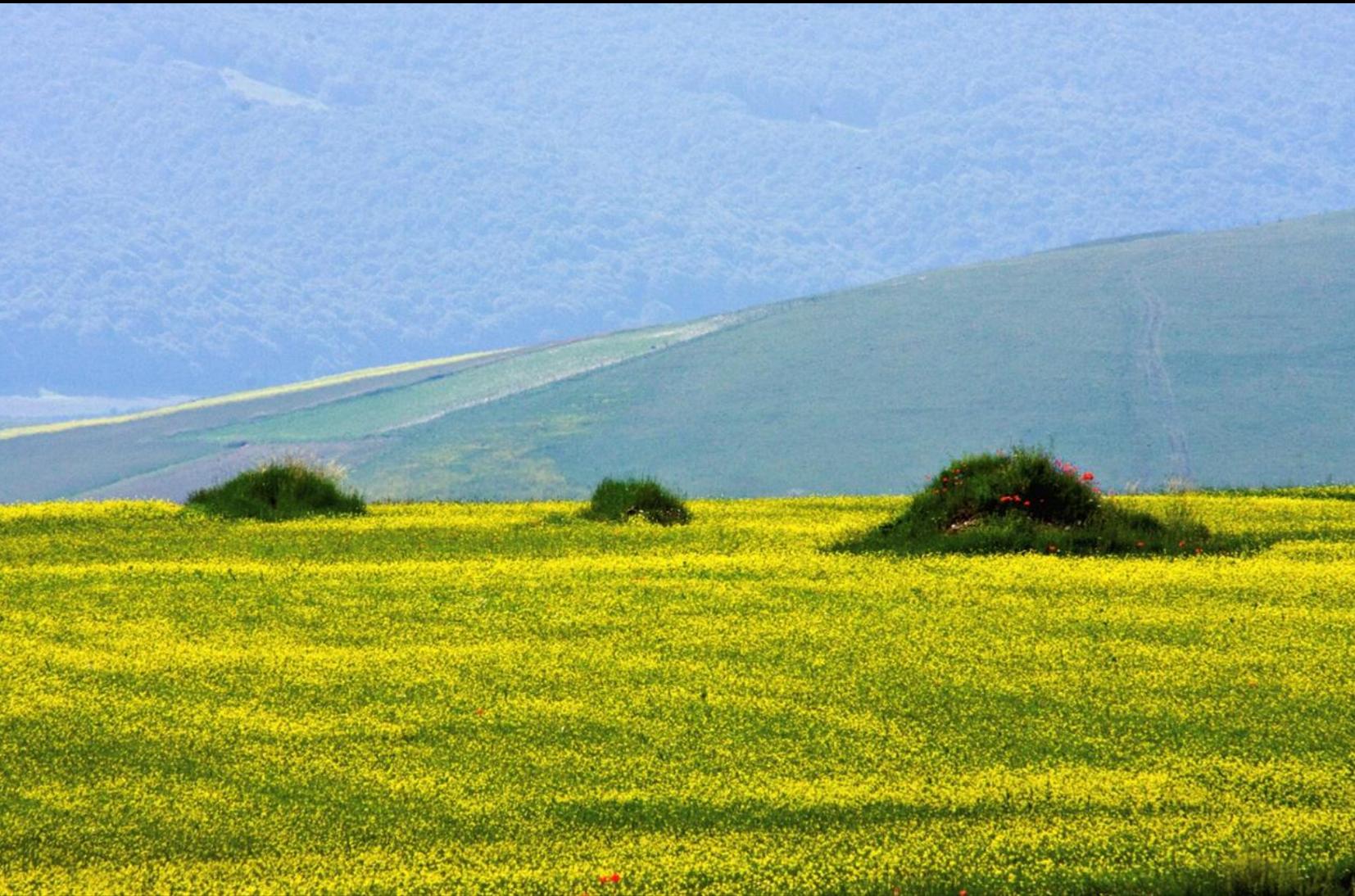




R
O
B
E
R
T
O

G
O
B
B
A
T
O

E
M
A
N
U
E
L
E
D
U
C
A



TROMBOLISI SISTEMICA: UPDATE

*La strada lunga e tortuosa che conduce alla tua porta
non scomparirà mai: quella strada l'avevo già vista, prima.*

Gazzetta n. 190 del 18 agosto 2003

MINISTERO DELLA SALUTE

DECRETO 24 luglio 2003

Modificazione dell'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità
medicinale per uso umano «Actilyse». (Decreto AIC/UPC/809/2003).



THE LONG AND WINDING ROAD...TO R-TPA

THE BEATLES
THE LONG AND WINDING ROAD



STOP
DEFICIT LIEVE

PREGRESSO IMA

STOP
PREGRESSA EMORRAGIA

DIABETE

STOP
ESORDIO > 3h

NEOPLASIA

STOP
DEFICIT MOLTO GRAVE

EPATOPATIA

STOP
CRISI EPILETTICA ALL'ESORDIO

TROMBOLISI ENDOVENOSA

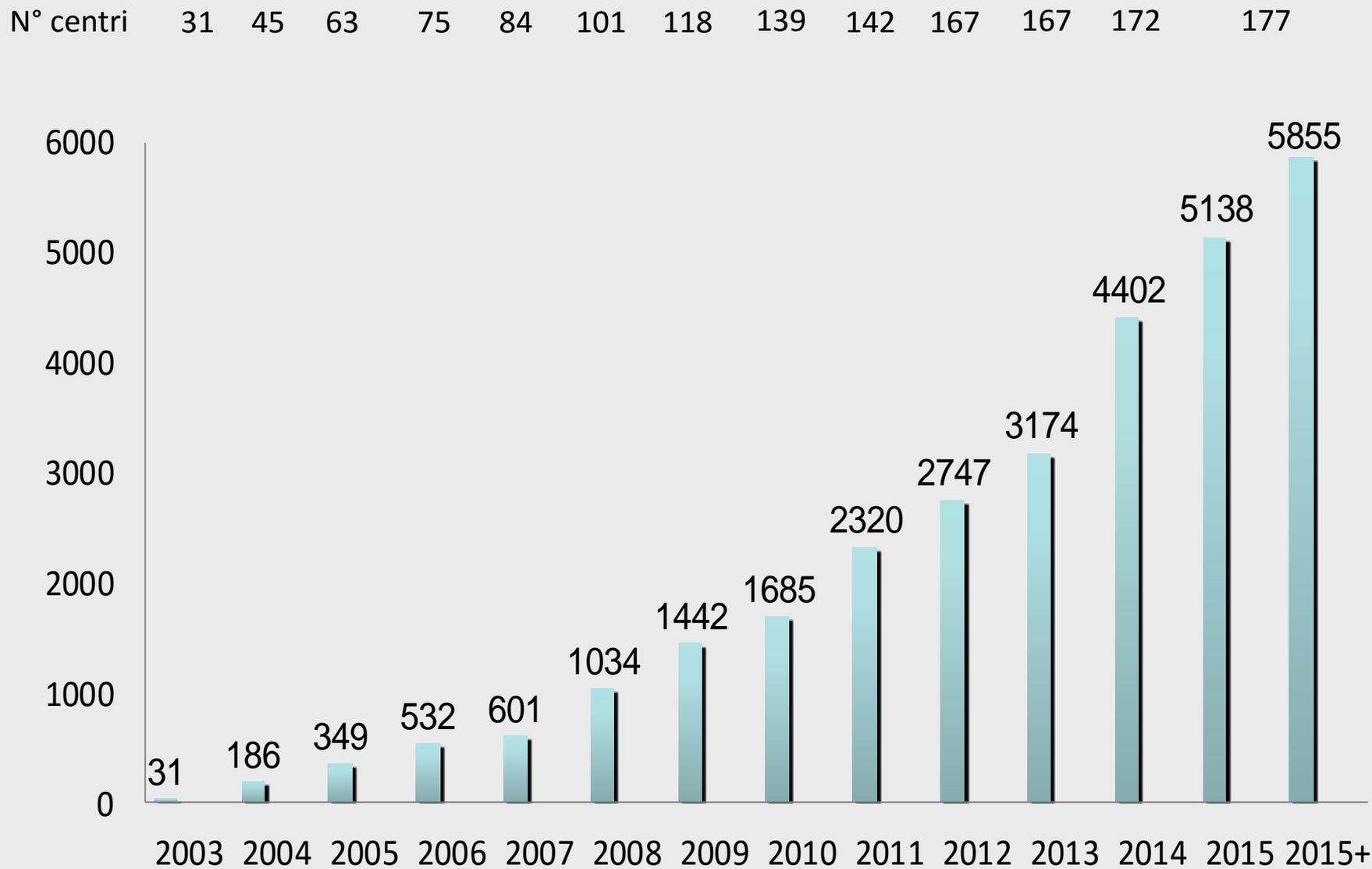
CRITERI DI INCLUSIONE

- Pazienti di ambo i sessi di età ≥ 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

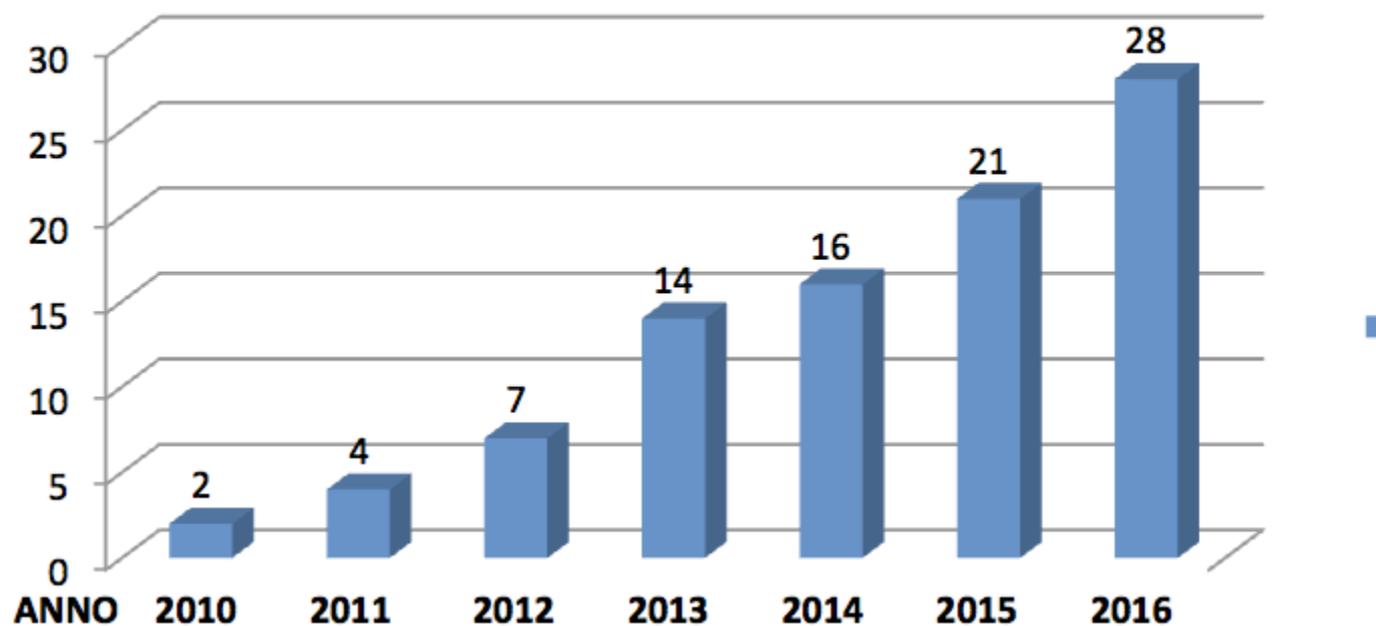
CONTROINDICAZIONI ASSOLUTE PER PAZIENTE ELEGGIBILE ALLA TROMBOLISI

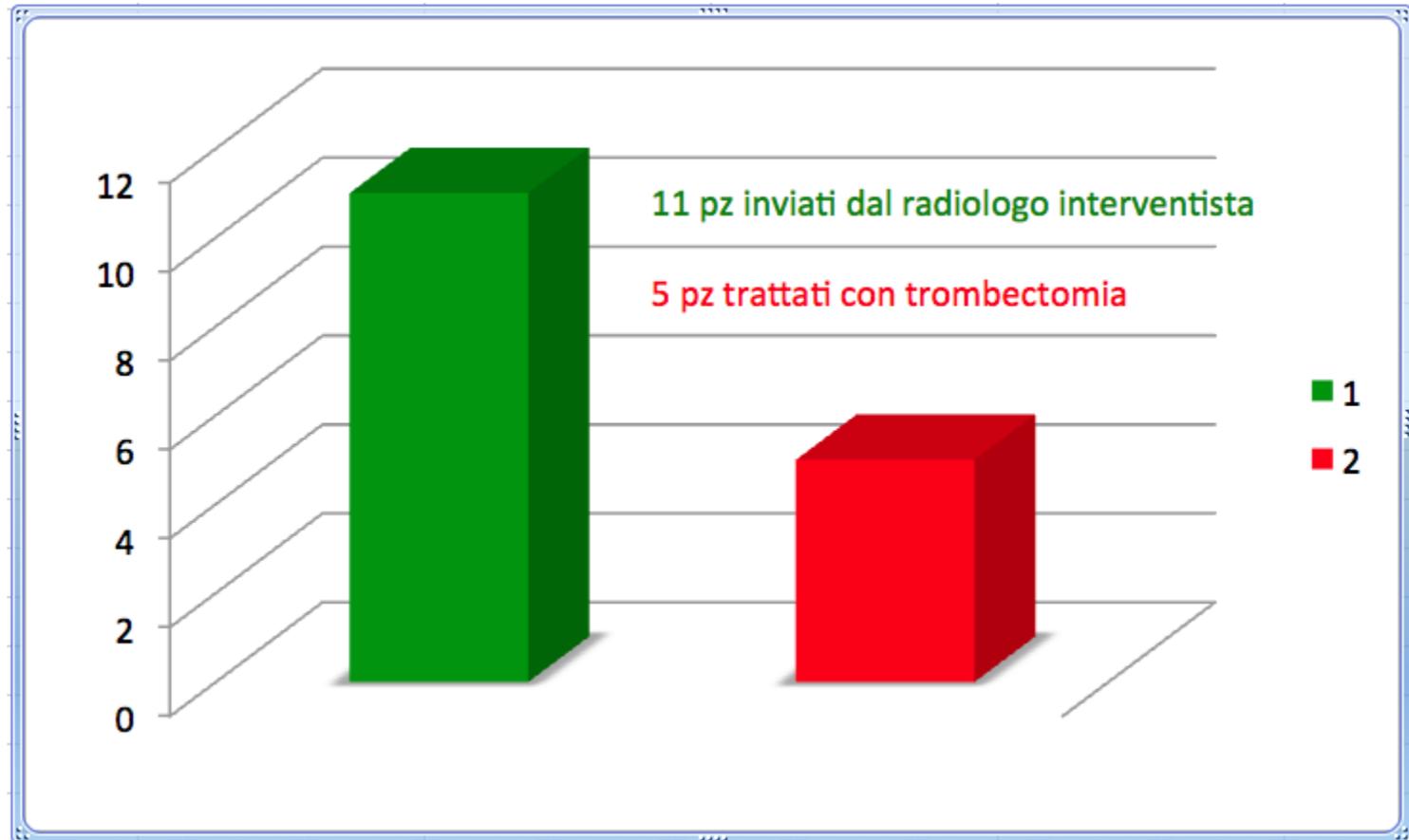
- Emorragia intracranica alla TAC cerebrale
- Sospetto clinico di ESA, anche se TAC normale
- Somministrazione di eparina endovena nelle precedenti 48 ore e aPTT eccedente limite normale superiore del laboratorio
- Conta piastrinica < 100.000/mm³
- Diatesi emorragica nota
- Sanguinamento grave in atto 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)

Progressione centri attivati/pz. trattati



Fibrinolisi i.v. STROKE UNIT S. Benedetto del Tronto





CRITERI DI ESCLUSIONE

Criteria di Esclusione
LLGG AHA/ASA 2013

Raccomandazioni basate sui
criteri degli studi NINDS
1996

controindicazioni assolute / relative

Minime variazioni negli anni

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

Appendix: Comparison of AHA/ASA Acute Stroke Management Guidelines and Previous and New FDA Prescribing Information for Alteplase (Activase) Treatment in Acute Ischemic Stroke

Criterion	AHA/ASA Acute Stroke Management Guideline 2013 ²⁴	Old Alteplase (Activase) PI (Updated 2009)	New Alteplase (Activase) PI (February 2015)
Prior stroke	Exclusion: prior stroke within 3 mo	Contraindication: recent (within 3 mo) previous stroke	Removed entirely
Seizure at onset	Relative exclusion: seizure at onset with postictal neurological impairments	Contraindication: seizure at the onset of stroke	Removed entirely
Bleeding diathesis/OACs	Exclusion: Platelet count <100 000/mm ³ Heparin received within 48 h, resulting in abnormally elevated aPTT Current use of anticoagulant with INR >1.7 or PT >15 s Current use of direct thrombin inhibitors or direct factor Xa inhibitors with elevated sensitive laboratory tests	Contraindication: known bleeding diathesis including but not limited to: Current use of OACs (eg, warfarin sodium), an INR >1.7, or a PT >15 s Administration of heparin within 48 h preceding the onset of stroke with an elevated aPTT at presentation Platelet count <100 000/mm ³ Warning for all indications: patients currently taking OACs	Bleeding diathesis remains a contraindication, but all laboratory values and specific examples removed
ICH	Exclusion: history of previous ICH	Contraindication: history of ICH	Contraindication removed Warning added for recent ICH
BP	Exclusion: Elevated BP (systolic >85 mm Hg or diastolic >10 mm Hg)	Contraindication: uncontrolled hypertension at the time of treatment (eg, >185 mm Hg systolic or >110 mm Hg diastolic)	Contraindication: current severe uncontrolled hypertension remains, specific BP values removed Warning for BP >175/110 mm Hg remains for all alteplase (Activase) indications
Blood glucose	Exclusion: blood glucose <50 mg/dL	Warning: because of the increased risk for misdiagnosis of acute ischemic stroke, special diligence is required in making this diagnosis in patients whose blood glucose values are \approx 50 or >400 mg/dL	Removed entirely
Severe stroke	Not listed	Warning: patients with severe neurological deficit (NIHSS score >22) at presentation; there is an increased risk of ICH in these patients	Removed entirely
Mild stroke	Relative exclusion: only minor or rapidly improving stroke symptoms (clearing spontaneously)	Warning: safety and efficacy in patients with minor neurological deficit or with rapidly improving symptoms have not been evaluated; therefore, treatment of patients with minor neurological deficit or with rapidly improving symptoms is not recommended	Removed entirely
Neuroimaging findings	Exclusion: CT demonstrates multilobar infarction (hypodensity >1/3 cerebral hemisphere)	Warning: Major early infarct sign (substantial edema, mass effect, or midline shift on CT)	Removed entirely
SAH	Exclusion: symptoms suggest SAH	Contraindication: Suspicion of SAH on pretreatment evaluation	Contraindication: subarachnoid hemorrhage
Use in specific populations			
Pregnancy	Relative exclusion	Warning: pregnancy Category C	No change
Nursing mothers	Not listed	Not mentioned	Unknown risk
Children	Inclusion: \geq 18 y of age	Indicated for adults	Pediatric use not established
Elderly	Not listed	Warning for all indications: advanced age (eg, >75 y) may increase risks	Warning added: age >77 y was 1 of several interrelated baseline characteristics associated with an increased risk of ICH; efficacy results suggest a reduced but still favorable clinical outcome
Gastrointestinal or genitourinary bleeding	Warning: gastrointestinal or genitourinary bleeding within the past 21 d	Warning: gastrointestinal or genitourinary bleeding within the past 21 d	Warning: gastrointestinal or genitourinary bleeding

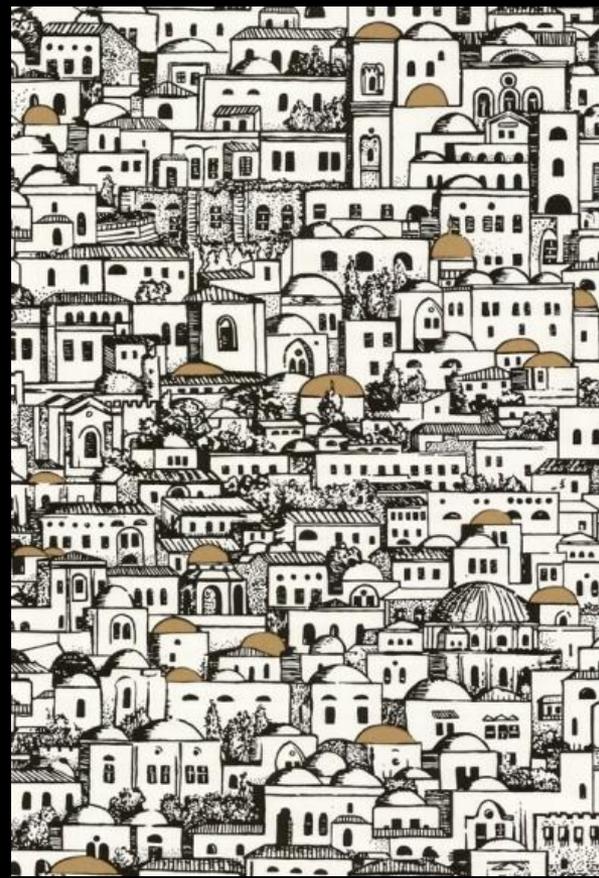
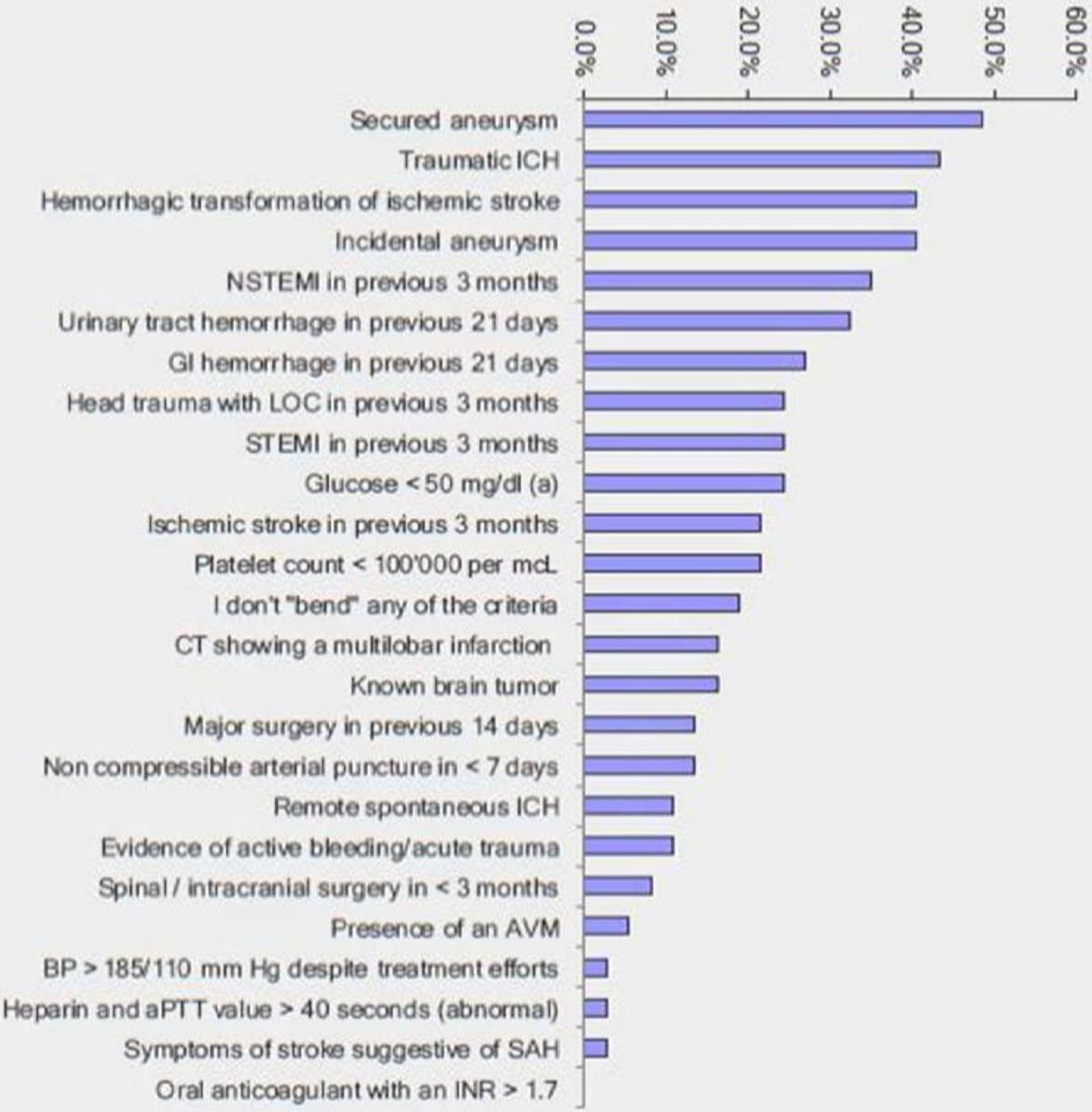
AHA/ASA indicates American Heart Association/American Stroke Association; aPTT, activated partial thromboplastin time; BP, blood pressure; CT, computed tomography; FDA, US Food and Drug Administration; ICH, intracerebral hemorrhage; INR, international normalized ratio; NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale; OAC, oral anticoagulant; PI, prescribing information; PT, prothrombin time; and SAH, subarachnoid hemorrhage.

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
- Pregresso 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)

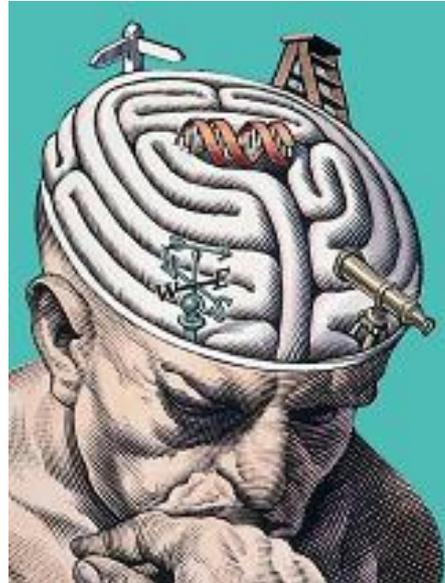
Sondaggio tra medici americani esperti di stroke sulla loro disponibilità a trattare con trombolisi nel setting di ciascun criterio di esclusione



CRITERI DI ESCLUSIONE



Avvertenze Rischi Controindicazioni BUGIARDINO



RACCOMANDAZIONI



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

Danilo Toni^{1*}, Salvatore Mangiafico², Elio Agostoni², Mauro Bergui⁴, Paolo Cerrato³,
Alfonso Ciccone⁶, Stefano Vallone⁷, Andrea Zini⁸, and Domenico Inzitari⁹

Illustration of scores for prediction of functional outcome in the overall ischemic stroke population.

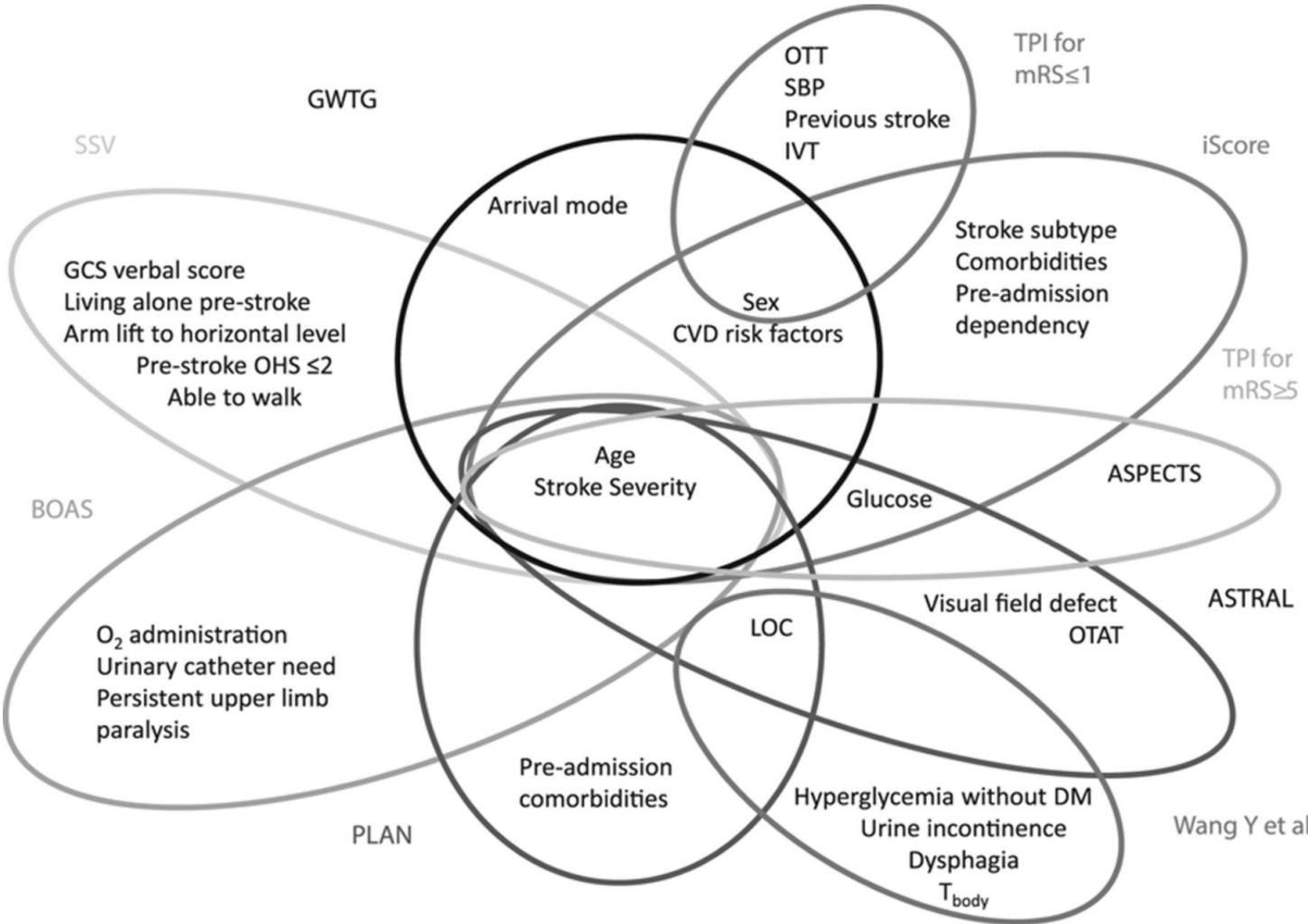


Figure 1. Illustration of scores for prediction of functional outcome in the overall ischemic stroke population. Please note that (A) age and stroke severity are the only variables in the score by Weimar et al., and (B) PLAN and iScore share a common variable: comorbidities. ASPECTS indicates Alberta Stroke Program Early CT Score; ASTRAL, age, severity of stroke measured by admission NIH Stroke Scale score, stroke onset to admission time, range of visual fields, acute glucose, and level of consciousness; BOAS, Bologna Outcome Algorithm for Stroke; CVD, cerebrovascular disease; DM, diabetes mellitus; GCS, Glasgow Coma Scale; GWTG, Get With The Guidelines; IVT, intravenous thrombolysis; LOC, level of consciousness; mRS, modified Rankin Scale; OTAT, onset-to-admission time; OTT, onset-to-treatment time; PLAN, preadmission comorbidities, level of consciousness, age, neurologic deficit; SBP, systolic blood pressure; SSV, six simple variables; Tbody, body temperature; and TPI, Stroke-Thrombolytic Predictive Instrument.

George Ntaios et al. *Stroke*. 2015;46:899-908

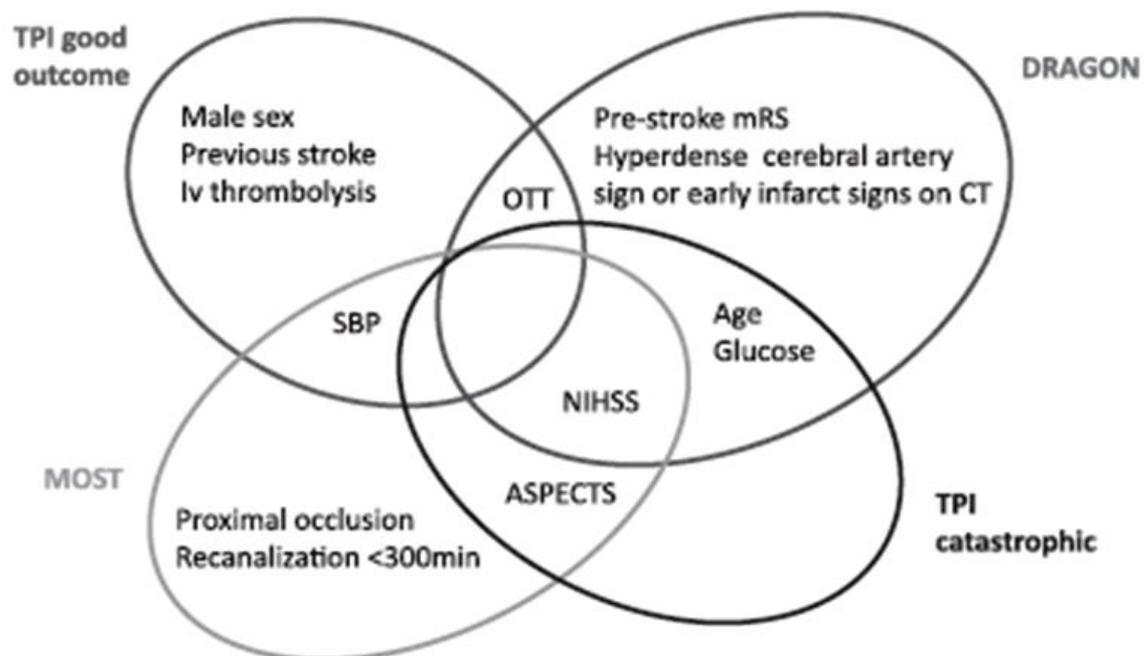


Figure 2. Illustration of prediction scores in patients with ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis: functional outcome. ASPECTS indicates Alberta Stroke Program Early CT Score; DRAGON, (hyper)dense middle cerebral artery sign or early infarct signs on admission computed tomography (CT) head scan, prestroke modified Rankin Scale score 1, age, glucose level on admission, onset-to-treatment time, and NIHSS score; IV, intravenous; MOST, Multimodal Outcome Score for Stroke Thrombolysis; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; OTT, onset-to-treatment time; SBP, systolic blood pressure; and TPI, Stroke-Thrombolytic Predictive Instrument.

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 2. Definition of Classes and Levels of Evidence Used in AHA/ASA Recommendations

Class I	Conditions for which there is evidence for and/or general agreement that the procedure or treatment is useful and effective
Class II	Conditions for which there is conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of a procedure or treatment
Class IIa	The weight of evidence or opinion is in favor of the procedure or treatment
Class IIb	Usefulness/efficacy is less well established by evidence or opinion
Class III	Conditions for which there is evidence and/or general agreement that the procedure or treatment is not useful/effective and in some cases may be harmful
Therapeutic recommendations	
Level of Evidence A	Data derived from multiple randomized, clinical trials or meta-analyses
Level of Evidence B	Data derived from a single randomized trial or nonrandomized studies
Level of Evidence C	Consensus opinion of experts, case studies, or standard of care
Diagnostic recommendations	
Level of Evidence A	Data derived from multiple prospective cohort studies using a reference standard applied by a masked evaluator
Level of Evidence B	Data derived from a single grade A study, ≥1 case-control studies, or studies using a reference standard applied by an unmasked evaluator
Level of Evidence C	Consensus opinion of experts

AHA/ASA Indicates American Heart Association/American Stroke Association.

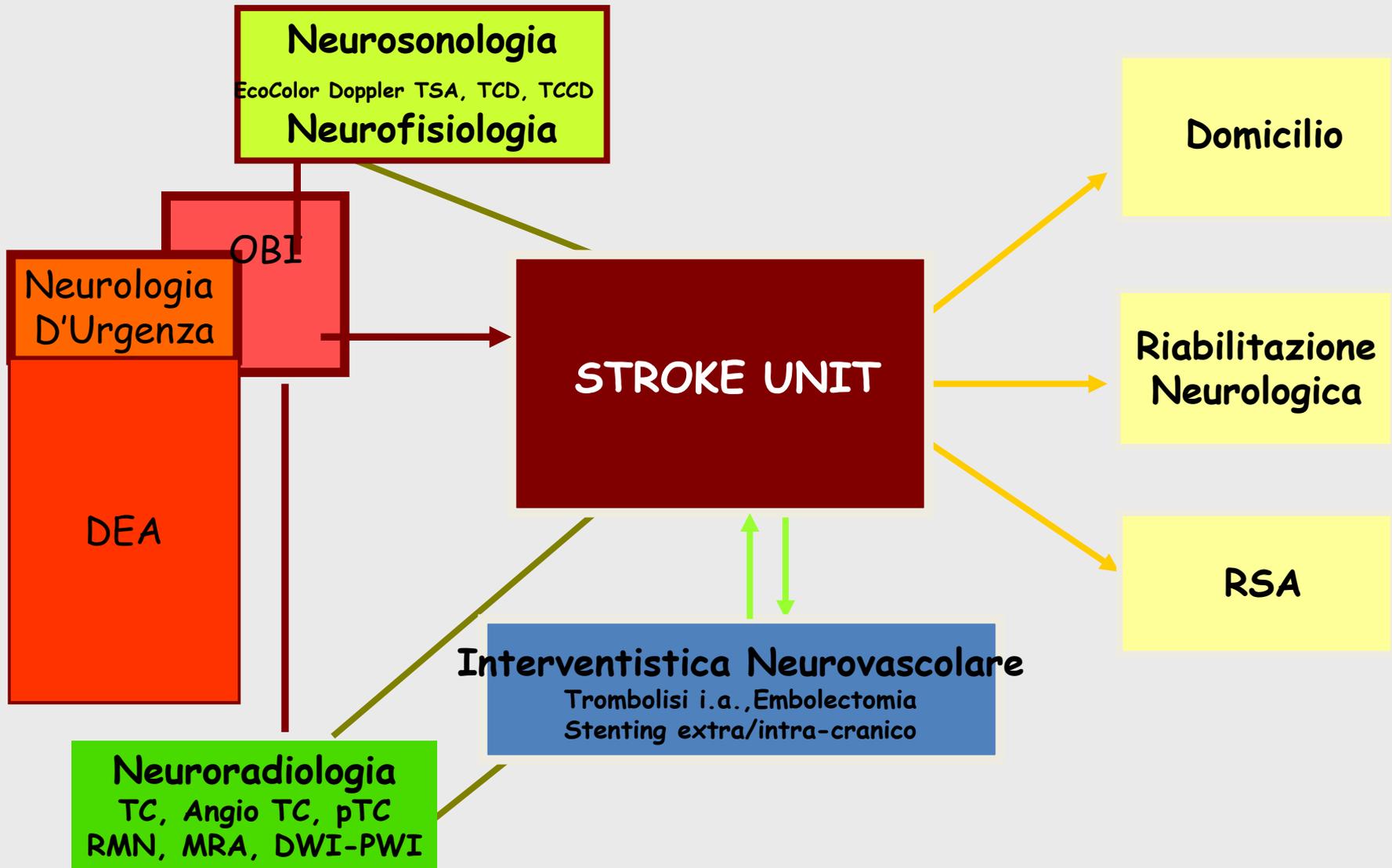
Table 1. Applying Classification of Recommendations and Level of Evidence

		SIZE OF TREATMENT EFFECT				
		CLASS I <i>Benefit >>> Risk</i> Procedure/Treatment SHOULD be performed/ administered	CLASS IIa <i>Benefit >> Risk</i> Additional studies with <i>focused objectives needed</i> IT IS REASONABLE to perform procedure/administer treatment	CLASS IIb <i>Benefit ≥ Risk</i> Additional studies with <i>broad objectives needed; additional registry data would be helpful</i> Procedure/Treatment MAY BE CONSIDERED	CLASS III <i>No Benefit or CLASS III Harm</i> Procedure/ Treatment	
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"> Recommendation that procedure or treatment is useful/effective Sufficient evidence from multiple randomized trials or meta-analyses 	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation in favor of treatment or procedure being useful/effective Some conflicting evidence from multiple randomized trials or meta-analyses 	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation's usefulness/efficacy less well established Greater conflicting evidence from multiple randomized trials or meta-analyses 	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation that procedure or treatment is not useful/effective and may be harmful Sufficient evidence from multiple randomized trials or meta-analyses 	
	LEVEL B Limited populations evaluated* Data derived from a single randomized trial or nonrandomized studies	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation that procedure or treatment is useful/effective Evidence from single randomized trial or nonrandomized studies 	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation in favor of treatment or procedure being useful/effective Some conflicting evidence from single randomized trial or nonrandomized studies 	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation's usefulness/efficacy less well established Greater conflicting evidence from single randomized trial or nonrandomized studies 	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation that procedure or treatment is not useful/effective and may be harmful Evidence from single randomized trial or nonrandomized studies 	
	LEVEL C Very limited populations evaluated* Only consensus opinion of experts, case studies, or standard of care	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation that procedure or treatment is useful/effective Only expert opinion, case studies, or standard of care 	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation in favor of treatment or procedure being useful/effective Only diverging expert opinion, case studies, or standard of care 	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation's usefulness/efficacy less well established Only diverging expert opinion, case studies, or standard of care 	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation that procedure or treatment is not useful/effective and may be harmful Only expert opinion, case studies, or standard of care 	
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 is not useful/beneficial/effective	COR III: Harm potentially harmful causes harm associated with excess morbidity/mortality should not be performed/administered/other
Comparative effectiveness phrases ¹		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			

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

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 α and β	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 α and β	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 α and β	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 α and β	
2+ Well conducted case-control or cohort studies with small CIs and/or small α and β	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 α and β	
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 α and/or β	GPP: recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group, without research evidence



Integrated stroke service - components

TEMPO DALL'ONSET



NIH-recommended Emergency Department response times

The “golden hour” for evaluating and treating acute stroke

door-to-needle ≤ 60 min



Suspected stroke patient arrives at ED



≤ 10 min

Initial MD evaluation (including patient history, lab work initiation, and NIH Stroke Scale assessment)



≤ 15 min

Stroke team notified (including neurologic expertise)



≤ 25 min

CT scan initiated



≤ 45 min

CT & labs interpreted

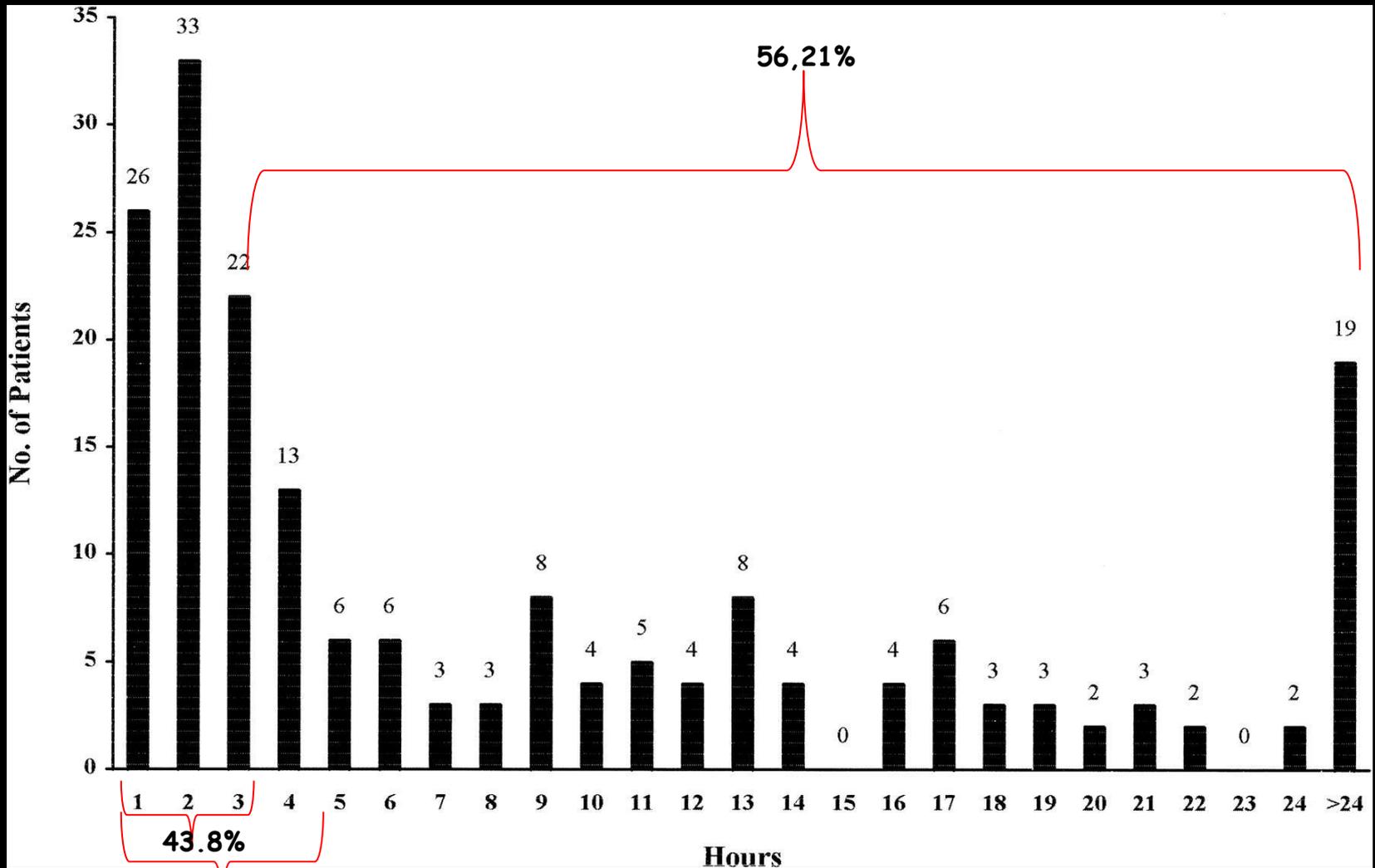


≤ 60 min

Activase® (Alteplase, t-PA) given if patient is eligible

Reference: NINDS/NIH Web site: stroke proceedings.

Distribuzione dei pazienti per ritardo d'arrivo in ospedale



Variables Associated With Hospital Arrival Time After Stroke

ICTUS: COS'E'?

Ci tratta di una disturbo della circolazione sanguigna che si manifesta improvvisamente.

ICTUS

"Il tempo è cervello" agire subito, agire PRESTO

I sintomi tipici dell'ICTUS cerebrale
La caratteristica principale dell'ICTUS è la sua comparsa improvvisa, e solitamente senza dolore. Spesso si manifesta con un'alterazione improvvisa di una delle seguenti funzioni:
I sintomi tipici sono:
la comparsa improvvisa di una mancanza di forza, o formicolio o mancanza di sensibilità ad un braccio o ad una gamba, ma anche ad uno solo di questi. Possibile poi che vi sia difficoltà nel parlare o difficoltà nel vedere da un lato.

Cosa fare in caso di ICTUS?
Si deve chiamare subito il 118 e dire in modo chiaro che cosa succede.
Non si deve perdere la calma, ma è utilissimo radunare tutta la documentazione riguardante il ricovero, le visite, che il Parivie ha fatto e la medicina che prende.

Le Stroke Unit
Farsi portare in Pronto Soccorso, possibilmente in un ospedale con un'Unità specializzata nella cura dell'ICTUS (Stroke Unit).
Non si deve perdere tempo, poiché esiste una terapia per l'ischemia cerebrale che si può eseguire solo nelle prime 3 ore, dall'inizio del deficit e che può riaprire l'arteria del cervello chiusa o salvare una parte del tessuto cerebrale colpito.
Tutti gli Ictus dovrebbero essere ricoverati in strutture dedicate.
Le Stroke Unit sono in grado di ridurre la mortalità e l'invalidità causate dalla malattia.

Progetto PRESTO:
Istruzioni per l'intervento RAPIDO sull'ICTUS cerebrale.

Informazioni per la conoscenza della prevenzione e l'intervento rapido sull'ICTUS cerebrale.

INFORMAZIONE

Ictus cerebrale

Che cos'è?
E' un improvviso danno di alcune cellule nervose del cervello provocato da:

- Ischemia (ostruzione di un'arteria) - Trombosi - Embolia
- Emorragia (rottura di un'arteria)

Cosa succede?
Mi accorgo di avere un ictus perché improvvisamente:

- non muovo più un braccio o una gamba
- mi si stacca la bocca
- non sento più il tatto in un braccio o a una gamba

Cosa devo fare?
- chiama subito il 118
- fatti portare in pronto soccorso

E' una malattia frequente?
In Italia ogni anno si verificano circa 130.000 nuovi casi. Nella scala...



SOS AIT

L'AIT en pratique

APPELEZ LE 0 800 888 AIT

N° Vert 0 800 888 248

24 heures/24

Exclusivement réservé au corps médical



ICTUS

RICONOSCI I SINTOMI E CHIAMA IL 118



reagire rapidamente
può salvare una vita e/o
impedire una grave disabilità

TEMPO DALL'ONSET

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.
3. 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 eligibilità 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 DALL'ONSET



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



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).



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

TEMPO DALL'ONSET

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*).



GRAVITÀ ICTUS

GRAVITÀ ICTUS

LLGG AHA/ASA 2013

Raccomandano come eleggibili 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

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 Evidenza C).

GRAVITÀ ICTUS

RCT, REGISTRI STUDI

- IST 3: buon outcome
- 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

GRAVITÀ ICTUS

- **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.

International J Stroke

Guidelines

D. Toni et al.

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

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

Danilo Toni, MD, PhD

Nils Wahlgren, MD, PhD

Niaz Ahmed, MD, PhD

Correspondence to

Dr. Mazya:

michael.mazya@karolinska.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)

$p < 0.001$). 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

A landscape photograph showing a village built on a hillside. The foreground is a field of purple flowers. The sky is blue with white clouds. The text "ICTUS IN RAPIDO MIGLIORAMENTO" is written in white, underlined, capital letters at the bottom of the image.

ICTUS IN RAPIDO MIGLIORAMENTO

ICTUS IN RAPIDO MIGLIORAMENTO

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)

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)**

Spread

**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**

ICTUS IN RAPIDO MIGLIORAMENTO

TASK FORCE CONSENSUS: DEFINITION AND CLINICAL CONTEXT OF RAPIDLY IMPROVING STROKE SYMPTOMS AS AN EXCLUSION CRITERION FOR INTRAVENOUS ALTEPLASE

I seguenti sintomi possono essere considerati disabilitanti:

- *Emianopsia completa (≥ 2 su NIHSS item 3) o afasia severa (≥ 2 su NIHSS item 9) o estinzione visiva o sensoriale (≥ 1 su NIHSS item 11)*
 - *Ogni ipostenia limitante lo sforzo sostenuto contro gravità (≥ 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.*

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

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

A scenic view of the Capo Trombolisi Lighthouse, a white tower with a red roof, situated on a cliffside overlooking the sea. The lighthouse is surrounded by a paved walkway and a small pavilion. The cliffside is covered in green vegetation and reddish-brown soil. The sea is a deep blue, and the sky is clear.

TROMBOLISI ED USO DI
ANTICOAGULANTI

TROMBOLISI ED USO DI ANTICOAGULANTI (TAO)

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

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 ≤ 1.7**
- (3) NIHSS score >25
- (4) pazienti con storia di stroke e diabete mellito.
(Classe IIb; Liv C)



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



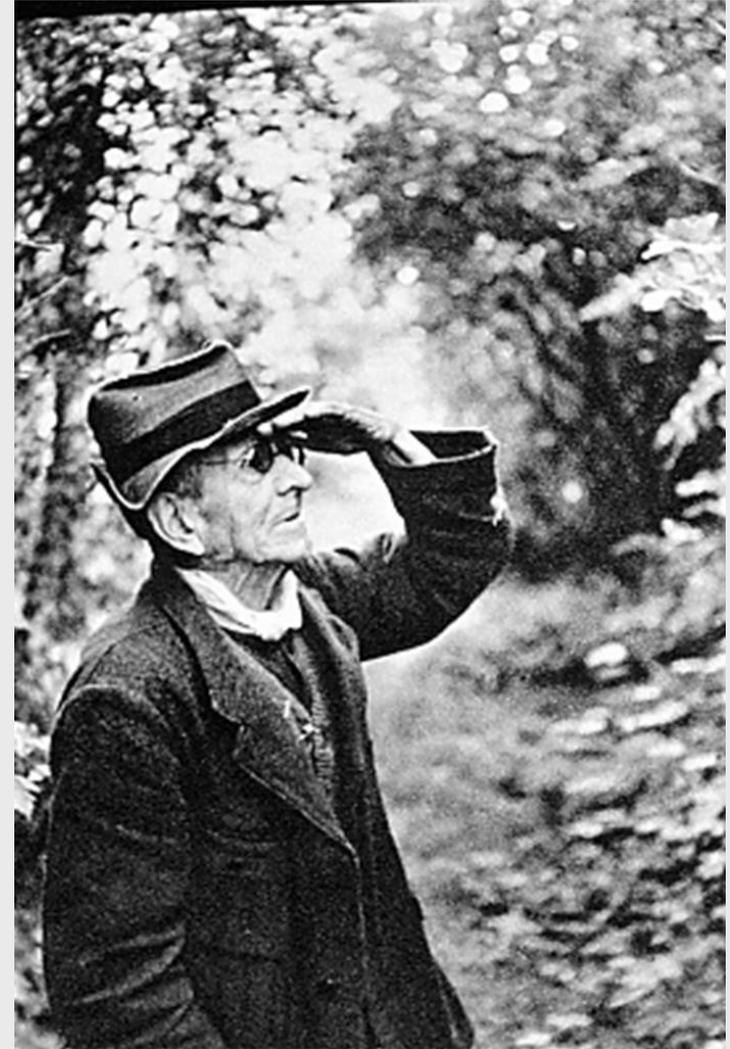
Il trattamento con r-tPA e.v. entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi è indicato in pazienti in terapia anticoagulante orale con farmaci aVK ed INR ≤ 1.7 .
Grado D

TROMBOLISI ED USO DI ANTICOAGULANTI (NAO)

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.



TROMBOLISI ED USO DI ANTICOAGULANTI (NAO)

Pazienti in NAO

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

sICH 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.

Opportuno informare il paziente in terapia con antiplastrinici della possibilità di un aumentato rischio di sanguinamento.

RECENTE STROKE

Recente stroke criterio di esclusione per trombolisi sistemica

LLGG AHA/ASA 2013

LLGG Europee (e licenza)

LLGG Canadesi (e licenza)



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**

Ipertensione severa



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



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)



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



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

ANEURISMI NON ROTTI

RACCOMANDAZIONI AHA/ASA Scientific Statement

In pazienti con stroke e aneurisma non rotto (<10 mm) la trombolisi è ragionevole e, probabilmente, raccomandata (*Class Ia; 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*).

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.

International J Stroke

Guidelines

D. Toni et al.

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

GRAVIDANZA E PARTO

- 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
- 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.**

STORIA DI EMORRAGIA CEREBRALE

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, **ma non va usato come criterio di selezione.**

Il rischio di sanguinamento intracranico è correlato al volume della lesione encefalomalacica della precedente emorragia nell'eventualità che lo stroke ischemico occorso riguardi lo stesso territorio vascolare.
(BRASIL Bleeding Risk Analysis in Stroke Imaging Before Trombolysis)

RACCOMANDAZIONI AHA/ASA Scientific Statement

Altaplaste e.v. non incrementa il rischio di emorragia cerebrale in pazienti con microsanguinamenti, potrebbe quindi essere ragionevolmente somministrato (Classe II a; livello evidenza B).

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

NEOPLASIE

LLGG AHA/ASA

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

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

RACCOMANDAZIONI AHA/ASA Scientific Statement

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

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

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..

J Stroke Cerebrovasc Dis. 2014;23:361-366.

STROKE E GLICEMIA

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



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 pazienti 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 Iib; livello evidenza C).

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

ICTUS E DIABETE



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)

Non considerata
controindicazione specifica

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 IIa Livello evidenza B



EPILESSIA ALL'ESORDIO



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 pazienti con epilessia all'esordio se i dati depongono per sintomatologia da stroke acuto piuttosto che per fenomeni post-ictali (classe Iia; livello evidenza C)

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)

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

DISSECAZIONE ARCO AORTICO O ARTERIE INTRA ED EXTRACRANICHE

RACCOMANDAZIONI AHA/ASA Scientific Statement

Dissecazione arco aortico o arterie intra ed extracraniche
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)

DISSECAZIONE 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**

International J Stroke

Guidelines

D. Toni et al.

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

SEGNI PRECOCI TC ESTESI ED ALTRI MARKER TC

Data	Capitolo	Area
31/03/2015	Sintesi 10.1	Ictus Acuto

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

Trombolisi in età Pediatrica (1 mese - 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

RACCOMANDAZIONI AHA/ASA **Scientific Statement**

**L'efficacia ed i rischi della trombolisi nella popolazione pediatrica ed adolescente non sono ben stabiliti.
(Classe IIb; Liv B).**

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 ^{69,72} 1.2/100 000 per year ^{70,71}	Higher, doubles for each decade after 55 y of age ^{35,74} <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, ²⁴ United Kingdom, ⁷⁵ CHEST ⁷⁶ : not recommended ESO ⁷⁷ : Class III, Level of Evidence C	AHA, ²⁴ ESO, ⁷⁷ CHEST, ⁷⁶ Japanese ⁷⁸ : 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.



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

ALTRE SITUAZIONI

- Uso di anticoagulanti (EBPM)
- Malformazione Vascolare Intracranica
- Intervento chirurgico maggiore negli ultimi 14 giorni
- Trauma maggiore e trauma cranico
- Puntura di vaso arterioso non comprimibile
- Sanguinamento in corso o storia di sanguinamento genito - urinario o gastrointestinale
- Chirurgia intracranica o spinale
- Endocardite infettiva
- Trombo cuore sinistro
- Pericardite
- IMA recente
- Massa intracardiaca
- Emorragia subaracnoidea
- Retinopatia diabetica emorragica
- **Importanti comorbilità**
- **Disabilità preesistenti**
- **Demenza**
- Puntura lombare
- Estensione della finestra temporale

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 trombosi, ma non è raccomandato nella routine clinica. (Classe III, Liv C).



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

GRADO A



Sintesi 9.26

Lo studio clinico ENCHANTED pubblicato a maggio 2016 sul NEJM, ha confrontato la dose bassa di r-tPA (0,6 mg/kg) con la dose standard (0,9 mg/kg), arruolando 3310 pazienti candidati alla fibrinolisi e.v. entro 4.5 ore dall'esordio dell'ictus ischemico. Il 63% dei pazienti era di etnia asiatica. La dose bassa di r-tPA non ha raggiunto la non inferiorità rispetto alla dose standard per quanto riguarda l'outcome primario di morte e disabilità a 90 giorni, valutato con la scala Rankin (0-1 vs 2-6). Relativamente agli outcomes secondari, la dose bassa di r-tPA è risultata non inferiore alla dose standard analizzando l'outcome funzionale con l'ordinal shift analysis. Inoltre, gli eventi fatali entro 7 giorni e le emorragie intracerebrali sintomatiche sono risultati meno frequenti, in misura statisticamente significativa, nel gruppo trattato con la dose bassa di r-tPA. La mortalità a 90 giorni non è risultata differente nei due gruppi di trattamento. Non ci sono sostanziali differenze nei risultati in relazione a età, sesso, gruppo etnico, finestra terapeutica, NIHSS al baseline, sottotipo eziologico dell'ictus. In una analisi di sottogruppo prespecificata è stato dimostrato, relativamente all'outcome funzionale (valutato tenendo conto dei vari gradi della scala Rankin), un risultato a favore della bassa dose di r-tPA nel gruppo pretrattato con antiipertensivi rispetto al gruppo dei non trattati con antiaggreganti (p=0.02).



Raccomandazione 9.17 GPP*

Il Gruppo ISO-SPREAD suggerisce la possibilità di ricorrere alla bassa dose di r-tPA (0,6mg/kg e.v., di cui il 15% della dose totale in bolo e il rimanente in infusione in 60 minuti) nei pazienti in trattamento con antiaggreganti piastrinici, in particolare in caso di doppia antiaggregazione.

*Questo Good Practice Point è da considerarsi provvisorio. Al momento di andare in stampa non sono ancora state pubblicate le analisi conclusive dello studio ENCHANTED su coloro che assumevano antiplastrinici prima della trombolisi. Dati preliminari evidenziano che per ogni 1000 pazienti che assumevano antiplastrinici, trattati con la dose bassa di r-tPA, si hanno 44 pazienti in più con outcome favorevole (Rankin 0-1), 50 morti in meno e 23 emorragie sintomatiche in meno. Tali dati hanno portato alla formulazione di una proposta di utilizzo della dose bassa in tutti i pazienti candidati alla trombolisi che siano in trattamento con antiplastrinici. Si rimanda alla consultazione del portale www.iso-spread.it, per un aggiornamento nel breve termine, subito dopo la pubblicazione ufficiale dei dati.



Raccomandazione 9.16
Forte contro

Non è indicata la somministrazione della dose bassa di r-tPA (0,6 mg/kg) nella generalità dei pazienti con ictus ischemico acuto.



- FIBRINOLISI INTRA -
ARTERIOSA
- TRATTAMENTO COMBINATO
(INTRA-ARTERIOSA/INTRA-
VENOSA)
- TROMBECTOMIA
MECCANICA



Mechanical Thrombectomy Trials in Acute Ischemic Stroke

An overview of the new class I evidence supporting intra-arterial treatment for acute ischemic stroke.

BY FRANK J. ATTENELLO, MD, AND WILLIAM J. MACK, MD

ENDOVASCULAR TODAY FEBRUARY 2016 VOL. 15, NO.2

CONCLUSION

The current class I evidence for mechanical thrombectomy is encouraging, providing much-needed data supporting a vital endovascular treatment in a recoverable population. These studies further highlight the ability to select patients based on the size of the penumbra and ischemic core. Treatment and referral centers should embrace these data and continue to increase referrals for endovascular treatments of acute ischemic stroke.

TABLE 1. SUMMARY OF NEW CLASS I STUDIES EVALUATING MECHANICAL THROMBECTOMY IN ACUTE ISCHEMIC STROKE

	MR CLEAN	EXTEND-IA	ESCAPE	SWIFT PRIME	REVASCAT
Release date	January 1, 2015	February 11, 2015	February 11, 2015	June 11, 2015	June 11, 2015
No. of centers	16 (the Netherlands)	10 (Australia/New Zealand)	22 (Canada, United States, South Korea, Ireland, United Kingdom)	39 (primarily United States and Europe)	4 in Spain
No. of patients	502	70	316	196	206
Imaging criteria	Anterior circulation proximal occlusion	ICA/MCA occlusion, penumbra, ischemic core < 70 mL	Anterior circulation proximal occlusion; small-to-moderate infarct core; good-to-moderate collateral flow	Intracranial ICA or M1 MCA; small-to-moderate core infarct strategy; first 71 patients with Rapid software	ASPECTS > 6 on CT or > 5 on diffusion-weighted MRI
Time criteria (h)	Intra-arterial treatment by 6 h	Intravenous alteplase by 4.5 h	Enrollment by 12 h	Within 6 h of onset/1.5 h of imaging	8 h of symptom onset
Median stroke to groin puncture (min)	260	210; stroke to reperfusion, 248	Stroke to CT, 134; CT to groin puncture, 51; stroke to reperfusion, 241	224; stroke to stent deployment, 252	269; stroke to revascularization, 355
Endovascular treatment	Mechanical (83.7%); retrievable stent (81.5%); intra-arterial thrombolytic (10.3%); intra-arterial thrombolytic alone (0.4%)	Solitaire FR stent retriever	Retrievable stent (86.1%)	Solitaire stent retriever	Retrievable stent
Outcomes (Treatment vs Control)					
mRS 0–2 at 90 days	32.6% vs 19.1% (P < .05)	71% vs 40% (P = .01)	53% vs 29.3% (P < .001)	60% vs 35% (P < .001)	44% vs 28% (odds ratio, 2.1; 95% confidence interval, 1.1–4)
Symptomatic ICH	7.7% vs 6.4% (P > .05)	11% vs 15% (P > .05)	3.6% vs 2.7% (P > .05)	0% vs 3% (P > .05)	1.9% vs 1.9% (P > .05)
Mortality	18.9% vs 18.4% (P > .05)	9% vs 20% (P > .05)	10.4% vs 19% (P = .04)	9% vs 12% (P > .05)	19% vs 16% (P > .05)

Time to Treatment With Endovascular Thrombectomy and Outcomes From Ischemic Stroke: A Meta-analysis

Jeffrey L. Saver, MD; Mayank Goyal, MD; Aad van der Lugt, MD; Bijoy K. Menon, MD; Charles B. L. M. Majoie, MD; Diederik W. Dippel, MD; Bruce C. Campbell, MD, PhD; Raul G. Nogueira, MD; Andrew M. Demchuk, MD; Alejandro Tomasello, MD; Pere Cardona, MD; Thomas G. Devlin, MD; Donald F. Frei, MD; Richard du Mesnil de Rochemont, MD; Olvert A. Berkhemer, MD; Tudor G. Jovin, MD; Adnan H. Siddiqui, MD, PhD; Wim H. van Zwam, MD; Stephen M. Davis, MD; Carlos Castaño, MD; Biggya L. Sapkota, MD; Puck S. Fransen, MD; Carlos Molina, MD; Robert J. van Oostenbrugge, MD; Ángel Chamorro, MD; Hester Lingsma, PhD; Frank L. Silver, MD; Geoffrey A. Donnan, MD; Ashfaq Shuaib, MD; Scott Brown, PhD; Bruce Stouch, PhD; Peter J. Mitchell, MD; Antoni Davalos, MD; Yvo B. W. E. M. Roos, MD; Michael D. Hill, MD, MS; for the HERMES Collaborators

CONCLUSIONS

In this individual patient data meta-analysis of 5 randomized clinical trials of patients with large-vessel ischemic stroke, earlier treatment with endovascular thrombectomy + medical therapy compared with medical therapy alone was associated with lower degrees of disability at 3 months. Benefit was greatest with time from symptom onset to arterial puncture for thrombectomy of under 2 hours and became nonsignificant after 7.3 hours.

ELIGIBILITY CRITERIA

**ENDOVASCULAR
INTERVENTIONS**

IMAGING

**SYSTEMS
OF STROKE CARE**



Endovascular treatment versus medical care alone for ischaemic stroke: systematic review and meta-analysis

Filipe Brogueira Rodrigues,^{1,2,3} Joana Briosas Neves,³ Daniel Caldeira,^{1,2} José M Ferro,⁴
Joaquim J Ferreira,^{1,2,4} João Costa^{1,2,5,6}

BMJ 2016;353:i1754

In contrast with some previous publications and the results obtained in initial trials, this systematic review and meta-analysis found that endovascular treatment, in particular thrombectomy as an add-on to intravenous rt-PA, provides beneficial functional outcomes after ischaemic stroke secondary to occlusion of anterior large vessels, without increased detrimental effects compared with medical care alone. Our results and recommendations are in accordance with other recently published systematic reviews in this specialty.⁵¹⁻⁵³ In addition to the studies already included in those recent systematic reviews, we included data from two unpublished studies and performed a cumulative meta-analytical measurement—trial sequential analysis—that reinforces our findings and recommendations. Also, our qualitative analysis allows for an indepth view of the clinical and methodological disparities between the published trials. This, in turn, helps to explain the shift in evidence regarding endovascular thrombectomy in acute stroke as well as to explore the clinical contexts where this invasive approach seems to be more beneficial. We think that the critical discussion on how the obtained results translate into clinical practice is of particular interest to both neurologists and neuroradiologists when deciding the best treatment option for individual patients with acute stroke.

CONCLUSIONE

Il trattamento trombolitico , rimane "il trattamento farmacologico " di scelta , laddove possibile, nell'ictus ischemico, ma.....





Grazie per l'attenzione

...la confusione è inevitabile, l'esistenza è priva di confini chiari.

De Fanti



ADDENDUM

AHA/ASA Guideline

2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment

A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association

ELIGIBILITY CRITERIA

1. Patients eligible for intravenous r-tPA should receive intravenous r-tPA even if endovascular treatments are being considered (Class I; Level of Evidence A). (Unchanged from the 2013 guideline)

2. Patients should receive endovascular therapy with a stent retriever if they meet all the following criteria (Class I; Level of Evidence A). (New recommendation):

- a. Prestroke mRS score 0 to 1,
- b. Acute ischemic stroke receiving intravenous r-tPA within 4.5 hours of onset according to guidelines from professional medical societies,
- c. Causative occlusion of the ICA or proximal MCA (M1),
- d. Age ≥ 18 years,
- e. NIHSS score of ≥ 6 ,
- f. ASPECTS of ≥ 6 , and
- g. Treatment can be initiated (groin puncture) within 6 hours of symptom onset

3. As with intravenous r-tPA, reduced time from symptom onset to reperfusion with endovascular therapies is highly associated with better clinical outcomes. To ensure benefit, reperfusion to TICl grade 2b/3 should be achieved as early as possible and within 6 hours of stroke onset (Class I; Level of Evidence B-R). (Revised from the 2013 guideline)

4. When treatment is initiated beyond 6 hours from symptom onset, the effectiveness of endovascular therapy is uncertain for patients with acute ischemic stroke who have causative occlusion of the ICA or proximal MCA (M1) (Class IIb; Level of Evidence C). Additional randomized trial data are needed. (New recommendation)

ELIGIBILITY CRITERIA

5. In carefully selected patients with anterior circulation occlusion who have contraindications to intravenous r-tPA, endovascular therapy with stent retrievers completed within 6 hours of stroke onset is reasonable (Class IIa; Level of Evidence C). Inadequate data are available at this time to determine the clinical efficacy of endovascular therapy with stent retrievers for those patients whose contraindications are time based or not time based (eg, prior stroke, serious head trauma, hemorrhagic coagulopathy, or receiving anticoagulant medications). (New recommendation)

6. Although the benefits are uncertain, the use of endovascular therapy with stent retrievers may be reasonable for carefully selected patients with acute ischemic stroke in whom treatment can be initiated (groin puncture) within 6 hours of symptom onset and who have causative occlusion of the M2 or M3 portion of the MCAs, anterior cerebral arteries, vertebral arteries, basilar artery, or posterior cerebral arteries (Class IIb; Level of Evidence C). (New recommendation)

7. Endovascular therapy with stent retrievers may be reasonable for some patients <18 years of age with acute ischemic stroke who have demonstrated large-vessel occlusion in whom treatment can be initiated (groin puncture) within 6 hours of symptom onset, but the benefits are not established in this age group (Class IIb; Level of Evidence C). (New recommendation)

8. Although its benefits are uncertain, the use of endovascular therapy with stent retrievers may be reasonable for patients with acute ischemic stroke in whom treatment can be initiated (groin puncture) within 6 hours of symptom onset and who have prestroke mRS score >1, ASPECTS <6, or NIHSS score <6 and causative occlusion of the ICA or proximal MCA (M1) (Class IIb; Level of Evidence B-R). Additional randomized trial data are needed. (New recommendation)

ELIGIBILITY CRITERIA

9. Observing patients after intravenous r-tPA to assess for clinical response before pursuing endovascular therapy is not required to achieve beneficial outcomes and is not recommended. (Class III; Level of Evidence B-R). (New recommendation)
10. Use of stent retrievers is indicated in preference to the MERCI device. (Class I; Level of Evidence A). The use of mechanical thrombectomy devices other than stent retrievers may be reasonable in some circumstances (Class IIb, Level B-NR). (New recommendation)
11. The use of a proximal balloon guide catheter or a large-bore distal-access catheter rather than a cervical guide catheter alone in conjunction with stent retrievers may be beneficial (Class IIa; Level of Evidence C). Future studies should examine which systems provide the highest recanalization rates with the lowest risk for nontarget embolization. (New recommendation)
12. The technical goal of the thrombectomy procedure should be a TIC1 grade 2b/3 angiographic result to maximize the probability of a good functional clinical outcome (Class I; Level of Evidence A). Use of salvage technical adjuncts, including intra-arterial fibrinolysis, may be reasonable to achieve these angiographic results if completed within 6 hours of symptom onset (Class IIb; Level of Evidence B-R). (New recommendation)
13. Angioplasty and stenting of proximal cervical atherosclerotic stenosis or complete occlusion at the time of thrombectomy may be considered, but the usefulness is unknown (Class IIb; Level of Evidence C). Future randomized studies are needed. (New recommendation)

ELIGIBILITY CRITERIA

14. Initial treatment with intra-arterial fibrinolysis is beneficial for carefully selected patients with major ischemic strokes of <6 hours' duration caused by occlusions of the MCA (Class I; Level of Evidence B-R). However, these data are derived from clinical trials that no longer reflect current practice, including the use of fibrinolytic drugs that are not available. A clinically beneficial dose of intra-arterial r-tPA is not established, and r-tPA does not have US Food and Drug Administration approval for intra-arterial use. As a consequence, endovascular therapy with stent retrievers is recommended over intra-arterial fibrinolysis as first-line therapy (Class I; Level of Evidence E). (Revised from the 2013 guideline)

15. Intra-arterial fibrinolysis initiated within 6 hours of stroke onset in carefully selected patients who have contraindications to the use of intravenous r-tPA might be considered, but the consequences are unknown (Class IIb; Level of Evidence C). (Revised from the 2013 guideline)

16. It might be reasonable to favor conscious sedation over general anesthesia during endovascular therapy for acute ischemic stroke. However, the ultimate selection of anesthetic technique during endovascular therapy for acute ischemic stroke should be individualized on the basis of patient risk factors, tolerance of the procedure, and other clinical characteristics. Randomized trial data are needed (Class IIb; Level of Evidence C). (New recommendation)

Table 2. Eligibility criteria for both rt-PA and MT

rt-PA	MT
<i>Inclusion criteria</i>	
Clinical symptoms	
Ischemic stroke	- Ischemic stroke with CTA demonstration of MCA and/or ICA occlusion
NIHSS score <25	- Within 6 h
For 3–4.5 h window	- Aspects score >6 or mismatch on perfusion imaging
<i>Exclusion criteria</i>	
- Hemorrhagic stroke	Also
- >One-third MCA territory infarct up to 4.5 h window	Also
- History of nontraumatic intracranial hemorrhage	Also
- Subarachnoid hemorrhage	Also
- Blood pressure >185/110	Also
- Major surgery with bleeding risk within 14 days	Also
- Major head trauma	Possible
- Vitamin K antagonist with INR >1.7	Possible
- Direct oral anticoagulant without reversal	Possible
- Platelets <100,000	Possible

IMAGING

1. Emergency imaging of the brain is recommended before any specific treatment for acute stroke is initiated (Class I; Level of Evidence A). In most instances, nonenhanced CT will provide the necessary information to make decisions about emergency management. (Unchanged from the 2013 guideline)
2. If endovascular therapy is contemplated, a noninvasive intracranial vascular study is strongly recommended during the initial imaging evaluation of the acute stroke patient but should not delay intravenous r-tPA if indicated. For patients who qualify for intravenous r-tPA according to guidelines from professional medical societies, initiating intravenous r-tPA before noninvasive vascular imaging is recommended for patients who have not had noninvasive vascular imaging as part of their initial imaging assessment for stroke. Noninvasive intracranial vascular imaging should then be obtained as quickly as possible (Class I; Level of Evidence A). (New recommendation)
3. The benefits of additional imaging beyond CT and CTA or MRI and MRA such as CT perfusion or diffusion- and perfusion-weighted imaging for selecting patients for endovascular therapy are unknown (Class IIb; Level of Evidence C). Further randomized, controlled trials may be helpful to determine whether advanced imaging paradigms using CT perfusion, CTA, and MRI perfusion and diffusion imaging, including measures of infarct core, collateral flow status, and penumbra, are beneficial for selecting patients for acute reperfusion therapy who are within 6 hours of symptom onset and have an ASPECTS ≤ 6 . Further randomized, controlled trials should be done to determine whether advanced imaging paradigms with CT perfusion, MRI perfusion, CTA, and diffusion imaging, including measures of infarct core, collateral flow status, and penumbra, are beneficial for selecting patients for acute reperfusion therapy who are beyond 6 hours from symptom onset. (New recommendation)

SYSTEMS OF STROKE CARE

1. Patients should be transported rapidly to the closest available certified primary stroke center or comprehensive stroke center or, if no such centers exist, the most appropriate institution that provides emergency stroke care as described in the 2013 guidelines (Class I; Level of Evidence A). In some instances, this may involve air medical transport and hospital bypass. (Unchanged from the 2013 guideline)
2. Regional systems of stroke care should be developed. These should consist of the following:
 - a. Healthcare facilities that provide initial emergency care, including administration of intravenous r-tPA, such as primary stroke centers, comprehensive stroke centers, and other facilities, and
 - b. Centers capable of performing endovascular stroke treatment with comprehensive periprocedural care, including comprehensive stroke centers and other healthcare facilities, to which rapid transport can be arranged when appropriate (Class I; Level of Evidence A). (Revised from the 2013 guideline)
3. It may be useful for primary stroke centers and other healthcare facilities that provide initial emergency care, including administration of intravenous r-tPA, to develop the capability of performing emergency noninvasive intracranial vascular imaging to most appropriately select patients for transfer for endovascular intervention and to reduce the time to endovascular treatment (Class IIb; Level of Evidence C). (Revised from the 2013 guideline)
4. Endovascular therapy requires the patient to be at an experienced stroke center with rapid access to cerebral angiography and qualified neurointerventionalists. Systems should be designed, executed, and monitored to emphasize expeditious assessment and treatment. Outcomes for all patients should be tracked. Facilities are encouraged to define criteria that can be used to credential individuals who can perform safe and timely intra-arterial revascularization procedures (Class I; Level of Evidence E). (Revised from the 2013 guideline)

Impact of Mechanical Thrombectomy on the Organization of the Management of Acute Ischemic Stroke

Benoît Daubail^{a, b} Frédéric Ricolfi^{a, c} Pierre Thouant^{a, c} Charlotte Vogue^{a, c}
Adrien Chavent^{a, c} Guy-Victor Osseby^{a, b} Marie Hervieu-Begue^{a, b}
Benoît Delpont^{a, b} Bruno Mangola^d Yannick Bejot^{a, b} Maurice Giroud^{a, b}

^aStroke Registry of Dijon (Inserm, InVS, EA4184), University of Burgundy, and ^bStroke Unit, ^cDepartment of Intervention

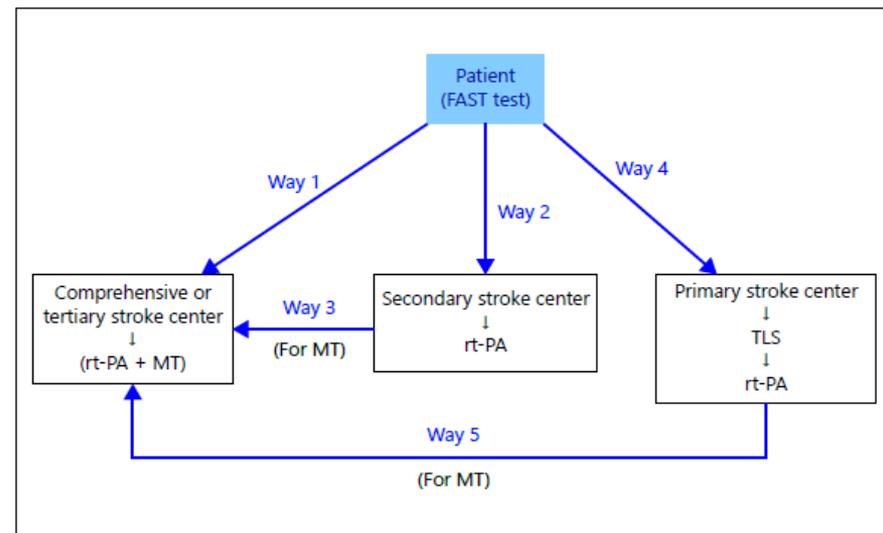


Fig. 1. Algorithm for transport decisions according to stroke infrastructure.

Design and Validation of a Prehospital Stroke Scale to Predict Large Arterial Occlusion The Rapid Arterial Occlusion Evaluation Scale

Natalia Pérez de la Ossa, MD, PhD; David Carrera, MD; Montse Gorchs, BD; Marisol Querol, BD; Mònica Millán, MD, PhD; Meritxell Gomis, MD, PhD; Laura Dorado, MD, PhD; Elena López-Cancio, MD, PhD; María Hernández-Pérez, MD; Vicente Chicharro, MD; Xavier Escalada, MD; Xavier Jiménez, MD, PhD; Antoni Dávalos, MD, PhD

Table 1. RACE Scale

Item	RACE Score	NIHSS Score Equivalence
Facial palsy		
Absent	0	0
Mild	1	1
Moderate to severe	2	2-3
Arm motor function		
Normal to mild	0	0-1
Moderate	1	2
Severe	2	3-4
Leg motor function		
Normal to mild	0	0-1
Moderate	1	2
Severe	2	3-4
Head and gaze deviation		
Absent	0	0
Present	1	1-2
Aphasia* (if right hemiparesis)		
Performs both tasks correctly	0	0
Performs 1 task correctly	1	1
Performs neither tasks	2	2
Agnosia† (if left hemiparesis)		
Patient recognizes his/her arm and the impairment	0	0
Does not recognize his/her arm or the impairment	1	1
Does not recognize his/her arm nor the impairment	2	2
Score total	0-9	

NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; and RACE, Rapid Arterial Occlusion Evaluation.

*Aphasia: Ask the patient to (1) "close your eyes"; (2) "make a fist" and evaluate if the patient obeys.

†Agnosia: Ask the patient: (1) while showing him/her the paretic arm: "Whose arm is this" and evaluate if the patient recognizes his own arm. (2) "Can you lift both arms and clap" and evaluate if the patient recognizes his functional impairment.

Table 2. Diagnostic Method for LVO and Site of Occlusion

	Transcranial Color Doppler (n=197)	Angio-TC or Angio-RM (n=53)	Arteriography (n=28)	Site of Occlusion, Total (n=278)
No occlusion	159	36	7	202
MCA M1	29	9	11	49
TICA	5	3	6	14
Tandem	4	4	4	12
Basilar	0	1	0	1

A total of 77 of 357 patients were not evaluated for LVO because they experienced a hemorrhagic stroke (n=50) or a stroke mimic with no diagnostic doubt (n=27). These patients were considered as having no occlusion for the analysis. LVO indicates large vessel occlusion; MCA, middle cerebral artery; RACE, Rapid Arterial Occlusion Evaluation; and TICA, terminal intracranial carotid artery.

In conclusion, the RACE scale is a novel and simple tool for a prehospital use by medical emergency technicians that can accurately assess stroke severity and detect patients with acute stroke with large intracranial vessel occlusion. This tool may be useful to early detection of patients with acute stroke who should be transferred to a CSC for endovascular treatment.



© 2010