



La realtà locale da diversi punti di vista: la visione del Neurologo

Dr Emanuele Puca

**U.O.C. Neurologia/Stroke Unit
Ospedale Madonna del Soccorso**

S. Benedetto del Tronto
28-29 Ottobre 2016



CASO CLINICO

Donna di 55 anni, cuoca, destrimane, **obesa** e **fumatrice**.

In anamnesi:

Ipertensione arteriosa (β -blocc, Ca-ant, ACE-inib, diuretico)

Diabete Mellito (Biguanidi)

Ipotiroidismo (Levotiroxina)

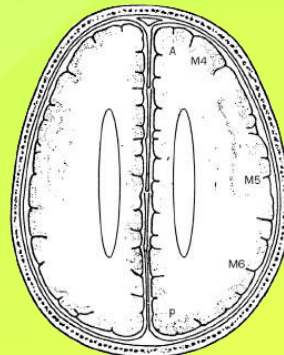
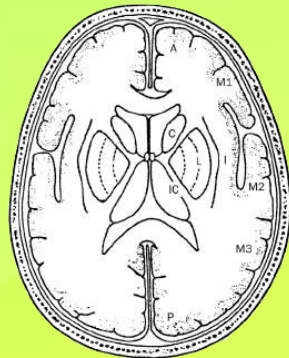
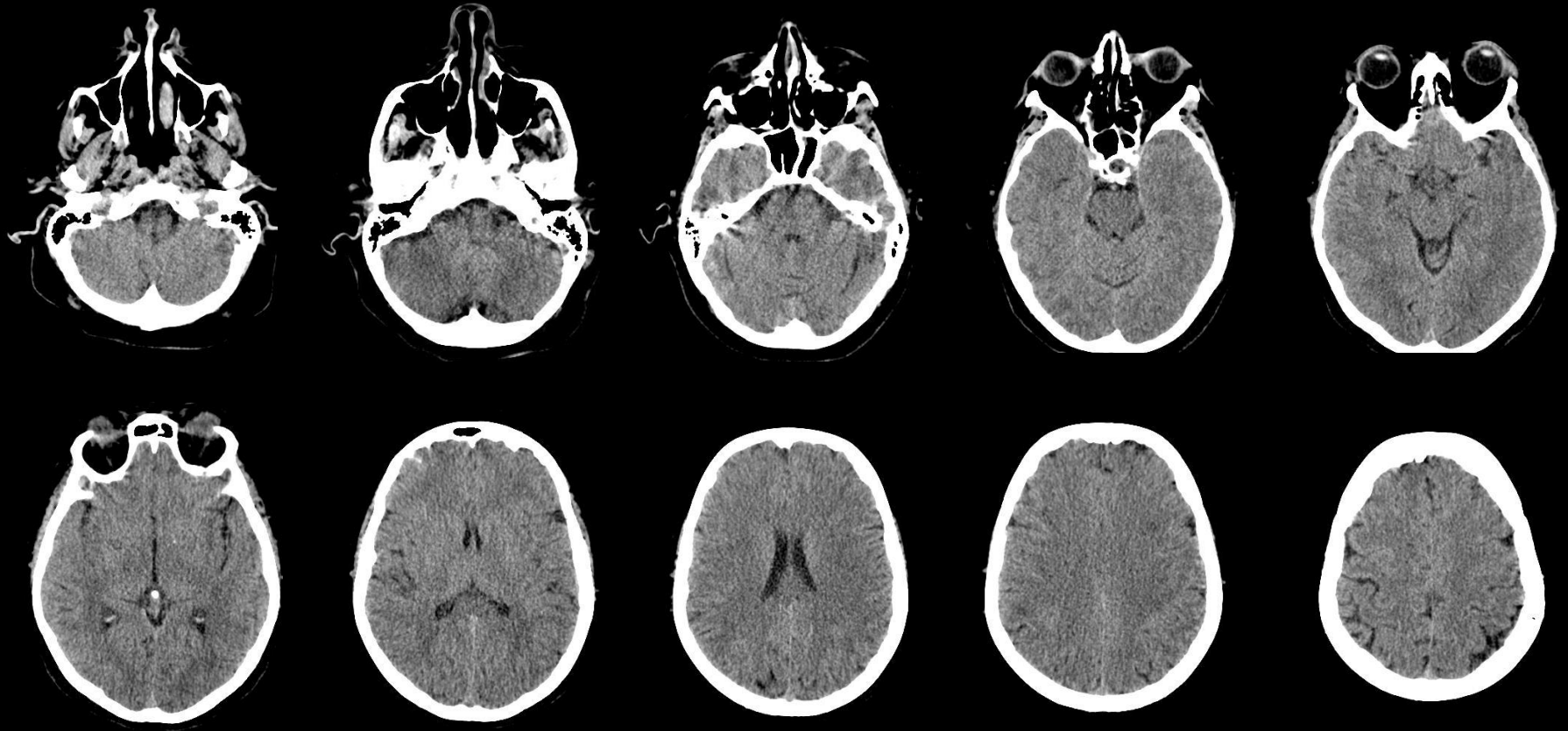
Gastrectomia parziale con by-pass per obesità: **BMI 34**

Pregresso deficit periferico del VII NC di sinistra

In data 15/09 si corica alle ore 23:00. All'1:00 si sveglia: nel tentativo d'andare in bagno lamenta **deficit di forza all'Al sx, impaccio** nei movimenti della **mano sx** e **difficoltà ad articolare le parole**.

Dopo aver atteso presso il proprio domicilio, non vedendo miglioramenti, veniva **condotta dal marito** presso il **PS di Ascoli** dove giungeva alle **ore 4:00**. Qui veniva sottoposta ad es. ematici, ECG (ndr) e TC cerebrale.

TC ENCEFALO (h 4:20)



ASPECT = 10

TRASFERIMENTO in STROKE UNIT

Alle ore **7:00** la paziente giunge in Stroke Unit: lieve disartria, lieve emisindrome sensitivo-motoria F-B-C sinistra **NIH: 5**.

Nelle prime ore di degenza si evidenzia un **progressivo peggioramento** clinico: F 1/5 prossimalmente AS sx, F 0/5 distalmente AS sx, F 3/5 AI sx, disartria più marcata **NIH: 10**.

Ecodoppler TSA: Bilateralmente (> sx) al bulbo carotideo e origine ACI, lesioni prevalentemente iperecogene determinanti stenosi non significativa. **Test dinamico** per ricerca **PFO:** negativo.

Esami ematici: Hb glicata **8,7%**. Screening trombofilico: lieve aumento della Prot C coagulativa (142).

Valutazione cardiologica + Ecocardio: Cardiopatia ipertensiva con d'anno d'organo, ipertrofia Ventricolare sx, ectasia radice aortica e aorta ascendente. Funzione sistolica globale conservata.

Il caso clinico in sintesi

Casa paziente
Risveglio h 01:00



**codice
Stroke**



S. BENEDETTO
Stroke Unit (HUB)



Arrivo h 07:00
NIHSS: 5

ASCOLI (SPOKE)

Arrivo h 04:00

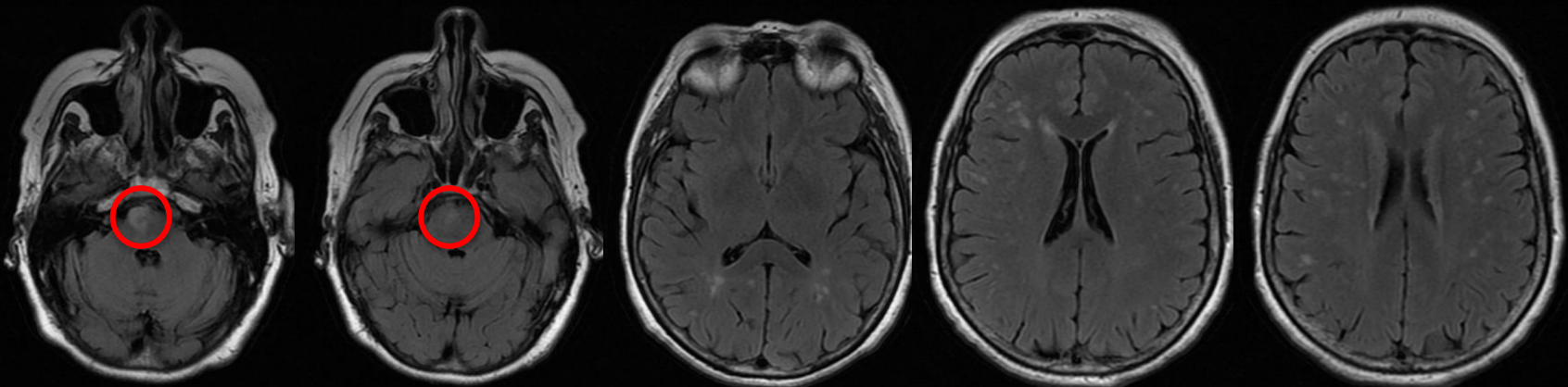
TC h 04:20 (ASPECT 10)



RM ENCEFALO (4° giorno)

T2

DWI



FLAIR

DECORSO CLINICO e DIMISSIONE

Valutazione **fisiatrice**: Passaggi posturali assistiti, controlla il tronco da seduta senza sostegno. Statica e deambulazione impossibili. **Severa disabilità**. Alla dimissione indicato **ricovero riabilitativo intensivo**.

Introduzione in terapia di insulina e statina. In 3° giornata la paziente ha manifestato un **lieve recupero** del deficit sensitivo-motorio in emisoma sinistro: **NIH 8**.

In 6° giornata la paziente è stata trasferita presso **istituto riabilitativo**. I restanti risultati dello **screening trombofilico**, acquisiti dopo la dimissione, hanno dato esito negativo.

Reperfusion Therapies for Wake-Up Stroke: Systematic Review

Deborah Buck, Lisa C. Shaw, Christopher I. Price and Gary A. Ford

Stroke. 2014;45:1869-1875;

881 articoli di cui 36 potenzialmente eleggibili, 12 i lavori selezionati

3 Serie di casi

7 Analisi di database di registri osservazionali

2 Coorti di paz con ictus al risveglio (WUS) estratti da pop di RCT

5 Comp

7 Comp

Conclusions

There are limited data on the risks and benefits of reperfusion therapies for WUS. Although the only randomized data do not support the safety or benefit of a glycoprotein IIb/IIIa antagonist (abciximab), there is currently insufficient evidence to make recommendations on the use of other treatments or the imaging approach for patient selection. Results from RCTs are required.

International Survey on the Management of Wake-Up Stroke

Questionario (8 domande) sul trattamento del WUS posto a 55 esperti di Stroke da 22 Nazioni diverse.

Conclusioni: la **maggioranza** degli esperti **raccomanda** trattamento di **ricanalizzazione**, tuttavia c'è un notevole **disaccordo** sulla migliore metodica di **imaging** e sul **trattamento ottimale** da intraprendere.

Table 2. Questionnaire with results

Questions	Responses
1 For the treatment of wake-up stroke outside clinical trials, are you <u>generally inclined to recommend a recanalization treatment?</u>	a Yes (68.52%) b No (31.48%)
2 In general, would you recommend intravenous thrombolysis (rTPA) for a patient presenting with a wake-up stroke?	a Yes (51.85%) b No (48.15%)
3 In general, which revascularization treatment method would you recommend for a patient presenting with a wake-up stroke?	a Intravenous thrombolysis-rTPA (5.56%) b Mechanical thrombectomy-stentriever (42.59%) c Intravenous rTPA and stentriever (38.89%) d No revascularization treatment (12.96%)
4 Suppose that you are inclined to recommend a revascularization treatment for a patient presenting with a wake-up stroke, outside a clinical trial. What brain imaging technique would you recommend at hospital admission?	a Brain CT non-contrast-enhanced (5.66%) b Brain CT with perfusion and angio-CT (37.74%) c Brain CT with perfusion, angio-CT, magnetic resonance (5.66%) d Magnetic resonance (50.94%)
5 A 65-year-old male patient presenting with a wake-up stroke was admitted with complete aphasia. A computed tomography (CT) angiogram scan performed at admission showed that an M3 segment of the left middle cerebral artery was occluded, and the patient's ASPECTS score was 10. For this specific case, would you recommend a revascularization treatment?	a Yes (64.81%) b No (35.19%)
6 If you recommended a revascularization treatment, which would be your preferred method of revascularization for the case described above?	a Intravenous thrombolysis-rTPA (49.06%) b Intra-arterial thrombolysis-rTPA (7.55%) c Mechanical thrombectomy-stentriever (13.21%) d Intravenous rTPA and stentriever (1.89%) e No revascularization treatment (28.30%)
7 A 65-year-old male patient presenting with a wake-up stroke was admitted with complete right hemiplegia and aphasia (NIHSS score of 23). A CT angiogram scan performed at admission showed an occlusion of the M1 segment of the left middle cerebral artery and an ASPECTS score of 8. For this specific case, would you recommend a revascularization treatment?	a Yes (83.33%) b No (16.67%)
8 If you recommended a revascularization treatment, which would be your preferred revascularization treatment method for the case described above?	c Intravenous thrombolysis-rTPA (1.82%) d Mechanical thrombectomy-stentriever (52.73%) e Intravenous rTPA and stentriever (32.73%) f No revascularization treatment (12.73%)

IV thrombolysis for treatment of patients with stroke upon awakening

Yes? No?

Harold P. Adams Jr, MD

A 74-year-old woman with a history of atrial fibrillation is found by family members at 7 AM. She has aphasia and right hemiparesis. She was well when she went to bed at

will vary from hospital to hospital. Although preliminary uncontrolled data are interesting, the risk of serious bleeding complications in this situation is not established. In addition, unequivocal data that the emergency IV administration of rtPA increases the likelihood of a favorable outcome are not yet available.¹⁶ Until the results of the ongoing trials become available, the most reasonable approach is to follow the recommendations contained in the national guidelines, which means most patients with stroke first discovered upon awakening cannot be treated with IV rtPA in a community setting. As a result, the patient described at the beginning of the article likely was not treated with IV thrombolysis.

used as an alternative method for determining the likely time of stroke onset.

forward 20
1997/2017



SPREAD

Stroke Prevention And Educational Awareness Diffusion

VIII Edizione Ictus cerebrale:

linee guida italiane di prevenzione e trattamento

**ICTUS ACUTO:
FASE di OSPEDALIZZAZIONE
(Cap. 9, pag. 79)**

Raccomandazione 9.3

Debole a favore

Grado D

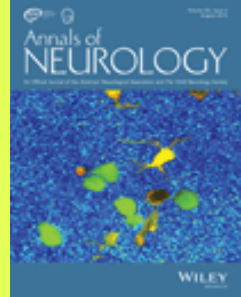
Il trattamento con r-tPA e.v. è indicato in pazienti con ora di insorgenza dell'ictus non nota o ictus presente al risveglio, qualora le neuroimmagini avanzate (RM DW e PW o pTC) definiscano una zona di mismatch tessutale e/o consentano di datare l'evento almeno entro le 3 ore (confronto MR DW con MR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

Sintesi 9.1

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

**Prospective, Open-Label Safety Study
of Intravenous Recombinant
Tissue Plasminogen Activator
in Wake-Up Stroke**

ANN NEUROL 2016;80:211-218



Studio prospettico, multicentrico, a braccio singolo, in aperto, che valuta la sicurezza della somministrazione di r-TPA 0,9 mg/Kg entro 3 ore dal risveglio.

40 paz con WUS arruolati dall'Ottobre 2010 all'Ottobre 2013, età: 18-80 anni, NIH $\leq$ 25 selezionati con TC senza mdc (segni precoci).

Outcome 1°: Emorragia cerebrale sintomatica (SICH). Altri endpoint: emorragia asintomatica, miglioramento clinico (NIH) e mRS a 90 giorni.

Età media: 60,8 aa, 50% donne, NIH media 6,5 (2-24), r-TPA somministrato a 10.3 ± 2.6 h (last seen normal) e 2.6 ± 0.6 h dal risveglio. 10% stroke-mimic.

Risultati: nessuna SICH, a 3 mesi il 52,6 % aveva mRS eccellente (0-1).

Conclusioni: In questo studio prospettico su paz con WUS selezionati con TC cerebrale senza mdc, la trombolisi e.v. è stata una terapia sicura.

Un efficace trial randomizzato appare realizzabile utilizzando un simile disegno di studio.

Thrombolysis for Acute Wake-up and unclear-onset Strokes with alteplase at 0.6 mg/kg (THAWS) Trial

Screening

- Patients with unclear-onset time of symptom onset beyond 4.5 h and within 12 h after the time last known well
 - Clinical and MRI assessment for inclusion and exclusion criteria
 - Patients who can be treated within 4.5 h after symptom recognition

Patients excluded due to clinical or MRI criteria

Baseline Assessment

- Patients fulfilling clinical and MRI criteria (DWI ASPECTS ≥ 5 and no marked parenchymal hyperintensity visible on FLAIR)
- Physical examination, medical history, concomitant medication, vital signs, laboratory tests, NIHSS

• Informed consent • Randomization (n=300)

Treatment with i.v. rt-PA (alteplase)
(n=150)

Standard treatment
(n=150)

24 h monitoring (stroke unit, intensive care unit or equivalent)

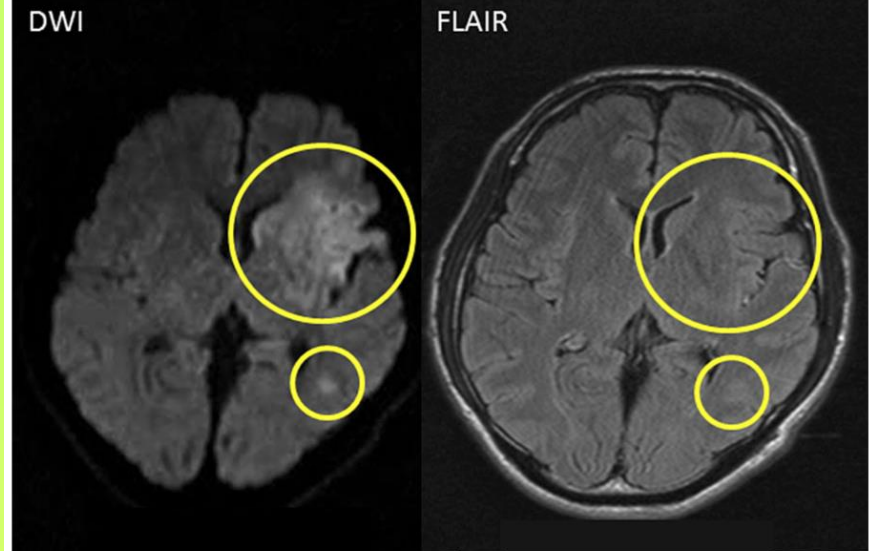
22-36 h • NIHSS • Follow up MRI (intracranial hemorrhage) • AEs

7-14 days • NIHSS • mRS • Follow up MRI (final infarct volume) • AEs

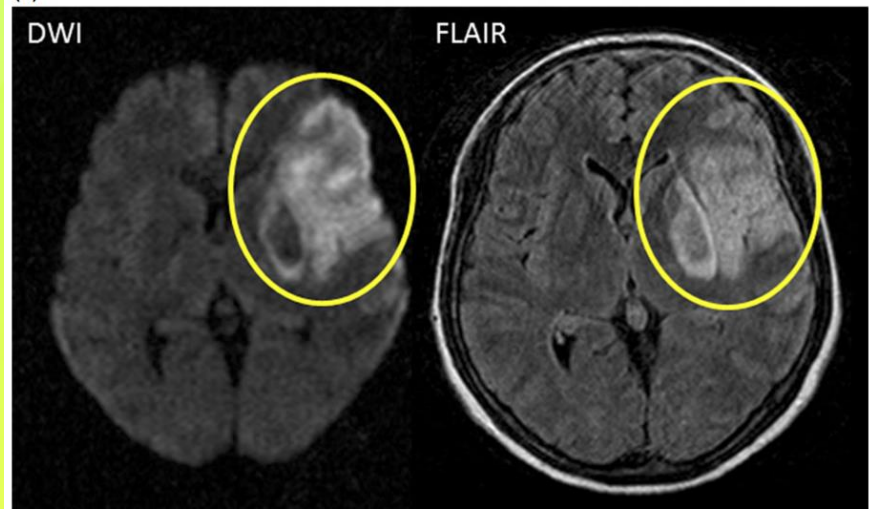
Unscheduled visit at any time of deterioration
• NIHSS • additional MRI or CT • AEs

90 (± 14) days • mRS (blinded assessment) • AEs

(a)



(b)





A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to test efficacy and safety of magnetic resonance imaging-based thrombolysis in wake-up stroke (WAKE-UP).

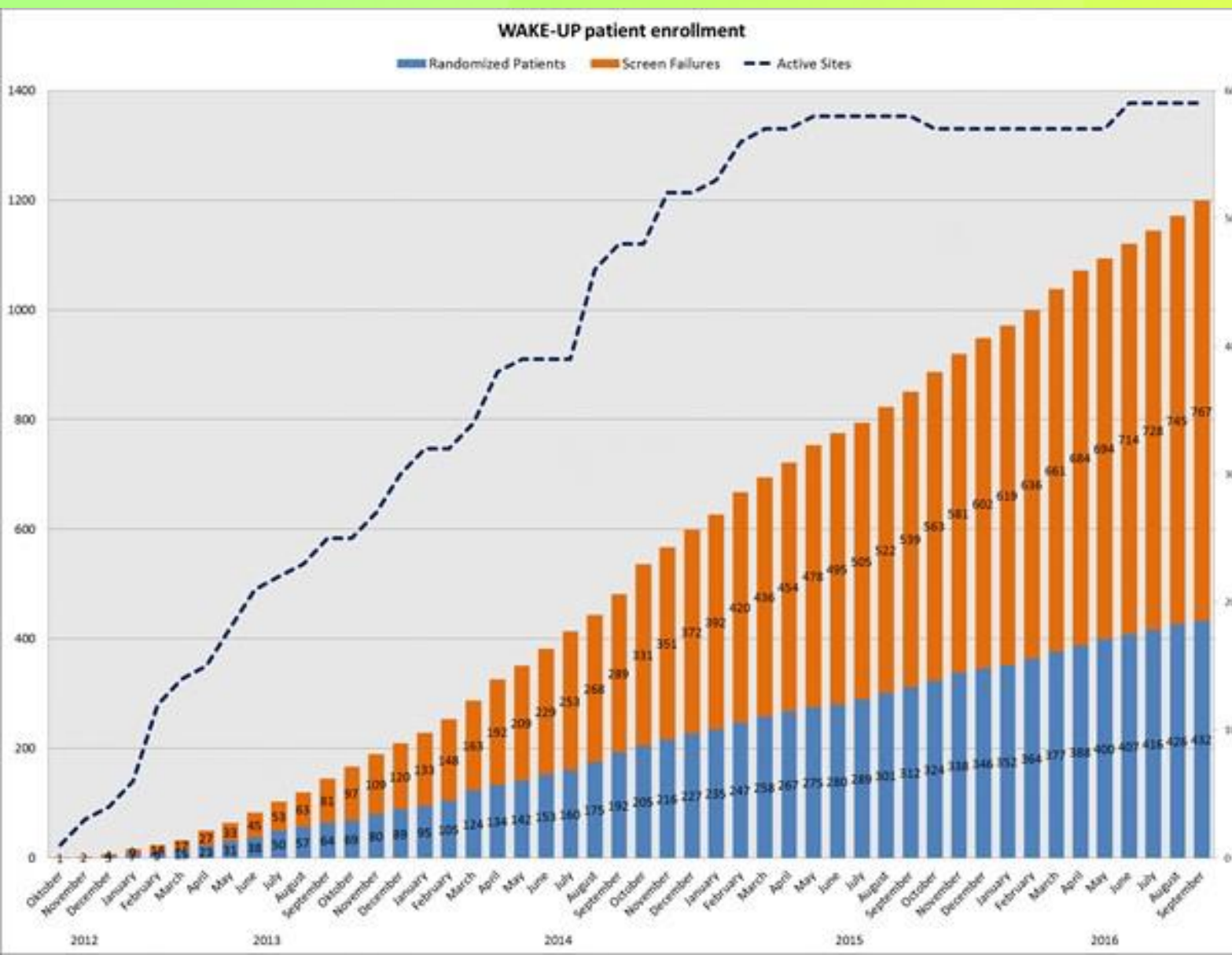
Int J Stroke August 2014 9: 829-836

Trial clinico disegnato per dimostrare l' **efficacia** e la **sicurezza** della **trombolisi e.v. (r-TPA vs placebo)** in paz con **WUS** o ad esordio sintomi non noto e selezionati in base alle **neuroimmagini RM**, trattati **entro 4,5 ore** dal risveglio o dal rilevamento dei sintomi (Università di Amburgo, Germania).

Criteri d'inclusione: **WUS** o **stroke ad esordio non noto**, età **18-80**, **NIH ≤ 25** , consenso informato scritto (paz o familiare), pattern di **mismatch DWI-FLAIR**: presenza di **DWI positiva** e **assenza di iperintensità marcata in FLAIR**.

Criteri d'esclusione: **paz** per i quali si pianifica **trattamento endovascolare**, **mRS pre stroke > 1** , **stroke recente**, **sanguinamento recente**, **neoplasia...**

Outcome 1° **Efficacia**: **mRS 0-1 a 3 mesi**, **Sicurezza**: **mortalità e grave disabilità (mRS 4-6)**. Periodo di studio: **Settembre 2012-Dicembre 2016**. Previsione **popolazione studio: 800 paz**.

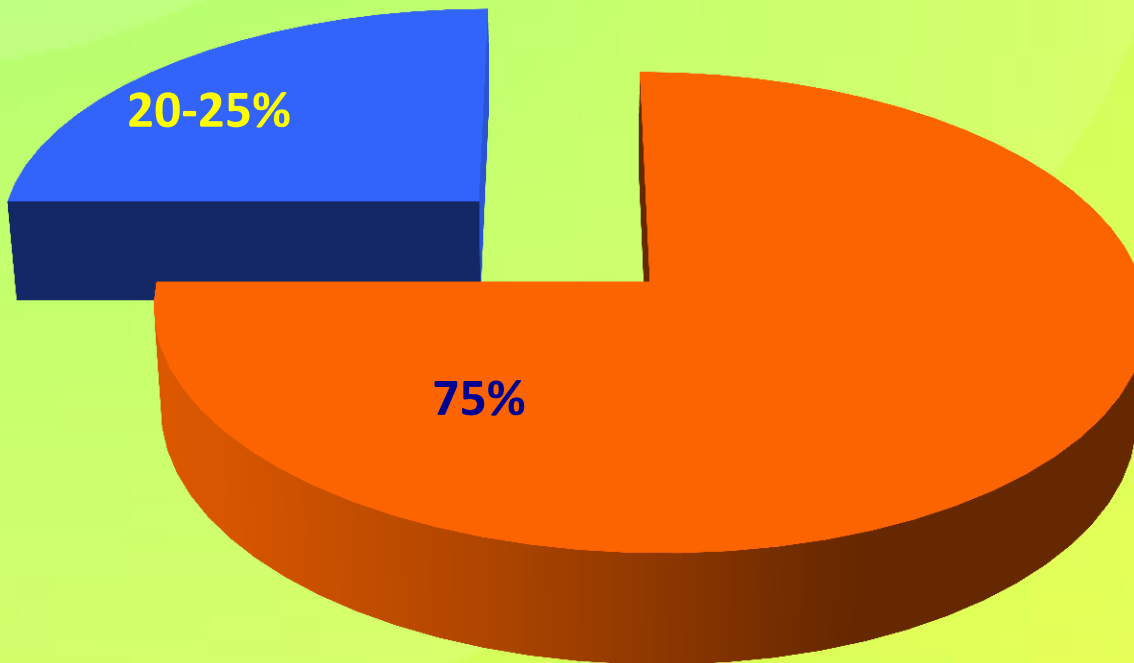


TROMBOLISI e ICTUS al RISVEGLIO in ITALIA

In Italia si stima che **ogni anno** circa **100.000** persone siano colpite da ictus ischemico (comprendendo sia 1° evento sia le recidive)

Nel 2015, in Italia, sono stati trattati con **trombolisi e.v. 5.138** pazienti affetti da ictus ischemico in 172 Stroke Unit: circa il **5% di tutti gli ictus ischemici**

ICTUS ISCHEMICI



20-25% del totale, ossia circa 20-25.000 pazienti. Quanti di questi potrebbero essere sottoposti a trombolisi?

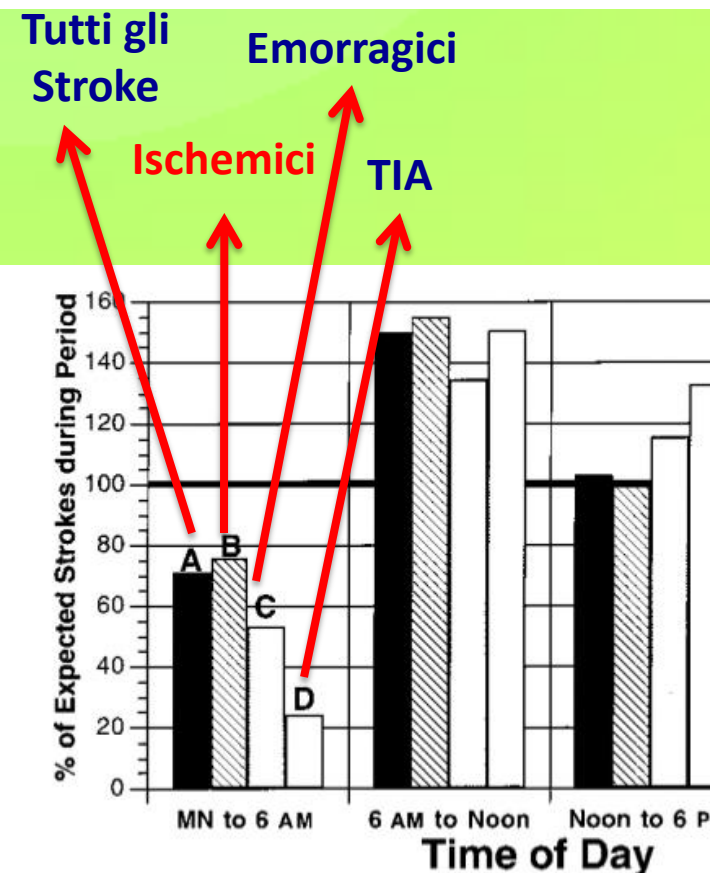
■ Altri Ictus ■ Ictus al risveglio



Circadian Variation in the Timing of Stroke Onset: A Meta-analysis

William J. Elliott

Stroke. 1998;29:992-996



Discussion

These data from a meta-analysis of the world's 31 published studies on the circadian timing of stroke onset indicate that like acute myocardial infarction and sudden cardiac death, there is an increased risk of the onset of acute stroke during the early morning hours. The data are remarkably consistent across the various subtypes of stroke, and indicate, for ischemic stroke, hemorrhagic stroke, and even transient ischemic attacks, that the excess risk during the 6 AM to noon time period is significantly higher than would be expected by chance: 89%, 52%, and 80% (95% CI, 89% to 99%, 36% to 69%, and 43% to 126%, respectively, compared with the normalized risk for the other 18 hours of the day). Similarly,

CRITICITA' / QUESTIONI APERTE



Insufficiente **informazione/formazione** della popolazione su cosa sia l'Ictus e come vada curato (fase acuta)

Rete stroke / Codice Stroke per il 118: centralizzazione, nel più breve tempo possibile, dei pazienti eleggibili al trattamento nella Stroke Unit di riferimento

Consenso informato per i casi che non rispettino pienamente i criteri di inclusione/esclusione per trombolisi e.v. ma che configurino **condizioni potenzialmente trattabili** (raccomandazioni con gradi di evidenza meno forti)

Trials clinici ~~Linee guida~~ **Pratica**  **clinica:**
i nuovi orizzonti terapeutici hanno bisogno d'un **cambiamento culturale** e di **risorse adeguate** per potersi affermare efficacemente e produrre i risultati auspicati



GRAZIE

