



Carissimi Amici,

continua con grande soddisfazione, l'esperienza della nostra newsletter SINV giunta a quasi un anno dalla sua prima pubblicazione e ciò grazie alla partecipazione attiva di voi tutti. Quanto detto è apprezzabile visitando il nostro sito web.

Comunque, è nell'ottica SINV concretizzare un'adeguata formazione verso la "medicina dell'ictus", basata principalmente sull'interdisciplinarietà. Infatti, il LII Congresso Nazionale SNO (Scienze Neurologiche Ospedaliere) che si è tenuto a Roma dal 9 al 12 maggio 2012, ha visto una nostra attiva partecipazione ad un Corso congiunto (SINSEC-SINV-SNO) di Tutorial Neurosonologico. Inoltre, tra poco più di un mese, sotto l'egida di formazione della SINV, ci sarà un corso di aggiornamento sull'Ictus Cardioembolico che si terrà in diverse città italiane. Ed è proprio in funzione dell'importanza dell'interdisciplinarietà nella gestione della patologia cerebrovascolare che nel corso dell'anno 2012, in collaborazione con l'Associazione Italiana Infermieri delle Neuroscienze (ANIN), si istituiranno dei corsi di aggiornamento degli Infermieri per un maggior coinvolgimento della professione infermieristica nella gestione della patologia cerebrovascolare.

Tuttavia, al fine di dare maggior risalto all'Istituzione di questa newsletter, confido, quindi, in una vostra sempre più attiva partecipazione in modo da dare ai nostri soci un approfondimento culturale di grande interesse, all'al-

tezza del rispetto che la nostra Società ha acquistato nel corso degli anni.

Colgo l'occasione anche a nome di tutti per ringraziare di gran cuore il nostro caro amico Dott. Nicoletti, eletto Tesoriere della SINV e porgo i miei migliori auguri di buon e proficuo lavoro.

Nel costante e continuo rinnovamento generale, buon lavoro a tutti noi, carissimi amici.

Antonio Siniscalchi



## TRAINING INTERDISCIPLINARE SINV IN PATOLOGIA CEREBRALE CARDIOEMBOLICA

**PRESIDENTE**  
G. Malferrari

★ **Trani** 29 giugno  
★ **Reggio Emilia** 05 luglio  
★ **Roma** 06 luglio  
★ **Torino** 28 settembre

### RESPONSABILI SCIENTIFICI

**Puglia:** V. Inchingolo, G. Nicoletti, V. Lucivero, G. Pulito

**Emilia Romagna:** G. Malferrari, S. Sanguigni, N. Poli, C. Azzini, M.L. Zedde

**Lazio:** C. Pozzessere, P. De Campora, S. Anticoli

**Piemonte:** R. Frediani, L. Coppo, G. Giardini, P. Cerrato

### TOPICS

**Interdisciplinarietà nella gestione della patologia cerebrale cardioembolica**

**CLINICA** Cardiopatie emboligene e ictus cardioembolico

Embolia paradossa

**DIAGNOSI** Ultrasonografia cardiaca (TTE, TEE, ICE)

Ultrasonografia cerebrovascolare (TCD, TCCD)

Neuroradiologia

Percorsi diagnostici con casi clinici e opinioni a confronto

**TERAPIA E PROFILASSI** Trattamento in fase acuta: la ri-perfusione

Terapia farmacologica

Cardiologia interventistica nella profilassi. Chiusura del FOP e dell'auricola: quando serve?

**MEDICINA SUBACQUEA E FORAME OVALE PERVIO**

**SEGRETERIA ORGANIZZATIVA:** Centro e-learning di Ateneo (Unimore) - Tel. 0522 522521

**PROVIDER:** Clabmeeting - Tel. 080 5061372



con il contributo non condizionato di  
**ST. JUDE MEDICAL**  
MORE CONTROL. LESS RISK.

iscriviti su  
[www.sinv.it](http://www.sinv.it)

**Ricorda di rinnovare l'iscrizione per il 2012 alla SINV!**

> vai su [www.sinv.it](http://www.sinv.it), clicca su *Modulo iscrizione* e segui le istruzioni

## Corsi A.N.I.N. 2012

**9 maggio, Roma:** *Continuità e qualità dell'assistenza:  
le risposte al bisogno di centralità della persona malata*

**18 maggio, Roma:** *Gli interventi chirurgici sulla colonna e l'assistenza  
pre e post operatoria*

**13 ottobre, Rimini:** *Le neuroscienze a confronto: appropriatezza,  
linee guida e tutela della sicurezza delle persone assistite*

[www.anin.it](http://www.anin.it)



## LII CONGRESSO NAZIONALE SNO

Roma - 9/12 maggio 2012 - ATAHotel Villa Pamphili

*Le neuroscienze ospedaliere, la sfida delle nuove tecnologie  
e la centralità della persona malata*

## 9° Corso di Ecografia Vascolare in Emergenza

*Firenze, 4-7 giugno 2012*

Aula Magna (303) Centro Didattico Morgagni, V.le Morgagni 40

*Direttore del Corso:*

**Prof. Sergio Castellani**  
Tel. 055 7947413; e-mail: [sergio.castellani@unifi.it](mailto:sergio.castellani@unifi.it)  
Unità Funzionale di Angiologia Clinica e Sperimentale  
Università di Firenze.

*Informazioni:*

**Settore Post Laurea - Polo Biomedico e Tecnologico**  
(NIC) Didattica - Padiglione 3, piano I (stanza 124/125)  
Largo Brambilla 3, Firenze.  
Orario di apertura: lun-mer-ven ore 9-13  
Tel. 055 4598772 - 4598031 - 4598779 (NIC)  
e-mail: [segr-perfez@polobiotec.unifi.it](mailto:segr-perfez@polobiotec.unifi.it)

*Modulo di iscrizione e decreto rettorale:*

<http://www.med.unifi.it/cmpro-v-p-485.html>

*L'Assessorato alla Salute della Regione Toscana  
ha assegnato 40 crediti ECM.*

*Patrocini:*

Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi Firenze  
Ordine dei Medici di Firenze  
Avus  
Italian Stroke Forum  
Siapav  
Sidv Giuv  
Simi  
Simeu  
Sinv  
Siumb

**ECOGRAFIA VASCOLARE  
IN EMERGENZA**  
9° corso di perfezionamento in  
diagnostica vascolare con ultrasuoni

---

**FIRENZE, 4 - 7 GIUGNO 2012**  
CENTRO DIDATTICO MORGAGNI (AULA MAGNA 303)  
Viale Morgagni 40 - Firenze



*Università degli Studi di Firenze*

## Arteriopatia tipo Moyamoya: screening neurosonologico e prognosi in pazienti adulti asintomatici. Case series e revisione della letteratura.

M. Zedde, G. Malferrari, G. De Berti, M. Maggi, N. Marcello

*Sintesi da Malferrari G, et al., Moyamoya like arteriopathy: Neurosonological suspicion and prognosis in adult asymptomatic patients. Perspectives in Medicine (2012), doi:10.1016/j.permed.2012.02.017 (in press) Corresponding author: Dr. Marialuisa Zedde*

La sindrome di Moyamoya è una patologia cerebrovascolare associata ad una predisposizione a sviluppare eventi cerebrovascolari, sia ischemici che emorragici, in relazione alla presenza caratteristica di multiple stenosi dell'a. carotide interna nel segmento intracranico e dei suoi rami prossimali (a. cerebrale media e arteria cerebrale anteriore). Ciò che dà il nome alla malattia è lo sviluppo del circolo collaterale compensatorio, che determina una diffusa rete di vasi neoformati a livello del tratto terminale dell'a. carotide interna, sulla superficie della corteccia degli emisferi cerebrali a livello leptomeningeo, con rami anastomotici con l'a. carotide esterna.

Si parla di sindrome di moyamoya quando la caratteristica arteriopia è associata alle ben note condizioni (congenite o acquisite), mentre si parla di malattia di moyamoya in assenza dei noti fattori di rischio. Il quadro arteriografico patognomonico è caratteristicamente bilaterale nella malattia di moyamoya, sebbene la severità di interessamento dei due lati possa essere variabile. Un interessamento unilaterale rientra nella sindrome di moyamoya, anche in assenza dei noti fattori associati (1).

L'epidemiologia di questa condizione è meglio nota nella popolazione in cui la sua prevalenza è maggiore, cioè i bambini asiatici, soprattutto in Giappone, dove è la patologia vascolare cerebrale pediatrica più comune, con una prevalenza di circa 3/100.000 bambini (2). È però nota anche una forma che si manifesta in età adulta, con pochi casi descritti nella popolazione caucasica. In Europa la sua incidenza in tutte le fasce di età è circa 1/10 di quella osservata in Giappone (3). Tale epidemiologia sbilanciata a favore dei bambini asiatici fa sì che solo su questa sottopopolazione si abbiano dei dati sicuri sulla storia naturale della malattia.

I dati conosciuti sono che la malattia ha una tendenza alla progressione, sia nei bambini che negli adulti, e spesso ciò significa da un lato un aumento del grading delle stenosi intracraniche fino all'occlusione e dall'altro un aumento del numero di segmenti vascolari interessati, con uno sviluppo parallelo del circolo collaterale. Si ritiene che il tasso di progressione della malattia sia elevato, anche negli asintomatici, e che la terapia medica non sia sufficiente a rallentarlo (4). Le stime attuali sono che fino a 2/3 dei pazienti con moyamoya ha una progressione sintomatica in un periodo di 5 anni, con un outcome modesto senza trattamento (5-7).

Invece la storia naturale non è così chiara nella popolazione europea adulta asintomatica, essendoci peraltro ben pochi dati in letteratura e su campioni molto piccoli, anche negli studi neurochirurgici; per-

tanto le affermazioni precedenti sull'outcome non possono essere automaticamente generalizzate a questa sottopopolazione.

Nella nostra case series di singolo centro (Stroke Unit Arcispedale Santa Maria Nuova IRCCS di Reggio Emilia) sono compresi 6 pazienti adulti caucasici con malattia di moyamoya asintomatica, sospettata dopo studio neurosonologico con Eco Color Doppler Transcranico (TCCS) e confermata con AngioRMN e angiografia digitalizzata, sottoposti a follow-up in terapia medica, identificati nell'arco di tre anni.

Si tratta di 5 F e 1 M, età media 29.16 + 8.45 anni, che sono stati sottoposti a studio neurosonologico per sintomatologia aspecifica, come disturbo vertiginoso o lipotimie, o screening entro una storia familiare di patologia cerebrovascolare aterosclerotica. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a indagini miranti ad escludere condizioni associate, come patologie immunitarie o infettive. La diagnosi è stata fatta sulla base dei criteri approvati e riconosciuti [Research Committee on Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis (moyamoya disease) in Japan] (8).

Sia i reperti neurosonologici che quelli neuroradiologici sono stati valutati sulla base dei criteri diagnostici riconosciuti sopra citati.

La durata media del follow-up è stata di 1.8 anni, sia clinica che strumentale (neurosonologica e neuroradiologica).

Tutti i pazienti presentavano un interessamento intracranico bilaterale tranne uno, che pertanto ha avuto una diagnosi di sindrome di moyamoya. I risultati dello studio neurosonologico sono stati confermati da quello neuroradiologico e la RMN cerebrale ha peraltro mostrato l'assenza di alterazioni di segnale parenchimale a carattere lesionale di significato recente; il reperto si è mantenuto tale anche agli esami di follow-up.

Nessun evento sintomatico è stato peraltro riportato in follow-up.

Come segnalato inizialmente la sottopopolazione caucasica adulta asintomatica ha una storia naturale della malattia di moyamoya fondamentalmente non conosciuta; alcuni di questi soggetti vengono diagnosticati in maniera incidentale grazie al sempre più ampio uso di tecniche diagnostiche non invasive. È anche importante segnalare che tale tendenza appare valida anche in riferimento alla popolazione asiatica, tanto è vero che in una ricerca a tappeto con questionario in Giappone, fatta in 88 strutture neurochirurgiche nel 1994, per definire le caratteristiche cliniche è l'outcome dei soggetti asintomatici con malattia di moyamoya (9), sono stati identificati solo 33 soggetti asintomatici, suddivisi in due gruppi: pazienti senza alcun sintomo (soprattutto adulti) e pazienti senza alcun sintomo tranne cefalea. Le conclusioni sono relative ad un'alta altre condizioni, come nella serie di decorso apparentemente benigno della forma asintomatica adulta della malattia. Negli anni successivi la prosecuzione del percorso di screening ha portato a modificare in parte l'epidemiologia conosciuta della malattia, anche nella popolazione giapponese, come mostrato da una recente inchiesta sulla malattia effettuata nell'isola di Hokkaido (5.63 milioni di persone) (10), che hanno valutato i dati di 267 pazienti di prima diagnosi dal 2002 al 2006. Sia la prevalenza della malattia che l'età all'esordio dei sintomi e alla diagnosi erano più alte di quanto precedentemente noto; inoltre il 17.8% dei pazienti erano asintomatici alla diagnosi, in tutte le decadi di età.

Nella popolazione europea la prevalenza della malattia è ancora inferiore, sebbene manchino reali dati epidemiologici su grossi numeri, soprattutto sugli asintomatici; infatti i pochi studi sulla popolazione

europea hanno una coorte mista di malattia di moyamoya e altre sindromi angiografiche causate da altre condizioni, come nella serie di Khan sul trattamento di rivascolarizzazione (11) (15 su 23 pazienti con arteriopatia moyamoya avevano una malattia idiopatica). Una delle più ampie coorti europee è stata recentemente pubblicata, ma i 21 pazienti adulti erano tutti sintomatici per eventi cerebrovascolari al momento della diagnosi (12). Ci sono pochissimi dati in letteratura sulla storia naturale della malattia anche nella popolazione bianca americana e riguardano prevalentemente i soggetti sintomatici. In uno studio retrospettivo sul fenomeno di moyamoya in questa popolazione adulta, tramite la revisione dei reperti angiografici, solo 3 su 34 pazienti erano asintomatici (13). È però degno di interesse il fatto che tutti e tre sono stati liberi da eventi durante il follow-up (5–8 anni), mentre nei sintomatici le recidive di eventi cerebrovascolari in terapia medica erano elevate.

È pertanto probabile che il sottogruppo di pazienti caucasici adulti asintomatici rappresenti una categoria di malattia con una storia naturale distinta rispetto ai pazienti di età infantile, potenzialmente con una prognosi migliore.

## Bibliografia

1. Scott RM, Smith ER. Moyamoya disease and moyamoya syndrome. *N Engl J Med* 2009;360:1226–37
2. Wakai K, Tamakoshi A, Ikezaki K, Fukui M, Kawamura T, Aoki R, et al. Epidemiological features of moyamoya disease in Japan: findings from a nationwide survey. *Clin Neurol Neurosurg* 1997;99(Suppl. 2):S1–5
3. Yonekawa Y, Ogata N, Kaku Y, Taub E, Imhof HG. Moyamoya disease in Europe, past and present status. *Clin Neurol Neurosurg* 1997;99(Suppl. 2):S58–60
4. Kuroda S, Ishikawa T, Houkin K, Nanba R, Hokari M, Iwasaki. Incidence and clinical features of disease progression in adult moyamoya disease. *Stroke* 2005;36:2148–53
5. Kuroda S, Ishikawa T, Houkin K, Nanba R, Hokari M, Iwasaki. Incidence and clinical features of disease progression in adult moyamoya disease. *Stroke* 2005;36:2148–53
6. Kurokawa T, Chen YJ, Tomita S. Cerebrovascular occlusive disease with and without moyamoya vascular network in children. *Neuropediatrics* 1985;16:29–32
7. Choi JU, Kim DS, Kim EY, Lee KC. Natural history of moyamoya disease: comparison of activity of daily living in surgery and non surgery groups. *Clin Neurol Neurosurg* 1997;99(Suppl. 2312):S11–8.
8. Fukui M. Guidelines for the diagnosis and treatment of spontaneous occlusion of the circle of Willis ('moyamoya' disease). Research Committee on Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis (Moyamoya Disease) of the Ministry of Health and Welfare, Japan. *Clin Neurol Neurosurg* 1997;99(Suppl. 2):S238–40.
9. Yamada M, Fujii K, Fukui M. Clinical features and outcomes in patients with asymptomatic moyamoya disease—from the results of nation-wide questionnaire survey. *No Shinkei Geka* 2005;33:337–42
10. Baba T, Houkin K, Kuroda S. Novel epidemiological features of moyamoya disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:900–4
11. Khan N, Schuknecht B, Boltshauser E, Capone A, Buck A, Imhof HG, et al. Moyamoya disease and moyamoya syndrome: experience in Europe; choice of revascularisation procedures. *Acta Neurochir* 2003;145:1061–71
12. Kraemer M, Heienbrok W, Berlit P. Moyamoya disease in Europeans. *Stroke* 2008;39:3193–200
13. Hallemeier CL, Rich KM, Grubb RL. Clinical features and outcome in North American adults with moyamoya phenomenon. *Stroke* 2006;37:1490–6

## Trombosi venose cerebrali. Studio con ultrasuoni: considerazioni cliniche e metodologia applicativa

*S. Sanguigni, T. Carboni, R. Gobbato, C. Paci, G. D'Andreamatteo  
U.O. Neurologia Ospedale "Madonna del Soccorso" - San Benedetto del Tronto (A.P.)*

Lo studio delle trombosi venose cerebrali si avvale certamente in primis di metodiche di ordine neuroradiologico (TAC e/o RMN). Recenti lavori pubblicati da Stolz con TAC ad alta risoluzione hanno evidenziato la possibilità di queste metodiche di poter evidenziare non solo l'ostruzione venosa, ma anche di dimostrare il fenomeno della neoangiogenesi compensatoria e quindi il formarsi di una microcircolazione venosa locale che fa da scarico e circolo di compenso alla più evidente ostruzione venosa.

Tuttavia occorre evidenziare come l'applicazione degli ultrasuoni nello studio medico stia vivendo un continuo crescendo. Lo sviluppo di software dedicati con seconda armonica, l'uso di sonde a matrice, ecc. e l'interesse crescente della case costruttrici porta al miglioramento costante dell'imaging. Prova ne sia che la metodica ultrasonora transcranica (TCCD), ovvero la ricerca di imaging a basso costo, non invasiva, ripetibile e "bedside" nello studio della patologia cerebrale sta sempre più diffondendosi nella pratica clinica quotidiana dei medici, interessando in maniera trasversale diverse specialità (Neurologi, Cardiologi, Angiologi, Medici Internisti, ecc).

Tuttavia l'uso degli ultrasuoni nello studio della circolazione venosa cerebrale è sicuramente di recentissima applicazione. Tentativi sono stati già fatti da diversi autori usando la metodica pulsata cieca (tcd). Tuttavia usando il TCD l'insonazione avviene in maniera "cieca" e la mancata individuazione del vaso sicuramente può creare errori di interpretazione. Se con i test compressivi, la cui sicurezza ed utilità è ancora discutibile, si riesce a avere informazioni utili nello studio arterioso, nello studio venoso tali test non sono applicabili ed occorre assolutamente "vedere" il vaso e/o seno venoso per avere assoluta certezza della insonazione.

Nel calcolo dei valori di PSV e PEDV risulta poi indispensabile la correzione dello "steering" poiché la determinazione di un angolo corretto può sicuramente variare enormemente i valori (e in ambito venoso

dove i parametri velocimetrici sono già di base bassi, la correzione dell'angolo è di vitale importanza). Tale correzione sarà possibile solo se si individua il vaso e la sua direzione per almeno un centimetro circa. Inoltre l'imaging bidimensionale risulta insostituibile nella ricerca di importanti "punti di repere" (protuberanza occipitale interna, falce cerebrale tentorio, ecc.) che ci aiutano nella ricerca dei piani adeguati alla ricerca dei vasi venosi stessi. Lo studio venoso è infatti assolutamente basato su un uso continuo di diversi piani di insonazione.

Nello specifico diverse sono le strutture che possono venire insonate. Possiamo ricordarne alcune:

- **Vena Cerebrale Media profonda (DMCV);**
- **Vena di Rosenthal (RV);**
- **Seno Retto (SRS);**
- **Seno Traverso (TS);**
- **Seno Sfenoparietale (SphS);**
- **Vena di Galeno (GV);**
- **Torculare di Erofilo (TH);**
- **Seno Petroso Superiore (SPS);**
- **Seno Petroso Inferiore (IPS);**
- **Seno Sigmoidale(SS);**
- **Plesso Venoso Basale (BPV).**

Da ricordare che:

1. la percentuale di insonazione dei vasi ("detection-rate") dipende dall'età del paz. Sono presenti vari lavori in letteratura dedicati alla determinazione del "detection-rate" venoso. Tuttavia va ricordato come la patologia trombotica venosa cerebrale sia di maggior appannaggio in paz. giovani e ciò facilita la individuazione delle formazioni venose con metodica ultrasonora.
2. corretto settaggio della macchina. Non è assolutamente pensabile cercare di individuare correttamente le vene usando i settaggi per le arterie. Ecco allora che assume importanza vitale il concetto di "low-flow setting"(1).
3. la conoscenza anatomica del decorso dei principali rami venosi e dei seni cerebrali costituisce altro passaggio importante. Nello studio venoso l'utilizzo dei classici piani di insonazione per lo studio arterioso (mesencefalico-diencefalico-sovradiencefalico) deve essere implementato dall'uso di ulteriori
4. piani venosi che vanno ricercati con piccoli movimenti della sonda anche grazie a particolari punti di repere: protuberanza occipitale interna (torculare di Erofilo), bordo libero del tentorio (seno retto), tratto P2 della cerebrale posteriore (Vena di Rosenthal), ecc.
5. l'esame venoso diventa allora un esame da eseguire su mol-

teplici piani diversi di insonazione. Non è più sufficiente usare solo i classici piani assiali e coronali già noti nello studio arterioso. Chiaramente permane però l'utilizzo esclusivo di finestre di approccio già ampiamente codificate e validate in letteratura (fin. temporale e occipitale).

Altro concetto base è quello del

6. color-coding venoso: e quindi in definitiva della direzione del flusso venoso. Si vedrà come l'inversione della direzione del flusso in un vaso venoso rappresenta spesso un prezioso indice di ostruzione (trombosi?) del vaso a valle. Tuttavia l'ampia variabilità anatomica e l'estesa rete anastomotica rende spesso molto più complessa la dinamica venosa. Ecco allora che per un completo studio venoso intracranico può essere utile proporre anche test dinamici di attivazione:

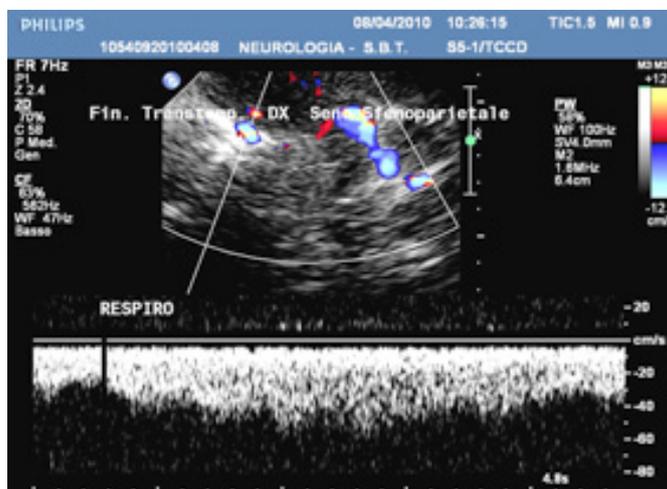
Test dinamici:

- compressione della giugulare
- manovra di Valsalva
- studio a 0° e 90°
- respiro profondo

Non è sufficiente inoltre descrivere il solo pattern "color". E' intuitivo infatti la possibile presenza di "pitfalls" (aliasing da bassa prf, ecc.). Ma occorre dimostrare e studiare anche:

- Direzione
- Velocità

del flusso venoso (vedi figura sotto).



Lo studio del circolo venoso non costituisce una pratica fine a se stessa, ma può darci importanti informazioni in caso di trombosi venosa cerebrale (patologia sempre più frequente in paz. giovani) ed in caso di malformazioni artero-venose (specie nello studio delle vie di deflusso venoso dalla MAV).

Nella determinazione delle trombosi cerebrali (2), data l'ampia variabilità anatomica individuale delle formazioni venose, occorre dire che la mancata individuazione di un vaso (criterio diretto) può essere dovuta sia ad ostruzione che ad ipo-aplasia del vaso stesso. L'utilizzo del mezzo di contrasto unito

a "criteri indiretti" di ostruzione può facilitare il compito del neuroscienziato.

Diversi lavori in letteratura hanno stressato come la presenza di cefalea isolata (3) possa spesso essere dovuta a trombosi dei seni trasversi. Così come la recente individuazione (4) di conflitti artero-venosi (fra vena basilare e arteria cerebrale posteriore) possono essere correlati a tali patologie e costituire inoltre predisposizione alla successiva comparsa di trombosi venose locali, come conseguenza della presenza di aree a flusso ulteriormente rallentato. La presenza di tali conflitti potrebbe non solo spiegare la presenza di cefalea da congestione cronica ma costituire un "marker" per la precoce individuazione di paz a possibile rischio trombotico venoso cerebrale. La ricerca di tali

conflitti che è stata per la prima volta individuata con metodica ultrasonora nel nostro centro rappresenta una nuova sfida e una nuova possibile applicazione della metodica tccd venosa cerebrale.

Il ricorso alla metodica ultrasonografica può sicuramente aiutare a valutare la possibile **ricanalizzazione del vaso** e il conseguente miglioramento della congestione venosa cerebrale in maniera "on-line".

La possibilità di poter studiare in maniera ripetibile e **continua** la variazione della deflusso venoso e quindi in definitiva **monitorare la decongestione venosa cerebrale** costituisce sicuramente il vero cavallo di battaglia dello studio venoso cerebrale con TCCD. Ancora da dimostrare ma teoricamente possibile è inoltre la possibile azione terapeutica dovuta alla "sonicazione" del trombo venoso ad opera degli ultrasuoni (magari con l'ausilio del contrasto e rottura delle bolle nelle immediate vicinanze del trombo stesso ad opera del fascio ultrasonoro ad alta energia).

In definitiva lo studio venoso cerebrale con TCCD apre una in definitiva quella che può a tutti gli effetti essere considerata a ragione come una **nuova filosofia** nello studio cerebrale con ultrasuoni. Se negli ultimi anni ci si è soffermati soprattutto su come il sangue arriva in testa ora stiamo vedendo come il sangue "lascia" la testa. E i meccanismi di decongestione cerebrale rivestono importanza capitale. Vari lavori recentemente comparsi in letteratura, dimostrano come la prognosi del paz sia legata in maniera assoluta ai meccanismi di deflusso cerebrale. E questo, se risulta vero in maniera preponderante per patologie primitivamente venose, risulta anche importante per processi arteriosi (basti pensare ai problemi conseguenti allo shift della linea mediana in caso di infarti ischemici estesi, con conseguente ostacolo al deflusso venoso a livello delle formazioni del basi cranio). Ecco allora che una corretta applicazione della metodica ultrasonora ci riserverà importanti evidenze nei prossimi anni. Compito nostro e della società (SINV) in particolare sarà pertanto una corretta formazione degli operatori del settore al fine di standardizzare la metodica e ridurre la variabile della operatore dipendenza.

## Bibliografia

Malferrari G., Accorsi A., Sanguigni S., Eco-color-doppler transcranico-testo atlante (con dvd) - Mattioli 1885, eds. 2006

M.G. Bousser, J.M. Ferro, Cerebral venous thrombosis: an update, *Lancet Neurology*, 2007

Cumurciuc et al., Headache as the only neurological sign of cerebral venous thrombosis: a series of 17 cases, *JNNP*, 2005

Sanguigni S., Intracerebral venous study: the role of tccd, *Functional Neurology*, 2009

## Il iScore predice l'efficacia della terapia trombolitica per l'ictus ischemico acuto

Attualmente sono scarse le possibilità di predire la risposta clinica dopo somministrazione endovenosa terapia trombolitica (tPA). iScore è uno strumento già esistente validato per valutare i risultati dopo un ictus ischemico acuto. Lo scopo di questo studio era di determinare la capacità del iScore di prevedere la risposta clinica e il rischio di trasformazione emorragica dopo tPA.

Abbiamo applicato il iScore ([www.sorcan.ca/iscore](http://www.sorcan.ca/iscore)) in pazienti che presentano un ictus ischemico acuto in 11 centri per l'ictus in Ontario, Canada, tra il 2003 e il 2009 individuate dalla cancelleria del Canadian Stroke Network. Abbiamo confrontato i risultati tra i pazienti che hanno ricevuto e quelli che non hanno ricevuto tPA. I pazienti sono stati stratificati in 3 gruppi a priori definite in base alla gravità dell'ictus utilizzando il iScore.

Dei 12.686 pazienti con ictus ischemico acuto, 1.696 (13,4%) hanno ricevuto trombolisi per via endovenosa. iScores più elevati erano associate con scarsi risultati sia nel gruppo trattato con tPA che nel gruppo non trattato ( $P < 0,001$ ). Tra quelli con rischio basso e medio in base alle loro iScores, l'uso tPA è stato associato con un vantaggio nel risultato primario (rischio relativo, 0,74 per quelli con basso rischio iScores, 95% CI, 0,67-0,84; rischio relativo, 0,88 per quelli con iScores a medio rischio, 95% CI, 0,84-0,93). Nel gruppo iScore più alto non c'era alcuna differenza nei risultati clinici tra i pazienti trattati e quelli non trattati con tPA (rischio relativo, 0,97, 95% CI, 0,94-1,01). Risultati simili sono stati osservati per la disabilità al momento della dimissione e la durata del ricovero. Il rischio di un peggioramento clinico neurologico e di trasformazione emorragica (qualunque o sintomatica) con tPA è aumentato con elevati valori di iScore. L'iScore può essere usato per predire la risposta clinica e rischio di complicanze emorragiche dopo tPA per un ictus ischemico acuto. I pazienti con elevati valori di iScores non possono avere un beneficio clinicamente significativo dal tPA per via endovenosa anche in virtù di un maggior rischio di complicanze emorragiche.

*Saposnik G. et al., Stroke, 2012;43:1315-1322*

## L'endoarteriectomia carotidea eseguita in eccessiva urgenza conferisce un aumentato rischio procedurale

Le correnti linee guida svedesi consigliano che l'endoarteriectomia carotidea deve essere eseguita entro 14 giorni da un evento ischemico, ma non è chiaro se l'intervento chirurgico effettuato in condizione molto urgente dopo un evento ischemico è associato ad aumentato rischio perioperatorio. Lo scopo di questo studio era di determinare se il tempo che intercorre tra l'evento e l'endoarteriectomia carotidea influisce sul rischio processuale di mortalità e ictus.

Noi abbiamo analizzato prospettivamente i dati di tutti i pazienti che sono stati sottoposti endarteriectomia carotidea per stenosi carotidea sintomatica tra maggio 2008, e il maggio 2011. I pazienti sono stati suddivisi in base al tempo che intercorre tra l'evento e l'intervento chirurgico (0-2 giorni, 3-7 giorni, 8-14 giorni, 15-180 giorni). Sono stati determinati il tasso di ictus e la mortalità a 30 giorni dopo l'intervento chirurgico.

Abbiamo analizzato i dati di 2596 pazienti e abbiamo scoperto che il tasso combinato di mortalità e ictus per i pazienti trattati 0 a 2 giorni dopo evento ischemico erano del 11,5% (17 su 148) contro il 3,6% (29 su 804), per i gruppi trattati a 3 a 7 giorni; tra il gruppo di 8 a 14 giorni e il gruppo di 15 a 180 giorni rispettivamente era stato di 4,0% (27 di 677) e di 5,4% (52 su 967). In un'analisi multivariata, il tempo era un fattore di rischio indipendente per le complicanze perioperatorie: pazienti trattati a 0 a 2 giorni hanno un rischio relativo di 4,24 (CI, 2,07-8,70,  $p < 0,001$ ) rispetto al riferimento del gruppo di 3 - a 7 giorni di gruppo.

In questo studio su pazienti trattati per malattia carotidea sintomatica, un intervento chirurgico era più sicuro se eseguito già nel 3° giorno dopo un evento ischemico in contrasto con i pazienti trattati entro 0 a 2 giorni, dove si è osservato un aumentato significativo del rischio perioperatorio.

*Strömberg S. et al., Stroke, 2012; 43: 1331-1335*

--

## Meccanismo di infarto ischemico in dissezione spontanea dell'arteria cervicale

Non è chiaro se lo stroke nei pazienti con dissezione spontanea dell'arteria cervicale (CAD) è dovuto ad un tromboembolismo secondario o ad una riduzione del flusso sanguigno cerebrale. Lo scopo di questo studio era di identificare il meccanismo più probabile di ictus con i parametri di neuroimmagine cervicale e cerebrale nei pazienti con CAD.

Abbiamo valutato retrospettivamente l'ecodoppler, angiografia MR cervicale e la risonanza magnetica del cervello ictus nei pazienti consecutivi con CAD per valutare un meccanismo embolico o vascolare.

Dei 172 pazienti consecutivi con CAD, 100 (58%) hanno avuto ictus acuto sulla immagine a diffusione di MR. Lo stroke era stato attribuito ad un meccanismo tromboembolico in 85 su 100 pazienti, un meccanismo di emodinamica in 12 pazienti su 100, e un meccanismo misto in 3 su 100 pazienti.

In conclusione, nei pazienti con CAD l'ictus è più frequentemente associato ad un meccanismo di embolizzazione dell'arteria cerebrale, una scoperta che dovrebbe contribuire a disegnare futuri studi terapeutici.

*Morel A. et al., Stroke, 2012; 43: 1354-1361*

--

## Doppia o Mono terapia antiaggregante piastrinica per i pazienti con ictus ischemico o attacco ischemico transitorio

Revisione sistematica ed una meta-analisi di studi randomizzati controllati

Gli antiplastrinici sono raccomandati nei pazienti con infarto miocardico acuto, nell'ictus non cardioembolico o attacco ischemico transitorio. Abbiamo confrontato la sicurezza e l'efficacia della doppia terapia verso la monoterapia antiaggregante nei pazienti con ictus ischemico acuto o attacco ischemico transitorio.

Studi randomizzati controllati di monoterapia verso doppia terapia antiaggregante piastrinica nei pazienti con infarto miocardico acuto ( $\leq 3$  giorni), ictus ischemico/attacco ischemico transitorio sono stati

identificati usando elettronici ricerche bibliografiche. L'outcome primario era recidiva di ictus (ischemico, emorragico, sconosciuto, fatale, non-fatale).

Dodici studi randomizzati completati che ha coinvolto 3.766 pazienti sono stati inclusi. In confronto con la monoterapia antiaggregante, la duplice terapia (aspirina+dipiridamolo e aspirina+clopidogrel) ha ridotto significativamente recidiva di ictus, la doppia antiaggregazione del 58 (3,3%) rispetto alla monoterapia 91 (5,0%, risk ratio, 0,67, 95% CI, 0,49-0,93); così una riduzione dell'evento vascolare (ictus, infarto miocardico, morte vascolare) si è osservata con la doppia terapia 74 (4,4%) rispetto alla monoterapia 106 (6%, risk ratio, 0,75, 95% CI, 0,56-0,99) e così una riduzione di combinazione di ictus, attacco ischemico transitorio, sindrome coronarica acuta, e morte, si è osservata con la doppia terapia 100 (1,7%) rispetto alla monoterapia 136 (9,1%, risk ratio, 0,71, 95% CI, 0,56-0,91). La doppia terapia era anche associata ad un incremento non significativo di maggiore sanguinamento, doppia terapia 15 (0,9%) rispetto alla monoterapia 6 (0,4%, risk ratio, 2,09, 95% CI, 0,86-5,06).

In conclusione, la doppia terapia antiaggregante piastrinica sembra essere sicura ed efficace nel ridurre la recidiva di ictus e gli eventi vascolari nei pazienti con ictus ischemico o attacco ischemico transitorio rispetto alla monoterapia. Questi risultati devono essere testati in studi prospettici.

*Chamila M., Geeganage C.M. et al., Stroke, 2012; 43: 1058-1066*

--

## Persistenza del segno di iperdensità dell'arteria cerebrale media sul follow-up CT Scan dopo la trombolisi per via endovenosa è associato a prognosi sfavorevole.

La frequenza e l'estensione di recupero nell'ictus ischemico acuto (AIS) nei pazienti trattati con attivatore tissutale del plasminogeno per via endovenosa (IV-tPA) rimangono altamente variabile. Il segno di iperdensità dell'arteria cerebrale media (HMCAS) alla tomografia computerizzata (CT) del cervello, prima di un trattamento trombolitico, rappresenta la presenza di trombi ed è spesso associato a gravi deficit neurologici ed a uno scarso esito clinico a 3 mesi. Nei pazienti trattati con trombolisi sistemica, HMCAS può scomparire (che rappresenta dissoluzione del coagulo) o persistere (coagulo persistente) sul follow-up CT scan del cervello. Abbiamo valutato se la scomparsa o la persistenza di HMCAS sul follow-up CT scan del cervello è in grado di prevedere l'esito finale a 3 mesi. I dati sono ricavati dai pazienti trattati con AIS IV-tPA, in un protocollo standardizzato, da gennaio 2007 a marzo 2010 e sono stati inclusi nel registro prospettico trombolisi presso il nostro centro di cura terziario. HMCAS è stata valutata al momento del ricovero così come in follow-up CT. I risultati sono stati valutati con la scala di Rankin Scale modificata (mRS) a 3 mesi, con un buon esito (punteggio mRS 0-1) e scarso esito (punteggio mRS 2-6). Di un totale di 2.238 pazienti ricoverati durante il periodo di studio, sono stati inclusi 226 (11%) con AIS del circolo anteriore trattati con trombolisi per via endovenosa. L'età media dei pazienti era 65 anni (range 19-92), il 63% erano maschi e avevano una mediana National Institutes of Stroke Scale Salute (NIHSS) punteggio di 16 punti (range 4-32). HMCAS è stata osservata al momento del ricovero TC in 109 (48,2%) pazienti e persistente al follow-up CT in 52 (47,7%) di essi. Nel complesso, 108 (47,8%) pazienti ha raggiunto scarso risultato funzio-

nale a 3 mesi. Una prognosi sfavorevole a 3 mesi era associata con un ammissione punteggio NIHSS (OR per 1 punto di incremento = 1,241, 95% CI = 1,151-1,337,  $p < 0,0005$ ), minore variazione del punteggio NIHSS a 24 ore (OR per 1 punto di riduzione = 0,730, 95% CI = 0,666-0,800,  $p < 0,0005$ ) e la persistenza di HMCAS sul follow-up TC (OR = 3,352, 95% CI = 1,991-11,333,  $p = 0,039$ ).

In conclusione la persistenza della HMCAS sul follow-up CT scan del cervello in pazienti con ictus ischemico acuto trattati con tPA-IV può essere utilizzato come un predittore precoce di scarso esito funzionale.

Paliwal P.R. et al., *Cerebrovasc Dis*, 2012 Mar 28; 33 (5):446-452

--

## Edema cerebrale nei pazienti con ictus ischemico acuto trattati con trombolisi per via endovenosa.

L'edema cerebrale (CED) peggiora l'outcome dei pazienti colpiti da ictus ischemico, e non esiste un trattamento medico efficace. Esistono pochi dati riguardo l'edema cerebrale dopo trombolisi da ictus. Abbiamo analizzato l'impatto dell'edema cerebrale sull'outcome dei pazienti trattati con trombolisi.

La nostra coorte comprendeva 943 pazienti ischemici trattati con trombolisi corsa presso l'Università di Helsinki Central Hospital (1995-2008). L'edema cerebrale è rappresentato da un rigonfiamento focale cerebrale fino a 1/3 (CED-1) o da uno spostamento maggiore del 1/3 (CED-2) del emisfero edella linea mediana (CED-3). Abbiamo studiato i parametri di base associati con lo sviluppo di edema cerebrale e l'associazione di edema cerebrale con l'esito clinico a tre mesi (Rankin Scale modificata, mRS).

Nelle immagini TC di controllo, CED-1 era presente in 167 (17,7%), CED-2 in 40 (4,2%), e il CED-3 in 53 (5,6%) pazienti. Rispetto ai pazienti senza edema ( $n = 683$ ), i pazienti con edema cerebrale in condizioni basali avevano un più alto punteggio National Institutes of Stroke Scale Salute, più spesso mostravano il segno di iperdensità dell'arteria cerebrale o segni infarto nella fase iniziale di ammissione tomografia computerizzata, e sono stati sottoposti a trombolisi più tardivamente. Edema cerebrale era indipendentemente associata a prognosi infausta (mRS 3-6) e mortalità, mentre l'esito favorevole (mRS 0-2) è stata osservata in 77 (46%), 5 (13%), e 3 (6%) pazienti affetti rispettivamente da CED 1, 2, e 3. Anti-edema trattamento è stato ritenuto necessario e somministrato a 49/260 (19%) pazienti e solo cinque hanno avuto esito favorevole.

In conclusione, l'edema cerebrale è frequente (28%) tra i pazienti ischemici trattati con trombolisi, manifestandosi nelle forme gravi nel 10%. Nel pretrattamento trombolitico un punteggio elevato alla National Institutes of Stroke Scale Salute, la presenza del segno di iperdensità dell'arteria cerebrale e segni d'infarto nella fase iniziale, e ritardi nel trattamento trombolitico sono associati con un maggior sviluppo di edema. L'edema è un forte predittore indipendente dell'outcome clinico a tre mesi. L'effetto di un trattamento antiedemigeno è stato modesto dopo trombolisi.

Gruppo di Helsinki trombolisi Stroke Registry

Collaboratori (5) Strbian D., Meretoja A., Putaala J., M Kaste., Tatlisumak T., Int J., *Stroke*, 2012 Mar 9. doi: 10.1111/j.1747-4949.2012.00781.x. [Epub ahead of print]

## Uso di farmaci antinfiammatori non-steroidi e rischio di fibrillazione atriale o flutter

È stato condotto uno studio caso-controllo riguardante la popolazione del Nord della Danimarca (1.7 milioni di abitanti) per esaminare il rischio di fibrillazione atriale o flutter atriale associato all'uso di farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) non-selettivi o inibitori selettivi della ciclo-ossigenasi 2 (Cox-2). Sono stati inclusi nello studio 32.602 pazienti con una prima diagnosi ambulatoriale o nel corso di un ricovero in ospedale di fibrillazione atriale o flutter tra il 1999 e il 2008; sono stati inoltre inclusi 325.918 controlli appaiati per età e sesso. La principale misura di esito era l'esposizione ai FANS al momento dell'ammissione in ospedale (uso corrente) o prima (uso recente).

L'uso corrente è stato ulteriormente classificato come nuovo utilizzo (termine della prima prescrizione in assoluto entro 60 giorni prima della data della diagnosi) o uso a lungo termine. In totale, 2.925 casi (9%) e 21.871 controlli (7%) sono risultati utilizzatori correnti di FANS non-selettivi o di inibitori COX-2. Rispetto al non-utilizzo, il rapporto tra tassi (rate ratio) di incidenza associando uso corrente del farmaco con fibrillazione atriale o flutter atriale è stato 1.33 per i FANS non-selettivi e 1.50 per gli inibitori COX-2. Aggiustamenti per sesso, età e fattori di rischio per fibrillazione atriale o flutter atriale hanno ridotto il rapporto tra tassi di incidenza a 1.17 per FANS non-selettivi e 1.27 per inibitori COX-2. Tra i nuovi utilizzatori, il rapporto tra tassi di incidenza aggiustato è stato pari a 1.46 per i FANS non-selettivi e 1.71 per gli inibitori COX-2.

Per i singoli FANS sono emersi risultati simili. In conclusione, l'uso di FANS diversi dall'Aspirina (Acido Acetilsalicilico) è risultato associato a un aumento del rischio di fibrillazione atriale o flutter. Rispetto ai non-utilizzatori, l'associazione è risultata più forte per i nuovi utilizzatori, con un aumento del 40-70% nel rischio relativo (più basso per FANS non-selettivi e più alto per inibitori COX-2). Dallo studio è emerso che la fibrillazione o il flutter atriale devono essere aggiunti ai fattori di rischio da prendere in considerazione quando si prescrivono i FANS. (Fonte Schmidt M. et al., *BMJ* 2011; 343: d3450; Xagena2011)

## La malattia dei piccoli vasi è correlata a una scarsa sopravvivenza post-ictus

È stato condotto uno studio per comparare la sopravvivenza a lungo termine post-ictus nella malattia dei piccoli vasi rispetto a quella nel sottotipo di ictus senza malattia dei piccoli vasi.

Pazienti ospedalizzati con ictus ischemico acuto (età 55-85 anni) sono stati seguiti per 12 anni.

La diagnosi di malattia dei piccoli vasi è stata basata sui criteri del Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment, e sono state ottenute informazioni dettagliate sulla storia medica relativa a fattori di rischio rilevanti. La gravità dell'ictus è stata valutata utilizzando la scala Rankin modificata (mRS) a 3 mesi. L'influenza del sottotipo di ictus con malattia dei piccoli vasi è stata analizzata utilizzando l'analisi log-rank di Kaplan-Meier con la morte per tutte le cause come endpoint ed è stato costruito un modello di regressione a rischi proporzionali di Cox per l'analisi multivariata.

Dei 486 pazienti, l'eziologia dell'ictus era rappresentata dalla malattia dei piccoli vasi in 63 pazienti (13,0%). La sopravvivenza mediana è stata pari a 4,3 anni per la malattia dei piccoli vasi e 7,9 per il sottotipo senza malattia dei piccoli vasi ( $p$  minore o uguale a 0,001). All'analisi di regressione di Cox aggiustata per fattori confondenti rilevanti, i predittori indipendenti di morte sono stati malattia dei piccoli vasi (hazard ratio [HR] 1,60), età avanzata (HR=1,07), gravità dell'ictus (mRS 3-5 vs 1-2; HR=2,02), fumo (HR=1,44) e scompenso cardiaco (HR=1,53). La malattia dei piccoli vasi è risultata associata a causa cardiaca del decesso ( $p=0,021$ ). In conclusione, questa coorte ben caratterizzata di ictus ischemico costituita da pazienti di età compresa tra 55 e 85 anni con un follow-up di 12 anni, l'ictus acuto attribuibile a malattia dei piccoli vasi è risultato associato a una peggiore sopravvivenza a lungo termine e a un maggior rischio di decesso rispetto ad altri sottotipi di ictus. (Fonte Melkas S. et al., *Neurology* 2011; 76: 734-739; Xagena2011)

## **FA, dabigatran conveniente rispetto a warfarin per prevenire secondo ictus**

Secondo una nuova analisi farmacoeconomica pubblicata sul numero di marzo di *Stroke*, il nuovo anticoagulante orale dabigatran ha un rapporto costo-efficacia favorevole rispetto a warfarin, ed è quindi una conveniente alternativa a quest'ultimo, per la prevenzione secondaria dell'ictus nei pazienti con fibrillazione atriale (FA). "Questo studio dimostra che dal punto di vista farmacoeconomico è accettabile utilizzare il nuovo farmaco, che non costituisce un peso enorme per il sistema sanitario" ha detto il primo autore Hooman Kamel, del Weill Cornell Medical College di New York. L'analisi appena pubblicata, che ha utilizzato i dati dello studio RE-LY, conferma quanto già suggerito ricerche precedenti analoghe. Infatti, sono state fatte almeno quattro analisi sul rapporto costo-efficacia e tutte hanno dato risultati abbastanza simili, evidenziando che sebbene dabigatran, in assoluto, sia più costoso di warfarin, a conti fatti è relativamente conveniente rispetto a warfarin per alcuni benefici offerti a fronte del prezzo più alto. Lo studio RE-LY, pubblicato nel 2009 sul *New England Journal of Medicine*, ha confrontato l'efficacia di warfarin e dabigatran nella prevenzione dell'ictus nei pazienti con fibrillazione atriale. Per il loro studio, Kamel e gli altri autori hanno selezionato dal campione dello studio RE-LY una coorte di pazienti di 70 anni con fibrillazione atriale non valvolare, che avevano già avuto in precedenza un ictus o un attacco ischemico transitorio (TIA) e non presentavano controindicazioni alla terapia anticoagulante. Su questa coorte, i ricercatori hanno confrontato il costo e gli anni di vita guadagnati aggiustati per la qualità di vita (QALY) di un trattamento con dabigatran 150 mg BID con quello di un trattamento con warfarin con un target di INR tra compreso tra 2 e 3.

Il modello utilizzato per la valutazione farmacoeconomica teneva conto, oltre che del tasso di recidiva di ictus, anche dei tassi di emorragia intracranica, di infarto miocardico e di mortalità, nonché del costo della terapia, un fattore ovviamente importante. Sebbene un trattamento con dabigatran costi nettamente di più rispetto a quello con warfarin - all'ingrosso circa 200 dollari al mese contro 30-50 negli Stati Uniti - il 'vecchio' anticoagulante richiede una gestione medica più intensa e costosa. Il modello di Markov utilizzato nell'analisi ha semplificato il più possibile gli scenari attuali. Nel caso costruito sulla base dei dati del RE-LY, di quelli di altri trial su warfarin nella FA e del costo del farmaco, gli autori hanno calcolato per dabigatran un QALY pari a 4,27 contro un QALY uguale a 3,91 per warfarin. Il guadagno di 0,36 QALY ottenuto con dabigatran ha un costo di 9000 dollari ma porta a un rapporto costo-efficacia incrementale di 25.000 dollari, "il che equivale sostanzialmente a circa quattro mesi di vita in perfetta salute o un anno di vita con una disabilità grave" ha commentato Kamel. Tuttavia, nelle analisi di sensibilità, dabigatran non è si è dimostrato conveniente in termini farmacoeconomici se il rischio relativo di ictus con dabigatran era superiore a 0,92 rispetto a warfarin, un numero all'interno dell'intervallo di confidenza del sottostudio del RE-LY sulla prevenzione secondaria dell'ictus. Dunque, il vantaggio di dabigatran su warfarin sembra dipendere da un'adeguata gestione del warfarin, che però può essere difficile. "I centri più esperti nella gestione del dosaggio del warfarin possono ottenere i risultati migliori e nelle loro mani warfarin appare più favorevole in confronto a dabigatran che non nei centri non altrettanto validi nella gestione del 'vecchio' anticoagulante" ha detto l'autore.

Anche se i risultati dello studio, in generale, sono a favore di dabigatran, Kamel ha sottolineato che c'è ancora molta ricerca da fare, raccogliendo dati nel 'mondo reale' su come si comportano i nuovi anticoagulanti rispetto a warfarin, come vengono usati e quali siano le preferenze dei pazienti, visti i numerosi inconvenienti associati all'uso di warfarin.

Kamel H., Johnston S.C., Easton J.D., Kim A.S., Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation and prior stroke or transient ischemic attack, *Stroke* 2012; 43:881-883. (Fonte [www.pharmastar](http://www.pharmastar) 15 marzo 2012)

## **Rivaroxaban efficace anche nella prevenzione secondaria dell'ictus in pazienti con fibrillazione atriale**

Rivaroxaban (Xarelto) ha confermato la sua efficacia e sicurezza nella prevenzione dell'ictus anche in pazienti con fibrillazione atriale che hanno già avuto

un ictus o un attacco ischemico transitorio (TIA). A metterlo in evidenza sono i risultati di un'analisi pre-specificata per sottogruppi dello studio di fase III ROCKET AF, pubblicati su *The Lancet* e, presentati il 25 maggio 2011 in occasione dell'European Stroke Conference ad Amburgo, in Germania. Lo studio ROCKET AF è uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, che ha confrontato Rivaroxaban (unica somministrazione giornaliera alla dose di 20 mg, o 15 mg in caso di insufficienza renale moderata) rispetto al trattamento standard, rappresentato da Warfarin (Coumadin) (aggiustamento della dose per INR = 2-3), in oltre 14.264 pazienti con fibrillazione atriale. La sottoanalisi pre-specificata ha valutato i benefici di Rivaroxaban in un gruppo di pazienti, 7.468 (52%), con precedente ictus (n=4907) o TIA (n=2561). In questo sottogruppo, i pazienti trattati con Rivaroxaban hanno mostrato un rischio sovrapponibile rispetto a quelli trattati con Warfarin dell'endpoint combinato di ictus ed embolia sistemica (2,79% per Rivaroxaban contro 2,96% Warfarin; HR=0,94; IC al 95% 0,77-1,16), in accordo con i risultati ottenuti complessivamente nello studio ROCKET AF. La frequenza complessiva dei sanguinamenti è risultata simile nei due bracci di trattamento (13,31% per Rivaroxaban contro 13,87% per Warfarin; HR=0,96; IC al 95% 0,87-1,07), mentre l'incidenza degli eventi fatali e delle emorragie intracraniche è risultata inferiore nel gruppo Rivaroxaban. Nel complesso, in questa popolazione di pazienti, maggiormente esposta al rischio di ictus e di complicanze emorragiche legate alla terapia anticoagulante, Rivaroxaban ha confermato un profilo rischio-beneficio favorevole. La conclusione degli autori è che Rivaroxaban costituisce un'alternativa efficace allo standard terapeutico per la protezione dei pazienti sia per la prevenzione primaria che secondaria nei pazienti affetti da fibrillazione atriale, ad aumentato rischio di ictus. (Fonte: *The Lancet*, 2012; Xagena2012)

## **Outcome simili con terapia medica e chiusura percutanea negli ictus criptogenici associati a PFO**

In pazienti con ictus criptogenici oppure attacchi ischemici transitori (TIA) e che presentano la pervietà del forame ovale, una strategia di chiusura percutanea di quest'ultimo non garantisce un beneficio clinico significativo rispetto alla sola terapia medica in termini di riduzione di recidive di ictus o TIA. Sono questi i risultati dello studio CLOSURE I (Evaluation of the STARFlex Septal Closure System in Patients with a Stroke and/or Transient Ischemic Attack due to Presumed Paradoxical Embolism through a Patent Foramen Ovale), recentemente pubblicato sull'importante rivista *New England Journal of Medicine*

Questo studio multicentrico ha randomizzato 909 pazienti tra i 18 e i 60 anni, colpiti in precedenza da un ictus criptogenico o da un TIA e con evidenza di una pervietà del forame ovale (PFO), a ricevere terapia medica standard (antiaggregazione o scoagulazione a seconda della scelta del clinico) oppure la chiusura percutanea del PFO stesso con sistema StarFlex più doppia antiaggregazione per 6 mesi e singola terapia antiaggregante per 2 anni. L'endpoint primario consisteva nel composito di ictus o TIA nei 2 anni di follow up, morte per tutte le cause nei primi 30 giorni oppure morte per cause neurologiche tra il giorno 31 e i 2 anni. L'incidenza cumulativa stimata con la Kaplan-Meier dell'endpoint primario non era significativamente differente nei due gruppi, con un 5,5% nel gruppo chiusura percutanea (n=447) e un 6,8% nel gruppo terapia medica (n=462) (adjusted hazard ratio, 0,78; intervallo di confidenza al 95, 0,45-1,35; p=0,37). L'incidenza degli endpoint singoli era del 2,9% vs 3,1% per l'ictus (p=0,79) e del 3,1% vs 4,1% per il TIA (p=0,44). Non si sono verificate morti nei primi 30 giorni dopo la randomizzazione, e non si sono verificate morti per causa neurologica nei 2 anni di follow up. Nei pazienti con ricorrenza di eventi neurologici era evidente nella maggior parte dei casi una causa alternativa al PFO (rispettivamente per 20 di 23 pazienti nel gruppo chiusura percutanea e per 22 di 29 pazienti nel gruppo terapia medica). Inoltre nel gruppo chiusura percutanea era evidente una aumentata incidenza di fibrillazione atriale nel gruppo chiusura percutanea (23 patients [5,7%] vs. 3 patients [0,7%], p<0,001). La fibrillazione atriale avveniva nei primi 30 giorni dopo la procedura nel 61% dei pazienti.

Il trattamento del PFO rimane uno dei punti discussi della cardiologia moderna. Innanzitutto la frequenza del PFO nella popolazione generale varia tra il 20 e il 25% circa a seconda delle casistiche. Vari report hanno correlato la presenza di PFO ad una aumentata incidenza di ictus criptogenici, ossia senza causa apparente. Questa associazione appare più forte nei pazienti giovani,

mentre tende a svanire in pazienti di età più avanzata. Storicamente la terapia di scelta nei casi di ictus criptogenico, associato o no alla presenza di PFO, è stata rappresentata dalla terapia antiaggregante. In caso soprattutto di eventi ricorrenti è stato proposto l'utilizzo della terapia anticoagulante, seppur dati certi sul beneficio effettivo in termini di prevenzione di eventi e di rapporto rischio-beneficio manchino ancora. Sulla scelta della terapia sono stati proposti criteri aggiuntivi di rischio per la recidiva dell'evento neurologico, tra cui la presenza di un aneurisma della fossa ovale. La chiusura percutanea del PFO è emersa come alternativa alla terapia medica, con atteggiamenti diversi nei vari centri. La dimostrazione della presenza di eventi ricorrenti sembra rappresentare ad oggi una indicazione riconosciuta alla chiusura del PFO. La chiusura percutanea può avvenire tramite diversi dispositivi, di cui quello utilizzato nel presente studio, lo StarFlex, rappresenta solo un esempio. Lo studio in questione ha arruolato pazienti relativamente giovani con un primo evento, e li ha randomizzati alla terapia medica o alla chiusura percutanea. Seppur ci sia un trend verso un minore rate di eventi nel gruppo chiusura percutanea, questo non raggiunge la significatività. Inoltre la differenza maggiore sembra quella nel tasso di TIA, eventi quindi minori, rispetto al tasso di ictus. In pazienti relativamente giovani un follow up più lungo potrebbe essere più efficace nel chiarire le vere differenze tra le due strategie. Da sottolineare comunque il dato importante sull'aumento significativo dei casi di fibrillazione atriale nei pazienti trattati con chiusura percutanea, che sembra suggerire una influenza di fattori meccanici legati alla procedura nello sviluppo di questa aritmia. Questo studio presenta spunti interessanti e sembra quindi suggerire una sostanziale equivalenza delle due strategie di trattamento, seppure dati con numerosità ancora maggiori, follow up più lunghi e con l'utilizzo dei vari dispositivi disponibili siano necessari per chiarire a fondo la questione.

Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, Mauri L, Adams H, Albers GW, Felberg R, Herrmann H, Kar S, Landzberg M, Raizner A, Wechsler L; CLOSURE I Investigators. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *N Engl J Med.* 2012 Mar 15;366(11):991-9.

(Fonte [www.pharmastar](http://www.pharmastar) 17 marzo 2012; Dott. Alessandro Durante)

## Studio TRA-2P: l'antiaggregante piastrinico Vorapaxar ha raggiunto l'endpoint primario, ma è risultato associato ad aumentato rischio di sanguinamento

Merck ha annunciato i risultati dello studio TRA-2P (Thrombin Receptor Antagonist in Secondary Prevention of atherothrombotic ischemic events) riguardanti Vorapaxar, un nuovo antiaggregante piastrinico ad azione antagonista di PAR-1 (recettori attivati dalla proteasi). Vorapaxar ha ridotto l'endpoint primario ischemico, ma è risultato associato ad aumento del rischio di sanguinamento.

TRA-2P è uno studio di prevenzione secondaria compiuto su 26.449 pazienti con infarto miocardico, ictus ischemico, o malattia vascolare periferica. L'aggiunta di Vorapaxar alla terapia standard ha ridotto in modo significativo il composito di morte cardiovascolare, infarto miocardico, ictus o rivascolarizzazione coronarica urgente, rispetto allo standard di cura. Tuttavia è stato riscontrato un aumento significativo del sanguinamento, tra cui emorragia intracranica tra i pazienti trattati con Vorapaxar. Un minor rischio di emorragia intracranica è stato osservato nei pazienti senza una storia di ictus. Nello scorso anno, lo studio TRA-2P è stato modificato, dopo il riscontro di un incremento del rischio di sanguinamento, con l'esclusione dei pazienti con storia di ictus.

Lo studio ha continuato a valutare Vorapaxar nei pazienti con infarto miocardico o malattia vascolare periferica. In precedenza, nello studio TRACER Vorapaxar non era riuscito a raggiungere l'endpoint primario. TRACER era uno studio di terapia intensiva su 12.944 pazienti con sindrome coronarica acuta non-STEMI. Vorapaxar aveva mostrato un trend verso una riduzione degli eventi ischemici, ma a prezzo di un aumento dell'incidenza di complicanze emorragiche, tra cui un incremento significativo di emorragia intracranica. (Fonte: Merck & Co, 2012; Xagena 2012)



[www.sinv.it](http://www.sinv.it)

**SINV, Società Italiana Interdisciplinare NeuroVascolare**  
Associazione senza fini di lucro

Sede legale: viale Risorgimento 80, 42123 Reggio Emilia

Sede operativa: c/o Centro E-learning di Ateneo dell'Università di Modena e Reggio Emilia, via Allegri 13, Reggio Emilia (RE),

tel: 0522 522521, e-mail: [segreteria@sinv.it](mailto:segreteria@sinv.it)

P/IVA e C.F.: 02426840357

### Il Comitato Editoriale della Newsletter:

**Direttore responsabile Scientifico:** Dott. Antonio Siniscalchi

**Segreteria Scientifica:** Dott. Giovanni Malferarri (Presidente), Giuseppe Pistollato (Vice Presidente), Vincenzo Inchingolo, Nicola Carraro, Carla Carollo, Sergio Castellani, Roberto Frediani, Salvatore Mangiafico, Claudio Pozzessere, Sandro Sanguigni.

**Gli articoli possono essere inviati via email al seguente indirizzo di posta elettronica: [sinv.calabria@sinv.it](mailto:sinv.calabria@sinv.it)**

L'iscrizione alla SINV si effettua esclusivamente online collegandosi al sito [www.sinv.it](http://www.sinv.it) > modulo iscrizione.

Il costo annuale è di 30 euro.

Per il pagamento effettuare bonifico bancario dell'importo presso:

Banca Popolare dell'Emilia Romagna - sede di Castelfranco Emilia (MO)  
IBAN: IT 72 S 05387 66690 000001055820

Causale: iscrizione 2012 sinv

Beneficiario: Società Italiana Interdisciplinare NeuroVascolare

Inviare la ricevuta a mezzo fax al numero: 0522 522512 oppure per e-mail a [segreteria@sinv.it](mailto:segreteria@sinv.it)