINSEC: Giuditta Giussani

SICVE: Gaetano Lanza

FADOI: Dario Manfellotto

AINR: Mario Muto

NB: in attesa di approvazione dell'Istituto Superiore di Sanità

Metodologia GRADE

- **Domanda PICO** (Population, Intervention, Comparator, Outcome)
- Per ciascuna PICO, ricerca sistematica di letteratura (PubMed) fino a Giugno 2020 per le nuove raccomandazioni e fino a dicembre 2021 per le raccomandazioni rapide
- **Per ogni raccomandazione:**
- ✓ **Qualità dell'evidenza:** elevata, moderata, bassa o molto bassa in base all'ordine decrescente del livello di evidenza proveniente da:
 - Metanalisi di dati individuali
 - Metanalisi "classiche"
 - Trial randomizzati controllati
 - Metanalisi di studi caso-controllo
 - Metanalisi di studi di coorte
 - Studi caso-controllo
 - Studi di coorte
- ✓ **Forza:** Forte o debole a favore, Forte o debole contro, o GPP in base alla qualità dell'evidenza ma anche alla rilevanza clinica
- **Sintesi:** in caso di impossibilità a formulare una raccomandazione

I numeri

		Raccomandazioni	Sintesi
Trombolisi			
Vecchie	2016	14	18
Nuove	2020	28	35
Rapide	2021	+2	+ 2
Trombectomia			
Vecchie	2016	3	8
Nuove	2020	28	25
Rapide	2021	+2	+ 1
Diagnostica	2020	9	5
Medicina di genere	2020	1	1

TROMBOLISI ENDOVENOSA

PICO: In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, la trombolisi con r-TPA e.v., confrontata con placebo, migliora l'esito clinico?

Raccomandazione 9.1

In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, **è raccomandata la trombolisi con r-TPA e.v.** (0,9 mg/kg, dose massima 90 mg, il 10% della dose in bolo, il rimanente in infusione di 60 minuti) **senza limiti superiori di età e di gravità.**

E' inoltre raccomandato che il trattamento sia effettuato il più precocemente possibile.

Forza raccomandazione: Forte a favore ↑↑

Qualità Evidenza: elevata ⊕⊕⊕⊕

PICO: In pazienti adulti con ictus ischemico acuto ad esordio non noto o al risveglio, la trombolisi con r-TPA e.v., confrontata con placebo, migliora l'esito clinico?

Raccomandazione 9.5a (rapida 2021)

In pazienti adulti con ictus ischemico acuto ad esordio non noto o al risveglio, **la trombolisi con r-TPA e.v. è raccomandata**

- qualora la RM DW sia positiva e la FLAIR negativa e il trattamento sia possibile entro 4.5 ore dal riconoscimento dei sintomi o dal risveglio
oppure
- qualora la RM DWI/PWI o la TCP evidenzii tessuto ischemico in penombra salvabile e il trattamento sia possibile fra le 4.5 e le 9 ore dal teorico esordio dei sintomi.

Forza raccomandazione: Forte a favore ↑↑

Qualità Evidenza: elevata ⊕⊕⊕⊕

Intravenous alteplase for stroke with unknown time of onset guided by advanced imaging: systematic review and meta-analysis of individual patient data **Lancet 2020;396:1574-1584**

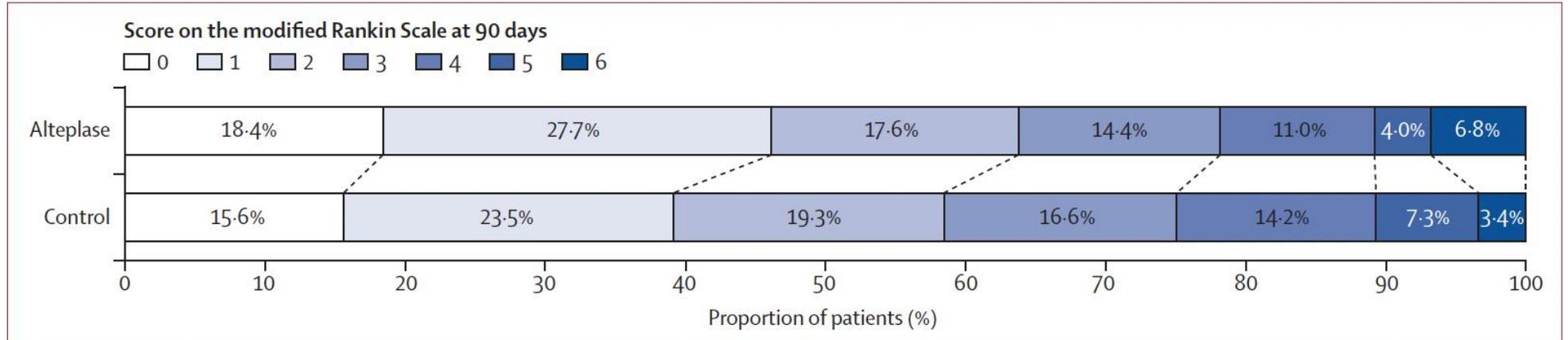


Figure 1: Distribution of scores on the modified Rankin Scale at 90 days

Scores on the modified Rankin Scale range from 0 to 6, with 0 indicating no symptoms, 1 no clinically significant disability, 2 slight disability, 3 moderate disability, 4 moderately severe disability, 5 severe disability, and 6 death.

Metanalisi dei pazienti con ictus ad esordio non noto (89% dei casi al risveglio) arruolati nei trial Wake-Up e THAWS mediante mismatch tra RM DWI e RM FLAIR e nei trial EXTEND e ECASS IV mediante evidenza tessuto ischemico in penombra salvabile allo studio di perfusione (RM o TC): beneficio della trombolisi, malgrado un incremento del tasso di trasformazione emorragica sintomatica (comunque sovrapponibile a quello riscontrato in caso di trombolisi effettuata entro 4.5 ore dall'esordio noto dei sintomi).

Raccomandazione 9.5b (rapida 2021)

In pazienti In pazienti adulti con ictus ischemico acuto **ad esordio non noto o al risveglio** e **occlusione di grossa arteria** in cui siano possibili logisticamente entrambi gli approcci, **il Gruppo di lavoro suggerisce il trattamento con r-tPA e.v. prima della trombectomia**

- qualora la RM DW sia positiva e la FLAIR negativa e il trattamento sia possibile entro 4.5 ore dal riconoscimento dei sintomi o dal risveglio
oppure
- qualora la RM DWI/PWI o la TCP evidenzi tessuto ischemico in penombra salvabile e il trattamento sia possibile fra le 4.5 e le 9 ore dal teorico esordio dei sintomi

Forza raccomandazione: GPP

Qualità Evidenza: -



Intravenous alteplase for stroke with unknown time of onset guided by advanced imaging: systematic review and meta-analysis of individual patient data **Lancet 2020;396:1574-1584**

Al momento attuale non sono disponibili dati provenienti da trial condotti su pazienti con ictus ad esordio non noto o al risveglio e occlusione di grossa arteria candidabili a trombolisi e trombectomia.

Tuttavia, il 25% dei pazienti con ictus ad esordio non noto o al risveglio arruolati nella metanalisi dei trial Wake-Up Stroke, THAWS, EXTEND e ECASS IV aveva un'occlusione di grossa arteria: effetto della trombolisi mantenuto nei sottogruppi identificati per presenza di occlusione di grossa arteria.

PICO: In pazienti adulti con ictus ischemico acuto tra le 4.5 e le 9 ore dall'esordio dei sintomi, la trombolisi con r-TPA e.v., confrontata con placebo, migliora l'esito clinico?

Raccomandazione 9.6a (rapida 2021)

In pazienti adulti con ictus ischemico tra le 4.5 e le 9 ore dall'esordio dei sintomi, la trombolisi con r-TPA e.v. è raccomandata qualora la RM DWI/PWI oppure la TCP evidenzia tessuto ischemico in penombra salvabile.

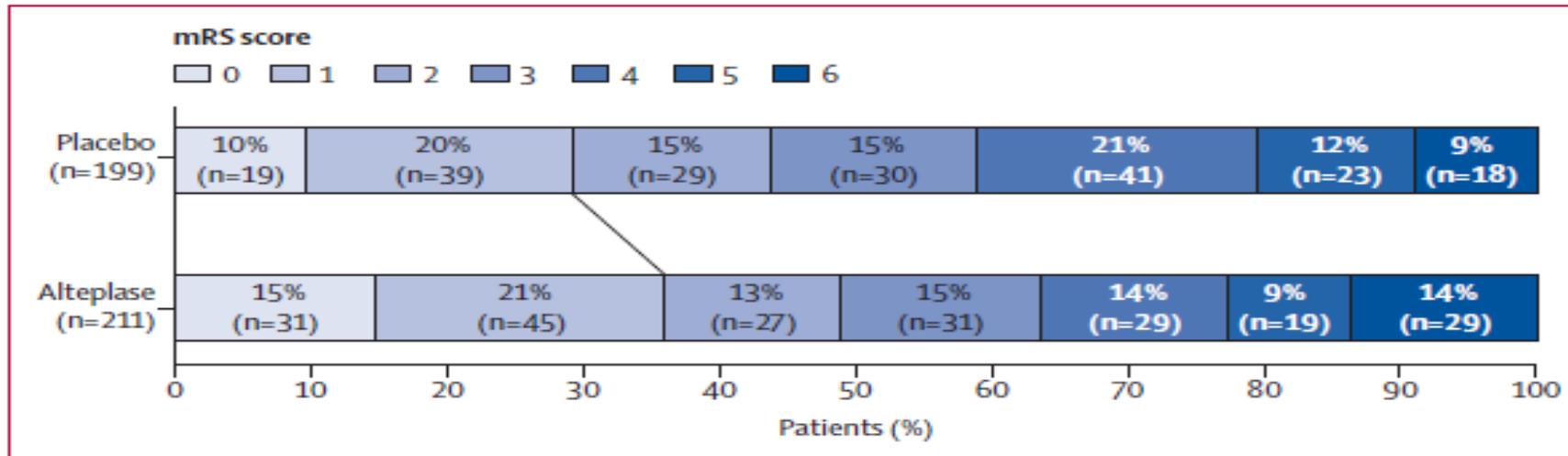
Forza raccomandazione: Forte a favore ↑↑

Qualità Evidenza: elevata ⊕⊕⊕⊕

Extending thrombolysis to 4.5–9 h and wake-up stroke using perfusion imaging: a systematic review and meta-analysis of individual patient data



Lancet. 2019;394:139-147



Metanalisi dei pazienti arruolati nei trial ECASS IV ed EXTEND trattati fra 4.5 e 9 ore dall'esordio dei sintomi e di quelli arruolati nel trial EPITHET trattati fra 4.5 e 6 ore mediante evidenza tessuto ischemico in penombra salvabile allo studio di perfusione (RM o TC): beneficio della trombolisi, malgrado un incremento del rischio di trasformazione emorragica sintomatica (che comunque, non comporta un incremento di mortalità), ed effetto della trombolisi mantenuto nei diversi sottogruppi identificati per intervallo temporale (4.5-6 ore e 6-9 ore).

Raccomandazione 9.6b (rapida 2021)

In pazienti adulti con ictus ischemico acuto **tra le 4.5 e le 9 ore dall'esordio dei sintomi** e **occlusione di grossa arteria** in cui siano possibili logisticamente entrambi gli approcci, **il Gruppo di lavoro suggerisce il trattamento con r-tPA e.v. prima della trombectomia** qualora la RM DWI/PWI oppure la TCP evidenzii tessuto ischemico in penombra salvabile.

Forza raccomandazione: GPP

Qualità Evidenza: -

Extending thrombolysis to 4.5–9 h and wake-up stroke using perfusion imaging: a systematic review and meta-analysis of individual patient data



Lancet. 2019;394:139-147

Al momento attuale non sono disponibili dati provenienti da trial condotti su pazienti con ictus fra le 4.5 e le 9 ore dall'esordio dei sintomi e occlusione di grossa arteria candidabili a trombolisi e trombectomia.

Tuttavia, il 59% dei pazienti arruolati nella metanalisi dei trial ECASS IV, EXTEND ed EPITHET aveva un'occlusione di grossa arteria: effetto della trombolisi mantenuto nei diversi sottogruppi identificati per presenza di occlusione di grossa arteria.

Sintesi 9.3 (criteri di selezione radiologici)

- Nel trial **Wake-Up Stroke** la lesione in DW era $< 1/3$ del territorio dell'ACM.
- Nel trial **THAWS** la lesione in DW corrispondeva ad un punteggio ASPECT ≥ 5 .

Il tessuto ischemico in penombra salvabile è stato definito con le seguenti modalità:

- **ECASS IV**: utilizzo di RM DW e PW; volume core ischemico $\leq 1/3$ del territorio di ACM o ≤ 100 ml; rapporto volumetrico tessuto ipoperfuso/core ischemico > 1.2 ; volume di ipoperfusione alla PW ≥ 20 ml; lettura visuale
- **EXTEND**: utilizzo di RM DW e PW o di TCP; **volume core ischemico < 70 ml; rapporto volumetrico tessuto ipoperfuso/core ischemico > 1.2 ; differenza assoluta di volume fra tessuto ipoperfuso e core ischemico > 10 ml; lettura con software automatizzato**
- **EPITHET**: utilizzo di RM DW e PW; rapporto volumetrico PW/DW > 1.2 ; volume PWI-DWI ≥ 10 mL; lettura con software automatizzato effettuata centralmente su pazienti selezionati in base ai segni precoci di ischemia alla TC

Sintesi 9.4 (esordio teorico dei sintomi)

Nei trial **ECASS IV** ed **EXTEND** i pazienti con ictus ischemico acuto al risveglio sono stati inclusi ipotizzando come ora di esordio **il tempo medio fra l'ultima volta in cui erano stati visti/sentiti in benessere e il risveglio** e qualora il trattamento fosse possibile fra le 4.5 e le 9 ore dal teorico esordio dei sintomi.

PICO: In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 dall'esordio dei sintomi, la trombolisi con r-TPA e.v. in presenza di concomitante terapia con farmaci anticoagulanti diretti con effetto sub-terapeutico, confrontata con la trombolisi con r-TPA e.v., in assenza di concomitante terapia con farmaci anticoagulanti diretti, peggiora l'esito clinico?

Raccomandazione 9.15 (nuova 2020)

In pazienti adulti con ictus ischemico acuto **entro 4.5 ore** dall'esordio dei sintomi, in terapia con anticoagulanti orali diretti, **il Gruppo di lavoro suggerisce il trattamento con r-TPA e.v. qualora sia possibile definire rapidamente se l'attività anticoagulante è "subterapeutica" mediante la determinazione della concentrazione plasmatica del farmaco con i test specifici e standardizzati** (Tempo di Trombina, Tempo di Ecarina o Hemoclot per dabigatran, anti-Xa per rivaroxaban, apixaban e edoxaban). **La trombolisi e.v. potrebbe essere sicura quando la concentrazione plasmatica di rivaroxaban, apixaban o edoxaban è <30 ng/mL (se la misurazione viene effettuata almeno 4 ore dopo l'ultima assunzione del farmaco)**. Nelle situazioni in cui non sia possibile valutare la concentrazione plasmatica di rivaroxaban, apixaban o edoxaban con i test specifici e standardizzati, il trattamento con r-TPA e.v. entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi **potrebbe essere preso in considerazione quando l'intervallo temporale dall'ultima assunzione dell'anticoagulante diretto sia >24 ore e la funzionalità renale sia normale.**

Forza raccomandazione: GPP

Qualità Evidenza: -

PICO: In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi in presenza di terapia con dabigatran, la trombolisi con r-TPA e.v. subito dopo reversal con idarucizumab 5 g e.v., confrontata con la trombolisi con r-TPA e.v. in assenza di concomitante terapia anticoagulante orale, peggiora l'esito clinico?

Raccomandazione 9.16 (nuova 2020)

In pazienti con ictus ischemico acuto **entro 4.5 ore** dall'esordio dei sintomi ed in terapia con dabigatran, **la trombolisi con r-TPA e.v. è indicata** subito dopo reversal con idarucizumab 5 g e.v.

Forza raccomandazione: Debole a favore ↑

Qualità Evidenza: molto bassa ⊕

Sintesi 9.10 (nuova 2020)

La letteratura disponibile evidenzia che in pazienti adulti con ictus ischemico acuto **entro 4.5 ore** dall'esordio dei sintomi **in terapia con eparina a basso peso molecolare (EBPM) a dosaggi profilattici e terapeutici**, **il trattamento con r-TPA e.v. aumenta il rischio di emorragia cerebrale sintomatica e di esito sfavorevole a causa delle frequenti gravi comorbidità associate**. Tuttavia non sono disponibili dati sufficienti per valutare se tempi di somministrazione e dosaggi diversi comportino sempre lo stesso aumento di rischio.

Sintesi 9.11 (nuova 2020)

La sotto-analisi dello studio ENCHANTED non ha dimostrato un miglior rapporto rischio/beneficio della **dose ridotta di r-TPA e.v. rispetto alla dose standard** in pazienti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi ed **in terapia antiaggregante.**

Sintesi 9.12 (nuova 2020)

La letteratura disponibile evidenzia che, pur essendo un fattore associato ad un più elevato rischio di sanguinamento intra-cranico, la doppia terapia antiaggregante non è motivo di esclusione dal trattamento con r-TPA e.v. in pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi. **La sotto-analisi dello studio ENCHANTED non è in grado di dimostrare** un miglior rapporto rischio/beneficio della **dose ridotta di r-TPA e.v. rispetto alla dose standard** in pazienti **in doppia terapia antiaggregante.**

Ulteriori Raccomandazioni TIV

9.2 r-TPA e.v. a dose ridotta (0.6 mg/kg)

9.3 Applicazione di strategie di intervento per ridurre gli intervalli al trattamento

9.4 Deficit lieve (NIHSS \leq 5) o in rapido miglioramento

9.7 Crisi epilettica all'esordio

9.8 Storia di pregresso ictus e diabete mellito

9.9 Glicemia <50 mg/dl

9.10 Glicemia > 400 mg/dl

9.11 Riduzione della glicemia standard vs riduzione più intensa

9.12 Storia di pregresso ictus negli ultimi 3 mesi

9.13 Ipertensione arteriosa grave trattata con riduzione più intensiva (PAS 130-140 mm Hg)

9.14 Terapia anticoagulante orale con farmaci aVK ed INR ≤ 1.7

9.17 Concomitante terapia antiaggregante

9.18 Concomitante neoplasia cerebrale benigna extra-assiale

9.19 Concomitante aneurisma intracranico non rotto noto o incidentale

9.20 Storia di emorragia cerebrale da probabile o possibile angiopatia amiloide cerebrale

9.21 Utilizzo delle tecniche di diagnostica neuroradiologica per l'avvio al trattamento

9.22 Donne in gravidanza

9.23 Concomitante dissecazione nota o sospetta dei vasi epiaortici

9.24 Concomitante dissecazione nota o sospetta dell'arco aortico

9.25 Trattamento con desmoteplase

9.26 r-TPA e.v. in attesa di disporre della conta piastrinica

9.27 r-TPA e.v. in attesa di disporre dei parametri della coagulazione

9.28 Somministrazione precoce di farmaci antitrombotici dopo trombolisi

9.29 Documentata una emorragia intracerebrale sintomatica (sICH) in corso di trattamento

Ulteriori Sintesi TIV

9.1 Registrazione dati nel SITS-ISTR	9.22 Trauma maggiore extra-cranico recente
9.2 Ictus ischemico acuto lieve (NIHSS \leq 5)	
9.6 Glicemia > 200 mg/dl	9.23 STEMI recente
9.8 Estensione ipodensità precoce	9.24 IMA concomitante
9.9 Terapia anticoagulante orale con farmaci aVK ed INR > 1.7	9.25 Ictus da cateterizzazione cardiaca
9.13 Concomitante tumore maligno intra-assiale	9.26 Dissecazione vasi intracranici
9.14 Intervento NCH cranico/midollare < 3 mesi	9.27 Disabilità (mRS > 2) pre-esistente
9.15 Trauma cranico grave < 3 mesi	9.28 Demenza pre-esistente
9.16 Concomitante angioma cavernoso	9.29 Neoplasia maligna extra-cranica
9.17 Concomitante MAV, fistola durale, TA capillare	9.30 Età < 18 anni
9.18 Storia di pregressa emorragia cerebrale	9.31 Trattamento con tenecteplase
9.19 Microsanguinamenti cerebrali	9.32 Occlusione ACI extra-cranica
9.20 Donne in mestruazione	9.33 Coagulopatia precoce da r-TPA
9.21 Chirurgia maggiore extra-cranica < 3 mesi	9.34 Trattamento in caso di sICH

TROMBECTOMIA MECCANICA

PICO: in pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria di circolo anteriore entro 6 ore dall'esordio dei sintomi, il trattamento endovascolare associato al miglior trattamento medico (MTM) rispetto al solo MTM, migliora l'esito clinico?

Raccomandazione 9.32

In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria di circolo anteriore (**carotide interna intracranica e arteria cerebrale media tratto M1**), **il trattamento endovascolare associato al miglior trattamento medico**, che include la trombolisi e.v. quando indicata, **è raccomandato entro 6 ore** dall'esordio dei sintomi rispetto al solo MTM, in pazienti precedentemente autonomi (mRS pre-ictus < 2), con punteggio NIHSS ≥ 6 , di età ≥ 18 anni ed in assenza di ampia lesione ischemica (ASPECTS ≥ 6).

Forza raccomandazione: Forte a favore ↑↑

Qualità Evidenza: elevata ⊕⊕⊕⊕

PICO: In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria candidabili sia a trombolisi e.v. che a trattamento endovascolare in centri di secondo livello, il solo trattamento endovascolare rispetto al trattamento combinato (trombolisi endovenosa e trattamento endovascolare) migliora l'esito clinico?

Raccomandazione 9.30a (rapida 2021)

In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria candidabili sia a trombolisi e.v. che a trattamento endovascolare **in centri di secondo livello, il solo trattamento endovascolare non è raccomandato** in alternativa al trattamento combinato con la trombolisi e.v.

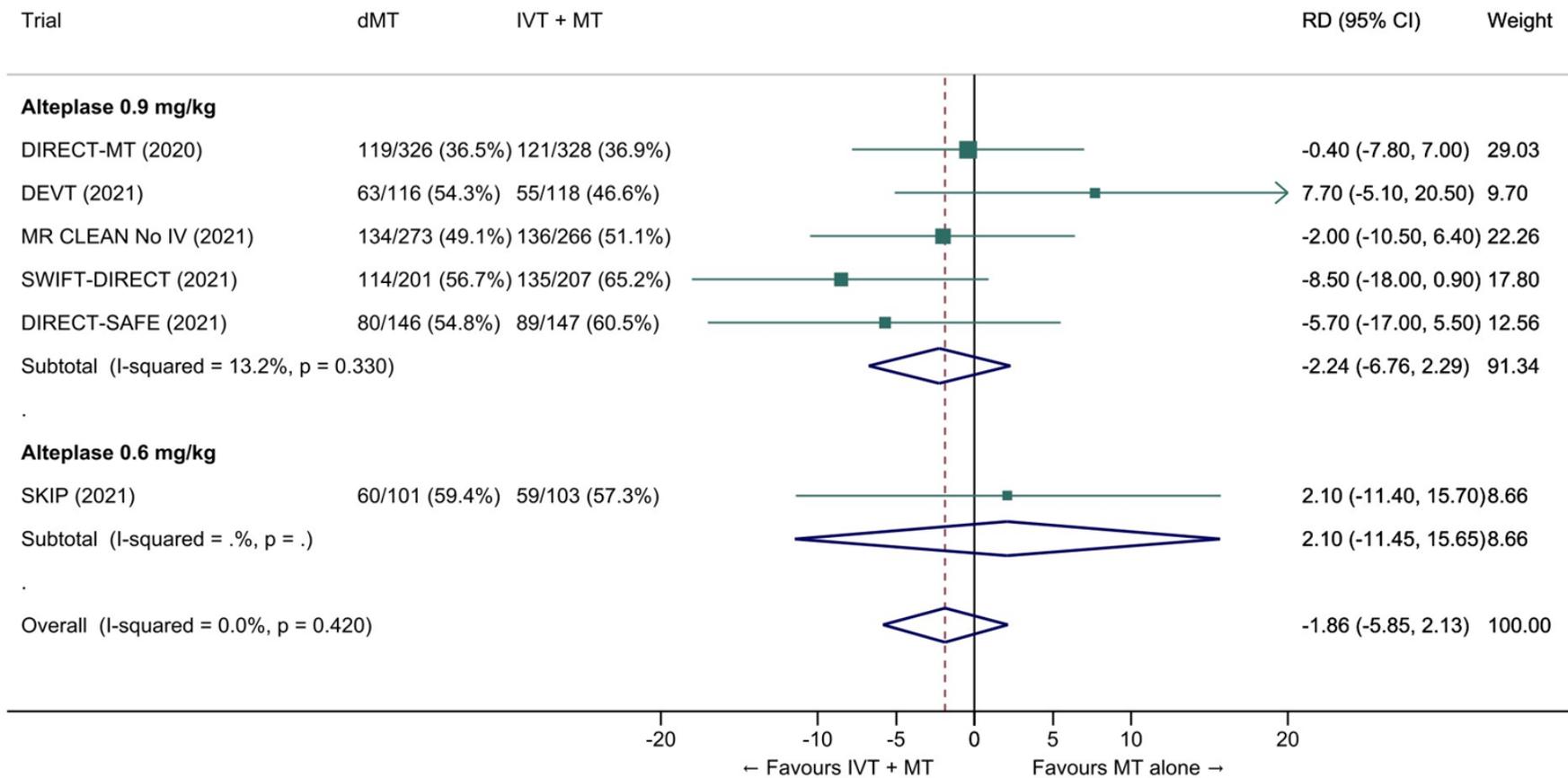
Forza raccomandazione: Forte contro ↓↓

Qualità Evidenza: elevata ⊕⊕⊕⊕

European Stroke Organisation – European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy expedited recommendation on indication for intravenous thrombolysis before mechanical thrombectomy in patients with acute ischaemic stroke and anterior circulation large vessel occlusion

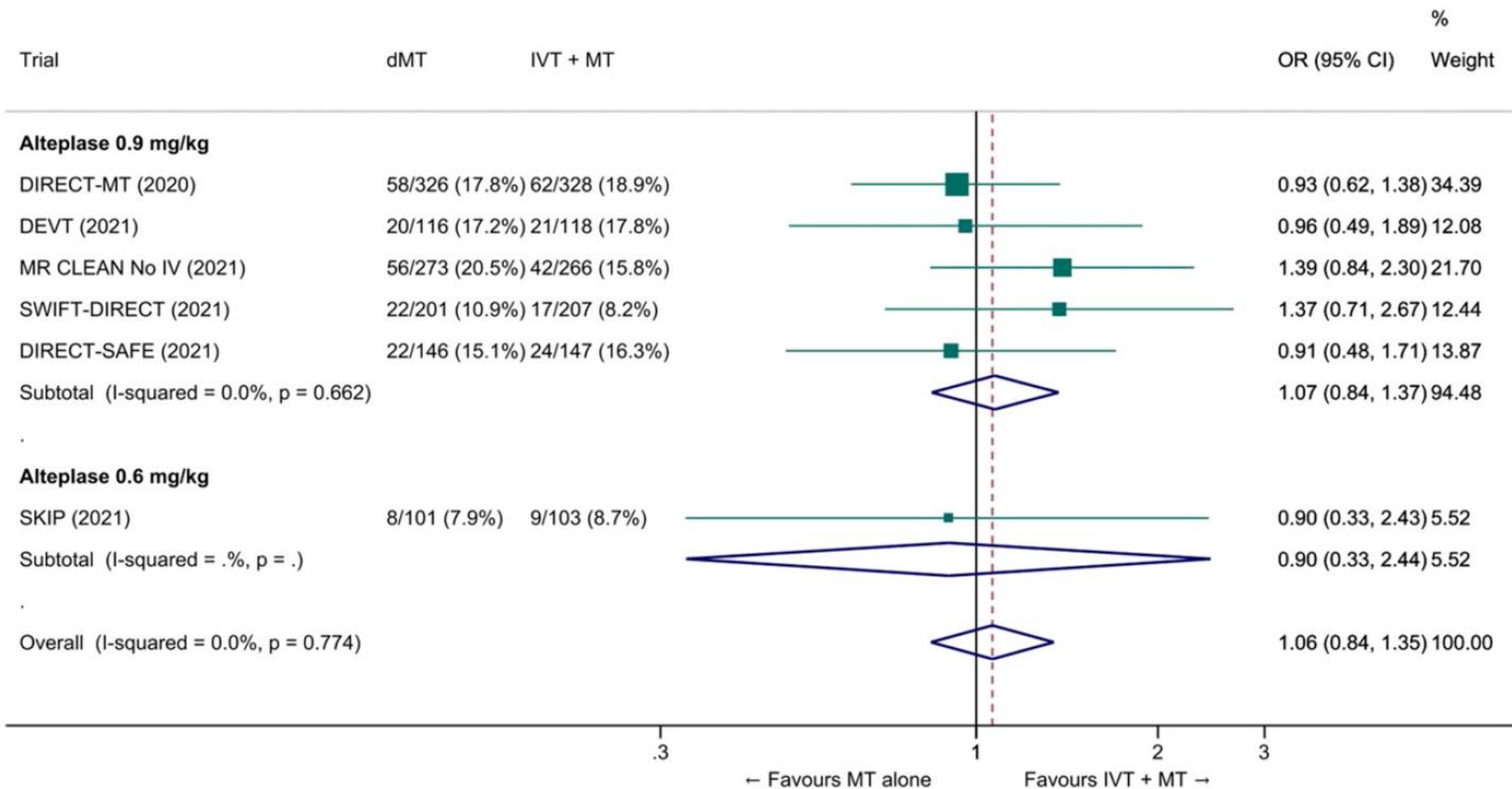
European Stroke Journal
2022, Vol. 7(1) I–XXVI
© European Stroke Organisation 2022
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: [10.1177/23969873221076968](https://doi.org/10.1177/23969873221076968)
journals.sagepub.com/home/eso


Una metanalisi del gruppo di lavoro ESO-ESMINT che ha incluso tutti i 6 RCTs (DIRECT-MT, SKIP, DEVT, MR CLEAN-NO IV, SWIFT DIRECT e DIRECT SAFE) di confronto tra trombectomia diretta e trattamento combinato (trombectomia preceduta da trombolisi) in pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria intra-cranica del circolo anteriore candidabili sia a trombolisi che a trattamento endovascolare entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi in centri di 2° livello dotati di neuroradiologia interventistica.



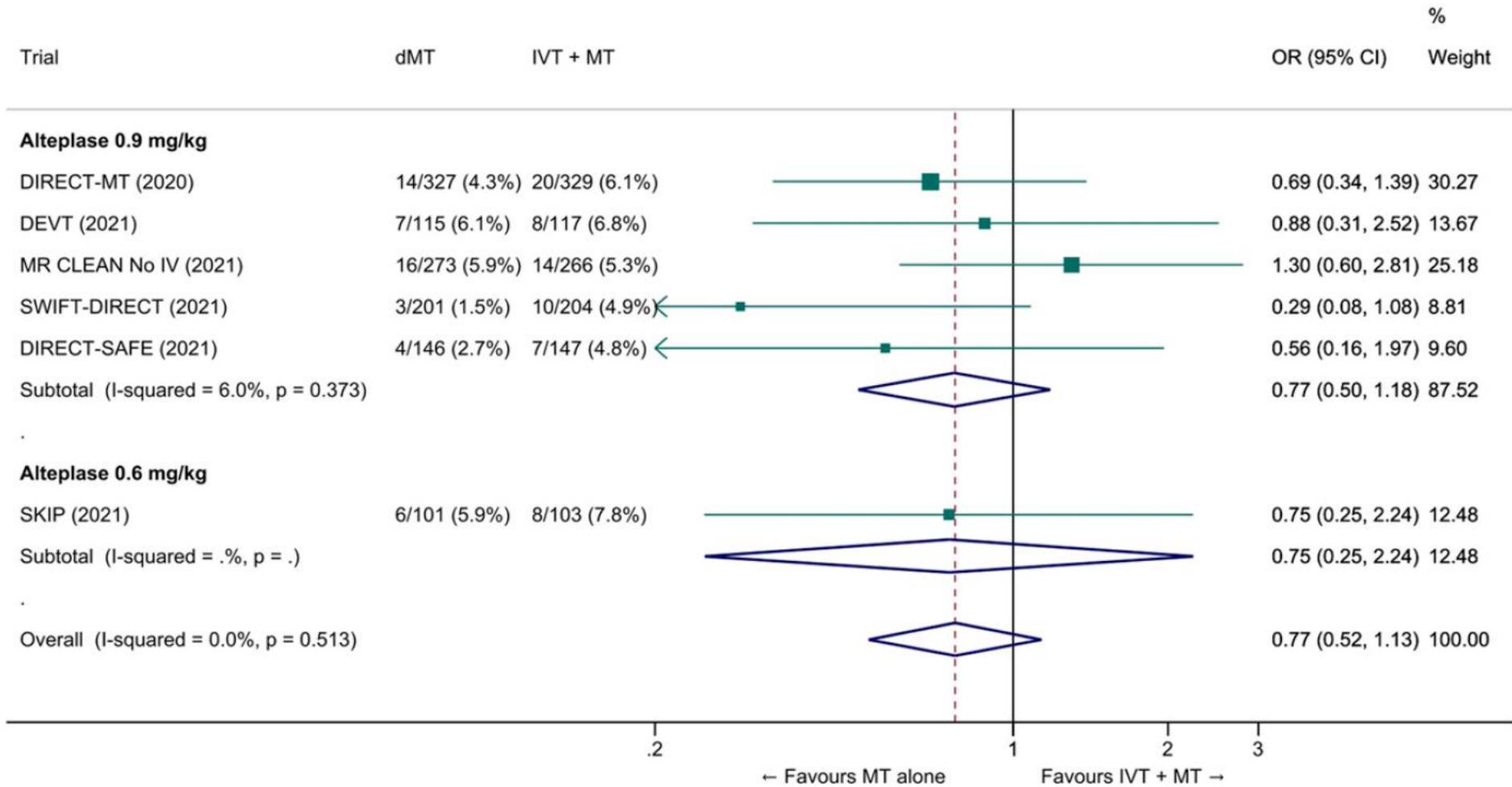
mRS 0-2 a 3 mesi

Mancato raggiungimento della non inferiorità del gruppo trombectomia diretta rispetto al trattamento combinato per l'endpoint primario.



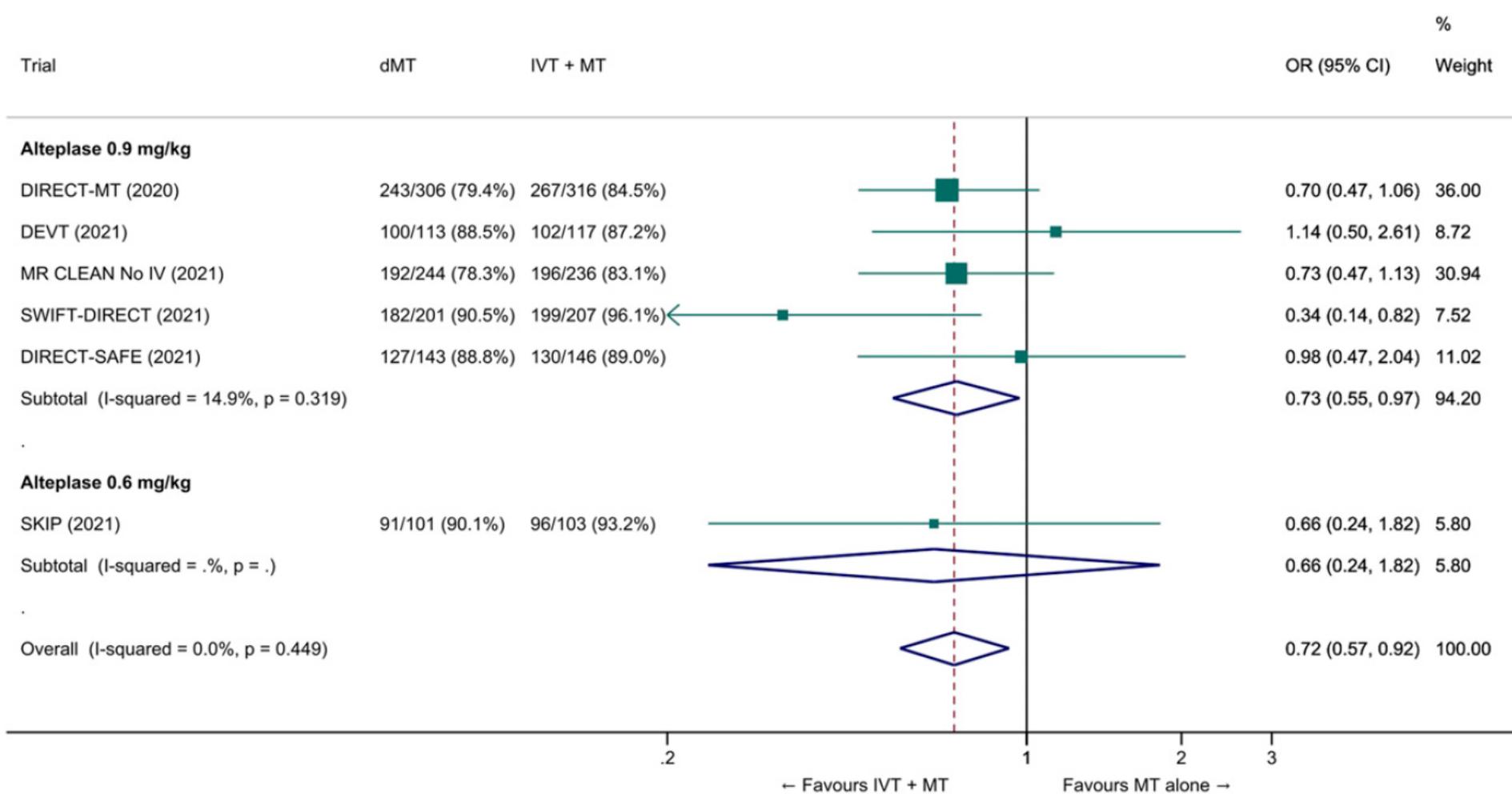
Mortalità a 3 mesi

La mortalità per qualsiasi causa a 90 giorni non differente tra i 2 gruppi.



sICH

Il tasso di emorragie cerebrali sintomatiche non differente tra i due gruppi.



mTICI_{≥2b}

I tassi di ricanalizzazione efficace significativamente più bassi nel gruppo trombectomia diretta.

Raccomandazione 9.30b (rapida 2021)

Date le evidenze raccolte sull'argomento in caso di centralizzazione primaria (modello mothership) presso centri in grado di fornire sia il trattamento trombolitico che il trattamento endovascolare, **il Guppo di lavoro suggerisce in setting organizzativi diversi con centralizzazione secondaria (drip&ship) che il trattamento combinato, quando indicato, rimanga il trattamento standard.**

Forza raccomandazione: GPP

Qualità Evidenza: -

Sintesi 9.35 (rapida 2021)

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

PICO: in pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria, la per il trattamento endovascolare basata su un limite inferiore di gravità clinica secondo la scala NIHSS rispetto a nessun limite inferiore di gravità, migliora l'esito clinico?

Raccomandazione 9.41 (nuova 2020)

In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da **occlusione di grossa arteria del circolo anteriore e NIHSS ≤ 5** , in attesa dei risultati di RCT, **il Gruppo di lavoro suggerisce il trattamento endovascolare entro 6 ore** dall'esordio dei sintomi, **associato al miglior trattamento medico**, che include la trombolisi e.v. quando indicata, **in caso di:**
a) deficit disabilitante in grado di modificare la qualità di vita (afasia, emianopsia, deficit motorio); b) peggioramento dopo trombolisi non dovuto a trasformazione emorragica secondaria.

Forza raccomandazione: GPP

Qualità Evidenza: -

PICO: in pazienti di età inferiore a 18 anni con ictus ischemico da occlusione di grossa arteria, il trattamento endovascolare associato al miglior trattamento medico (MTM), rispetto al solo MTM, migliora l'esito clinico?

Raccomandazione 9.57 (nuova 2020)

In pazienti di età inferiore a 18 anni con ictus ischemico da occlusione di grossa arteria del circolo intracranico (**carotide interna, M1 e Basilare**), il Gruppo di lavoro suggerisce che il trattamento endovascolare può essere ragionevole, tenendo conto di una attenta valutazione dei possibili rischi e benefici.

Forza raccomandazione: GPP

Qualità Evidenza: -

PICO: in pazienti adulti con ictus da occlusione di grossa arteria di circolo anteriore entro 6 ore dall'esordio dei sintomi, con ASPECTS ≤ 6 , il trattamento endovascolare associato al miglior trattamento medico (MTM) rispetto al solo MTM migliora l'esito clinico?

Raccomandazione 9.33 (nuova 2020)

In pazienti con ictus ischemico acuto da **occlusione di grossa arteria di circolo anteriore entro 6 ore** dall'esordio dei sintomi e **ASPECTS ≤ 6** , **è raccomandata l'inclusione in RCT.**

Raccomandazione per la Ricerca

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

APRIL 7, 2022

VOL. 386 NO. 14

Endovascular Therapy for Acute Stroke with a Large Ischemic Region

S. Yoshimura, N. Sakai, H. Yamagami, K. Uchida, M. Beppu, K. Toyoda, Y. Matsumaru, Y. Matsumoto, K. Kimura, M. Takeuchi, Y. Yazawa, N. Kimura, K. Shigeta, H. Imamura, I. Suzuki, Y. Enomoto, S. Tokunaga, K. Morita, F. Sakakibara, N. Kinjo, T. Saito, R. Ishikura, M. Inoue, and T. Morimoto

Trial giapponese: beneficio della trombectomia in pazienti con ictus ischemico acuto da occlusione di arteria di circolo anteriore entro 6 ore dall'esordio dei sintomi e ASPECTS tra 3 e 5, ma soltanto il 27% di entrambi i gruppi di trattamento (endovascolare e terapia medica) trattati con trombolisi endovenosa e con dose ridotta di rt r-TPA (0.6 mg/kg).

Sintesi 9.37 (nuova 2020)

I dati disponibili in letteratura evidenziano che in pazienti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria di circolo anteriore e **disabilità pre-esistente lieve-moderata (mRS 2-3), il trattamento endovascolare entro 6 ore** dall'esordio dei sintomi **associato al miglior trattamento medico**, che include la **trombolisi e.v.**, in caso di punteggio NIHSS ≥ 6 ed in assenza di evidenze di ampio core ischemico (ASPECTS ≥ 6), **consente il ritorno allo stato funzionale pre-ictus in circa il 20% dei casi, tenendo in considerazione fattori rilevanti, tra cui l'aspettativa di vita** legata alla condizione che compromette l'autonomia funzionale e cognitiva prima dell'ictus, **la prognosi in assenza del trattamento, il sostegno sociale e le preferenze dei pazienti e delle famiglie.**

PICO: in pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di M2 entro 6 ore dall'esordio dei sintomi, il trattamento endovascolare associato al miglior trattamento medico (MTM) rispetto al solo MTM, migliora l'esito clinico?

Raccomandazione 9.36 (nuova 2020)

Il trattamento endovascolare associato al miglior trattamento medico, che include la trombolisi e.v. quando indicata, è indicato entro 6 ore dall'esordio dei sintomi, in pazienti con occlusione di M2 (in particolare M2 prossimale o M2 dominante), con punteggio mRS pre-ictus < 2, punteggio NIHSS ≥ 6 , età ≥ 18 anni ed in assenza di ampia lesione ischemica (ASPECTS ≥ 6).

Forza raccomandazione: Debole a favore \uparrow

Qualità Evidenza: bassa $\oplus\oplus$

PICO: in pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di arteria vertebrale, basilare o cerebrale posteriore tratto P1, il trattamento endovascolare entro 6 ore dall'esordio dei sintomi associato al miglior trattamento medico (MTM) rispetto al solo MTM, migliora l'esito clinico?

Raccomandazione 9.37 (nuova 2020)

In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di arteria vertebrale, basilare o cerebrale posteriore tratto P1, il Gruppo di lavoro suggerisce il trattamento endovascolare entro 6 ore dall'esordio dei sintomi, associato al miglior trattamento medico, che include la trombolisi e.v. quando indicata.

Forza raccomandazione: GPP

Qualità Evidenza: -

Endovascular treatment versus standard medical treatment for vertebrobasilar artery occlusion (BEST): an open-label, randomised controlled trial

Lancet Neurol 2020; 19: 115–22

Endovascular treatment versus standard medical treatment for vertebrobasilar artery occlusion (BEST): an open-label, randomised controlled trial

N Engl J Med 2021;384:1910-20

Le indicazioni per il trattamento endovascolare nel circolo posteriore rimangono al momento incerte, nonostante la recente conclusione di due RCT:

- **BEST** (occlusione della arteria basilare entro 8 ore dalla presunta occlusione)

interrotto prematuramente a causa di un eccesso di violazioni di protocollo da crossover.

- **BASICS** (occlusione della arteria basilare entro 6 ore dalla presunta occlusione)

ridimensionato per ricalcolo del campione.

Fallimento nel dimostrare un beneficio del trattamento endovascolare rispetto al gruppo terapia medica.



8th European Stroke Organisation Conference

4-6 May 2022
Lyon, France

Endovascular Treatment for Acute Basilar Artery Occlusion - A Multi-centre Randomised Controlled Trial (ATTENTION)

Trial cinese: beneficio della trombectomia in pazienti con ictus ischemico acuto da occlusione dell'arteria basilare entro 12 ore dall'esordio dei sintomi, ma soltanto il 1/3 di entrambi i gruppi di trattamento (endovascolare e terapia medica) trattati con trombolisi endovenosa.

NNT = 4



8th European Stroke Organisation Conference

4-6 May 2022
Lyon, France

Basilar Artery Occlusion CHinese Endovascular Trial (BAOCHE)

Trial cinese: beneficio della trombectomia in pazienti con ictus ischemico acuto da occlusione dell'arteria basilare entro 6-24 ore dall'ultima volta in cui sono stati visti/sentiti in benessere con evidenza di infarto di piccole/medie dimensioni.

NNT = 4.5

PICO: in pazienti adulti con ictus ischemico acuto da lesione tandem di circolo anteriore (steno/occlusione di arteria carotide interna extra-cranica dissecativa o aterotrombotica e occlusione di carotide interna intracranica o di arteria cerebrale media omolaterali) entro 6 ore dall'esordio dei sintomi, il trattamento endovascolare associato al miglior trattamento medico (MTM) rispetto al solo MTM, migliora l'esito clinico?

Raccomandazione 9.42 (nuova 2020)

In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da steno-occlusione tandem del circolo anteriore (steno-occlusione di arteria carotide interna extra-cranica dissecativa o aterotrombotica e occlusione di arteria carotide interna intracranica o di arteria cerebrale media omolaterali) **è indicato il trattamento endovascolare entro 6 ore** dall'esordio dei sintomi, **associato al miglior trattamento medico**, che include la trombolisi e.v. quando indicata.

Forza raccomandazione: debole a favore ↑

Qualità Evidenza: bassa ⊕⊕

PICO: in pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria di circolo anteriore fra 6 e 24 ore dall'ultima volta in cui sono stati visti/sentiti in benessere, il trattamento endovascolare associato al miglior trattamento medico (MTM) rispetto al solo MTM, migliora l'esito clinico?

Raccomandazione 9.38 (nuova 2020)

In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria di circolo anteriore (**arteria carotide interna intracranica e/o arteria cerebrale media tratto M1**) fra 6 e 24 ore dall'ultima volta in cui sono stati visti/sentiti in benessere, **è raccomandato il trattamento endovascolare associato al miglior trattamento medico**, rispetto al solo MTM, **secondo i criteri dei trial DAWN e DEFUSE 3.**

Forza raccomandazione: Forte a Favore ↑↑

Qualità Evidenza: moderata ⊕⊕⊕

Sintesi 9.40 (nuova 2020)

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

DEFUSE-3: RM DW/PW o TCP

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

DAWN: RM DW o TCP (solo core infartuale)

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

Ulteriori Raccomandazioni TIV

9.35 Attivazione immediata della sala angiografica

9.43 Terapia anticoagulante orale con farmaci aVK ed INR ≤ 1.7

9.44 Raggiungimento di un grado completo di ricanalizzazione il più rapidamente possibile

9.45 Trattamento endovascolare con stentriever

9.46 Tromboaspirazione con tecnica ADAPT

9.47 Stentriever associato l'uso di un catetere portante con pallone

9.48 Sedazione cosciente (Trial AMETIS, ESOC 2022)

9.49 Assistenza anestesiológica (se possibile neuroanestesiológica e equipe dedicata)

9.50 Anestesia generale per occlusione di grossa arteria del circolo posteriore

9.51 Decisione rapida sul tipo di anestesia

9.52 Utilizzo di scale pre-ospedaliere

9.53 Modello "mothership" vs modello "drip&ship",

9.54 Procedura al di fuori di centri di 2° Livello

9.55 Mediane procedurali

9.56 Tempo door-in-door-out

9.29 Documentata una emorragia intracerebrale sintomatica (sICH) in corso di trattamento

9.57 Uso della TC cerebrale senza m.d.c. per identificare i segni precoci di infarto

Ulteriori Sintesi TEV

9.36 Occlusione A1	9.48 Concomitante: ESA, insufficienza epatica, cirrosi, ipertensione portale (varici esofagee), epatite attiva, pancreatite acuta, pericardite acuta, retinopatia emorragica, patologie con rischio emorragico per comorbidità, recente massaggio cardiaco esterno traumatico (<10gg), parto, puntura di vaso sanguigno non comprimibile (es. vena succlavia o giugulare); malattia ulcerosa del tratto gastroenterico (<3 mesi)
9.38 Arteria basilare > 6 ore dall'esordio dei sintomi	9.49 Tromboaspirazione da sola 9.50 Tromboaspirazione su vasi distali
9.39 Trombolisi i.a. in occlusione rami distali	9.51 Rilascio di stent intra-cranici
9.42 Chirurgia maggiore extra-cranica < 30 giorni	9.52 Controllo PA sia in AG che in SC
9.43 Trauma maggiore extra-cranico recente 9.44 Terapia anticoagulante orale con DOAC	9.53 Modello sulla base dell'organizzazione locale e dalle caratteristiche del paziente
9.45 Terapia con EBPM o eparina sodica	9.54 Modello interventista mobile vs modello drip-and-ship 9.55 Mobile stroke unit
9.46 Eparina sodica durante TEV	9.56 Registrazione dati nel REI
9.47 Concomitante: neoplasia maligna, ematoma subdurale, piastrinopenia, endocardite, gravidanza, parto e post- partum; pregressa emorragia cerebrale intraparenchimale	9.57 Costo-efficacia dei trattamenti 9.58 Costo-efficacia aspirazione vs stentriever

Grazie