



Carissimi Amici,

anche con il nuovo anno 2012, che sarà ricco per noi soci SINV di nuovi appuntamenti e di novità importanti come la partecipazione di due nostri delegati il dottore Sandro Sanguigni e il professore Sergio Castellani alla costituzione di nuova società sullo Stroke chiamata ISO (Italian Stroke Organization), continua l'istituzione della Newsletter, apprezzabile visitando il nostro sito web che abbiamo voluto per far sentire il socio SINV sempre più parte attiva della Società. L'istituzione della nostra newsletter, tramite la pubblicazione di articoli scientifici, di news dalla letteratura e di proposte di studio SINV ci permette sempre più di concretizzare un'adeguata formazione verso la "medicina dell'ictus".

Confido, quindi, in una vostra sempre più attiva partecipazione alla Newsletter SINV in modo da dare ai nostri soci un approfondimento culturale di grande interesse, all'altezza del rispetto che la nostra Società ha acquistato nel corso degli anni.

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

Antonio Siniscalchi



Sandro Sanguigni



Sergio Castellani

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
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

Modulo di iscrizione e decreto rettorale:

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

Patrocini:

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

Richiesto Accreditamento ECM alla Regione Toscana



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

> vai su www.sinv.it, clicca su *Modulo iscrizione* e segui le istruzioni

Rischio di ictus a breve termine nei pazienti colpiti da attacco ischemico transitorio. Utilità dell' ABCD2 Score

Francesco Janes, Gian Luigi Gigli

Clinica Neurologica, AOU "S. Maria della Misericordia", Udine e Dipartimento di Scienze Mediche Sperimentali e Cliniche, Università di Udine

Introduzione

L'attacco ischemico transitorio (AIT) merita grande attenzione clinica per il rischio di ictus ischemico a breve termine che esso comporta. Tale rischio è stato dimostrato essere compreso tra il 10 e il 15% nei 90 giorni successivi all'evento. La metà delle recidive, tuttavia, si concentra nelle prime 48 ore dall'evento [1]. Questo aspetto prognostico, d'altro canto, ha fatto emergere a livello internazionale il bisogno di una migliore organizzazione dell'assistenza a favore dei pazienti colpiti da AIT, sia in fase acuta, che sub-acuta e cronica, soprattutto alla luce delle evidenze secondo cui un trattamento aggressivo e dedicato dell'AIT può portare a una riduzione del rischio di recidiva finanche dell'80% [2]. Diversi strumenti prognostici sono stati proposti e validati per stratificare il rischio cerebrovascolare nei pazienti con AIT, tra essi l'ABCD2 score è, ad oggi, il più diffuso in letteratura [1,3], dimostrando una buona capacità nell'identificare i pazienti a rischio, sui quali intervenire selettivamente.

Su questo tema abbiamo recentemente pubblicato uno studio [4] che si è proposto di valutare l'incidenza di tutti gli eventi cerebrovascolari nel distretto sanitario di Udine, su una popolazione complessiva di 153,312 residenti, secondo i migliori standard, riconosciuti a livello internazionale, per gli studi epidemiologici [5] e assumendo le definizioni di eventi cerebrovascolari proposte nel 2006 dalla WHO [6]. Ci siamo anche posti l'obiettivo di valutare la prognosi a 90 giorni dell'AIT, nonché validare sulla popolazione italiana l'ABCD2 score. La natura dello studio è stata osservazionale e il protocollo non si è proposto di interferire e modificare l'atteggiamento terapeutico e gestionale dei curanti nei confronti dei pazienti inclusi.

Sono stati identificati 178 casi di AIT occorsi nella popolazione di riferimento tra l'1 aprile 2007 e il 31 marzo 2009. La diagnosi di AIT è stata confermata, da un neurologo partecipante allo studio, tra 1150 casi segnalati di "sintomatologia neurologica transitoria" e 5 casi di AIT identificati solo retrospettivamente. Tra tutti questi, 934 pazienti hanno avuto diagnosi alternative a seguito della rivalutazione, tra le quali le più frequenti sono state la vertigine isolata, la sincope, l'emicrania, gli stati confusionali senza segni neurologici focali, le crisi epilettiche e l'amnesia globale transitoria; 41 pazienti sono stati invece esclusi perché l'AIT si era verificato dopo un ictus cerebrale. Nell'analisi finale sono stati inclusi 161 AIT incidenti, con un'età media di 76,4 anni (SD 11,7; mediana 79) e una proporzione di sesso femminile del 49%. Tra i 161 AIT incidenti, 153 sono stati sottoposti a TC del capo (95%), 138 a ecodoppler dei Tronchi sovra-aortici (85,7%), il 50% è stato ospedalizzato.

Il tasso di incidenza cruda per 1000 persone/anno è risultato pari a 0,52 (95% CI 0,45-0,61). Il tasso di incidenza standardizzato sulla po-

polazione Italiana ed Europea è risultato invece pari rispettivamente a 0,45 (95% CI 0,31-0,65) e 0,25 (95% CI 0,16-0,39).

L'incidenza di AIT è risultata maggiore nel sesso maschile rispetto a quello femminile, con un'incidenza relativa (dopo aggiustamento per la struttura della popolazione nei due sessi) pari a 1,79 (95% CI 1,32 – 2,44). Tale differenza è massima tra i 55 e i 64 anni, fascia di età in cui risulta pari a 11,4 (95% CI 1,4 – 89,7).

18 pazienti hanno presentato un ictus nei 90 giorni successivi all'AIT. Il rischio stimato di sviluppare un ictus dopo AIT è risultato essere 2,5% (95% CI 0,7-6,2), 5,6% (95% CI 2,6-10,3), 6,2% (95% CI 3,0-11,1), 11,2% (95% CI 6,8-17,1), rispettivamente a 2, 7, 30 e 90 giorni.

L'ABCD2 score è stato calcolato in 152 pazienti dei 161 casi incidenti di AIT (94,4%); nei restanti 9 pazienti non lo si è potuto calcolare, a causa della mancata rilevazione in pronto soccorso del dato di Pressione Arteriosa.

Abbiamo trovato una forte associazione tra il punteggio all'ABCD2 score e il rischio di un ictus dopo AIT. Infatti, nessun paziente con ABCD2 score < 4 ha avuto un ictus ricorrente entro i 90 giorni.

Il rischio a 2 giorni è risultato invece pari a 1,4% (0,2 – 9,6) per i pazienti con ABCD2 score 4-5 e a 8,8% (2,9 – 24,9) per i pazienti con ABCD2 score 6-7. L'analisi delle curve Ricever Operating Characteristic (AUROC) per tale rischio ha evidenziato un'area sotto la curva di 0,85 (95% CI 0,72 - 0,97).

Il rischio a 90 giorni è risultato pari a 12,7% (6,8 – 23,0) per i pazienti con ABCD2 score 4-5 e a 23,9% (12,7 – 42,4) per i pazienti con ABCD2 score 6-7; l'AUROC è risultata 0,76 (95% CI 0,67 - 0,86).

I dati esposti son in linea con molti degli studi di incidenza sull'AIT a livello Europeo e sono plausibili per l'aderenza alla metodologia di accertamento dei casi, che si è avvalsa di strumenti ridondanti quali la valutazione dei registri ospedalieri di PS e di ricovero, delle richieste di esami neuroradiologici, delle segnalazioni da parte dei Medici di Medicina Generale e di regolari periodiche revisioni dei ricoveri in altri reparti ospedalieri, delle schede di morte e di dimissione.

La buona predittività dell'ABCD2 score è in linea con i risultati di una recente metanalisi, proposta dal gruppo inglese che, storicamente, ha affrontato per primo l'argomento [7].

Va rimarcato che il confronto tra i vari studi che hanno inteso validare l'ABCD2 score come predittore di rischio cerebrovascolare è di notevole difficoltà, a causa delle ampie differenze metodologiche riguardanti la popolazione oggetto dell'indagine (studi di popolazione vs. serie ospedaliere), la qualificazione del medico incaricato di identificare i pazienti e di calcolare lo score (medici generici, medici di pronto soccorso o neurologi), oltre che i criteri di esclusione accettati [1].

Si prenda ad esempio l'esclusione, come è avvenuto nel nostro studio, o viceversa l'inclusione, dei pazienti che avevano presentato un AIT anamnestic ed erano pervenuti all'attenzione medica solo dopo un ictus cerebrale. In 3 studi di popolazione molto simili per metodologia, considerati in una metanalisi di Giles & Rothwell [1], il rischio di ictus dopo TIA era più alto di quello misurato nel nostro studio, ma essi includevano anche pazienti il cui evento incidente (AIT) era stato identificato solo dopo che il paziente era giunto all'attenzione medica per un ictus cerebrale.

Per quanto riguarda la qualificazione dei medici, i risultati del "North Dublin Study" [3] suggeriscono che in un setting non specialistico

L'ABCD2 score riveste un'utilità principalmente diagnostica nei confronti della sintomatologia neurologica transitoria. Tuttavia, considerando la maggiore frequenza di recidiva nei primi giorni dopo l'AIT e la possibilità che la recidiva precece di un evento cerebrovascolare sia dovuta all'instabilità di una condizione patologica vascolare del paziente, suggeriamo a nostra volta che il contributo dello score possa anche essere quello di identificare proprio i pazienti con patologia instabile.

Occorre rimarcare che nel nostro studio circa 1/3 dei ricoveri ospedalieri per AIT è risultato improprio rispetto al profilo di rischio cerebrovascolare definito dall'ABCD2 score (si ricorda che il nostro studio era osservazionale e non si proponeva di modificare l'approccio diagnostico e terapeutico). In altri termini il 30,8% dei pazienti con ABCD2 score < 4 è stato ricoverato, mentre il 35% dei pazienti con ABCD2 score > 3 non lo è stato, nonostante fosse a rischio di ictus a breve termine. Tali dati sottolineano la necessità, in un contesto di contenimento dei costi e di un miglior utilizzo delle risorse del sistema sanitario, di un percorso diagnostico-assistenziale per l'AIT differente da quello del solo giudizio clinico del medico che dispone del ricovero ospedaliero. Infatti, se è indubitabile che tutti i pazienti con AIT debbano essere globalmente studiati e trattati dal punto di vista del rischio cerebrovascolare, è tuttavia auspicabile che tali indagini vengano effettuate in un contesto (ricovero ospedaliero o ambulatoriale) che tenga conto del profilo di rischio di tali pazienti e che il trattamento (terapia medica, chirurgia interventistica, ecc.) venga personalizzato, adattandolo al rischio stimato nello specifico paziente.

Bibliografia

- [1] Giles MF, Rothwell PM. Risk of stroke early after transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2007;6:1063-72.
- [2] Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, Marquardt L, Geraghty O, Redgrave JN, et al. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet.* 2007;370:1432-42.
- [3] Sheehan OC, Kyne L, Kelly LA, Hannon N, Marnane M, Merwick A, et al. Population-based study of ABCD2 score, carotid stenosis, and atrial fibrillation for early stroke prediction after transient ischaemic attack: the North Dublin TIA study. *Stroke.* 2010;41:844-50.
- [4] Cancelli I., Janes F., Gigli GL, Perelli A., Zanchettin B., Canal G., et al. Incidence of Transient Ischemic Attack and Early Stroke Risk. Validation of the ABCD2 Score in an Italian Population-Based Study. *Stroke.* 42 Oct (10): 2751-7
- [5] Feigin V, Hoorn SV. How to study stroke incidence. *Lancet.* 2004;363:1920-21.
- [6] World Health Organization (2006) WHO STEPS Stroke Manual: the WHO STEPwise approach to stroke surveillance. Geneva, WHO 2005
- [7] Giles MF, Rothwell PM. Systematic review and pooled analysis of published and unpublished validations of the ABCD and ABCD2 transient ischaemic attack risk scores. *Stroke* 2010;41:667-73.

Utilizzo dei farmaci antiepilettici nel trattamento del dolore centrale da post-stroke

Antonio Siniscalchi

U.O. di Neurologia, Azienda Ospedaliera di Cosenza

I farmaci antiepilettici sono utilizzati non solo nel trattamento delle crisi epilettiche, ma recentemente sono impiegati nel trattamento di alcuni disturbi neurologici e psichiatrici ed anche nella gestione del dolore neuropatico. I farmaci antiepilettici sono classificati in farmaci tradizionali (ad esempio bezodiazepines, carbamazepina, fenobarbital, fenitoina e valproato) e nuovi farmaci (ad esempio felbamato, gabapentin, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, pregabalin, tiagabina, topiramato, vigabatrin e zonisamide). Le attuali conoscenze dimostrano che molti farmaci antiepilettici hanno più di un meccanismo di azione e ciò può contribuire alla loro efficacia terapeutica in varie patologie. Vari studi clinici hanno evidenziato che i nuovi farmaci antiepilettici, pur avendo uguale efficacia rispetto ai tradizionali, sono meglio tollerati. In effetti, la maggior parte dei nuovi antiepilettici ha un migliore profilo farmacocinetico, un minor numero di interazioni farmacologiche e minori effetti collaterali (epatotossicità, squilibrio elettrolitico e una minore alterazione dei disturbi cognitivi).

Il dolore centrale da post-stroke (CPSP) rappresenta un dolore cronico, spesso sottovalutato, con incidenza stimata tra l'8% e il 35%. Il CPSP è un dolore comune negli anziani e deriva da un danno post-ictus a carico del Sistema Nervoso Centrale. Questo danno determina delle alterazioni anatomiche, neurochimiche e un'attivazione di processi tossici ed infiammatori, che causano un aumento dell'eccitabilità neuronale cerebrale. La predetta ipereccitabilità neuronale può provocare una sensibilizzazione centrale, che a sua volta può portare alla genesi e mantenimento del dolore cronico.

L'efficacia dei farmaci antiepilettici sul CPSP deriva da una riduzione dell'ipereccitabilità neuronale attraverso una modulazione dei canali ionici voltaggio-dipendenti e/o un incrementando la trasmissione sinaptica inibitoria GABAergica e/o una riduzione della trasmissione sinaptica eccitatoria glutammatergica.

Attualmente i maggiori farmaci antiepilettici testati nel dolore centrale pos-stroke sono: carbamazepina, lamotrigina, gabapentin, fenitoina, zonisamide, topiramato, pregabalin.

Dai pochi studi clinici e da una recente revisione Cochrane di 11 pubblicazioni (con un solo studio sul CPSP) avente come oggetto l'efficacia della lamotrigina sul dolore neuropatico centrale, è emerso che la lamotrigina sembra essere moderatamente efficace e ben tollerata in CPSP. Anche i farmaci GABAergici, quali gabapentin o pregabalin, sono stati considerati essere potenzialmente utile nel CPSP. Dati non conclusivi sono emersi sull'efficacia dei farmaci fenitoina, zonisamide, topiramato sul CPSP.

Comunque, questi studi clinici condotti sull'efficacia dei farmaci antiepilettici in CPSP sono ancora insufficienti e non sono state pubblicate conclusive evidenze. Quindi, ulteriori studi clinici prospettici sono necessari per confermare l'efficacia dei nuovi farmaci antiepilettici in CPSP e per meglio stimare la proporzione di responders. In futuro, una migliore comprensione degli effetti di farmaci antiepilettici sulla CPSP potrebbe determinare una migliore comprensione dei meccanismi patofisiologici del CPSP.

Bibliografia

Siniscalchi A, Gallelli L, De Sarro GB. Use of antiepileptic drugs for hyperkinetic movements disorders. *Curr Neuropharmacol* 2010;8:359-66.

Johannessen Landmark C. Antiepileptic drugs in non-epilepsy disorders: relations between mechanisms of action and clinical efficacy. *CNS Drugs* 2008;22:27-47.

Klit H, Finnerup NB, Jensen TS. Central post-stroke pain: clinical characteristics, pathophysiology, and management. *Lancet Neurol* 2009;8:857-68.

Leijon G, Boivie J. Central post-stroke pain: a controlled trial of amitriptyline and carbamazepine. *Pain* 1989;36:27-36.

Vestergaard K, Andersen G, Gottrup H, Kristensen BT, Jensen TS. Lamotrigine for central poststroke pain: a randomized controlled trial. *Neurology* 2001;56:184-90.

Attal N, Brasseur L, Parker F, Chauvin M, Bouhassira D. Effects of gabapentin on the different components of peripheral and central neuropathic pain syndromes: a pilot study. *Eur Neurol* 1998;40:191-200.

Serpell MG. Neuropathic pain study group Gabapentin in neuropathic pain syndromes; a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2002;99:557-66.

Backonja M, Glanzman RL. Gabapentin dosing for neuropathic pain: evidence from randomized, placebo-controlled clinical trials. *Clin Ther* 2003;25:81-104.

Cantor FK. Phenytoin treatment of thalamic pain. *BMJ* 1972;4:590.

Takahashi Y, Hashimoto K, Tsuji S. Successful use of zonisamide for central post-stroke pain. *J Pain* 2004;5:192-4.

Canavero V, Bonicalzi RP. Lack of effect of topiramate for central pain. *Neurology* 2002;58:831.

Kim JS, Bashford G, Murphy TK, Martin A, Dror V, Cheung R. Safety and efficacy of pregabalin in patients with central post-stroke pain. *Pain* 2011;152:1018-23.

Wiffen PJ, Derry S, Moore RA. Lamotrigine for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;2:CD006044.

Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;3: CD007938.

Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;3:CD007076.

Sicurezza della trombolisi intravenosa nello stroke ischemico in pazienti con pre-esistenti aneurismi cerebrali: una serie di casi e revisione della letteratura

Gli aneurismi cerebrali non rotti sono attualmente considerati una controindicazione nella somministrazione per via endovenosa dell'attivatore del plasminogeno nell'ictus ischemico acuto. Ciò è dovuto ad un teorico aumento di rischio di emorragia da rottura dell'aneurisma, anche se è noto che questo rischio non è significativo. Abbiamo cercato di determinare la sicurezza della somministrazione per via endovenosa dell'attivatore del plasminogeno in una coorte di pazienti con pre-esistenti aneurismi.

Abbiamo esaminato nel corso di un periodo di 11 anni in 2 centri medici universitari, le cartelle cliniche dei pazienti con ictus ischemico trattati con somministrazione endovenosa dell'attivatore del plasminogeno. Sono stati identificati 236 pazienti eleggibili, di questi 22 erano portatori di aneurismi cerebrali non rotti. Il tasso di emorragia intracranica nei pazienti con aneurismi (14%, 95% CI, 3% -35%) non era significativamente differente dal tasso tra i pazienti senza aneurismi (19%, 95% CI, 14% -25%). Nessuno dei pazienti con aneurismi aveva sviluppato emorragia intracranica sintomatica (0%, 95% CI, 0% -15%) rispetto ai 10 dei 214 pazienti senza aneurismi (5%, 95% CI, 2% -8%). Percentuali simili di pazienti hanno sviluppato emorragia subaracnoidea (5%, 95% CI, 0% -23% rispetto al 6%, 95% CI, 3% -10%).

In conclusione, i nostri risultati suggeriscono che la somministrazione per via endovenosa dell'attivatore del plasminogeno nell'ictus ischemico acuto è sicura nei pazienti con aneurismi cerebrali pre-esistenti, poiché il rischio di rottura dell'aneurisma e di emorragia intracranica sintomatica è basso.

Edwards N.J. et al. Stroke. 2012;43:412-416

--

Livelli sierici del peptide natriuretico cerebrale predicono l'outcome clinico nello stroke ischemico

Elevati livelli sierici del peptide natriuretico cerebrale (BNP) sono stati associati ad uno stroke cardioembolico e ad un aumento della mortalità post-stroke. Abbiamo cercato di determinare se i livelli sierici di BNP sono stati associati con un outcome clinico e mortalità dopo l'ictus ischemico.

Abbiamo misurato i livelli sierici di BNP nei pazienti di età ≥ 18 anni ricoverati nel nostro stroke unit tra il 2002 al 2005. L'outcome clinico era misurato a 6 mesi mediante punteggio con la scala Rankin modificata.

Dei 569 pazienti con ictus ischemico, il 46% era di sesso femminile, l'età media era di $67,9 \pm 15$ anni. Nei dati aggiustati per sesso ed età gli elevati livelli sierici di BNP erano associati con una ridotta frazione di eiezione ($P < 0,0001$) e in presenza di una dilatazione atriale sinistra ($P < 0,001$). Da un'analisi multivariata effettuata in questi pazienti, gli elevati livelli sierici di BNP riducevano la probabilità di buon outcome clinico (OR, 0.64; 95% CI, 0,41-0,98) ed incrementavano la probabilità di morte (OR, 1.75; 95% CI, 1,36-2,24) dopo l'ictus cardioembolico.

In conclusione, elevati livelli sierici di BNP sono fortemente associati con uno stroke cardioembolico e con un peggiore outcome clinico a 6 mesi dopo l'ictus ischemico. La determinazione dei livelli sierici di BNP migliora la predizione della mortalità nei pazienti con ictus cardioembolico.

Rost N.S et al. *Stroke*. 2012;43:441-445

--

Trombolisi sistemica in pazienti con stroke ischemico acuto e occlusione della arteria carotide interna: ICARO studio

L'effetto benefico della terapia trombolitica per via endovenosa nei pazienti con ictus ischemico acuto attribuibile ad un'occlusione della carotide interna (ICA) rimane poco chiaro. Lo scopo di questo studio era di valutare l'efficacia e la sicurezza della somministrazione per via endovenosa del ricombinante di tipo tissutale dell'attivatore del plasminogeno in questi pazienti.

Lo studio ICARO è stato un studio caso-controllo multicentrico sui dati raccolti in maniera prospettica. I pazienti con ictus ischemico acuto ed occlusione dell'ICA, trattati con via endovenosa ricombinante di tipo tissutale dell'attivatore del plasminogeno entro 4,5 ore dalla comparsa dei sintomi, rappresentano i casi. Questi sono stati confrontati con i pazienti con ictus acuto e occlusione dell'ICA non trattati con ricombinante di tipo tissutale del plasminogeno (controlli). I casi ed i controlli sono stati associati per età, sesso e gravità dell'ictus. Il risultato di efficacia era la disabilità a 90 giorni valutati dalla scala di Rankin modificata, rispettivamente con esito favorevole (punteggio di 0-2) o sfavorevole (punteggio di 3-6). La sicurezza era determinata dalla morte e da qualsiasi emorragia intracranica.

I dati analizzati sono stati 253 casi e 253 controlli. 73 casi (28,9%) hanno avuto un esito favorevole rispetto ai 52 controlli (20,6%, odds ratio aggiustato (OR), 1,80, 95% intervallo di confidenza [IC], 1,03-3,15, $p = 0,037$). Un totale di 104 pazienti sono morti, di questi 65 casi (25,7%) e 39 controlli (15,4%; OR aggiustato 2,28; 95% CI, 1,36-3,22, $p = 0,001$). C'erano più sanguinamenti fatali (2,8% versus 0,4%; OR 7,17, IC 95%, 0,87-58,71; $P = 0,068$) nei casi che nei controlli.

In conclusione, nei pazienti con ictus ischemico attribuibile ad ICA occlusione, la terapia trombolitica determinava una significativa riduzione della proporzione di pazienti con dipendenza nelle attività della vita quotidiana. Il limite di questo beneficio clinico è rappresentato da un'aumentata morte e dall'eventuale presenza di un sanguinamento intracranico.

Paciaroni M et al. *Stroke*. 2012;43:125-130

--

Verso la comprensione delle cause di stroke in giovani adulti un nuovo sistema di classificazione dello stroke (A-S-C-O)

Lo stroke nelle persone più giovani è relativamente comune e spesso inspiegabile. Mentre la comprensione delle cause di ictus giovane è migliorata, resta l'incertezza sul ruolo di lesioni a basso rischio come un forame ovale pervio (PFO). I criteri TOAST sono spesso utilizzati per descrivere l'eziologia ictus, ma nelle persone più giovani in cui

PFOS sono frequenti, vi è una percentuale molto elevata di casi attribuiti ad embolia cardiaca. È stato studiato l'importanza dell'utilizzo dei criteri più recenti ASCO sull'eziologia dello stroke.

I pazienti con ictus ischemico sono stati studiati e classificati con i criteri TOAST e ASCO.

L'eziologia dello stroke è stato presentato e confrontato con i diversi sistemi di classificazione: dei 106 casi di ictus ischemico, per i criteri TOAST il 6% erano da aterosclerosi delle grandi arterie, l'11% da un'occlusione dei piccoli vasi, il 28% cardioembolico, il 22% altra causa determinata e il 33% da cause indeterminate.

Con i criteri ASCO, ci sono stati più casi di ictus non classificati (51,9 vs 34,0%, $p < 0,001$) e un minor numero di casi di embolia cardiaca. Kappa variava da 0,5 per eziologia indeterminata a 1,0 sia per l'aterosclerosi delle grandi arterie che per altra eziologia determinata. I casi più giovani (<45 anni) avevano meno probabilità di essere da aterosclerosi delle grandi arterie o da occlusione dei piccoli vasi.

In conclusione, utilizzando i criteri ASCO, più pazienti rientrano nel gruppo indeterminato, che meglio riflette la nostra attuale incertezza in merito alla rilevanza patogenetica di PFOS in questa fascia di età.

Cotter P.E. et al. *Cerebrovasc Dis* 2012;33:123-127

--

Studio clinico randomizzato di precoce trattamento di ibesartan e atorvastatina nell'acuto stroke ischemico

La riduzione dei livelli di colesterolo e la riduzione della pressione arteriosa sono efficaci nella prevenzione secondaria dell'ictus ischemico.

Abbiamo iniziato se un trattamento con atorvastatina o irbesartan, iniziato entro 96 ore dall'insorgenza dei sintomi fino a 30 giorni di trattamento, migliora il recupero da ictus ischemico acuto.

81 pazienti con ictus ischemico acuto hanno partecipato a questo studio in doppio-cieco, placebo-controllato, randomizzato di atorvastatina (80 mg) vs placebo, e / o irbesartan (150 mg) vs placebo. 52 pazienti randomizzati (53 ± 22 h dall'insorgenza dei sintomi) hanno completato i 30 giorni di esito primario di follow-up.

L'outcome primario era la massima dimensione dell'infarto cerebrale misurati mediante perfusione tomografia computerizzata a 3 giorni e 30 giorni. Gli autori hanno osservato che il trattamento con atorvastatina e irbesartan, avviata entro 96 ore dopo un ictus ischemico acuto, non sembra modificare sostanzialmente la crescita infarto.

Beer C et al. *Int J Stroke* 2012,7(2): 104-111

--

Benefici della trombolisi intravenosa nello stroke ischemico acuto da dissezione della carotide interna extracranica. Sogno o realtà?

Un serie di piccoli studi clinici hanno evidenziato la possibilità di effettuare una trombolisi per via endovenosa in stroke ischemico in presenza di una dissezione della carotide interna extracranica. Tut-

tavia non è disponibile uno studio specifico che analizza gli effetti sull'outcome clinico. Il nostro obiettivo era di valutare se i pazienti con ictus ischemico con dissezione della carotide interna extracranica ottenevano beneficio dalla trombolisi per via endovenosa.

Lo studio multicentrico prospettico e osservazionale veniva condotto in quattro ospedali universitari dalla Rete Stroke Madrid. Nello studio sono stati inclusi sia pazienti con ictus ischemico trattati con trombolisi per via endovenosa che i pazienti con ictus ischemico e dissezione della carotide interna anch'essi trattati con trombolisi per via endovenosa. La gravità dell'ictus (NIHSS) e tre mesi di risultati (Rankin Scale modificata) sono stati confrontati tra i seguenti gruppi: (1) trattati con la trombolisi per via endovenosa nei pazienti con ictus ischemico con dissezione della carotide interna extracranica contro le altre cause di ictus, (2) pazienti con dissecazione della carotide interna extracranica trattati con trombolisi intravenosa verso i non trattati. I risultati sono stato valutati a tre mesi utilizzando la scala di Rankin modificata. Un buon risultato è stato definito come un punteggio alla scala Rankin modificata ≤ 2 .

Un totale di 625 trattati con trombolisi per via endovenosa pazienti sono stati inclusi; di questi 16 hanno avuto la dissezione della carotide interna extracranica. Inoltre, sono stati anche inclusi 27 pazienti con dissezione della carotide interna extracranica e l'ictus ischemico che non hanno ricevuto trombolisi per via endovenosa. Rispetto alle altre eziologie, i pazienti con dissezione della carotide interna extracranica erano più giovani, hanno avuto effetti simili gravità dell'ictus e hanno mostrato un minore miglioramento nel punteggio NIHSS al 7° giorno, ma senza differenze nell'outcome clinico a tre mesi (43% vs 58 %, NS). I pazienti con dissecazione della carotide interna extracranica trattati con trombolisi intravenosa verso i non trattati hanno avuto un ictus più gravi al momento del ricovero (NIHSS mediana: 15 vs 7). La trombolisi per via endovenosa in presenza di una dissezione extracranica della carotide interna era sicura per eventi sintomatici emorragici, tuttavia, senza differenze nell'outcome clinico rispetto al corso naturale della dissezione della carotide interna extracranica in pazienti non trattati dopo aggiustamento per gravità dell'ictus.

In conclusione, l'outcome clinico a tre mesi per lo stroke determinato da una dissecazione della carotide interna extracranica sembra ottenere benefici simili da trombolisi per via endovenosa rispetto ad uno stroke determinato da altre eziologie. Anche se la trombolisi per via endovenosa in seguito ad uno stroke per dissezione interna della carotide extracranica è sicura, non sono state trovate differenze, dopo aggiustamento per gravità dell'ictus, nei risultati di confronto tra i pazienti trattati con trombolisi per via endovenosa rispetto ai non trattati.

Fuentes B. et al. *Int J Stroke* 2012, 7(1): 7-13

--

La trombolisi endovenosa facilita la successiva ricanalizzazione meccanica delle occlusioni delle grandi arterie cerebrali

Le occlusioni acute delle grandi arterie intracraniche sono relativamente resistenti alla trombolisi per via endovenosa. Di conseguenza, sono sempre più applicati gli approcci multimodali che combinano la trombolisi endovenosa con ricanalizzazione endovascolare meccanica. In questa ottica, la trombolisi per via endovenosa può facilitare la successiva trombectomia meccanica. Per verificare questa ipotesi,

abbiamo analizzato l'influenza della trombolisi per via endovenosa sul tempo di ricanalizzazione successiva ad una trombolisi endovascolare meccanica.

Sono stati identificati 65 pazienti eleggibili, 35 dei quali sono stati trattati con la trombolisi per via endovenosa prima della trombolisi meccanica. La ricanalizzazione è stata raggiunta in 26 pazienti affetti (74%) e 23 pazienti senza precedenti trombolisi per via endovenosa (77%). Nel caso di successo di ricanalizzazione, il tempo di ricanalizzazione era significativamente più breve in pazienti sottoposti a con precedente trombolisi endovenosa ($24,8 \pm 22,8$ contro $44,2 \pm 40,5$ min; $P < 0,05$). Dopo tre mesi, i pazienti con precedente trombolisi endovenosa avevano più probabilità di essere funzionalmente indipendente (Rankin Scale modificata ≤ 2) rispetto a quelli senza ($P < 0,05$).

In conclusioni, i nostri risultati suggeriscono la trombolisi per via endovenosa che precede la trombolisi endovascolare meccanica può ridurre il tempo di ricanalizzazione. Tuttavia, essendo uno studio prospettico, questi risultati devono essere interpretati con cautela e hanno bisogno di conferma in una popolazione più ampia di pazienti.

Pfefferkorn T. et al. *Int J Stroke* 2012, 7 (1):14-18

in breve

L'FDA sta valutando la sicurezza dell'anticoagulante Pradaxa

L'Agenzia regolatoria statunitense, FDA (Food and Drug Administration) ha in corso la valutazione delle segnalazioni post-marketing di gravi sanguinamenti nei pazienti che hanno assunto Pradaxa (Dabigatran etesilato).

Il sanguinamento che può causare anche la morte del paziente, è una ben riconosciuta complicanza di tutte le terapie anticoagulanti.

La scheda tecnica di Pradaxa contiene già un Warning (Avvertenza) riguardo a significativi sanguinamenti, talora fatali dopo assunzione del farmaco.

In uno studio clinico di ampie dimensioni (18.000 pazienti), che ha messo a confronto Warfarin (Coumadin) con Pradaxa, eventi emorragici maggiori si sono presentati con un'incidenza simile con i due farmaci.

Pradaxa è un anticoagulante autorizzato per ridurre il rischio di ictus nei pazienti con fibrillazione atriale non-valvolare, il più comune disturbo del ritmo cardiaco.

Sulla base delle informazioni attualmente prodotte, l'FDA continua a ritenere Pradaxa un'importante opzione terapeutica, quando impiegato secondo le raccomandazioni approvate.

I pazienti con fibrillazione atriale non dovrebbero interrompere l'assunzione di Pradaxa senza prima aver parlato con il proprio medico curante.

L'interruzione del trattamento anticoagulante può aumentare il rischio di ictus. L'ictus è associato a invalidità permanente. (Xagena 2011); Fonte: FDA, 2011

Importanza della valutazione della funzionalità renale nei pazienti in trattamento con Pradaxa, un anticoagulante

L'European Medicines Agency (EMA) ha emesso nuove raccomandazioni per la valutazione della funzionalità renale dei pazienti che verranno sottoposti al trattamento o che sono già in trattamento con Pradaxa (Dabigatran etesilato). Queste raccomandazioni fanno seguito alla valutazione dei casi di sanguinamento fatale riportati in Giappone. Alcuni di questi casi si sono verificati in

in breve

pazienti anziani con grave insufficienza renale, che costituisce una controindicazione al trattamento con Pradaxa.

In sintesi:

- La funzionalità renale deve essere valutata in tutti i pazienti prima di iniziare la terapia con Pradaxa;

- Pradaxa è controindicato nei pazienti con grave insufficienza renale;

- Durante il trattamento deve essere valutata la funzionalità renale in quelle condizioni cliniche che lascino prevedere un declino della funzionalità renale stessa;

- La funzionalità renale deve essere valutata almeno una volta l'anno nei pazienti di età superiore a 75 anni o in pazienti con insufficienza renale nota.

Ulteriori informazioni relative alla sicurezza

Pradaxa è autorizzato nell'Unione Europea per le seguenti indicazioni: (1) prevenzione primaria di episodi tromboembolici in pazienti adulti sottoposti a chirurgia sostitutiva elettiva totale dell'anca o del ginocchio; (2) prevenzione di ictus e embolia sistemica in pazienti adulti con fibrillazione atriale non-valvolare con uno o più fattori di rischio come descritto nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).

La maggior parte dei pazienti giapponesi, nei quali si è verificato il sanguinamento fatale, erano anziani con grave insufficienza renale. Nell'attuale Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto Europeo di Pradaxa è dichiarato che i fattori quali età avanzata, moderata insufficienza renale (30-50 ml/min CLCr), basso peso corporeo, utilizzo di Acido Acetilsalicilico (Aspirina), Clopidogrel o FANS, e la presenza di esofagite/gastrite/reflusso gastroesofageo che richiedono terapia, aumentano il rischio di sanguinamento associato al trattamento con Pradaxa.

Inoltre, pazienti ad aumentato rischio di sanguinamento devono essere sottoposti ad uno stretto monitoraggio clinico per segni di sanguinamento ed anemia.

Raccomandazioni

Prima dell'inizio del trattamento con Pradaxa deve essere valutata la funzionalità renale calcolando la clearance della creatinina (CLCr) per escludere dal trattamento pazienti con grave insufficienza renale (cioè CLCr inferiore a 30 ml/min).

Durante il trattamento deve essere valutata la funzionalità renale in quelle condizioni cliniche che lascino prevedere un declino o un deterioramento della funzionalità renale (ad esempio ipovolemia, disidratazione e uso concomitante di alcuni medicinali).

Nei pazienti di età superiore a 75 anni o nei pazienti con insufficienza renale, la funzionalità renale deve essere valutata almeno una volta l'anno. Poiché i soli valori di creatininemia spesso non sono sufficienti per un'accurata valutazione della funzionalità renale, essa deve essere calcolata come clearance della creatinina, per escludere dal trattamento con Pradaxa i soggetti con un'insufficienza renale grave (cioè, con clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min) che precluderebbe l'uso sicuro ed efficace di Pradaxa. L'inserimento routinario del sesso, età e peso corporeo nel referto del laboratorio permetterebbe di calcolare la clearance della creatinina, per un'accurata valutazione della funzionalità renale.

Nei pazienti ad alto rischio di sanguinamento può essere necessaria una riduzione della dose di Dabigatran. Un test del Tempo di Trombina diluita (dTt) è disponibile in commercio e può essere utilizzato per identificare pazienti ad aumentato rischio di sanguinamento a causa dell'eccessiva esposizione a Dabigatran, ad es. quando si ritiene che la funzionalità renale possa essere compromessa. (Xagena 2011); Fonte: EMA, 2011

Studio ATLAS ACS 2-TIMI 51: Rivaroxaban ha ridotto l'incidenza di mortalità per cause cardiovascolari, infarto miocardico, o ictus nei pazienti con sindromi coronariche acute

Nei pazienti con una recente sindrome coronarica acuta, Rivaroxaban (Xarelto), un inibitore orale del fattore Xa, ha ridotto in modo significativo l'incidenza dell'endpoint di mortalità per cause cardiovascolari, infarto miocardico, o

ictus, rispetto al placebo.

Inoltre Rivaroxaban, somministrato al dosaggio di 2.5 mg due volte al giorno, ha ridotto la mortalità cardiovascolare e la mortalità per qualsiasi causa.

Lo studio di fase III ATLAS ACS 2-TIMI 51 (Anti-Xa Therapy to Lower cardiovascular events in Addition to Standard therapy in subjects with Acute Coronary Syndrome - Thrombolysis In Myocardial Infarction 51) ha verificato l'effetto di due dosaggi di Rivaroxaban, rispetto al placebo, su 15.526 pazienti con recente infarto miocardico con sopraslivellamento ST (STEMI), infarto miocardico senza sopraslivellamento ST (NSTEMI), o angina instabile stabilizzata da 1 a 7 giorni dopo l'evento indice.

Sono stati esclusi i pazienti con aumentato rischio emorragico o quelli che erano in trattamento con Warfarin, presentavano emorragia intracranica o avevano sofferto di un precedente ictus.

Tutti i pazienti sono stati assegnati ad assumere Aspirina 75-100 mg al giorno, e a discrezione del medico eventualmente anche una tienopiridina; in seguito sono stati randomizzati a ricevere placebo (n=5.176), Rivaroxaban 2.5 mg due volte al giorno (n=5.174), o Rivaroxaban 5 mg due volte al giorno (n=5.176), per una media di 13 mesi.

L'endpoint primario composito era rappresentato dalla mortalità per cause cardiovascolari, infarto miocardico, o ictus.

Rivaroxaban, a entrambe le dosi, è risultato associato a un tasso significativamente inferiore dell'endpoint primario, rispetto alla terapia standard.

La dose di 2.5 mg ha ridotto i tassi di mortalità per cause cardiovascolari rispetto al placebo (2.7% vs 4.1%, p=0.002) e di mortalità per qualsiasi causa (2.9% vs 4.5%, p=0.002), ma nessun beneficio di sopravvivenza è stato osservato con la dose di 5 mg.

I pazienti, trattati con Rivaroxaban hanno presentato un aumento del sanguinamento maggiore TIMI, che si è verificato nell'1.8% con la dose di 2.5 mg (hazard ratio [HR] = 3.46, p inferiore a 0.001) e nel 2.4% con la dose di 5 mg di Rivaroxaban (HR=4.47, p inferiore a 0.001), contro lo 0.6% dei pazienti trattati con il placebo.

Non è stato riscontrato nessun aumento di sanguinamento ad esito fatale.

I ricercatori hanno calcolato che il trattamento per 2 anni con 2.5 mg di Rivaroxaban potrebbe evitare un decesso ogni 56 pazienti sottoposti a terapia antiplastrinica. (Xagena2011); Fonte: American Heart Association (AHA) Scientific Sessions, 2011

Fda aggiorna il foglio illustrativo di ezetimibe-simvastatina con i dati dello studio SHARP

L'FDA ha detto sì a una variazione del foglietto illustrativo della combinazione ezetimibe-simvastatina in modo da includere i risultati dello studio SHARP che ha dimostrato come il farmaco sia in grado di ridurre il colesterolo e gli eventi vascolari maggiori rispetto al placebo nei pazienti con nefropatia cronica (CKD) di grado moderato-severo.

L'autorità regolatoria non ha invece concesso l'ampliamento delle indicazioni del farmaco in modo da includere la prevenzione di infarto e ictus in questi pazienti. Motivo della decisione, secondo quanto riferito da Merck, il fatto che lo studio SHARP non era stato progettato per valutare il contributo indipendente di ezetimibe e simvastatina sull'effetto osservato.

In questo caso, dunque, l'agenzia non ha seguito alla lettera consigli del comitato consultivo di esperti che, nel novembre scorso, avevano invece raccomandato all'unanimità l'approvazione del farmaco per la prevenzione delle malattie cardiovascolari nei pazienti con CKD non ancora in dialisi, ma non in quelli con malattia in fase terminale (ESRD) già emodializzati.

È noto che i pazienti con CKD hanno un rischio aumentato di malattie cardiovascolari, equivalente a quello dei pazienti con malattia coronarica.

Studio SHARP

Lo studio SHARP (Study per il cuore e protezione renale), i cui risultati sono stati presentati nel novembre scorso in occasione dell'American Society of Nephrology Renal Week, ha evidenziato che il trattamento con la combina-

zione ezetimibe-simvastatina si è associato a una riduzione del 17% degli eventi aterosclerotici maggiori e una riduzione del 15% del rischio di eventi vascolari maggiori rispetto al placebo ($P < 0,01$ per entrambi gli endpoint).

Il trial ha coinvolto quasi 9.500 pazienti, trattati in rapporto 4:4:1 con placebo, ezetimibe più simvastatina o la sola simvastatina. Endpoint primario dello studio era il 'primo evento vascolare', cioè un infarto miocardico non fatale oppure il decesso per cause cardiache, un ictus o qualunque tipo di rivascolarizzazione.

Relativamente a questo endpoint, si è osservata una riduzione del 16,1% ($P = 0,001$) nei pazienti trattati con la combinazione rispetto al placebo. Il trattamento con ezetimibe più simvastatina si è dimostrato superiore anche considerando i singoli tipi di eventi separatamente, ma non in modo statisticamente significativo per quanto riguarda la morte per ragioni cardiache o l'infarto miocardico non fatale.

Nella revisione effettuata dall'agenzia si è anche evidenziato che la combinazione ha un beneficio superiore nei pazienti non ancora in dialisi rispetto a quelli già dializzati, con un risk ratio di outcome primario pari a 0,77 (IC al 95% 0,67-0,88) nel primo gruppo contro a 0,94 (non significativo) nel secondo.

Ed è per questo che gli esperti dell'Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee hanno poi deciso, nella loro riunione, di raccomandare l'approvazione dell'associazione ezetimibe-simvastatina per la prevenzione cardiovascolare soltanto nei pazienti con CKD in pre-dialisi e non in quelli già in dialisi.

Prevenzione del secondo ictus con statine in gruppi ad alto rischio

Le statine riducono il rischio di ictus ricorrenti nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 e sindrome metabolica, nonostante il maggiore rischio di eventi cardiovascolari e di ictus ricorrente in queste popolazioni.

Tra i pazienti con un precedente ictus o attacco ischemico transitorio (TIA), il diabete ha aumentato il rischio di un successivo ictus del 62%, di un evento cardiovascolare maggiore del 66% e di procedure di rivascolarizzazione di 2.39 volte (p per tutti).

La sindrome metabolica ha aumentato significativamente il rischio di rivascolarizzazione (hazard ratio, $HR=1.78$, $p=0.001$) nella sottoanalisi dello studio SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels).

L'Atorvastatina (Lipitor) ad alte dosi ha ridotto il rischio di ictus in questi due gruppi tanto quanto nei gruppi privi di fattori di rischio ($p=0.47$ per l'interazione).

Questi risultati, sommati a quelli dello studio SPARCL, hanno mostrato che l'Atorvastatina ad alte dosi somministrata poco dopo un iniziale ictus o attacco ischemico transitorio ha portato a una riduzione assoluta del 2.2% del rischio di ictus a 5 anni ($p=0.03$).

Per stabilire se la prevenzione secondaria funzioni ugualmente bene nei gruppi ad alto rischio, è stata condotta un'analisi secondaria pre-pianificata dello studio, che ha suddiviso i pazienti in tre gruppi: pazienti con diabete di tipo 2 al basale ($n=794$), con sindrome metabolica al basale ($n=642$), e persone senza fattori di rischio (gruppo di riferimento; $n=3295$).

Il trattamento con 80 mg di Atorvastatina ha ridotto il colesterolo LDL nei tre gruppi, rispettivamente, dell'11.3%, 20.2% e 9%.

Questa riduzione è stata definita dai ricercatori come simile.

Il rischio di ictus durante lo studio è stato più alto nel gruppo diabete (18.1% versus 11% nel gruppo di riferimento; p).

Il diabete è anche stato associato a un elevato rischio di successivo evento avverso, rispetto alla popolazione di riferimento (p per tutti).

La terapia con statine è stata associata a una significativa riduzione di ciascuno di questi rischi, escluso il rischio di morte, in confronto al placebo ($p=0.01$ fino a p).

La sindrome metabolica non è stata associata a una significativa riduzione in nessuno di questi endpoint secondari, né ci sono state significative differenze nell'effetto del trattamento per sottogruppi. (Xagena2011); Fonte: Archives of Neurology, 2011



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

P/IVA e C.F.: 02426840357

Il Comitato Editoriale della Newsletter:

Direttore responsabile Scientifico: Dott. Antonio Siniscalchi

Segreteria Scientifica: Dott. Giovanni Malferri (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

L'iscrizione alla SINV si effettua esclusivamente online collegandosi al sito 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