

## **LINEA GUIDA**

### **Terapie di rivascularizzazione dell'ictus ischemico acuto**

#### **Società Scientifiche proponente:**

**ISA-AII - Italian Stroke Association- Associazione Italiana Ictus**

**AINR - Associazione Italiana di Neuroradiologia**

#### **Società Scientifiche partecipanti**

**SIN - Società Italiana di Neurologia**

**SNO - Società Neurologi, Neurochirurghi, Neuroradiologi Ospedalieri**

**SIRM - Società Italiana di Radiologia Medica ed Interventistica**

**SICVE - Società Italiana di Chirurgia Vascolare ed Endovascolare**

**FADOI - Federazione Associazioni Dirigenti Ospedalieri Internisti**

**SINSEC - Società Italiana di NeuroSonologia ed Emodinamica Cerebrale**

**Associazione Pazienti: A.L.I.Ce ITALIA ODV**



**Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida  
Roma, 13 gennaio 2023**

## **Coordinatori**

Danilo Toni (ISA-AII)

Salvatore Mangiafico (AINR - ISA-AII)

## **Comitato Tecnico Scientifico - Autori**

Elio Agostoni (ISA-AII), Valeria Caso (ISA-AII), Manuel Cappellari (ISA-AII), Francesco Causin (AINR),

Paolo Cerrato (ISA-AII), Alfonso Ciccone (ISA-AII), Enrico Fainardi (AINR), Antonio Pitrone (AINR),

Stefano Vallone (AINR), Andrea Zini (ISA-AII), Nicoletta Reale (A.L.I.Ce Italia ODV)

## **Metodologi**

Stefano Ricci (ISA-AII); Massimiliano Orso (SICVE)

## **Revisori esterni**

Stefano Bastianello (SIRM), Antonio Carolei (ISA-AII), Carlo Gandolfo (ISA-AII), Giuditta Giussani

(SINSEC), Gaetano Lanza (SICVE-ISA-AII), Dario Manfellotto (FADOI), Maurizio Melis (SNO-ISA-AII),

Mario Muto (AINR), Leonardo Pantoni (ISA-AII), Alessandro Pezzini (ISA-AII), Paola Santalucia (ISA-AII),

Roberto Sterzi (ISA-AII), Gioacchino Tedeschi (SIN),

## **A.L.I.Ce ITALIA ODV**

Fabrizio Pennacchi, Franco Groppali

## **Segreteria Scientifica e Tecnico Organizzativa**

Danilo Toni - UTN Policlinico Umberto I - Università La Sapienza Roma

e-mail: danilo.toni@uniroma1.it

## Lista completa di autori, metodologo, revisori esterni con specialità e affiliazioni

Coordinatori	Danilo Toni	Medico Chirurgo, Specialista in Neurologia - UOSD UTN - Policlinico Umberto I, Università La Sapienza Roma
	Salvatore Mangiafico	Medico Chirurgo, Specialista in Neurologia, in Neurochirurgia ed in Radiologia - Neuroradiologia Interventistica - Neuromed Pozzilli (Isernia)
Comitato Tecnico Scientifico - Autori	Danilo Toni	Medico Chirurgo, Specialista in Neurologia - UOSD UTN - Policlinico Umberto I, Università La Sapienza Roma
	Elio Agostoni	Medico Chirurgo, Specialista in Neurologia - UOC Neurologia e Stroke Unit - ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano
	Valeria Caso	Medico Chirurgo, Specialista in Neurologia, UOSD Stroke Unit - Ospedale S. Maria della Misericordia - Perugia
	Manuel Cappellari	Medico Chirurgo, Specialista in Neurologia, Neurologia A - Stroke Unit, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata - Verona
	Francesco Causin	Medico Chirurgo, Specialista in Radiodiagnostica Direttore UOC Neuroradiologia - Radiologia Pediatrica, Azienda Ospedale Università di Padova
	Paolo Cerrato	Medico Chirurgo, Specialista in Neurologia - UOSD Stroke Unit - AOU Città della Salute, Ospedale Molinette, Torino

	Alfonso Ciccone	Medico Chirurgo, Specialista in Neurologia - UOC Neurologia e Stroke Unit con attività neurochirurgica - ASST di Mantova
	Enrico Fainardi	Medico Chirurgo, Specialista in Neurologia e in Radiologia - SOD Neuroradiologia - Ospedale Universitario Careggi - Università degli Studi di Firenze - Firenze
	Antonio Pitrone	Medico Chirurgo, Specialista in Radiodiagnostica - UOC Neuroradiologia - Azienda Ospedaliera Universitaria Gaetano Martino - Messina
	Stefano Vallone	Medico chirurgo, Specialista in Neurologia e in Radiologia, UOC Neuroradiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Modena
	Andrea Zini	Medico Chirurgo, Specialista in Neurologia - UOC Neurologia e Rete Stroke metropolitana - Ospedale Maggiore, Bologna
	Nicoletta Reale	A.L.I.Ce Italia ODV
Metodologi	Stefano Ricci	Medico Chirurgo, specialista in Neurologia, già Direttore UO Neurologia USL Umbria 1, Ospedale di Città di Castello
	Massimiliano Orso	Master in Epidemiologia e Biostatistica – Istituto Zooprofilattico Sperimentale dell’Umbria e delle Marche, Perugia; SICVE
Revisori Esterni	Stefano Bastianello	Medico Chirurgo, Specialista in Neurologia ed in Radiologia - UOC Radiologia/Diagnostica per

		Immagini - Istituto Neurologico Nazionale IRCCS Fondazione C. Mondino, Università di Pavia - Pavia
	Antonio Carolei	Medico Chirurgo, Specialista in Neurologia e Psichiatria, già Direttore UOC Neurologia e Stroke Unit Avezzano-Sulmona - Università de L'Aquila
	Carlo Gandolfo	Medico Chirurgo, Specialista in Neurologia, già Direttore Stroke Unit - Policlinico San Martino - Università di Genova
	Giuditta Giussani	Medico Chirurgo, Specialista in Neurologia - UOC Neurologia e Stroke Unit - ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano
	Gaetano Lanza	Medico Chirurgo, Specialista in Chirurgia Vascolare - U.O. Chirurgia Vascolare - Ospedale Multimedica - Castellanza (VA)
	Dario Manfellotto	Medico Chirurgo, Specialista in Medicina Interna - UOC di Medicina Interna e Dipartimento Discipline Mediche - Ospedale Fatebenefratelli, Roma
	Maurizo Melis	Medico Chirurgo - Specialista in Neurologia UOC Neurologia e Stroke Unit - ARNAS G. Brotzu - Cagliari
	Mario Muto	Medico Chirurgo, Specialista in Radiologia - Unità Operativa Complessa di Neuroradiologia - Ospedale Cardarelli, Napoli
	Leonardo Pantoni	Medico Chirurgo, Specialista in Neurologia, UOC Neurologia, Ospedale Luigi Sacco, Università degli Studi di Milano

	Alessandro Pezzini	Medico Chirurgo, Specialista in Neurologia - Clinica Neurologica, ASST Spedali Civili - Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali - Università degli Studi di Brescia
	Paola Santalucia	Medico Chirurgo, Specialista in Neurologia e in Cardiologia - Direzione Sanitaria Aziende ASP Ragusa
	Roberto Sterzi	Medico Chirurgo, Specialista in Neurologia, già Direttore Dipartimento Neuroscienze - Neurologia e Stroke Unit Ospedale Niguarda, Milano
	Gioacchino Tedeschi	Medico Chirurgo, Specialista in Neurologia - UOC Prima Clinica Neurologica, AOU Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli
	Fabrizio Pennacchi Franco Groppali	ALICE Italia ODV
Segreteria Tecnico Scientifica	Danilo Toni	Medico Chirurgo, Specialista in Neurologia - UOSD UTN - Policlinico Umberto I, Università La Sapienza Roma

## INDICE

INTRODUZIONE .....	8
COMPOSIZIONE DEL GRUPPO DI LAVORO .....	11
FORMULAZIONE DEI QUESITI CLINICI.....	12
REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA.....	12
PROCESSO DI SELEZIONE E VALUTAZIONE CRITICA DELLA LETTERATURA.....	12
DALLE EVIDENZE ALLE RACCOMANDAZIONI .....	13
FORMULAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI .....	14
REVISIONE ESTERNA.....	15
PROCEDURA DI AGGIORNAMENTO DELLA LINEA GUIDA .....	15
CONSIDERAZIONI RIGUARDO L'APPLICABILITÀ DELLE RACCOMANDAZIONI.....	16
DIFFUSIONE E MONITORAGGIO.....	16
REPORTING.....	16
TROMBOLISI INTRAVENOSA .....	18
TRATTAMENTO ENDOVASCOLARE.....	185
DIAGNOSTICA.....	302
MEDICINA DI GENERE .....	342
<b>APPENDICE 1: STRATEGIE DI RICERCA DELLA LETTERATURA .....</b>	<b>346</b>
APPENDICE 2: CHECKLIST E GIUDIZI PONDERATI.....	351
APPENDICE 3: .....	446
APPENDICE 4: AGREE REPORTING CHECKLIST .....	573
APPENDICE 5: LINEA GUIDA POCKET - RACCOMANDAZIONI E SINTESI.....	591
APPENDICE 6: SINTESI REVISIONE EFFETTUATA DAI RAPPRESENTANTI DI ALICE .....	620
Franco Groppali.....	621
APPENDICE 7: SINTESI REVISIONE EFFETTUATA DAI REVISORI ESTERNI.....	622
APPENDICE 8: DICHIARAZIONI DEL PRODUTTORE .....	625



## **INTRODUZIONE**

Il presente documento è la revisione e l'aggiornamento delle precedenti Linee Guida ISO-SPREAD - "Ictus Cerebrale: linee guida italiane di prevenzione e trattamento" - Capitolo Terapia di rivascolarizzazione 2016<sup>1</sup>.

Nel 2021 la Società Italian Stroke Organisation (ISO) ha cambiato denominazione in Italian Stroke Association-Associazione Italiana Ictus (ISA-AII), per cui d'ora in poi si parlerà di ISA-AII.

La metodologia seguita nel presente aggiornamento è quella GRADE-versione SIGN<sup>2</sup>, facendo anche riferimento alle indicazioni metodologiche contenute nelle Procedure di invio e valutazione di Linee Guida per la pubblicazione nell'SNLG - Manuale operativo<sup>3</sup> e nel Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica<sup>4</sup>, a cura del Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure (CNEC).

Per far sì che la revisione, l'aggiornamento e le nuove raccomandazioni siano il più possibile condivise tra i diversi stakeholder e per facilitarne la diffusione e la fruizione più ampia possibile sul territorio nazionale, sono state coinvolte le principali Società Scientifiche interessate e l'Associazione Pazienti ALICE ONLUS ODV.

### **Epidemiologia**

Secondo il report del Global Burden of Disease Collaborators,<sup>5</sup> nel 2019 l'ictus cerebrale era la seconda causa di morte (11.6% [10.8-12.2] delle morti totali) e la terza causa di morte e disabilità combinate (5.7% [5.1-6.2] del totale di DALYs) (dat 2019). Dal 1990 al 2019 il numero assoluto di casi incidenti di ictus è cresciuto del 70% (67.0-73.0), quello di casi prevalenti è cresciuto del 85.0% (83.0-88.0), quello delle morti da ictus è aumentato del 43.0% (31.0-55.0), e quello dei DALYs dovuti ad ictus è aumentato del 32.0% (22.0-42.0). Nel 2019, la mortalità da ictus standardizzata per età è risultata 3.6 (3.5-3.8) volte più elevate nei Paesi a basso livello economico rispetto a quelli ad alto livello economico. L'ictus ischemico rappresentava il 62.4% di tutti gli ictus incidenti, l'emorragia cerebrale il 27.9% e l'emorragia subaracnoidea il 9.7%. Nel 2019 i cinque principali fattori di rischio per ictus erano l'ipertensione sistolica, l'elevato indice di massa corporea, l'iperglicemia, l'inquinamento ambientale da particolato, ed il fumo.

## **Terapia**

La rivascolarizzazione farmacologica con trombolisi intravenosa è un trattamento ormai consolidato dell'ictus ischemico acuto. Dalla pubblicazione delle linee guida del 2016 si sono accumulati molti dati da trial randomizzati controllati, studi caso-controllo, studi di coorti e persino case reports, su vari aspetti della trombolisi farmacologica, il che ha reso necessario questo aggiornamento.

Allo stesso modo i trattamenti endovascolari, che nel 2016 si erano appena affermati come trattamento standard dell'ictus ischemico acuto, per lo più in associazione con la trombolisi intravenosa, hanno conosciuto ulteriori sviluppi, sia in trial randomizzati controllati che in studi caso controllo o di coorti, che hanno reso necessario un aggiornamento.

## **Obiettivi**

Nel produrre questa Linea Guida si è tenuto conto delle premesse ed è stato posto come obiettivo principale la revisione e l'aggiornamento della precedente Linea Guida del 2016, nel rispetto delle indicazioni del Manuale Metodologico per una sottomissione al Sistema Nazionale Linee Guida - SNLG.

Il principale intento è stato quello di delineare e fornire a tutti gli stakeholder, Medici di Medicina Generale, Medici Specialisti interessati, quali principalmente Neurologi vascolari e non, Neuroradiologi interventisti, Radiologi interventisti, Medici di Medicina Interna, Chirurghi Vascolari, familiari e *caregivers*, nonché decisori pubblici e esperti di settore, le indicazioni e le raccomandazioni per processi decisionali e percorsi diagnostico-terapeutici corretti e appropriati per il paziente con ictus ischemico acuto da sottoporre a trattamenti di rivascolarizzazione farmacologica e/o endovascolare.

Si ritiene anche che la distribuzione e l'utilizzo quanto più possibile su larga scala di questa Linea Guida possano permettere anche un più mirato impiego e utilizzo delle risorse pubbliche in sanità, favorendo la formulazione di percorso diagnostico-terapeutici-assistenziali basati sulla *Evidence Based Medicine* e su criteri di buona pratica clinica condivisi tra esperti di diversa estrazione ed esperienza.

Gli obiettivi principali prefissati quindi con la stesura di questa Linea Guida sono:

- Indicare un corretto inquadramento diagnostico e terapeutico medico e chirurgico e fornire le principali raccomandazioni da condividere tra medico e paziente e quindi da poter seguire per orientare al meglio il trattamento della patologia in oggetto;
- Ottimizzare la scelta e il percorso diagnostico-terapeutico personalizzandolo e concordandolo con il paziente da ritenersi complesso per quanto sopra espresso.

Si è tenuto conto anche delle seguenti caratteristiche da considerarsi fondamentali per una Linea Guida: applicabilità alla realtà nazionale, apertura alle acquisizioni più recenti, propositività, dinamicità, flessibilità, giudizio critico, parere di esperti, chiarezza per gli utenti sanitari, per il paziente, il familiare o il *caregiver*.

## **Bibliografia**

1. Toni D, Mangiafico S, Agostoni E, Bergui M, Cerrato P, Ciccone A, Vallone S, Zini A, Inzitari D. Intravenous thrombolysis and intra-arterial interventions in acute ischemic stroke: Italian Stroke Organisation (ISO)-SPREAD guidelines *Int J Stroke*. 2015;10:1119-29
2. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). A guideline developer's handbook. Edinburgh: SIGN; 2019. (SIGN publication no. 50). [November 2019]. Available from URL: <http://www.sign.ac.uk> (ultimo accesso: 16/10/2020).
3. Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure. Procedure di invio e valutazione di Linee Guida per la pubblicazione nell'SNLG - Manuale Operativo, versione 3.02 - febbraio 2020. Disponibile al sito web: [https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2020/02/MO\\_SNLG\\_v3.02\\_feb2020.pdf](https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2020/02/MO_SNLG_v3.02_feb2020.pdf) (ultimo accesso: 16/10/2020).
4. Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure. Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica, versione 1.3.2 aprile 2019. Disponibile al sito web: [https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2019/04/MM\\_v1.3.2\\_apr\\_2019.pdf](https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2019/04/MM_v1.3.2_apr_2019.pdf) (ultimo accesso: 16/10/2020)
5. GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol* 2021; 20: 795-820

## **METODOLOGIA**

### **COMPOSIZIONE DEL GRUPPO DI LAVORO**

Il gruppo di lavoro multidisciplinare comprende esperti nelle seguenti specialità: neurologia, radiologia, neuroradiologia interventistica, chirurgia vascolare ed endovascolare, medicina interna. Oltre alla ISA-AII, altra società proponente è l'Associazione Italiana di NeuroRadiologia (AINR). Sono state poi coinvolte le principali Società scientifiche affini alle tematiche trattate: SIN (Società Italiana di Neurologia); SNO (Società Neurologi, Neurochirurghi, Neuroradiologi Ospedalieri (SNO); SICVE (Società Italiana di Chirurgia Vascolare ed Endovascolare (SICVE); SIRM (Società Italiana di Radiologia Medica); FADOI (Federazione Associazioni Dirigenti Ospedalieri Internisti); SINSEC (Società Italiana di NeuroSonologia ed Emodinamica Cerebrale).

Il punto di vista e le preferenze dei pazienti sono stati valorizzati coinvolgendo nei lavori della Linea Guida l'Associazione ALICE ITALIA ODV

### **INDIPENDENZA EDITORIALE**

Per la stesura della presente Linea Guida non è stato ricevuto alcun finanziamento esterno. Tutti gli autori della Linea Guida hanno compilato il modulo per la dichiarazione di conflitto di interessi adattato dal Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica dell'SNLG. Le dichiarazioni sono consultabili sul sito web della ISA-AII al [link](https://drive.google.com/drive/folders/1M9mc6CV_f2CB4kC1qlajTGxpjchT8Kx9): ([https://drive.google.com/drive/folders/1M9mc6CV\\_f2CB4kC1qlajTGxpjchT8Kx9](https://drive.google.com/drive/folders/1M9mc6CV_f2CB4kC1qlajTGxpjchT8Kx9)).

Tutti gli autori hanno dichiarato di non avere conflitti di interesse finanziari, professionali o di altro tipo, connessi agli argomenti trattati nella presente Linea Guida. Nel caso in cui un autore avesse dichiarato di avere conflitti di interesse rilevanti, era stato previsto di applicare una o più delle seguenti misure per la gestione del conflitto di interesse: a) piena partecipazione ai lavori, con disclosure pubblica dell'interesse; b) esclusione parziale dai lavori (per esempio, esclusione dalla parte di riunione o lavoro attinente all'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale); c) esclusione totale (limitazione alla partecipazione a qualsiasi parte della riunione o del processo).

## **FORMULAZIONE DEI QUESITI CLINICI**

Abbiamo iniziato con la formulazione dei quesiti PICO in modo condiviso dal panel multidisciplinare degli autori.

P) Pazienti o popolazione cui si riferisce il quesito chiave (definiti attraverso la presenza di particolari condizioni,

I) Intervento (o test diagnostico, fattore di rischio, ecc.) che deve essere preso in considerazione in relazione ai pazienti considerati.

C) Confronto, alternativa rispetto all' intervento (p.es. placebo, altro tipo di intervento).

O) Outcome, cioè l'esito da utilizzare per stabilire la dimensione di qualsiasi effetto causato dall'intervento

**N.B. Nelle PICO, per “pazienti adulti” si intende pazienti di età  $\geq 18$  anni e di entrambi i generi**

## **REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA**

Abbiamo quindi proceduto con l'effettuare revisioni sistematiche della letteratura per ciascun quesito PICO o per gruppi omogenei di quesiti. Le ricerche sono state effettuate prevalentemente in PubMed, ma anche in Cochrane library, utilizzando termini MeSH e ricerca libera (compresa quella basata sulla bibliografia di articoli identificati tramite termini MeSH), partendo dal 1° gennaio 2016 (la precedente Linea Guida si era basata su letteratura che arrivava a dicembre 2015 e che comunque è stata utilizzata laddove fosse utile) e aggiornate fino al 5 marzo 2022.

## **PROCESSO DI SELEZIONE E VALUTAZIONE CRITICA DELLA LETTERATURA**

La selezione della letteratura è stata fatta in modo indipendente da singoli autori per gruppi di quesiti clinici assegnati dal Gruppo di lavoro. La prima selezione è stata basata sulla lettura di titolo e abstract, mentre la seconda selezione ha riguardato l'analisi in full-text degli articoli selezionati. Una volta definiti gli articoli inclusi finali, gli autori hanno valutato in modo indipendente la qualità metodologica dell'articolo principale analizzato per ogni PICO, tramite apposite checklist qualitative previste dalla metodologia GRADE-versione SIGN. Le checklist sono state utilizzate per valutare la qualità di metanalisi di dati individuali (Individual

Patient Data - IPD), di revisioni sistematiche/metanalisi, di trial clinici randomizzati (RCT), di studi di coorte, di studi caso-controllo e di studi di accuratezza diagnostica. Non sono state compilate check-list per case series o case reports. I livelli di evidenza attribuibili ai diversi disegni di studio valutati tramite le checklist sono mostrati nella Tabella 1.

<b>Tabella 1. Livelli di evidenza</b>	
1++	Metanalisi di alta qualità, revisioni sistematiche di trial clinici randomizzati, trial clinici randomizzati con un bassissimo rischio di bias
1+	Metanalisi ben condotte, revisioni sistematiche, trial clinici randomizzati con basso rischio di bias
1-	Metanalisi, revisioni sistematiche, trial clinici randomizzati con alto rischio di bias
2++	Revisioni sistematiche di alta qualità, relative a studi caso-controllo o di coorte; Studi caso-controllo o di coorte di alta qualità con un rischio molto basso di confondimento o bias ed una elevata probabilità che la relazione sia causale
2+	Studi caso-controllo o di coorte ben condotti con un rischio basso di confondimento o bias ed una moderata probabilità che la relazione sia causale
2-	Studi caso-controllo o di coorte con un rischio alto di confondimento o bias ed un rischio significativo che la relazione non sia causale
3	Studi non analitici, ad es. case report e/o serie di casi clinici
4	Parere degli esperti

## **DALLE EVIDENZE ALLE RACCOMANDAZIONI**

Una volta completata la valutazione della qualità metodologica degli articoli inclusi, gli autori hanno proceduto con la compilazione del Giudizio Ponderato per ciascun quesito clinico. Il giudizio ponderato tiene conto delle caratteristiche del complesso delle evidenze disponibili, rispondendo ai seguenti quesiti: 1) Quanto sono affidabili gli studi che contribuiscono al complesso delle evidenze? 2) I risultati degli studi sono concordi? 3) Gli studi sono rilevanti per la popolazione target? 4) Siamo certi di disporre di tutte le evidenze disponibili (valutazione di un possibile bias di pubblicazione)?

La seconda parte del Giudizio Ponderato supporta gli autori nel passaggio dal livello delle evidenze alla direzione e forza delle raccomandazioni, basandosi su 1) Bilancio dei benefici e dei danni; 2) Accettabilità dell'intervento da parte dei pazienti/familiari/caregivers; 3) Applicabilità/fattibilità dell'intervento nel contesto dove verrà utilizzata la linea guida.

## FORMULAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI

Completata la compilazione di checklist e giudizi ponderati, è seguita discussione in riunioni plenarie. In seguito alla presentazione dei giudizi ponderati e delle raccomandazioni, si è svolto un processo informale di raggiungimento del consenso sulla forza e direzione delle raccomandazioni.

Le raccomandazioni sono state formulate su tre livelli: forte, debole, punto di buona pratica clinica.

- una raccomandazione forte di norma è stata formulata in base a evidenze di alta qualità derivate da studi ben condotti, ma anche in alcuni casi di evidenza moderata o bassa, ma di elevata rilevanza importanza clinica dell'argomento;
- una raccomandazione debole di norma è stata basata su evidenze di qualità moderata o bassa, ma anche in alcuni casi di evidenza molto bassa ma di rilevante importanza clinica
- i punti di buona pratica clinica (GPP) sono stati formulati a supportare le decisioni degli utilizzatori delle LG, offrendo "suggerimenti" da parte del panel degli autori sulla base della comune esperienza clinica pur in mancanza di sufficienti evidenze a supporto, su questioni ritenute rilevanti per la pratica clinica.

Si riporta di seguito uno schema riassuntivo dei gradi di raccomandazione (Tabella 2).

<b>Tabella 2. Gradi di raccomandazione</b>	
<b>Giudizio</b>	<b>Raccomandazione</b>
Gli effetti indesiderati superano chiaramente gli effetti desiderati	Raccomandazione <b>forte contro</b>
Gli effetti indesiderati superano probabilmente gli effetti desiderati	Raccomandazione <b>debole contro</b>

Il bilancio tra effetti indesiderati ed effetti desiderati è in stretto equilibrio o è incerto	Raccomandazione <b>per la ricerca e per l'uso limitato</b> all'interno di trial
Gli effetti desiderati superano probabilmente gli effetti indesiderati	Raccomandazione <b>debole a favore</b>
Gli effetti desiderati superano chiaramente gli effetti indesiderati	Raccomandazione <b>forte a favore</b>
Miglior pratica raccomandata sulla base dell'esperienza clinica del panel che redige la linea guida	Punto di <b>Buona Pratica Clinica (GPP)</b>

Sul piano semantico abbiamo utilizzato i verbi “raccomandare” in caso di raccomandazioni forti, “indicare” in caso di raccomandazioni deboli, “suggerire” in caso di GPP.

Inoltre, la Linea Guida include due tipi di Sintesi:

1. Dettagli a supporto di una raccomandazione, finalizzati a meglio comprenderne il campo di applicazione, ma che messi nel corpo di quest'ultima la renderebbero difficilmente leggibile
2. Riferimenti a dati di letteratura, in genere scarsi, che in una determinata situazione clinica non hanno consentito di formulare nemmeno una GPP, ma che il Gruppo di lavoro ha voluto comunicare agli utilizzatori

## REVISIONE ESTERNA

La versione completa della linea guida è stata inviata in revisione esterna agli esperti indipendenti delle Società Scientifiche che hanno aderito alla sua stesura e a rappresentanti di ALICe. In particolare a questi ultimi è stato chiesto di valutare, oltre alla chiarezza e alla comprensibilità delle Raccomandazioni e delle Sintesi, anche le eventuali preferenze su specifici interventi di rivascolarizzazione in specifici setting clinici. I feed-back ricevuti in forma testuale sono stati utilizzati per migliorare la chiarezza delle raccomandazioni e sintesi e dei testi di accompagnamento.

## PROCEDURA DI AGGIORNAMENTO DELLA LINEA GUIDA

Si prevede di attivare una procedura di “Raccomandazioni rapide” ogni volta che in letteratura venga pubblicato un trial randomizzato controllato i cui risultati possano modificare in maniera rilevante la pratica clinica. Tali Raccomandazioni rapide verranno pubblicate sui siti web delle Società proponenti (ISA-AII e



AINR). Inoltre, ogni tre anni si procederà all'aggiornamento formale per la piattaforma SNLG. La metodologia seguita nell'aggiornamento sarà la stessa usata nella presente versione. Le ricerche della letteratura saranno fatte partire dalla data in cui è terminata la ricerca presente.

## **CONSIDERAZIONI RIGUARDO L'APPLICABILITÀ DELLE RACCOMANDAZIONI**

Il panel degli autori ha espresso in un apposito punto del Giudizio Ponderato delle considerazioni circa l'applicabilità degli interventi oggetto di raccomandazioni rispetto al contesto dove verrà applicata la linea guida. In particolare, gli autori hanno considerato: attuabilità degli interventi nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello; esperienza richiesta agli operatori sanitari; risorse finanziarie, personale sanitario o risorse di altro tipo, necessarie per l'applicazione delle raccomandazioni. Ulteriori considerazioni circa l'applicabilità delle raccomandazioni e suggerimenti per migliorarne l'implementazione sono provenute dai revisori esterni. Le considerazioni circa l'applicabilità sono state tenute in considerazione dal panel degli autori nella formulazione delle raccomandazioni.

## **DIFFUSIONE E MONITORAGGIO**

Una volta che la linea guida sarà ritenuta idonea per la pubblicazione dal CNEC, essa verrà pubblicata sul sito web SNLG e sul sito web delle Società scientifiche partecipanti; verrà inoltre presentata ai principali convegni in materia di malattie vascolari. Successivamente, la linea guida verrà tradotta e presentata per la pubblicazione ad una rivista peer-reviewed internazionale.

Per quanto riguarda il monitoraggio dell'implementazione della linea guida, si prevede di effettuare un audit periodico annuale coinvolgendo un gruppo eterogeneo di professionisti sanitari provenienti da contesti assistenziali diversi, per verificare l'aderenza alle raccomandazioni contenute nella presente linea guida, anche tramite l'utilizzo di specifici indicatori clinici, e per raccogliere informazioni su eventuali fattori ostacolanti o facilitatori per l'implementazione della linea guida.

## **REPORTING**

La Linea Guida è stata elaborata seguendo le indicazioni dell'AGREE quality of reporting checklist. Si allega in Appendice 3 la checklist compilata.

## **DICHIARAZIONI DEL PRODUTTORE**

Si allegano in Appendice 8 le dichiarazioni del Produttore previste dal Manuale Operativo CNEC

## TROMBOLISI INTRAVENOSA

<b>PICO:</b>	<b>Testo</b>
<p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, la trombolisi con r-tPA e.v., confrontata con placebo, migliora l'esito clinico?</p>	<p>L'analisi combinata dei dati individuali dei pazienti con ictus ischemico acuto arruolati nei trial randomizzati controllati NINDS,<sup>1</sup> ECASS,<sup>2</sup> ECASS II,<sup>3</sup> ATLANTIS<sup>4</sup> con l'attivatore tissutale del plasminogeno prodotto con tecnica ricombinante (rt-PA), ha evidenziato una chiara correlazione dell'efficacia con l'intervallo tra esordio sintomi e trattamento, con un OR a favore del rt-PA per il raggiungimento di un punteggio Rankin 0-1 di 2,8 (IC<sub>95%</sub> 1,7-4,5) nei pazienti trattati entro 90 minuti, che diminuisce a 1,5 (IC<sub>95%</sub> 1,1-2,1) in quelli trattati fra 91 e 180 minuti, a 1,4 (IC<sub>95%</sub> 1,1-1,8) in quelli trattati fra 181 ed 270 minuti e, infine, a 1,16 (IC<sub>95%</sub> 0,91-1,49) in quelli trattati fra 271 e 360 minuti.<sup>5</sup> Quindi, il trattamento è risultato efficace fino a 270 minuti dall'esordio dei sintomi, con un'efficacia tendenziale, che sfiorava la significatività statistica, in caso di somministrazione oltre le 4.5 ore. L'analisi ha evidenziato inoltre che quanto più precocemente il rt-PA veniva somministrato, tanto maggiori erano le probabilità di guarigione del paziente e che la maggior incidenza di complicanze emorragiche tipo PH2 (parenchymal hematoma type 2) fra i pazienti trattati (5,8% rt-PA vs. 1,1% placebo) era correlata con l'età e, appunto, col trattamento ma non con l'intervallo fra inizio sintomi e terapia.</p>
<b>Raccomandazione 1</b>	
<b>Grado Forte a Favore</b>	
<b>Evidenza (1++)</b>	
<b>Elevata ⊕⊕⊕⊕</b>	
<p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, è raccomandata la trombolisi con r-tPA e.v. (0,9 mg/kg, dose massima 90 mg, il 10% della dose in bolo, il rimanente in infusione di 60 minuti) senza limiti superiori di età e di gravità.</p>	
<p>È inoltre raccomandato che il trattamento sia effettuato il più precocemente possibile.</p>	

In base a questi dati, nel Settembre 2002 l'EMA ha dato un'approvazione condizionale e non definitiva all'uso del rt-PA entro 3 ore dall'esordio dell'ictus, poiché dati veramente convincenti a favore del trattamento provenivano solo dallo studio NINDS,<sup>1</sup> mentre gli studi ECASS<sup>2</sup> ed ECASS II <sup>3</sup> non avevano singolarmente dato risultati altrettanto definitivi, così da far temere che in Europa soprattutto la sicurezza della terapia potesse non essere confermata. Quindi la condizione posta dall'EMA era che il trattamento venisse effettuato solo nel contesto di uno studio osservazionale post-marketing, denominato Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke - Monitoring Study (SITS-MOST) e che contestualmente in centri selezionati venisse realizzato anche un nuovo studio randomizzato controllato contro placebo nella finestra terapeutica 3-4,5 ore, denominato ECASS III.

Lo studio SITS-MOST,<sup>6</sup> realizzato fra il Dicembre 2002 e l'Aprile 2006, ha portato al trattamento di 6483 pazienti in 285 centri in 14 paesi europei. La trasformazione emorragica sintomatica, intesa come peggioramento clinico di almeno 1 punto alla scala NIHSS in presenza di qualunque tipo di sanguinamento, è stata riscontrata nel 7,3% (IC<sub>95%</sub> 6,7-7,9) dei pazienti, contro l'8,6% (IC<sub>95%</sub> 6,3-11,6) nei trial randomizzati controllati (RCT); la mortalità a 3 mesi è risultata dell'11,3% (IC<sub>95%</sub> 10,5-12,1), contro il 17,3% (IC<sub>95%</sub> 14,1-21,1) negli RCT, e l'indipendenza funzionale a 3 mesi è stata conseguita dal 54,8% dei pazienti

(IC<sub>95%</sub> 53,5-56,0) contro il 49,0% (IC<sub>95%</sub> 44,4-53,6) negli RCT.

I dati sono poi stati sostanzialmente confermati anche da una successiva analisi multivariata aggiustata per gli inevitabili sbilanciamenti fra pazienti SITS-MOST e controlli storici, relativamente a variabili basali fortemente correlate con l'esito clinico, come ad esempio età e gravità neurologica.<sup>7</sup>

Quindi, nel 2006 l'EMA ha definitivamente approvato il rt-PA entro 3 ore dall'esordio di un ictus ischemico, approvazione recepita dall'AIFA nel 2007.

Il trial ECASS III ha randomizzato 820 pazienti a trattamento con rt-PA e.v. o placebo fra le 3 ore e le 4.5 ore successive all'esordio dei sintomi. La trasformazione emorragica sintomatica, secondo la definizione più estensiva di peggioramento clinico di almeno 1 punto alla NIHSS in presenza di qualunque tipo di sanguinamento, si è verificata nel 7.9% dei pazienti trattati con rt-PA e nel 3.5% dei pazienti placebo (O.R. 2.38, IC<sub>95%</sub> 1.25 - 4.52, p = 0.006); la mortalità a 3 mesi è stata riscontrata rispettivamente nel 7.7% e nell'8.4% (O.R. 0.90, IC<sub>95%</sub> 0.54-1.49, p=0.68) dei casi e il recupero funzionale (mRS 0-1) è stato raggiunto rispettivamente dal 52.4% e dal 45.2% dei pazienti (analisi non aggiustata O.R. 1.34, IC<sub>95%</sub> 1.02-1.76, p=0.04; analisi aggiustata O.R. 1.42, IC<sub>95%</sub> 1.02-1.98, p=0.04).<sup>8</sup>

Contemporaneamente, il registro SITS-International Stroke Registry (SITS-ISTR), prosecuzione del SITS-MOST, ha confrontato l'esito clinico di 664 pazienti trattati con rt-PA e.v. fra le 3 e le 4.5 ore con quello di 11.865 pazienti trattati entro 3 ore. La trasformazione emorragica sintomatica è stata riscontrata nel 8.0% dei pazienti trattati fra le 3 e le 4.5 ore e nel 7.3% di quelli trattati entro le 3 ore (analisi aggiustata O.R. 1.13, IC<sub>95%</sub> 0.97-1.32, p=0.11); la mortalità è stata rispettivamente del 12.7% e del 12.2% (analisi aggiustata OR 1.15, IC<sub>95%</sub> 1.00-1.33, p=0.053) e l'indipendenza funzionale è stata raggiunta rispettivamente dal 58.0% e dal 56.3% dei pazienti (analisi aggiustata OR 0.93, IC<sub>95%</sub> 0.84-1.03, p=0.18).<sup>9</sup>

L'aggiornamento della analisi combinata dei dati individuali dei pazienti arruolati nei trial con rt-PA che ha aggiunto alla precedente<sup>5</sup> i dati dei trial ECASS III<sup>8</sup> ed EPITHET,<sup>10</sup> ha confermato che l'efficacia della trombolisi e.v. è correlata con l'intervallo di tempo fra esordio dei sintomi e trattamento. Infatti, il trattamento entro 90 minuti ha un O.R. per esito clinico favorevole di 2.55 (IC<sub>95%</sub> 1.44 - 4.52), che scende a 1.64 (IC<sub>95%</sub> 1.12 - 2.40) con il trattamento fra 91 e 180 minuti, a 1.34 (IC<sub>95%</sub> 1.06 - 1.68) fra 181 e 270 minuti e a 1.22 (0.92 - 1.61) fra 271 e 360 minuti. È stato anche evidenziato un chiaro rapporto della mortalità con l'intervallo di tempo tra esordio sintomi e trattamento, con un O.R. di 0.78 (IC<sub>95%</sub> 0.41-1.48) in pazienti trattati entro 90 minuti, che aumenta a 1.13 (IC<sub>95%</sub> 0.70-1.82) per

trattamenti fra 91 e 180 minuti, a 1.22 (IC<sub>95%</sub>0.87 - 1.71) fra 181 e 270 minuti e diventa statisticamente significativa con O.R. 1.49 (IC<sub>95%</sub>1.00 - 2.21) per trattamenti effettuati fra 271 e 360 minuti. Invece è stata confermata l'assenza di correlazione fra incidenza di ematoma tipo PH2 e intervallo di tempo tra esordio dei sintomi/ e trattamento (p=0.41).<sup>11</sup>

L'insieme di questi dati ha finalmente portato all'approvazione dell'estensione a 4.5 ore della finestra terapeutica per il rt-PA e.v., nel Novembre 2010 da parte dell'EMA e nell'ottobre 2013 da parte dell'AIFA.

Contemporaneamente agli studi richiesti dall'EMA, è stato realizzato lo studio International Stroke Trial 3 (IST 3)<sup>12</sup> che ha incluso 3035 pazienti con ictus ischemico acuto, randomizzati a rt-PA o controllo, senza limiti di età o gravità, entro 6 ore dall'inizio dei sintomi. Il 53% dei pazienti era di età > 80 anni e complessivamente il 95% dei pazienti non rientrava nei criteri dell'attuale licenza ministeriale per l'uso del rt-PA. A 6 mesi, il 37% dei pazienti trattati ed il 35% dei controlli erano vivi ed indipendenti (O.R. 1.13, IC<sub>95%</sub> 0.95 - 1.35, p = 0.18).

L'analisi ordinale ha mostrato un beneficio del 27% per i pazienti trattati con rt-PA (p=0.001). Le emorragie intracraniche sono risultate del 7% nel gruppo trattato, contro 1% nei controlli. La mortalità a 6 mesi è risultata del 27% nei due gruppi. Quindi, contrariamente a quanto si sarebbe potuto supporre prima dell'IST 3, i pazienti ultraottantenni e quelli con deficit neurologico più grave

hanno ottenuto un beneficio maggiore dal trattamento, che è risultato particolarmente elevato per coloro che sono stati trattati entro 3 ore.

L'aggiornamento dell'analisi combinata dei dati individuali dei pazienti arruolati in 9 trial randomizzati controllati ha portato a 6756 il numero dei pazienti analizzati.<sup>13</sup> L'analisi mostra che il trattamento con rt-PA ha significativamente incrementato la probabilità di esito favorevole (mRS 0-1 a 3-6 mesi) fra i pazienti trattati fino a 4.5 ore, con un effetto proporzionalmente maggiore nei pazienti trattati più precocemente ( $\leq 3$  ore: O.R. 1.75, IC<sub>95%</sub> 1.35 - 2.27; 3-4.5 ore: O.R. 1.26, IC<sub>95%</sub> 1.05 - 1.51;  $>4.5$  ore: O.R. 1.15, IC<sub>95%</sub> 0.95 - 1.40). Non c'è evidenza che il rt-PA sia proporzionalmente meno efficace nei pazienti più anziani o più gravi. Il trattamento con rt-PA ha comportato un incremento significativo del rischio di trasformazione emorragica sintomatica (definizione PH2: 6.8% vs 1.3%, O.R. 5.55, IC<sub>95%</sub> 4.01 - 7.70) e di emorragia fatale entro 7 giorni (2.7% vs 0.4%, O.R. 7.14, IC<sub>95%</sub> 3.98 - 12.79), indipendentemente da intervallo tra esordio sintomi e trattamento, età o gravità clinica, anche se il rischio assoluto è aumentato con la gravità clinica. Non è stato riportato nessun incremento di mortalità precoce o tardiva da altre cause e la mortalità a 90 giorni era simile nei due gruppi (HR 1.11, IC<sub>95%</sub> 0.99 - 1.25).



L'analisi degli stessi dati focalizzata sulla gravità clinica basale, ha evidenziato che la trombolisi e.v. dei pazienti con ictus molto grave (NIHSS  $\geq 22$ ) ha comportato un incremento dell'esito clinico favorevole (mRS 0-2) del 1.3%, e una riduzione di disabilità grave (mRS 4-5) del 5.1%, a fronte di un aumento di emorragia cerebrale sintomatica del 4% e di mortalità del 2.1%<sup>14</sup>

La gravità clinica basale è stata oggetto anche di uno studio condotto utilizzando i dati del registro SITS-ISTR, che ha confrontato 868 (1.5%) pazienti con ictus molto grave (NIHSS  $>25$ ) con 1995 pazienti (34.9%) con ictus grave (NIHSS 15-25) trattati con trombolisi.<sup>15</sup> Nei due gruppi, i tassi di emorragia parenchimale sono risultati rispettivamente del 10.7% e dell' 11% (aOR 0.9, IC<sub>95%</sub> 0.7–1.0), quelli di emorragia cerebrale sintomatica del 1.4% e del 2.5% (aOR 0.7, IC<sub>95%</sub> 0.4-0.8), quelli di mortalità a 3 mesi del 50.4% e del 26.9% (aOR 2.3, IC<sub>95%</sub> 2.2-2.4) e quelli di indipendenza funzionale a 3 mesi (mRS 0-2) del 14% e del 29% (aOR 0.5, IC<sub>95%</sub> 0.4-0.6). Pertanto, non è stato riportato un eccesso di emorragia cerebrale nei pazienti con ictus molto grave, mentre gli esiti negativi a 3 mesi erano spiegati dalla maggior gravità clinica basale. L'ictus del circolo posteriore era più frequente nei pazienti con NIHSS  $>25$  (36.2% vs 7.4%).

Pazienti con ictus secondario ad occlusione dell'arteria basilare possono presentarsi in condizioni molto gravi e comunque giovare della trombolisi e.v., come suggerito dai

risultati del registro BASICS.<sup>16</sup> In particolare, in confronto con gli esiti ottenuti nei pazienti trattati con la sola terapia antitrombotica, i soggetti con deficit grave (n=347 con coma, locked-in state, o tetraplegia) hanno avuto un più basso rischio di outcome sfavorevole (mRS score 4-6) dopo rt-PA e.v.

### **Bibliografia**

1. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581-1587
2. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, Boysen G, Bluhmki E, Höxter G, Mahagne MH, Hennerici M for the ECASS-study group. Safety and efficacy of intravenous thrombolysis with a recombinant tissue plasminogen activator in the treatment of acute hemispheric stroke. *JAMA* 1995;274:1017-1025.
3. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, Larrue V, Bluhmki E, Davis S, Donnan G, Schneider D, Diez-Tejedor E, Trouillas P. Randomised double-blind placebo- controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet* 1998;352:1245-1251.
4. Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S. Recombinant tissue-type

plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. Alteplase Thrombolysis for Acute Non interventional Therapy in Ischemic Stroke. JAMA 1999; 282: 2019-2026.

5. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, Brott T, Frankel M, Grotta JC, Haley EC Jr, Kwiatkowski T, Levine SR, Lewandowski C, Lu M, Lyden P, Marler JR, Patel S, Tilley BC, Albers G, Bluhmki F, Wilhelm M, Hamilton S, ATLANTIS Trials Investigators, ECASS Trials Investigators, NINDS rt-PA Study Group Investigators. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. Lancet 2004;363: 768-774

6. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, Hennerici MG, Kaste M, Kuelkens S, Larrue V, Lees KR, Roine RO, Soinne L, Toni D, Vanhooren G; SITS-MOST investigators Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. Lancet 2007; 369: 275-282.

7. Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N, Aichner F, Bluhmki E, Dávalos A, Erilä T, Ford GA, Grond M, Hacke W, Hennerici MG, Kaste M, Köhrmann M, Machnig T, Larrue V, Lees KR, Roine RO, Toni D, Vanhooren G, for the SITS-MOST investigators . Safe Implementation of Thrombolysis

in Stroke-MOnitoringSTudy (SITS-MOST): multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data profile in randomized controlled trials. *Stroke* 2008;39:3316-22

8. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D, for the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) investigators. Alteplase Compared with Placebo within 3 to 4.5 Hours for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1317-29

9. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Hacke W, Millan M, Muir K, Roine RO, Toni D, Lees KR; SITS investigators. Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet* 2008;372:1303-9

10. Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, Levi C, Butcher KS, Peeters A, Barber PA, Bladin C, De Silva DA, Byrnes G, Chalk JB, Fink JN, Kimber TE, Schultz D, Hand PJ, Frayne J, Hankey G, Muir K, Gerraty R, Tress BM, Desmond PM, for the EPITHET investigators. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial *Lancet Neurol.* 2008;7:299-309

11. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brott TG, Toni D, Grotta JC, Albers GW, Kaste M, Marler JR, Hamilton SA, Tilley BC, Davis SM, Donnan GA, Hacke W; ECASS,

ATLANTIS, NINDS and EPITHET rt-PA Study Group Investigators. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet* 2010;375:1695-703

12. The IST-3 collaborative group. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 379: 2352-63

13. Emberson J, Lees KR, Lyden P, et al. for the Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborative Group. Impact of treatment delay, age and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase in acute ischaemic stroke: an individual participant data meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;384:1929-35

14. Whiteley WN, Emberson J, Lees KR, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, Brott T, Cohen G, Davis S, Donnan G, Grotta J, Howard G, Kaste M, Koga M, von Kummer R, Lansberg MG, Lindley RI, Lyden P, Olivot JM, Parsons M, Toni D, Toyoda K, Wahlgren N, Wardlaw J, Del Zoppo GJ, Sandercock P, Hacke W, Baigent C; Stroke Thrombolysis Trialists' Collaboration. Risk of intracerebral haemorrhage with alteplase after acute ischaemic stroke: a secondary analysis of an individual patient data meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2016;15(9):925-933

	<p>15. Mazya MV, Lees KR, Collas D, Rand VM, Mikulik R, Toni D, Wahlgren N, Ahmed N. IV thrombolysis in very severe and severe ischemic stroke: Results from the SITS-ISTR Registry. <i>Neurology</i>. 2015;85(24):2098-106</p> <p>16. Schonewille WJ, Wijman CA, Michel P, Rueckert CM, Weimar C, Mattle HP, Engelter ST, Tanne D, Muir KW, Molina CA, Thijs V, Audebert H, Pfefferkorn T, Szabo K, Lindsberg PJ, de Freitas G, Kappelle LJ, Algra A; BASICS study group. Treatment and outcomes of acute basilar artery occlusion in the Basilar Artery International Cooperation Study (BASICS): a prospective registry study. <i>Lancet Neurol</i>. 2009;8(8):724-30</p>
<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, la trombolisi con r-tPA e.v. a dose ridotta (0.6 mg/kg, il 15% in bolo, dose massima 60 mg), confrontata con la dose standard (0.9 mg/kg, il 10% in bolo, dose massima 90 mg), migliora l'esito clinico?</p> <p><b>Raccomandazione 2</b></p> <p><b>Grado Forte Contro</b></p> <p><b>Evidenza (1++)</b></p> <p><b>Elevata ⊕⊕⊕⊕</b></p>	<p>Il trial randomizzato controllato ENCHANTED (1) (ha confrontato una dose ridotta di rt-PA (0,6 mg/kg, 15% in bolo e 85% in infusione di 60 minuti, dose massima 60 mg) con la dose standard (0,9 mg/kg, 10% in bolo e 90% in infusione di 60 minuti, dose massima 90 mg), in uno studio di non inferiorità che ha arruolato 3310 pazienti entro 4.5 ore dall'esordio dell'ictus ischemico. Il 63% dei pazienti era di etnia asiatica.</p> <p>La misura di esito primaria morte o disabilità (mRS 2-6) a 90 giorni è stata riportata nel 53.2% dei pazienti trattati con la dose ridotta e dal 51.1% di quelli trattati con la dose standard (OR 1.09; I.C.95% 0.95-1.25); il limite superiore dell'I.C. supera il margine di non-inferiorità pari ad 1.14 per cui la non-inferiorità non è stata dimostrata. Invece, la dose ridotta di rt-PA si è dimostrata non inferiore a quella</p>

<p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, la trombolisi con r-tPA e.v. a dosi diverse da quella standard di 0,9 mg/kg, non è raccomandata.</p>	<p>standard in un'analisi di efficacia secondaria basata sull'analisi ordinale dell'intero range di punteggi della scala mRS (OR comune non aggiustato 1.00; I.C.95%0.89 - 1.13; P = 0.04 per la non-inferiorità). Nessuna differenza è stata osservata relativamente alla mortalità a 3 mesi, riscontrata rispettivamente nell' 8.7% e 10.3% dei casi (OR 0.80, I.C. 95% 0.63-1). Invece, la trasformazione emorragica sintomatica si è verificata nell'1% dei pazienti trattati con dose ridotta e nel 2.1% dei pazienti trattati con dose standard (OR 0.48, I.C. 95% 0.27-0.86).</p> <p>L'analisi dei sottogruppi [2] non ha evidenziato sostanziali differenze nei risultati in relazione a età, sesso, gruppo etnico, finestra terapeutica, punteggio NIHSS basale, sottotipo eziologico dell'ictus.</p> <p>In particolare la differenza di efficacia tra la dose standard e la dose ridotta di alteplase sull'esito funzionale è risultata simile in soggetti di origine asiatica (odds ratio, 1.05;95%CI, 0.90-1.22) e non asiatica (odds ratio,0.93; 95%CI,0.76-1.14).</p> <p>Un recente studio osservazionale, condotto sui dati del trial ENCHANTED, ha sviluppato due modelli di regressione logistica per stimare rispettivamente il possibile beneficio della dose ridotta di rt-PA rispetto alla dose standard sulla mRS score 0-1 a 3 mesi e sul rischio di sICH [3]. Nel primo modello, l'età, la pressione arteriosa sistolica, l'NIHSS score, la presenza di diabete mellito e la disabilità pre-ictus</p>
--	---

erano le variabili significativamente associate in maniera inversa a mRS score 0-1 a 3 mesi, mentre la storia di fibrillazione atriale risultava significativamente associata in maniera diretta a mRS score 0-1 a 3 mesi. Nel modello è stato forzatamente inserita la variabile “dose ridotta di rt-PA” (rispetto alla dose standard) che risultava inversamente associata a mRS score 0-1 a 3 mesi senza comunque raggiungere la significatività statistica ( $p=0.067$ ). Il modello mostrava una discreta capacità discriminativa (AUC-ROC: 0.75) nella coorte di derivazione (trial ENCHANTED) e una discreta capacità discriminativa (AUC-ROC: 0.76) nella coorte di validazione (database sud-coreano)

Nel secondo modello, la pressione arteriosa sistolica e la presenza di fibrillazione atriale erano le variabili significativamente associate in maniera diretta al rischio di sICH, mentre la dose ridotta di rt-PA (rispetto alla dose standard;  $p=0.009$ ) risultava significativamente associata in maniera inversa al rischio di sICH. Il modello mostrava una discreta capacità discriminativa (AUC-ROC 0.71) nella coorte di derivazione e una modesta capacità discriminativa nella coorte di validazione (AUC-ROC 0.62). Lo studio ha calcolato anche il vantaggio netto della dose ridotta di rt-PA (rispetto a quella standard) dividendo il beneficio in eccesso sul tasso di outcome eccellente per il rischio in eccesso sul rischio di sICH. I pazienti che mostravano un vantaggio netto dall'uso della dose ridotta di rt-PA erano quelli più giovani (età media: 66 vs. 75 anni), quelli con valori più



	<p>bassi di pressione arteriosa sistolica (media: 148 vs. 160 mm Hg), quelli con NIHSS score più basso (mediana: 8 vs. 16), quelli senza fibrillazione atriale (10.3% vs. 97.4%), quelli con diabete mellito (19.2% vs. 22.4%) e quelli senza disabilità prima dell'ictus (83.7% vs 62.2%). Tuttavia, il vantaggio netto della dose ridotta di rt-PA appare influenzato dal significativo effetto sul rischio di sICH ma non sul tasso di outcome eccellente.</p> <p><b>Bibliografia</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. C.S. Anderson. Low-Dose versus Standard-Dose Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke. N Engl J Med 2016;374:2313-23.</li> <li>2. XiaWang. Low-Dose vs Standard-Dose Alteplase for Patients With Acute Ischemic Stroke secondary Analysis of the ENCHANTED Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol.doi:10.1001/jamaneurol.2017.2286 Published online October 2, 2017.</li> <li>3. Wang X, Lee KJ, Moullaali1TJ Kim BJ, Li Q, Bae HJ, Carcell C, Delcourt1 C, Arima H, Sato S, Robinson TG, Song L, Chen G, Yang J, Chalmers J, Anderson CS, Lindley R and Woodward M; for the ENCHANTED Investigators. Who will benefit more from low-dose alteplase in acute ischemic stroke? International Journal of Stroke 2020;15(1):39-45.</li> </ol>
<b>PICO:</b>	Il beneficio della trombolisi ev in pazienti con ictus ischemico acuto è fortemente dipendente dal tempo.

<p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto candidabili a trombolisi con r-TPA e.v., l'applicazione di strategie di intervento, rispetto alla non applicazione di alcuna strategia, può consentire di ridurre l'intervallo di tempo fra ingresso in ospedale e trattamento?</p> <p><b>Raccomandazione 3</b></p> <p><b>Grado Forte a Favore</b></p> <p><b>Evidenza (2+)</b></p> <p><b>Bassa ⊕⊕</b></p>	<p>L'analisi di otto RCT condotta su 3670 pazienti randomizzati ad alteplase (n=1850) o placebo (n=1820) entro 360 minuti dall'insorgenza dell'ictus ha mostrato che l'OR per l'esito favorevole (mRS 0-1) a 3 mesi aumentava quando l'onset-to-needle time (OTN) diminuiva (p=0.0269) e nessun beneficio del trattamento con alteplase era osservato dopo circa 270 minuti [1]. Gli OR corretti per l'esito favorevole a 3 mesi erano 2.55 (95% CI: 1.44-4.52) per un OTN 0-90 minuti, 1.64 (95% CI: 1.12-2.40) per un OTN 91-180 minuti, 1.34 (95% CI: 1.06-1.68) per un OTN 181-270 minuti e 1.22 (95% CI: 0.92-1.61) per un OTN 271-360 minuti a favore del gruppo alteplase. Un'emorragia parenchimale di grandi dimensioni era osservata in 96 (5.2%) dei 1850 pazienti randomizzati ad alteplase e in 18 (1.0%) dei 1820 controlli, senza una chiara relazione con l'OTN (p=0.4140). Gli OR corretti per la mortalità aumentavano con l'OTN (p=0.0444) ed erano 0.78 (95% CI: 0.41-1.48) per un OTN 0-90 minuti, 1.13 (95% CI: 0.70-1.82) per un OTN 91-180 minuti, 1.22 (95% CI: 0.87-1.71) per un OTN 181-270 minuti e 1.49 (95% CI: 1.00-2.21) per un OTN 271-360 minuti.</p>
<p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto candidabili a trombolisi con r-TPA e.v., per ridurre in maniera rilevante l'intervallo di tempo fra esordio dei sintomi e trattamento è raccomandata l'applicazione delle seguenti dieci strategie di intervento:</p> <p>1) pre-notifica dell'ospedale ricevente quando l'ictus è riconosciuto sul territorio da parte del Servizio Medico di Emergenza; 2) protocolli che rendano rapidi il triage in Pronto Soccorso (entro 10 minuti) e la notifica dell'ictus (entro 15 minuti); 3) sistema di attivazione per singola chiamata dello stroke team e del protocollo per gli studi di imaging cerebrale;</p>	<p>Un recente studio ha mostrato che la trombolisi ev iniziata entro i primi 60 minuti dall'esordio dell'ictus (nella così detta "golden hour") in 878 pazienti (1.3%), rispetto al trattamento iniziato tra 61 e 270 minuti, è risultata associata a maggiori probabilità di dimissione a domicilio (OR corretto: 1.25, 95% CI: 1.07-1.45), indipendenza funzionale</p>

<p>4) kit di strumenti di supporto per la decisione clinica (linee guida, algoritmi specifici dell'ospedale, NIHSS score, ecc); 5) acquisizione e interpretazione rapida degli studi di imaging cerebrale (TC entro 25 minuti dall'arrivo in Pronto Soccorso e completa interpretazione dell'esame radiologico entro 45 minuti dall'arrivo); 6) test di laboratorio (conta piastrinica quando indicato, INR/PT e PTT nei pazienti portatori di coagulopatie o in terapia anticoagulante) disponibili il più rapidamente possibile e non oltre 45 minuti dopo l'arrivo in Pronto Soccorso; 7) preparazione dell'agente trombolitico (dose di bolo e pompa di infusione) non appena un paziente viene riconosciuto come possibile candidato alla trombolisi (anche prima dello studio di imaging cerebrale); 8) accesso rapido alla trombolisi ev (l'agente trombolitico dovrebbe essere prontamente disponibile in Pronto Soccorso, o nella sala TC o in unità neurovascolare); 9) approccio interdisciplinare basato su percorsi standardizzati per l'ictus e protocolli efficaci nell'aumentare il numero di pazienti eleggibili al trattamento e nel ridurre il DNT (incontri frequenti per rivedere i processi intra-ospedalieri, la qualità</p>	<p>alla dimissione (OR corretto: 1.72, 95% CI: 1.21-2.46), senza un aumento delle complicanze emorragiche (sICH: OR corretto: 0.89, 95% CI: 0.61-1.29; emorragia sistemica grave: OR corretto: 0.77, 95% CI: 0.34-1.73) e della mortalità intra-ospedaliera (OR corretto: 1.12, 95% CI: 0.84-1.48) [2].</p> <p>Nonostante i risultati siano migliori quando la trombolisi ev è iniziata precocemente, rimane comunque una parte sostanziale di pazienti nel mondo reale in cui il trattamento è iniziato in ritardo. Nel Registro del Canadian Stroke Network, due terzi dei pazienti trattati con trombolisi ricevevano il trattamento oltre un'ora dall'ingresso in ospedale e il door-to needle (DTN) mediano era di 72 minuti tra il 2008 e il 2009 [3]. Nel registro SITS-ISTR il DNT mediano era di 67 minuti tra il 2003 e il 2011 [4]. È stato comunque osservato che il DNT è significativamente migliore negli ospedali più grandi che trattano più di 100 pazienti all'anno [4]. L'ultimo aggiornamento dei dati del registro SITS (06.05.2019) riporta un DNT mediano di 62 minuti (IQR: 41-90) calcolato su 126.874 pazienti registrati. <a href="https://www.sitsinternational.org/registries/">https://www.sitsinternational.org/registries/</a> (SITS Report tool - BETA, logistics report).</p> <p>L'American Heart Association e American Stroke Association (AHA/ASA) ha lanciato nel 2003 l'iniziativa Get With the Guidelines-Stroke (GWTG-Stroke) incentrata sulla riprogettazione dei sistemi di cura ospedalieri per migliorare la qualità dell'assistenza dei pazienti con ictus.</p>
---	--

<p>dell'assistenza, i parametri di sicurezza del paziente e gli esiti clinici, nonché formulare raccomandazioni finalizzate al miglioramento); 10) sistema di monitoraggio dei dati e feedback tempestivo (misurazione e monitoraggio del DNT, dei tassi di trattamento in pazienti eleggibili e delle prestazioni su altre misure di qualità, identificazione delle aree di miglioramento e adozione di misure appropriate).</p>	<p>Un'analisi del DNT in 1082 ospedali partecipanti al programma GWTG-Stroke dal 2003 al 2009 ha mostrato che soltanto il 26.6% dei pazienti trattati con trombolisi aveva un DNT <math>\leq 60</math> minuti [5]. Tra i fattori ospedalieri associati ad un DNT <math>\leq 60</math> minuti il principale era legato ai maggiori volumi annuali di trattamenti con trombolisi. La percentuale di pazienti con un DNT <math>\leq 60</math> minuti variava ampiamente nei diversi ospedali (dallo 0% al 79.2%) ed aumentava dal 19.5% nel 2003 al 29.1% nel 2009 (<math>p &lt; 0.0001</math>). Nonostante la gravità dell'ictus fosse simile, i tassi di mortalità intra-ospedaliera erano inferiori nei pazienti con un DNT <math>\leq 60</math> minuti rispetto ai pazienti con un DNT <math>&gt; 60</math> minuti (OR corretto: 0.78, IC 95%: 0.69-0.90; <math>P &lt; 0.0003</math>), mentre non c'era differenza significativa in termini di emorragia intracranica sintomatica (OR corretto: 0.88, IC 95%: 0.75-1.02).</p> <p>Negli ultimi anni, sono stati implementati continui programmi di miglioramento della qualità per ridurre il DNT. Il primo studio europeo che ha spinto a ridurre il DNT in altri centri è stato quello che ha promosso il modello di Helsinki che aveva ottenuto un DNT mediano di 20 minuti [6]. Il modello di Helsinki è stato applicato con successo al Royal Melbourne Hospital ottenendo un DNT mediano di 25 minuti e al Christchurch Hospital (New Zealand) ottenendo un DNT mediano di 34 minuti [7,8]. Questi successi hanno stimolato numerosi studi su singoli centri che hanno fornito evidenza di miglioramenti nella riduzione</p>
---	--

del DNT. Molti di questi studi hanno sviluppato più di una strategia per ridurre il DNT [9-14]. Altri centri hanno usato un solo intervento per ridurre il DNT, come iniziare la trombolisi nell'area della TAC [15], pre-notificare l'arrivo del paziente con ictus [16,17], utilizzare il test point-of-care per la determinazione del valore INR [18] o creare un protocollo di triage [19]. È stata effettuata un'analisi di quattro strategie in un singolo centro per determinare l'effetto di ciascuna strategia sul DNT [20]. Le quattro strategie analizzate erano la pre-notifica da parte del Servizio Medico di Emergenza con attivazione a chiamata singola dello stroke team, la pre-registrazione del paziente, lo spostamento del paziente dalla barella del Servizio Medico di Emergenza alla sala TAC, la somministrazione della trombolisi nella sala TAC. La pre-notifica ha comportato una riduzione del DNT mediano di 11 minuti, la pre-registrazione del paziente ha comportato una riduzione del DNT mediano di 13 minuti, lo spostamento del paziente dalla barella del Servizio Medico di Emergenza alla sala TAC ha comportato una riduzione del DNT mediano di 20 minuti, mentre la somministrazione della trombolisi nella sala TAC ha comportato una riduzione del DNT mediano di 18 minuti.

Il "Target: Stroke" è un'iniziativa organizzata dall'AHA/ASA per il miglioramento della qualità lanciata nel gennaio 2010 per aumentare la percentuale di pazienti trattati con trombolisi ev che raggiungono il DNT

raccomandato dalle linee guida [21]. L'obiettivo iniziale del programma era di raggiungere un DNT  $\leq$  60 minuti in almeno il 50% dei pazienti con ictus ischemico acuto. Il "Target: Stroke" ha individuato dieci strategie di intervento:

- 1) pre-notifica dell'ospedale ricevente quando l'ictus è riconosciuto sul territorio da parte del Servizio Medico di Emergenza;
- 2) protocolli che rendano rapidi il triage in PS (entro 10 minuti) e la notifica dello stroke team (entro 15 minuti);
- 3) sistema di attivazione per singola chiamata dello stroke team e del protocollo per gli studi di imaging cerebrale;
- 4) kit di strumenti di supporto per la decisione clinica (linee guida, algoritmi specifici dell'ospedale, NIHSS score, ecc);
- 5) acquisizione e interpretazione rapida degli studi di imaging cerebrale (TAC entro 25 minuti dall'arrivo in Pronto Soccorso e completa interpretazione dell'esame radiologico entro 45 minuti dall'arrivo);
- 6) test di laboratorio (conta piastrinica quando indicato, INR/PT e PTT nei pazienti portatori di coagulopatie o in terapia anticoagulante) disponibili il più rapidamente possibile e non oltre 45 minuti dopo l'arrivo in Pronto Soccorso;
- 7) preparazione dell'agente trombolitico (dose di bolo e pompa di infusione) non appena un paziente viene riconosciuto come possibile candidato alla trombolisi (anche prima dello studio di imaging cerebrale);
- 8) accesso rapido alla trombolisi ev (l'agente trombolitico dovrebbe essere prontamente disponibile in Pronto Soccorso o nella sala TAC);
- 9) approccio interdisciplinare basato su percorsi

standardizzati per l'ictus e protocolli efficaci nell'aumentare il numero di pazienti eleggibili al trattamento e nel ridurre il DTN (incontri frequenti per rivedere i processi intra-ospedalieri, la qualità dell'assistenza, i parametri di sicurezza del paziente e gli esiti clinici, nonché formulare raccomandazioni finalizzate al miglioramento); 10) sistema di monitoraggio dei dati e feedback tempestivo (misurazione e monitoraggio del DNT, dei tassi di trattamento in pazienti eleggibili e delle prestazioni su altre misure di qualità, identificazione delle aree di miglioramento e adozione di misure appropriate).

Uno studio, che ha incluso 1030 ospedali partecipanti all'iniziativa "Target: Stroke", ha condotto un'analisi di confronto tra 27319 pazienti reclutati durante il periodo precedente all'iniziativa (dal 2003 al 2009) e 43850 pazienti reclutati durante il periodo dell'iniziativa (dal 2010 al 2013) trattati con trombolisi ev per ictus ischemico entro 3 ore dall'esordio dei sintomi (in accordo con la raccomandazione di livello di evidenza A secondo le linee guida AHA/ASA) [22]. Il DNT e i risultati clinici sono migliorati significativamente durante il periodo dell'iniziativa rispetto al periodo precedente. In particolare, la quota di pazienti con un DNT  $\leq 60$  minuti è passata dal 29.5% (IC 95%: 26.0%-27.1% al 53.3%; al 41.3% (IC 95%: 40.8%-41.7%) ( $p < 0.001$ ); il tasso di mortalità intra-ospedaliera è passato dal 9.93% al 8.25% (OR: 0.81, 95% IC: 0.77-0.86;  $p < 0.001$ ); il tasso di dimissione a domicilio dal 37.6% al

42.7% (OR: 1.23, IC 95%: 1.18-1.27; p<0.001) e il tasso di indipendenza funzionale alla dimissione dal 42.2% al 45.4% (OR: 1.14, IC 95%: 1.09-1.20; p<0.001); anche il tasso di emorragia cerebrale sintomatica si è ridotto dal 5.68% al 4.68% (OR: 0.81, IC 95%: 0.75-0.88; p<0.001). Gli stessi risultati clinici sono significativamente migliori anche dopo aver incluso i pazienti trattati con r-TPA entro 4.5 ore dell'esordio dei sintomi.

È in corso la terza fase dell'iniziativa "Target: Stroke" che ha modificato l'obiettivo principale legato alla quota di pazienti trattati con trombolisi ev entro 60 minuti dall'arrivo in ospedale, portandola dal 75% (promossa nella seconda fase) all'85%

(<https://www.heart.org/en/professional/quality-improvement/target-stroke/introducing-target-stroke-phase-ii>).

È attualmente in corso anche lo studio Reduction of In-hospital Delays in Stroke Thrombolysis (SITS-WATCH) che compara centri SITS-WATCH che seguono 15 strategie di intervento per ridurre il DNT e centri controllo non-SITS-WATCH (clinicaltrials.gov NCT018119001).

L'obiettivo primario è rappresentato da una riduzione assoluta del DNT di almeno 20 minuti, mentre l'obiettivo secondario è rappresentato da una riduzione significativa della proporzione dei centri con un DNT mediano  $\leq 40$  minuti.



## **Bibliografia**

1. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brott TG, Toni D, Grotta JC, Albers GW, Kaste M, Marler JR, Hamilton SA, Tilley BC, Davis SM, Donnan GA, Hacke W; ECASS, ATLANTIS, NINDS and EPITHET rt-PA Study Group, Allen K, Mau J, Meier D, del Zoppo G, De Silva DA, Butcher KS, Parsons MW, Barber PA, Levi C, Bladin C, Byrnes G. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet*. 2010;375:1695-703.
2. Kim JT, Fonarow GC, Smith EE, Reeves MJ, Navalkele DD, Grotta JC, Grau-Sepulveda MV, Hernandez AF, Peterson ED, Schwamm LH, Saver JL. Treatment With Tissue Plasminogen Activator in the Golden Hour and the Shape of the 4.5-Hour Time-Benefit Curve in the National United States Get With The Guidelines-Stroke Population. *Circulation*. 2017;135:128-139.
3. Lindsay P, Cote R, Hill MD, Kapral M, Kaczorowski J, Korner-Bitensky N, et al. The Quality of Stroke Care in Canada. Canadian Stroke Best Practices Web site. 2011. <http://www.canadianstroke.ca/sites/default/files/resources/QoSC-EN.pdf>
4. Strbian D, Ahmed N, Wahlgren N, Lees KR, Toni D, Roffe C, Surakka IL, Tatlisumak T; SITS Investigators. Trends in Door-to-Thrombolysis Time in the Safe Implementation of Stroke Thrombolysis Registry: Effect of

Center Volume and Duration of Registry Membership. Stroke. 2015;46:1275-80.

5. Fonarow GC<sup>1</sup>, Smith EE, Saver JL, Reeves MJ, Bhatt DL, Grau-Sepulveda MV, Olson DM, Hernandez AF, Peterson ED, Schwamm LH. Timeliness of tissue-type plasminogen activator therapy in acute ischemic stroke: patient characteristics, hospital factors, and outcomes associated with door-to-needle times within 60 minutes. Circulation. 2011;123:750-8.

6. Meretoja A, Strbian D, Mustanoja S, Tatlisumak T, Lindsberg PJ, Kaste M. Reducing in-hospital delay to 20 minutes in stroke thrombolysis. Neurology. 2012;79:306-313.

7. Meretoja A, Weir L, Ugalde M, Yassi N, Yan B, Hand P, Truesdale M, Davis SM, Campbell BC. Helsinki model cut stroke thrombolysis delays to 25 minutes in Melbourne in only 4 months. Neurology. 2013;81:1071-6.

8. Wu TY, Coleman E, Wright SL, Mason DF, Reimers J, Duncan R, Griffiths M, Hurrell M, Dixon D, Weaver J, Meretoja A, Fink JN. Helsinki Stroke Model Is Transferrable With "Real-World" Resources and Reduced Stroke Thrombolysis Delay to 34 min in Christchurch. Front Neurol. 2018;9:290.

9. Ford AL, Williams JA, Spencer M, McCammon C, Khoury N, Sampson TR, Panagos P, Lee JM. Reducing door-to-needle times using Toyota's lean manufacturing

principles and value stream analysis. *Stroke* 2012;43:3395-3398.

10. Zinkstok SM, Beenen LF, Luitse JS, Majoie CB, Nederkoorn PJ, Roos YB. Thrombolysis in Stroke within 30 Minutes: Results of the Acute Brain Care Intervention Study. *PLoS One*. 2016;11:e0166668.

11. Tai YJ, Weir L, Hand P, Davis S, Yan B. Does a 'code stroke' rapid access protocol decrease door-to-needle time for thrombolysis? *Int Med J* 2012;42:1316-1324.

12. Ruff IM, Ali SF, Goldstein JN, et al. Improving door-to-needle times: A Single Center Validation of the Target Stroke Hypothesis. *Stroke* 2014;45:504-508.

13. Kamal N, Holodinsky JK, Stephenson C, Kashayp D, Demchuk AM, Hill MD, Vilneff RL, Bugbee E, Zerna C, Newcommon N, Lang E, Knox D, Smith EE. Improving door-to-needle times for acute ischemic stroke: Effect of rapid patient registration, moving directly to computed tomography, and giving alteplase at the computed tomography scanner. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017;10:e003242.

14. Busby L, Owada K, Dhungana S, Zimmermann S, Coppola V, Ruban R, Horn C, Rochestie D, Khaldi A, Hormes JT, Gupta R. CODE FAST: a quality improvement initiative to reduce door-to-needle times. *J Neurointerv Surg* 2016;8:661-664.

15. Thortveit ET, Bøe MG, Ljøstad U, Mygland A, Tveiten A. Organizational changes aiming to reduce iv tPA door-to-needle time. *Acta Neurol Scand* 2014;130:248-252.
16. Kim SK, Lee SY, Bae HJ, Lee YS, Kim SY, Kang MJ, Cha JK. Pre-hospital notification reduced the door-to-needle time for IV t-PA in acute ischaemic stroke. *Eur J Neurol* 2009;16:1331-1335.
17. Casolla B, Bodenant M, Girot M, Cordonnier C, Pruvo JP, Wiel E, Leys D, Goldstein P. Intra-hospital delays in stroke patients treated with rt-PA: impact of preadmission notification. *J Neurol* 2013;260:635-639.
18. Walter S, Kostopoulos P, Haass A, Lesmeister M, Grasu M, Grunwald I, Keller I, Helwig S, Becker C, Geisel J, Bertsch T, Kaffiné S, Leingärtner A, Papanagiotou P, Roth C, Liu Y, Reith W, Fassbender K. Point-of-care laboratory halves door-to-therapy-decision time in acute stroke. *Ann Neurol* 2011;69:581-586.
19. Mehdiratta M, Woolfenden AR, Chapman KM, Johnston DC, Schulzer M, Beckman J, Teal PA. Reduction in IV t-PA door to needle times using an Acute Stroke Triage Pathway. *Can J Neurol Sci* 2006;33:214-216.
20. Kamal N, Holodinsky JK, Stephenson C, et al. Improving door-to-needle times for acute ischemic stroke: Effect of rapid patient registration, moving directly to computed tomography, and giving alteplase at the computed tomography scanner. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017;10:e003242.

	<p>21. Fonarow GC, Smith EE, Saver JL, Reeves MJ, Hernandez AF, Peterson ED, Sacco RL, Schwamm LH. Improving door-to-needle times in acute ischemic stroke: the design and rationale for the American Heart Association/American Stroke Association's Target: Stroke initiative. Stroke. 2011;42:2983-9.</p> <p>22. Fonarow GC, Zhao X, Smith EE, Saver JL, Reeves MJ, Bhatt DL, Xian Y, Hernandez AF, Peterson ED, Schwamm LH. Door-to-needle times for tissue plasminogen activator administration and clinical outcomes in acute ischemic stroke before and after a quality improvement initiative. JAMA. 2014;311:1632-1640.</p>
<p><b>Sintesi 1</b></p> <p>La letteratura disponibile evidenzia che la partecipazione alla raccolta dei dati di pazienti adulti con ictus ischemico acuto che ricevono il trattamento con r-TPA e.v. nel registro internazionale SITS-ISTR è parte del processo di miglioramento continuo della qualità dell'assistenza ed è obbligatoria in base a quanto riportato nella determina AIFA del novembre 2007 (Determinazione n. 1/AE, GU Serie Generale n.278 del 29-11-2007).</p>	<p>Il successo dei processi di miglioramento della qualità dell'assistenza del paziente con ictus ischemico è fortemente favorito dall'utilizzo di un database che consenta di acquisire dati sulle prestazioni con misurazioni di qualità. I dati dei primi quattro registri in Georgia, Massachusetts, Michigan e Ohio avevano mostrato che complessivamente soltanto il 4.5% dei pazienti con ictus ischemico ricevevano il trattamento con trombolisi ev [1]. Dopo l'attuazione di programmi di miglioramento del processo, il Michigan Paul Coverdell National Acute Stroke Registry ha mostrato che la semplice individuazione delle ragioni per non trattare con la trombolisi ev i pazienti colpiti da ictus ischemico ha portato ad un aumento della quota dei trattati fino al 13% [2]. Inoltre, gli ospedali partecipanti a quel registro hanno migliorato significativamente in 9 delle 10 misure di</p>

performance dal 2005 al 2009, di cui una era il tasso medio annuo di pazienti trattati con trombolisi ev aumentato dell'11% [3]. L'American Heart Association e American Stroke Association (AHA/ASA) ha lanciato nel 2003 l'iniziativa Get With the Guidelines-Stroke (GWTG-Stroke) incentrata sulla riprogettazione dei sistemi di cura ospedalieri per migliorare la qualità dell'assistenza dei pazienti con ictus. Il GWTG-Stroke, è uno strumento per la gestione dei pazienti e la raccolta dei dati che garantisce un miglioramento continuo della qualità del trattamento dell'ictus acuto e della prevenzione dell'ictus (<https://www.heart.org/en/professional/quality-improvement/get-with-the-guidelines/get-with-the-guidelines-stroke>). Negli ospedali statunitensi aderenti al programma GWTG-Stroke, la raccolta dei dati di pazienti colpiti da ictus è stata associata ad un miglioramento della tempestività della somministrazione della trombolisi ev (da 77 minuti, IQR: 60-98 minuti a 67 minuti, IQR: 51-87 minuti), ad una riduzione dei tassi di mortalità intra-ospedaliera (9.93% vs 8.25%, OR corretto: 0.89, 95% CI: 0.83-0.94) e di emorragia intracranica (5.68% vs 4.68%, OR corretto: 0.83, 95% CI: 0.76-0.91), e ad un aumento della percentuale di dimissioni a domicilio (37.6% vs 42.7%, OR corretto: 1.14, 95% CI: 1.09-1.19). [4,5]. L'identificazione dei fattori che ostacolano la trombolisi ev, seguita da interventi mirati, ha comportato il miglioramento del trattamento dell'ictus negli ospedali comunitari [6].

In Italia, in relazione al rapporto di valutazione “7th Joint Assessment Report on Trial Progress ECASS-III & Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke - Monitoring (SITS-MOST) Study - 16/06/2006, Committee for Medicinal Products for human use” sui risultati dello studio SITS-MOST in merito all’utilizzo dell’alteplase in paziente con ictus ischemico, è stata pubblicata in Gazzetta Ufficiale il 16 novembre 2007 la determina (Determinazione n. 1/AE, GU Serie Generale n.278 del 29-11-2007) che prevedeva il proseguimento dello studio post-marketing Surveillance SITS-MOST attraverso l’implementazione della registrazione obbligatoria dei pazienti trattati con trombolisi e nel registro internazionale SITS-ISTR (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke International Stroke Thrombolysis Register). La stessa determina (Determinazione n. 1/AE, GU Serie Generale n.278 del 29-11-2007) prevedeva la verifica periodica della persistenza delle caratteristiche descritte dal decreto ministeriale 24 luglio 2003 e comunicazioni periodiche riguardo la sicurezza e l’efficacia del trattamento, oltre che sulle eventuali misure da adottare in caso di tassi di mortalità inattesi e di aggiornamenti sul profilo beneficio/rischio del farmaco, attraverso l’implementazione della registrazione dei pazienti trattati nel SITS-ISTR.

La gravità dell’ictus al momento del ricovero, l’età e il sesso del paziente sono i fattori determinanti più importanti dell’esito dell’ictus. Pertanto, è assolutamente necessario

conoscere anche i dati relativi ai fattori prognostici di ciascun paziente per la correzione delle stime nella valutazione dei risultati, per le misurazioni del controllo di qualità e per il benchmarking [7,8]. È altrettanto necessario conoscere anche il dato di follow-up di ciascun paziente trattato. La perdita del dato di follow-up può influenzare i risultati del mondo reale comportando più frequentemente una sovrastima degli esiti favorevoli rispetto a quanto atteso [9].

#### **Bibliografia**

1. Reeves MJ, Broderick JP, Frankel M, LaBresh KA, Schwamm L, Moomaw CJ, Weiss P, Katzan I, Arora S, Heinrich JP, Hickenbottom S, Karp H, Malarcher A, Mensah G, Reeves MJ; Paul Coverdell Prototype Registries Writing Group. The Paul Coverdell National Acute Stroke Registry: initial results from four prototypes. *Am J Prev Med.* 2006;31:S202-S209.
2. Stoeckle-Roberts S, Reeves MJ, Jacobs BS, Maddox K, Choate L, Wehner S, Mullard AJ. Closing gaps between evidence-based stroke care guidelines and practices with a collaborative quality improvement project. *Jt Comm J Qual Patient Saf.* 2006;32:517-527.
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of a registry to improve acute stroke care: seven states, 2005-2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2011;60:206-210.



4. Fonarow GC, Zhao X, Smith EE, Saver JL, Reeves MJ, Bhatt DL, Xian Y, Hernandez AF, Peterson ED, Schwamm LH. Door-to-needle times for tissue plasminogen activator administration and clinical outcomes in acute ischemic stroke before and after a quality improvement initiative. *JAMA*. 2014;311:1632-1640.
5. Song S, Fonarow GC, Olson DM, Liang L, Schulte PJ, Hernandez AF, Peterson ED, Reeves MJ, Smith EE, Schwamm LH, Saver JL. Association of Get With The Guidelines-Stroke program participation and clinical outcomes for Medicare beneficiaries with ischemic stroke. *Stroke*. 2016;47:1294-1302.
6. Scott PA, Meurer WJ, Frederiksen SM, Kalbfleisch JD, Xu Z, Haan MN, Silbergleit R, Morgenstern LB; INSTINCT Investigators. A multilevel intervention to increase community hospital use of alteplase for acute stroke (INSTINCT): a cluster-randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2013;12:139-148.
7. Jongbloed L. Prediction of function after stroke: a critical review. *Stroke*. 1986;17:765-776.
8. Goldstein LB, Matchar DB, Hoff-Lindquist J, Samsa GP, Horner RD. VA Stroke Study: neurologist care is associated with increased testing but improved outcomes. *Neurology*. 2003;61:792-796.
9. Forlivesi S, Cappellari M, Bovi P. Missing data on 3-month modified Rankin Scale may influence results of functional outcome after intravenous thrombolysis in

	<p>observational studies. J Thromb Thrombolysis. 2016;42:585.</p>
<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi in presenza di deficit lieve (NIHSS <math>\leq</math> 5) o in rapido miglioramento ma ancora rilevabile al momento di iniziare il trattamento, la trombolisi con r-TPA e.v., confrontata con aspirina, migliora l'esito clinico?</p> <p><b>Raccomandazione 4</b></p> <p><b>Grado Forte a Favore</b></p> <p><b>Evidenza (1+)</b></p> <p><b>Elevata ⊕⊕⊕⊕</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, la trombolisi con r-TPA e.v. è raccomandata in presenza di deficit lieve (NIHSS <math>\leq</math> 5) o in rapido miglioramento ma ancora rilevabile al momento di iniziare il trattamento.</p> <p><b>Sintesi 2</b></p> <p>Il trial PRISMS non ha evidenziato un miglior esito clinico di pazienti adulti con ictus</p>	<p>L'analisi combinata dei dati individuali dei pazienti arruolati nei trial randomizzati controllati con r-TPA, ha evidenziato che i pazienti con deficit lieve (NIHSS <math>\leq</math> 4) al momento del trattamento con r-TPA (N=345) hanno avuto un esito clinico eccellente (mRS 0-1) nel 68.7% dei casi contro il 58.9% dei controlli (N=321) (O.R. 1.48, IC<sub>95%</sub> 1.07-2.06), mentre una trasformazione emorragica fatale entro 7 giorni si è verificata in 3(0.9%) dei pazienti trattati con r-TPA e nessuno dei pazienti controllo (OR non stimabile)<sup>1</sup></p> <p>Più recentemente, il trial Patients with Rapidly Improving Symptoms and Minor neurologic deficitS (PRISMS)<sup>2</sup> ha randomizzato a trattamento con r-TPA dose standard (N=156) o aspirina 325 mg (N=157) entro 3 ore dall'esordio dei sintomi 313 pazienti con ictus ischemico acuto e punteggio NIHSS <math>\leq</math> 5, con deficit giudicato come " clinicamente non invalidante". Per deficit invalidante si intendeva un deficit che se non modificato avrebbe impedito al paziente di ritornare ad eseguire le comuni attività della vita quotidiana (ad esempio provvedere alla propria igiene o recarsi al bagno autonomamente, deambulare, mangiare senza necessità di aiuto) o all'attività lavorativa. I ricercatori dovevano valutare il potenziale invalidante dell'ictus con i pazienti e con i familiari.</p> <p>Il protocollo prevedeva l'arruolamento di 948 pazienti, ma</p>

<p>ischemico acuto lieve (NIHSS <math>\leq 5</math>) e deficit non disabilitante trattati con r-TPA e.v. rispetto a quelli trattati con aspirina entro 3 ore dall'esordio dei sintomi. Il trial è stato interrotto prematuramente, dopo l'arruolamento di solo un terzo dei pazienti previsti ed i risultati non sono quindi generalizzabili e non portano a formulare una raccomandazione contraria alla trombolisi e.v. in pazienti con deficit lieve.</p>	<p>il trial è stato terminato prematuramente, per il tasso di arruolamento inferiore al previsto, che non avrebbe consentito di completarlo entro il termine previsto dal finanziamento.</p> <p>Il punteggio NIHSS basale mediano era 2 (range interquartile 1-3). A 90 giorni, il 78.2% dei pazienti trattati con r-TPA e l'81.5% di quelli trattati con aspirina hanno raggiunto il punteggio mRS 0-1 (differenza di rischio aggiustata -1.1%, IC<sub>95%</sub> -9.4% - 7.3%). La trasformazione emorragica sintomatica, definita come un peggioramento neurologico di qualunque entità osservato entro 36 ore e attribuito dal ricercatore locale ad emorragia secondaria, è stata riportata nel 3.2% dei pazienti trattati con r-TPA ed in nessun paziente trattato con aspirina (differenza di rischio 3.3%; IC<sub>95%</sub> 0.8%-7.4%).</p> <p>La terminazione precoce del trial, dopo arruolamento di meno di un terzo dei pazienti previsti, e la limitazione della randomizzazione ai soli pazienti con deficit non disabilitante, definizione peraltro ad elevato rischio di soggettività nel giudizio dei singoli ricercatori, non consentono di formulare sulla base di questo trial una raccomandazione contraria alla trombolisi i.v. in pazienti con deficit lieve. Si suggerisce cautela nel valutare l'opportunità del trattamento solo in caso di disturbo sensitivo isolato, a maggior rischio di essere uno "stroke mimic".</p>
--	--

Per quanto detto sopra, anche il rapido miglioramento non può essere considerato come un criterio di esclusione dal trattamento a meno che non porti ad un punteggio NIHSS di 0 in caso di ictus in territorio carotideo, perché fin quando persiste un deficit misurabile c'è indicazione alla trombolisi e.v. Peraltro, il rapido miglioramento potrebbe essere correlato ad iniziale spontanea parziale ricanalizzazione che a sua volta potrebbe essere seguita da ri-occlusione definitiva.<sup>3</sup>

Inoltre, va ricordato che nel caso di ictus in territorio vertebrobasilare il punteggio della scala NIHSS può essere uguale a 0 anche in presenza di deficit neurologici non punteggiabili con la scala NIHSS (come disfagia, diplopia, atassia del tronco), che comunque possono giovare di un trattamento.

È stato dimostrato che il 25%-30% dei pazienti esclusi dal trattamento trombolitico perché con deficit neurologico lieve o in rapido miglioramento, hanno presentato successivamente un peggioramento clinico con conseguente esito sfavorevole.<sup>4</sup> Peraltro, il trattamento trombolitico e.v. di pazienti con ictus lieve è sostanzialmente sicuro.<sup>5</sup>

#### **Bibliografia**

1. Emberson J, Lees KR, Lyden P, et al. for the Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborative Group. Impact of treatment delay, age and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase in acute ischaemic

	<p>stroke: an individual participant data meta-analysis of randomised trials. <i>Lancet</i> 2014. 2014;384:1929-35</p> <p>2. Khatri P, Kleindorfer DO, Devlin T, Sawyer Jr RN, Starr M, JMejilla J, Broderick J, Chatterjee A, Jauch EC, Levine SR, Romano JG, Saver JL, Vagal A, Purdon B, Devenport J, Pavlov A, Yeatts for the PRISMS Investigators. Effect of alteplase vs aspirin on functional outcome for patients with acute ischemic stroke and minor nondisabling neurologic deficits. <i>The PRISMS Randomized Clinical Trial. JAMA.</i> 2018 Jul 10;320(2):156-166. doi: 10.1001/jama.2018.8496.</p> <p>3. Alexandrov AV, Felberg RA, Demchuk AM, Christou I, Burgin WS, Malkoff M, Wojner AW, Grotta JC. Deterioration following spontaneous improvement: sonographic findings in patients with acutely resolving symptoms of cerebral ischemia. <i>Stroke</i> 2000;31:915-919.</p> <p>4. Ali SF, Siddiqui K, Ay H, Silverman S, Singhal A, Viswanathan A, Rost N, Lev M, Schwamm LH. Baseline predictors of poor outcome in patients too good to treat with intravenous thrombolysis. <i>Stroke.</i> 2016;47:2986-2992</p> <p>5. Strbian D, Piironen K, Meretoja A, Sairanen T, Putaala J, Tiainen M, Artto V, Rantanen K, Häppölä O, Kaste M, Lindsberg PJ; Helsinki Stroke Thrombolysis Registry Group. Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke patients presenting with mild symptoms. <i>Int J Stroke</i> 2013;8:293-9</p>
<b>PICO:</b>	Per i pazienti trovati in casa con ictus cerebrale è talora impossibile definire esattamente l'ora di esordio dei

<p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto ad esordio non noto o al risveglio, la trombolisi con r-TPA e.v., confrontata con placebo, migliora l'esito clinico?</p> <p><b>Raccomandazione 5a</b></p> <p><b>Grado Forte a Favore</b></p> <p><b>Evidenza (1+)</b></p> <p><b>Elevata ⊕⊕⊕⊕</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto al risveglio o ad esordio non noto, la trombolisi con r-TPA e.v. è raccomandata qualora la RM DW sia positiva e la FLAIR negativa e il trattamento sia possibile entro 4.5 ore dal riconoscimento dei sintomi o dal risveglio o qualora la RM DWI/PWI o la TCP evidenzino tessuto ischemico in penombra salvabile e il trattamento sia possibile fra le 4.5 e le 9 ore dal teorico esordio dei sintomi.</p> <p><b>Sintesi 3</b></p>	<p>sintomi. Per convenzione, questa si fa risalire all'ultima volta che i pazienti sono stati visti o sentiti in condizione di normalità (da un parente, da un vicino di casa ecc.).</p> <p>Anche in caso di ictus presente al risveglio non è possibile definire con esattezza l'ora di esordio che, per convenzione, viene fatta risalire al momento in cui il paziente è andato a dormire.</p> <p>Queste definizioni convenzionali di ora d'esordio portano spesso il primo tipo di paziente (trovato in casa) e praticamente sempre il secondo tipo di paziente (ictus al risveglio) fuori dalla finestra terapeutica delle 4.5 ore.</p> <p>Tuttavia, alcuni studi hanno dimostrato che la non visibilità alla RM FLAIR dell'area che appare lesa nelle sequenze in DW, è indicativa di un esordio dei sintomi almeno entro le 3-4.5 ore.<sup>1,2</sup></p> <p>In base a queste evidenze, il trial Wake-Up Stroke<sup>3</sup> ha randomizzato a trattamento con r-TPA e.v. o placebo entro 4.5 ore dal risveglio o dal riconoscimento dei sintomi pazienti di età fra i 18 e gli 80 anni, con ictus ischemico ad esordio non noto (in oltre il 95% dei casi al risveglio), NIHSS ≤25 e con lesione ischemica visibile alla RM DW (lesione in DW &lt; 1/3 del territorio dell'arteria cerebrale media) ma non visibile alla RM FLAIR. Il trial è stato interrotto per termine dei fondi, quando dei previsti 800 pazienti ne erano stati arruolati 503 (254 nel braccio alteplase, 249 nel braccio placebo). L'intervallo mediano tra ultima volta in cui i pazienti erano stati visti in buona salute</p>
---	---

<p>Nel trial <b>Wake-Up Stroke</b> la lesione in DW era &lt; 1/3 del territorio dell'arteria cerebrale media.</p> <p>Nel trial <b>THAWS</b> la lesione in DW corrispondeva ad un punteggio ASPECT <math>\geq 5</math>.</p> <p>Nei trial ECASS IV, EXTEND ed EPITHET il tessuto ischemico in penombra salvabile è stato definito con le seguenti modalità:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>ECASS IV:</b> utilizzo di RM DW e PW; volume core ischemico <math>\leq 1/3</math> del territorio di ACM o <math>\leq 100</math> ml; rapporto volumetrico tessuto ipoperfuso/core ischemico <math>&gt; 1.2</math>; volume di ipoperfusione alla PW <math>\geq 20</math> ml; lettura visuale</li> <li>- <b>EXTEND:</b> utilizzo di RM DW e PW o di TCP; volume core ischemico <math>&lt; 70</math> ml; rapporto volumetrico tessuto ipoperfuso/core ischemico <math>&gt; 1.2</math>; differenza assoluta di volume fra tessuto ipoperfuso e core ischemico <math>&gt; 10</math> ml; lettura con software automatizzato</li> <li>- <b>EPITHET:</b> utilizzo di RM DW e PW; rapporto volumetrico PW/DW <math>&gt; 1.2</math>; volume PWI-DWI <math>\geq 10</math> mL; lettura con software automatizzato effettuata centralmente su pazienti selezionati in base ai segni precoci di ischemia alla TC cerebrale</li> </ul> <p><b>Sintesi 4</b></p>	<p>e l'inizio del trattamento era di 10.3 ore. Un'occlusione di grossa arteria era stata riscontrata nel 35% dei casi. Esito clinico favorevole (MRS 0-1) a 90 giorni è stato riportato nel 53.3% dei pazienti trattati con trombolisi e nel 41.8% dei pazienti placebo (OR aggiustato, 1.61; IC<sub>95%</sub> 1.09 - 2.36; P = 0.02). La mortalità è risultata del 4.1% nel gruppo trombolisi e dell'1.2% nel gruppo placebo (OR, 3.38; IC<sub>95%</sub> 0.92 to 12.52; P = 0.07) e la trasformazione emorragica sintomatica rispettivamente del 2.0% e dello 0.4% (OR, 4.95; IC<sub>95%</sub>, 0.57 to 42.87; P = 0.15). Va sottolineato che il tasso di di emorragia intracranica sintomatica e mortalità riscontrato nel trial è sovrapponibile a quello riscontrato in caso di trombolisi effettuata entro 6 ore dall'esordio certo dei sintomi.<sup>4</sup></p> <p>Il trial THAWS<sup>5</sup> ha randomizzato a trattamento con r-TPA dose ridotta (0.6 mg/Kg) o trattamento standard entro 4.5 ore dal risveglio o dal riconoscimento dei sintomi pazienti con ictus ischemico ad esordio non noto (78.6% dei casi al risveglio), con lesione ischemica visibile alla RM DW (punteggio ASPECT in DW <math>\geq 5</math>) ma non visibile alla RM FLAIR. Il trial è stato interrotto precocemente dopo la pubblicazione dei risultati positivi del trial Wake-Up Stroke con il reclutamento di 131 pazienti su 300 previsti. Non è stata riportata differenza significativa tra i due gruppi in termini di outcome eccellente (mRS score 0-1) a 3 mesi (RR 0.97; IC<sub>95%</sub> 0.68 -1.41; p = 0.89) e mortalità (RR 0.85; IC<sub>95%</sub> 0.06 - 12.58; p &gt; 0.99) a 3 mesi. La trasformazione</p>
--	---

<p>Nei trial ECASS IV ed EXTEND i pazienti con ictus ischemico acuto al risveglio sono stati inclusi ipotizzando come ora di esordio il tempo medio fra ultima volta in cui erano stati visti/sentiti in benessere e risveglio e qualora il trattamento fosse possibile fra le 4.5 e le 9 ore dal teorico esordio dei sintomi.</p>	<p>emorragica sintomatica si è verificata in un paziente trattato con r-TPA e in nessun paziente placebo. Il termine anticipato dello studio e l'utilizzo della dose ridotta di r-TPA non consentono di trarre informazioni conclusive dal trial THAWS.</p> <p>Il trial open-label sulla sicurezza MR WITNESS<sup>6</sup> ha arruolato al trattamento con r-TPA dose standard 80 pazienti con ictus ad esordio non noto (71% dei quali al risveglio) con lesione ischemica visibile alla RM DW ma non visibile alla RM FLAIR, di cui il 23% con occlusione di grossa arteria. La trasformazione emorragica sintomatica si è verificata in un (1.3%) paziente. A 90 giorni, il 39% dei soggetti ha raggiunto un punteggio 0-1 alla mRS.</p> <p>Un approccio alternativo al mismatch tra RM DWI e RM FLAIR per identificare tessuto ischemico in penombra salvabile in pazienti con ictus ischemico ad esordio non noto (incluso l'ictus al risveglio) è rappresentato dal mismatch tra RM DWI e RM PWI o con TCP.</p> <p>Il trial ECASS IV<sup>7</sup> ha randomizzato a trattamento con r-TPA dose standard o placebo pazienti con ictus ischemico e tessuto cerebrale in penombra identificato con mismatch tra RM DWI e RM PWI effettuata fra 4.5 e 9 ore dall'esordio dei sintomi. I pazienti con ictus al risveglio (N=82, 68.9%) sono stati inclusi ipotizzando come ora di esordio il tempo medio fra ultima volta in cui erano stati visti in buona salute e risveglio e qualora il trattamento fosse possibile fra le 4.5 e le 9 ore dal teorico esordio dei sintomi. Per essere</p>
--	--



randomizzati i pazienti dovevano avere un punteggio NIHSS basale fra 4 e 26, un volume di core ischemico  $\leq 1/3$  del territorio di ACM o  $\leq 100$  ml, un rapporto volumetrico PW/DW  $\geq 1.2$  ed un volume minimo di ipoperfusione alla PW di 20 ml. Il trial è stato interrotto dopo la randomizzazione di 119 pazienti (61 r-TPA, 58 placebo) dei 263 pianificati, a causa del lento arruolamento. All'analisi ordinale della mRS a 90 giorni non si è evidenziata una differenza significativa a favore del trattamento con r-TPA (OR 1.20; IC<sub>95%</sub> 0.63 - 2.27, p = 0.58). La trasformazione emorragica sintomatica si è verificata in un paziente trattato con r-TPA e in nessun paziente placebo. La mortalità a 90 giorni è stata rispettivamente 11.5% e 6.8% (OR 1.742; IC<sub>95%</sub> 0.414 - 8.598, p = 0.53). Quindi, questo studio non ha dimostrato un beneficio della trombolisi effettuata in pazienti con ictus al risveglio o fra le 4.5 e le 9 ore dall'esordio dei sintomi in presenza di tessuto cerebrale in penombra.

Il trial EXTEND<sup>8</sup> ha randomizzato a trattamento con r-TPA i.v. dose standard o placebo pazienti con ictus ischemico e tessuto cerebrale in penombra identificato con mismatch tra RM DWI e RM PWI o con CTP effettuate fra 4.5 e 9 ore dall'esordio dei sintomi. I pazienti con ictus al risveglio (N=146, 65%) sono stati inclusi ipotizzando come ora di esordio il tempo medio fra ultima volta in cui erano stati visti in buona salute e risveglio e qualora il trattamento fosse possibile fra le 4.5 e le 9 ore dal teorico esordio dei sintomi.

Per essere randomizzati i pazienti dovevano avere un punteggio NIHSS basale fra 4 e 26, un volume di core ischemico < 70 ml, un rapporto volumetrico tessuto ipoperfuso/core ischemico > 1.2 ed una differenza assoluta di volume fra tessuto ipoperfuso e core ischemico > 10 ml. Per il calcolo dei volumi lesionali e di ipoperfusione è stato utilizzato un software automatizzato. Il trial è stato interrotto dopo la randomizzazione di 225 (113 r-TPA, 112 placebo) dei pianificati 310 pazienti, a seguito della pubblicazione dei risultati positivi del trial Wake-up Stroke. A tre mesi, il punteggio 0-1 alla mRS è stato raggiunto dal 35.4% dei pazienti del gruppo r-TPA e dal 29.5% dei pazienti placebo (RR aggiustato 1.44, IC<sub>95%</sub> 1.01 - 2.06; p = 0.04), e la mortalità è risultata rispettivamente dell'11.5% e 8.9% (RR aggiustato 1.17, IC<sub>95%</sub> 0.57 - 2.40; p = 0.67). Infine, la trasformazione emorragica sintomatica si è verificata nel 6.2% dei pazienti r-TPA e nello 0.9% dei pazienti placebo (RR aggiustato 7.22; IC<sub>95%</sub> 0.97 - 53.5; p = 0.05). L'effetto del trattamento non era significativamente diverso nei diversi sottogruppi identificati per intervallo temporale (4.5-6 ore; 6-9 ore; al risveglio; p interazione = 0.41).

La metanalisi dei dati individuali<sup>9</sup> dei pazienti arruolati nei trial ECASS IV ed EXTEND e di quelli del trial EPITHET<sup>10</sup> trattati fra 4.5 e 6 ore, ha fornito dati su 414 pazienti (il 50% dei quali con ictus al risveglio). La definizione di tessuto ischemico in penombra salvabile utilizzata nei trial ECASS IV ed EXTEND è quella sopra riportata. Nel trial EPITHET

i pazienti sono stati randomizzati a r-TPA vs placebo utilizzando il criterio dei segni precoci alla TC cerebrale, mentre la RM è stata effettuata prima del trattamento e i dati sono stati sottoposti a lettura centralizzata con software automatico, per identificare il tessuto in penombra definito come un rapporto volumetrico PW/DW > 1.2 ed un volume PWI-DWI  $\geq$  10 mL. L'intervallo mediano tra ultima volta in cui i pazienti erano stati visti in buona salute e l'inizio del trattamento era di 10.1 ore. Il mismatch tra RM DWI e RM PWI era stato utilizzato per l'arruolamento dei pazienti nel 53% dei casi. Un'occlusione di grossa arteria era stata riscontrata nel 62% dei casi. A tre mesi, il punteggio mRS 0-1, aggiustato in base ad età e gravità clinica basale, è stato raggiunto dal 36% dei pazienti trattati con r-TPA contro il 29% dei pazienti placebo (OR aggiustato 1.86; IC<sub>95%</sub> 1.15-2.99; p = 0.011), mentre il punteggio mRS 0-2 è stato raggiunto rispettivamente dal 49% e dal 44% dei pazienti (OR aggiustato 1.74; IC<sub>95%</sub> 1.08-2.81; p = 0.022). Anche all'analisi ordinale, il miglioramento funzionale è risultato maggiore nei pazienti trattati con r-TPA (OR comune 1.6; IC<sub>95%</sub> 1.12-2.27; p = 0.009). La trasformazione emorragica sintomatica si è verificata nel 4.7% dei pazienti trombolisati contro lo 0.5% dei pazienti placebo (OR aggiustato 9.7; IC<sub>95%</sub> 1.23-76.55; p = 0.031) e la mortalità a 90 giorni rispettivamente nel 14% e 9% dei pazienti (OR aggiustato 1.55; IC<sub>95%</sub> 0.81-2.96; p = 0.66). Quindi, pazienti con ictus ischemico e con tessuto salvabile, traggono giovamento

dalla trombolisi intravenosa, malgrado un incremento del rischio di trasformazione emorragica sintomatica che, comunque, non comporta un incremento di mortalità. L'effetto del trattamento non era significativamente diverso nei diversi sottogruppi identificati per intervallo temporale (4.5-6 ore; 6-9 ore; al risveglio; p interazione = 0.87) e per presenza di occlusione di grossa arteria (p interazione = 0.66).

La metanalisi dei dati individuali<sup>11</sup> dei pazienti con ictus ad esordio non noto (89% dei casi al risveglio) arruolati nei trial Wake-Up Stroke e THAWS mediante mismatch tra RM DWI e RM FLAIR e nei trial EXTEND e ECASS IV mediante mismatch tra RM DWI e RM PWI o con CTP ha fornito dati su 843 pazienti. L'intervallo mediano tra ultima volta in cui i pazienti erano stati visti in buona salute e l'inizio del trattamento era di 10.6 ore. La RM era stata utilizzata per l'arruolamento dei pazienti nel 85% dei casi. Il mismatch tra RM DWI e RM FLAIR era stato ricercato nel 82% dei casi, mentre il mismatch tra RM DWI e RM PWI o con CTP era stato ricercato nel 49% dei casi. Un'occlusione di grossa arteria era stata riscontrata nel 25% dei casi. Rispetto al gruppo placebo o trattamento standard, una differenza significativa a favore del trattamento con r-TPA si è evidenziata all'analisi dicotomica per l'endpoint primario rappresentato dal punteggio 0-1 alla mRS (47% vs 39%; OR aggiustato 1.49; IC<sub>95%</sub> 1.10 - 2.03; p = 0.01) e per il punteggio 0-2 alla mRS (65% vs 58%; OR 1.39; IC<sub>95%</sub>

1.05 - 1.80;  $p = 0.02$ ), e all'analisi ordinale della mRS a 90 giorni (OR 1.38; IC<sub>95%</sub> 1.05 - 1.80;  $p = 0.019$ ). Rispetto ai controlli, il gruppo trombolisi ha mostrato tassi più elevati di mortalità (6% vs 3%; OR aggiustato 2.06; IC<sub>95%</sub> 1.03 - 4.09;  $p = 0.040$ ) e di trasformazione emorragica sintomatica (3% vs <1%; OR aggiustato 5.58; IC<sub>95%</sub> 1.22 - 25.50;  $p = 0.024$ ). Va comunque sottolineato che il tasso di trasformazione emorragica sintomatica riscontrato è sovrapponibile a quello riscontrato in caso di trombolisi effettuata entro 4.5 ore dall'esordio certo dei sintomi.<sup>4</sup> L'aggiunta dei pazienti del trial MR WITNESS arruolati nel gruppo trombolisi non ha modificato i risultati della metanalisi. L'effetto del trattamento non era significativamente diverso nei diversi sottogruppi identificati per intervallo temporale (ictus al risveglio vs gli altri;  $p$  interazione = 0.76), modalità radiologica di arruolamento (TC vs RM;  $p$  interazione = 0.28) e presenza vs assenza di occlusione di grossa arteria ( $p$  interazione = 0.28).

#### **Bibliografia**

1. Petkova M, Rodrigo S, Lamy C, Oppenheim G, Touzé E, Mas JL, Méder JF, Oppenheim C. MR imaging helps predict time from symptom onset in patients with acute stroke: implications for patients with unknownonset time. *Radiology*. 2010;257:782-92.

2. Thomalla G, Cheng B, Ebinger M, Hao Q, Tourdias T, Wu O, Kim JS, Breuer L, Singer OC, Warach S, Christensen S, Treszl A, Forkert ND, Galinovic I, Rosenkranz M, Engelhorn T, Köhrmann M, Endres M, Kang DW, Dousset V, Sorensen AG, Liebeskind DS, Fiebach JB, Fiehler J, Gerloff C, for the STIR and VISTA Imaging Investigators. DWI-FLAIR mismatch for the identification of patients with acute ischaemic stroke within 4·5 h of symptom onset (PRE-FLAIR): a multicentre observational study. *Lancet Neurol* 2011;10: 978-86.
3. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, Andersen G, Berthezene Y, Cheng B, Cheripelli B, Cho TH, Fazekas F, Fiehler J, Ford I, Galinovic I, Gellissen S, Golsari A, Gregori J, Günther M, Guibernau J, Häusler KG, Hennerici M, Kemmling A, Marstrand J, Modrau B, Neeb L, Perez de la Ossa N, Puig J, Ringleb P, Roy P, Scheel E, WSchonewille W, Serena J, Sunaert S, Villringer K, Wouters A, Thijs V, Ebinger M, Endres M, Fiebach JB, Lemmens R, Muir KW, Nighoghossian N, Pedraza S, and Gerloff C, for the WAKE-UP Investigators\*. MRI-Guided thrombolysis for stroke with unknown time of onset. *N Engl J Med*. 2018 Aug 16;379:611-622.
4. Emberson J, Lees KR, Lyden P, et al. for the Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborative Group. Impact of treatment delay, age and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase in acute ischaemic stroke: an individual participant data meta-analysis of

randomised trials. Lancet 2014. 2014;384:1929-35.

5. Koga M, Yamamoto H, Inoue M, et al.; THAWS Trial Investigators. Thrombolysis with alteplase at 0.6 mg/kg for stroke with unknown time of onset: a randomized controlled trial. Stroke 2020;51:1530-1538.

6. LH Schwamm, O Wu, SS Song, LL Latour, AL Ford, AW Hsia, A Muzikansky, RA Betensky, AJ Yoo, MH Lev, G Boulouis, A Lauer, P Cougo, WA Copen, GJ Harris, S Warach, MR WITNESS Investigators. Intravenous thrombolysis in unwitnessed stroke onset: MR WITNESS trial results. Ann Neurol. 2018;83:980-993.

7. Ringleb P, Bendszus M, Bluhmki E, Donnan G, Eschenfelder C, Fatar M, Kessler C, Molina C, Leys D, Muddegowda M, Poli S, Schellinger P, Schwab S, Serena J, Toni D, Wahlgren N and Hacke W; for the ECASS-4 study group. Extending the time window for intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke using magnetic resonance imaging-based patient selection. Int J Stroke 2019;14:483-490.

8. Ma H, Campbell BCV, Parsons MW, Churilov L, Levi CR, Hsu C, Kleinig TJ, Wijeratne T, Curtze S, Dewey HM, Miteff F, Tsai C-H, J.-T. Lee, T.G. Phan, N. Mahant, M.-C. Sun, M. Krause, J. Sturm, R. Grimley, C.-H. Chen, Hu, C-J, Wong AA, Field D, Sun Y, Barber PA, Sabet A, Jannes J, Jeng J-S, Clissold B, Markus R, Lin, C-H Lien L-M, Bladin CF, Christensen S, Yassi N, Sharma G, Bivard A, Desmond PM, Yan B, Mitchell PJ, Thijs V, Carey L, Meretoja A,

Davis SM, Donnan GA, for the EXTEND Investigators. Thrombolysis for Stroke at 4.5 to 9 Hours or on Waking Guided by Perfusion Imaging. *N Engl J Med* 2019;380:1795-803.

9. Campbell BCV, Ma H, Ringleb PA, Parsons MW, Churilov L, Bendzus M, Levi CR, Hsu C, Kleinig TJK, Fatar M, Didier Leys D, Molina C, Wijeratne T, Curtze S, Dewey HM, Barber A, Butcher KS, De Silva DA, Bladin CF, Yassi N, Pfaff JAR, Sharma G, Bivard A, Desmond PM, Schwab S, Schellinger P, Yan B, Mitchell PJ, Serena J, Toni D, Thijs V, Hacke W, Davis SM, Donnan GA on behalf of the EXTEND, ECASS-4 and EPITHET Investigators. Extending thrombolysis to 4·5-9 hours and wake-up stroke using perfusion imaging: a meta-analysis of individual patient data from EXTEND, ECASS4, EXTEND and EPITHET. *Lancet*. 2019;394:139-147.

10. Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, Levi C, Butcher KS, Peeters A, Barber PA, Bladin C, De Silva DA, Byrnes G, Chalk JB, Fink JN, Kimber TE, Schultz D, Hand PJ, Frayne J, Hankey G, Muir K, Gerraty R, Tress BM, Desmond PM, for the EPITHET investigators. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol* 2008;7:299-309

11. Thomalla G, Boutitie F, Ma H, Koga M, Ringleb P, Schwamm LH, Wu O, Bendzus M, Bladin CF, Campbell BCV, Cheng B, Churilov L, Ebinger M, Endres M, Fiebach



	<p>JB, Fukuda-Doi M, Inoue M, Kleinig TJ, Latour LL, Lemmens R, Levi CR, Leys D, Miwa K, Molina CA, Muir KW, Nighoghossian N, Parsons MW, Pedraza S, Schellinger PD, Schwab S, Simonsen CZ, Song SS, Thijs V, Toni D, Hsu CY, Wahlgren N, Yamamoto H, Yassi N, Yoshimura S, Warach S, Hacke W, Toyoda K, Donnan GA, Davis SM, Gerloff C. Intravenous alteplase for stroke with unknown time of onset guided by advanced imaging: systematic review and metaanalysis of individual patient data. Lancet 2020;396:1574-1584.</p>
<p><b>Raccomandazione 5b</b></p> <p><b>Grado GPP</b></p> <p><b>Evidenza (4)</b></p> <p><b>Molto bassa ⊕</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto ad esordio non noto o al risveglio e occlusione di grossa arteria in cui siano possibili logisticamente entrambi gli approcci, il Gruppo di lavoro suggerisce il trattamento con r-tPA e.v. prima della trombectomia qualora la RM DW sia positiva e la FLAIR negativa e il trattamento sia possibile entro 4.5 ore dal riconoscimento dei sintomi o dal risveglio o qualora la RM DWI/PWI o la TCP evidenzino tessuto ischemico in penombra salvabile e il</p>	<p>Al momento attuale non sono disponibili dati provenienti da trial condotti su pazienti con ictus al risveglio e occlusione di grossa arteria candidabili a trattamento con r-TPA e.v. e trombectomia. Va comunque sottolineato che la metanalisi dei dati individuali<sup>1</sup> di 843 pazienti con ictus ad esordio non noto (89% dei casi al risveglio e 25% dei casi con occlusione di grossa arteria) arruolati nei trial Wake-Up Stroke e THAWS mediante la ricerca di mismatch tra RM DWI e RM FLAIR (82% dei casi) e nei trial EXTEND e ECASS IV mediante ricerca del mismatch tra RM DWI e RM PWI o con CTP (49% dei casi) ha mostrato che l'effetto positivo del trattamento con la sola trombolisi era mantenuto nei diversi sottogruppi identificati per intervallo temporale (ictus al risveglio vs gli altri; p interazione = 0.76), modalità radiologica di arruolamento (TC vs RM; p interazione = 0.28) e presenza di occlusione di grossa arteria (p interazione = 0.28).</p>

<p>trattamento sia possibile fra le 4.5 e le 9 ore dal teorico esordio dei sintomi.</p>	<p>Il trial Wake-Up Stroke<sup>2</sup> ha arruolato 175 pazienti (circa il 35% dei casi) con occlusione di grossa arteria, mentre la metanalisi<sup>3</sup> dei dati individuali dei pazienti inclusi nei trial ECASS IV, EXTEND e EPITHET ha arruolato 209 pazienti (circa il 50% dei casi) con occlusione di grossa arteria. In particolare, il Wake-Up Stroke, il trial più ampio in termini di pazienti randomizzati (N=503) ha arruolato la più elevata percentuale di pazienti con ictus al risveglio (N=472) con conseguente più elevato intervallo mediano tra ultima volta in cui i pazienti erano stati visti in buona salute e l'inizio del trattamento (oltre 10 ore); tuttavia la percentuale di pazienti con occlusione di grossa arteria risultava più bassa (35% vs 62%). Invece, la metanalisi condotta inglobando i dati dei trial ECASS IV, EXTEND e EPITHET ha arruolato complessivamente un numero inferiore di pazienti (N=414) con una più bassa percentuale di pazienti con ictus al risveglio (N=209) e conseguente inferiore intervallo mediano tra ultima volta in cui i pazienti erano stati visti in buona salute e l'inizio del trattamento (circa 8 ore); tuttavia la percentuale di pazienti con occlusione di grossa arteria è risultata più elevata (62% vs 35%). La metanalisi condotta sui dati dei trial ECASS IV, EXTEND e EPITHET ha mostrato che l'effetto del trattamento non era significativamente diverso nei diversi sottogruppi identificati per intervallo temporale (4.5-6 ore; 6-9 ore; al risveglio: p interazione = 0.87) e per presenza di occlusione di grossa arteria (p interazione = 0.66).</p>
---	---

Dal confronto indiretto, non è possibile definire se la selezione dei pazienti con ictus ischemico al risveglio e occlusione di grossa arteria candidabili a trombolisi e trombectomia mediante ricerca del mismatch tra RM DWI e RM FLAIR sia preferibile alla selezione mediante ricerca del mismatch tra RM DWI e RM PWI o con CTP.

### **Bibliografia**

1. Thomalla G, Boutitie F, Ma H, Koga M, Ringleb P, Schwamm LH, Wu O, Bendszus M, Bladin CF, Campbell BCV, Cheng B, Churilov L, Ebinger M, Endres M, Fiebach JB, Fukuda-Doi M, Inoue M, Kleinig TJ, Latour LL, Lemmens R, Levi CR, Leys D, Miwa K, Molina CA, Muir KW, Nighoghossian N, Parsons MW, Pedraza S, Schellinger PD, Schwab S, Simonsen CZ, Song SS, Thijs V, Toni D, Hsu CY, Wahlgren N, Yamamoto H, Yassi N, Yoshimura S, Warach S, Hacke W, Toyoda K, Donnan GA, Davis SM, Gerloff C. Intravenous alteplase for stroke with unknown time of onset guided by advanced imaging: systematic review and metaanalysis of individual patient data. *Lancet* 2020;396:1574-1584.
2. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, Andersen G, Berthezene Y, Cheng B, Cheripelli B, Cho TH, Fazekas F, Fiehler J, Ford I, IGalinovic I, Gellissen S, Golsari A, Gregori J, Günther M, Guibernau J, K.G. Häusler KG, Hennerici M, Kemmling A, Marstrand J, Modrau B, Neeb L, Perez de la Ossa N, Puig J, Ringleb P, Roy P, Scheel E,

	<p>WSchonewille W, Serena J, Sunaert S, Villringer K, Wouters A, Thijs V, Ebinger M, Endres M, Fiebach JB, Lemmens R, Muir KW, Nighoghossian N, Pedraza S, and Gerloff C, for the WAKE-UP Investigators*. MRI-Guided thrombolysis for stroke with unknown time of onset. N Engl J Med. 2018;379:611-622.</p> <p>3. Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, Levi C, Butcher KS, Peeters A, Barber PA, Bladin C, De Silva DA, Byrnes G, Chalk JB, Fink JN, Kimber TE, Schultz D, Hand PJ, Frayne J, Hankey G, Muir K, Gerraty R, Tress BM, Desmond PM, for the EPITHET investigators. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. Lancet Neurol 2008;7:299-309.</p>
<p><b>Sintesi 5</b></p> <p>La letteratura riporta serie di pazienti adulti con ictus ischemico acuto al risveglio trattati con efficacia e sicurezza con r-TPA e.v., essendo stati selezionati in base a presenza ed estensione dei segni precoci di infarto alla TC.</p>	<p>Uno studio monocentrico di una coorte di pazienti con ictus al risveglio valutati con TC cerebrale, ha evidenziato efficacia e sicurezza della trombolisi e.v. in pazienti senza segni precoci di ischemia o con segni precoci coinvolgenti meno di &lt;1/3 del territorio dell'ACM<sup>1</sup></p> <p>Uno studio prospettico, open label, a singolo braccio, ha mostrato la sicurezza della trombolisi e.v. in pazienti con ictus al risveglio selezionati sulla base della TC cerebrale basale (assenza di segni precoci di ischemia o presenza di segni precoci coinvolgenti meno di 1/3 del territorio dell'ACM) che potevano iniziare il trattamento entro 3 ore dal risveglio. L'intervallo medio tra l'ultima volta in cui il paziente era stato visto in pieno benessere e l'inizio della</p>

	<p>trombolisi era di 10.3 (<math>\pm</math> 2.6) ore, mentre l'intervallo medio tra il risveglio e l'inizio del trattamento era di 2.6 (<math>\pm</math> 0.6) ore. L'NIHSS mediano era 6.5 (IQR: 4-10.5), mentre l'ASPECT mediano era 10 (IQR: 4-10). Dei 40 pazienti reclutati, nessun ha sviluppato una sICH o un ematoma parenchimale. Un esito clinico eccellente (mRS 0-1) a 3 mesi è stato riportato nel 52.6% dei pazienti.</p> <p><b>Bibliografia</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Manawadu D, Bodla S, Keep J, Jarosz J, Kalra L. An observational study of thrombolysis outcomes in wake-up ischemic stroke patients. Stroke 2013; 44:427-31.</li> <li>2. Barreto AD, Fanale CV, Alexandrov AV, Gaffney KC, Vahidy FS, Nguyen CB, Sarraj A, Rahbar M, Grotta JC, Savitz SI; Wake-Up Stroke Investigators. Prospective, open-label safety study of intravenous recombinant tissue plasminogen activator in wake-up stroke. Ann Neurol. 2016;80:211-8.</li> </ol>
<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto tra le 4.5 e le 9 ore dall'esordio dei sintomi, la trombolisi con r-TPA e.v., confrontata con placebo, migliora l'esito clinico?</p> <p><b>Raccomandazione 6a</b></p> <p><b>Grado Forte a Favore</b></p> <p><b>Evidenza (1+)</b></p>	<p>Il trial ECASS IV<sup>1</sup> ha randomizzato a trattamento con r-TPA dose standard o placebo pazienti con ictus ischemico e tessuto cerebrale in penombra identificato con mismatch fra RM DW e RM PW effettuata fra 4.5 e 9 ore dall'esordio dei sintomi.</p> <p>Il trial è stato interrotto dopo la randomizzazione di 119 pazienti (61 r-TPA, 58 placebo, 37 con ictus fra 4.5 e 9 ore dall'esordio dei sintomi) dei 263 pianificati, a causa del lento arruolamento. All'analisi ordinale della mRS a 90</p>

<p><b>Elevata ⊕⊕⊕⊕</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico fra le 4.5 e le 9 ore dall'esordio dei sintomi, la trombolisi con r-TPA e.v. è raccomandata qualora la RM DWI/PWI o la TCP evidenzia tessuto ischemico in penombra salvabile.</p>	<p>giorni non si è evidenziata una differenza significativa a favore del trattamento con r-TPA (OR 1.20; IC<sub>95%</sub> 0.63-2.27, p = 0.58). La trasformazione emorragica sintomatica si è verificata in un paziente trattato con r-TPA e in nessun paziente placebo. La mortalità a 90 giorni è stata rispettivamente 11.5% e 6.8% (OR 1.742; IC<sub>95%</sub> 0.414-8.598, P.0.53). Quindi, questo studio non ha dimostrato un beneficio della trombolisi effettuata fra 4.5 e 9 ore in pazienti con tessuto cerebrale in penombra.</p> <p>Il trial EXTEND<sup>2</sup> ha randomizzato a trattamento con r-TPA dose standard o placebo pazienti con ictus ischemico e tessuto cerebrale in penombra identificato con mismatch fra RM DW e RM PW o con CTP effettuate fra 4.5 e 9 ore dall'esordio dei sintomi. Il trial è stato interrotto dopo la randomizzazione di 225 (113 r-TPA, 112 placebo, 79 con ictus fra 4.5 e 9 ore dall'esordio dei sintomi) dei pianificati 310 pazienti, a seguito della pubblicazione dei risultati positivi del trial Wake-up Stroke. A tre mesi, il punteggio 0-1 alla mRS è stato raggiunto dal 35.4% dei pazienti del gruppo r-TPA e dal 29.5% dei pazienti placebo (RR aggiustato 1.44, IC<sub>95%</sub> 1.01 - 2.06; p = 0.04), e la mortalità è risultata rispettivamente dell'11.5% e 8.9% (RR aggiustato 1.17, IC<sub>95%</sub> 0.57-2.40; p = 0.67). Infine, la trasformazione emorragica sintomatica si è verificata nel 6.2% dei pazienti r-TPA e nello 0.9% dei pazienti placebo (RR aggiustato 7.22; IC<sub>95%</sub> 0.97 - 53.5; p = 0.05).</p>
--	--

La metanalisi dei dati individuali<sup>3</sup> dei pazienti arruolati nei trial ECASS IV ed EXTEND e di quelli del trial EPITHET<sup>4</sup> trattati fra 4.5 e 6 ore, ha fornito dati su 414 pazienti (213 r-TPA e 201 placebo, 205 con ictus fra 4.5 e 9 ore dall'esordio dei sintomi; con punteggio basale mediano NIHSS di 11. Nel trial EPITHET i pazienti sono stati randomizzati a r-TPA vs placebo utilizzando il criterio dei segni precoci alla TC cerebrale, mentre la RM è stata effettuata prima del trattamento e i dati sono stati sottoposti a lettura centralizzata con software automatico, per identificare il tessuto in penombra. A tre mesi, il punteggio mRS 0-1, aggiustato in base ad età e gravità clinica basale, è stato raggiunto dal 36% dei pazienti trattati con r-TPA contro il 29% dei pazienti placebo (ORa1.86, IC<sub>95%</sub> 1.15-2.99, p=0.011), mentre il punteggio mRS 0-2 è stato raggiunto rispettivamente dal 49% e dal 44% dei pazienti (ORa1.74, IC<sub>95%</sub> 1.08-2.81, p=0.022).

Anche all'analisi ordinale, il miglioramento funzionale è risultato maggiore nei pazienti trattati con r-TPA (OR comune 1.6, IC<sub>95%</sub> 1.12-2.27, p=0.009). La trasformazione emorragica sintomatica si è verificata nel 4.7% dei pazienti trombolisati contro lo 0.5% dei pazienti placebo (ORa 9.7, IC<sub>95%</sub> 1.23-76.55, p=0.031) e la mortalità a 90 giorni rispettivamente nel 14% e 9% dei pazienti (ORa 1.55, IC<sub>95%</sub> 0.81-2.96, p=0.66).

Quindi, pazienti con ictus ischemico e con tessuto salvabile trattati fra 4.5 e 9 ore dall'esordio dei sintomi, traggono

giovamento dalla trombolisi intravenosa, malgrado un incremento del rischio di trasformazione emorragica sintomatica che, comunque, non comporta un incremento di mortalità. La metanalisi condotta sui dati dei trial ECASS IV, EXTEND e EPITHET ha mostrato che l'effetto del trattamento non era significativamente diverso nei diversi sottogruppi identificati per intervallo temporale (4.5-6 ore; 6-9 ore; al risveglio: p interazione = 0.87) e per presenza di occlusione di grossa arteria (p interazione = 0.66).

#### **Bibliografia**

1. Ringleb P, Bendszus M, Bluhmki E, Donnan G, Eschenfelder C, Fatar M, Kessler C, Molina C, Leys D, Muddegowda M, Poli S, Schellinger P, Schwab S, Serena J, Toni D, Wahlgren N and Hacke W; for the ECASS-4 study group. Extending the time window for intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke using magnetic resonance imaging-based patient. *Int J Stroke*. 2019;14:483-490.
2. Ma H, Campbell BCV, Parsons MW, Churilov L, Levi CR, Hsu C, Kleinig TJ, Wijeratne T, Curtze S, Dewey HM, Miteff F, Tsai C-H, J.-T. Lee, T.G. Phan, N. Mahant, M.-C. Sun, M. Krause, J. Sturm, R. Grimley, C.-H. Chen, Hu, C-J, Wong AA, Field D, Sun Y, Barber PA, Sabet A, Jannes J, Jeng J-S, Clissold B, Markus R, Lin, C-H Lien L-M, Bladin CF, Christensen S, Yassi N. Sharma G, Bivard A, Desmond PM, Yan B, Mitchell PJ, Thijs V, Carey L, Meretoja A,



	<p>Davis SM, Donnan GA, for the EXTEND Investigators. Thrombolysis for Stroke at 4.5 to 9 Hours or on Waking Guided by Perfusion Imaging. <i>N Engl J Med</i> 2019; 380:1795-803.</p> <p>3. Campbell BCV, Ma H, Ringleb PA, Parsons MW, Churilov L, Bendzus M, Levi CR, Hsu C, Kleinig TJK, Fatar M, Didier Leys D, Molina C, Wijeratne T, Curtze S, Dewey HM, Barber A, Butcher KS, De Silva DA, Bladin CF, Yassi N, Pfaff JAR, Sharma G, Bivard A, Desmond PM, Schwab S, Schellinger P, Yan B, Mitchell PJ, Serena J, Toni D, Thijs V, Hacke W, Davis SM, Donnan GA on behalf of the EXTEND, ECASS-4 and EPITHET Investigators. Extending thrombolysis to 4-5-9 hours and wake-up stroke using perfusion imaging: a meta-analysis of individual patient data from EXTEND, ECASS4-EXTEND and EPITHET. <i>Lancet</i>. 2019;394:139-147.</p> <p>4. Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, Levi C, Butcher KS, Peeters A, Barber PA, Bladin C, De Silva DA, Byrnes G, Chalk JB, Fink JN, Kimber TE, Schultz D, Hand PJ, Frayne J, Hankey G, Muir K, Gerraty R, Tress BM, Desmond PM, for the EPITHET investigators. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. <i>Lancet Neurol</i> 2008;7:299-309.</p>
<p><b>Raccomandazione 6b</b></p> <p><b>Grado GPP</b></p> <p><b>Evidenza (4)</b></p>	<p>Al momento attuale non sono disponibili dati provenienti da trial condotti su pazienti con ictus fra le 4.5 e le 9 ore dall'esordio dei sintomi e occlusione di grossa arteria</p>

<p><b>Molto bassa ⊕</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto fra le 4.5 e le 9 ore dall'esordio dei sintomi acuto e occlusione di grossa arteria in cui siano possibili logisticamente entrambi gli approcci, il Gruppo di lavoro suggerisce il trattamento con r-tPA e.v. prima della trombectomia qualora la RM DWI/PWI o la TCP evidenzino tessuto ischemico in penombra salvabile.</p>	<p>candidabili a trattamento con r-TPA e.v. e trombectomia. Va comunque sottolineato che la metanalisi dei dati individuali<sup>1</sup> di pazienti inclusi nei trial ECASS IV ed EXTEND, e di quelli del trial EPITHET trattati fra 4.5 e 6 ore, ha arruolato 246 pazienti con occlusione di grossa arteria dei 414 pazienti complessivamente arruolati (107 con esordio fra 4.5 e 6 dall'esordio dei sintomi e 98 con esordio fra 6 e 9 dall'esordio dei sintomi). La metanalisi ha mostrato che l'effetto del trattamento con la sola trombolisi non era significativamente diverso nei diversi sottogruppi identificati per intervallo temporale (4.5-6 ore; 6-9 ore; al risveglio; p interazione = 0.87) e per presenza di occlusione di grossa arteria (p interazione = 0.66).</p> <p><b>Bibliografia</b></p> <p>1. Campbell BCV, Ma H, Ringleb PA, Parsons MW, Churilov L, Bendzus M, Levi CR, Hsu C, Kleinig TJK, Fatar M, Didier Leys D, Molina C, Wijeratne T, Curtze S, Dewey HM, Barber A, Butcher KS, De Silva DA, Bladin CF, Yassi N, Pfaff JAR, Sharma G, Bivard A, Desmond PM, Schwab S, Schellinger P, Yan B, Mitchell PJ, Serena J, Toni D, Thijs V, Hacke W, Davis SM, Donnan GA on behalf of the EXTEND, ECASS-4 and EPITHET Investigators. Extending thrombolysis to 4-5-9 hours and wake-up stroke using perfusion imaging: a meta-analysis of individual patient data from EXTEND, ECASS4-EXTEND and EPITHET. Lancet. 2019;394:139-147.</p>
---	--

<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, la trombolisi con r-TPA e.v. in presenza di crisi epilettica all'esordio, confrontata con la trombolisi con r-TPA e.v. in assenza di crisi epilettica all'esordio, peggiora l'esito clinico?</p> <p><b>Raccomandazione 7</b></p> <p><b>Grado GPP</b></p> <p><b>Evidenza (4)</b></p> <p><b>Molto bassa ⊕</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto esordito con crisi epilettica, Il Gruppo di lavoro suggerisce il trattamento con r-tPA e.v. entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi quando ci siano evidenze cliniche, eventualmente supportate con neuroimmagini, che il deficit neurologico residuo non sia un deficit post-critico ma sia attribuibile ad ischemia cerebrale.</p>	<p>Uno studio Europeo multicentrico, basato sul registro TRISP,<sup>1</sup> ha valutato l'associazione tra crisi comiziali all'esordio dell'ictus ed emorragia intracranica sintomatica, mortalità ed esito funzionale a 3 mesi in pazienti trattati con trombolisi. Tra 10.074 pazienti sottoposti a trombolisi, 146 (1,5%) avevano presentato crisi comiziali all'insorgenza. Questi avevano un punteggio NIHSS e una glicemia basali più alti, erano più frequentemente di sesso femminile, avevano più frequentemente una storia di pregresso ictus e avevano una mRS pre-stroke più alta rispetto ai pazienti senza crisi comiziali all'insorgenza. Nell'analisi non aggiustata i pazienti con crisi comiziali all'insorgenza avevano un esito peggiore, mentre nell'analisi aggiustata non si evidenziavano differenze nelle varie misure di esito rispetto a pazienti senza crisi comiziali all'esordio: emorragia intracranica sintomatica (OR non aggiustato 1,53, IC95% 0,74-3,14; OR aggiustato 0,52, IC 95% 0,13-2,16), mortalità (OR non aggiustato 1.49, IC95% 1.00-2.24; OR aggiustato 0.98, IC95% 0.5-1.92), invalidità residua (mRS <math>\geq</math> 3 / mRS analisi ordinale: OR non aggiustato 1,33, IC 95% 0,96-1,84 / 1,35, IC 95% 1,01-1,81; OR aggiustato 0,78; IC95% 0,45-1,32 / 0,78, IC95% 0,52- 1,16).</p> <p>In pazienti con crisi comiziali all'insorgenza, qualora sussistessero dubbi fra crisi all'esordio di un ictus e paralisi post-critica, il sospetto clinico può essere supportato da RM DW/PW, TC-perfusionale o TC-angio.<sup>2-4</sup> Peraltro, la</p>
---	--

percentuale di stroke mimics trattati con fibrinolisi è stimata intorno al 3%. Gli stroke mimics più comuni sono pazienti funzionali (30,8%), con emicrania (17,5%) o con crisi comiziali (14,2%). I pazienti con stroke mimics hanno un minor numero di fattori di rischio cerebrovascolari e un punteggio NIHSS basale più basso. Da dati del registro SITS-ISTR le complicanze emorragiche risultano dell'1,2% per gli stroke mimics vs 5,1% per i pazienti con ictus ( $P < 0,001$ ), con un punteggio 0-1 alla mRS a 3 mesi dell'84.1% degli stroke mimics contro il 57.7% degli ictus ( $P < 0.001$ ) e una mortalità rispettivamente del 2.6% e del 5.4% ( $P = 0.028$ ).<sup>5</sup>

#### **Bibliografia**

1. Polymeris AA, Curtze S, Erdur H, Hametner C, Heldner MR, Groot AE, Zini A, Béjot Y, Dietrich A, Martinez-Majander N, von Rennenberg R, Gumbinger C, Schaedelin S, De Marchis GM, Thilemann S, Traenka C, Lyrer PA, Bonati LH, Wegener S, Ringleb PA, Tatlisumak T, Nolte CH, Scheitz JF, Arnold M, Strbian D, Nederkoorn PJ, Gensicke H, Engelter ST; TRISP Collaborators. Intravenous thrombolysis for suspected ischemic stroke with seizure at onset. *Ann Neurol.* 2019 Nov;86(5):770-779. doi: 10.1002/ana.25582
2. Selim M, Kumar S, Fink J, Schlaung G, Caplan LR, Linfante I. Seizure at stroke onset: should it be an absolute contraindication to thrombolysis? *Cerebrovasc Dis* 2002; 14:54-7.

	<p>3. Sylaja PN, Dzialowski I, Krol A, Roy J, Federico P, Demchuk AM. Calgary Stroke Program. Role of CT angiography in thrombolysis decision-making for patients with presumed seizure at stroke onset. <i>Stroke</i> 2006; 37:915-7.</p> <p>4. De Reuck J, Vanhee F, Van Maele G, Claeys I. Magnetic resonance imaging after seizures in patients with an ischemic stroke. <i>Cerebrovasc Dis</i> 2007; 23:339-43</p> <p>5. Keselman B, Cooray C, Vanhooren G, Bassi P, Consoli D, Nichelli P, Peeters A, Sanak D, Zini A, Wahlgren N, Ahmed N, Mazya MV. Intravenous thrombolysis in stroke mimics: results from the SITS International Stroke Thrombolysis Register. <i>Eur J Neurol</i>. 2019 Feb 21. doi: 10.1111/ene.13944.</p>
<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, la trombolisi con r-TPA e.v. in presenza di storia di pregresso ictus e diabete, confrontata con la trombolisi con r-tPA e.v. in assenza di storia di pregresso ictus ischemico e diabete, peggiora l'esito clinico?</p> <p><b>Raccomandazione 8</b></p> <p><b>Grado Debole a favore</b></p> <p><b>Evidenza (2++)</b></p>	<p>Uno studio caso-controllo di 29 500 pazienti dal registro SITS-ISTR (casi trattati con IVT), confrontati con i pazienti del registro VISTA (Virtual International Stroke Trials Archive) come controlli non trattati con IVT, ha messo in evidenza che i pazienti con anamnesi di pregresso ictus e diabete concomitante che ricevevano trombolisi presentavano un migliore recupero funzionale (ORaggiustato 1.23, IC 95% 0,996-1.52), nonostante una lieve riduzione non statisticamente significativa della sopravvivenza (ORaggiustato 0.86, IC 95% 0,6-1.1) rispetto ai controlli non trombolisati.<sup>1</sup></p>

<p><b>Moderata ⊕⊕⊕</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi e storia di pregresso ictus e diabete, la trombolisi con r-TPA e.v. è indicata.</p>	<p>1. Mishra NK, Ahmed N, Davalos A et al., for the SITS and VISTA collaborators. Thrombolysis outcomes in acute ischemic stroke patients with prior stroke and diabetes mellitus. <i>Neurology</i> 2011; 77:1866-72.</p>
<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, la trombolisi con r-TPA e.v. in presenza di glicemia &lt;50 mg/dl, confrontata con la trombolisi con r-TPA e.v. in assenza di glicemia &lt;50 mg/dl, peggiora l'esito clinico?</p> <p><b>Raccomandazione 9</b></p> <p><b>Grado GPP</b></p> <p><b>Evidenza (4)</b></p> <p><b>Molto bassa ⊕</b></p> <p>In pazienti adulti con sospetto ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi e glicemia &lt;50 mg/dl, il Gruppo di lavoro suggerisce il trattamento con r-tPA e.v. qualora il deficit neurologico focale permanga</p>	<p>Non sono disponibili dati da trial randomizzati controllati</p> <p>Valori di glicemia &lt;50 mg/dl richiedono una correzione immediata per escludere che l'ipoglicemia sia responsabile dei segni neurologici focali che mimano un ictus.<sup>1</sup> Se il disturbo neurologico persiste dopo la correzione dell'ipoglicemia, la trombolisi e.v. può essere eseguita entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi. In caso di diagnosi incerta, possono essere utili sequenze MR DW/PW o CT-perfusionale.</p> <p><b>Bibliografia</b></p> <p>1. Okano Y, Ishimatsu K, Kato Y, Yamaga J, Kuwahara K, Okumoto K, Wada K. Clinical features of stroke mimics in the emergency department. <i>Acute Med Surg</i> 2018;5:241-248.</p>

<p>invariato anche dopo ripristino di una glicemia normale.</p>	
<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, la trombolisi con r-TPA e.v. in presenza di glicemia &gt; 400 mg/dl, confrontata con la trombolisi con r-TPA e.v. in assenza di glicemia &gt; 400 mg/dl, peggiora l'esito clinico?</p> <p><b>Raccomandazione 10</b></p> <p><b>Grado GPP</b></p> <p><b>Evidenza (4)</b></p> <p><b>Molto bassa ⊕</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi e glicemia &gt; 400 mg/dl, il Gruppo di lavoro suggerisce il trattamento con r-tPA e.v. qualora la glicemia, trattata con insulina rapida s.c. o in infusione e.v., scenda sotto i 200 mg/dl.</p> <p><b>Sintesi 6</b></p> <p>La letteratura disponibile evidenzia che in pazienti con ictus ischemico acuto entro 4.5</p>	<p>Non sono disponibili dati da trial randomizzati controllati.</p> <p>In uno studio del gruppo Get With the Guidelines-Stroke,<sup>1</sup> in 58,265 pazienti con ictus ischemico acuto trattati con r-TPA dsl 2009 al 2013 è stata valutata la presenza di iperglicemia acuta (glicemia basale &gt;140 mg/dL) e cronica (emoglobina glicosilata HbA1c &gt;6.5%). Fra i pazienti con storia clinica di diabete, per ogni incremento di 10 mg/dl di glicemia basale e fino al valore di 200 mg/dl si è osservato un incremento del rischio di mortalità intra-ospedaliera (aOR, 1.07, IC95% 1.05 - 1.09) e di trasformazione emorragica sintomatica (aOR, 1.05, IC95% 1.03 - 1.07). Similmente, per ogni 1% di HbA1c e fino al valore dell'8% si è rilevavto un incremento del rischio di mortalità intra-ospedaliera (aOR, 1.19, IC95%1.11- 1.28) e di trasformazione emorragica sintomatica (aOR, 1.16, IC95%1.06-1.26). Risultati simili sono stati osservati fra i pazienti senza storia di diabete. Lo studio non ha evidenziato un ulteriore incremento di esito clinico negativo al di sopra del valore di glicemia di 200 mg/dL o di HbA1c al di sopra dell'8% La conclusione degli autori è che sia l'iperglicemia acuta che quella cronica sono correlate con peggior esito clinico nei pazienti trattati con r-tPA e che necessitano trial clinici per valutare se la correzione acuta dell'iperglicemia può migliorare l'esito dei pazienti</p>

<p>ore dall'esordio dei sintomi trattati con trombolisi e.v., per ogni 10 mg/dl di glicemia in più e fino al valore di 200 mg/dl aumenta il rischio di mortalità intra-ospedaliera e di trasformazione emorragica sintomatica. Inoltre, con valori di glicemia &gt;158 mg/dl si riduce significativamente il tasso di ricanalizzazione dopo trombolisi e.v.</p> <p><b>Raccomandazione 11</b></p> <p><b>Raccomandazione per la ricerca</b></p> <p>È raccomandata l'esecuzione di trial clinici che confrontino una riduzione della glicemia standard (al di sotto dei 400 mg/dl) con una riduzione più intensiva (al di sotto dei 200 mg/dl) in pazienti con ictus ischemico acuto sottoposti a trombolisi e.v.</p>	<p>trombolisati.</p> <p>Uno studio più recente, basato sul database SITS-ISTR,<sup>2</sup> ha confrontato con propensity score matching (PSM) pazienti diabetici (DM) con e senza iperglicemia basale (<math>\geq 144</math> mg/dL) e pazienti non diabetici (non-DM) con e senza iperglicemia basale. I pazienti identificati dal PSM con e senza iperglicemia basale non avevano caratteristiche basali diverse sia nel gruppo DM (n = 6,572) che nel non-DM (n = 12,318). Nel gruppo non-DM, i pazienti con iperglicemia basale rispetto a quelli senza iperglicemia basale avevano una minor frequenza di esito funzionale favorevole (mRS 0-2, 53.3% vs. 57.9%, <math>P &lt; 0.001</math>), una più alta mortalità (19.2% vs. 16.0%, <math>P &lt; 0.001</math>), e un'incidenza simile di trasformazione emorragica sintomatica (1.7% vs. 1.8%, <math>P = 0.563</math>). Similmente, nel gruppo DM i pazienti con iperglicemia basale rispetto a quelli senza iperglicemia basale avevano una minor frequenza di esito funzionale favorevole (48.2% vs. 52.5%, <math>P &lt; 0.001</math>), maggiore mortalità (23.7% vs. 19.9%, <math>P &lt; 0.001</math>), e simile incidenza di trasformazione emorragica sintomatica (2.2% vs. 2.7%, <math>P = 0.224</math>). Quindi, l'iperglicemia basale risultava associata ad esito negativo a 3 mesi sia nei pazienti DM che non DM sottoposti a trombolisi i.v.</p> <p>Peraltro, valori di glicemia basale &gt;158 mg/dl sono stati correlati con un significativo decremento dei tassi di</p>
--	---



ricanalizzazione dopo r-tPA in pazienti con ictus ischemico acuto da occlusione di arteria intracranica (16% vs 36.1%; P=0.035)<sup>3</sup>

Nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, il r-tPA è controindicato in presenza di glicemia >400 mg/dl. Tuttavia, poiché gli studi citati hanno evidenziato un rapporto lineare fra valori di glicemia ed esito clinico negativo, è ragionevole trattare liperglicemia a partire da valori  $\geq 160$  mg/dl.

#### **Bibliografia**

1. Masrur S, Cox M, Bhatt DL, Smith EE, Ellrodt G, Fonarow GC, Schwamm L. Association of acute and chronic hyperglycemia with acute ischemic stroke outcomes post-thrombolysis: findings from Get with the Guidelines-Stroke. *J Am Heart Assoc.* 2015;4:e002193 doi: 10.1161/JAHA.115.002193
2. Tsigoulis G, Katsanos AH, Mavridis D, Lambadiari V, Roffe C, Macleod MJ, Sevcik P, Cappellari M, Nevšimalová M, Toni D, Ahmed N. Association of Baseline Hyperglycemia With Outcomes of Patients With and Without Diabetes With Acute Ischemic Stroke Treated With Intravenous Thrombolysis: A Propensity Score-Matched Analysis From the SITS-ISTR Registry. *Diabetes.* 2019;68:1861-1869.
3. Ribo M, Molina C, Montaner J, Rubiera M, Delgado-Mederos R, Arenilla JF, Quintana M, Alvarez-Sabin J,

	Acute hyperglycemia state is associated with lower tPA-induced recanalization rates in stroke patients. Stroke 2005;36:1705-9.
<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, la trombolisi con r-TPA e.v. in presenza di storia di pregresso ictus negli ultimi 3 mesi, confrontata con la trombolisi con r-TPA e.v. in assenza di storia di pregresso ictus negli ultimi 3 mesi, peggiora l'esito clinico?</p> <p><b>Raccomandazione 12</b></p> <p><b>Grado GPP</b></p> <p><b>Evidenza (4)</b></p> <p><b>Molto bassa ⊕</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi e storia di pregresso ictus negli ultimi 3 mesi, il Gruppo di lavoro suggerisce il trattamento con r-TPA e.v., dopo aver valutato: estensione della lesione ed esito clinico/funzionale del primo ictus e intervallo temporale dal primo ictus (rischio di emorragia cerebrale sintomatica e di mortalità più elevato per</p>	<p>Una storia di pregresso ictus negli ultimi 3 mesi prima della trombolisi e.v. rappresenta una controindicazione alla trombolisi secondo il riassunto delle caratteristiche del prodotto. Una recente meta-analisi è stata condotta su sei studi di coorte, per un totale di 52.631 pazienti con ictus ischemico trattati con trombolisi e.v., l'1.7% (N=895) dei quali con storia di pregresso ictus nei precedenti 3 mesi [1].</p> <p>L'analisi aggiustata per le potenziali variabili confondenti non ha riportato differenze negli ORs di sICH (aOR 1.75, IC95%: 0.21 -14.67 p=0.61) e mortalità (aOR 1.27, IC 95%: 0.59 - 2.77, p=0.54) tra pazienti con e senza pregresso ictus nei precedenti 3 mesi. Inoltre, gli ORs del miglioramento neurologico precoce (aOR 1.16, 95% CI: 0.86 - 1.58, p=0.33) e del punteggio mRS 0-2 a 3 mesi (aOR 0.91, IC95%: 0.62 - 1.33, p=0.62) erano comparabili tra i due gruppi. Nonostante quasi il 5% dei pazienti con un primo ictus ischemico possa sviluppare un secondo ictus ischemico entro i primi 3 mesi, la percentuale di pazienti che riceve il trattamento con trombolisi e.v. risulta più bassa (0.3%-2%). Questa osservazione suggerisce che la popolazione degli studi inclusa nella meta-analisi fosse altamente selezionata. Peraltro, la meta-analisi non era in grado di valutare il potenziale impatto negativo sulla sicurezza e sull'efficacia della trombolisi e.v. da parte di</p>

<p>lesioni più recenti di 14 giorni e beneficio potenzialmente ridotto per pregressi ictus con lesioni più estese e/o esiti clinico-funzionali più gravi); territori vascolari interessati dal primo e dal secondo ictus (rischio di emorragia cerebrale potenzialmente più elevato per medesimi territori interessati); gravità potenziale del nuovo evento (definibile anche con tecniche di neuroimmagini come RM DW/PW o TCP) in relazione all'età e all'aspettativa di vita del paziente.</p>	<p>diverse variabili, tra cui l'estensione della lesione e l'esito clinico/funzionale del primo ictus, l'intervallo temporale dal primo ictus, i territori vascolari interessati dal primo e secondo ictus, e la gravità potenziale del nuovo evento (definibile anche con tecniche di neuroimmagini come MR DW/PW o CTP).</p> <p>Un successivo studio osservazionale retrospettivo condotto su 31.987 pazienti trattati con trombolisi e.v. registrati nel registro AHA/ASA GWTG-Stroke ha individuato 1332 pazienti con una storia di ictus ischemico nell'ultimo anno, di cui il 3.5% negli ultimi 14 giorni, il 3.5% tra il 15esimo e il 30esimo giorno, e il 15% tra il 31esimo e 90esimo giorno [2]. L'età mediana era di 80 anni, mentre l'NIHSS score mediano del secondo ictus era di 11 punti. Dopo analisi multivariata corretta per età, NIHSS score e altri fattori di confondimento, non sono stati evidenziate differenze in termini di trasformazione emorragica sintomatica (aOR 1.32, IC<sub>95%</sub> 0.79–2.23) e di mortalità intraospedaliera (aOR 1.21, IC<sub>95%</sub> 0.78–1.88).</p> <p>All'analisi per intervalli di tempo, una storia di ictus negli 14 giorni è risultata associata ad un incremento significativo del rischio di sICH (OR: 3.70, 95% CI: 1.62-8.43) e non significativo di mortalità intra-ospedaliera (OR: 2.29, 95% CI: 0.88-5.93) rispetto ai pazienti senza storia di ictus, mentre nei successivi intervalli di tempo (dai 15 ai 90 giorni) non è stata riportata alcuna differenza fra i due gruppi.</p>
--	---

	<p><b>Bibliografia</b></p> <p>1. Tsivgoulis G, Katsanos AH, Schellinger PD, Köhrmann M, Steiner T, Caso V, Palaiodimou L, Strbian D, Ahmed N, Alexandrov A, Savitz SI. Intravenous thrombolysis in patients with acute ischaemic stroke with history of prior ischaemic stroke within 3 months. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> 2019;0:1-2. doi:10.1136/jnnp-2019-320422.</p> <p>2. Shah S, Liang L, Kosinski A, Hernandez AF, Schwamm LH, Smith EE, Fonarow GC, Bhatt DL, Feng W, Peterson ED, Xian Y. Safety and outcomes of intravenous tPA in acute ischemic stroke patients with prior stroke within 3 months: findings from Get With The Guidelines-Stroke. <i>Circ Cardiovasc Qual Outcomes</i> 2020;13(1):e006031.</p>
<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, la trombolisi con r-TPA e.v. in presenza di ipertensione arteriosa grave trattata con riduzione più intensiva (PAS130-140 mm Hg), confrontata con la trombolisi con r-TPA e.v. in presenza di ipertensione grave trattata con riduzione standard (PAS &lt;180-185 mm Hg), migliora l'esito clinico?</p> <p><b>Raccomandazione 13</b></p>	<p>Elevati valori di pressione arteriosa (sistolica superiore a 185 mm Hg e/o diastolica superiore a 110 mm Hg) che possono essere ridotti solo con farmaci somministrati per iniezione prima della trombolisi e.v. rappresentano una controindicazione alla trombolisi endovenosa secondo il riassunto delle caratteristiche del prodotto.</p> <p>L'Australian Streptokinase Trial, l'unico trial che non ha escluso pazienti con pressione arteriosa sistolica superiore a 185 mm Hg, ha mostrato che elevati valore basali di pressione arteriosa sistolica prima della trombolisi e.v. era un predittore di emorragia cerebrale (OR 1.03, 95% CI: 1.01-1.05) e che valori di pressione arteriosa sistolica</p>

<p><b>Grado Forte a favore</b></p> <p><b>Evidenza (1++)</b></p> <p><b>Elevata ⊕⊕⊕⊕</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, la trombolisi con r-TPA e.v. è raccomandata in presenza di ipertensione arteriosa grave trattata con riduzione standard una volta raggiunto il range pressorio PAS &lt;185 e/o PAD &lt;110, che dovrà essere mantenuto anche nelle 24 ore successive alla terapia trombolitica.</p> <p><b>Sintesi 7</b></p> <p>Il trial ENCHANTED non ha dimostrato un miglior rapporto rischio / beneficio della riduzione più intensiva della PAS a 130-140 mmHg rispetto a riduzione standard a valori &lt;180 mmHg nei pazienti sottoposti a trombolisi con r-TPA e.v. entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi.</p>	<p>superiori a 165 mm Hg erano associati ad un 25% di rischio superiore di emorragia cerebrale nei pazienti trattati con Stroptokinasi [1].</p> <p>Lo studio SITS-MOST ha riportato che elevati valori basali di pressione arteriosa sistolica e valori basali di pressione arteriosa sistolica &gt;160 mm Hg erano associati ad un più elevato tasso di emorragia cerebrale sintomatica secondo definizione SITS-MOST (p&lt;0.001) [2]. Uno studio condotto su pazienti del registro SITS-ISTR ha riportato che elevati valori basali di pressione arteriosa sistolica erano associati ad un più elevato tassi di emorragia cerebrale sintomatica secondo definizione SITS-MOST (p=0.03) e RCT (p=0.02) e che elevati valori basali di pressione arteriosa diastolica erano associati ad un più elevato tasso di mortalità a 3 mesi (p=0.02) dopo analisi multivariata [3].</p> <p>Elevati valori di pressione arteriosa sistolica a 2 e 24 ore dalla trombolisi e.v. erano associati ad un più elevato tasso di emorragia cerebrale sintomatica secondo definizione SITS-MOST (p&lt;0.0001) e RTC (p&lt;0.0001) e di mortalità a 3 mesi (p=0.0004) e ad un più basso tasso di indipendenza funzionale a 3 mesi (p&lt;0.0001) dopo analisi multivariata.</p> <p>Le medie dei valori di pressione arteriosa sistolica a 2 e 24 ore dalla trombolisi e.v. hanno mostrato un'associazione a "U" con mortalità e dipendenza funzionale a 3 mesi, dove i valori di pressione arteriosa sistolica tra 141 e 150 mm Hg sono risultati associati a esiti migliori. Gli OR aggiustati per emorragia cerebrale sintomatica secondo definizione SITS-</p>
---	---

MOST erano quattro volte più alti nei pazienti con pressione arteriosa sistolica superiore a 170 mm Hg dopo trombolisi rispetto a quelli con pressione arteriosa sistolica compresa tra 141 e 150 mm Hg.

Il trial ENCHANTED (Intensive blood pressure reduction with intravenous thrombolysis therapy for acute ischaemic stroke) ha randomizzato pazienti eleggibili alla trombolisi e.v. a ricevere entro 6 ore dall'esordio dei sintomi un trattamento di riduzione intensiva della pressione arteriosa sistolica (target: 130-140 mm Hg) o un trattamento di riduzione standard (target <180 mm Hg) da mantenere per 72 ore [4]. Lo studio ha riportato una significativa riduzione della frequenza di emorragia cerebrale di qualsiasi tipo a favore del trattamento intensivo della pressione arteriosa sistolica rispetto a quello standard (14.8% vs 18.7%; OR 0.75, 95% CI 0.60-0.94; p=0.0137); tuttavia, non è emersa alcuna differenza significativa tra i due gruppi di trattamento per quanto riguarda la frequenza di emorragia cerebrale sintomatica secondo diverse definizioni (SITS-MOST: 1.3% vs 2%, OR 0.65, 95% CI 0.33-1.28; NINDS: 6.5% vs 7.5%, OR 0.85, 95% CI 0.61-1.18; ECASS-2: 4.3% vs 5.1%, OR 0.82, 95% CI 0.55-1.23); ECASS-3: 1.9% vs 2.7%, OR 0.72, 95% CI 0.41-1.26); IST-3: 2.2% vs 3.3%, OR 0.66, 95% CI 0.39-1.11). La distribuzione del punteggio mRS a 3 mesi non differiva tra i due gruppi di trattamento (OR 1.01, 95% CI 0.87-1.17, p=0.8702). Nessuna differenza significativa è emersa tra il trattamento intensivo e quello

standard per quanto riguarda la frequenza di mRS 2-6 a 3 mesi (46.5% vs 48%, OR 0.94, 95% CI 0.78-1.14), mRS score 3-6 a 3 mesi (33.6% vs 33.5%, OR 1.01, 95% CI 0.83-1.24) e mortalità a 3 mesi (9.5% vs 7.9%, OR 1.18, 95% CI 0.86-1.64).

### **Bibliografia**

1. Gilligan AK, Markus R, Read S, Srikanth V, Hirano T, Fitt G, Arends M, Chambers BR, Davis SM, Donnan GA; Australian Streptokinase Trial Investigators. Baseline blood pressure but not early computed tomography changes predicts major hemorrhage after streptokinase in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2002;33:2236-2242.
2. Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N, et al. Multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data profile in randomised controlled trials: safe implementation of thrombolysis in stroke-monitoring study (SITS-MOST). *Stroke* 2008;39:3316-22.
3. Ahmed N, Wahlgren N, Brainin M, et al. Relationship of blood pressure, antihypertensive therapy, and outcome in ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis: retrospective analysis from safe implementation of thrombolysis in stroke-international stroke thrombolysis registry (SITS-ISTR). *Stroke* 2009;40:2442-49.
4. Anderson CS, Huang Y, Lindley RI, Chen X, Arima H, Chen G, Li Q, Billot L, Delcourt C, Bath PM, Broderick JP,

	<p>Demchuk AM, Donnan GA, Durham AC, Lavados PM, Lee TH, Levi C, Martins SO, Olavarria VV, Pandian JD, Parsons MW, Pontes-Neto OM, Ricci S, Sato S, Sharma VK, Silva F, Song L, Thang NH, Wardlaw JM, Wang JG, Wang X, Woodward M, Chalmers J, Robinson TG; ENCHANTED Investigators and Coordinators. Intensive blood pressure reduction with intravenous thrombolysis therapy for acute ischaemic stroke (ENCHANTED): an international, randomised, open-label, blinded-endpoint, phase 3 trial. Lancet. 2019;393(10174):877-888.</p>
<p><b>Sintesi 8</b></p> <p>Sulla base della letteratura per quanto riguarda l'estensione dell'ipodensità precoce visibile alla TC, non è possibile definire un limite superiore oltre il quale è legittimo escludere pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi dal trattamento con r-TPA e.v. Tuttavia, quando i segni precoci sono molto estesi (&gt;1/3 del territorio dell'arteria cerebrale media o ASPECTS ≤7), il rapporto rischi/benefici del trattamento diviene meno favorevole.</p>	<p>Lo studio ECASS ha introdotto per la prima volta la regola dell'ipodensità precoce alla TAC basale superiore ad un terzo del territorio dell'arteria cerebrale media [1]. Un'analisi post-hoc dell'ECASS suggeriva che l'estensione dell'ipodensità era un importante fattore predittivo della risposta alla trombolisi e.v. [2]. In pazienti con un'ipodensità inferiore a un terzo del territorio dell'arteria cerebrale media, la trombolisi ha aumentato le probabilità di un outcome favorevole (mRS 0-1, OR: 3.43, IC95% 1.61-7.33). Il vantaggio era meno chiaro per i pazienti con un'ipodensità superiore ad un terzo del territorio dell'arteria cerebrale media (OR: 0.41, IC95% 0.06-2.70). L'aumento del rischio di emorragia cerebrale sintomatica è stato riportato in un'analisi secondaria dell'ECASS II quando l'ipodensità era superiore ad un terzo del territorio dell'arteria cerebrale media [3]. Tuttavia, nessuna prova era portata a dimostrare che la trombolisi e.v. era meno efficace</p>



nei pazienti con ipodensità superiore ad un terzo del territorio dell'arteria cerebrale media.

Nello studio NINDS, l'estensione dell'ipodensità precoce alla TAC basale non aveva influenzato l'eleggibilità del paziente [4]. In un'analisi post-hoc del NINDS, la dicotomizzazione dell'ASPECT score alla TAC basale in  $>7$  e  $\leq 7$  non aveva influenzato il risultato funzionale dopo trombolisi; tuttavia, valori di ASPECT score più elevati ( $>7$ ) erano tendenzialmente associati ad una ridotta mortalità (RR: 0.67, 95% CI: 0.41-1.06;  $p=0.10$ ) [5].

Una sottoanalisi dello studio IST-3 ha riportato come segni neuroradiologici precoci, tra cui ipodensità tissutale (OR: 0.66, 95% CI 0.55-0.81), ampie lesioni (OR: 0.51, 95% CI: 0.38-0.68), ed edema (OR: 0.59, 95% CI: 0.46-0.75), fossero associati a una riduzione dell'indipendenza e sopravvivenza. La trasformazione emorragica sintomatica era invece associata ad infarti pregressi (OR: 1.72, 95% CI: 1.18-2.51) ed ipodensità tissutale (OR: 1.54, 95% CI: 1.04-2.27).

Tuttavia nessun segno neuroradiologico (da solo o in combinazione) modificava il tasso di indipendenza funzionale o l'incidenza della sICH dopo trombolisi [6].

### **Bibliografia**

1. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, Boysen G, Bluhmki E, Höxter G, Mahagne MH, Hennerici M. Intravenous thrombolysis with

recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). JAMA. 1995;274(13):1017-1025.

2. von Kummer R, Allen KL, Holle R, Bozzao L, Bastianello S, Manelfe C, Bluhmki E, Ringleb P, Meier DH, Hacke W. Acute stroke: usefulness of early CT findings before thrombolytic therapy. Radiology. 1997;205(2):327-333.

3. Larrue V, von Kummer R, Muller A, Bluhmki E. Risk factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a secondary analysis of the European-Australasian Acute Stroke Study (ECASS II). Stroke. 2001;32(2):438-441.

4. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. N Engl J Med. 1995;333(24):1581-1587.

5. Demchuk AM, Hill MD, Barber PA, Silver B, Patel SC, Levine SR; NINDS rtPA Stroke Study Group, NIH. Importance of early ischemic computed tomography changes using ASPECTS in NINDS rtPA Stroke Study. Stroke. 2005;36(10):2110-2115.

6. IST-3 collaborative group. Association between brain imaging signs, early and late outcomes, and response to intravenous alteplase after acute ischaemic stroke in the

	<p>third International Stroke Trial (IST-3): secondary analysis of a randomised controlled trial.</p> <p>Lancet Neurol. 2015;14(5):485-96.</p>
<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, la trombolisi con r-TPA e.v. in presenza di concomitante terapia anticoagulante orale con farmaci aVK ed INR <math>\leq</math> 1.7, confrontata con la trombolisi con r-TPA e.v. in assenza di terapia anticoagulante orale, peggiora l'esito clinico?</p> <p><b>Raccomandazione 14</b></p> <p><b>Grado Debole a Favore</b></p> <p><b>Evidenza (2++)</b></p> <p><b>Moderata ⊕⊕⊕</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi ed in terapia anticoagulante orale con farmaci aVK ed INR <math>\leq</math> 1.7, la trombolisi con r-TPA e.v. è indicata.</p>	<p>Non sono disponibili dati da trial randomizzati controllati.</p> <p>I dati di due grandi registri (SITS ISTR e GWTG) hanno però mostrato che, sebbene i pazienti in terapia con warfarin avessero tassi più elevati di emorragia cerebrale sintomatica rispetto a quelli che non assumevano warfarin, quando le analisi venivano aggiustate per gravità dell'ictus, età avanzata e comorbidità, il trattamento con warfarin e INR subterapeutico non era un fattore associato indipendentemente ad un maggior rischio di emorragia cerebrale sintomatica dopo trombolisi e.v. [1,2].</p> <p>In particolare, la prima analisi, condotta utilizzando i dati del registro SITS ISTR, ha confrontato 768 pazienti in terapia con warfarin e INR <math>\leq</math> 1.7 al momento della trombolisi e.v. con 44306 pazienti non in terapia anticoagulante orale, e ha evidenziato che la terapia anticoagulante con INR <math>\leq</math> 1.7 non incrementava il rischio di emorragia cerebrale sintomatica (aOR]: 1.23, 95% CI:0.72-2.11 secondo la definizione SITS-MOST e aOR: 1.26, 95% CI: 0.82-1.70 secondo la definizione ECASS II) o di morte (aOR: 1.05, 95% CI:0.83-1.35) e non aveva alcun impatto negativo sull'indipendenza funzionale (aOR:1.01, 95% CI: 0.81-1.24) [1]. La seconda analisi, condotta su pazienti utilizzando i dati del registro GWTG, ha confrontato 1802</p>

	<p>pazienti in terapia con warfarin e INR <math>\leq 1.7</math> al momento della trombolisi e.v. con 21635 pazienti non in terapia anticoagulante, e ha confermato che la terapia anticoagulante con INR <math>\leq 1.7</math> non incrementava il rischio di emorragia cerebrale sintomatica (aOR: 1.01, 95% CI: 0.82-1.25) o di emorragie sistemiche (aOR: 0.78, 95% CI: 0.49-1.24), o di morte (aOR: 0.94, 95% CI: 0.79-1.13) [2].</p> <p><b>Bibliografia</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mazya MV, Lees KR, Markus R, Roine RO, Seet RC, Wahlgren N, Ahmed N; Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke Investigators. Safety of IV thrombolysis for ischemic stroke in patients treated with warfarin. <i>Ann Neurol.</i> 2013;74(2):266-74.</li> <li>2. Xian Y, Liang L, Smith EE, Schwamm LH, Reeves MJ, Olson DM, Hernandez AF, Fonarow GC, Peterson ED. Risks of intracranial hemorrhage among patients with acute ischemic stroke receiving warfarin and treated with intravenous tissue plasminogen activator. <i>JAMA.</i> 2012;307(24):2600-2608.</li> </ol>
<p><b>Sintesi 9</b></p> <p>Un recente studio pilota ha riportato dati di efficacia e sicurezza del trattamento con r-TPA e.v., in pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi in terapia con warfarin e INR <math>&gt;1.7</math>, immediatamente dopo infusione di complesso</p>	<p>Per i pazienti in terapia con warfarin e INR <math>&gt;1.7</math> la trombolisi e.v. rimane controindicata. Tuttavia, un recente studio pilota ha arruolato 26 pazienti consecutivi con ictus ischemico acuto, eleggibili alla trombolisi e.v. tranne che per l'assunzione di aVK e INR <math>&gt; 1.7</math>, trattati con r-tPA e.v. immediatamente dopo infusione di complesso protrombinico concentrato a 4 fattori e vitamina K [1]. I</p>

<p>protrombinico concentrato a 4 fattori e vitamina K.</p>	<p>valori di INR erano <math>2.3 \pm 0.6</math> al basale e <math>1.3 \pm 0.2</math> cinque minuti dopo il reversal di aVK. Nessun paziente ha sviluppato un'emorragia cerebrale sintomatica o un evento trombotico nei successivi 3 giorni. Un paziente ha sviluppato un importante sanguinamento emorroidario che ha richiesto la trasfusione di sangue. Il 61.5% dei pazienti era indipendente a 3 mesi.</p> <p>Una strategia di reversal di aVK mediante somministrazione di complesso protrombinico concentrato a 4 fattori e vitamina K prima della trombolisi e.v. potrebbe aprire nuove prospettive in pazienti con ictus ischemico acuto senza occlusione di un grosso vaso intra-cranico in terapia con VKA e <math>INR &gt; 1.7</math>.</p> <p><b>Bibliografia</b></p> <p>1. Chausson N, Soumah D, Aghasaryan M, Altarcha T, Alecu C, Smadja D. Reversal of Vitamin K Antagonist Therapy Before Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke. Stroke. 2018;49(10):2526-2528.</p>
<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 dall'esordio dei sintomi, la trombolisi con r-TPA e.v. in presenza di concomitante terapia con farmaci anticoagulanti diretti con effetto sub-terapeutico, confrontata con la trombolisi con r-TPA e.v., in assenza di</p>	<p>Non sono disponibili dati da trial randomizzati controllati.</p> <p>Tuttavia, le serie di casi pubblicate suggeriscono che la trombolisi e.v. possa essere sicura nei pazienti con basse concentrazioni plasmatiche di anticoagulante orale diretto (DOAC) [1-3].</p> <p>Il più grande report ad oggi pubblicato che ha valutato la sicurezza della trombolisi e.v. come trattamento dell'ictus in pazienti in terapia con DOAC ha incluso 251 soggetti</p>

<p>concomitante terapia anticoagulante orale, peggiora l'esito clinico?</p> <p><b>Raccomandazione 15</b></p> <p><b>Grado GPP</b></p> <p><b>Evidenza (4)</b></p> <p><b>Molto bassa ⊕</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, in terapia con anticoagulanti orali diretti, il Gruppo di lavoro suggerisce il trattamento con r-TPA e.v., qualora sia possibile definire rapidamente se l'attività anticoagulante è "subterapeutica" mediante la determinazione della concentrazione plasmatica del farmaco con i test specifici e standardizzati (Tempo di Trombina, Tempo di Ecarina o Hemoclot per dabigatran, anti-Xa per rivaroxaban, apixaban e edoxaban).</p> <p>Nelle situazioni in cui non sia possibile valutare la concentrazione plasmatica di rivaroxaban, apixaban o edoxaban con i test specifici e standardizzati, il trattamento con r-TPA e.v. entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi potrebbe essere preso in considerazione</p>	<p>registrati nel programma americano Get With The Guidelines-Stroke [1]. Gli autori hanno confrontato la sicurezza e l'efficacia della trombolisi e.v. tra pazienti che assumevano DOAC, pazienti che assumevano aVK e quelli che non assumevano una terapia anticoagulante. I tassi di emorragia cerebrale sintomatica erano più alti in entrambi i gruppi di pazienti che assumevano una terapia anticoagulante (4.8% nei soggetti in DOAC e 4.9% nei soggetti in aVK) rispetto a quelli non in terapia anticoagulante (3.9%); tuttavia, i pazienti in terapia con DOAC o aVK erano più anziani, avevano una maggiore prevalenza di fattori di rischio cardiovascolare e presentavano punteggi più elevati di NIHSS basale. Dopo aggiustamento per questi importanti fattori confondenti, la terapia anticoagulante con DOAC non risultava un fattore associato a emorragia cerebrale sintomatica (aOR: 0.92, 95% CI: 0.51-1.65) e mortalità intra-ospedaliera (9.2% dei pazienti in DOAC vs 6.3% dei pazienti non in terapia anticoagulante, aOR: 0.93, 95% CI: 0.59-1.48) rispetto alla non terapia anticoagulante, mentre l'esito funzionale favorevole (mRS 0-1: 24% dei pazienti in DOAC vs 29.3% dei pazienti non in terapia anticoagulante, aOR: 1.23, 95% CI: 0.81-1.85 e mRS 0-2: 31.2% dei pazienti in DOAC vs 39.1% dei pazienti non in terapia anticoagulante, aOR: 1.08, 95% CI: 0.73-1.60) era comparabile tra i pazienti che assumevano DOC e i pazienti che non assumevano una terapia anticogulante.</p>
--	--

<p>quando l'intervallo temporale dall'ultima assunzione dell'anticoagulante diretto sia &gt;24 ore e la funzionalità renale sia normale.</p>	<p>Una sotto-analisi condotta su pazienti trattati con sola trombolisi ev, inclusi in uno studio multicentrico retrospettivo su 9457 pazienti trattati con terapie di rivascolarizzazione, ha individuato 51 soggetti in terapia anticoagulante con DOAC e 390 soggetti con aVK. Un'emorragia intracranica di qualsiasi tipo si era verificata nel 15.7% dei pazienti in DOAC e nel 28.7% di quelli in aVK, un'emorragia intracranica sintomatica secondo la definizione ECASS-II si era verificata rispettivamente nel 4.0% e nel 3.6% dei pazienti e secondo la definizione NINDS rispettivamente nel 4.0% e nel 5.7% dei pazienti [2].</p> <p>In una serie di 31 pazienti con ictus ischemico in trattamento con DOAC nelle precedenti 4-28 ore prima del bolo di r-tPA e.v., il tasso di emorragia cerebrale sintomatica era del 6.5% e veniva segnalato un solo caso di sanguinamento sistemico grave (3.2%) [3].</p> <p>La trombolisi e.v. può essere presa in considerazione in pazienti in terapia con DOAC per i quali è possibile definire rapidamente se l'attività anticoagulante è "subterapeutica" mediante la determinazione della concentrazione plasmatica del farmaco con i test specifici e standardizzati (Tempo di Trombina, Tempo di Ecarina o Hemoclot per dabigatran, anti-Xa per rivaroxaban, apixaban o edoxaban).</p> <p>La trombolisi e.v. potrebbe essere sicura quando la concentrazione plasmatica di rivaroxaban, apixaban o edoxaban è &lt;30 ng/mL (se la misurazione viene effettuata</p>
--	--

almeno 4 ore dopo la somministrazione del farmaco); tale valore di riferimento è comunque basato solo sul consenso di esperti [4].

Nelle situazioni in cui non sia possibile valutare la concentrazione plasmatica di rivaroxaban, apixaban o edoxaban con i test specifici e standardizzati, la trombolisi e.v. potrebbe essere presa in considerazione in pazienti con presumibile effetto anticoagulante subterapeutico quando l'intervallo temporale dall'ultima assunzione è >24 ore e la funzionalità renale è normale; tale suggerimento è comunque basato solo sul consenso di esperti [5].

#### **Bibliografia**

1. Xian Y, Federspiel JJ, Hernandez AF, Laskowitz DT, Schwamm LH, Bhatt DL, Smith EE, Fonarow GC, Peterson E. Use of intravenous recombinant tissue plasminogen activator in patients with acute ischemic stroke who take non-vitamin K antagonist oral anticoagulants before stroke. *Circulation*. 2017;135(1):1024-1035.
2. Seiffge DJ, Hooff RJ, Nolte CH, Béjot Y, Turc G, Ikenberg B, Berge E, Persike M, Dequatre-Ponchelle N, Strbian D, Pfeilschifter W, Zini A, Tveiten A, Næss H, Michel P, Sztajzel R, Luft A, Gensicke H, Traenka C, Hert L, Scheitz JF, De Marchis G1, Bonati LH1, Peters N, Charidimou A, Werring DJ, Palm F, Reinhard M, Niesen WD, Nagao T, Pezzini A, Caso V, Nederkoorn PJ, Kägi G,



	<p>von Hessling A, Padjen V, Cordonnier C, Erdur H, Lyrer PA, Brouns R, Steiner T, Tatlisumak T, Engelter ST; NOACISP Study Group*. Recanalization therapies in acute ischemic stroke patients: impact of prior treatment with novel oral anticoagulants on bleeding complications and outcome. <i>Circulation</i>. 2015;132(13):1261-1269.</p> <p>3. Shahjouei S, Tsivgoulis G, Bavarsad Shahripour R, Jones GM, Alexandrov AV, Zand R. Safety of intravenous thrombolysis among stroke patients taking new oral anticoagulants-case series and systematic review of reported cases. <i>J Stroke Cerebrovasc Dis</i>. 2015;24(12):2685-2693.</p> <p>4. Drouet L, Bal Dit Sollier C, Steiner T, Purrucker J. Measuring non-vitamin K antagonist oral anticoagulant levels: when is it appropriate and which methods should be used? <i>Int J Stroke</i> 2016;11(7):748-758.</p> <p>5. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, Haeusler KG, Oldgren J, Reinecke H, Roldan-Schilling V, Rowell N, Sinnaeve P, Collins R, Camm AJ, Heidbüchel H; ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. <i>Eur Heart J</i>. 2018;39(16):1330-1393.</p>
<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi in presenza di terapia con dabigatran, la</p>	<p>Diversamente dagli altri DOAC, il reversal di dabigatran con idarucizumab 5 g e.v. è già disponibile. Non sono però disponibili dati da trial randomizzati controllati che abbiano confrontato efficacia e sicurezza della trombolisi e.v. dopo</p>

<p>trombolisi con r-TPA e.v. subito dopo reversal con idarucizumab 5 g e.v., confrontata con la trombolisi con r-TPA e.v. in assenza di concomitante terapia anticoagulante orale, peggiora l'esito clinico?</p> <p><b>Raccomandazione 16</b></p> <p><b>Grado Debole a Favore</b></p> <p><b>Evidenza (3)</b></p> <p><b>Molto bassa ⊕</b></p> <p>In pazienti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi ed in terapia con dabigatran, la trombolisi con r-TPA e.v. è indicata subito dopo reversal con idarucizumab 5 g e.v.</p>	<p>reversal con idarucizumab rispetto a trombolisi non preceduta da reversal o a placebo.</p> <p>Una recente revisione sistematica della letteratura ha individuato 55 casi di ictus ischemico trattati con trombolisi e.v. dopo reversal di dabigatran con idarucizumab [1]. Il tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) prolungato (&gt; 35 s) è stato riscontrato nel 75% dei casi; nessuna correlazione è stata trovata tra un prolungamento dell'aPTT e concentrazioni di dabigatran. All'ingresso, 7 pazienti avevano un deficit lieve (NIHSS &lt;5), 34 un deficit moderato (NIHSS 5-15), 6 un deficit moderato/grave (NIHSS 16-20) e 7 un deficit grave (NIHSS &gt;20). Complessivamente, il 56.76% dei pazienti con mRS a 3 mesi disponibile presentava un valore 0-2, mentre 4 sono deceduti. La trasformazione emorragica era asintomatica in un paziente e sintomatica in 3 pazienti, di cui 2 sono deceduti.</p> <p>Tre successive serie di pazienti trattati con trombolisi e.v. dopo reversal di dabigatran con idarucizumab hanno riportato rispettivamente 3 emorragie cerebrali (due asintomatiche e una sintomatica) in 13 pazienti, 2 emorragie cerebrali fatali in 11 pazienti, 3 emorragie cerebrali (due asintomatiche e una fatale) in 10 pazienti e nessuna complicanza emorragica [2-5].</p> <p><b>Bibliografia</b></p> <p>1. Giannandrea D, Caponi C, Mengoni A, Romoli M, Marando C, Gallina A, Marsili E, Sacchini E, Mastrocola S,</p>
---	--

Padiglioni C, Mazzoli T, Cenciarelli S, Ricci S. Intravenous thrombolysis in stroke after dabigatran reversal with idarucizumab: case series and systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 Jul 21. pii: jnnp-2018-318658

2. Šaňák D, Jakubiček S, Černík D, Herzig R, Kunáš Z, Mikulík R, Ostrý S, Reif M, Rohan V, Tomek A, Veverka T. Intravenous Thrombolysis in Patients with Acute Ischemic Stroke after a Reversal of Dabigatran Anticoagulation with Idarucizumab: A Real-World Clinical Experience. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018;27(9):2479-2483.

3. Pretnar Oblak J, Sabovic M, Frol S. Intravenous Thrombolysis After Idarucizumab Application in Acute Stroke Patients-A Potentially Increased Sensitivity of Thrombi to Lysis? *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019;28(3):768-773.

4. Fang CW, Tsai YT, Chou PC, Chen HM, Lu CM, Tsao CR, Chen CL, Sun MC, Shih YS, Hsieh CY, Chen LA, Chen PL, Yeh JT, Li YH. Intravenous Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke After Idarucizumab Reversal of Dabigatran Effect: Analysis of the Cases From Taiwan. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019;28(3):815-820.

5. Kermer P, Eschenfelder CC, Diener HC et al. Antagonizing dabigatran by idarucizumab in cases of ischemic stroke or intracranial hemorrhage in Germany—Updated series of 120 cases. *Int J Stroke*. 2020 Jan 19:1747493019895654

<p><b>Sintesi 10</b></p> <p>La letteratura disponibile evidenzia che in pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi in terapia con eparina a basso peso molecolare (EBPM) a dosaggi profilattici e terapeutici, il trattamento con r-TPA e.v. aumenta il rischio di emorragia cerebrale sintomatica e di esito sfavorevole a causa delle frequenti gravi comorbidità associate. Tuttavia non sono disponibili dati sufficienti per valutare se tempi di somministrazione e dosaggi diversi comportino sempre lo stesso aumento di rischio.</p>	<p>In uno studio multicentrico prospettico su 1482 pazienti trattati con trombolisi e.v., 21 (1.4%) soggetti erano in trattamento con eparina a basso peso molecolare (EBPM) prima dell'ictus, dei quali 5 a dosi terapeutiche (<math>\geq 60\text{mg} \times 2</math>) per trombosi venosa profonda o embolia polmonare o profilassi di embolia sistemica, e 16 a bassa dose (40 mg die) per la prevenzione della trombosi venosa profonda. In un paziente l'intervallo di tempo fra l'ultima dose di EBPM e la somministrazione di alteplase era <math>&lt; 6</math> ore, in 2 casi era <math>&lt; 12</math> ore e in 18 casi <math>&lt; 24</math> ore. Rispetto ai pazienti non trattati precedentemente con terapia anticoagulante, i pazienti trattati con EBPM hanno presentato un rischio più elevato di emorragia secondaria sintomatica (OR: 8.42; 95% CI: 2.20-32.23; <math>p=0.002</math>) e di mortalità (OR: 5.3, 95% CI: 1.8-15.5; <math>p=0.002</math>), con una minor probabilità di esito clinico favorevole (OR: 0.3; 95% CI: 0.1-0.97; <math>p=0.043</math>)<sup>1</sup></p> <p>È stata condotta successivamente un'analisi più ampia utilizzando i dati del SITS-ISTR che ha individuato 863 pazienti in terapia con eparina a dosaggi di profilassi per la trombosi venosa al momento della trombolisi [2]. L'eparina a dose di profilassi è risultata associata ad un aumentato rischio di emorragia cerebrale sintomatica (OR: 1.41, 95% CI: 1.10-1.80 secondo la definizione ECASS II; OR: 1.29, 95% CI: 1.03-1.62 secondo la definizione NINDS). Tuttavia non sono disponibili dati relativi alla dose di EBPM e all'intervallo intercorso tra l'inizio della trombolisi e l'ultima somministrazione di EBPM.<sup>2</sup></p>
---	--

Un recente studio ha individuato nel registro SITS-ISTR 1411 pazienti in terapia con EBPM a dosaggi di profilassi che hanno ricevuto il trattamento con trombolisi e.v. per ictus ischemico. I pazienti erano più anziani, avevano un ictus più severo e una maggior disabilità pre-ictus, e presentavano più spesso comorbidità concomitanti. Gli OR aggiustati per emorragia cerebrale sintomatica secondo definizione SITS-MOST (1.14, 95% CI 0.54-2.43), ECASS (0.78, 95% CI 0.44-1.36) e NINDS (0.94, 95% CI 0.63-1.40) non erano differenti tra il gruppo di pazienti in terapia con EBPM e quelli non in terapia con EBPM. Tuttavia, il gruppo di pazienti in terapia con EBPM presentava OR aggiustati significativamente più elevati per mortalità a 3 mesi (1.89, 95% CI 1.43-2.50) e dipendenza funzionale (1.35, 95% CI 1.01-1.81). Dopo matching con propensity score per le caratteristiche basali, il tasso di mortalità a 3 mesi rimaneva significativamente più elevato nel gruppo di pazienti in terapia con EBPM (30.7% vs 22.7%, p=0.022).<sup>3</sup>

#### **Bibliografia**

1. Matute MC, Masjuan J, Egado JA, Fuentes B, Simal P, Díaz-Otero F, Reig G, Díez-Tejedor E, Gil-Núñez A, Vivancos J, Alonso de Leciana M. Safety and outcomes following thrombolytic treatment in stroke patients who had received prior treatment with Anticoagulants. *Cerebrovasc Dis* 2012;33(3):231-239.

	<p>2. Mundiyanapurath S, Hees K, Ahmed N, Wahlgren N, Uhlmann L, Kieser M, Ringleb PA, Hacke W, Nagel S. Predictors of symptomatic intracranial haemorrhage in off-label thrombolysis: an analysis of the Safe Implementation of Treatments in Stroke registry. Eur J Neurol. 2018;25(2):340-e11.</p> <p>3. Cooray C, Mazya M, Mikulik R, Jurak L, Brozman M, Ringleb P, Dixit A, Toni D, Ahmed N. Safety and Outcome of Intravenous Thrombolysis in Stroke Patients on Prophylactic Doses of Low Molecular Weight Heparins at Stroke Onset. Stroke. 2019;50(5):1149-1155</p>
<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, la trombolisi con r-TPA e.v. in presenza di concomitante terapia antiaggregante, confrontata con la trombolisi con r-TPA e.v. in assenza di concomitante terapia antiaggregante, peggiora l'esito clinico?</p> <p><b>Raccomandazione 17</b></p> <p><b>Grado Forte a Favore</b></p> <p><b>Evidenza (2++)</b></p> <p><b>Moderata ⊕⊕⊕</b></p>	<p>Una recente meta-analisi di studi di coorte ha focalizzato l'attenzione sul rischio di emorragia cerebrale sintomatica e di mortalità e sull'esito clinico di pazienti sottoposti a trombolisi i.v. con e senza pre-trattamento antiaggregante. In particolare, la meta-analisi è stata condotta includendo 143260 pazienti reclutati in 31 studi, di cui 49353 (34%) in terapia antiaggregante [1]. Tra gli studi inclusi, quattro studi erano stati condotti in Asia, 10 in Europa, 3 negli Stati Uniti e il resto in più Paesi. Dopo aggiustamento per i potenziali fattori di confondimento, il pre-trattamento con antiaggregante non era associato a maggior rischio di emorragia cerebrale sintomatica (OR: 1.06, 95% CI: 0.98-1.15) e mortalità (OR: 1.00, 95% CI: 0.93-1.08) e non influenzava negativamente l'outcome favorevole (mRS 0-2) a 3 mesi (OR: 1.08, 95% CI: 0.98-1.18). Peraltro, dopo aggiustamento per i potenziali fattori di confondimento, il</p>

<p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, la trombolisi con r-TPA e.v. è raccomandata in presenza di concomitante terapia antiaggregante.</p>	<p>rischio di emorragia cerebrale sintomatica dopo trombolisi era più alto nei pazienti asiatici che in quelli europei (OR: 2.12, 95% CI: 1.44-3.10 vs OR: 1.65, 95% CI: 1.21-2.26). In uno studio di sottogruppo del trial ENCHANTED focalizzato sui pazienti in terapia antiaggregante [2], dopo aggiustamento per le caratteristiche basali e per variabili di trattamento durante la prima settimana, non è stata evidenziata alcuna differenza di esito clinico fra i pazienti con e senza pregressa terapia antiaggregante né all'analisi dicotomica della mRS (mRS 2-6 aOR: 1.01, IC 95%: 0.81-1.26, p=0.953; mRS 3-6 aOR: 0.95, IC 95%: 0.75-1.20; p=0.662), né a quella ordinale (mRS shift OR: 1.03, IC 95%: 0.87-1.21, p=0.770). I pazienti trombolisati con qualunque dose di r-TPA ed in pregressa terapia antiaggregante presentavano, rispetto ai pazienti non in terapia antiaggregante, un rischio significativamente maggiore di emorragia intracerebrale sintomatica secondo la definizione ECASS 3 (OR: 1.82; IC 95%: 1.05-3.17; p=0.034) e un trend per un maggior rischio di emorragia intracerebrale sintomatica secondo la definizione SITS-MOST (OR: 1.82; IC 95%: 1.00-3.30, p=0.051), dopo analisi corrette per le più frequenti variabili di confondimento.</p>
<p><b>Sintesi 11</b></p> <p>La sotto-analisi dello studio ENCHANTED non ha dimostrato un miglior rapporto rischio / beneficio della dose ridotta di r-TPA e.v. rispetto alla dose standard in pazienti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi ed in terapia antiaggregante.</p>	<p>I pazienti in terapia antiaggregante trattati con la dose minore di r-TPA e.v. presentavano, rispetto ai pazienti trattati con dose standard, un significativo miglioramento dell'esito clinico (mRS shift OR: 0.76; IC 95%: 0.59-0.98) e un trend per una maggior riduzione di morte e invalidità (mRS 2-6</p>

OR: 0.84, IC 95%: 0.62-1.12  $p = 0.053$ ) e di morte e grave disabilità (mRS 3-6 OR: 0.80; IC 95%: 0.60-1.08;  $p = 0.065$ ); tuttavia, gli ORs riportati provenivano da analisi non aggiustate e gli ORs corretti per le potenziali variabili di confondimento non sono stati riportati. Invece, non è stata riportata nessuna riduzione significativa della sICH secondo le varie definizioni (SITS-MOST OR: 0.38, IC 95%: 0.14-1.02; NINDS OR: 0.63, IC 95%: 0.37-1.06; ECASS 2 OR: 0.49, IC 95%: 0.25-0.95; ECASS 3 OR: 0.47, IC 95%: 0.20-1.14; IST 3 OR: 0.67, IC 95: 0.31-1.45).

Infine, non è stata eseguita nessuna analisi di sottogruppo distinguendo la singola antiaggregazione dalla doppia antiaggregazione.

### **Bibliografia**

1. Sun C, Song B, Jiang C, Zou JJ. Effect of antiplatelet pretreatment on safety and efficacy outcomes in acute ischemic stroke patients after intravenous thrombolysis: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Neurother.* 2019 Apr;19(4):349-358
2. Robinson TG, Wang X, Arima H, Bath PM, Billot L, Broderick JP, Demchuk AM, Donnan GA, Kim JS, Lavados PM, Lee TH, Lindley RI, Martins SCO, Olavarria VV, Pandian JD, Parsons MW, Pontes-Neto OM, Ricci S, Sato S, Sharma VK, Nguyen TH, Wang JG, Woodward M, Chalmers J, Anderson CS; ENCHANTED Investigators. Low- Versus Standard-Dose Alteplase in Patients on Prior



	<p>Antiplatelet Therapy: The ENCHANTED Trial (Enhanced Control of Hypertension and Thrombolysis Stroke Study). Stroke. 2017;48(7):1877-1883.</p>
<p><b>Sintesi 12</b></p> <p>La letteratura disponibile evidenzia che, pur essendo un fattore associato ad un più elevato rischio di sanguinamento intra-cranico, la doppia terapia antiaggregante non è motivo di esclusione dal trattamento con r-tPA e.v. in pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi. La sotto-analisi dello studio ENCHANTED non è in grado di dimostrare un miglior rapporto rischio/ beneficio della dose ridotta di r-TPA e.v. rispetto alla dose standard in pazienti in doppia terapia antiaggregante.</p>	<p>Un'analisi per agenti antiplastrinici condotta in una recente meta-analisi su pazienti sottoposti a trombolisi i.v. con e senza pre-trattamento antiaggregante, ha evidenziato un maggior rischio di emorragia cerebrale sintomatica nei pazienti in doppia terapia antiaggregante con aspirina e clopidogrel (OR: 1.53, 95% CI: 1.20-1.87) [1].</p> <p>Tuttavia, due studi recenti hanno mostrato che i tassi di emorragia cerebrale sintomatica, mortalità ed esito clinico favorevole dopo trombolisi e.v. nei pazienti in doppia terapia antiaggregante erano paragonabili a quelli dei pazienti che non assumevano una terapia antiplastrinica [2,3].</p> <p>In particolare, il primo studio ha comparato due gruppi di 1043 pazienti in doppia terapia antiaggregante e senza terapia antiaggregante, bilanciati per tutte le caratteristiche basali disponibili mediante propensity score, evidenziando che i tassi di emorragia cerebrale sintomatica, (2.9% vs 1.5% secondo la definizione SITS-MOST, 5.2% vs 4.4% secondo la definizione ECASS II, 7.7% vs 6.6% secondo la definizione NINDS), mortalità (17.9% vs 16.6%), esito clinico favorevole (mRS 0-2) (45.6% vs 46.0%) e indipendenza funzionale (mRS 0-1) (59.2% vs 60.7%) a 3 mesi dopo trombolisi erano paragonabili nei due gruppi [2].</p>

Il secondo studio condotto su 790 pazienti ha riportato che il pre-trattamento con doppia terapia antiaggregante era associato con una maggior probabilità di emorragia cerebrale asintomatica (OR: 3.53, 95% CI: 1.47-8.47; p=0.005), ma anche con una probabilità più elevata di esito clinico favorevole (mRS 0-2) a 3 mesi (OR: 2.41, 95% CI: 1.06-5.46; p=0.035) [3].

Nonostante la doppia terapia antiaggregante non sia riportata come controindicazione nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'associazione di ASA e Clopidogrel rappresenta un predittore di sICH nei pazienti sottoposti a trombolisi [4]. Tuttavia le analisi dell'ENCHANTED non sono in grado di fornire informazioni sulla relazione fra tipo, dose, combinazione dell'antiaggregante ed eventi avversi [5].

#### **Bibliografia**

1. Sun C, Song B, Jiang C, Zou JJ. Effect of antiplatelet pretreatment on safety and efficacy outcomes in acute ischemic stroke patients after intravenous thrombolysis: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Neurother.* 2019 Feb 26. doi: 10.1080/14737175.2019.1587295.
2. Tsivgoulis G, Katsanos AH, Mavridis D, Gdovinova Z, Karliński M, Macleod MJ, Strbian D, Ahmed N. Intravenous Thrombolysis for Ischemic Stroke Patients on Dual Antiplatelets. *Ann Neurol.* 2018;84(1):89-97.

	<p>3. Tsivgoulis G, Goyal N, Kerro A, Katsanos AH, Krishnan R, Malhotra K, Pandhi A, Duden P, Deep A, Shahripour RB, Bryndziar T, Nearing K, Chulpayev B, Chang J, Zand R, Alexandrov AW, Alexandrov AV. Dual antiplatelet therapy pretreatment in IV thrombolysis for acute ischemic stroke. <i>Neurology</i>. 2018;91(11):e1067-e1076.</p> <p>4. Cappellari M, Turcato G, Forlivesi S, Zivelonghi C, Bovi P, Bonetti B, Toni D. STARTING-SICH Nomogram to Predict Symptomatic Intracerebral Hemorrhage After Intravenous Thrombolysis for Stroke. <i>Stroke</i>. 2018;49:397-404.</p> <p>5. Robinson TG, Wang X, Arima H, Bath PM, Billot L, Broderick JP, Demchuk AM, Donnan GA, Kim JS, Lavados PM, Lee TH, Lindley RI, Martins SCO, Olavarria VV, Pandian JD, Parsons MW, Pontes-Neto OM, Ricci S, Sato S, Sharma VK, Nguyen TH, Wang JG, Woodward M, Chalmers J, Anderson CS; ENCHANTED Investigators. Low- Versus Standard-Dose Alteplase in Patients on Prior Antiplatelet Therapy: The ENCHANTED Trial (Enhanced Control of Hypertension and Thrombolysis Stroke Study). <i>Stroke</i>. 2017;48(7):1877-1883.</p>
<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, la trombolisi con r-TPA e.v. in presenza di concomitante neoplasia cerebrale benigna ed extra-assiale, confrontata con la trombolisi con</p>	<p>Non sono disponibili dati da trial randomizzati controllati.</p> <p>Il più grande database di pazienti ospedalizzati negli Stati Uniti (Nationwide Inpatient Sample) ha incluso 416 pazienti con tumore cerebrale (297 benigni e 119 maligni) trattati con trombolisi e.v. per ictus ischemico [1]. Lo studio non ha identificato differenze in termini di rischio di mortalità</p>

<p>r-TPA e.v. in assenza di concomitante neoplasia cerebrale benigna ed extra-assiale, peggiora l'esito clinico?</p> <p><b>Raccomandazione 18</b></p> <p><b>Grado GPP</b></p> <p><b>Evidenza (4)</b></p> <p><b>Molto bassa ⊕</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi e concomitante neoplasia cerebrale benigna ed extra-assiale, il Gruppo di lavoro suggerisce il trattamento con r-TPA e.v.</p> <p><b>Sintesi 13</b></p> <p>I dati di letteratura indicano che il trattamento con r-TPA e.v in pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi e concomitante tumore cerebrale maligno ed intra-assiale è fattibile, ma che vanno tenuti in considerazione fattori rilevanti, tra cui l'aspettativa di vita legata al tumore, il grado di autonomia prima dell'ictus, la prognosi in assenza del trattamento, il sostegno sociale e le preferenze dei pazienti e delle famiglie</p>	<p>intra-ospedaliera (aOR: 0.98, 95% CI: 0.77-1.26, p=0.918), ed emorragia cerebrale (aOR: 0.94, 95% CI: 0.62-1.44, p=0.801) dopo trombolisi e.v. tra pazienti con tumore cerebrale e pazienti senza tumore cerebrale (n=123667). Tuttavia, il tumore maligno rispetto all'assenza di tumore era predittore indipendente di mortalità intra-ospedaliera (ORa: 2.51, IC 95%: 1.66-3.79; p&lt;0.001) ed emorragia cerebrale (OR: 2.33; CI 95%: 1.49-3.65; p&lt;0.001); mentre il tumore intra-parenchimale rispetto al tumore extra-parenchimale era predittore indipendente di mortalità intra-ospedaliera (ORa: 2.51, IC 95%: 1.20-5.23; p=0.014), ma non di emorragia cerebrale (OR: 2.07; CI 95%: 0.69-3.19; p=NS).</p> <p>Una serie di 19 pazienti con meningioma e 2 pazienti con glioblastoma trattati con trombolisi e.v. sono stati confrontati con 34 pazienti senza tumore trattati con trombolisi e.v. [2]. Un'emorragia cerebrale sintomatica è stata riscontrata in un paziente (50%) con tumore maligno e in 5 (14.7%) pazienti senza tumore. Una serie di 13 pazienti con meningioma, non hanno riportato alcun caso di emorragia cerebrale sintomatica dopo trombolisi e.v per ictus ischemico [3].</p> <p>Una revisione della letteratura ha individuato 12 casi con differenti tumori cerebrali trattati con la sola trombolisi e.v. [4]; un paziente con glioblastoma ha sviluppato un'emorragia cerebrale asintomatica dopo trombolisi.</p>
--	--

Isolati casi nel contesto di diverse casistiche relative alla trombolisi e.v. hanno suggerito la sicurezza della terapia trombolitica anche in presenza di altri tumori cerebrali benigni (neurinoma dell'acustico, colesteatoma, tumore paranasale) [5,6].

Per quanto riguarda il glioblastoma multiforme, sono riportati pochissimi casi di pazienti trattati con trombolisi e.v. [7,8]; un paziente ha presentato un'emorragia intratumorale dopo 20 giorni dalla somministrazione della trombolisi.

#### **Bibliografia**

1. Murthy SB, Moradiya Y, Shah S, Shastri A, Bershad EM, Suarez JI. In-hospital outcomes of thrombolysis for acute ischemic stroke in patients with primary brain tumors. *J Clin Neurosci.* 2015;22(3):474-8.
2. Schwarzbach CJ, Ebert A, Hennerici MG, Neumaier-Probst E, Platten M, Fatar M. Off-label use of IV t-PA in patients with intracranial neoplasm and cavernoma. *Ther Adv Neurol Disord.* 2018;11:1756285617753423.
3. Singh K, Mowla A, Mehla S, Ahmed MK, Shirani P, Zimmer WE, Sawyer RN, Kamal H, Crumlish A, Ching M. Safety of intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in patients with preexisting intracranial neoplasms: a case series. *Int J Stroke.* 2015;10(3):E29-30.

	<p>4. Etgen T, Steinich I, Gsottschneider L. Thrombolysis for ischemic stroke in patients with brain tumors. <i>J Stroke Cerebrovasc Dis.</i> 2014;23(2):361-6.</p> <p>5. Guillan M, Alonso-Canovas A, Garcia-Caldentey J, Sanchez-Gonzalez V, Hernandez-Medrano I, Defelipe-Mimbrera A, Matute MC, Alonso- Arias MA, Alonso de Leciñana M, Masjuan J. Off-label intravenous thrombolysis in acute stroke. <i>Eur J Neurol.</i> 2012;19(3):390-394.</p> <p>6. Neil W, Ovbiagele B. Intravenous thrombolysis in ischemic stroke patients with intracranial neoplasms: two cases and a literature review. <i>Case Rep Med.</i> 2011;2011:503758.</p> <p>7. Garcia AM, Egido JA, Garcia ME, Simal P. Thrombolysis for ischaemic stroke and glioblastoma multiforme: a case report. <i>BMJ Case Rep.</i> 2009;2009. pii: bcr06.2008.0268.</p> <p>8. Grimm SA, DeAngelis LM. Intratumoral hemorrhage after thrombolysis in a patient with glioblastoma multiforme. <i>Neurology.</i> 2007;69(9):936.</p>
<p><b>Sintesi 14</b></p> <p>Non sono disponibili dati sufficienti per valutare la sicurezza e l'efficacia del trattamento con r-TPA e.v. in pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi sottoposti ad intervento neurochirurgico cranico o midollare negli ultimi 3 mesi.</p>	<p>I pazienti sottoposti ad intervento neurochirurgico cranico o midollare negli ultimi 3 mesi sono stati esclusi dai trial. Analogamente ai pazienti sottoposti ad intervento chirurgico in sede diversa da quella cranica e midollare, il tipo dell'intervento e l'intervallo temporale intercorso tra l'intervento e l'esordio dell'ictus dovrebbero essere considerati prima di effettuare la trombolisi e.v. Sebbene la letteratura non offra prove definitive per sostenere una</p>

	raccomandazione, la soglia di prudenza dovrebbe essere ancora più alta in pazienti neurochirurgici rispetto agli altri pazienti chirurgici.
<p><b>Sintesi 15</b></p> <p>Non sono disponibili dati sufficienti per valutare la sicurezza e l'efficacia del trattamento con r-TPA e.v. in pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi e trauma cranico grave negli ultimi 3 mesi.</p>	<p>I pazienti con un trauma cranico negli ultimi 3 mesi sono stati esclusi dai trial. I dati disponibili sull'uso della trombolisi e.v. dopo trauma cranico grave sono estremamente limitati [1-3]. Oltre al potenziale rischio di sanguinamento di eventuali focolai contusivi post-traumatici è da considerare anche l'eventualità di un infarto post-traumatico, definito come un ictus ischemico in un territorio arterioso, che si può verificare nel 2-10% dei pazienti dopo trauma cranico grave [4,5]. I meccanismi di questi infarti sono secondari all'effetto massa legato all'edema cerebrale post-traumatico con compressione delle arterie intracraniche.</p> <p><b>Bibliografia</b></p> <p>1. Breuer L, Blinzler C, Huttner HB, Kiphuth IC, Schwab S, Köhrmann M. Off-label thrombolysis for acute ischemic stroke: rate, clinical outcome and safety are influenced by the definition of "minor stroke." <i>Cerebrovasc Dis.</i> 2011;32(2):177-185.</p> <p>2. Guillan M, Alonso-Canovas A, Garcia-Caldentey J, Sanchez-Gonzalez V, Hernandez-Medrano I, Defelipe-Mimbrera A, Matute MC, Alonso-Arias MA, Alonso de Lecinana M, Masjuan J. Off-label intravenous thrombolysis in acute stroke. <i>Eur J Neurol.</i> 2012;19(3):390-394.</p>

	<p>3. Aleu A, Mellado P, Lichy C, Kohrmann M, Schellinger PD. Hemorrhagic complications after off-label thrombolysis for ischemic stroke. Stroke.2007;38(2):417-422.</p> <p>4. Ham HY, Lee JK, Jang JW, Seo BR, Kim JH, Choi JW. Post-traumatic cerebral infarction: outcome after decompressive hemicraniectomy for the treatment of traumatic brain injury. J Korean Neurosurg Soc. 2011;50(4):370-376.</p> <p>5. Tawil I, Stein DM, Mirvis SE, Scalea TM. Posttraumatic cerebral infarction: incidence, outcome, and risk factors. J Trauma. 2008;64(4):849-853.</p>
<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, la trombolisi con r-TPA e.v. in presenza di concomitante aneurisma intracranico non rotto noto o incidentale di piccole o medie dimensioni (diametro &lt; 15 mm), confrontata con la trombolisi con r-TPA e.v. in assenza di concomitante aneurisma intracranico, peggiora l'esito clinico?</p> <p><b>Raccomandazione 19</b></p> <p><b>Grado GPP</b></p> <p><b>Evidenza (4)</b></p>	<p>Non sono disponibili dati da trial randomizzati controllati e i dati sulla sicurezza della trombolisi e.v. in pazienti con aneurisma intracranico non rotto derivano da serie di casi clinici.</p> <p>La più grande serie di casi comprendeva 42 soggetti, arruolati prospetticamente in uno studio multicentrico, portatori complessivamente di 48 aneurismi intracranici di 2-15 mm di diametro [1]. Il tasso di emorragia cerebrale sintomatica era del 2.4% (95% CI: 0-12.6); il singolo caso di emorragia cerebrale sintomatica riportata nello studio non era causato da una rottura aneurismatica. Gli stessi autori hanno condotto una meta-analisi includendo 5 serie di casi: il rischio di emorragia cerebrale non differiva tra 97 pazienti con aneurisma e 916 pazienti senza aneurisma (risk ratio: 1.60, 95% CI: 0.54-4.77; p=0.40). Peraltro nei pazienti con</p>



<p><b>Molto bassa ⊕</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi e concomitante aneurisma intracranico non rotto noto o incidentale di piccole o medie dimensioni (diametro &lt; 15 mm) il Gruppo di lavoro suggerisce il trattamento con r-TPA e.v..</p>	<p>aneurismi, l'emorragia secondaria a trombolisi non è mai stata conseguenza della rottura di un aneurisma [1].</p> <p>Una successiva serie non ha riportato nessun caso di emorragia cerebrale sintomatica dopo trombolisi ev in 23 pazienti con aneurisma non rotto di 2-10 mm di diametro [2]. Un'altra serie ha riportato 2 emorragie cerebrali in 11 pazienti con aneurisma non rotto trattati con trombolisi, ma non sintomatiche e non legate alla presenza dell'aneurisma [3].</p> <p>Va comunque ricordato che In letteratura vanno segnalati tre casi clinici di pazienti che sono andati incontro a rottura di aneurismi in corso di trombolisi [4,5,6].</p> <p>Non sono invece disponibili casi di pazienti sottoposti a trombolisi in presenza di aneurisma intracranico di grosse dimensioni (&gt;15 mm).</p> <p><b>Bibliografia</b></p> <p>1. Goyal N, Tsivgoulis G, Zand R, Sharma VK, Barlinn K, Male S, Katsanos AH, Bodechtel U, Iftikhar S, Arthur A, Eljovich L, Alexandrov AW, Alexandrov AV. Systemic thrombolysis in acute ischemic stroke patients with unruptured intracranial aneurysms. <i>Neurology</i>. 2015;85(17):1452-8.</p> <p>2. Mowla A, Singh K, Mehla S, Ahmed MK, Shirani P, Kamal H, Krishna C, Sawyer RN Jr, Ching M, Siddiqui AH, Levy EI, Snyder KV, Crumlish A, Hopkins LN. Is acute reperfusion therapy safe in acute ischemic stroke patients</p>
---	--

who harbor unruptured intracranial aneurysm? *Int J Stroke*. 2015;10 Suppl A100:113-8.

3. Chiu WT, Hong CT, Chi NF, Hu CJ, Hu HH, Chan L. The risk of intravenous thrombolysis-induced intracranial hemorrhage in Taiwanese patients with unruptured intracranial aneurysm. *PLoS One*. 2017;12(6):e0180021.

4. Rammos SK, Neils DM, Fraser K, Klopfenstein JD. Anterior communicating artery aneurysm rupture after intravenous thrombolysis for acute middle cerebral artery thromboembolism: case report. *Neurosurgery* 2012;70:e1603-e1607.

5. Zaldivar-Jolissaint JF, Messerer M, Bervini D, Mosimann PJ, Levivier M, Daniel RT. Rupture of a concealed aneurysm after intravenous thrombolysis of a thrombus in the parent middle cerebral artery. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015;24:e63-e65.

6. Haji F, van Adel B, Avery M, Megyesi J, Young GB. Intracranial aneurysm rupture following intravenous thrombolysis for stroke. *Can J Neurol Sci* 2014;41:95-98.

<p><b>Sintesi 16</b></p> <p>La letteratura disponibile evidenzia che il trattamento con r-TPA e.v. in pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi e concomitante angioma cavernoso noto o incidentale non sembra aumentare il rischio di emorragia cerebrale sintomatica.</p>	<p>I dati sulla sicurezza della trombolisi e.v. sono molto limitati in pazienti con malformazioni vascolari intracraniche note o incidentali.</p> <p>Due serie di casi includevano rispettivamente 9 e 13 soggetti con angiomi cavernosi [1,2]; complessivamente un solo paziente presentava un'emorragia cerebrale sintomatica dopo trombolisi e.v.</p> <p>In letteratura sono riportati isolati casi di pazienti con ictus ischemico sottoposti a trombolisi in presenza di malformazioni artero-venose, fistole durali o telangiectasie capillari [3-5].</p>
<p><b>Sintesi 17</b></p> <p>Non sono disponibili dati sufficienti per valutare la sicurezza e l'efficacia del trattamento con r-TPA e.v. in pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi e concomitante malformazione artero-venosa, fistola durale o telangiectasia capillare.</p>	<p><b>Bibliografia</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Erdur H, Scheitz JF, Tütüncü S, Fiebach JB, Endres M, Werring DJ, Nolte CH. Safety of thrombolysis in patients with acute ischemic stroke and cerebral cavernous malformations. <i>Stroke</i>. 2014;45(6):1846-8.</li> <li>2. Schwarzbach CJ, Ebert A, Hennerici MG, Neumaier-Probst E, Platten M, Fatar M. Off-label use of IV t-PA in patients with intracranial neoplasm and cavernoma. <i>Ther Adv Neurol Disord</i>. 2018 Feb 5;11:1756285617753423.</li> <li>3. Sumner CJ, Golden JA, Hemphill JC 3rd. Should thrombolysis be contraindicated in patients with cerebral arteriovenous malformations? <i>Crit Care Med</i>. 2002;30:2359-62.</li> <li>4. Katz BS, Flemming KD. Successful IV thrombolysis followed by mechanical thrombectomy in a patient with</li> </ol>

	<p>cerebral ischemia and a dural AV fistula. Am J Emerg Med 2013;31:637.</p> <p>5. Kane I, Pitt Ford A, Lawton K, Poitelea M, Gainsborough N. Ischaemic stroke in a 21-year-old with hereditary haemorrhagic telangiectasia. Pract Neurol. 2016;16(5):381-4</p>
<p><b>Sintesi 18</b></p> <p>Piccole serie cliniche di pazienti adulti con storia di pregressa emorragia cerebrale e con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi trattato con r-TPA e.v., non riportano un incremento del rischio di emorragia cerebrale sintomatica o di peggior esito clinico rispetto a pazienti trombolisati e senza pregressa emorragia cerebrale.</p>	<p>Poche sono le serie di pazienti con storia di emorragia cerebrale o subaracnoidea sottoposti a trombolisi e.v. per ictus ischemico.</p> <p>Meretoja et al. non hanno riportato complicanze emorragiche dopo trombolisi in un paziente con storia di emorragia cerebrale e due pazienti con storia di emorragia subaracnoidea [1].</p> <p>Lee et al. hanno individuato 73 pazienti con pregressa emorragia cerebrale (definita sulla base dell'anamnesi in 9 soggetti, sulla base della RMN in 61, sulla base dell'anamnesi e della RMN in 3) su 1495 pazienti trattati con trombolisi [2]. L'analisi multivariata ha mostrato che la precedente emorragia cerebrale non aumentava significativamente i tassi di emorragia cerebrale sintomatica (OR: 1.08, 95% CI: 0.39-2.96) e mortalità (OR: 1.40, 95%</p>

CI: 0.70-2.81) e non modificava il tasso di esito favorevole (mRS score 0-2, OR: 0.85, 95% CI: 0.58-1.51).

Uno studio ha valutato retrospettivamente le immagini delle RMN eseguite entro 24 ore dopo la trombolisi in 640 pazienti ed ha individuato, sulla base delle sequenze GRE-T2, 27 pazienti con pregressa emorragia cerebrale intraparenchimale (11 macrosanguinamenti e 16 microsanguinamenti) [3]. Solo un paziente (3.7%) con pregressa emorragia cerebrale ha sviluppato un'emorragia cerebrale sintomatica dopo trombolisi rispetto a 25 (4.1%) pazienti senza pregressa emorragia cerebrale.

Un altro studio non ha riportato complicanze emorragiche dopo trombolisi in 7 pazienti con storia di emorragia cerebrale [4].

Un ultimo studio ha individuato 12 pazienti con storia di emorragia cerebrale su 805 pazienti trattati con trombolisi e 64 pazienti con storia di emorragia cerebrale su 889 pazienti non trattati con trombolisi [5]. Il tasso di emorragia cerebrale sintomatica dopo trombolisi e.v. risultava significativamente più elevato in pazienti con storia di emorragia cerebrale rispetto ai pazienti senza storia di emorragia cerebrale (8.3% vs 4.3%,  $p=0.039$ ), mentre i tassi di mortalità (8.3% vs 6.5%,  $p=0.946$ ) e il punteggio mRS (41.7% vs 43.6%,  $p=0.530$ ) a 90 giorni non differivano tra i due gruppi. Tra i pazienti con storia di emorragia cerebrale, il punteggio mRS a 90 giorni era significativamente a vantaggio dei pazienti trattati con trombolisi rispetto ai

pazienti non trattati (41.7% vs 23.4%,  $p=0.029$ ), mentre i tassi di emorragia cerebrale sintomatica (8.3% vs 4.6%,  $p=0.610$ ) e mortalità (8.3% vs 9.4%,  $p=0.227$ ) non differivano tra i due gruppi.

### **Bibliografia**

1. Meretoja A, Putaala J, Tatlisumak T, Atula S, Artto V, Curtze S, Häppölä O, Lindsberg PJ, Mustanoja S, Piironen K, Pitkäniemi J, Rantanen K, Sairanen T, Salonen O, Silvennoinen H, Soenne L, Strbian D, Tiainen M, Kaste M. Off-label thrombolysis is not associated with poor outcome in patients with stroke. *Stroke* 2010;41(7):1450-8.
2. Lee SH, Kim BJ, Han MK, Park TH, Lee KB, Lee BC, Yu KH, Oh MS, Cha JK, Kim DH, Nah HW, Lee J, Lee SJ, Ko Y, Kim JG, Park JM, Kang K, Cho YJ, Hong KS, Choi JC, Kim JT, Choi K, Kim DE, Ryu WS, Kim WJ, Shin DI, Yeo M, Lee J, Lee JS, Gorelick PB, Bae HJ. Should we exclude acute stroke patients with previous intracerebral hemorrhage from receiving intravenous thrombolysis? *Int J Stroke*. 2016;11(7):783-90.
3. AbdelRazek MA, Mowla A, Hojnacki D, Zimmer W, Elsadek R, Abdelhamid N, Elsadek L, Farooq S, Kamal H, Crumlish A, Shirani P, Ching M, Sawyer R. Prior Asymptomatic Parenchymal Hemorrhage Does Not Increase the Risk for Intracranial Hemorrhage after Intravenous Thrombolysis. *Cerebrovasc Dis*. 2015;40(5-6):201-4.

	<p>4. Zand R, Tsivgoulis G, Sadighi A, Singh M, McCormack M, Shahjouei S, Goyal N, Noorbakhsh-Sabet N, Alexandrov AW, Alexandrov AV. Safety of Intravenous Thrombolysis in Chronic Intracranial Hemorrhage: A Five-Year Multicenter Study. <i>J Stroke Cerebrovasc Dis.</i> 2018;27(3):620-624.</p> <p>5. Zhao GJ, Wang ZR, Lin FZ, Cui YS, Xu SL. The safety and efficacy of tPA intravenous thrombolysis for treating acute ischemic stroke patients with a history of cerebral hemorrhage. <i>Braz J Med Biol Res.</i> 2019;52(2):e7739.</p>
<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, la trombolisi con r-TPA e.v. in presenza di storia di emorragia cerebrale da probabile o possibile angiopatia amiloide cerebrale, confrontata con la trombolisi con r-TPA e.v. in assenza di storia di emorragia cerebrale da probabile o possibile angiopatia amiloide cerebrale, peggiora l'esito clinico?</p> <p><b>Raccomandazione 20</b></p> <p><b>Grado GPP</b></p> <p><b>Evidenza (4)</b></p> <p><b>Molto bassa ⊕</b></p>	<p>Non sono disponibili dati da trial randomizzati controllati.</p> <p>Il riscontro di microsanguinamenti cerebrali (MSC) è certamente prevalente in pazienti con pregressa emorragia cerebrale e soprattutto in pazienti con emorragia cerebrale ricorrente, ma può essere variabilmente presente anche in altre condizioni (età &gt;80 anni, mild cognitive impairment, malattia di Alzheimer, insufficienza renale cronica, o pregresso trauma cranico) che non necessariamente sono associate a più elevato rischio di emorragia cerebrale [1].</p> <p>Inoltre, la capacità di individuazione dei MSC varia in base alle sequenze di RMN (la SWI è superiore rispetto alla T2-GRE) e aumenta all'aumentare del campo magnetico e della risoluzione spaziale [2]. Il riscontro di un elevato carico di MSC rappresenta comunque una condizione rara. Pertanto, la ricerca di MSC alla RMN (sequenze GRE o SWI) basale non è giustificabile prima della trombolisi in pazienti senza storia di emorragia cerebrale.</p>

<p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi e storia di emorragia cerebrale da possibile o probabile angiopatia amiloide cerebrale, il Gruppo di lavoro suggerisce di escludere il trattamento con r-TPA e.v.</p> <p><b>Sintesi 19</b></p> <p>La letteratura mostra che la presenza e il carico di microsanguinamenti cerebrali (MSC) alla RM basale sono correlati con un aumentato rischio di emorragia cerebrale parenchimale dopo trattamento con r-TPA e.v. in pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi. Tuttavia, il riscontro di MSC è prevalente in pazienti con pregressa emorragia cerebrale in particolare se ricorrente, ma può essere variabilmente presente anche in altre condizioni (età &gt;80 anni, deficit cognitivo lieve, malattia di Alzheimer, insufficienza renale cronica, pregresso trauma cranico) non necessariamente associate ad un più elevato rischio di emorragia cerebrale. Inoltre, la capacità di individuazione dei MSC dipende dal diverso potere di alcuni parametri di RM. Il riscontro di un elevato carico di MSC</p>	<p>Risulta indicata invece la ricerca di MSC e altri marcatori di RMN, come la siderosi superficiale corticale nelle sequenze GRE o SWI, in pazienti di età superiore ai 55 anni con pregressa emorragia cerebrale spontanea in sede atipica (lobare o cerebellare) e soprattutto in pazienti con emorragie cerebrali ricorrenti, in relazione alla forte associazione di questi marcatori radiologici con l'angiopatia amiloide cerebrale (come suggerito anche dai criteri diagnostici di Boston modificati) [3].</p> <p>Nonostante non siano disponibili RCT per valutare la sicurezza ed efficacia della trombolisi e.v. sulla base dell'identificazione dei MSC alla RMN basale, recenti meta-analisi hanno mostrato che la presenza e soprattutto il carico di MSC alla RMN basale aumentano il rischio di emorragia cerebrale dopo trombolisi e.v [4-8].</p> <p>In particolare, una meta-analisi condotta su 11 studi per un totale di 2702 pazienti ha confermato che la prevalenza cumulativa di MSC al basale era del 24% [6]. La presenza di MSC non era significativamente associata ad un rischio più elevato di emorragia cerebrale sintomatica (OR: 1.74, 95% CI: 0.91-3.33; <math>I^2 = 44.5\%</math>). Tuttavia, la presenza di MSC era associata a maggiore rischio di ematoma parenchimale (OR: 2.14, 95% CI: 1.34-3.42; <math>I^2 = 11.0\%</math>), qualsiasi tipo di ICH (OR: 1.42, 95% CI: 1.04-1.95; <math>I^2 = 0.0\%</math>) e esito clinico sfavorevole (mRS 3-6) a 3 mesi (OR: 1.58, 95% CI: 1.08-2.31; <math>I^2 = 54.2\%</math>). Un'altra meta-analisi</p>
--	--



<p>rappresenta comunque una condizione rara. Pertanto, la letteratura indica che la ricerca di MSC alla RM basale prima del trattamento con r-TPA e.v. non è ragionevole in pazienti senza storia di emorragia cerebrale, mentre è ragionevole in pazienti con pregressa emorragia cerebrale suggestiva di angiopatia amiloide cerebrale, per formulare l'eventuale diagnosi di possibilità o probabilità di malattia, in relazione alla tendenza di questa a sviluppare spontaneamente emorragie cerebrali ricorrenti.</p>	<p>condotta su 9 studi con un totale di 2479 pazienti trattati con trombolisi, ha mostrato che il rischio di emorragia cerebrale sintomatica era più alto nei pazienti con MSC al basale rispetto ai pazienti senza MSC (RR: 2.36, 95% CI: 1.21-4.61; p=0.01) [5]. Un rischio più elevato per emorragia cerebrale sintomatica è stato rilevato in pazienti con elevato carico di MSC (&gt; 10) rispetto ai pazienti con un carico di 0-10 MSC (RR: 12.10, 95% CI: 4.36-33.57; p&lt;0.001) o un carico di 1-10 MSC (RR: 7.01, 95% CI: 3.20-15.38; p&lt;0.001).</p> <p>Uno studio recente ha riportato che la comparsa di nuovi MSC in sede remota dopo trombolisi era presente in 16 su 396 (4.0%) pazienti e la distribuzione era strettamente lobare (81%), pattern tipicamente associato all'angiopatia amiloide cerebrale [9]. La pre-esistenza di MSC con distribuzione strettamente lobare era significativamente associata alla comparsa di nuovi MSC dopo trombolisi (p=0.014). Gli stessi autori hanno condotto una meta-analisi su 741 pazienti che ha mostrato che la frequenza cumulativa di nuovi MSC dopo trombolisi era del 4.4%. Un carico di MSC pre-esistenti più elevato era associato con la comparsa di nuovi MSC (OR: 3.6, 95% CI: 1.3-10.3) e la comparsa di nuovi MSC era associata ad un aumentato rischio di emorragia parenchimale in sede remota (OR: 28.8, 95% CI: 8.6-96.4).</p> <p>Un recente studio condotto su 2482 pazienti trattati con trombolisi ha riportato la comparsa di un ematoma</p>
---	---

parenchimale in sede remota in 63 (2.5%) pazienti, di cui il 74% in sede lobare, e un ematoma parenchimale nell'area infartuata in 168 (6.8%) [10]. La presenza di grave sofferenza della sostanza bianca cerebrale (marcatore radiologico della malattia dei piccoli vasi) era associata con la comparsa di un ematoma parenchimale in sede remota (OR: 6.79, 95% CI: 2.57-17.94), ma non con la comparsa di un ematoma parenchimale nell'area infartuata (OR: 1.45, 95% CI: 0.83-2.53).

Per quanto riguarda la siderosi superficiale corticale, uno studio condotto su 298 pazienti trattati con trombolisi e.v. ha individuato 3 pazienti con questo reperto radiologico, uno dei quali ha sviluppato un'emorragia cerebrale asintomatica [12].

### **Bibliografia**

1. Charidimou A, Werring DJ. Cerebral microbleeds: detection, mechanisms and clinical challenges. *Future Neurol.* 2011;6(5):587-611.
2. Greenberg SM, Vernooij MW, Cordonnier C, Viswanathan A, Al-Shahi Salman R, Warach S, Launer LJ, Van Buchem MA, Breteler MM; Microbleed Study Group. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation. *Lancet Neurol.* 2009;8(2):165-74.
3. Linn J, Halpin A, Demaerel P, Ruhland J, Giese AD, Dichgans M, van Buchem MA, Bruckmann H, Greenberg SM. Prevalence of superficial siderosis in patients with

cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 2010;74(17):1346-1350.

4. Charidimou A, Shoamanesh A; International META-MICROBLEEDS Initiative. Clinical relevance of microbleeds in acute stroke thrombolysis: comprehensive meta-analysis. *Neurology*. 2016;87(15):1534-1541.

5. Tsivgoulis G, Zand R, Katsanos AH, Turc G, Nolte CH, Jung S, Cordonnier C, Fiebach JB, Scheitz JF, Klinger-Gratz PP, Oppenheim C, Goyal N, Safouris A, Mattle HP, Alexandrov AW, Schellinger PD, Alexandrov AV. Risk of symptomatic intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis in patients with acute ischemic stroke and high cerebral microbleed burden: a meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2016;73(6):675-683.

6. Wang S, Lv Y, Zheng X, Qiu J, Chen HS. The impact of cerebral microbleeds on intracerebral hemorrhage and poor functional outcome of acute ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2017;264(7):1309-1319.

7. Charidimou A, Turc G, Oppenheim C, Yan S, Scheitz JF, Erdur H, Klinger-Gratz PP, El-Koussy M, Takahashi W, Moriya Y, Wilson D, Kidwell CS, Saver JL, Sallem A, Moulin S, Edjlali-Goujon M, Thijs V, Fox Z, Shoamanesh A, Albers GW, Mattle HP, Benavente OR, Jäger HR, Ambler G, Aoki J, Baron JC, Kimura K, Kakuda W, Takizawa S, Jung S, Nolte CH, Lou M, Cordonnier C, Werring DJ. Microbleeds, Cerebral Hemorrhage, and

	<p>Functional Outcome After Stroke Thrombolysis. <i>Stroke</i>. 2017;48(8):2084-2090.</p> <p>8. Yan J, Qiu J, Wu X, Ge Y, Wang J, Wang Y. Pretreatment cerebral microbleeds and symptomatic intracerebral hemorrhage post-thrombolysis: a systematic review and meta-analysis. <i>J Neurol</i>. 2018 Dec 12.</p> <p>9. Braemswig TB, Villringer K, Turc G, Erdur H, Fiebach JB, Audebert HJ, Endres M, Nolte CH, Scheitz JF. Predictors of new remote cerebral microbleeds after IV thrombolysis for ischemic stroke. <i>Neurology</i>. 2019;92(7):e630-e638.</p> <p>10. Curtze S, Putaala J, Sibolt G, Melkas S, Mustanoja S, Haapaniemi E, Sairanen T, Tiainen M, Tatlisumak T, Strbian D. Cerebral white matter lesions and post-thrombolytic remote parenchymal hemorrhage. <i>Ann Neurol</i>. 2016;80(4):593-9.</p> <p>11. Gattringer T, Eppinger S, Beitzke M, Wuensch G, Niederkorn K, Deutschmann H, Fazekas F, Enzinger C. Cortical Superficial Siderosis and Risk of Bleeding after Thrombolysis for Ischemic Stroke. <i>Cerebrovasc Dis</i>. 2015;40(3-4):191-7.</p>
<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulte in gravidanza con ictus ischemico acuto, l'utilizzo delle tecniche di diagnostica neuroradiologica per l'avvio al trattamento con r-TPA e.v., comparato col non</p>	<p>Per quanto riguarda la Tomografia Computerizzata (TC), il prodotto del concepimento è radiosensibile per tutto il periodo prenatale. In questo contesto, il rischio di danno dopo esposizione a radiazioni ionizzanti è maggiore durante la fase pre-impianto, l'organogenesi e il primo trimestre, minore nel secondo trimestre e minimo nel terzo trimestre</p>

<p>uso di tali tecniche, migliora l'esito clinico della paziente e del feto?</p> <p><b>Raccomandazione 21</b></p> <p><b>Grado GPP</b></p> <p><b>Evidenza (4)</b></p> <p><b>Molto bassa ⊕</b></p> <p>L'utilizzo delle tecniche di diagnostica neuroradiologica è giustificato e non procrastinabile nelle pazienti adulte in gravidanza con ictus ischemico acuto, in quanto l'ictus ischemico acuto è da considerare un caso di estrema necessità. Il Gruppo di lavoro suggerisce che TC e RM ed i relativi mezzi di contrasto, rispettivamente iodato e paramagnetico, possono essere utilizzati nelle diverse finestre terapeutiche per trombolisi endovenosa e trattamento endovascolare. Tuttavia, la RM va preferita alla TC in quanto tale tecnica si è rivelata sostanzialmente priva di rischi per il feto e non comporta l'erogazione di radiazioni ionizzanti.</p>	<p>di gravidanza (1). I danni prodotti sul feto dalle radiazioni ionizzanti possono essere di tipo deterministico che sono dipendenti dalla dose di radiazioni erogata, o stocastico che sono indipendenti dalla dose di radiazioni erogata. Pertanto, mentre gli effetti deterministici si verificano solo se viene superato un determinato valore di dose assorbita, gli effetti stocastici non richiedono il superamento di un valore soglia di dose assorbita per manifestarsi (2). I principali danni deterministici per il feto sono la morte fetale con conseguente aborto (da irradiazione durante le prime due settimane di gravidanza), malformazioni craniche e facciali, ritardo mentale e di crescita, disturbi del comportamento (da irradiazione dalla 2<sup>o</sup> alla 20<sup>o</sup> settimana di gravidanza). I danni stocastici (da irradiazione durante tutta la gravidanza) sono invece rappresentati soprattutto da leucemie, linfomi e tumori solidi (1,2). Attualmente la dose soglia per il feto, cioè la dose equivalente considerata accettabile per il feto durante l'intera gravidanza, è <math>\leq 10</math> mSv (1,2). Poiché la dose equivalente fetale erogata dalla TC cerebrale senza mezzo di contrasto è di 0.005 mSv (1,2) e la dose equivalente erogata dal protocollo TC multimodale (TC cerebrale senza mezzo di contrasto, Angio-TC e TC perfusionale) è di 7.52 mSv (3), si può affermare che la dose radiante somministrata da entrambe le metodiche sia al di sotto della soglia critica. Il mezzo di contrasto iodato attraversa la barriera materno-fetale, ma sino ad ora la sua somministrazione non ha dimostrato effetti teratogeni. Se</p>
--	---

utilizzato dopo la 12° settimana di gestazione sembra però aumentare il rischio di ipotiroidismo nel neonato (1,2). Per questi motivi non esiste al momento alcuna controindicazione assoluta per l'impiego della TC cerebrale e del protocollo TC multimodale nelle pazienti in gravidanza con ictus ischemico acuto. L'assenza però di studi specificamente diretti a comprendere il reale impatto di queste metodiche durante il periodo della gravidanza suggerisce cautela nel loro utilizzo (1,2,4,5).

La Risonanza Magnetica (RM) è attualmente considerata priva di rischi per il feto in ogni periodo gestazionale, compreso il primo trimestre poiché non esistono al momento segnalazioni di eventi avversi nei confronti del feto (1,2,5,6). In particolare, un recente studio condotto retrospettivamente su 1.424.105 gravidanze (7), non ha trovato differenze in termini di nati morti o morti neonatali (aRR 1.68; IC 95% = 0.97-2.90) paragonando bambini nati da donne che avevano eseguito un esame RM durante il primo trimestre di gravidanza (n = 1737) con quelli nati da una coorte non esposta (n = 1418451), per una risk difference aggiustata di 4.7 per 1000 persone/anno (IC 95% = -1.6-11.0). Il rischio era anche non significativamente più alto per anomalie congenite, neoplasie e perdita della vista e dell'udito. A conferma della sicurezza che ora si attribuisce alla RM come strumento diagnostico in gravidanza vi è inoltre l'ormai abituale utilizzo di questa metodica per verificare la presenza di eventuali anomalie

congenite o acquisite del feto con una procedura che viene definita appunto RM fetale (8,9).

Come quello iodato, il mezzo di contrasto paramagnetico oltrepassa la barriera materno-fetale senza produrre effetti teratogeni, ma può provocare disordini infiammatori, reumatologici o cutanei di natura infiltrativa. Nello studio sopra citato (7), infatti, tali disordini risultavano più frequenti nei bambini nati da madri sottoposte ad un esame RM con somministrazione di gadolinio durante la gravidanza (123/397) rispetto a quelli nati da madri non esposte al farmaco (384/180/1418451) con Hazard Ratio aggiustato di 1.36 e un IC 95% di 1.09- 1.69 per una risk difference aggiustata di 45.3 per 1000 persone/anno (95%IC, 11.3-86.8). Inoltre, la proporzione di nati morti o di morti neonatali era superiore nei nati da madri esposte rispetto ai nati da madri non esposte al mezzo di contrasto paramagnetico (aRR 3.70; IC 95% = 1.55- 8.85) per una risk difference aggiustata di 47.5 per 1000 persone/anno (95%IC, 9.7-138.2). In aggiunta, non sono al momento disponibili studi che abbiano valutato l'eventuale deposito di gadolinio a livello dei tessuti fetali. Questo aspetto è attualmente considerato molto importante perché, nonostante non siano mai stati documentati eventi avversi legati a questo fenomeno, è ormai noto che nell'adulto il gadolinio si deposita in vari tessuti, fra cui quello cerebrale (10). Questi sono i motivi per cui i gruppi di esperti (1,2) e le più recenti linee guida delle Società Americane di

Ginecologia e Ostetricia e di Radiologia (5,6) consigliano di limitare l'uso del gadolinio solo a quei casi in cui il beneficio della somministrazione del farmaco supera chiaramente il potenziale rischio di danno fetale. Le stesse fonti, nel loro complesso, indicano che: 1) l'utilizzo della RM va preferito alla TC nelle pazienti in gravidanza. 2) l'impiego della TC e la somministrazione dei mezzi di contrasto iodato e paramagnetico vanno riservati ai casi in cui si riscontra la assoluta necessità (1,2,5,6).

#### **Bibliografia**

1. Chansakul T, Young GS. Neuroimaging in Pregnant Women. *Semin Neurol* 2017; 37: 712-723.
2. Tirada N, Dreizin D, Khati NJ, Akin EA1, Zeman RK. Imaging Pregnant and Lactating Patients. *Radiographics* 2015; 35: 1751-1765
3. Diekmann S, Siebert E, Juran R, Roll M, Deeg W, Bauknecht HC, Diekmann F, Klingebiel R, Bohner G. Dose exposure of patients undergoing comprehensive stroke imaging by multidetector-row CT: comparison of 320-detector row and 64-detector row CT scanners. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010; 31: 1003-1009.
4. ACR-SPR practice parameter for imaging pregnant or potentially pregnant adolescents and women with ionizing



radiation.<http://www.acr.org>. Updated 2014. Accessed October 2014.

5. Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy and lactation. Committee Opinion No. 723. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2017; 130: e210-e216.

6. Expert Panel on MR Safety, Kanal E, Barkovich AJ, Bell C, Borgstede JP, Bradley WG Jr, Froelich JW, Rod Gimbel R, Gosbee JW, Kuhni-Kaminski E, Larson PA, Lester JW Jr, Nyenhuis J, Schaefer DJ, Sebek EA, Weinreb J, Wilkoff BL, Woods TO, Lucey L, Hernandez D. ACR guidance document on MR safe practices: 2013. *J Magn Reson Imaging* 2013; 37: 501-530.

7. Ray JG, Vermeulen MJ, Bharatha A, Montanera WJ, Park AL. Association between MRI exposure during pregnancy and fetal and childhood outcomes. *JAMA* 2016; 316: 952-961.

8. Jarvis D, Mooney C, Cohen J, Papaioannou D, Bradburn M, Sutton A, Griffiths PD. A systematic review and meta-analysis to determine the contribution of MR imaging to the diagnosis of foetal brain abnormalities In utero. *Eur Radiol* 2017; 27: 2367-2380

9. Manganaro L, Bernardo S, Antonelli A, Vinci V, Saldari M, Catalano C. Fetal MRI of the central nervous system: State-of-the-art. *Eur J Radiol* 2017; 93: 273-283.

10. Gulani V, Calamante F, Shellock FG, Kanal E, Reeder SB; International Society for Magnetic Resonance in

	<p>Medicine. Gadolinium deposition in the brain: summary of evidence and recommendations. <i>Lancet Neurol</i> 2017; 16: 564-570</p>
<p><b>PICO:</b> In pazienti adulte in gravidanza o puerpere con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, il trattamento con r-TPA e.v. rispetto al non trattamento con r-TPA e.v., migliora l'esito clinico?</p> <p><b>Raccomandazione 22</b></p> <p><b>Grado GPP</b></p> <p><b>Evidenza (4)</b></p> <p><b>Molto bassa ⊕</b></p> <p>In pazienti adulte in gravidanza o puerpere con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, il Gruppo di lavoro suggerisce il trattamento con r-TPA e.v. dopo un'appropriata valutazione multidisciplinare del profilo del rischio ginecologico e del potenziale beneficio neurologico.</p>	<p>Le donne in gravidanza o puerpere sono state escluse o non espressamente incluse in tutti i trial clinici randomizzati riguardanti la trombolisi per l'ictus ischemico.</p> <p>L'r-tPA non attraversa la barriera placentare per le grandi dimensioni molecolari e ha una breve emivita (4-5 minuti) con solo il 10% della dose che rimane in circolazione dopo 20 minuti, il che potrebbe spiegare la sua sicurezza a dosi terapeutiche.</p> <p>In ratti e conigli in gravidanza non sono stati osservati effetti teratogeni con dosi farmacologicamente efficaci [1-3]. Tuttavia, l'r-tPA può agire sulla placenta con il rischio potenziale di travaglio prematuro, distacco della placenta o morte del feto.</p> <p>L'esperienza clinica sull'impiego della trombolisi durante la gravidanza è relativamente limitata.</p> <p>Una revisione condotta su 172 donne in gravidanza trattate con agenti trombolitici per varie patologie tromboemboliche, tra cui l'ictus ischemico, ha riportato una mortalità materna nell'1% dei casi e un parto prematuro nel 5-8% dei casi, in linea con un'incidenza del 10% di parti prematuri riportata negli USA [4]. La perdita del feto è risultata bassa (6%).</p> <p>Anche una successiva revisione della letteratura condotta su 231 donne in gravidanza trattate con trombolisi per trombosi</p>

arteriosa o venosa ha confermato che il rischio di complicanze non è significativamente aumentato rispetto alla popolazione non in gravidanza. In particolare, sono state riportate complicanze emorragiche in 10 pazienti (minori in 6 e maggiori in 4) trattate con streptokinasi e urokinasi e in 6 pazienti (minori in 4 e maggiori in 2) trattate con r-TPA; nessuna delle complicanze emorragiche è risultata fatale [5].

La coorte più numerosa di pazienti gravide o puerpere trattate con terapie di rivascolarizzazione per ictus ischemico è quella del registro americano GWTG (American Heart Association's Get With the Guidelines-Stroke) [6]. Delle 40 pazienti del registro trattate con terapie di rivascolarizzazione, 9 erano gravide, 11 erano puerpere, mentre 20 erano gravide o puerpere (il dato non era noto). Delle 15 pazienti trattate con la sola trombolisi e.v., una ha sviluppato un'emorragia cerebrale sintomatica e nessuna ha sviluppato sanguinamenti sistemici maggiori. Delle 25 pazienti trattate con fibrinolisi i.a e/o trombectomia meccanica, due hanno sviluppato un'emorragia cerebrale sintomatica e nessuna ha sviluppato sanguinamenti sistemici maggiori. Dal confronto con 2545 donne in gravidanza con ictus incluse nello stesso registro, è risultato un tasso tendenzialmente più elevato di emorragie cerebrali sintomatiche a sfavore delle terapie di rivascolarizzazione (7.5% vs 2.6%,  $p=0.06$ ) e una percentuale

significativamente più elevata di ospedalizzazione oltre i 4 giorni (72% vs 41.7%, p=0.002).

La revisione più recente della letteratura ha individuato 13 casi trattati durante la gravidanza con trombolisi e.v. senza successive procedure endovascolari [7]. Dieci pazienti hanno presentato un miglioramento clinico, una paziente ha presentato un infarcimento emorragico, una paziente ha sviluppato un ematoma intrauterino e una paziente è deceduta per complicanza non legata alla trombolisi. Per quanto riguarda l'esito clinico del feto, due gravidanze hanno optato per l'interruzione volontaria di gravidanza e un feto non è sopravvissuto a causa del decesso della madre. Sono stati riportati in letteratura due casi di pazienti puerpere con ictus ischemico trattate con trombolisi e.v. senza complicanze [8,9].

#### **Bibliografia**

1. Kojima N, Naya M, Imoto H, Hara T, Deguchi T, Takahira H. Reproduction studies of GMK-527 (rt-PA). (III) Teratogenicity study in rabbits treated intravenously with GMK-527. *Jpn Pharmacol Ther* 1988;16:107-123.
2. Tanaka M, Mizuno F, Ohtsuka T, Komatsu K, Umeshita C, Mizusawa R. Reproduction studies of GMK-527 (rt-PA). (II) Teratogenicity study in rats treated intravenously with GMK-527. *Jpn Pharmacol Ther* 1988;16:93-106.
3. Tanaka M, Namiki M, Wada Y et al. Reproduction studies of GMK-527 (rt-PA) - (IV) Perinatal and postnatal

study in rats treated intravenously with GMK-527. *Jpn Pharmacol Ther* 1988;16:125-142.

4. Turrentine MA, Braems G, Ramirez MM. Use of thrombolytics for the treatment of thromboembolic disease during pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 1995;50(7):534-541.

5. Gartman EJ. The use of thrombolytic therapy in pregnancy. *Obstet Med.* 2013;6(3):105-111.

6. Leffert LR, Clancy CR, Bateman BT, Cox M, Schulte PJ, Smith EE, Fonarow GC, Kuklina EV, George MG, Schwamm LH. Treatment patterns and short-term outcomes in ischemic stroke in pregnancy or postpartum period. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(6):723.e1-723.e11.

7. Watanabe TT, Ichijo M, Kamata T. Uneventful Pregnancy and Delivery after Thrombolys Plus Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: Case Study and Literature Review. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019;28(1):70-75.

8. Bereczki D Jr, Németh B, May Z, Zoltán Szakács Z, Gubucz I, Szikora I, Szilágyi G. Systemic thrombolysis and endovascular intervention in postpartum stroke. *Ideggyogy Sz.* 2016;69(3-4):129-32.

9. Nasa P, Mortada M, Ali A, Malhotra V, Koul K, and Singh A. Cardioembolic Stroke with Peripartum Cardiomyopathy: An Unusual Presentation. *Indian J Crit Care Med.* 2021;25(1):97-99.

<p><b>Sintesi 20</b></p> <p>I pochi dati della letteratura indicano che in pazienti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi e concomitanti mestruazioni, il trattamento con r-TPA e.v. è fattibile nonostante possa comportare un incremento del flusso mestruale, che raramente può richiedere una trasfusione, in particolare all'inizio della mestruazione o in pazienti con storia di dismenorrea.</p>	<p>Un sanguinamento in atto è una controindicazione alla terapia trombolitica. Tuttavia, i pochi dati disponibili in letteratura (in tutto 30 pazienti) dimostrano che la trombolisi e.v. può essere somministrata in maniera sicura a donne con mestruazione [1]. Le pazienti possono avere un incremento del flusso e possono eventualmente richiedere una trasfusione (solo 2 pazienti su 30 trattate), in particolare se si è all'inizio della mestruazione o la donna ha una storia di dismenorrea. Quindi, è necessario informare la paziente e predisporre un'eventuale trasfusione.</p> <p><b>Bibliografia</b></p> <p>1. Wein TH, Hickenbottom SL, Morgenstern LB, Demchuk AM, Grotta JC. Safety of tissue plasminogen activator for acute stroke in menstruating women. <i>Stroke</i>. 2002;33(10):2506-2508.</p>
<p><b>Sintesi 21</b></p> <p>I dati di letteratura indicano che il trattamento con r-TPA e.v. è fattibile in pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi sottoposti ad intervento chirurgico maggiore extra-cranico negli ultimi 3 mesi; tuttavia l'intervento chirurgico maggiore extra-cranico recente (entro gli ultimi 10-14 giorni) rappresenta una condizione di rischio di sanguinamento locale</p>	<p>Gli intervalli temporali per l'esclusione del paziente chirurgico vanno dai 14 giorni nel NINDS ai 3 mesi negli studi ECASS.</p> <p>Il registro TEMPiS (Telemedical Project for Integrative Stroke Care) ha individuato 134 pazienti trattati con trombolisi e.v. per ictus ischemico dopo intervento chirurgico nei 3 mesi precedenti [1]. L'intervento chirurgico recente (tra 1 e 10 giorni prima dell'ictus) era stato effettuato nel 37% dei casi mentre un intervento chirurgico non recente (tra 11 e 90 giorni prima dell'ictus) era stato effettuato nel 63% dei casi. Una chirurgia maggiore, definita</p>

<p>significativamente più elevato rispetto a quello non recente (oltre gli ultimi 10-14 giorni).</p>	<p>come una chirurgia che comportava l'apertura delle cavità maggiori del corpo (laparotomia, toracotomia o craniotomia) o che interessava tessuti ben vascolarizzati o grandi arterie, era stata effettuata nel 64% dei casi. Una chirurgia minore, definita come una chirurgia che non comportava l'apertura delle cavità maggiori del corpo o che non interessava tessuti ben vascolarizzati o grandi arterie, era stata effettuata nel 36% dei casi. Gli interventi chirurgici erano ortopedici (43), addominali (25), urologici (17), cardiaci (10), vascolari (10), oculisitici (9), cutanei (8), toracici (6), muscolari (5) e dentali (5). Nove pazienti (7%) hanno sviluppato dopo trombolisi un'emorragia nella sede dell'intervento, di cui 4 (3%) disabilitanti o che hanno richiesto un ulteriore intervento (trasfusione di concentrato di globuli rossi, colonscopia acuta o rimozione di ematoma sottocutaneo). I quattro eventi emorragici gravi si sono verificati in pazienti sottoposti ad intervento chirurgico maggiore; nessuno di questi è stato comunque fatale. Tredici pazienti (9.7%) hanno sviluppato un'emorragia cerebrale asintomatica. Il rischio di emorragia nella sede dell'intervento era significativamente più alto nei pazienti sottoposti ad intervento recente rispetto a quelli sottoposti ad intervento non recente (14.3% vs 2.4%, aOR: 10.73; 95% CI: 1.88-61.27). Nei pazienti sottoposti a chirurgia maggiore, il tasso di emorragia nella sede dell'intervento non era significativamente più alto rispetto a quelli sottoposti ad intervento minore (8.1% vs 4.2%, aOR: 4.03;</p>
--	---

95% CI: 0.65-25.04). Non vi era differenza significativa nei tassi di emorragia cerebrale (intervento recente vs non recente: 6.1% vs 11.8%; intervento maggiore vs minore 11.6% vs 6.3%) e mortalità intra-ospedaliera (intervento recente vs non recente: 8.2% vs 8.2%; intervento maggiore vs minore: 10.5% vs 4.2%) per quanto riguarda i sottogruppi analizzati.

Due serie di pazienti trattati con trombolisi in condizioni off-label hanno riportato rispettivamente due complicanze emorragiche su 13 soggetti e nessuna complicanza emorragica su 8 soggetti sottoposti ad intervento chirurgico negli ultimi 3 mesi [2,3].

#### **Bibliografia**

1. Voelkel N, Hubert ND, Backhaus R, Haberl RL, Hubert GJ. Thrombolysis in Postoperative Stroke. *Stroke*. 2017;48(11):3034-3039.
2. Guillan M, Alonso-Canovas A, Garcia-Caldentey J, Sanchez-Gonzalez V, Hernandez-Medrano I, Defelipe-Mimbrera A, Matute MC, Alonso-Arias MA, Alonso de Leciana M, Masjuan J. Off-label intravenous thrombolysis in acute stroke. *Eur J Neurol*. 2012;19(3):390-4.
3. Meretoja A, Putaala J, Tatlisumak T, Atula S, Artto V, Curtze S, Häppölä O, Lindsberg PJ, Mustanoja S, Pironen K, Pitkäniemi J, Rantanen K, Sairanen T, Salonen O, Silvennoinen H, Soine L, Strbian D, Tiainen M, Kaste M.



	<p>Off-label thrombolysis is not associated with poor outcome in patients with stroke. Stroke. 2010;41(7):1450-8.</p>
<p><b>Sintesi 22</b></p> <p>In base a serie limitate di casi, il trattamento con r-TPA e.v. sembra fattibile in pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi e trauma maggiore extra-cranico recente (&lt;14 giorni secondo le linee guida AHA, &lt;3 mesi secondo la licenza EMA).</p>	<p>Gli intervalli temporali per l'esclusione del paziente con trauma maggiore vanno dai 14 giorni nel NINDS ai 3 mesi negli studi ECASS.</p> <p>Rare sono le segnalazioni di complicazioni extra-craniche di trombolisi e.v. per il trattamento dell'ictus ischemico.</p> <p>In particolare, una revisione della letteratura ha identificato possibili complicanze emorragiche extra-craniche come l'emotorace, l'ematoma spinale epidurale o subdurale, gli ematomi retro-orbitali e retro-peritoneale [1]. Queste complicazioni erano di solito associate ad una caduta in seguito all'ictus.</p> <p>Comunque, serie limitate di casi individuate all'interno di casistiche di pazienti trattati in condizioni off-label suggeriscono la possibilità di effettuare la trombolisi e.v. dopo un trauma maggiore extra-cranico con fratture ossee [2,3].</p> <p><b>Bibliografia</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tsvigoulis G1, Safouris A, Alexandrov AV. Safety of intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in specific conditions. Expert Opin Drug Saf. 2015;14(6):845-64.</li> <li>2. Guillan M, Alonso-Canovas A, Garcia-Caldentey J, Sanchez-Gonzalez V, Hernandez-Medrano I, Defelipe-Mimbrera A, Matute MC, Alonso-Arias MA, Alonso de</li> </ol>

	<p>Leciñana M, Masjuan J. Off-label intravenous thrombolysis in acute stroke. Eur J Neurol. 2012;19(3):390-4.</p> <p>3. Meretoja A, Putaala J, Tatlisumak T, Atula S, Artto V, Curtze S, Häppölä O, Lindsberg PJ, Mustanoja S, Piironen K, Pitkäniemi J, Rantanen K, Sairanen T, Salonen O, Silvennoinen H, Soenne L, Strbian D, Tiainen M, Kaste M. Off-label thrombolysis is not associated with poor outcome in patients with stroke. Stroke. 2010;41(7):1450-8.</p>
<p><b>Sintesi 23</b></p> <p>I pochi dati di letteratura mostrano che il rischio potenziale di emopericardio in pazienti adulti con STEMI recente e ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi trattato con r-TPA e.v. è molto basso.</p>	<p>La maggiore preoccupazione riguardo la trombolisi e.v. in pazienti con ictus ischemico e infarto miocardico acuto (IMA) recente è legata al possibile tamponamento cardiaco secondario al coinvolgimento pericardico con pericardite emorragica e all'infarto transmurale con rottura della parete libera.</p> <p>Il coinvolgimento pericardico è correlato sia alla dimensione dell'infarto che alla quantità di superficie epicardica a rischio. Di conseguenza, grandi infarti dell'arteria discendente anteriore sinistra possono fornire un substrato ideale per lo sviluppo del coinvolgimento epicardico-pericardico post-infartuale. La rottura è probabilmente correlata alla dimensione dell'infarto e all'estensione transmurale di questo. Tuttavia, il tamponamento cardiaco dopo IMA trattato con terapia fibrinolitica si verifica in meno dell'1% dei pazienti; tale tasso è simile, se non inferiore, a quello riportato nell'era prefibrinolitica [1]. In letteratura sono segnalati cinque casi</p>

di pazienti che hanno sviluppato emopericardio dopo aver ricevuto r-tPA e.v. per ictus ischemico; solo uno di questi pazienti presentava evidenza clinica di IMA recente prima del trattamento [2-4].

Un'altra preoccupazione riguardo la trombolisi e.v. in pazienti con ictus ischemico e IMA recente è legata alla possibile presenza di un trombo ventricolare che può essere fonte di embolia, anche se non rappresenta una controindicazione formale per la trombolisi e.v. La letteratura riporta le seguenti complicanze legate alla trombolisi e.v. per ictus ischemico in 15 casi con concomitanti trombi intracardiaci: IMA a causa di embolizzazione distale nelle arterie coronarie (11 casi) [6-11], embolia arteriosa periferica (un caso) [12] e recidiva di ictus ischemico embolico (3 casi) [13-14]. Va comunque considerato che la dimostrazione ecocardiografica del trombo intracardiaco è stata riportata soltanto in 7 pazienti, mentre la presenza di un trombo intracardiaco era fortemente suggestiva nei rimanenti pazienti per la presenza di embolizzazioni in territori arteriosi diversi senza altre cause emboliche e/o per la rimozione di trombi freschi durante le manovre di rivascolarizzazione arteriosa. La bassa incidenza di queste complicazioni non dovrebbe scoraggiare il clinico nell'effettuare la trombolisi e.v. relativamente a questa complicanza, più teorica che pratica.

#### **Bibliografia**

1. Patel MR, Meine TJ, Lindblad L, Griffin J, Granger CB, Becker RC, Van de Werf F, White H, Califf RM, Harrington RA. Cardiac tamponade in the fibrinolytic era: Analysis of >100000 patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Am Heart J* 2006;151(2):316-22.
2. Kremen SA, Wu MN, Ovbiagele B. Hemopericardium following intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2005;20(6):478-479.
3. Kasner SE, Villar-Cordova CE, Tong D, Grotta JC. Hemopericardium and cardiac tamponade after thrombolysis for acute ischemic stroke. *Neurology.* 1998;50(6):1857-1859.
4. Dhand A, Nakagawa K, Nagpal S, Gelfand JM, Kim AS, Smith WS, Tihan T. Cardiac rupture after intravenous t-PA administration in acute ischemic stroke. *Neurocrit Care.* 2010;13(2):261-262.
6. Derex L, Nighoghossian N, Perinetti M, et al. Thrombolytic therapy in acute ischemic stroke patients with cardiac thrombus. *Neurology* 2001;57:2122-5.
7. Meissner W, Lempert T, Saeuberlich-Knigge S, et al. Fatal embolic myocardial infarction after systemic thrombolysis for stroke. *Cerebrovasc Dis* 2006;22:213-14
8. Mehdiratta M, Murphy C, Al-Harhi A, et al. Myocardial infarction following t-PA for acute stroke. *Can J Neurol Sci* 2007;34:417-20.
9. Sweta A, Sejal S, Prakash S, et al. Acute myocardial infarction following intravenous tissue plasminogen

	<p>activator for acute ischemic stroke: an unknown danger. Ann Indian Acad Neurol 2010;13:64-6.</p> <p>10. Wallace EL, Smyth SS. Spontaneous coronary thrombosis following thrombolytic therapy for acute cardiovascular accident and stroke: a case study. J Thromb Thrombolysis 2012;34:548-51.</p> <p>11. Venkatesan EP, Ramadoss K, Balakrishnan R, et al. An unusual complication of stroke thrombolysis. J Postgrad Med 2014;60:341-2.</p> <p>12. Gomez-Beldarrain M, Telleria M, Garcia-Monco JC. Peripheral arterial embolism during thrombolysis for stroke. Neurology 2006;67:1096-7.</p> <p>13. Georgiadis D, Engelter S, Tettenborn B, et al. Early recurrent ischemic stroke in stroke patients undergoing intravenous thrombolysis. Circulation 2006;114:237-41.</p> <p>14. Yasaka M, Yamaguchi T, Yonehara T, et al. Recurrent embolization during intravenous administration of tissue plasminogen activator in acute cardioembolic stroke: a case report. Angiology 1994;45:481-4.</p>
<p><b>Sintesi 24</b></p> <p>La letteratura disponibile indica che in pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi che presentano IMA concomitante, è fattibile il trattamento con r-TPA e.v., seguito da angioplastica e stenting coronarico per via percutanea se indicati, in quanto il pre-trattamento con r-TPA non</p>	<p>L'IMA che si verifica contemporaneamente alla presentazione acuta dell'ictus ischemico, era un criterio di esclusione per la trombolisi e.v. nel NINDS.</p> <p>L'uso dell'r-TPA e.v. come trattamento definitivo e simultaneo per l'occlusione cerebrale e coronarica acuta non è possibile a causa dei diversi requisiti per quanto riguarda la dose nei due distretti vascolari. Tuttavia, un'opzione possibile è quella di somministrare la dose di rt-</p>

<p>diminuisce il beneficio dell'angioplastica coronarica percutanea e dello stenting.</p>	<p>PA e.v. per trattare l'ictus ischemico acuto e quindi procedere con angioplastica coronarica percutanea e stenting, se indicati, per l'evento coronarico acuto. Il pre-trattamento con rt-PA e.v. non diminuisce il beneficio coronarico dell'angioplastica coronarica percutanea e dello stenting [1,2].</p> <p><b>Bibliografia</b></p> <p>1. Afilalo J, Roy AM, Eisenberg MJ. Systematic review of fibrinolytic facilitated percutaneous coronary intervention: potential benefits and future challenges. <i>Can J Cardiol.</i> 2009;25(3):141-148.</p> <p>2. Bonnefoy E, Steg PG, Boutitie F, Dubien PY, Lapostolle F, Roncalli J, Dissait F, Vanzetto G, Leizorowicz A, Kirkorian G, CAPTIM Investigators, Mercier C, McFadden EP, Touboul P. Comparison of Primary Angioplasty and Pre-Hospital Fibrinolysis in Acute Myocardial Infarction (CAPTIM) trial: a 5-year follow-up. <i>Eur Heart J.</i> 2009;30(13):1598-1606.</p>
<p><b>Sintesi 25</b></p> <p>Non sono disponibili dati sufficienti per valutare la sicurezza e l'efficacia del trattamento con r-TPA e.v. in pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi correlato alla cateterizzazione cardiaca.</p>	<p>L'ictus ischemico correlato alla cateterizzazione cardiaca è meno frequente durante una procedura diagnostica rispetto all'intervento percutaneo coronarico (0.23 e 0.09%, rispettivamente) [1].</p> <p>Le caratteristiche del paziente, il carico di malattia aterosclerotica e le tecniche angiografiche sono correlati al rischio di ictus peri-procedurale, che è raro ma non trascurabile [2].</p>

La trombolisi e.v. in questo tipo di paziente è controindicata per l'uso concomitante di eparina non frazionata, mentre l'infarto miocardico acuto concomitante o recente e la doppia terapia antiaggregante non rappresentano una controindicazione assoluta alla trombolisi e.v. nel trattamento dell'ictus ischemico acuto.

Pochi sono i casi riportati in letteratura di pazienti che assumevano eparina non frazionata prima della trombolisi e.v. [3]. La protamina è efficace nell'invertire rapidamente l'effetto dell'eparina e.v., ma i dati relativi all'impiego prima della trombolisi e.v. per il trattamento dell'ictus ischemico sono anche in questo caso estremamente limitati. [3].

La puntura di un vaso non comprimibile potrebbe causare un'emorragia massiva dopo trombolisi e.v., ma non esiste una definizione formale di "arteria non comprimibile". Nella maggior parte dei pazienti, le arterie brachiali sono facilmente comprimibili ma l'arteria femorale non è facilmente comprimibile in pazienti obesi; in entrambi i casi se l'introduttore arterioso rimane posizionato, la trombolisi e.v. è teoricamente sicura perchè il rischio di ematoma locale è basso [4].

La serie più numerosa di casi ad ora pubblicata ha incluso 12 pazienti che hanno sviluppato un ictus durante cateterizzazione cardiaca e che sono stati trattati con

trombolisi; non sono state documentate emorragie cerebrali sintomatiche nè complicanze emorragiche sistemiche [5].

### **Bibliografia**

1. Korn-Lubetzki I, Farkash R, Pachino RM, et al. Incidence and risk factors of cerebrovascular events following cardiac catheterization. *J Am Heart Assoc* 2013;2(6):e00041.
2. Cline SL, Kalaria VG, Von der Lohe E, Breall JA. Cerebrovascular complications of Cardiac Catheterization. In: Biller and O'Donnell, eds. *Sem Cerebrovasc Dis Stroke*, New York, NY Elsevier;2003;3:194-9.
3. Warner DS, Schwartz BG, Babygirija R, Rovin RA, Kassam AB, Biddick L, Sajjad R, Chohan A, Panichpisal K. Thrombolysis After Protamine Reversal of Heparin for Acute Ischemic Stroke After Cardiac Catheterization: Case Report and Literature Review. *Neurologist*. 2018;23(6):194-196.
4. Sankaranarayanan R, Msairi A, Davis GK. Stroke complicating cardiac catheterization - a preventable and treatable complication. *J Invasive Cardiol* 2007;19(1):40-5.
5. Khatri P, Taylor RA, Palumbo V, Rajajee V, Katz JM, Chalela JA, Geers A, Haymore J, Kolansky DM, Kasner SE; Treatment of Acute Stroke after Cardiac Catheterization (TASCC) Study Group. Treatment of Acute Stroke after Cardiac Catheterization (TASCC) Study Group. The safety and efficacy of thrombolysis for strokes after cardiac catheterization. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(9):906-1.



<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, la trombolisi con r-TPA e.v. in presenza di concomitante dissecazione nota o sospetta dei vasi epiaortici, confrontata con la trombolisi con r-TPA e.v. in assenza di concomitante dissecazione nota o sospetta dei vasi epiaortici, peggiora l'esito clinico?</p> <p><b>Raccomandazione 23</b></p> <p><b>Grado Debole a Favore</b></p> <p><b>Evidenza (2++)</b></p> <p><b>Bassa ⊕⊕</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi la trombolisi con r-TPA e.v. è indicata in presenza di dissecazione nota o sospetta dei vasi epiaortici.</p>	<p>La dissecazione arteriosa extracranica non era un criterio di esclusione per la trombolisi e.v. nella maggior parte dei trial e non è riportata come controindicazione nel riassunto delle caratteristiche del prodotto.</p> <p>Non sono disponibili dati da trial randomizzati controllati.</p> <p>Una meta-analisi condotta su dieci serie ha riportato che i tassi di emorragia cerebrale sintomatica e mortalità in 234 pazienti con dissecazione dei vasi extra-cranici trattati con trombolisi e.v. erano rispettivamente del 2% e 4%, mentre i tassi di ricanalizzazione, esito clinico eccellente (mRS 0-1) e esito clinico favorevole (mRS 0-2) a 3 mesi erano rispettivamente del 45%, 41% e 61% [1]. Il tasso di mRS 0-1 a 3 mesi dopo trombolisi non era significativamente diverso in pazienti con e senza dissecazione (31% vs 44%; RR: 0.77, IC 95 %: 0.56-1.06; p=0.11).</p> <p>Una seconda meta-analisi condotta su un totale di 846 pazienti con dissecazione dei vasi extra-cranici inclusi in 10 studi (174 trattati e 672 non trattati con trombolisi) non ha riportato differenze nei tassi di emorragia cerebrale sintomatica (0 vs 0.5%; OR: 0.615, IC 95%: 0.020-18.461), mortalità (3.3% vs 0.5%; OR: 6.361, IC 95%: 0.735-55.038), mRS 0-2 a 3 mesi (54% vs 60%; OR: 0.782, IC 95%: 0.495-1.332) e ictus ricorrente (2.7% vs 5%; OR: 0.522, IC 95%: 0.135-2.011) tra pazienti trattati con trombolisi e.v. e quelli non trattati [2].</p>
---	---

	<p><b>Bibliografia</b></p> <p>1. Tsivgoulis G, Zand R, Katsanos AH, Sharma VK, Goyal N, Krogias C, Safouris A, Vadikolias K, Voumvourakis K, Alexandrov AW, Malkoff MD, Alexandrov AV. Safety and outcomes of intravenous thrombolysis in dissection-related ischemic stroke: an international multicenter study and comprehensive meta-analysis of reported case series. J Neurol. 2015;262(9):2135-43.</p> <p>2. Lin J, Sun Y, Zhao S, Xu J, Zhao C. Safety and Efficacy of Thrombolysis in Cervical Artery Dissection-Related Ischemic Stroke: A Meta-Analysis of Observational Studies. Cerebrovasc Dis. 2016;42(3-4):272-9.</p>
<p><b>Sintesi 26</b></p> <p>Non sono disponibili dati sufficienti per valutare la sicurezza e l'efficacia del trattamento con r-TPA e.v. in pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi e dissecazione dei vasi intra-cranici.</p>	<p>I dati sulla sicurezza della trombolisi e.v. sono limitati in pazienti con dissecazione dei vasi intra-cranici.</p> <p>La letteratura riporta 8 casi con dissecazione dei vasi intra-cranici; in nessun caso è stata segnalata un'emorragia subaracnoidea come complicanza della trombolisi [1].</p> <p><b>Bibliografia</b></p> <p>1. Tsivgoulis G, Safouris A, Alexandrov AV. Safety of intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in specific conditions. Expert Opin Drug Saf. 2015;14(6):845-64.</p>
<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, la</p>	<p>Non sono disponibili dati da trial randomizzati controllati.</p> <p>Nonostante la dissecazione dell'arco aortico non sia esplicitamente elencata tra le controindicazioni nel riassunto</p>

<p>trombolisi con r-TPA e.v. in presenza di concomitante dissecazione nota o sospetta dell'arco aortico, confrontata con la trombolisi con r-TPA e.v. in assenza di dissecazione dell'arco aortico peggiora l'esito clinico?</p> <p><b>Raccomandazione 24</b></p> <p><b>Grado Forte Contro</b></p> <p><b>Evidenza (3)</b></p> <p><b>Molto bassa ⊕</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi la trombolisi con r-TPA e.v. non è raccomandata in presenza di concomitante dissecazione nota o sospetta dell'arco aortico.</p>	<p>delle caratteristiche del prodotto, la trombolisi e.v. è da considerare potenzialmente pericolosa.</p> <p>Una revisione della letteratura ha identificato due casi complicati con rottura aortica che ha portato a morte per tamponamento cardiaco in 13 dei soggetti con dissecazione dell'arco aortico che sono stati inavvertitamente trattati [1].</p> <p><b>Bibliografia</b></p> <p>1. Tsivgoulis G, Safouris A, Alexandrov AV. Safety of intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in specific conditions. Expert Opin Drug Saf. 2015;14(6):845-64.</p>
<p><b>Sintesi 27</b></p> <p>I dati di letteratura mostrano che in pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi e disabilità pre-esistente (mRS &gt;2) il trattamento con r-TPA e.v. non comporta un significativo aumento di rischio emorragico e di esito clinico sfavorevole rispetto a pazienti senza disabilità pre-esistente, ma fattori rilevanti come l'aspettativa di vita legata alla condizione, il</p>	<p>Con l'invecchiamento della popolazione, l'aspettativa di vita più lunga e la crescente prevalenza di comorbidità con l'età, i medici si troveranno sempre più frequentemente a prendere una decisione circa il trattamento con trombolisi e.v. in pazienti con una disabilità pre-esistente che sviluppano un ictus. Nonostante i pazienti dipendenti già prima dell'ictus siano stati largamente esclusi dalla maggior parte dei trial, la disabilità pre-esistente non è riportata come una controindicazione nel riassunto delle caratteristiche del prodotto.</p>

<p>grado di autonomia prima dell'ictus, la prognosi in assenza del trattamento, il sostegno sociale e le preferenze dei pazienti e delle famiglie, hanno un peso nella decisione terapeutica.</p>	<p>Uno studio condotto su dati del registro SITS-EAST ha individuato 5995 (82%) pazienti con mRS pre-ictus 0, 791 (11%) con mRS pre-ictus 1, 293 (4%) con mRS 2 e 171 (2%) con mRS pre-ictus <math>\geq 3</math> [1]. Non è emersa una chiara associazione tra disabilità pre-esistente e rischio di emorragia cerebrale sintomatica. I punteggi mRS pre-ictus 1, 2 e <math>\geq 3</math> sono risultati associati con un aumento del rischio di mortalità a 3 mesi (OR: 1.3, 2 e 2.6 rispettivamente) e una più bassa possibilità di esito clinico favorevole definita come mRS 0-2 e ritorno alla condizione pre-esistente (OR: 0.8, 0.41 e 0.59, rispettivamente).</p> <p>Un recente studio osservazionale multicentrico ha individuato 489 (6.6%) pazienti funzionalmente dipendenti già prima della trombolisi (mRS 3-5), di cui 347 parzialmente dipendenti (mRS 3) e 142 completamente dipendenti (mRS 4-5). Le principali cause di disabilità erano: demenza, precedente ictus, malattie cardiache e malattie ortopediche/traumatiche [2]. Dopo aggiustamento per età e gravità neurologica, i tassi di emorragia cerebrale sintomatica (4.8% vs 4.5%) e esito clinico sfavorevole (mancato ritorno alla condizione funzionale precedente, (60.5% vs 39.6%, aOR: 0.95, 95% CI: 0.75-1.21) non erano significativamente più elevati nei pazienti con disabilità pre-ictus rispetto ai pazienti indipendenti prima dell'ictus (mRS 0-2). La disabilità pre-ictus era associata invece ad un maggior tasso di mortalità a 3 mesi (38.7% vs 12.2%, OR: 2.19, 95% CI: 1.70-2.84). Il più elevato tasso di mortalità</p>
---	--

potrebbe essere spiegato dalla maggior predisposizione dei pazienti disabili a sviluppare complicanze e peggiorare le pre-esistenti comorbidità o dalla sospensione delle cure secondo le disposizioni di fine vita del paziente.

Peraltro, in una popolazione di pazienti con ictus non trattati con trombolisi, la disabilità pre-ictus era significativamente associata a maggior tasso di mortalità con un OR di 2.1 (95% CI: 1.4-3.2) [3], virtualmente identico a quello riportato dal precedente studio.

#### **Bibliografia**

1. Karlinski M, Kobayashi A, Czlonkowska A, Mikulik R, Vaclavik D, Brozman M, Svigelj V, Csiba L, Fekete K, Korv J, Demarin V, Vilionskis A, Jatuzis D, Krespi Y, Ahmed N, Wahlgren N; Safe Implementation of Treatments in Stroke-Eastern Europe (SITS-EAST) Investigators. Role of preexisting disability in patients treated with intravenous thrombolysis for ischemic stroke. *Stroke*. 2014;45(3):770-775.
2. Gensicke H, Strbian D, Zinkstok SM, Scheitz JF, Bill O, Hametner C, Moulin S, Zini A, Kägi G, Pezzini A, Padjen V, Béjot Y, Corbiere S, Zonneveld TP, Seiffge DJ, Roos YB, Traenka C, Putaala J, Peters N, Bonati LH, Curtze S, Erdur H, Sibolt G, Koch P, Vandelli L, Ringleb P, Leys D, Cordonnier C, Michel P, Nolte CH, Lyrer PA, Tatlisumak T2, Nederkoorn PJ, Engelter ST; Thrombolysis in Stroke Patients (TriSP) Collaborators. Intravenous Thrombolysis

	<p>in Patients Dependent on the Daily Help of Others Before Stroke. Stroke. 2016;47(2):450-6.</p> <p>3. Kammersgaard LP, Jørgensen HS, Reith J, Nakayama H, Pedersen PM, Olsen TS; Copenhagen Stroke Study. Short- and long-term prognosis for very old stroke patients. The Copenhagen Stroke Study. Age Ageing. 2004;33(2):149-154.</p>
<p><b>Sintesi 28</b></p> <p>I dati di letteratura mostrano che in pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi e demenza pre-esistente, il trattamento con r-TPA e.v. non comporta un incremento del rischio emorragico e di esito clinico sfavorevole rispetto a pazienti senza pre-esistente demenza, ma fattori rilevanti come l'aspettativa di vita legata alla condizione, il grado di autonomia prima dell'ictus, la prognosi in assenza del trattamento, il sostegno sociale e le preferenze dei pazienti e delle famiglie, hanno un peso nella decisione terapeutica</p>	<p>Analogamente alle considerazioni elencate per la disabilità pre-ictus, i medici si troveranno sempre più frequentemente a prendere una decisione circa il trattamento con trombolisi e.v. in pazienti con una demenza che sviluppano un ictus.</p> <p>Uno studio caso-controllo non ha riportato differenze tra i pazienti con (n=207) e senza demenza (n=621) per quanto riguarda i tassi di emorragia cerebrale (4.5% vs 5.8%) e mortalità (14.5% vs 17.4%) dopo trombolisi e.v [1].</p> <p>Uno studio successivo condotto su 94 pazienti con demenza e 639 pazienti senza demenza ha confermato che l'incidenza di emorragia cerebrale sintomatica (7.4% vs 7.3%) e mortalità a 3 mesi (22% vs 18.8%) dopo trombolisi non differiva in maniera significativa tra i due gruppi [2].</p> <p>Sono stati comparati, mediante propensity score, 99 pazienti con demenza e 99 pazienti senza demenza provenienti dal registro Canadian Stroke Network; nessuna differenza è emersa per quanto riguarda i tassi di emorragia cerebrale sintomatica (11% vs 11%), disabilità e mortalità (89.9% vs 82.8%) [3].</p>

	<p><b>Bibliografia</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Alshekhlee A, Li CC, Chuang SY, Vora N, Edgell RC, Kitchener JM, Kale SP, Feen E, Piriawat P, Callison RC, Cruz-Flores S. Does dementia increase risk of thrombolysis? A case-control study. <i>Neurology</i>. 2011;76(18):1575-1580.</li> <li>2. Zupanic E, von Euler M, Kåreholt I, Contreras Escamez B, Fastbom J, Norrving B, Religa D, Kramberger MG, Winblad B, Johnell K, Eriksdotter M, Garcia-Ptacek S. Thrombolysis in acute ischemic stroke in patients with dementia: A Swedish registry study. <i>Neurology</i>. 2017;89(18):1860-1868.</li> <li>3. Saposnik G, Kapral MK, Cote R, Rochon PA, Wang J, Raptis S, Mamdani M, Black SE. Is preexisting dementia an independent predictor of outcome after stroke? A propensity score-matched analysis. <i>J Neurol</i>. 2012;259(11):2366-2375.</li> </ol>
<p><b>Sintesi 29</b></p> <p>I dati di letteratura mostrano che in pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi e neoplasia maligna extra-cranica, il trattamento con r-TPA e.v. comporta un incremento del rischio di mortalità in caso di tumori maligni solidi o metastatici attivi, mentre non è univoco se il rischio di emorragia intracranica sintomatica sia aumentato, ma fattori rilevanti, tra cui l'aspettativa di vita legata al tumore, il grado</p>	<p>Una storia di pregressa neoplasia maligna non rappresenta una controindicazione all'utilizzo dell'r-TPA nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, mentre una neoplasia maligna concomitante all'ictus è stato un criterio di esclusione nei trial riguardanti la trombolisi e.v..</p> <p>Un sanguinamento in pazienti con neoplasia maligna potrebbe avvenire nella sede del tumore in relazione all'anomala vascolarizzazione o all'invasione di strutture vascolari. Un sanguinamento in sedi remote (su tutte quella dell'infarto cerebrale) potrebbe avvenire in relazione ad alterazioni della coagulazione e delle piastrine legate</p>

<p>di autonomia prima dell'ictus, la prognosi in assenza del trattamento, il sostegno sociale e le preferenze dei pazienti e delle famiglie, hanno un peso nella decisione terapeutica</p>	<p>all'aggressività del tumore o all'uso di terapie antitumorali. Tuttavia, questa eventualità potrebbe essere trascurabile in condizioni di sicurezza dal punto di vista laboratoristico (conta piastrinica <math>&gt;100.000/mm^3</math>, INR <math>\leq 1.7</math>, e aPTT inferiore al range di laboratorio) considerando la breve emivita (4-5 minuti) dell'r-tPA con solo il 10% della dose che rimane in circolazione dopo 20 minuti. In generale, i tumori a più elevato rischio di sanguinamento spontaneo a livello locale sono quelli gastrointestinali (stomaco, pancreas, colon retto), emopoietici e genitourinari, mentre gli altri (compresi quelli cerebrali) possono essere considerati generalmente a basso rischio di sanguinamento.</p> <p>Nonostante una neoplasia maligna possa essere presente fino al 10% dei pazienti con ictus ischemico [1], i dati relativi all'uso della trombolisi in pazienti con tumore sono limitati a studi retrospettivi.</p> <p>Uno studio retrospettivo, condotto utilizzando i dati del US National Inpatient Sample (US NIS) inseriti dal 2009 al 2010, ha individuato 614 pazienti con malattia tumorale trattati con trombolisi per ictus ischemico [2]. Gli ORs di mortalità intra-ospedaliera (0.873, 95% CI: 0.671-1.136; <math>p=0.313</math>) ed emorragia cerebrale (0.670, 95% CI: 0.21-1.13; <math>p=0.456</math>) dopo trombolisi non erano differenti tra i pazienti con o senza tumore. Dopo un'analisi multivariata condotta sul gruppo di pazienti trattati con trombolisi è emerso che i tumori solidi e metastatici erano associati ad un più alto</p>
--	---



rischio di mortalità intra-ospedaliera (OR tumori solidi: 3.02, 95% CI: 1.37-6.65; p=0.006 e OR tumori metastatici: 10.41, 95% CI: 4.53-23.92; p<0.001) rispetto a quelli ematologici, mentre il rischio di emorragia cerebrale non era differente tra i tre tipi di tumore (OR tumori solidi: 0.77, 95% CI: 0.36-1.65; p=0.501 e OR tumori metastatici: 1.39, 95% CI: 0.59-3.25; p=0.452).

Uno studio retrospettivo più recente, condotto utilizzando i dati dello stesso database precedente (US NIS) inseriti dal 2013 al 2014, ha individuato 416 pazienti con malattia tumorale (tumore ematologico nel 27.9%, tumore solido nel 72.1%, tumore metastatico nel 26%) trattati con trombolisi e.v. per ictus ischemico [3]. L'incidenza complessiva di mortalità intra-ospedaliera era del 7%, mentre un'emorragia cerebrale si è verificata nel 7.6% dei pazienti. All'analisi multivariata, la presenza di un tumore non è risultata associata ad un aumento della mortalità intra-ospedaliera; tuttavia, la probabilità di emorragia cerebrale era più elevata nei pazienti con un tumore (OR: 1.60, 95% CI: 1.17-2.17).

Altre piccole serie di casi di pazienti con ictus ischemico e neoplasia concomitante non hanno riportato un aumento significativo di emorragia cerebrale dopo trombolisi e.v. per ictus ischemico [4-10].

In relazione al possibile ruolo dell'aspettativa di vita del paziente affetto da neoplasia tra le condizioni che influenzano la scelta terapeutica del clinico, un recente studio ha indagato i possibili fattori associati a mortalità a

breve termine (entro i primi 6 mesi) in pazienti con ictus ischemico e tumore maligno concomitante [11]. L'analisi ha rivelato che la presenza di metastasi era indipendentemente associata ad un rischio più elevato di mortalità a 6 mesi (HR: 4.5, 95% CI: 2.2-9.4), mentre i pazienti con cancro attivo non metastatico e quelli con cancro non attivo avevano un rischio simile di mortalità a 6 mesi. Anche il carcinoma gastrico/esofageo e il carcinoma pancreatico erano indipendentemente associati ad un rischio più elevato di mortalità a 6 mesi (HR: 2.1, 95% CI: 1.1-4.0 e HR: 2.4, 95% CI: 1.1-5.3).

Nonostante non siano tumori maligni, i mixomi (atriali nell'80% dei casi) rappresentano le neoplasie cardiache primarie più comuni e in un quarto dei casi sono fonte di embolizzazione sistemica. Una revisione della letteratura ha individuato 16 pazienti con mixoma cardiaco trattati con trombolisi e.v., dei quali 5 (31%) hanno presentato sanguinamento cerebrale asintomatico [12].

### **Bibliografia**

1. Navi BB, Reiner AS, Kamel H, Iadecola C, Elkind MS, Panageas KS, DeAngelis LM. Association between incident cancer and subsequent stroke. *Ann Neurol* 2015;77(2):291-300.
2. Murthy SB, Karanth S, Shah S, Shastri A, Rao CP, Bershad EM, Suarez JJ. Thrombolysis for acute ischemic

- stroke in patients with cancer: a population study. *Stroke*. 2013;44(12):3573-6.
3. Weeda ER, Bohm N. Association between comorbid cancer and outcomes among admissions for acute ischemic stroke receiving systemic thrombolysis. *Int J Stroke*. 2019;14(1):48-52.
4. Masrur S, Abdullah AR, Smith EE, Hidalgo R, El-Ghandour A, Rordorf G, Schwamm LH. Risk of thrombolytic therapy for acute ischemic stroke in patients with current malignancy. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2011;20(2):124-130.
5. Nam KW, Kim CK, Kim TJ, An SJ, Oh K, Ko SB, Yoon BW. Intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke with active cancer. *BiomedRes Int* 2017; 2017:4635829.
6. Cappellari M, Carletti M, Micheletti N, Tomelleri G, Ajena D, Moretto G, Bovi P. Intravenous alteplase for acute ischemic stroke in patients with current malignant neoplasm. *J Neurol Sci*. 2013;325(1-2):100-102.
7. Casado-Naranjo I, Calle ML, Falcón A, Serrano A, Portilla JC, Ramírez-Moreno JM. Intravenous thrombolysis for acute stroke in patients with cancer. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(12):1404-1405.
8. Graber JJ, Nayak L, Deangelis LM. Use of recombinant tissue plasminogen activator in cancer patients with acute stroke. *J Neurooncol*. 2012;107(3):571-573.
9. Geraldtes T, Pereira L, Guarda C, Grunho M, Ribeiro AC, Coimbra J, Mendes I, Rodrigues M. Safety and outcome of

	<p>rtPA in acute ischemic stroke in patients with active cancer: case-control study. <i>Rev Neurol.</i> 2017;65(1):13-18.</p> <p>10. Sobolewski P, Broła W, Szczuchniak W, Fudala M, Sobota A. Safety of intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke including concomitant neoplastic disease sufferers - experience from Poland. <i>Int J Clin Pract.</i> 2015;69(6):666-73.</p> <p>11. Yoo J, Nam HS, Kim YD, Lee HS, Heo JH. Short-Term Outcome of Ischemic Stroke Patients With Systemic Malignancy. <i>Stroke.</i> 2019;50(2):507-511.</p> <p>12. Acampa M, Guideri F, Tassi R, D'Andrea P, Marotta G, Lo Giudice G, Martini G. Thrombolytic treatment of cardiac myxoma-induced ischemic stroke: a review. <i>Curr Drug Saf.</i> 2014;9(2):83-8.</p>
<p><b>Sintesi 30</b></p> <p>I dati di letteratura sul trattamento con r-TPA e.v. in pazienti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi di età &lt; 18 anni sono limitati. Secondo il RCP del farmaco, qualora si ritenga di dover sottoporre a trombolisi con r-TPA e.v. pazienti pediatriche, i criteri di elegibilità ed i protocolli devono essere allineati a quelli per adulti in caso di età 16 -18 anni. In età pre-puberale le dosi per adulti possono essere insufficienti (sistema fibrinolitico immaturo, concentrazione di TPA endogeno più bassa, livelli di inibitore</p>	<p>Pazienti minorenni sono stati esclusi dai trial riguardanti la trombolisi e.v. nell'ictus ischemico. I meccanismi alla base dell'ictus nei bambini differiscono da quelli negli adulti. Ad esempio, le malformazioni cardiache congenite, le anomalie vascolari, e le malattie infettive sono cause più frequenti in bambini che negli adulti. Esistono anche importanti differenze fisiologiche tra i bambini (in particolare i neonati) e gli adulti che influenzano la risposta clinica e il rischio di complicanze dopo la trombolisi. Nei bambini il sistema fibrinolitico è immaturo, la concentrazione di tPA endogeno è più bassa, mentre i livelli di inibitore del'attivatore del plasminogeno 1, un inibitore del tPA, sono più alti rispetto agli adulti. Inoltre, nei bambini il volume di</p>

<p>dell'attivatore del plasminogeno più alti, volume di distribuzione maggiore e clearance epatica più rapida)</p>	<p>distribuzione è maggiore e la clearance epatica è più rapida. Pertanto il regime terapeutico approvato per l'adulto potrebbe essere inadeguato per il paziente pediatrico.</p> <p>Lo studio multicentrico TIPS (Thrombolysis in Pediatric Stroke), promosso dal NIH, iniziato nel 2010, è stato interrotto nel 2015 a causa del ridotto numero di pazienti arruolati [1]. Il gruppo di studio multicentrico, pur in assenza di dati clinici, suggerisce che in caso di indicazione off-label ad eseguire il trattamento trombolitico con r-tPA in pazienti pediatrici, questo può essere eseguito alla dose dell'adulto di 0.9 mg/kg. Questo dosaggio può essere considerato conservativo in considerazione del fatto che sono presenti differenze di sviluppo nei livelli di plasminogeno che rendono la dose efficace maggiore nel paziente pediatrico. Viene comunque sottolineato che l'assenza di evidenze di buona qualità non rende possibile stabilire i benefici rispetto ai rischi.</p> <p>In assenza di dati da trial randomizzati controllati, la maggior parte dell'esperienza riguardante la trombolisi e.v. nella popolazione pediatrica deriva da studi osservazionali.</p> <p>Una recente meta-analisi ha mostrato una perdita sostanziale di efficacia e sicurezza della trombolisi e.v. in pazienti pediatrici con ictus ischemico [2]. Sono stati identificati 181 pazienti pediatrici trattati con trombolisi su un totale di 16987 pazienti, inclusi in 3 studi (uno studio osservazionale e due database amministrativi nazionali) [3-5], che soddisfacevano i criteri di eleggibilità. L'età media</p>
--	---

dei pazienti trattati con trombolisi era  $13.1 \pm 7.3$ ,  $9.1 \pm 5.1$  e  $12.4 \pm 9.4$  anni nei tre studi inclusi. Il rischio di emorragia cerebrale è risultato aumentato nei bambini trattati con trombolisi (RR: 3.48, 95% CI: 1.66-7.29;  $p=0.001$ ) rispetto ai controlli non trattati. Il rischio di mortalità intra-ospedaliera era simile tra i pazienti trattati con trombolisi e controlli (RR: 1.44, 95% CI: 0.39-5.40;  $p=0.586$ ).

Secondo il RCP del farmaco, quando la trombolisi con r-tPA è considerata per il trattamento dell'ictus ischemico acuto in adolescenti accuratamente selezionati di età  $\geq 16$  anni, il beneficio deve essere valutato attentamente rispetto ai rischi su base individuale e discusso appropriatamente con il paziente e genitore/tutore. Gli adolescenti di età  $\geq 16$  anni devono essere trattati secondo le istruzioni previste per la popolazione adulta.

Resta invece estremamente incerta l'area dell'età pre-puberale (indicativamente inferiore a 13 anni) in cui le differenze con l'età adulta sono certamente più marcate.

#### **Bibliografia**

1. Rivkin MJ, deVeber G, Ichord RN, Kirton A, Chan AK, Hovinga CA, et al. Thrombolysis in pediatric stroke study. Stroke 2015;46:880e5.
2. Pacheco JT1, Siepmann T2, Barlinn J3, Winzer S3, Penzlin AI4, Puetz V3, von der Hagen M5, Barlinn K6. Safety and efficacy of recanalization therapy in pediatric

	<p>stroke: A systematic review and meta-analysis. Eur J Paediatr Neurol. 2018;22(6):1035-1041.</p> <p>3. Nasr DM, Biller J, Rabinstein AA. Use and in-hospital outcomes of recombinant tissue plasminogen activator in pediatric arterial ischemic stroke patients. Pediatr Neurol. 2014;51(5):624-31.</p> <p>4. Alsheklee A, Geller T, Mehta S, Storkan M, Al Khalili Y, Cruz-Flores S. Thrombolysis for children with acute ischemic stroke: a perspective from the kids' inpatient database. Pediatr Neurol. 2013;49(5):313-8.</p> <p>5. Amlie-Lefond C, deVeber G, Chan AK, Benedict S, Bernard T, Carpenter J, et al. Use of alteplase in childhood arterial ischaemic stroke: a multicentre, observational, cohort study. Lancet Neurol. 2009;8(6):530-6.</p>
<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto, la trombolisi con desmotepase confrontata con placebo, migliora l'esito clinico?</p> <p><b>Raccomandazione 25</b></p> <p><b>Grado Forte Contro</b></p> <p><b>Evidenza (1+)</b></p> <p><b>Elevata ⊕⊕⊕⊕</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto la trombolisi con desmotepase non è raccomandata.</p>	<p>Il desmotepase è stato confrontato con placebo nella finestra temporale compresa fra 3 e 9 ore dall'esordio dei sintomi, usando come criteri di selezione sia la presenza di penombra valutata con mismatch in risonanza magnetica o TC perfusionale sia la presenza di occlusione di un vaso del circolo intracranico.</p> <p>Una metanalisi di 6 studi (DIAS, DEDAS, DIAS-2, DIAS-3, DIAS-J E DIAS-4) (1) ha incluso 1071 pazienti sottoposti a trombolisi EV oltre le 3 ore dall'esordio dei sintomi: 600 avevano ricevuto Desmotepase con 4 differenti dosi variabili da 62.5, 70, 90, e 125 mg/kg e 471 placebo. Il desmotepase era associato ad una aumentata riperfusione ([OR] 1.57; 95% IC, 1.10-2.24; P=0.01 vs</p>

	<p>placebo) ed una tendenza ad un aumento di emorragie cerebrali asintomatiche, indicative di riperfusione, (OR 1.25;95% IC, 0.97-1.62; P=0.09 vs placebo) senza tuttavia un aumento di emorragie cerebrali sintomatiche (OR 1.43, 95% IC, 0.67-3.04; P=0.35) o di mortalità (OR 1.05, 95% IC, 0.70-1.59; P=0.80).</p> <p>Una evoluzione clinica favorevole a 90 giorni era presente nel 41.3% nel gruppo desmoteplase e nel 38.0% del gruppo placebo senza differenza statisticamente significativa (OR 1.14; 95% CI, 0.88-1.49; P=0.31)</p> <p><b>Bibliografia</b></p> <p>1.Xiaoqiang Li et al. Efficacy and safety of desmoteplase in acute ischemic stroke patients. A systematic review and meta-analysis. <i>Medicine</i> 2017;96:e6667.</p>
<p><b>Sintesi 31</b></p> <p>I dati di letteratura mostrano che in pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi di gravità lieve/moderata, il trattamento con tenecteplase e.v. non si è dimostrato superiore al trattamento con r-TPA e.v. in termini di efficacia e ha presentato un profilo di sicurezza simile. La dose di tenecteplase con il miglior profilo di sicurezza ed efficacia è risultata quella di 0,25 mg/Kg. Ulteriori evidenze sul profilo di sicurezza ed efficacia del tenecteplase</p>	<p>Il trial NOR-TEST (1) ha randomizzato 1107 pazienti adulti, con età &gt; 18 anni ed età media 77 anni, ricoverati in 13 Stroke Unit norvegesi entro 4,5 ore dall'esordio dei sintomi, a ricevere Tenecteplase 0,4 mg/Kg (dose massima 40 mg) o alteplase 0,9 mg/Kg (dose massima 90 mg). La maggior parte dei pazienti presentavano un ictus di gravità lieve/moderata in quanto circa il 75% dei presentava un NIHSS ≥7. L'end point primario, definito come esito funzionale eccellente a 3 mesi (mRS= 0-1 alla mRS), è stato raggiunto nel 64% dei pazienti nel gruppo tenecteplase e nel 63% nel gruppo trattato con alteplase (odds ratio 1·08, IC95% 0.84-1.38; p=0·52). A 3 mesi, 29 (5%) pazienti erano deceduti</p>



<p>potranno derivare dagli studi tuttora in corso (ATTEST-2, TASTE-2, TWIST, TEMPO-2).</p>	<p>nel gruppo tenecteplase contro 26 (5%) nel gruppo alteplase. Eventi avversi gravi si sono verificati in 145 [26%] pazienti nel gruppo tenecteplase e in 141 [26%] nel gruppo alteplase (<math>p=0.74</math>). L'incidenza di emorragie intracraniche è risultata simile nei 2 gruppi, senza differenze statisticamente significative, sia per quanto riguarda quelle sintomatiche secondo la definizione SITS-MOST (1/52 [2%] nel gruppo tenecteplase vs 2/51 [4%] nel gruppo alteplase, <math>p=0.55</math>) o secondo i criteri dell'ECASS II (3/52 [6%] versus 4/51 [8%], <math>p=0.59</math>), sia secondo i criteri NINDS includente anche infarcti emorragici clinicamente silenti (8/52 [15%] vs 14/51 [29%], <math>p=0.091</math>).</p> <p>Un'analisi successiva dello studio NORTEST ha confrontato efficacia e sicurezza a 7 e 90 giorni del tenecteplase nei confronti dell'alteplase in pazienti con ictus di gravità moderata (NIHSS compreso fra 6 e 14, 261 pazienti) e ictus di gravità elevata (NIHSS <math>\geq 15</math>, 87 pazienti).</p> <p>(2)</p> <p>In pazienti con ictus di gravità moderata, la frequenza di esito clinico favorevole (tenecteplase, 58 [49.2%], versus alteplase, 61 [45.2%]; <math>P=0.528</math>), emorragia cerebrale sintomatica (sICH; 5 [4.1%] versus 3 [2.2%]; <math>P=0.481</math>) e mortalità a 90 giorni (10 [8.5%] versus 11 [8.3%]; <math>P=0.100</math>) è risultata simile nei 2 gruppi. Nel sottogruppo con ictus grave non si è riscontrata alcuna differenza in termini di frequenza di esito clinico favorevole (9 [23.7%] versus 7 [15.6%]; <math>P=0.410</math>), emorragia sintomatica e sICH (4</p>
--	---

[10.0%] versus 3 [6.4%];  $P=0.698$ ) o mortalità a 7 giorni (6 [15.0 %] versus 2 [4.3 %];  $p= 0.136$ ), mentre la mortalità per tutte le cause a 90 giorni era maggiore nei pazienti trattati con tenecteplase (10 [26.3%] versus 4 [9.1%];  $P=0.045$ ).

Una metanalisi (3) ha confrontato l'efficacia di differenti dosaggi di tenecteplase con l'alteplase in fase precoce e a 3 mesi dall'ictus ischemico. Gli end point primari erano rappresentati dal miglioramento clinico precoce, valutato a 24 ore con la NIHSS e dalla disabilità a 3 mesi valutata con la mRS

Su 1390 pazienti inclusi provenienti da 4 trial randomizzati, la somministrazione di Tenecteplase si è dimostrata significativamente superiore all'alteplase per quanto riguarda il miglioramento clinico a 24 ore (40.6% tenecteplase vs 33.9% alteplase; RR 1.52; 95% CI: 1.03, 2.25;  $P=0.035$ ; ).

Inoltre in soggetti con quadro clinico più grave (NIHSS >12), nel gruppo tenecteplase rispetto all' alteplase si notava un significativo aumento della percentuale di pazienti con miglioramento clinico precoce a 24 ore (50.0 vs 29.4%; RR 1.71; 95% IC: 1.21, 2.43;  $P=0.002$ ) e ad un minor rischio di complicanze emorragiche (10.8% nel gruppo tenecteplase vs 23.5% nel gruppo alteplase; RR 0.48; 95% IC: 0.25- 0.92;  $P=0.027$ ).

Il dosaggio di tenecteplase non influenzava gli end point di efficacia eccetto che per la dose di 0.25 mg/kg che si associava ad un significativo incremento dei pazienti con miglioramento clinico precoce a 24 ore (47.2 tenecteplase vs 22.2% alteplase; RR 2.1; 95% CI: 1.43, 3.09;  $P < 0.001$ ).

Non si è notata invece alcuna differenza per quanto riguarda gli outcome di sicurezza. Questi includevano l'emorragia cerebrale sintomatica (3.1% per tenecteplase vs 3.2% per alteplase; RR 0.99; 95% CI: 0.53, 1.86;  $P = 0.968$ ), complicanza emorragica cerebrale di qualsiasi tipo (9.6% vs 11.9% per tenecteplase vs alteplase; RR 0.77; 95% CI: 0.52, 1.15;  $P = 0.202$ ), dipendenza (21.4% vs 22.7% per tenecteplase vs alteplase; RR 0.89; 95% CI: 0.66, 1.19;  $P = 0.437$ ), e mortalità (7.2% vs 8.1% per tenecteplase vs alteplase; RR 0.93; 95% CI: 0.65, 1.33;  $P = 0.699$ ).

Un'altra più recente metanalisi (4) ha incluso 5 studi per un totale di 1585 pazienti (828 trattati con TNK e 757 con alteplase) con la finalità di valutare la non inferiorità di tenecteplase rispetto ad alteplase. L'età media dei pazienti era di 70.8 anni, la maggior parte con ictus di gravità lieve moderata (NIHSS=7) ed il tempo medio tra esordio dei sintomi e trattamento era di 148 minuti. Tutti i pazienti trattati con alteplase hanno ricevuto una dose di 0,9 mg/Kg, mentre quelli del gruppo tenecteplase sono stati trattati con la dose di 0,1 mg/Kg nel 6,8% dei casi, con la dose di 0,25 mg/Kg nel 24,6% dei casi e con la dose di 0,4 mg/Kg nel 68,6% dei casi.

L'end point primario (mRS 0-1 a 3 mesi) veniva raggiunto nel 57,9% dei casi nel gruppo tenecteplase considerato nel suo insieme e nel 55,4% dei casi nel gruppo alteplase (IC95% -1% - 8%). Gli autori hanno definito la possibile non inferiorità di tenecteplase rispetto ad alteplase nel caso che il limite inferiore dell'intervallo di confidenza (fosse compreso all'interno del margine di non inferiorità di -6.5%, già identificato come tale nel trial ENCHANTED (5); hanno inoltre valutato anche più rigorosi margini di -5% e -1.3%. Il gruppo tenecteplase nel suo insieme e le singole dosi di 0.25 e di 0.4 mg/kg soddisfacevano i criteri della non inferiorità.

L'end point secondario di efficacia in termini di indipendenza funzionale (mRS, 0-2) a 3 mesi (dati disponibili su 1473 pazienti provenienti da 4 studi) era raggiunto dal 71,9% dei pazienti tenecteplase e del 70,5% alteplase, con una differenza del rischio relativo dell'8% (IC95% -4% to 20%). Il limite inferiore dell'intervallo di confidenza cadeva all'interno del margine principale di non inferiorità di -6.5% e di quello del -5%, mentre attraversava il più rigoroso margine di -1.3%.

Per quanto riguarda gli end point di sicurezza, i dati relativi alle emorragie cerebrali sintomatiche (sICH) erano disponibili in 1585 pazienti. Il tasso grezzo di sICH era del 3% in entrambi i gruppi

Per l'end point mortalità, disponibile su 1585 pazienti, il tasso grezzo a 3 mesi era del 7,6% nel gruppo tenecteplase

e dell'8,1% nel gruppo alteplase senza differenza significativa. Sebbene in presenza di un trend favorevole l'intervallo di confidenza del TNK attraversava i margini di non inferiorità stabiliti sia per le emorragie sintomatiche che per la mortalità. Non vi erano inoltre evidenze di un effetto diversificato delle diverse dosi di TNK

Infine alcuni studi hanno confrontato il potenziale di ricanalizzazione nelle occlusioni arteriose intracraniche dimostrate all'Angio-TC del tenecteplase alla dose di 0,25 mg/kg nei confronti della dose standard di alteplase. In una metanalisi (6) comprendente 2 studi il gruppo in trattamento con tenecteplase con occlusione completa (TICI 0/1) ha avuto un miglior tasso di ricanalizzazione (71% vs 43%,  $p<0,001$ ), un miglior recupero neurologico a 24 ore (miglioramento medio dell'NIHSS di 9 punti vs 1,  $p<0,001$ ), un più alto tasso di esito favorevole a 3 mesi (mRS 0-1; OR 4,82, IC95% 1,02-7,48,  $p=0,05$ ), una ridotta incidenza di trasformazione emorragica (3% vs 7%,  $p=0,002$ ) e una ridotta incidenza di emorragia sintomatica (0% vs 3%,  $p=0,04$ ). Il gruppo di trattamento TNK con occlusione parziale (TICI 2/2a/2b) ha presentato un miglior tasso di ricanalizzazione rispetto al gruppo alteplase (80% vs 57%,  $p<0,001$ ), ma non si sono evidenziate differenze significative negli esiti clinici.

Lo studio EXTEND-IA TNK (7), condotto in 13 centri in Australia o Nuova Zelanda, ha randomizzato 202 pazienti

con ictus ischemico ed occlusione di arteria carotide interna, tratto M1 ed M2 dell'arteria cerebrale media o arteria basilare eligibili alla trombectomia a ricevere tenecteplase (0.25 mg/Kg, dose massima 25 mg) o alteplase (0.9 mg/Kg, dose massima 90 mg) entro 4,5 ore dall'esordio dei sintomi. L'outcome primario, definito come riperfusione maggiore del 50% del territorio vascolare coinvolto o assenza di occlusione vascolare all'angiografia, si è verificato nel 22% dei 101 pazienti trattati con tenecteplase e nel 10% dei 101 pazienti del gruppo trattato con alteplase (differenza assoluta 12%; 95% IC 2- 21; OR, 2.2; 95% CI, 1.1 to 4.4; P = 0.002 per non inferiorità; P = 0.03 per superiorità).

Inoltre il gruppo trattato con tenecteplase ha raggiunto una mRS 0-2 a 3 mesi nel 64 % dei casi, rispetto al 51% dei casi nel gruppo alteplase (odds ratio 1.8 -IC 1.0-3.4- p= 0.06). Pur essendovi un trend favorevole al gruppo tenecteplase, nessuna differenza significativa è stata riscontrata a 3 mesi per quanto riguarda la mRS 0-1.

Una emorragia cerebrale sintomatica si è verificata nell'1% dei pazienti in ciascun gruppo, mentre a 3 mesi 10 (9.9%) pazienti nel gruppo tenecteplase e 18 (17.8%) nel gruppo trattato con alteplase erano deceduti, differenza tuttavia risultata non statisticamente significativa.

La parte 2 dello studio EXTEND-IA TNK (8), condotto in 28 centri in Australia o Nuova Zelanda, ha randomizzato 300 pazienti con ictus ischemico ed occlusione di arteria carotide interna, tratto M1 ed M2 dell'arteria cerebrale

media o arteria basilare eligibili alla trombectomia a ricevere tenecteplase alla dose di 0.40 mg/Kg (dose massima 40 mg) o alla dose di 0.25 mg/Kg (dose massima 25 mg) entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi.

L'outcome primario, definito come riperfusione maggiore del 50% del territorio vascolare coinvolto o assenza di occlusione vascolare all'angiografia, si è verificato nel 19.3% dei 150 pazienti trattati con tenecteplase alla dose di 0.40 mg/Kg e nel 19.3% dei 150 pazienti trattati con tenecteplase alla dose di 0.25 mg/Kg (RR corretto: 1.03, 95%CI: 0.66-1.61; p=0.89).

Non è emersa alcuna differenza significativa tra il gruppo di pazienti che ha ricevuto la dose di 0.40 mg/Kg e il gruppo di pazienti che ha ricevuto la dose di 0.25 mg/Kg nemmeno per quanto riguarda gli endpoints secondari: mRS score 0-1 (RR corretto: 1.04, 95% CI: 0.84-1.29; p=0.69) e 0-2 (RR corretto: 1.08, 95% CI: 0.90-1.29; p=0.40) a 3 mesi, analisi ordinale della mRS score a 3 mesi (OR corretto: 0.96, 95% CI: 0.74-1.24; p=0.73), sostanziale miglioramento neurologico precoce a 3 giorni (RR corretto: 1.08, 95% CI: 0.91-1.27; p=0.39), decesso per qualsiasi causa (RR corretto: 1.27, 95% CI: 0.77-2.11; p=0.35), sICH (RR: 3.50, 95% CI: 0.74-16.62; p=0.12).

Tutti gli studi citati suggeriscono una potenziale efficacia e sicurezza di tenecteplase paragonabile a quella di alteplase. Tuttavia, non essendo ancora stata dimostrata la non

inferiorità di tenecteplase rispetto ad alteplase in un trial formalmente disegnato come di non inferiorità con un campione calcolato in maniera appropriata e non essendo ancora stata definita la dose ottimale del farmaco, al momento non è possibile raccomandare l'uso di tenecteplase al posto di alteplase. La parte 2 dello studio EXTEND-IA TNK ha mostrato che il tenecteplase alla dose di 0.40 mg/Kg rispetto alla dose di 0.25 mg/Kg non ha portato vantaggi. Tuttavia, sono in corso altri studi (9) che potranno fornire importanti rilievi sull'efficacia del tenecteplase in diversi contesti clinici: il Tenecteplase versus alteplase in disabling Stroke (ATTEST-2), il Tenecteplase versus alteplase in patients with penumbra (TASTE-2), il Tenecteplase versus non thrombolytic control for wake-up stroke (TWIST).

#### **Bibliografia**

1. Logallo N et al. Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischaemic stroke (NOR-TEST): a phase 3, randomised, open-label, blinded endpoint trial. *Lancet Neurol* 2017;16:781-8.
2. Kvistad CE et al. Safety and Outcomes of Tenecteplase in Moderate and Severe Ischemic Stroke. *Stroke*. 2019;50:1279-1281.
3. Na X et al. Different doses of tenecteplase vs alteplase in thrombolysis therapy of acute ischemic stroke: evidence from randomized controlled trials. *Drug Design,*



Development and Therapy 2018;12 2071-2084

4. Burgos AM, Saver JL.. Evidence that Tenecteplase Is Noninferior to Alteplase for Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2019;50:2156-2162.

5. Anderson CS et al. Low-Dose versus Standard-Dose Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2016;374:2313-23.

6 Bivard A et al. Tenecteplase in ischemic stroke offers improved recanalization. *Neurology* 2017; 89:62-67

7. Campbell BCV et al. Tenecteplase versus alteplase before thrombectomy for ischemic stroke. *N Engl J Med* 2018; 78:

1573-1582.8. Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L, Yassi N, Kleinig TJ, Dowling RJ, Yan B, Bush SJ, Thijs V, Scroop R, Simpson M, Brooks M, Asadi H, Wu TY, Shah DG, Wijeratne T, Zhao H, Alemseged F, Ng F, Bailey P, Rice H, de Villiers L, Dewey HM, Choi PMC, Brown H, Redmond K, Leggett D, Fink JN, Collecutt W, Kraemer T, Krause M, Cordato D, Field D, Ma H, O'Brien B, Clissold B, Miteff F, Clissold A, Cloud GC, Bolitho LE, Bonavia L, Bhattacharya A, Wright A, Mamun A, O'Rourke F, Worthington J, Wong AA, Levi CR, Bladin CF, Sharma G, Desmond PM, Parsons MW1, Donnan GA1, Davis SM1; EXTEND-IA TNK Part 2 investigators. Effect of Intravenous Tenecteplase Dose on Cerebral Reperfusion Before Thrombectomy in Patients With Large Vessel Occlusion Ischemic Stroke: The EXTEND-IA TNK Part 2

	<p>Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020 Feb 20. doi: 10.1001/jama.2020.1511.</p> <p>9. Coutts SB et al. Tenecteplase for the treatment of acute ischemic stroke: A review of completed and ongoing randomized controlled trials. International Journal of Stroke 2018; 13 885-892</p>
<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, iniziare la trombolisi con r-TPA e.v, in attesa di disporre della conta piastrinica confrontato con iniziare il trattamento solo dopo aver acquisito la conta piastrinica, peggiora l'esito clinico?</p> <p><b>Raccomandazione 26 Grado GPP</b></p> <p><b>Evidenza (4)</b></p> <p><b>Molto bassa ⊕</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, il Gruppo di lavoro suggerisce che è ragionevole iniziare il trattamento con r-TPA e.v. in attesa di disporre della conta piastrinica, qualora non vi siano motivi per sospettare alterazioni di tale parametro. Il trattamento con r-TPA e.v. dovrà</p>	<p>In pazienti con ictus acuto anomalie della conta piastrinica sono rare in caso di anamnesi negativa per tali anomalie e senza note patologie predisponenti.</p> <p>In uno studio eseguito negli anni 2000-2005 in un ospedale negli USA, su 1752 pazienti con ictus acuto giunti in pronto soccorso 82 (4.7%) presentavano una conta piastrinica &lt;100.000/mm<sup>3</sup>; tuttavia se si escludevano casi con una storia indicativa di piastrinopenia solo 6 pazienti, ossia lo 0,3 % della casistica, presentavano valori inferiori a 100.000 per mm<sup>3</sup>. Peraltro in questi casi la piastrinopenia veniva definita lieve (1).</p> <p>In pazienti con ictus acuto candidati alla trombolisi ev la percentuale di pazienti con piastrinopenia (&lt;100.000/mm<sup>3</sup>) viene riportata solo in 1 caso su 470 (0.2%) nello studio di Rost (2), in 7 casi su 985 (0.7%) pazienti nello studio di Meretoja (3) e in 3 casi su 625 pazienti (0.5%) nello studio di Breuer (4), peraltro senza nessun incremento del rischio di complicanza emorragica in quelli trattati con trombolisi (3,4).</p> <p><b>Bibliografia</b></p>

<p>essere sospeso qualora la conta piastrina risultasse inferiore a 100.000/mm<sup>3</sup>.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Cucchiara BL, Jackson B, Weiner M, Messe SR. Usefulness of checking platelet count before thrombolysis in acute ischemic stroke. <i>Stroke</i>. 2007; 38:1639-1640.</li> <li>2. Rost NS, Masrur S, Pervez MA, Viswanathan A, Schwamm LH: Unsuspected coagulopathy rarely prevents IV thrombolysis in acute ischemic stroke. <i>Neurology</i> 2009;73:1957- 1962.</li> <li>3. Meretoja A, Putaala J, Tatlisumak T, et al: Off-label thrombolysis is not associated with poor outcome in patients with stroke. <i>Stroke</i> 2010;41:1450-1458.</li> <li>4. Breuer L, Huttner HB, Kiphuth IC, Ringwald J, Hilz MJ, Schwab S, Köhrmann M. Waiting for platelet counts causes unsubstantiated delay of thrombolysis therapy. <i>Eur Neurol</i>. 2013; 69(5):317-20.</li> </ol>
<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, iniziare la trombolisi con r-TPA e.v, in attesa di disporre dei parametri della coagulazione confrontato con iniziare il trattamento solo dopo aver acquisito i parametri della coagulazione, peggiora l'esito clinico?</p> <p><b>Raccomandazione 27</b></p> <p><b>Grado GPP</b></p> <p><b>Evidenza (4)</b></p>	<p>In pazienti con ictus acuto anomalie dei parametri della coagulazione (INR e aPTT) sono rare in caso di anamnesi negativa per tali anomalie e senza note patologie predisponenti. I dati provenienti da un registro canadese (1) riportano che su 470 pazienti con ictus ischemico giunti in pronto soccorso entro 3 ore dall'esordio dei sintomi, solo 2 pazienti (0,4%) presentavano un elevato valore di INR in assenza di una storia clinica informativa (quali uso di farmaci antivitamin-K o eparina, grave insufficienza renale, neoplasia in fase metastatica, diatesi emorragica e grave sepsi).</p> <p><b>Bibliografia</b></p>

<p><b>Molto bassa</b> ⊕</p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, il Gruppo di lavoro suggerisce che è ragionevole iniziare il trattamento con r-TPA e.v. in attesa di disporre dei parametri della coagulazione, qualora non vi siano motivi per sospettare alterazioni di tali parametri. Il trattamento con r-TPA e.v. dovrà essere sospeso qualora il valore di INR risulti maggiore di 1,7 o l'APTT eccessivamente elevato rispetto ai parametri di riferimento.</p>	<p>1. Rost NS, Masrur S, Pervez MA, Viswanathan A, Schwamm LH: Unsuspected coagulopathy rarely prevents IV thrombolysis in acute ischemic stroke. Neurology 2009;73:1957- 1962</p>
<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi sottoposti a trombolisi con r-TPA e.v., la somministrazione precoce (entro 24 ore dal termine della trombolisi) di farmaci antitrombotici (antiaggreganti o anticoagulanti) in presenza di condizioni ad alto rischio di recidiva precoce, confrontata con la somministrazione tardiva di farmaci antitrombotici, migliora l'esito clinico?</p> <p><b>Raccomandazione 28</b></p>	<p>Non sono disponibili dati da trial randomizzati controllati sulla somministrazione di farmaci antitrombotici entro 24 ore dal termine della trombolisi.</p> <p>Una analisi retrospettiva di un registro del Seoul National University Bundang Hospital nel periodo Luglio 2007-Marzo 2015 includente 712 pazienti consecutivi sottoposti a trombolisi EV e/o IA ha valutato le conseguenze di una somministrazione precoce (entro 24 ore) rispetto alla somministrazione standard (oltre le 24 ore) di farmaci ad azione antitrombotica (antiaggreganti, eparina basso peso molecolare, eparina sodica, anticoagulanti diretti). La decisione di somministrare o meno precocemente farmaci</p>

<p><b>Grado GPP</b></p> <p><b>Evidenza (4)</b></p> <p><b>Molto bassa ⊕</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi sottoposti a trombolisi con r-TPA e.v., il Gruppo di lavoro suggerisce la somministrazione precoce (entro 24 ore dal termine della trombolisi) di farmaci antitrombotici (antiaggreganti o anticoagulanti) qualora siano presenti condizioni ad alto rischio di recidiva precoce (quali ad esempio, posizionamento di stent extra/intracranico, stenosi intracraniche, trombi cardiaci intracavitari ad alto rischio embolico).</p>	<p>antitrombotici era lasciata al singolo medico in base al quadro clinico e agli accertamenti strumentali.</p> <p>La terapia ripercussiva utilizzata era costituita dalla trombolisi endovenosa (EV) nel 34% dei casi (243 pz), dalla trombolisi intrarteriosa (IA) meccanica primaria nel 32% dei casi (229 pz) e dalla terapia combinata (trombolisi endovenosa e terapia endovascolare) nel 34% dei casi (240 pz). Una terapia antitrombotica era somministrata entro 24 ore nel 64% dei casi (456 pz). La somministrazione precoce di antitrombotici era associata ad una ridotta probabilità di emorragia cerebrale di qualsiasi tipo (ORa 0.56; IC 95% 0.35-0.89; p&lt;0.01), mentre non si sono osservate differenze in termini di emorragie sintomatiche (ORa 0.85; IC 95% 0.35-2.10), o di outcome eccellente (mRS 0-1) a 3 mesi dall'ictus (ORa 1.09; IC 95% 0.75-1.59) o di outcome favorevole (mRS 0-2) a 3 mesi (ORa 1.32; IC 95% 0.90-1.93). La somministrazione ultraprecoce (entro 12 ore) non aumentava la probabilità di emorragia cerebrale di qualsiasi tipo (OR 0.26; IC 95%: 0.12-0.52), emorragia cerebrale sintomatica (OR 1.46, IC 95% 0.52-4.09), outcome eccellente a 3 mesi: OR 1.39, IC 95% 0.84-2.31), outcome favorevole a 3 mesi (OR 1.40, IC 95% 0.84-2.33).</p> <p><b>Bibliografia</b></p> <p>1. Jeong HG, Kim BJ, Yang MH, Han MK, Bae HJ, Lee SH. Stroke outcomes with use of antithrombotics within 24</p>
---	--

	<p>hours after recanalization treatment. Neurology. 2016;87:996-1002.</p>
<p><b>Sintesi 32</b></p> <p>I dati di letteratura mostrano che in pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi con occlusione di arteria carotide interna extra-cranica, il trattamento con r-TPA e.v. consente di ottenere una ricanalizzazione completa in una bassa percentuale di pazienti; tuttavia, in circa un terzo dei casi si ottiene un esito clinico favorevole.</p>	<p>Uno studio condotto su 20 pazienti con ictus ischemico acuto e occlusione dell'ACI extra-cranica ha mostrato che soltanto il 10% dei pazienti presentava una ricanalizzazione completa dell'ACI dopo trombolisi con r-tPA e.v. [1].</p> <p>Tuttavia, una completa ricanalizzazione dell'ACM (un'occlusione concomitante dell'ACM era presente nel 45% dei casi) si verificava nel 35% dei casi e risultava un fattore fortemente associato ad outcome favorevole (<math>P&lt;0.01</math>).</p> <p>Lo studio multicentrico caso-controllo ICARO ha comparato 253 pazienti con ictus ischemico acuto e occlusione dell'ACI extra-cranica trattati con trombolisi con 253 pazienti con ictus ischemico acuto e occlusione dell'ACI extra-cranica non trattati con trombolisi [2]. Un esito clinico favorevole (mRS score 0-2) a 3 mesi era più frequente nei pazienti trattati con trombolisi rispetto a quelli non trattati (28.9% vs 20.6%, aOR: 1.80; 95% CI: 1.03-3.15; <math>P=0.037</math>), mentre la mortalità a 3 mesi e i sanguinamenti cerebrali fatali erano più elevati nei pazienti trattati con trombolisi rispetto a quelli non trattati (25.7% vs 15.4%; aOR: 2.28, 95% CI: 1.36 -3.22, <math>P=0.001</math> e 2.8% vs 0.4%, OR: 7.17, 95% CI: 0.87-58.71, <math>P=0.068</math>).</p> <p>Lo studio ICARO-2 ha analizzato retrospettivamente 137 pazienti con ictus ischemico acuto e occlusione dell'ACI</p>

extra-cranica e 1761 pazienti con ictus ischemico acuto senza occlusione dell'ACI extra-cranica, trattati con trombolisi e registrati nel registro SITS-ISTR [3]. Un esito clinico favorevole (mRS 0-2) a 3 mesi era meno frequente nei pazienti con occlusione dell'ACI rispetto a quelli senza occlusione dell'ACI (32.1% vs 62.1%, OR: 0.29, 95% CI: 0.20-0.42, P=0.0001), mentre la mortalità era più elevata nei pazienti con occlusione dell'ACI rispetto a quelli senza occlusione (22.4% vs 10.2%; OR: 2.55, 95% CI: 1.65-3.94, P=0.0001). Tuttavia, i tassi di sICH non erano differenti tra i due gruppi (5.8% nei pazienti con occlusione dell'ACI e 8% nei pazienti senza occlusione dell'ACI; P=0.16).

Per quanto riguarda il confronto tra la migliore terapia medica (inclusa la trombolisi con r-tPA e.v.) e il trattamento endovascolare si rimanda alla raccomandazione 9.12.

### **Bibliografia**

1. Christou II, Felberg RA, Demchuk AM, Burgin WS, Malkoff M, Grotta JC, Alexandrov AV. Intravenous tissue plasminogen activator and flow improvement in acute ischemic stroke patients with internal carotid artery occlusion. *J Neuroimaging*. 2002;12:119-123.
2. Paciaroni M, Balucani C, Agnelli G, Caso V, Silvestrelli G, Grotta JC, Demchuk AM, Sohn SI, Orlandi G, Leys D, Pezzini A, Alexandrov AV, Silvestrini M, Fofi L, Barlinn K, Inzitari D, Ferrarese C, Tassi R, Tsivgoulis G, Consoli D, Baldi A, Bovi P, Luda E, Galletti G, Invernizzi P,

DeLodovici ML, Corea F, Del Sette M, Monaco S, Marcheselli S, Alberti A, Venti M, Acciarresi M, D'Amore C, Macellari F, Lanari A, Previdi P, Gonzales NR, Pandurengan RK, Vahidy FS, Sline M, Bal SS, Chiti A, Gialdini G, Dumont F, Cordonnier C, Debette S, Padovani A, Cerqua R, Bodechtel U, Kepplinger J, Nesi M, Nencini P, Beretta S, Trentini C, Martini G, Piperidou C, Heliopoulos I, D'Anna S, Cappellari M, Donati E, Bono G, Traverso E, Toni D. Systemic thrombolysis in patients with acute ischemic stroke and Internal Carotid ARtery Occlusion: the ICARO study. *Stroke*. 2012;43:125-30.

3. Paciaroni M, Agnelli G, Caso V, Pieroni A, Bovi P, Cappellari M, Zini A, Nichelli P, Inzitari D, Nesi M, Nencini P, Pezzini A, Padovani A, Tassinari T, Orlandi G, Chiti A, Gialdini G, Alberti A, Venti M, Acciarresi M, D'Amore C, Luda E, Tassi R, Martini G, Ferrarese C, Beretta S, Trentini C, Silvestrelli G, Lanari A, Previdi P, Ciccone A, Delodovici ML, Bono G, Galletti G, Marcheselli S, Del Sette M, Traverso E, Riva M, Silvestrini M, Cerqua R, Consoli D, Monaco S, Toni D. Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke associated to extracranial internal carotid artery occlusion: the ICARO-2 study. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34:430-5.



<p><b>Sintesi 33</b></p> <p>I dati di letteratura mostrano che la coagulopatia precoce da trattamento con r-TPA in pazienti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi è dovuta al consumo di fibrinogeno circolante, è associata al rischio di emorragia intracranica sintomatca post-trombolisi e può essere identificata attraverso il dosaggio del fibrinogeno negli esami pre-trombolisi, così come in caso di emorragia cerebrale ed extracerebrale post-trombolisi.</p> <p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, in caso sia documentata una emorragia intracerebrale sintomatica in corso di trattamento con r-TPA e.v., l'immediata interruzione della trombolisi rispetto alla non interruzione migliora l'esito clinico?</p> <p><b>Raccomandazione 29</b></p> <p><b>Grado Forte a favore</b></p> <p><b>Evidenza (3)</b></p> <p><b>Molto bassa ⊕</b></p>	<p>L'emorragia cerebrale sintomatica (sICH) è una complicanza non frequente ma talora molto grave della terapia trombolitica con rtPA nell'ictus ischemico.</p> <p>Il rischio di sICH varia in base alla popolazione considerate e al tipo di definizione di sICH ma generalmente si attesta intorno al 2%-7% [1].</p> <p>Tra i 6756 pazienti raccolti in 9 RCTs sulla trombolisi il rischio di sICH era maggiore nel gruppo alteplase rispetto al placebo per diverse definizioni di sICH: ECASS III (6.8% versus 1.3%; OR 5.55; 95% IC 4.01-7.70), SITS-MOST (3.7% versus 0.6%; OR, 6.67; 95% CI, 4.11-10.84), ed emorragia fatale (2.7% versus 0.4%; OR, 7.14; 95% CI, 3.98-12.79) [2]. Anche nello studio registrativo NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) la percentuale di sICH era più alta nel gruppo alteplase (6.4% versus 0.6%; P&lt;0.01) [3].</p> <p>Sono stati riportati in letteratura diversi fattori di rischio per la sICH post trombolisi sia di tipo clinico che di laboratorio e neuroradiologici. In una revisione sistematica del 2012 [4] su 55 studi, variabili associate con un incremento di rischio di sICH erano un'età più avanzata, una maggior gravità clinica, un maggior livello di glicemia, leucoaraiosi e lesione ischemica visibile alla TC e condizioni anamnestiche quali ipertensione, insufficienza renale,</p>
---	---

<p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, in caso sia documentata una emorragia intracerebrale sintomatica in corso di trattamento con r-TPA e.v., è raccomandata l'immediata interruzione della trombolisi.</p> <p><b>Sintesi 34</b></p> <p>In caso di documentata sICH entro 24 ore dal trattamento con r-TPA e.v. in pazienti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, i pochi dati di letteratura indicano come possibili trattamenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Piastrine (8-10U) in caso di piastrinopenia (&lt;100.000/uL).</li> <li>- Derivati protrombinici a 3 o 4 fattori 25-50 U/kg nei pazienti in DOAC e secondo valori di INR associati a vitamina K 10 mg ev in caso di terapia anticoagulante con farmaci anti-vitK</li> <li>- Crioprecipitati 10U fino a raggiungere valori di fibrinogeno &gt;150 mg/dl oppure</li> </ul>	<p>cardiopatìa, diabete, coronaropatia, fibrillazione atriale, assunzione di antiaggreganti.</p> <p>Una recente review e Scientific Statement dell'AHA/ASA ha analizzato la fisiopatologia e il trattamento della sICH correlata alla trombolisi da rtPA [5].</p> <p>Oltre ai fattori di rischio sopraelencati la review analizza gli aspetti della fisiopatologia dell'emorragia correlata all'Alteplase. L'emivita del rtPA è di circa 4 minuti, ma il suo effetto biologico sulla coagulazione perdura più a lungo. Come il tPA endogeno l'Alteplase determina la lisi del trombo convertendo il plasminogeno endogeno inattivo in plasmina, principalmente in presenza di fibrina. La plasmina a sua volta degrada la fibrina in FDP (come il d-dimero). La non elevata specificità del rtPA sulla fibrina del trombo, rispetto ad altri trombolitici (tenecteplase, desmoteplase, ecc), determina la possibile degradazione anche del fibrinogeno circolante determinando la cosiddetta "coagulopatia da rtPA", una coagulopatia da consumo, causata dalla riduzione dei livelli di fibrinogeno, che può perdurare fino a 24h dall'inizio della infusione di rtPA [6-7]. È stato documentato in una serie di 547 pazienti sottoposti a trombolisi che il rischio di sICH si associa a riduzione dei valori di fibrinogeno <math>\geq 200</math> mg/dL rispetto al basale a 6h dall'infusione (multivariable OR 4.53 95% IC 2.39-8.60, <math>p &lt; 0.001</math>) [7]. In un altro studio italiano su 104 pazienti trombolisati, il rischio di qualsiasi ICH è risultato</p>
--	--

<p>fibrinogeno 2 gr ev eventualmente ripetibile negli altri casi.</p> <p>- Plasma fresco congelato 12 mL/kg in assenza di crioprecipitati o fibrinogeno ev.</p> <p>I farmaci con il profilo di sicurezza più incerto per il rischio trombotico sono:</p> <p>- rFVIIa 20-160 µg/kg;</p> <p>- acido tranexamico 1 gr ev (massimo 2 gr), che andrebbe limitato a sICH dopo trombolisi in cui sia documentato uno stato di iperfibrinolisi tramite tromboelastogramma.</p> <p>È opportuna anche una valutazione neurochirurgica urgente.</p>	<p>associato a valori assoluti di fibrinogeno &lt;200 mg/dL due ore dopo la fine dell'infusione del rtPA o a un calo relativo del 25% rispetto al basale (OR 7.47, 95% IC 2.26-24.74, p&lt;0.001) [6].</p> <p>L'ipo fibrinogenemia (valori &lt;150 mg/dL) al momento del riscontro di una diagnosi di sICH è stata associata al rischio di espansione dell'ematoma [8].</p> <p>Pertanto una tempestiva diagnosi e rapida correzione della coagulopatia da rtPA rimane l'obiettivo chiave da raggiungere.</p> <p>La review e Scientific Statement dell'AHA/ASA ha analizzato anche la gestione e le possibilità di trattamento della coagulopatia associata a rtPA dopo una sICH [5].</p> <p><b>Bibliografia</b></p> <p>1. Seet RC, Rabinstein AA. Symptomatic intracranial hemorrhage following intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: a critical review of case definitions. <i>Cerebrovasc Dis.</i> 2012;34:106-114.</p> <p>2. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, Brott T, Cohen G, Davis S, Donnan G, Grotta J, Howard G, Kaste M, Koga M, von Kummer R, Lansberg M, Lindley RI, Murray G, Olivot JM, Parsons M, Tilley B, Toni D, Toyoda K, Wahlgren N, Wardlaw J, Whiteley W, del Zoppo GJ, Baigent C, Sandercock P, Hacke W; Stroke</p>
--	---

Thrombolysis Trialists' Collaborative Group. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2014;384:1929-1935.

3. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995;333:1581-1587.

4. Whiteley WN, Slot KB, Fernandes P, Sandercock P, Wardlaw J. Risk factors for intracranial hemorrhage in acute ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a systematic review and meta-analysis of 55 studies. *Stroke*. 2012;43:2904-2909.

5. Yaghi S, Willey JZ, Cucchiara B, Goldstein JN, Gonzales NR, Khatri P, Kim LJ, Mayer SA, Sheth KN, Schwamm LH; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Treatment and Outcome of Hemorrhagic Transformation After Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2017 Dec;48(12):e343-e361. Review.

6. Matosevic B, Knoflach M, Werner P, Pechlaner R, Zangerle A, Ruecker M, Kirchmayr M, Willeit J, Kiechl S. Fibrinogen degradation coagulopathy and bleeding

complications after stroke thrombolysis. *Neurology*. 2013 Mar 26;80(13):1216-24.

7. Vandelli L, Marietta M, Gambini M, Cavazzuti M, Trenti T, Cenci MA, Casoni F, Bigliardi G, Pentore R, Nichelli P, Zini A. Fibrinogen decrease after intravenous thrombolysis in ischemic stroke patients is a risk factor for intracerebral hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015 Feb;24(2):394-400.

8. Yaghi S, Boehme AK, Dibu J, Leon Guerrero CR, Ali S, Martin-Schild S, Sands KA, Noorian AR, Blum CA, Chaudhary S, Schwamm LH, Liebeskind DS, Marshall RS, Willey JZ. Treatment and outcome of thrombolysis-related hemorrhage: a multicenter retrospective study. *JAMA Neurol*. 2015;72:1451-1457.

Nel caso di riscontro di sICH in corso di infusione di rtPA è indicata l'immediata sospensione della infusione del rtPA, come riportato anche dalle linee guida AHA 2018 [1].

#### **Bibliografia**

1. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, Biller J, Brown M, Demaerschalk BM, Hoh B, Jauch EC, Kidwell CS, Leslie-Mazwi TM, Ovbiagele B, Scott PA, Sheth KN, Southerland AM, Summers DV, Tirschwell DL; American Heart Association Stroke Council. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American

Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2018 Mar;49(3):e46-e110.

Il trattamento della sICH associata alla trombolisi è basato sull'opinione di esperti e piccole serie cliniche, mentre efficacia e sicurezza di questi trattamenti non sono state chiaramente dimostrata [1].

Dalla revisione di Yaghi e colleghi le sICH che meritano un trattamento di reversal della coagulopatia indotta da rtPA sono quelle avvenute <24h dalla trombolisi e con una documentata ipofibrinogenemia [1].

I tipi di trattamenti indicati sono [1-2-3-4]:

- Crioprecipitati (poco disponibili in Italia) 10U fino a raggiungere valori di fibrinogeno >150 mg/dl. In alternativa fibrinogeno ev ricombinante [4].
- Piastrine (8-10U) in pazienti con piastrinopenia (<100.000/uL)
- Plasma fresco congelato 12 mL/kg
- Derivati protrombinici a 3 o 4 fattori 25-50 U/kg secondo valori di INR associati a vitamina K 10 mg ev in pazienti in terapia con warfarin come da reversal in caso di ICH in corso di warfarin
- rFVIIa 20-160 µg/kg

- acido tranexamico 1 gr ev (massimo 2 gr)

Così come indicata è la valutazione neurochirurgica urgente, come riportato anche nelle linee guida AHA 2018 [1].

I farmaci con il profilo di sicurezza più incerto per il rischio trombotico sono i derivati protrombinici, rFVIIa e acido tranexamico.

Come consiglio di esperti l'uso di acido tranexamico andrebbe preferibilmente limitato a sICH dopo trombolisi in cui sia documentata uno stato di iperfibrinolisi con strumentazioni a tipo tromboelastogramma (TEG, ROTEM) [5-6].

Una recente piccola serie clinica italiana [4] su 39 pazienti ha dimostrato un buon profilo di sicurezza dell'infusione del fibrinogeno ricombinante in pazienti con ictus sottoposti a trombolisi con rtPA che abbiamo mostrato un valore di fibrinogeno post rtPA <100 mg/dl in assenza di ICH o con un valore di fibrinogeno post rtPA <200 mg/dl e/o calo relativo del 30% in caso di ICH. Sono stati infusi 2 gr ev di fibrinogeno ricombinante eventualmente ripetuti fino a raggiungere valori >200 mg/dl nei pazienti emorragici e >100 mg/dl nei pazienti non emorragici. I valori mediani di fibrinogeno pre-rtPA erano 332 mg/dL (range 170-815 mg/dL), con calo significativo dopo trombolisi (133 mg/dL, range 18-231 mg/dL,  $p < 0.0001$ ) con calo mediano del

60%. Dopo l'infusione di fibrinogeno ricombinante il livello mediano di fibrinogeno è risalito a 160 mg/dL (56-337 mg/dL), con aumento significativo pre-post infusione ( $p < 0.0001$ ).

### **Bibliografia**

1. Yaghi S, Willey JZ, Cucchiara B, Goldstein JN, Gonzales NR, Khatri P, Kim LJ, Mayer SA, Sheth KN, Schwamm LH; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Treatment and Outcome of Hemorrhagic Transformation After Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2017 Dec;48(12):e343-e361. Review.
2. Yaghi S, Boehme AK, Dibu J, Leon Guerrero CR, Ali S, Martin-Schild S, Sands KA, Noorian AR, Blum CA, Chaudhary S, Schwamm LH, Liebeskind DS, Marshall RS, Willey JZ. Treatment and outcome of thrombolysis-related hemorrhage: a multicenter retrospective study. *JAMA Neurol*. 2015;72:1451-1457.
3. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, Biller J, Brown M, Demaerschalk BM, Hoh B, Jauch EC, Kidwell CS, Leslie-Mazwi TM, Ovbiagele B, Scott PA, Sheth KN, Southerland



	<p>AM, Summers DV, Tirschwell DL; American Heart Association Stroke Council. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. <i>Stroke</i>. 2018 Mar;49(3):e46-e110.</p> <p>4. Vandelli L, Marietta M, Trenti T, Varani M, Bigliardi G, Rosafio F, Dell'acqua ML, Picchetto L, Nichelli P, Zini A. Fibrinogen concentrate replacement in ischemic stroke patients after recombinant tissue plasminogen activator treatment. <i>Adv Clin Exp Med</i>. 2019 Feb;28(2):219-222.</p> <p>5. Kawano-Castillo J, Ward E, Elliott A, Wetzel J, Hassler A, McDonald M, Parker SA, Archeval-Lao J, Tremont C, Cai C, Pivalizza E, Rahbar MH, Grotta JC. Thrombelastography detects possible coagulation disturbance in patients with intracerebral hemorrhage with hematoma enlargement. <i>Stroke</i>. 2014 Mar;45(3):683-8.</p> <p>6. Rowe AS, Greene CL, Snider CC, Carroll RC, Wiseman BF, Henry JM, Langdon JR, Craft RM. Thromboelastographic changes in patients experiencing an acute ischemic stroke and receiving alteplase. <i>J Stroke Cerebrovasc Dis</i>. 2014 Jul;23(6):1307-11.</p>
--	--

## TRATTAMENTO ENDOVASCOLARE

<p><b>PICO:</b></p> <p>in pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria candidabili sia a trombolisi e.v. che a trattamento endovascolare in centri di secondo livello, il solo trattamento endovascolare rispetto al trattamento combinato (trombolisi endovenosa e trattamento endovascolare) migliora l'esito clinico?</p> <p><b>Raccomandazione 30a</b></p> <p><b>Grado Forte contro</b></p> <p><b>Evidenza (1++)</b></p> <p><b>Elevata ⊕⊕⊕⊕</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria, candidabili sia a trombolisi e.v. che a trattamento endovascolare in centri di secondo livello, il solo trattamento endovascolare non è raccomandato in alternativa al trattamento combinato con la trombolisi ev.</p> <p><b>Raccomandazione 30b</b></p> <p><b>Grado GPP</b></p> <p><b>Evidenza (4)</b></p>	<p><b>Testo</b></p> <p>Una recente metanalisi del 2019<sup>1</sup> su studi osservazionali di coorte (ma non su RCT) ha documentato, su una casistica di 38 studi che includevano complessivamente 11798 soggetti con ictus da occlusione di grossa arteria, un miglior risultato clinico del trattamento combinato rispetto al trattamento endovascolare primario. Alla analisi aggiustata infatti il trattamento combinato era associato con miglior outcome (mRS) a 3 mesi (aOR = 1.55, IC95% 1.26-1.91; p&lt;0.0001) e minor mortalità (aOR = 0.80, IC95% 0.66-0.97; p=0.02) in confronto al trattamento endovascolare diretto.</p> <p>Nel contempo sono stati condotti alcuni RCTs di confronto tra TM diretta e trattamento combinato (TM preceduta da trombolisi).</p> <p>Molto recentemente (dal 2020 al 2021) sono stati pubblicati i risultati di 4 di questi RCTs e 2 sono stati presentati a congressi internazionali.</p> <p>Il primo di questi è il trial cinese <b>DIRECT-MT</b> che ha randomizzato 656 pazienti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria intracranica (ICA, M1 e M2), arruolati in 41 centri accademici terziari in Cina, a TM diretta (N=327) o TM preceduta da alteplase a dose standard (N=329) somministrata entro 4.5 da esordio sintomi. I pazienti sono stati randomizzati in aperto con valutazione in cieco dell'esito. Il disegno statistico prevedeva un'analisi di</p>
---	--

<p><b>Molto bassa ⊕</b></p> <p>Date le evidenze raccolte sull'argomento trombectomia diretta vs trattamento combinato in caso di centralizzazione primaria (modello mothership) presso centri in grado di fornire sia il trattamento trombolitico che il trattamento endovascolare, il gruppo di lavoro suggerisce a maggior ragione che il trattamento combinato, quando indicato, rimanga il trattamento standard anche in setting organizzativi diversi con centralizzazione secondaria (Drip&amp;Ship).</p> <p><b>Sintesi 35</b></p> <p>Non sono al momento disponibili dati da RCT sul confronto TM diretta versus trattamento combinato per pazienti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria intracranica in un setting organizzativo di tipo “drip and ship”.</p> <p><b>Raccomandazione 31</b></p> <p><b>Raccomandazione per la ricerca</b></p>	<p>non-inferiorità nella distribuzione della mRS a 90 giorni sulla base di un limite inferiore dell'IC95% pari o superiore a 0.8 nell'analisi ordinale aggiustata. La TM diretta si è dimostrata non inferiore al trattamento combinato (adjusted common odds ratio, 1.07; IC95% 0.81 - 1.40; P = 0.04 per la non inferiorità). In realtà i pazienti del braccio con trattamento combinato hanno presentato una maggior percentuale di rivascolarizzazioni prima del trattamento meccanico (7.0% vs 2.4%) e un maggior tasso di ricanalizzazione 2b, 2c o 3 (84.5% vs 79.4%, OR 0.70, IC95% 0.47-1.06), ma questo non si è tradotto in esito migliore: mRS 0-2 36.4% in TM diretta, 36.8% in trattamento combinato. Le emorragie sintomatiche (sICH) sono state rispettivamente del 4.3% e 6.1% nel gruppo TM e in quello combinato (RR ratio 0.70, IC95% 0.36-1.37).</p> <p><sup>2</sup>Alcune note metodologiche: lo studio è stato condotto solo su pazienti cinesi e solo in centri terziari, per cui una minoranza di pazienti con trattamento combinato (23 su 329) ha completato la trombolisi prima del trattamento meccanico ed inoltre 30 soggetti su 329 (9.1%) non hanno ricevuto una dose completa di rtPA, di cui 10 non hanno proprio ricevuto la trombolisi; lo score ASPECTS non è stato usato per selezionare i pazienti, ma gli autori riportano un valore mediano di ASPECTS pari a 9 (range interquartile, 7 - 10) come nella metanalisi HERMES; come device primario è stato utilizzato lo stent retriever, con aspirazione utilizzabile come trattamento rescue, oltre eventualmente a</p>
--	---

<p>In particolari sottogruppi di pazienti in cui sono possibili clinicamente e logisticamente entrambi gli approcci, è raccomandato proseguire gli studi di confronto tra trombectomia primaria e associazione della trombectomia con la trombolisi e.v. (es. occlusioni tandem, occlusioni a T, occlusioni di basilare, imaging con ampio core, quadri ad elevato rischio emorragico, ecc)</p>	<p>somministrazione di alteplase - dose massima 30 mg- o urokinasi - dose massima 400,000 U).</p> <p>Ma il dato critico di maggior rilievo è il limite inferiore dell'IC95% di 0.8 scelto per definire la non inferiorità, margine definito dagli stessi autori come “generoso” poiché implica una probabilità del 20% che il trattamento combinato sia più efficace. Ed il campione di pazienti studiato è troppo piccolo per conferire allo studio la potenza sufficiente a definire variazioni minime di mRS a 3 mesi. Da ultimo va sottolineato che l'alteplase è stato pagato dai pazienti, il che ha comportato ritardo nell'acquisizione del consenso informato oltre ad un potenziale bias nell'interpretazione di risultati, poiché in Cina la trombolisi non è pagata dal sistema sanitario, a differenza della TM.</p> <p>Il secondo RCT pubblicato in ordine di tempo è stato un altro studio cinese, il trial <b>DEVT</b> (Direct Endovascular Thrombectomy vs Combined IVT and Endovascular Thrombectomy for Patients With Acute Large Vessel Occlusion in the Anterior Circulation)<sup>3</sup> ha incluso pazienti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria intracranica (ICA e M1) arruolati in 33 centri accademici terziari in Cina, confrontando anche in questo caso la TM con il trattamento combinato (TM preceduta da alteplase a dose standard somministrata entro 4.5 da esordio sintomi). Anche in questo caso lo studio ha un disegno di non inferiorità con scelta di un margine di non inferiorità con una differenza assoluta di -10% per l'endpoint primario (mRS 0-2 a 90</p>
---	---

giorni). Lo studio è stato interrotto anticipatamente dopo la prima analisi ad interim con 234 pazienti randomizzati (rispetto ai 970 pianificati) per il raggiungimento della non inferiorità.

Il buon outcome a 90 giorni (mRS0-2) è stato raggiunto da 63 pazienti (54.3%) del gruppo MT e 55 (46.6%) nel gruppo combinato (differenza 7.7%, IC97.5% unilaterale -5.1% ad  $\infty$ , p per la non-inferiorità = 0.003). Non sono emerse differenze tra i 2 gruppi nè per la mortalità a 90 giorni (17.2% vs 17.8%; differenza -0.5%; IC95% -10.3% - 9.2%) né per le emorragie cerebrali sintomatiche (6.1% vs 6.8%; differenza -0.8%; IC95%, -7.1% - 5.6%). La completa ricanalizzazione dopo TM (eTICI  $\geq 2b$ ) è stata del 88.5% nel gruppo TM versus 87.2% nel gruppo combinato (aOR 1.14, IC95% 0.50 - 2.61).

Il tempo door-to-needle del gruppo trattamento combinato è mediamente lungo (61 min di mediana), considerando che anche questo trial è realizzato esclusivamente con pazienti “mothership”, mentre le tempistiche onset to groin sono simili nei 2 gruppi (200 versus 210 minuti in TM rispetto trattamento combinato).

Lo studio ha analoghi limiti dello studio DIRECT-MT per quanto riguarda l'arbitrario e ampio margine di non inferiorità e la casistica solo cinese, inclusa la problematica di non rimborsabilità del trombolitico in questo paese.

Il terzo studio pubblicato è il trial giapponese **SKIP** (Direct Mechanical Thrombectomy in Acute LVO Stroke)<sup>4</sup> nel quale sono stati arruolati 204 pazienti con ictus ischemico acuto da

occlusione di grossa arteria intracranica (ICA e M1) in 23 centri giapponesi con accesso alla TM, confrontando sempre la TM con il trattamento combinato ma quest'ultimo con alteplase a dose ridotta (0.6 mg/kg). L'endpoint primario dello studio era sempre il buon outcome valutato come mRS 0-2, con un margine di non inferiorità OR 0.74 (margine inferiore dell'IC) valutato con una soglia significativa unilaterale di 0.025 (IC97.5%).

Lo studio non è riuscito a dimostrare la non inferiorità della TM diretta versus il trattamento combinato (59.4% vs. 57.3%, differenza 2.1%, IC97.5% unilaterale -11.4% - ∞; OR 1.09, IC97.5% unilaterale 0.63 - ∞, p per non inferiorità=0.18). I due gruppi non differivano per mortalità a 90 giorni (7.9% vs. 8.7%, differenza -0.8%, IC95% -9.5% - 7.8%; OR 0.90, IC95% 0.33 - 2.43) e per emorragie cerebrali sintomatiche secondo la definizione sICH-SITS-MOST (5.9% vs. 7.8%, differenza -1.8%, IC95% -9.7% - 6.1%; OR 0.75, IC95% 0.25 - 2.24; p=0.78). Non sono inoltre emerse differenze nei tassi di ricanalizzazione (eTICI grade  $\geq 2b$ ): 90.1% vs 93.2% (differenza -3.1%, IC95% -11.8% - 5.6%; OR 0.66, IC95% 0.24 - 1.82; p= 0.46).

Anche questo studio ha diversi limiti metodologici tra cui il margine di non inferiorità, il campione limitato, tempistiche mediamente lunghe di door to needle ed al contrario tempistiche molto brevi tra trombolisi e inizio della procedura di TM (mediana randomizzazione-trombolisi 14 minuti, mediana randomizzazione-inizio TM 22 minuti), con

addirittura in 22 pazienti (21.4%) la puntura femorale che ha preceduto il bolo di rtPA.

Infine l'utilizzo della dose ridotta (0.6 mg/Kg) di rtPA non utilizzato in Italia ne limita la generalizzabilità nel nostro contesto.

Il quarto trial recentemente pubblicato è lo studio olandese MR CLEAN-NO IV (Multicenter Randomized CLinical trial of Endovascular treatment for Acute ischemic stroke in the Netherlands- NO IV)<sup>5</sup>.

A differenza dei trial precedenti il MR CLEAN-NO IV ha l'obiettivo di dimostrare la superiorità (e non la non inferiorità) della TM in confronto al trattamento combinato con trombolisi con rtPA al dosaggio standard di 0.9 mg/kg somministrata entro 4.5 da esordio sintomi. Sono stati arruolati 539 pazienti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria intracranica (ICA, M1 e M2) in 20 centri con accesso alla TM in Olanda, Belgio e Francia.

L'endpoint primario è calcolato come cOR aggiustato di riduzione della disabilità a 90 giorni ( $\geq 1$  punto di riduzione per tutti i punteggi della scala mRS). In caso di mancata dimostrazione della superiorità il limite inferiore di questo cOR doveva essere almeno uguale a 0.80 per raggiungere la non inferiorità (margine analogo al DIRECT-MT).

Lo studio non è riuscito a dimostrare né la superiorità né la non inferiorità della TM diretta rispetto al trattamento combinato per l'outcome primario a 90 giorni (cOR aggiustato 0.84, IC95% 0.62-1.15,  $p=0.28$ ), né per gli

endpoint secondari come la dicotomia della mRS (mRS 0-2: 49.% gruppo TM vs 51.1% nel gruppo combinato, OR 0.95 IC95% 0.65-1.39).

Il punteggio mediano di mRS è stato di 3 (range interquartile 2-5) nel gruppo TM e 2 (range interquartile 2-5) nel trattamento combinato.

Non sono emerse differenze nemmeno per i tassi di riperfusione efficace (eTICI  $\geq 2b$ ): 78.7% vs. 83.1% rispettivamente, OR aggiustato 0.73, IC95% 0.47-1.13).

Infine non sono emerse differenze tra TM e trattamento combinato neppure per la mortalità (20.5% vs. 15.8%, OR aggiustato 1.39, IC95% 0.84-2.30) e per le emorragie cerebrali sintomatiche (5.9% vs. 5.3%, OR aggiustato 1.30, IC95% 0.60-2.81).

Come limiti dello studio si segnalano le violazioni di protocollo e le procedure rescue previste da protocollo (trombolisi nel gruppo TM in caso di mancata ricanalizzazione efficace eTICI $<2b$ ): 10/273 (3.6%) hanno ricevuto la trombolisi prima della TM nel gruppo TM e altri 19/273 (6.9%) hanno ricevuto trombolisi rescue, per un totale di 29/273 (10.6%) pazienti del gruppo TM che hanno ricevuto anche la trombolisi. Per quanto riguarda la TM non è stata eseguita in 12/273 (4.4%) pazienti del gruppo TM e in 14/252 (5.5%) del gruppo combinato.

Ottimali invece le tempistiche di door to groin: 63 minuti nel gruppo TM (50-78) e 64 (51-78) nel gruppo combinato così



come il door to needle nel gruppo combinato: 31 minuti (22-44).

Lo studio è stato finanziato dal Netherlands Cardiovascular Research Initiative e dal Brain Foundation Netherlands oltre che da compagnie private di device (Medtronic, Cerenovus, e Stryker), ma senza coinvolgimento commerciale nel disegno e analisi dello studio.

I risultati dello studio **SWIFT DIRECT**<sup>6-7</sup> (Bridging Thrombolysis Versus Direct Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke), non ancora pubblicato, sono stati presentati a Settembre 2021 all' European Stroke Organisation Conference 2021. Lo studio ha arruolato 408 pazienti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria intracranica (ICA e M1) in 48 centri europei e del Nord America, confrontando la TM diretta con il trattamento combinato con trombolisi alla dose di 0.9 mg/kg con disegno di non inferiorità sull'outcome funzionale a 90 giorni (endpoint primario mRS0-2 a 90 giorni). Il margine di non inferiorità scelto è una differenza assoluta di -12%.

Lo studio non è stato in grado di dimostrare la non inferiorità: l'endpoint primario (mRS0-2) a 90 giorni è stato raggiunto dal 56.7% dei pazienti del gruppo TM e dal 65.2% del gruppo del trattamento combinato (differenza assoluta aggiustata -7.3%, IC95% limite inferiore unilaterale -15.1%), mentre il cOR aggiustato per la riduzione della disabilità con la TM diretta ( $\geq 1$  punto di riduzione per tutti i punteggi della scala mRS) è risultato 0.75 (IC95% 0.53-1.06).

La mortalità a 90 giorni è risultata simile nei 2 gruppi (11% nel gruppo TM vs 8.5% nel gruppo combinato),

I pazienti trattati nel gruppo TM tendono ad avere un minor tasso di emorragie cerebrali sintomatiche pur non raggiungendo la significatività statistica (1.5% vs. 4.9%;  $p=0.09$ ). Al contrario i tassi di riperfusione efficace sono risultati più alti nel gruppo del trattamento combinato (97% vs. 91%;  $p=0.05$ ).

Tra i limiti dello studio vi è la sponsorizzazione della compagnia privata Medtronic e l'uso mandatorio del device Solitaire come stentriever anche se sistemi di aspirazione in combinazione erano consentiti.

I medesimi sperimentatori principali dello studio (Università di Berna) hanno presentato anche i risultati di una metanalisi, anch'essa non ancora pubblicata, che include 5 RCT (DEVT, DIRECT-MT, MR CLEAN No IV, SKIP SWIFT DIRECT).

La metanalisi non ha dimostrato la non inferiorità della TM diretta rispetto al trattamento combinato per l'outcome funzionale mRS0-2 (risk difference 1.3%, IC95% -5.6 - 2.9,  $p=0.54$ ), né l'analisi sull'intera scala mRS (shift analysis): cOR 0.94, IC95% 0.81 - 1.10,  $p=0.48$ .

Al contrario la metanalisi ha mostra un differenza significativa a favore del trattamento combinato per quanto riguarda il tasso di riperfusione efficace: risk difference - 4.5%, IC95% -7.4 - -1.6,  $p=0.003$ . Un trend non statisticamente significativo invece di aumento di emorragie cerebrali sintomatiche è stato documentato nel gruppo

trattamento combinato (risk difference -1.7%, IC95% -3.6 - 0.2, p=0.07).

I risultati dello studio **DIRECT SAFE**<sup>8</sup> (A Randomized Controlled Trial of DIRECT Endovascular Clot Retrieval Versus Standard Bridging Thrombolysis With Endovascular Clot Retrieval) , non ancora pubblicato, sono stati presentati a fine Ottobre 2021 al World Stroke Congress 2021. Anche questo ultimo trial ha l'obiettivo di dimostrare la non inferiorità della TM diretta vs il trattamento combinato con alteplase (0.9 mg/kg) nei pazienti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria intracranica (ICA, M1 e M2 o arteria basilare). L'endpoint primario è la valutazione della mRS 0-2 a 90 giorni o il ritorno alla mRS pre-stroke, valutate in cieco, con un margine assoluto di non inferiorità del 10%. Una analisi pre-specificata ha anche ipotizzato una differenza nell'outcome clinico tra i pazienti arruolati nei paesi asiatici e in quelli non asiatici.

Tra i limiti dello studio vi è la sponsorizzazione della compagnia privata Stryker e l'uso del device Trevo era mandatorio durante la TM.

Lo studio è stato interrotto prematuramente dopo la pubblicazione dei risultati degli studi DIRECT-MT, DEVT and SKIP, arruolando 295 pazienti degli 780 previsti in 25 centri in Oceania e Asia. A 90 giorni l'endpoint primario (mRS 0-2) è stato raggiunto dal 54.8% dei pazienti del gruppo TM diretta e dal 60.5% del gruppo del trattamento combinato, non riuscendo anch'esso a dimostrare la non inferiorità del

trattamento di TM diretta (intention-to-treat risk difference - 5.1%, IC95% -16.0 - 5.9, p=0.19). La mortalità a 90 giorni è risultata simile nei 2 gruppi (15.1% nel gruppo TM vs 16.3% nel gruppo trattamento combinato, così come il tasso di emorragie cerebrali sintomatiche (2.7% gruppo TM vs. 4.8% gruppo trattamento combinato; p=0.38). I tassi di riperfusione efficace sono risultati anch'essi simili nei 2 gruppi (89% vs. 89%; p=0.66). In una sottoanalisi la TM diretta è risultata associata a un peggior endpoint primario (mRS 0-2) rispetto al trattamento combinato nei pazienti randomizzati nei paesi asiatici rispetto a quelli dell'Oceania (OR aggiustato 0.42, IC95% 0.21 - 0.86 versus 1.35, IC95% 0.65 - 2.80, p=0.02).

Dall'uscita dei primi RCT sono state pubblicate 5 metanalisi di autori asiatici, poco conclusive, considerando che hanno incluso sia studi osservazionali non randomizzati che da uno<sup>9</sup> (DIRECT-MT) a 3 RCT (DIRECT-MT, SKIP, DEVT)<sup>10-11-12-13</sup>.

Recentemente sono invece state pubblicate altre 3 metanalisi che hanno incluso solo RCTs (DIRECT-MT, SKIP, DEVT, MR CLEAN-NO IV). Purtroppo anch'esse sono poco conclusive sia perché hanno utilizzato nell'analisi analoghi ampi e arbitrari margini di non inferiorità dei trial DIRECT-MT, SKIP e DEVT, sia per aver incluso solo 4 dei 6 RCT, fra cui i dati preliminari presentati del MR CLEAN-NO IV ancora prima della pubblicazione ufficiale<sup>14-15-16</sup>.

E' stata più recentemente pubblicata invece una metanalisi del gruppo di lavoro ESO-ESMINT che ha incluso tutti i 6 RCTs

(DIRECT-MT, SKIP, DEVT, MR CLEAN-NO IV, SWIFT DIRECT e DIRECT SAFE) utilizzando i dati dei primi 4 trial pubblicati e i dati presentati a congresso degli ultimi due. La metanalisi ha incluso 2332 pazienti dei 6 trial e ha documentato il mancato raggiungimento della non inferiorità del gruppo TM diretto rispetto al trattamento combinato per l'endpoint primario (mRS 0-2): pooled unadjusted OR 0.93, IC95% 0.79 - 1.09, p=0.36; pooled RR 0.96, IC95% 0.88 - 1.04, p=0.28 e risk difference -1.9%, IC95% -5.9% - 2.1%. La non inferiorità non è stata raggiunta nemmeno con il margine massimo (5%) di non inferiorità scelto dal gruppo di lavoro.

Così come non sono emerse differenze nei risultati tra i pazienti arruolati in Asia, Oceania, Europa, Nord America (pooled risk difference -1.25%, IC95% -5.8% - 3.3%, p=0.34).

La mortalità per qualsiasi causa a 90 giorni non differisce tra i 2 gruppi (unadjusted pooled OR 1.06, IC95% 0.84 - 1.35; p=0.60), così come le emorragie cerebrali sintomatiche (unadjusted pooled OR 0.77, IC95% 0.52 - 1.14, p=0.19). I tassi di riperfusione efficace sono risultati significativamente più bassi nel gruppo TM diretto (unadjusted pooled OR 0.72, IC95% 0.56 - 0.92, p=0.01) <sup>17</sup>.

Ulteriori informazioni potranno emergere da future metanalisi sui dati individuali dei pazienti dei 6 trials.

In conclusione dai dati emersi dei complessivi 6 RCTs e della recente metanalisi di questi, la TM diretta non è raccomandata

in alternativa al trattamento combinato con la trombolisi ev nei centri di 2° livello dotati di neuroradiologia interventistica.

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

### **Bibliografia**

1. Katsanos AH, Malhotra K, Goyal N, Arthur A, Schellinger PD, Köhrmann M, Krogias C, Turc G, Magoufis G, Leys D, Ahmed N, Khatri P, Goyal M, Alexandrov AV, Tsivgoulis G. Intravenous thrombolysis prior to mechanical thrombectomy in large vessel occlusions. *Ann Neurol.* 2019 Sep;86(3):395-406.
2. P. Yang, Yongwei Zhang, L. Zhang, Yongxin Zhang, K.M. Treurniet, W. Chen, Y. Peng, H. Han, J. Wang, S. Wang, C. Yin, S. Liu, P. Wang, Q. Fang, Hongchao Shi, J. Yang, C. Wen, C. Li, C. Jiang, J. Sun, X. Yue, M. Lou, M. Zhang, H. Shu, D. Sun, H. Liang, Tong Li, F. Guo, K. Ke, H. Yuan, G. Wang, W. Yang, Huaizhang Shi, Tianxiao Li, Z. Li, P. Xing, P. Zhang, Y. Zhou, H. Wang, Y. Xu, Q. Huang, T. Wu, R. Zhao, Q. Li, Y. Fang, Laixing Wang, J. Lu, Y. Li, J. Fu, X. Zhong, Y. Wang, Longde Wang, M. Goyal, D.W.J. Dippel, B. Hong, B. Deng, Y.B.W.E.M. Roos, C.B.L.M. Majoie, and J. Liu, for the DIRECT-MT Investigators\*. Endovascular Thrombectomy with or without Intravenous Alteplase in

Acute Stroke. N Engl J Med 2020 May 21;382(21):1981-1993.

3. Zi W, Qiu Z, Li F, Sang H, Wu D, Luo W, et al. Effect of endovascular treatment alone vs intravenous alteplase plus endovascular treatment on functional independence in patients with acute ischemic stroke: The DEVT randomized clinical trial. JAMA. 2021;325:234-243. doi:10.1001/jama.2020.23523.

4. Suzuki K, Matsumaru Y, Takeuchi M, Morimoto M, Kanazawa R, Takayama Y, et al. Effect of mechanical thrombectomy without vs with intravenous thrombolysis on functional outcome among patients with acute ischemic stroke: The SKIP randomized clinical trial. JAMA. 2021;325:244-253.

5. LeCouffe NE, Kappelhof M, Treurniet KM, Rinkel LA, et al. MR CLEAN-NO IV Investigators. A Randomized Trial of Intravenous Alteplase before Endovascular Treatment for Stroke. N Engl J Med. 2021 Nov 11;385(20):1833-1844.

6. Fischer U, Kaesmacher J, P SP, Butikofer L, Mordasini P, Deppeler S, et al. Swift direct: Solitaire with the intention for thrombectomy plus intravenous t-pa versus direct solitaire stent-retriever thrombectomy in acute anterior circulation stroke: Methodology of a randomized, controlled, multicentre study. Int J Stroke. 2021:17474930211048768.

7. SWIFT DIRECT Results - 7th European Stroke Organisation Conference (ESOC 2021; 1-3 September, virtual). <https://2021.eso-conference.org/>

8. DIRECT SAFE Results - 13th World Stroke Congress, 28-29 October 2021 virtual.  
<https://2021.worldstrokecongress.org>
9. Wang Y, Wu X, Zhu C, Mossa-Basha M, Malhotra A. Bridging thrombolysis achieved better outcomes than direct thrombectomy after large vessel occlusion: An updated meta-analysis. *Stroke*. 2021;52:356-365.
10. Du H, Lei H, Ambler G, Fang S, He R, Yuan Q, Werring DJ, Liu N. Intravenous Thrombolysis Before Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: A Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2021 Dec 7;10(23):e022303.
11. Jang KM, Choi HH, Jang MJ, Cho YD. Direct Endovascular Thrombectomy Alone vs. Bridging Thrombolysis for Patients with Acute Ischemic Stroke: A Meta-analysis. *Clin Neuroradiol*. 2021 Nov 12. doi: 10.1007/s00062-021-01116-z. Online ahead of print.
12. Zhang J, Chen S, Shi S, Zhang Y, Kong D, Xie Y, Deng X, Tang J, Luo J, Liang Z. Direct endovascular treatment versus bridging therapy in patients with acute ischemic stroke eligible for intravenous thrombolysis: systematic review and meta-analysis. *J Neurointerv Surg*. 2021 Aug 4;neurintsurg-2021-017928. doi: 10.1136/neurintsurg-2021-017928. Online ahead of print.
13. Li H, Yang S, Zhong Y, Wang J, Li X, Gao H, Chen G. Mechanical Thrombectomy with or without Intravenous Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke: A Meta-Analysis for



Randomized Controlled Trials. Eur Neurol. 2021 Nov 24;1-10. doi: 10.1159/000520085. Online ahead of print.

14. Wu X, Ge Y, Chen S, Yan Z, Wang Z, Zhang W, Chen Z, Xue T, Wang Z. Thrombectomy with or without thrombolysis in patients with acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. J Neurol. 2021 Sep 14. doi: 10.1007/s00415-021-10798-x. Online ahead of print.

15. Lin CH, Saver JL, Ovbiagele B, Huang WY, Lee M. Endovascular thrombectomy without versus with intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke: A non-inferiority meta-analysis of randomized clinical trials. J Neurointerv Surg. 2021

16. Podlasek A, Dhillon PS, Butt W, Grunwald IQ, England TJ. Direct mechanical thrombectomy without intravenous thrombolysis versus bridging therapy for acute ischemic stroke: A meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Stroke. 2021 Aug;16(6):621-631.

17. Turc G, Audebert HJ, Boogaarts H, Bhogal P, De Marchis GM, Fonseca AC et al. European Stroke Organisation (ESO) - European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) expedited recommendation on intravenous thrombolysis before mechanical thrombectomy in patients with acute ischaemic stroke. Eur Stroke J. 2022 Mar;7(1):I-XXVI.

<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria del circolo anteriore entro 6 ore dall'esordio dei sintomi, il trattamento endovascolare associato al miglior trattamento medico (MTM) rispetto al solo MTM migliora l'esito clinico?</p> <p><b>Raccomandazione 32</b></p> <p><b>Grado Forte a favore Evidenza (1++)</b></p> <p><b>Elevata ⊕⊕⊕⊕</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria di circolo anteriore (carotide interna intracranica e arteria cerebrale media tratto M1), il trattamento endovascolare associato al miglior trattamento medico (MTM), che include la trombolisi e.v. quando indicata, è raccomandato entro 6 ore dall'esordio dei sintomi rispetto al solo MTM, in pazienti precedentemente autonomi (mRS pre-ictus &lt;2), con punteggio NIHSS ≥ 6, di età ≥ 18 anni ed in assenza di ampia lesione ischemica (ASPECTS ≥6)</p>	<p>Il trial MR CLEAN<sup>1</sup> ha dimostrato per la prima volta efficacia e sicurezza del trattamento intrarterioso in 500 pazienti con ictus ischemico entro 6 ore dall'esordio dei sintomi. I criteri di inclusione erano un punteggio NIHSS ≥ 2, l'occlusione del sifone della carotide interna (ICA) o dell'arteria cerebrale media (MCA) nel tratto M1 o M2 o della anteriore (ACA) tratto A1 o A2, documentata con angioTC, o angioRM. Il trial ha incluso pazienti trattati con trombolisi intravenosa (N=455) e pazienti non trattati con trombolisi intravenosa (N=55) per controindicazioni a questa o perché giunti oltre il termine delle 4.5 ore. Il trial aveva avuto un arruolamento molto lento nei primi anni (inizio Dicembre 2010), tanto da concludersi nel 2014 e grazie a questo ritardo di reclutamento ha potuto maggiormente beneficiare dei progressi tecnologici ed in particolare dell'utilizzo di stent-retrievers nell'82% dei casi e di devices di prima generazione nei restanti casi. I pazienti trattati con approccio endovascolare e trombolisi hanno avuto un esito clinico a 3 mesi più favorevole rispetto alla sola trombolisi (analisi ordinale mRS OR 1.67; IC95% 1.21-2.30; mRS 0-2, 32.6% vs 19.1%, OR 2.16; IC95% 1.39 - 3.38). Le analisi di sottogruppo confermano l'efficacia del trattamento intrarterioso anche in pazienti anziani e più gravi.</p> <p>I risultati positivi del MR CLEAN hanno imposto ad altri 4 RCTs in corso una analisi ad interim non pianificata e tutti e 4 i restanti trials sono stati interrotti per efficacia (ESCAPE<sup>2</sup>, EXTEND-IA<sup>3</sup>, REVASCAT<sup>4</sup>, SWIFT PRIME<sup>5</sup>) pur non</p>
---	--

avendo raggiunto il target campionario previsto. In tutti questi trials la procedura endovascolare si è giovata nella maggioranza dei casi dell'uso degli stent-retrievers e nel gruppo di controllo gran parte dei pazienti aveva eseguito la trombolisi.

Il trial ESCAPE<sup>2</sup> ha reclutato 316 pazienti sui 500 pianificati, mostrando a favore del trattamento endovascolare un OR all'analisi ordinale della mRS a 90 giorni di 3.1 (IC95% 2.0-4.7), con una mRS 0-2 a 90 giorni nel 53.0% dei pazienti trattati versus il 29.3% dei controlli (OR 1.7, IC95% 1.2-2.2).

Il trial EXTEND-IA<sup>3</sup>, RCT di fase II, è stato focalizzato alla ricerca di un endpoint clinico-tissutale (riperfusion precoce e miglioramento neurologico entro la terza giornata) ed ha reclutato 70 dei 100 pazienti previsti con una riperfusion a 24 ore del 100% nel gruppo trombectomia con lo stent-retriever Solitaire FR contro il 37% dei controlli (OR 4.7, IC95% 2.5-9.0; p<0.001). A tre mesi, il punteggio mRS 0-2 è stato riportato nel 71% dei pazienti trombectomizzati e nel 40% dei controlli (OR 4.2, IC95% 1.4-12, p<0.01).

Lo studio REVASCAT<sup>4</sup>, interrotto a 206 pazienti su 690 previsti, ha mostrato una riduzione di disabilità nel gruppo endovascolare all'analisi ordinale della mRS con un OR di 1.7 (IC95% 1.05-2.8) e una mRS 0-2 a 3 mesi di 43.7% vs. 28.2% del gruppo di controllo (OR 2.1; IC95% 1.1-4.0).

Lo studio SWIFT PRIME<sup>5</sup> ha reclutato 196 pazienti (sui 477 previsti) con tassi di riperfusione dell'88% nel gruppo trombectomia con stent-retriever più trombolisi e riduzione delle disabilità alla scala mRS ( $p < 0.001$ ), in particolare con mRS 0-2 del 60% vs. 35% del gruppo di controllo (RR 1.70, IC95% 1.23-2.33,  $P < 0.001$ ).

Successivamente si sono conclusi sempre con esito positivo a favore del trattamento endovascolare anche i trials THRACE<sup>6</sup> (Trial and Cost Effectiveness Evaluation of Intra-arterial Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke) e PISTE<sup>7</sup> (Pragmatic Ischaemic Stroke Thrombectomy Evaluation).

Lo studio THRACE ha arruolato 414 pazienti, con mRS 0-2 del 53% nel gruppo con trattamento combinato vs. 42% del gruppo di controllo (OR 1.55, IC95% 1.05-2.30,  $P = 0.028$ ).

Lo studio PISTE ha arruolato 65 pazienti documentando che alla analisi per-protocol il gruppo con il trattamento di trombectomia meccanica aveva migliori outcome (differenza assoluta in mRS 0-2 del 22% con aOR 4.9, IC95% 1.2-19.7;  $p = 0.021$ ). L'analisi intention-to-treat invece non ha raggiunto l'endpoint primario (differenza assoluta in mRS 0-2 del 11%, aOR 2.12, IC95 0.65-6.94,  $p = 0.20$ ).

Infine, lo studio THERAPY<sup>8</sup> (Randomized, Concurrent Controlled Trial to Assess the Penumbra System's Safety and

Effectiveness in the Treatment of Acute Stroke), unico trial che ha utilizzato una tecnica di tromboaspirazione anziché stent-retriever, non ha raggiunto l'endpoint primario, (mRS 0-2 a 90 giorni raggiunta nel 38% gruppo endovascolare e nel 30% dei controlli,  $p=0.52$ ).

Sono seguite diverse metanalisi e revisioni sistematiche che hanno confermato l'efficacia del trattamento endovascolare in associazione alla trombolisi, in particolare la HERMES collaboration (Highly Effective Reperfusion evaluated in Multiple Endovascular Stroke Trials)<sup>9</sup>. L'analisi ha coinvolto 1287 pazienti mostrando come la trombectomia meccanica abbia significativamente ridotto la disabilità a 90 giorni rispetto ai controlli (aOR 2.49, IC95% 1.76-3.53;  $p<0.0001$ ). Per quanto riguarda invece i dati di sicurezza del trattamento endovascolare la metanalisi ha mostrato nel gruppo sottoposto a trombectomia meccanica rispetto al gruppo di controllo un tasso di sICH del 4.3% vs 4.4% (aOR 1.07, IC95 0.62-1.84,  $p=0.81$ ), le emorragie PH2 sono state il 5.1% vs 5.3% (aOR 1.04, IC95 0.63-1.72,  $p=0.88$ ), mentre la mortalità a 90 giorni è stata del 15.5% vs 18.9% (aOR 0.73, IC95 0.47-1.13,  $p=0.16$ ).

#### **Bibliografia**

1. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, et al. A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. N Engl J Med. 2015 Jan 1;372(1):11-20.

2. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK et al, for the ESCAPE Trial Investigators. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015 Mar 12;372(11):1019-30.
3. Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ et al, for the EXTEND-IA Investigators. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 2015 Mar 12;372(11):1009-18.
4. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E et al, REVASCAT Trial Investigators. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:2296-2306.
5. Saver JL, Goyal M, Bonafe A et al, SWIFT PRIME Investigators. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:2285-2295.
6. Bracard S, Ducrocq X, Mas JL, et al.; THRACE Investigators. Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2016;15:1138-47.
7. Muir KW, Ford GA, Messow CM, et al.; PISTE Investigators. Endovascular therapy for acute ischaemic stroke: the Pragmatic Ischaemic Stroke Thrombectomy Evaluation (PISTE) randomised, controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;88:38-44.
8. Mocco J, Zaidat OO, von Kummer R, et al.; THERAPY Trial Investigators. Aspiration thrombectomy after

	<p>intravenous alteplase versus intravenous alteplase alone. Stroke 2016;47:2331-8.</p> <p>9. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, Dávalos A, Majoie CB, van der Lugt A, de Miquel MA, Donnan GA, Roos YB, Bonafe A, Jahan R, Diener HC, van den Berg LA, Levy EI, Berkhemer OA, Pereira VM, Rempel J, Millán M, Davis SM, Roy D, Thornton J, Román LS, Ribó M, Beumer D, Stouch B, Brown S, Campbell BC, van Oostenbrugge RJ, Saver JL, Hill MD, Jovin TG; HERMES collaborators. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. Lancet. 2016 Apr 23;387(10029):1723-31.</p>
<p><b>Sintesi 36</b></p> <p>I pochi dati disponibili in letteratura sul trattamento endovascolare entro 6 ore dall'esordio dei sintomi, associato al "miglior trattamento medico" (MTM), che include la trombolisi e.v. quando indicata, in pazienti con occlusione di arteria cerebrale anteriore tratto A1, sono verosimilmente legati al fatto che il tratto A1, essendo un tratto prossimale, viene comunemente incluso nei trattamenti</p>	<p>Nella metanalisi HERMES<sup>1</sup> solo il 2% dei pazienti presentava occlusioni in sedi diverse da ACI, M1 e M2: 11 pazienti nel gruppo endovascolare e 13 nel gruppo di controllo.</p> <p>Non è possibile pertanto trarre conclusioni su pattern occlusivi diversi da questi ed in particolare non vi sono sufficienti dati riguardanti occlusioni della arteria cerebrale anteriore nel tratto A1. La sintomatologia può essere in questi casi anche particolarmente invalidante con presenza di deficit motorio all'arto inferiore controlaterale e pertanto può essere considerato il trattamento endovascolare in tali condizioni.</p> <p>La letteratura è scarsa anche di case series di trattamenti endovascolari di occlusioni di arteria cerebrale anteriore.</p>

In un lavoro di Pfaff e colleghi<sup>2</sup> sono stati analizzati 30 pazienti con occlusione di ACA trattati con trattamento endovascolare, pari

all'8% della casistica di trattamento endovascolari per occlusioni del circolo anteriore, ma riportando solo occlusioni A2 e A3.

Uno e colleghi<sup>3</sup> infine hanno evidenziato in Giappone 9 pazienti trattati con trombectomia meccanica con occlusioni di A2-A3 o A4.

In una recente casistica retrospettiva<sup>4</sup> sul confronto tra aspirazione distale e uso di stentriever distale sono stati inclusi 144 pazienti di cui 26 da occlusione di ACA: 11 occlusioni di A2, 14 di A3 e solo un caso di A1. Questo è verosimilmente legato al fatto che il tratto A1, essendo un tratto prossimale viene comunemente incluso nei trattamenti, mentre più aneddottico è il riportare trattamento di aspirazione o trombectomia con stentriever in occlusioni del tratto A2 e A3.

#### **Bibliografia**

1. Goyal M et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. Lancet. 2016;387:1723-31
2. Pfaff J, Herweh C, Pham M, et al. Mechanical thrombectomy of distal occlusions in the anterior cerebral artery: recanalization rates, periprocedural complications, and clinical outcome. AJNR Am J Neuroradiol 2016;37:673-8.



	<p>3. Uno J, Kameda K, Otsuji R et al. Mechanical Thrombectomy for Acute Anterior Cerebral Artery Occlusion. World Neurosurg. 2018 Dec;120:e957-e961.</p> <p>4. Haussen DC, Eby B, Al-Bayati AR, A comparative analysis of 3MAX aspiration versus 3 mm Trevo Retriever for distal occlusion thrombectomy in acute stroke. J Neurointerv Surg. 2019 Jun 26.</p>
<p><b>PICO:</b> in pazienti adulti con ictus da occlusione di grossa arteria di circolo anteriore entro 6 ore dall'esordio dei sintomi, con ASPECTS&lt;6 o core ischemico &gt;70ml, il trattamento endovascolare associato al miglior trattamento medico rispetto al solo MTM migliora l'esito clinico?</p> <p><b>Raccomandazione 33</b></p> <p><b>Raccomandazione per la ricerca</b></p> <p>È raccomandata l'esecuzione di trial clinici che confrontino il trattamento endovascolare in pazienti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria di circolo anteriore entro 6 ore dall'esordio dei sintomi e ASPECTS &lt;6 o core ischemico &gt;70 ml con quelli con ASPECTS &gt;6 o core ischemico &lt;70 ml.</p>	<p>Il disegno dei trial clinici randomizzati non prevedeva l'inclusione di pazienti con ASPECTS&lt;6 o core ischemico &gt;70ml, ma nella revisione della casistica troviamo un piccolo numero di pazienti inclusi con un core ischemico esteso. Sono per esempio 121 i pazienti nella metanalisi HERMES con ASPECTS 0-5 (Goyal M et al. Lancet. 2016;387:1723-31), e sono 126 i pazienti con ASPECTS 0-4 nella specifica metanalisi HERMES sull'argomento<sup>1</sup>.</p> <p>Sono pertanto necessari RCT ad hoc sull'argomento.</p> <p>Nel caso non fosse possibile arruolare in RCT pazienti con presenza di evidenze di ampio core ischemico (ASPECTS &lt;6 o core ischemico &gt;70 mL) può essere preso in considerazione il trattamento endovascolare.</p> <p>In una metanalisi su singolo paziente del gruppo HERMES,<sup>1</sup> è stata valutata efficacia e sicurezza del trattamento endovascolare sulla base dello score ASPECTS. L'endpoint primario era mRS a 90 giorni. L'analisi su 1764 pazienti ha mostrato che la mediana ASPECTS era 8 (7-9) in entrambi i</p>

**Raccomandazione 34**

**Grado GPP**

**Evidenza (4)**

**Molto bassa ⊕**

In pazienti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria di circolo anteriore entro 6 ore dall'esordio dei sintomi e ASPECTS 3-5 o core ischemico >70 ml, qualora non sia possibile l'arruolamento in trial randomizzati, il Gruppo di lavoro suggerisce la possibilità di effettuare il trattamento endovascolare, ma la decisione dovrebbe prendere in considerazione l'età del paziente, lo stato funzionale pre-esistente e il tempo stimato per ottenere la riperfusione.

gruppi. Il 13% dei pazienti aveva genericamente un interessamento >33% del territorio della arteria cerebrale media.

I pazienti con ASPECTS 5-7 erano 617, mentre quelli con ASPECTS 0-4 erano in totale 126. Il trattamento endovascolare si associava a esito favorevole (mRS a 90 giorni) anche in queste due categorie di pazienti

(rispettivamente: acOR 1.58, IC95% 1.19-2.11; acOR 2.15, IC95% 1.06-4.37; p =0.054).

Analizzando i singoli punteggi ASPECTS, la numerosità campionaria documenta come il trattamento endovascolare risulti significativamente associato a un buon outcome dal punteggio ASPECTS=6 in su. Analizzando i punteggi invece suddivisi per ASPECTS 0-2, 3-5, 6-10 emerge come il punteggio 0-2 non si associ a un buon outcome nel trattamento endovascolare (acOR 0.72, IC95% 0.13-6.17) a differenza dei punteggi 3-5 e 6-10. La mRS 0-2 è stata raggiunta nei pazienti ASPECTS 0-4 nel 25% dei soggetti sottopost a trattamento endovascolare vs 14% dei controlli, mentre nello 0% dei pazienti trattati con ASPECTS 0-2 vs 12% dei controlli.

Nei pazienti con ASPECTS 0-4 le sICH erano significamente aumentate (19% vs 5%) nel gruppo con trattamento endovascolare (acOR 3.94, IC95% 0.94-16.49; p =0.025).

In una ulteriore metanalisi e revisione sistematica del gruppo HERMES è stato invece preso in considerazione il core

ischemico evidenziato all'imaging perfusionale (TC perfusione TCP o RM DW)<sup>2</sup>. L'analisi sui medesimi pazienti ha evidenziato come l'incremento del volume del core ischemico si associa a una riduzione dell'indipendenza funzionale (TCP: OR 0.77 IC95% 0.69-0.86] per 10 mL, p=0.29; RM DW: OR 0.87 IC95% 0.81-0.94 per 10 mL, p=0.94). Il core ischemico mediano nei pazienti selezionati con TCP era di 9-10 mL, in quelli selezionati con RM DW era 18-23 mL.

I pazienti selezionati con TCP con core ischemico >70 mL erano 50 (25 per gruppo) e solo 2 pazienti nel gruppo endovascolare hanno avuto mRS0-2 a 90 giorni (2/25, 8%) rispetto allo 0% del gruppo di controllo. Nel gruppo selezionato con RM DW i pazienti con core >70 mL erano 59 (mRS0-2 7/23 pari al 30% nel gruppo endovascolare vs 7/36 pari al 20% nei controlli).

Da una analisi di regressione logistica multivariata nel gruppo di pazienti che raggiungeva una riperfusione >50% (n=186) i fattori predittivi di buon outcome (mRS 0-2) erano l'età (0.81; IC95% 0.69-0.96; p=0.02), NIHSS (0.59; IC95% 0.41-0.87; p=0.008), il tempo dall'imaging alla riperfusione (0.74; IC95% 0.57-0.96; p=0.02).

La decisione pertanto di trattare per via endovascolare pazienti con ampio core ischemico dovrebbe essere limitata a pazienti giovani e con presumibili rapidi tempi di riperfusione.

	<p><b>Bibliografia</b></p> <p>1. Roman LS, Menon BK, Blasco J et al. Imaging features and safety and efficacy of endovascular stroke treatment: a meta-analysis of individual patient-level data. Lancet Neurol. 2018 Oct;17(10):895-904.</p> <p>2. Campbell BCV, Majoie CBLM, Albers GW et al. Penumbra imaging and functional outcome in patients with anterior circulation ischaemic stroke treated with endovascular thrombectomy versus medical therapy: a meta-analysis of individual patient-level data. Lancet Neurol. 2019 Jan;18(1):46-55.</p>
<p><b>Sintesi 37</b></p> <p>I dati disponibili in letteratura evidenziano che in pazienti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria di circolo anteriore e disabilità pre-esistente lieve-moderata (mRS 2-3), il trattamento endovascolare entro 6 ore dall'esordio dei sintomi associato al miglior trattamento medico, che include la trombolisi e.v., in caso di punteggio NIHSS <math>\geq 6</math> ed in assenza di evidenze di ampio core ischemico (ASPECTS <math>\geq 6</math>), consente il ritorno allo stato funzionale pre-ictus in circa il 20% dei casi, tenendo in considerazione fattori rilevanti, tra cui l'aspettativa di vita legata alla condizione che compromette l'autonomia funzionale e</p>	<p>Gli RCT sulla trombectomia 0-6 ore e la relativa metanalisi HERMES hanno incluso pazienti precedentemente autonomi (mRS<math>&lt;2</math>). Non sono pertanto disponibili dati provenienti da RCT su pazienti con disabilità pre-esistente lieve-moderata (mRS 2-3).</p> <p>In una casistica pubblicata nel 2019, sono stati analizzati gli outcome di 136 pazienti con mRS pre stroke 3-4 (81.6% con mRS pre stroke=3 e 18.4% con mRS=4). Lo scopo è stato quello di verificare il ritorno alla mRS pre-stroke anziché considerare buon outcome mRS 0-2.</p> <p>Il gruppo con mRS pre-stroke di 3 ha raggiunto il recupero clinico nel 24% e quello con mRS=4 nel 20.7% (p=0.788) dei casi, ma la mortalità intraospedaliera e a 3 mesi era, anche se non significativamente, più alta nel Gruppo con mRS</p>

<p>cognitiva prima dell'ictus, la prognosi in assenza del trattamento, il sostegno sociale e le preferenze dei pazienti e delle famiglie.</p>	<p>prestroke di 4. L'analisi multivariata ha identificato nel punteggio NIHSS basso (OR 0.92; IC95% 0.85-0.99; p=0.04), ASPECTS alto (OR 1.45; IC95% 1.02-2.16; p=0.049), e TICI 2b-3 (OR 7.11; IC95% 1.73-49.90; p=0.017) i fattori predittivi di buon outcome. In conclusione il lavoro mostra come un buon outcome è meno raggiungibile in pazienti con mRS pre-stroke di 3 e ancor meno di 4 rispetto ai pazienti con mRS pre stroke 0-2.</p> <p>Tuttavia circa il 20% dei pazienti trattati torna alla condizione di disabilità pre-stroke.</p> <p><b>Bibliografia</b></p> <p>1. Seker F, Pfaff J, Schönenberger S et al. Clinical Outcome after Thrombectomy in Patients with Stroke with Premorbid Modified Rankin Scale Scores of 3 and 4: A Cohort Study with 136 Patients. AJNR Am J Neuroradiol. 2019 Feb;40(2):283-286.</p>
<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria di circolo anteriore candidabili sia alla trombolisi e.v. che all'intervento endovascolare, l'attivazione immediata della sala angiografica rispetto alla non attivazione immediata della stessa (ovvero attesa della risposta alla trombolisi e.v. prima</p>	<p>Nella Metanalisi HERMES di Saver et al.<sup>1</sup> sono stati valutati 1287 pazienti dei 5 principali RCT sulla trombectomia meccanica. L'analisi ha mostrato come il risultato clinico sia strettamente correlato ai tempi di riperfusione. L'indipendenza funzionale a 90 giorni con il trattamento endovascolare si riduce significativamente al crescere del tempo tra esordio dei sintomi e inizio del trattamento: cOR a 3 ore 2.79 IC95%, 1.96 - 3.98, absolute risk difference (ARD) per più bassi score di disabilità, 39.2%; cOR a 6 ore, 1.98</p>

<p>di iniziare l'intervento endovascolare) migliora l'esito clinico?</p> <p><b>Raccomandazione 35</b></p> <p><b>Grado Forte a favore</b></p> <p><b>Evidenza (1++)</b></p> <p><b>Elevata ⊕⊕⊕⊕</b></p> <p>In pazienti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria di circolo anteriore candidabili sia alla trombolisi e.v. che all'intervento endovascolare, è raccomandato attivare immediatamente la sala angiografica subito dopo la documentazione neuroradiologica dell'occlusione arteriosa. L'intervento endovascolare non deve ritardare l'inizio della trombolisi e.v. e la trombolisi e.v. non deve ritardare l'intervento endovascolare</p>	<p>IC95%, 1.30 -3.00, ARD, 30.2%; cOR a 8 ore,1.57 IC95% 0.86 - 2.88, ARD, 15.7%. L'andamento correlato al tempo mostra come in quella casistica l'efficacia del trattamento endovascolare permane fino a 7 ore e 18 minuti. Tra i 390 pazienti che hanno raggiunto la riperfusione dopo trattamento endovascolare, ogni ora di ritardo si associa a un minor grado di autonomia funzionale: cOR, 0.84 IC95%, 0.76 - 0.93; ARD, -6.7%).</p> <p>Bibliografia::</p> <p>Saver JL, Goyal M, van der Lugt A, Menon BK, et al. HERMES Collaborators. Time to Treatment With Endovascular Thrombectomy and Outcomes From Ischemic Stroke: A Meta-analysis. JAMA. 2016 Sep 27;316(12):1279-88.</p>
<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di M2 entro 6 ore dall'esordio dei sintomi, il trattamento endovascolare associato al miglior trattamento medico (MTM) rispetto al solo MTM migliora l'esito clinico?</p>	<p>La definizione di occlusione prossimale (M1) versus distale (M2 e oltre) della arteria cerebrale media talora può generare discussione in singoli casi. Alla luce delle evidenze sulla trombectomia meccanica queste differenziazioni anatomiche possono avere implicazioni pratiche rilevanti nella selezione dei pazienti. Per esempio la presenza di una bi o triforcazione della ACM, una biforcazione precoce, una grande arteria</p>

<p><b>Raccomandazione 36</b></p> <p><b>Grado Debole a favore</b></p> <p><b>Evidenza (1-)</b></p> <p><b>Bassa ⊕⊕⊕</b></p> <p>Il trattamento endovascolare associato al miglior trattamento medico (MTM), che include la trombolisi e.v., è indicato entro 6 ore dall'esordio dei sintomi in pazienti con occlusione di M2 (in particolare M2 prossimale o M2 dominante) con punteggio mRS pre-ictus &lt;2, punteggio NIHSS ≥ 6, età ≥ 18 anni ed in assenza di evidenze di ampia lesione ischemica (ASPECTS ≥6)</p>	<p>temporale, dominanza o meno dei rami M2, duplicazioni o rami accessori di M1, possono determinare grande variabilità nella gravità clinica, nel parenchima cerebrale coinvolto, nell'approccio tecnico del trattamento.<sup>1</sup></p> <p>Nella metanalisi HERMES la trombectomia meccanica è associata ad un trend verso un buon outcome funzionale anche nel sottogruppo dei pazienti con occlusione di M2 (cOR 1.28, IC95% 0.51–3.21; p di interazione 0.17). Nessun paziente con occlusione di M2 ha sviluppato una sICH dopo trombectomia<sup>2</sup>.</p> <p>Una nuova recente metanalisi del gruppo HERMES<sup>3</sup> ha analizzato in dettaglio i 130 pazienti con occlusione di M2 (M2 prossimale n=116, M2 distale n=14); divisione anteriore n=72, divisione posteriore n=58; M2 dominante n=73, co-dominante n=50, non dominante n=7).</p> <p>Tassi di ricanalizzazione mTICI 2b-3 nei pazienti trattati con trombectomia meccanica sono stati raggiunti nel 59.2%. Il punteggio mRS 0-2 a 90 giorni è stato raggiunto dal 58.2% dei pazienti trattati con trombectomia e dal 39.7% dei controlli (aOR 2.39, IC 95% 1.08 -5.28, p=0.03), con un trend a favore del gruppo trombectomia anche per gli altri outcomes: mRS 0-1 37.3% vs 20.6%, aOR 2.71, IC 95% 0.83-8.83, p=0.10; NIHSS 0-2 a 24h 26.9% vs 8.2%, aOR 3.82, IC 95% 1.22-11.95, p=0.02; sICH 0% vs 7.9% p=0.03).</p> <p>I maggiori vantaggi della trombectomia si sono verificati nel gruppo "M2 prossimale" (n=116, adjusted OR 2.68, 95% CI</p>
--	---

1.13 to 6.37) e in quello “M2 dominante” (n=73, adjusted OR 4.08, 95% CI 1.08 to 15.48). Nessuna emorragia sintomatica (sICH) si è verificata nei pazienti trattati con trombectomia, rispetto a 5 (7.9%) nel gruppo di controllo.

### **Bibliografia**

1. Goyal M, Menon BK, Krings T, Patil S, Qazi E, McTaggart RA, Almekhlafi MA, Jehan R, Saver J, Jayaraman MV. What constitutes the M1 segment of the middle cerebral artery? *J Neurointerv Surg.* 2016 Dec;8(12):1273-1277.
2. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, Dávalos A, Majoie CB, van der Lugt A, de Miquel MA, Donnan GA, Roos YB, Bonafe A, Jahan R, Diener HC, van den Berg LA, Levy EI, Berkhemer OA, Pereira VM, Rempel J, Millán M, Davis SM, Roy D, Thornton J, Román LS, Ribó M, Beumer D, Stouch B, Brown S, Campbell BC, van Oostenbrugge RJ, Saver JL, Hill MD, Jovin TG; HERMES collaborators. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet.* 2016 Apr 23;387(10029):1723-31.
3. Menon BK, Hill MD, Dávalos A, Roos YBWEM, Campbell BCV, Dippel DWJ, Guillemin F, Saver JL, van der Lugt A, Demchuk AM, Muir K, Brown S, Jovin T, Mitchell P, White P, Bracard S, Goyal M. Efficacy of endovascular thrombectomy in patients with M2 segment middle cerebral



	artery occlusions: meta-analysis of data from the HERMES Collaboration. Neurointerv Surg. 2019 Apr 11.
<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di arteria vertebrale, basilare o cerebrale posteriore tratto P1, il trattamento endovascolare entro 6 ore dall'esordio dei sintomi associato al miglior trattamento medico (MTM), rispetto al solo MTM, migliora l'esito clinico?</p> <p><b>Raccomandazione 37</b></p> <p><b>Grado GPP</b></p> <p><b>Evidenza (4)</b></p> <p><b>Molto bassa ⊕</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di arteria vertebrale, basilare o cerebrale posteriore tratto P1, il Gruppo di lavoro suggerisce il trattamento endovascolare entro 6 ore dall'esordio dei sintomi, associato al miglior trattamento medico (MTM) che include la trombolisi endovenosa quando indicata.</p>	<p>Le indicazioni per il trattamento endovascolare nel circolo posteriore rimangono al momento incerte<sup>1</sup>, nonostante la recente conclusione dei 2 studi RCT BEST e BASICS</p> <p>Il trial RCT cinese BEST<sup>2</sup> (Basilar artery occlusion Endovascular intervention versus Standard medical Treatment), aveva il seguente protocollo: età &gt;18 anni, occlusione della arteria basilare documentata dalla angioTC o angioRM o da DSA, entro 8 ore dal tempo di presunta occlusione. L'endpoint primario era la mRS 0-3 a 90 giorni, endpoint secondari mRS 0-2 a 90 giorni, NIHSS a 24h e 5-7 gg. Il trial è stato prematuramente interrotto dopo l'arruolamento di 131 pazienti (sui 344 previsti) a causa di un eccesso di violazioni di protocollo da crossover: 14 di 65 pazienti nel gruppo di controllo (22%) hanno ricevuto anche il trattamento endovascolare, mentre nel braccio interventistico 3 dei 66 pazienti hanno ricevuto solo il best medical treatment.</p> <p>I risultati del trial recentemente pubblicati, hanno mostrato nella analisi intention-to-treat un fallimento nel dimostrare un beneficio del trattamento endovascolare rispetto al gruppo di controllo: mRS0-3 a 90 gg 42% vs 32%, aOR1.74, IC95%0.81-3.74, p=0.23; TIC12b-3 71% vs 64% p=0.83; NIHSS a 5-7 gg 18 (8-27) vs 13 (4-30) p=0.48; sICH 8% vs 0% p=0.06. Dai risultati secondo la analisi prespecificate</p>

volte ad analizzare l'effetto del crossover e quelle "as treated" è emersa una differenza significativamente a favore del trattamento endovascolare: nella analisi per-protocol si evidenzia una mRS 0-3 del 44% vs 25% (aOR 2.90, IC95% 1.20-7.03) mentre in quella "as-treated" del 47% vs 24% (aOR 3.02, IC95% 1.31-7.00). Il dato nelle analisi "per-protocol" e "as-treated" si conferma anche con endpoint la mRS 0-2 a 90 giorni o l'analisi ordinale della mRS a 90 giorni. La mortalità a 3 mesi è risultata simile nei 2 gruppi (33% vs 38%; p=0.54) nonostante il maggior numero di sICH nel gruppo interventistico.

La conduzione dello studio con un così alto numero di crossover nel trattamento unitamente al rifiuto di un terzo dei pazienti elegibili a partecipare (selection bias) rende poco attendibili sia i risultati sia lo studio stesso, lasciando pressochè immutate le incertezze sul trattamento.

Il trial randomizzato BASICS<sup>3,4</sup> ha confrontato il trattamento endovascolare versus il miglior trattamento medico (MTM) che include la trombolisi endovenosa, nei pazienti con occlusione della arteria basilare documentata dalla angioTC o angioRM. Il trattamento endovascolare doveva essere iniziato entro le 6 ore dal momento della presunta occlusione della arteria basilare. Un emendamento del protocollo iniziale ha eliminato qualsiasi limite superiore di età e di NIHSS, oltre a includere anche pazienti in cui la trombolisi endovenosa era

controindicata. L'end-point primario era un outcome favorevole definito come mRS 0-3 a 90 giorni.

Il calcolo del campione, inizialmente di 750 pazienti è stato rivisto mediante emendamento sostanziale contemporaneamente alla variazione dei criteri di inclusione/esclusione dopo i risultati del trial MrClean, indicando il nuovo sample size di 300 pazienti con previsione di mRS 0-3 di 46% nel gruppo TEV+MTM e 30%

Sono stati inclusi 300 pazienti di cui 154 nel braccio endovascolare + MTM e 146 nel braccio MTM, stratificati per centro, trattamento con trombolisi e NIHSS  $\geq$  o  $<$ 20. Il follow-up a 90 giorni è stato raccolto nel 100% dei pazienti. I cross-over sono stati molto limitati (3 nel gruppo endovascolare+MTM e 7 nel gruppo MTM (analisi intention-to-treat, ITT).

I risultati dell'outcome primario hanno evidenziato una mRS 0-3 nel gruppo endovascolare + MTM del 44.2% rispetto al 37.7% del gruppo MTM (aRR 1.18, IC95% 0.92-1.50, ns), risultato con trend a favore del trattamento endovascolare, ma non significativo. La riduzione di rischio assoluto è stata infatti del 6.5% anziché lo stimato 16%.

I dati di sicurezza non hanno mostrato differenze significative per le sICH  $<$ 3 giorni (4.5% vs 0.7%, aRR 6.9, IC95% 0.9-53,  $p=0.06$ ) e per la mortalità (38.3% vs 43.2%, aRR 0.87, IC95% 0.68-1.12,  $p=0.29$ ).

<p><b>Raccomandazione 37 bis</b></p> <p><b>Raccomandazione per la ricerca</b></p> <p>È raccomandata la conduzione di una metanalisi dei trials disponibili (es. BEST, BASICS) e che consideri anche un confronto ‘as treated’ del trattamento endovascolare versus controllo.</p>	<p>Tra gli endpoint secondari non sono emerse differenze significative né per il confronto mRS0-2 (35.1% vs 30.1%, aRR 1.17, IC95% 0.87-1.57) né per la distribuzione della mRS (cOR 1.35, IC95% 0.88-2.88). Nelle analisi di sottogruppo un trend non significativo a favore del trattamento endovascolare si è riscontrato nel gruppo di età <math>\geq 70</math> anni, mentre è risultato significativo nel gruppo con NIHSS<math>\geq 10</math> (p int= 0.02). Non sono emerse differenze nei sottogruppi che avessero eseguito trombolisi &lt;4.5h o &gt;4.5h o senza trombolisi.</p> <p>Il disegno e la conduzione dello studio BASICS sono stati qualitativamente superiori al trial BEST; ciononostante anche lo studio BASICS ha pagato in termini di risultato sull’endpoint primario un underpowerment dovuto alla revisione del campione (da 750 a 300 pazienti), in parte necessario visto il lento arruolamento iniziato nel 2011 e completato solo a dicembre 2019.</p> <p>Le difficoltà di reclutamento dei 2 trials, l’alta percentuale di cross over nel trial BEST, le chiare evidenze della trombectomia nel circolo anteriore, la prognosi della trombosi di basilare non trattata, l’accesso frequente alla trombectomia meccanica nella pratica clinica nella trombosi di basilare renderanno forse difficile avere ulteriori risposte da RCT su questo argomento. Anche se con importanti limitazioni metodologiche sarà forse utile una metanalisi dei 2 trials</p>
---	--

(BASICS e BEST) che consideri anche un confronto “as treated” del trattamento endovascolare vs controlli.

### **Bibliografia**

1. Sparaco M, Ciolli L, et al. Posterior circulation ischemic stroke-a review part II: imaging and acute treatment. *Neurol Sci.* 2019 May 24.
2. Liu X, Dai Q, Ye R et al. Endovascular treatment versus standard medical treatment for vertebrobasilar artery occlusion (BEST): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2020 Feb;19(2):115-122.
3. van der Hoeven EJ, Schonewille WJ, Vos JA, et al. The Basilar Artery International Cooperation study (basics): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2013;14:200.
4. Langezaal LCM, van der Hoeven EJ, Mont’Alverne FJA, et al. BASICS Study Group. Endovascular Therapy for Stroke Due to Basilar-Artery Occlusion. *N Engl J Med.* 2021 May 20;384(20):1910-1920. doi: 10.1056/NEJMoa2030297.

<p><b>Sintesi 38</b></p> <p>Dati provenienti da studi di coorte mostrano un potenziale beneficio del trattamento endovascolare in presenza di occlusione di arteria basilare oltre le 6 ore dall'esordio dei sintomi e in assenza di ampio core ischemico a livello del tronco-encefalo e cervelletto, documentata con pc-ASPECTS (posterior-circulation Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score), RM encefalo (DWI-FLAIR o DWI-PWI) o TC perfusionale (CTP).</p>	<p>Non sono presenti dati di letteratura relativamente a studi randomizzati sul trattamento endovascolare della occlusione della arteria basilare oltre le 6 ore dall'esordio dei sintomi.</p> <p>Dai dati del registro francese ETIS<sup>1</sup> (Endovascular Treatment in Ischemic Stroke) emerge come dei 95 pazienti arruolati il 40% avesse un buon outcome (mRS0-2) e i decessi fossero il 31.6% e, tra questi, dei 61 pazienti con studio RM pre trattamento i pazienti con DWI con pc-ASPECTS &gt;8 avevano un miglior esito clinico rispetto a quelli con pc-ASPECTS &lt;8 (53.6% vs 39.4%).</p> <p>Lo studio multicentrico BATMAN (Basilar Artery Treatment and Management)<sup>2</sup> ha analizzato alla angioTC il BATMAN score (Basilar Artery on Computed Tomography Angiography) che valuta i circoli collaterali e il carico trombotico e il PC-CS score (Posterior Circulation Collateral) che valuta collaterali. Questi score sono stati correlati con l'outcome clinico (buon outcome definito come mRS 0-3 a 90 gg) e la ricanalizzazione (TICI 2b-3). 172 pazienti con occlusione di basilare trattati con trattamento endovascolare (124 con trombectomia) sono stati inclusi. Nei pazienti ricanalizzati il 63% di quelli con BATMAN score favorevole e il 51% di quelli con PC-CS favorevole raggiungevano buon outcome.</p>

La ricanalizzazione si associa a buon outcome nei pazienti con BATMAN score favorevole (OR 15.8; IC95% 1.4-175; P=0.02) o PC-CS favorevole (OR 9.4; IC95%, 1.4-64; P=0.02). La ricanalizzazione precoce (time-to-treatment  $\leq$ 6 ore) ma non quella tardiva ( $>$ 6 ore) si associava a buon outcome nei pazienti con BATMAN score sfavorevole (35%, OR 15; IC95% 1.9-124; P=0.01) o PC-CS sfavorevole (36%, OR 5.5; IC95% 1.4-21; P=0.01). In conclusione la ricanalizzazione tardiva ( $>$ 6 ore dall'esordio) si associa a buon outcome solo in caso di occlusione della arteria basilare con buoni collaterali e ridotto carico trombotico.

#### **Bibliografia**

1. Guillaume M, Lapergue B, Gory B, Labreuche J, Consoli A, Mione G, Humbertjean L, Lacour JC, Mazighi M, Piotin M, Blanc R, Richard S; Endovascular Treatment in Ischemic Stroke (ETIS) Investigators. Rapid Successful Reperfusion of Basilar Artery Occlusion Strokes With Pretreatment Diffusion-Weighted Imaging Posterior-Circulation ASPECTS  $\leq$ 8 Is Associated With Good Outcome. *J Am Heart Assoc.* 2019 May 21;8(10):e010962.
2. Alemseged F, Van der Hoeven E, Di Giuliano F, Shah D, Sallustio F, Arba F, Kleinig TJ, Bush S, Dowling RJ, Yan B, Sharma G, Limbucci N, Floris R, Donnan GA, Puetz V, Diomedi M, Parsons MW, Mitchell PJ, Davis SM, Yassi N, Schonewille WJ, Campbell BCV; Basilar Artery Treatment and Management (BATMAN) Collaboration. Response to

	<p>Late-Window Endovascular Revascularization Is Associated With Collateral Status in Basilar Artery Occlusion. Stroke. 2019 May 16.</p>
<p><b>Sintesi 39</b></p> <p>Pazienti con ictus da occlusione di rami arteriosi distali possono trarre giovamento dal ricorso ad agenti trombolitici per via intra-arteriosa.</p>	<p>Una survey effettuata negli USA dalla Society of Vascular and Interventional Neurology (1), cui hanno risposto 104 iscritti dei quali il 76.9% neurologi interventisti e l'80.8% con 5 o più anni di esperienza interventistica, riporta che farmaci trombolitici intra-arteriosi erano usati dal 60.6% dei partecipanti. La dose di r-TPA più frequentemente usata per via intra-arteriosa era 3-10mg, con una velocità di infusione di 1mg/min (56.6% dei partecipanti). La trombolisi intra-arteriosa era utilizzata come approccio primario in caso di occlusion distali (M3/4, A2, P2, etc) (41.5% dei partecipanti), come trattamento rescue dopo trombectomia non efficace (35.9%) o non soddisfacente per embolizzazione distale (64.2%) o in un nuovo territorio arterioso (52.8%). Solo il 12.9% dei partecipanti riteneva che non ci fosse alcun ruolo per la trombolisi intra-arteriosa.</p> <p><b>Bibliografia</b></p> <p>1. Castonguay AC, Jumaa MA, Zaidat OO, Haussen DC, Jadhav A, Salahuddin H, Zaidi SF. Insights into intra-arterial thrombolysis in the modern era of mechanical thrombectomy. Front. Neurol. 2019 10:1195. doi:10.3389/fneur.2019.01195.</p>



<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria di circolo anteriore fra 6 e 24 ore dall'ultima volta in cui sono stati visti/sentiti in benessere, il trattamento endovascolare associato al miglior trattamento medico (MTM) rispetto al solo MTM, migliora l'esito clinico?</p> <p><b>Raccomandazione 38</b></p> <p><b>Grado Forte a favore</b></p> <p><b>Evidenza (1+)</b></p> <p><b>Elevata ⊕⊕⊕⊕</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria del circolo anteriore (arteria carotide interna intracranica e/o arteria cerebrale media tratto M1) fra 6 e 24 ore dall'ultima volta in cui sono stati visti/sentiti in benessere, è raccomandato il trattamento endovascolare associato al miglior trattamento medico (MTM) rispetto al solo MTM, secondo i criteri dei trial DEFUSE 3 e DAWN</p>	<p>Il trial DAWN (DWI or CTP Assessment with Clinical Mismatch in the Triage of Wake-Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention with Trevo) <sup>1</sup> ha randomizzato a trombectomia meccanica con device Trevo o trattamento standard pazienti con occlusione della carotide interna intracranica o del tratto prossimale dell'arteria cerebrale media, noti in condizione di normalità nelle precedenti 6-24 ore. I pazienti sono stati randomizzati in base alle seguenti variabili:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- gruppo A: età <math>\geq 80</math> anni con punteggio NIHSS <math>\geq 10</math> e volume infartuale <math>&lt; 21</math> ml</li> <li>- gruppo B: età <math>&lt; 80</math> anni con punteggio NIHSS <math>\geq 10</math> e volume infartuale <math>&lt; 31</math> ml</li> <li>- gruppo C: età <math>&lt; 80</math> anni con punteggio NIHSS <math>\geq 20</math> e volume infartuale fra 31 e 51</li> </ul> <p>Il volume infartuale è stato valutato con risonanza magnetica con sequenze in diffusione (RM DW) o con TC di perfusione (TCP) ed è stato calcolato con un software automatico (RAPID, iSchemaView). Altri criteri di inclusione erano: età <math>\geq 18</math> anni, mRS pre-ictus 0-1, assenza di emorragia intracranica alla TC o RM, infarto di estensione non superiore ad 1/3 del territorio dell'arteria cerebrale media.</p> <p>La prima misura di esito primaria è stata la scala di Rankin "utility-weighted" a 90 giorni. Questa si ottiene pesando il</p>
--	---

### Sintesi 40

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

DEFUSE-3: RM DW/PW o TCP

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

DAWN: RM DW o TCP (solo core)

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

punteggio della scala di Rankin in accordo con valori medi calcolati da studi centrati sul paziente e centrati sul clinico. In questo modo, i punteggi da 0 a 6 della scala di Rankin ricevono rispettivamente i seguenti pesi: 10.0, 9.1, 7.6, 6.5, 3.3, 0, e 0. Ne deriva un punteggio che va da 0 (morte) a 10 (nessun sintomo o nessuna disabilità). Le differenze aggiustate in questo punteggio sono state stimate utilizzando il modello lineare generale Bayesiano con aggiustamento in funzione del volume infartuale. La probabilità posteriore Bayesiana di eterogeneità è la probabilità di un'interazione fra il sottogruppo ed il beneficio del trattamento; una probabilità superiore a 0.975 o inferiore a 0.025 indica un'interazione statisticamente significativa. La seconda misura di esito primaria è stata la percentuale di pazienti con punteggio Rankin 0-2 (indipendenza funzionale) a 90 giorni.

Il trial è stato interrotto precocemente, dopo l'arruolamento dei 206 pazienti dei 500 previsti (107 gruppo trombectomia, 99 controlli), per efficacia ad una analisi ad interim programmata, che ha evidenziato il raggiungimento dell'endpoint primario con punteggio medio alla scala di Rankin "utility-weighted" a 3 mesi di 5.5 nel gruppo trombectomia e 3.4 nel gruppo controllo (differenza aggiustata [analisi Bayesiana], 2.0 punti; intervallo credibile 95%, 1.1 - 3.0; probabilità posteriore di superiorità,  $>0.999$ ).

Il 63% dei pazienti trattati per via endovascolare aveva avuto un ictus al risveglio, il 27% un ictus in assenza di testimoni e

il 10% dei pazienti aveva avuto un evento con ora d'esordio nota. L'indipendenza funzionale (mRS0-2 a 90 gg) è stata raggiunta dal 49% dei pazienti del gruppo trombectomia e dal 13% dei pazienti del gruppo controllo (differenza aggiustata 33%; intervallo credibile 95% 24 - 44). In particolare la mRS0-2 a 3 mesi nella finestra 6-12 ore era di 55.1% versus 20%,  $p < 0.001$  e nella finestra 12-24 ore di 43.1% versus 7.4%,  $p < 0.001$ ).

L'analisi della prima misura di esito primaria nei sottogruppi, ha evidenziato una consistenza del risultato a favore della trombectomia in tutti e tre i gruppi definiti alla randomizzazione.

L'incidenza di emorragia intracranica sintomatica è stata rispettivamente del 6% e 3% ( $p = 0.50$ ), e quella della mortalità a 90 giorni del 19% e 18% ( $p = 1.00$ ).

Una recente sottoanalisi del DAWN<sup>2</sup> ha analizzato il beneficio del trattamento endovascolare nei sottogruppi "al risveglio", non databile o databile tardivo. L'endpoint primario (mRS 0-2) è stato valutato su tutti i 206 pazienti del trial. Gli ictus al risveglio erano il 55.3%, (n=114), esordio tardivo il 12.1% (n=25), e non databile il 32.5% (n=67), con tempo mediano dall'ultima volta visto in benessere alla randomizzazione rispettivamente di  $13.4 \pm 3.7$ ,  $10.0 \pm 3.7$ ,  $14.1 \pm 4.9$  ore. La mRS 0-2 a 90 giorni e le sICH nel gruppo trattamento endovascolare non differivano nei sottogruppi ( $P=0.79$  e

P=0.40). Il beneficio del trattamento endovascolare rispetto al MTM si manteneva nei 3 sottogruppi:

- risvegli: 49.3% versus 10.6%
- esordio databile tardive: 63.6% versus 21.4%,
- non databile: 41.4% versus 13.2%

Il trial DEFUSE 3 (Endovascular Therapy Following Imaging Evaluation for Ischemic Stroke)<sup>3</sup> ha randomizzato a trombectomia meccanica (con qualunque device approvato negli USA) più terapia standard versus terapia standard, pazienti con ictus ischemico acuto fra 6 e 16 ore dall'ultima osservazione in buona salute. Criteri di inclusione principali erano un'occlusione dell'arteria cerebrale media prossimale o dell'arteria carotide interna, un volume iniziale dell'infarto inferiore a 70 ml e un rapporto volumetrico fra core ischemico e area di ipoperfusione uguale o superiore a 1.8. Core ischemico e area ipoperfusa sono stati valutati con TCP o con RM DW/PW e calcolati con un software automatico (RAPID, iSchemaView).

Anche questo trial è stato interrotto prematuramente dopo l'arruolamento di 182 dei 476 pazienti previsti, per il raggiungimento dell'end-point di efficacia ad una analisi ad interim (92 nel gruppo endovascolare, 90 nel gruppo controllo), eseguita in seguito alla pubblicazione dello studio DAWN,

Il 53% dei pazienti trattati per via endovascolare aveva avuto un ictus al risveglio, il 13% un ictus in assenza di testimoni ed il 34% dei pazienti aveva avuto un evento con ora d'esordio nota.

La trombectomia è risultata associata ad esito favorevole considerando la mediana di mRS a 90 giorni (OR 2.77; IC95% 1.63-4.70,  $P < 0.001$ ) all'analisi ordinale; inoltre il 45% dei pazienti del gruppo endovascolare ha raggiunto una mRS 0-2 contro il 17% dei pazienti del gruppo standard (OR 2.77; IC95% 1.60-4.48,  $P < 0.001$ ).

La mortalità a 90 giorni è stata del 14% nel gruppo endovascolare e del 26% nel gruppo standard ( $p = 0.05$ ), mentre non si è registrata una differenza significativa nell'incidenza di sanguinamento secondario sintomatico (rispettivamente 7% e 4%,  $p = 0.75$ ) o di eventi avversi gravi (rispettivamente, 43% e 53%,  $p = 0.18$ ).

L'analisi dei sottogruppi, per quanto di potere statistico limitato a causa dell'interruzione anticipata del trial, ha evidenziato una consistenza dell'effetto favorevole della trombectomia, in termini di mRS 0-2 a 90 giorni, in tutti i sottogruppi ed in particolare nei pazienti con ora di esordio sintomi nota e non nota, trattati fra 9 e 12 ore e oltre 12 ore dall'esordio sintomi. Infine, il risultato favorevole alla trombectomia si è confermato nei pazienti che non sarebbero stati eleggibili nel trial DAWN (OR 2.36; 95% I.C. 1.20-4.63).

La recente metanalisi per dati individuali AURORA (Analysis Of Pooled Data From Randomized Studies Of Thrombectomy More Than 6 Hours After Last Known Well) ha incluso 505 pazienti dai seguenti trial: DAWN (n=206), DEFUSE 3 (n=182), ESCAPE (n=49), RESILIENT (n=26), POSITIVE (n=21), REVASCAT (n=21). La trombectomia si è confermata nella metanalisi associata ad esito favorevole considerando l'endpoint primario, valutato come analisi ordinale della mRS a 90 giorni: cOR 2.42, IC95% 1.76-3.33; p<0.0001. Analogamente il trattamento endovascolare si è dimostrato efficace anche valutando come endpoint sia la mRS 0-2 a 90 gg (45.9% vs 19.3%, cOR 2.99, IC95% 1.70-5.25, p<0.0001) che NIHSS 0-2 a 24h (15.6% vs 4.3%, cOR 4.15, IC95% 2.03-8.51, p<0.0001). Non sono emerse differenze significative per mortalità (16.5% vs 19.3%, cOR 0.83, IC95% 0.52-1.31, p=0.42) e per sICH (5.3% vs 3.3%, cOR 1.60, IC95% 0.66-3.90, p=0.30).

#### **Bibliografia**

1. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. N Engl J Med 2018;378:11-21.
2. Jadhav AP, Aghaebrahim A, Jankowitz BT et al. Benefit of Endovascular Thrombectomy by Mode of Onset: Secondary

	<p>Analysis of the DAWN Trial. Stroke. 2019 Nov;50(11):3141-3146.</p> <p>3. Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. N Engl J Med 2018;378:708-18.</p> <p>4. Jovin TG, Nogueira RG, Lansberg MG, et al. Thrombectomy for anterior circulation stroke beyond 6 h from time last known well (AURORA): a systematic review and individual patient data meta-analysis. Lancet. 2022 Jan 15;399(10321):249-258.</p>
<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria, la selezione per il trattamento endovascolare basata su un limite superiore di gravità clinica secondo la scala NIHSS rispetto a nessun limite superiore di gravità migliora l'esito clinico?</p> <p><b>Raccomandazione 39</b></p> <p><b>Grado Forte contro</b></p> <p><b>Evidenza (1++)</b></p> <p><b>Elevata ⊕⊕⊕⊕</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria, in caso di trattamento endovascolare non è</p>	<p>In tutti i trial (1-7) sulla TM, con inclusione di pazienti entro le 6 ore, sono stati arruolati pazienti con punteggio NIHSS basale elevato. Solo i trial SWIFT PRIME (5) e THRACE (6) hanno posto limiti, escludendo pazienti con punteggio NIHSS basale, rispettivamente &gt; 30 e &gt; 25. Nei 5 trial compresi nella metanalisi HERMES (8), che ha raccolto i dati di 1278 pazienti, non sono state evidenziate significative differenze nel sottogruppo di pazienti con NIHSS &gt; 20 (N=321) rispetto agli altri gruppi di pazienti, evidenziando che anche in questi pazienti si mantiene l'efficacia della trombectomia rispetto al miglior trattamento medico (MTM) (OR 2.52, 95% CI: 1.40-4.54) e per indipendenza funzionale (mRS 0-2) a 90 giorni (OR 1.80, 95% CI: 1.09-2.96). Ci sono scarsi dati sul sottogruppo di pazienti con NIHSS &gt;25. E' emerso un effetto favorevole del trattamento endovascolare rispetto al MTM anche nei pazienti con elevata gravità clinica oltre le 6 ore nel</p>

raccomandato porre un limite superiore di gravità clinica secondo la scala NIHSS.

trial DEFUSE 3 (effetto sulla mRS 0-2 a 90 giorni per NIHSS <13, 13-18, >18: p interaction = 0.20) (9) e nel trial DAWN (effetto sulla utility-weighted modified Rankin Scale a 90 giorni: adjusted difference 2.4, credible interval 95% 1.0-3.7 per NIHSS 10-17 vs adjusted difference 1.8, credible interval 95% 0.6-3.1 per NIHSS >17; eterogeneità =0.71) (10).

### **Bibliografia**

1. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, et al; MR CLEAN Investigators. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015 Jan 1;372(1):11-20. doi: 10.1056/NEJMoa1411587. Epub 2014 Dec 17
2. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, et al; ESCAPE Trial Investigators. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015 Mar 12;372(11):1019-30. doi: 10.1056/NEJMoa1414905. Epub 2015 Feb 11
3. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, Yan B, Dowling RJ, et al; EXTEND-IA Investigators. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med.* 2015 Mar 12;372(11):1009-18. doi: 10.1056/NEJMoa1414792. Epub 2015 Feb 11



4. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al; REVASCAT Trial Investigators. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015 Jun 11;372(24):2296-306. doi: 10.1056/NEJMoa1503780. Epub 2015 Apr 17
5. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, et al; SWIFT PRIME Investigators. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med.* 2015 Jun 11;372(24):2285-95. doi: 10.1056/NEJMoa1415061. Epub 2015 Apr 17
6. Bracard S, Ducrocq X, Mas JL, Soudant M, Oppenheim C, Moulin T, Guillemin F; THRACE investigators. Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2016 Oct;15(11):1138-47. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30177-6. Epub 2016 Aug 23
7. Muir KW, Ford GA, Messow CM, Ford I, Murray A, Clifton A, Brown MM, Madigan J, Lenthall R, Robertson F, Dixit A, Cloud GC, Wardlaw J, Freeman J, White P; PISTE Investigators. Endovascular therapy for acute ischaemic stroke: the Pragmatic Ischaemic\_Stroke Thrombectomy Evaluation (PISTE) randomised, controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017 Jan;88(1):38-44. doi: 10.1136/jnnp-2016-314117. Epub 2016 Oct 18
8. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, Dávalos A, Majoie CB, van der Lugt A, de Miquel MA, Donnan GA, Roos YB, Bonafe A, Jahan R,

Diener HC, van den Berg LA, Levy EI, Berkhemer OA, Pereira VM, Rempel J, Millán M, Davis SM, Roy D, Thornton J, Román LS, Ribó M, Beumer D, Stouch B, Brown S, Campbell BC, van Oostenbrugge RJ, Saver JL, Hill MD, Jovin TG; HERMES collaborators. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016;387:1723-31.

9. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, McTaggart R, Torbey MT, Kim-Tenser M, Leslie-Mazwi T, Sarraj A, Kasner SE, Ansari SA, Yeatts SD, Hamilton S, Mylnash M, Heit JJ, Zaharchuk G, Kim S, Carrozzella J, Palesch YY, Demchuk AM, Bammer R, Lavori PW, Broderick JP, Lansberg MG; on behalf of the DEFUSE 3 Investigators. Thrombectomy for stroke with perfusion imaging selection at 6-16 hours. *N Engl J Med* 2018; 378: 708-71.

10. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, Yavagal DR, Ribo M, Cognard C, Hanel RA, Sila CA, Hassan AE, Millan M, Levy EI, Mitchell P, Chen M, English JD, Shah QA, Silver FL, Pereira VM, Mehta BP, Baxter BW, Abraham MG, Cardona P, Veznedaroglu E, Hellinger FR, Feng L, Kirmani JF, Lopes DK, Jankowitz BT, Frankel MR, Costalat V, Vora NA, Yoo AJ, Malik AM, Furlan AJ, Rubiera M, Aghaebrahim A, Olivot JM, Tekle WG, Shields R, Graves T, Lewis RJ, Smith WS, Liebeskind DS, Saver JL, Jovin TG DAWN Trial Investigators.

	Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. N Engl J Med 2018; 378: 11-21
<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria, la selezione per il trattamento endovascolare basata su un limite inferiore di gravità clinica secondo la scala NIHSS rispetto a nessun limite inferiore di gravità migliora l'esito clinico?</p> <p><b>Raccomandazione 40</b></p> <p><b>Raccomandazione per Ricerca</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria del circolo anteriore e deficit lieve (NIHSS <math>\leq 5</math>), è raccomandata l'inclusione in RCT sul trattamento endovascolare.</p> <p><b>Raccomandazione 41</b></p> <p><b>Grado GPP</b></p> <p><b>Evidenza (4)</b></p> <p><b>Molto bassa ⊕</b></p>	<p>Più articolata è l'analisi dei pazienti con NIHSS basso, e in particolare con punteggio <math>&lt; 6</math>. A dispetto della minore gravità del quadro clinico d'esordio, i risultati ottenuti con la trombolisi intravenosa hanno portato ad una maggior considerazione anche di questa tipologia di pazienti che spesso rischia di essere gestita con tempistiche diverse (1).</p> <p>Solo 2 dei RCT entro le 6 ore dall'esordio dei sintomi hanno valutato quadri clinici con punteggio NIHSS basale molto basso: il trial MrCLEAN (2) ha considerato pazienti con punteggio NIHSS fino a 2 ed il trial EXTEND-IA (3) ha randomizzato pazienti con qualunque punteggio NIHSS purché avessero indicazione a trombolisi endovenosa. Dei 1916 pazienti compresi negli attuali 9 RCT, solo 14 (0.7%) avevano un quadro clinico con punteggio NIHSS <math>&lt; 5</math>. Nessun paziente con punteggio NIHSS basso è presente nei 4 studi oltre le 6 ore (DAWN, DEFUSE-3, ESCAPE, REVASCAT).</p> <p>Non si hanno quindi dati da trial randomizzati controllati su questa tipologia di pazienti.</p> <p>Lo studio Minor (4) ha analizzato i dati dal registro MrCLEAN, identificando un sottogruppo di 71 pazienti con NIHSS inferiore o uguale a 5 e li ha confrontati con 1221 pazienti con NIHSS superiore. L'NIHSS mediano era di 4 (range 2-5; IQR 3-5). La TM è stata eseguita in 54/71 pazienti e in 35 (65%) è stata ottenuta rivascolarizzazione TIC1 2b-3.</p>

<p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria del circolo anteriore e NIHSS<math>\leq</math>5, in attesa dei risultati di RCT, il gruppo di lavoro suggerisce il trattamento endovascolare associato al miglior trattamento medico (MTM), che include la trombolisi e.v. quando indicata, in caso di:</p> <p>a. deficit disabilitante in grado di modificare la qualità di vita (afasia, emianopsia, deficit motorio);</p> <p>b. peggioramento dopo trombolisi non dovuto a trasformazione emorragica secondaria.</p>	<p>In 13 dei 71 pazienti (18%) non era rilevabile un vaso occluso alla DSA. Nei pazienti con NIHSS &gt; 5 la rivascolarizzazione TICI 2b-3 è stata ottenuta in 627 casi (59%). Nel gruppo di pazienti con NIHSS basso è stata riportata mRS 0-1 nel 47% e mRS 0-2 nel 75% dei 60 pazienti analizzati al follow up, rispetto rispettivamente al 20% e 40% del gruppo di 1119 pazienti con NIHSS &gt; 5 (mRS 0-2 aOR 3.89, 95% CI: 2.07-7.33). Emorragia cerebrale sintomatica è stata osservata in 3 (4%) dei 71 pazienti, di cui 1 in corso d'intervento. In 5 pazienti (7%) è stato osservato peggioramento del quadro neurologico (aOR 0.76, 95% CI: 0.23-2.52). Nel follow up a 3 mesi, 4 pazienti (6%) sono deceduti, di cui 1 per emorragia cerebrale (aOR 0.24, 95% CI: 0.08-0.68). Lo studio ha quindi evidenziato efficacia della TM anche nei pazienti con basso NIHSS, pur a fronte delle evidenti limitazioni legate al ridotto numero di pazienti studiati e all'assenza di un gruppo di controllo. Come indicato anche dagli autori, questi dati però incoraggiano uno studio clinico randomizzato specifico.</p> <p>Anche studi osservazionali hanno evidenziato un vantaggio della TM su questa tipologia di pazienti, rispetto al miglior trattamento medico (MTM), di norma rappresentato da trombolisi e.v.</p> <p>Dargazanli et al. (5-6) hanno pubblicato i dati di uno studio retrospettivo di 4 registri francesi (registro ETIS). I criteri d'inclusione prevedevano il riconoscimento di una occlusione di grosso vaso e un punteggio NIHSS basale &lt; 8. I pazienti sono stati divisi in due sottogruppi, 170 trattati con TM e</p>
---	---

MTM e 131 trattati con MTM come prima opzione, salvo successivo peggioramento del quadro clinico per cui venivano indirizzati a TM. Il 64.5% dei pazienti osservati ha dimostrato un esito clinico eccellente con punteggio mRS 0-1 a 3 mesi, senza differenze nei 2 sottogruppi (OR non aggiustato: 1.15, 95% CI: 0.72-1.86); analogo risultato è stato ottenuto confrontando il punteggio mRS 0-2. Diversamente è stata osservata una differenza nei due gruppi per i pazienti con mRS 0, in cui i pazienti trattati con TM hanno avuto un risultato clinico migliore rispetto al MTM (rispettivamente 39.4% vs 27.5%; OR non aggiustato, 1.72; 95% CI, 1.05-2.81; p=0.031); questo dato è però rimasto statisticamente significativo solo nell'analisi propensity-score (aOR, 1.79; 95% CI, 1.02-3.14; p=0.043). Nell'analisi dei decessi non è stata osservata alcuna differenza nei due gruppi di pazienti (TM 4,7 vs MTM 5.3%; uOR, 0.88; CI 95%, 0.31-2.48; p=0.80).

Valutando i soli pazienti con punteggio NIHSS basale < 6 (7), il 38.9% di quelli sottoposti a TM ha raggiunto un punteggio mRS 0 a 3 mesi contro il 33.7% di quelli sottoposti a MTM (propensity score aOR, 1.89; 95% CI, 0.91-3.92; p= 0.09).

L'incidenza di qualunque tipo di emorragia cerebrale è stata maggiore nel gruppo TM (15.9%) rispetto a MTM (4.4%) (propensity score aOR, 2,01; 95% CI, 0.58-6.94; p=0.27), senza determinare nessuna differenza nella mortalità (4.4% nei due gruppi).

Appare importante rilevare che il 18.3% dei MTM sono poi passati a TM per deterioramento clinico e peggioramento dell'NIHSS.

In uno studio (6) su 5312 pazienti con NIHSS  $\leq 5$  un'analisi di sottogruppo ha identificato 88 pazienti (1.7%) con occlusione di ICA o MCA, di cui 47 non sottoposti ad alcun trattamento e 41 sottoposti a trombolisi e/o trombectomia. È stata osservata una ricanalizzazione nel 78.9% dei casi nel gruppo trattati rispetto al 10.5% del gruppo nessun trattamento ( $p < 0.001$ ). Un deterioramento clinico con aumento di almeno 1 punto di NIHSS è stato riportato a 24 ore nel 22.7% del gruppo nessun trattamento vs il 10.3% nel gruppo trattati ( $p = 0.002$ ), alla dimissione nel 33.3% vs 12.5% ( $p = 0.015$ ) e a 3 mesi nel 41.4% vs 15% ( $p < 0.001$ ).

Il registro BEYOND-SWIFT (7) ha analizzato 2046 pazienti con occlusione di grosso vaso, di cui 1820 con occlusione del circolo anteriore. Lo studio ha selezionato 193 pazienti (11,9%) con punteggio NIHSS basale  $< 8$  (mediana 5, IQR 4-6). L'esito di questo sottogruppo è stato migliore rispetto a quello dei pazienti con NIHSS  $> 8$  (mRS 0-1 a 3 mesi 45.1% vs 25.6%  $p < 0.001$ ; mortalità 16.1% vs 24.9%  $p < 0.007$ ). Tra i pazienti con NIHSS  $< 8$ , 161 hanno ottenuto una ricanalizzazione efficace (TICI 2b/3), mentre 32 hanno ottenuto ricanalizzazione inefficace (TICI 0-2a) con mRS 0-1 a 3 mesi del 49.7% vs 21.9% (OR 3.217, 95% CI 1.174-8.816,  $p = 0.023$ ) e con mRS 0-2 a 3 del 71.4% vs 37.5% (OR 2.995, 95% CI 1.140-7.868;  $p = 0.026$ ). Questa differenza tra

ricanalizzazione efficace (TICI 2b/3) e ricanalizzazione inefficace (TICI 0-2a) si è dimostrata tangibile anche nei pazienti con NIHSS <6 (n=103): mRS 0-1 a 3 mesi (OR 4.878, 95% CI 1.196-19.889; p=0.027). Il tasso di complicanze procedurali osservate nel gruppo con punteggio NIHSS <8 (11.4%) è risultato analogo a quello dei pazienti più gravi (12.6%) e paragonabile a quello della recente metanalisi (8). L'insorgenza di una complicanza non si è quindi rivelata un fattore indipendente di peggior outcome, suggerendo che la possibilità di buon esito, legato ad una migliore rivascolarizzazione (TICI 2b-3: 83.4%), è superiore all'eventuale possibilità di un evento avverso. Inoltre, nei pazienti con NIHSS <8 il peggioramento neurologico non dovuto ad emorragia cerebrale è stato osservato nel 9.9% dei pazienti TICI 2b-3 e nel 38.1% dei pazienti TICI 0-2a (p=0.002), ribadendo che l'ottimale rivascolarizzazione è un efficace predittore di buon outcome anche nei bassi punteggi NIHSS.

Uno studio multicentrico retrospettivo (9) condotto su 214 pazienti con NIHSS <6 dal 2012 al 2017, di cui 124 sottoposti a TM e 90 a MTM (32.2% hanno ricevuto tPA e.v.), non ha evidenziato un miglioramento clinico (NIHSS) e funzionale (mRS) nei pazienti trattati con TM indipendentemente dalla sede dell'occlusione (mRS 0-1: TM 55.7% vs MTM 54.4%; aOR, 1.3; 95% CI, 0.64-2.64; p=0.47). I risultati sono stati analoghi per mRS 0-2 (TM 63.3% vs MTM 67.8%; aOR 0.9; 95% CI, 0.43-1.88; p=0.77). È stato osservato un incremento

delle emorragie sintomatiche nei pazienti sottoposti a TM (5.8% vs 0%; p=0.02). Un trend a favore della TM è stato osservato soltanto nei casi di occlusione prossimale (n=122), in cui il punteggio mRS 0-1 è stato osservato nel 53.1% rispetto a 30.2% dei pazienti nel gruppo MTM (aOR 2.68, 95% CI 0.98-7.32; p=0.05).

Questo studio introduce un ulteriore parametro importante nella valutazione dei bassi gradi, ovvero la sede dell'occlusione.

Alla luce di quanto descritto appare raccomandabile includere pazienti con NIHSS  $\leq 5$  in uno specifico RCT con numeri maggiori, confrontando i risultati della TM associata al MTM con il MTM medico da solo e stratificando i dati sulla base della sede dell'occlusione.

Alcuni studi RCT sono attualmente in corso sull'argomento:

- ENDO-LOW (criteri di inclusione: NIHSS 0-5, occlusioni ICA, M1, M2, ASPECTS $\geq$ 6)
- In EXTREMIS/MOSTE (MinOr Stroke Therapy Evaluation)
- TRIMIS (pilot study, NIHSS 0-5, occlusion ICA, M1, M2, A1, V4, basilare, P1)
- TEMPO-2: TNK vs standard of care for minor stroke with proven occlusion.

#### **Bibliografia**



1. Laurencin C, Philippeau F, Blanc-Lasserre K, Vallet AE, Cakmak S, Mechtouff L, et al. Thrombolysis for acute minor stroke: outcome and barriers to management. Results from the RESUVAL stroke network. *Cerebrovasc Dis.* 2015;40:3-9. doi: 10.1159/000381866.
2. Mulder MJHL, Jansen IGH, Goldhoorn RB, Venema E; et al. MR CLEAN Registry Investigators. Time to Endovascular Treatment and Outcome in Acute Ischemic Stroke: MRCLEAN Registry Results. *Circulation.* 2018 Jul 17;138(3):232-240. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032600.
3. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, Yan B, Dowling RJ, et al; EXTEND-IA Investigators. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med.* 2015 Mar 12;372(11):1009-18. doi: 10.1056/NEJMoa1414792. Epub 2015 Feb 11
4. Goldhoorn RB, Mulder MJHL, Jansen IGH, et al. Safety and Outcome of Endovascular Treatment for Minor Ischemic Stroke: Results from the multicenter clinical registry of endovascular treatment of acute ischemic stroke in the Netherlands. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019 Mar;28(3):542-549. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.10.029.
5. Dargazanli C, Arquizan C, Gory B, et al. Mechanical thrombectomy for minor and mild stroke patients harboring large vessel occlusion in the anterior circulation: a multicenter cohort study. *Stroke* 2017; 48: 3274-3281.

	<p>6. Heldner MR, Jung S, Zubler C, Mordasini P, Weck A, Mono ML, et al. Outcome of patients with occlusions of the internal carotid artery or the main stem of the middle cerebral artery with NIHSS score of less than 5: comparison between thrombolysed and non-thrombolysed patients. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i>. 2015;86:755-760. doi: 10.1136/jnnp-2014-308401</p> <p>7. Kaesmacher J, Chaloulos-Iakovidis P, et al. Clinical effect of successful reperfusion in patients presenting with NIHSS &lt;8: data from the BEYOND-SWIFT registry. <i>Journal of Neurology</i> 2019</p> <p>8. Balami JS, White PM, McMeekin PJ, Ford GA, Buchan AM. Complications of endovascular treatment for acute ischemic stroke: prevention and management. <i>Int J Stroke</i>. 2018 Jun;13(4):348-361. doi: 10.1177/1747493017743051. Epub 2017 Nov 24</p> <p>9. Sarraj A, Hassan A, Savitz SI, Grotta JC, Cai C, et al. Endovascular thrombectomy for mild strokes: how low should we go? <i>Stroke</i>. 2018 Oct;49(10):2398-2405. doi:10.1161/STROKEAHA.118.022114</p>
<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da steno-occlusione tandem di circolo anteriore (steno/occlusione di arteria carotide interna extra-cranica, dissecativa o aterotrombotica e occlusione di carotide interna intracranica o di arteria cerebrale media omolaterali) entro 6 ore</p>	<p>Le steno-occlusioni tandem del circolo anteriore sono scarsamente rappresentate nei trial randomizzati, in quanto spesso escluse in fase di reclutamento, mentre sono state oggetto di studi multicentrici e di coorte prospettici e retrospettivi. L'unico RCT che prevedeva la randomizzazione di pazienti con patologia tandem è lo studio EASI care trial, che tuttavia, per l'interruzione precoce, ha randomizzato un</p>

dall'esordio dei sintomi, il trattamento endovascolare, associato al miglior trattamento medico (MTM), rispetto al solo MTM, migliora l'esito clinico?

**Raccomandazione 42**

**Grado Debole a favore**

**Evidenza (2++)**

**Moderata ⊕⊕⊕**

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

**Sintesi 41**

In caso di steno/occlusione tandem del circolo anteriore, la letteratura indica che l'approccio tecnico e, di conseguenza, quello farmacologico, vanno decisi sul singolo paziente, avendo comunque come obiettivo

numero esiguo di pazienti al trattamento di stenting carotideo o meno (n=8), non consentendo alcuna conclusione. Nei trials MR CLEAN, EXTEND-IA, ESCAPE e REVASCAT il trattamento della lesione tandem era lasciato alla discrezione del neurointerventista. Nella metanalisi HERMES (Goyal et al 2016) dei 5 principali RCTs sulla trombectomia meccanica, il beneficio della TM sul punteggio mRS a 90 giorni era mantenuto anche nel gruppo con steno-occlusione tandem rispetto al gruppo non tandem (OR 2.95, 95% CI 1.38-6.32 versus OR 2.35, 95% CI: 1.68-3.28; P interaction = 0.17) (1).

Pikija et al. (2) hanno effettuato uno studio retrospettivo di 73 pz con occlusione Tandem, dei quali 53 trattati con trattamento endovascolare (in combinazione con trombolisi endovenosa nel 69,8% dei casi). Un TICCI 2b o 3 è stato raggiunto nel 67,9% dei casi ed un punteggio mRS 0-2 a tre mesi nel 37,7% dei casi, mostrando che il trattamento endovascolare in associazione con t-PA raggiunge risultati migliori.

Zhu et al. (3) hanno pubblicato una revisione dei dati del registro TITAN (Thrombectomy in TANdem occlusions) su 295 pazienti. L'eziologia (aterosclerosi 78% e dissezione 22%) non ha influito sul tasso di riperfusione finale. Nel confronto tra le strategie di riperfusione, il trattamento della lesione cervicale in combinazione con la trombectomia intracranica ha portato ad un tasso di mTICCI 2b-3 più alto rispetto alla sola trombectomia (79.4% versus 60.2%; OR 2.04, 95% CI 1.18-3.51; p=0.011), a miglior outcome a 90

<p>primario la ricanalizzazione dei vasi intracranici nel più breve tempo possibile.</p>	<p>giorni (mRS 0-2: 53.4% versus 41%; OR 1.42, 95% CI 0.83-2.41; p=0.20), senza significative differenze nel tasso di mortalità (11.4% versus 17.1%; OR 0.56, 95% CI 0.29-1.09; p=0.086) o emorragia intracranica sintomatica (4.6% versus 4.6%; OR 1.23, 95% CI 0.40-3.72; p=0.72). La trombectomia intracranica associata allo stenting carotideo risultava l'approccio terapeutico più efficace, rispetto ad altre strategie (stenting carotideo e trombectomia senza trombolitico, angioplastica e trombectomia, o trombectomia da sola). Wallocha et al. (4) indicano la strategia di trattamento ed il risultato nei pz con steno-occlusione tandem in un grande studio di coorte di un singolo centro, analizzati retrospettivamente da aprile 2009 a maggio 2016 (163 / 1,645, 9,9%). Una angioplastica percutanea della stenosi carotidea con stenting è stata eseguita in 149 pazienti e senza stenting in 14 pazienti. Il tasso di TICI 2b/3a è stato del 92% versus 85.7% Un buon outcome (mRS 0-2) a lungo termine è stato raggiunto nel 75.2% versus 57.1%. Il tasso di riuclusione della carotide extracranica a 24 ore è stato del 5.6% versus 42.8%. Il tasso di emorragia intracranica sintomatica del 4.7% versus 7.1%. Gli autori concludono che l'angioplastica con stenting al collo, oltre alla trombectomia intracranica, sono sicuri ed efficaci e che la sola angioplastica ha un tasso di riuclusione precoce maggiore ed una minore frequenza di miglioramento neurologico precoce. Il trattamento intracranico primario è preferibile, per favorire la ricanalizzazione più rapida dei vasi intracranici.</p>
--	--

In un'analisi retrospettiva su 395 pazienti trattati per lesione tandem trattati 18 centri, Gory et al (5) riportano che la trombolisi endovenosa (OR 1.47, 95% CI 1.01-2.12; p=0.048) e lo stenting della lesione carotidea extracranica (OR 1.63, 95% CI 1.04-2.53; p=0.030) erano fattori predittivi indipendenti di TICI 2b/3.

Nella valutazione della origine dissecativa della lesione carotidea, Gory B et al (6) hanno studiato 295 pazienti trattati con lesione tandem, di cui 230 da causa aterosclerotica e 65 con steno/occlusione cervicale da dissezione. Un outcome favorevole (mRS 0-2) a 90 giorni è stato del 47.6% versus 56.3% (OR 1.08, 95% CI 0.50-2.30; p=0.85); il tasso di ricanalizzazione (mTICI 2b/3) è stato del 74.5% versus 78.5% (OR 1.87, 95% CI 0.82-4.23; p=0.13); il tasso di emorragia intracerebrale sintomatica è stato del 5.2% versus 4.6% (OR 1.00); il tasso di mortalità a 90 giorni è stato del 15.3% versus 7.8% (OR 1.05, 95% CI 0.31-3.42; p=0.94).

Analogamente, Compagne KCJ et al (7) analizzano i dati del trial MR CLEAN, valutando i pazienti con dissezione carotidea (n=74) versus i pazienti con aterosclerosi (n=92). Il tasso di TICI 2b/3 era del 47.1% versus 46.9% (p=1.00); la mRS era 0-2 a 90 giorni nel 51.4% versus 30% (p=0.01); la mortalità a 90 giorni era del 11.4% versus 30% (p=0.01); il tasso di sICH era del 5.4% versus 10.9% (p=0.33).

Pertanto, la dissezione carotidea non appare essere una controindicazione al trattamento endovascolare ed è prevedibile un risultato clinico migliore rispetto alle

occlusioni carotidie aterosclerotiche.

### **Bibliografia**

1. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, Dávalos A, Majoie CB, van der Lugt A, de Miquel MA, Donnan GA, Roos YB, Bonafe A, Jahan R, Diener HC, van den Berg LA, Levy EI, Berkhemer OA, Pereira VM, Rempel J, Millán M, Davis SM, Roy D, Thornton J, Román LS, Ribó M, Beumer D, Stouch B, Brown S, Campbell BC, van Oostenbrugge RJ, Saver JL, Hill MD, Jovin TG; HERMES collaborators. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016 Apr 23;387(10029):1723-31.
2. Pikiija S, Magdic J, Sztrihá LK, Killer-Oberpfälzer M, Bubel N, Lukic A, Sellner J Endovascular Therapy for Tandem Occlusion in Acute Ischemic Stroke: Intravenous Thrombolysis Improves Outcomes. *J Clin Med*. 2019 Feb 10;8(2). pii: E228. doi: 10.3390/jcm8020228.
3. Zhu F, Bracard S, Anxionnat R, Derelle AL, Tonnelet R, Liao L, Mione G, Humbertjean L, Lacour JC, Hossu G, Anadani M, Richard S, Gory B. Impact of Emergent Cervical Carotid Stenting in Tandem Occlusion Strokes Treated by Thrombectomy: A Review of the TITAN Collaboration. *Front Neurol*. 2019 Mar 11;10:206. doi: 10.3389/fneur.2019.00206. eCollection 2019. Review.

4. Wallocha M, Chapot R, Nordmeyer H, Fiehler J, Weber R, Stracke CP. Treatment Methods and Early Neurologic Improvement After Endovascular Treatment of Tandem Occlusions in Acute Ischemic Stroke. *Front Neurol.* 2019; 10: 127. Published online 2019 Feb 27. doi: 10.3389/fneur.2019.00127
5. Gory B, Haussen DC, Piotin M, Steglich-Arnholm H, Holtmannspötter M, Labreuche J, Kyheng M, Taschner C, Eiden S, Nogueira RG, Papanagiotou P, Boutchakova M, Siddiqui AH, Lapergue B, Dorn F, Cognard C, Killer M, Mangiafico S, Ribo M, Psychogios MN<sup>1</sup> Spiotta AM, Labeyrie MA, Biondi A, Mazighi M, Turjman F; Thrombectomy In TANdem lesions (TITAN) investigators. Impact of intravenous thrombolysis and emergent carotid stenting on reperfusion and clinical outcomes in patients with acute stroke with tandem lesion treated with thrombectomy: a collaborative pooled analysis. *Eur J Neurol.* 2018 Sep;25(9):1115-1120. doi: 10.1111/ene.13633. Epub 2018 Apr 16.
6. Gory B, Piotin M, Haussen DC, Steglich-Arnholm H, Holtmannspötter M, Labreuche J, Taschner C, Eiden S, Nogueira RG, Papanagiotou P, Boutchakova M, Siddiqui A, Lapergue B, Dorn F, Cognard C, Killer-Oberpfalzer M, Mangiafico S, Ribo M, Behme D, Spiotta AM, Mazighi M, Turjman F; TITAN Investigators. Thrombectomy in Acute Stroke With Tandem Occlusions From Dissection Versus

	<p>Atherosclerotic Cause. Stroke 2017 Nov;48(11):3145-3148. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.018264. Epub 2017 Oct 3.</p> <p>7. Kars C. J.Compagne R. B. Goldhoorn, Maarten Uyttenboogaart, Robert J. van Oostenbrugge,Wim H. van Zwam, Pieter J. van Doormaal, Diederik W. J. Dippel, Aad van der Lugt, Bart J. Emmer,Adriaan C. G. M. van Es, and the MR CLEAN investigators. Acute Endovascular Treatment of Patients With Ischemic Stroke From Intracranial Large Vessel Occlusion and Extracranial Carotid Dissection. Front Neurol. 2019; 10: 102.doi: 10.3389/fneur.2019.00102</p>
<p><b>Sintesi 42</b></p> <p>In pazienti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria ed intervento chirurgico maggiore extra-cranico recente (entro 30 giorni), i pochi dati di letteratura disponibili mostrano un vantaggio del trattamento endovascolare, dopo attenta valutazione clinica, del rischio procedurale ed emorragico.</p>	<p>Una dichiarazione di consenso di esperti utilizza il termine di 30 giorni dopo l'intervento chirurgico come punto finale del periodo peri-operatorio.1) Gli studi di letteratura riportano analisi retrospettive e valutazioni dei fattori e delle percentuali di rischio ischemico post-chirurgico, concludendo che il trattamento endovascolare è una opzione terapeutica da prendere in considerazione valutando i casi singolarmente. Premat et al (2) hanno confrontato i risultati tecnici e gli esiti dei pazienti in una popolazione di Ictus post-interventi chirurgici (Perioperative strokes - POS) rispetto agli Ictus non post-interventi (non Perioperative strokes - nPOS) trattati per via endovascolare. Dal 2010 al 2017, 25 pazienti con ictus post-intervento (durante o entro 30 giorni dopo una procedura chirurgica), che sono stati sottoposti a trombectomia meccanica (gruppo POS), sono stati arruolati e confrontati</p>



con 50 pazienti consecutivi con nPOS (gruppo di controllo), in base al sito dell'occlusione, all' NIHSS ed all'età. L'età media era  $68,3 \pm 16,6$  rispetto a  $67,2 \pm 16,6$  anni ( $P = 0,70$ ) e l'NIHSS all'ammissione era 20 contro 19. Un buon esito clinico (m RS 0-2 a 3 mesi) è stato raggiunto dal 33,3% dei pazienti POS rispetto al 56,5% dei nPOS ( $p = 0,055$ ). È stata ottenuta una TICI  $\geq 2b$  nel 76% dei POS contro l'86% dei nPOS ( $p = 0,22$ ). La mortalità a 3 mesi è stata rispettivamente del 33,3% e del 4,2% del  $p = 0,002$ ) ed il tasso delle principali complicanze procedurali è stato del 4% e del 6%; nessuna è stata letale. Il tempo medio dall'insorgenza dei sintomi alla riperfusione è stato di 4,9 ore ( $\pm 2,0$ ) nei POS rispetto a 5,2 ore ( $\pm 2,6$ ) nei nPOS. Gli autori concludono che il trattamento endovascolare nell'ictus ischemico post-chirurgico è fattibile con un buon livello di sicurezza. Tuttavia, l'esito favorevole è raggiunto con un tasso inferiore rispetto agli ictus non post chirurgia, a causa di una mortalità più elevata.

Voelkel et Al (3) hanno analizzato la sicurezza della trombolisi endovenosa in pazienti con ictus postoperatorio, in modo retrospettivo dal registro di trombolisi del Progetto Telemedical per Integrative Stroke Care (da febbraio 2003 a ottobre 2014;  $n = 4848$ ). Hanno concluso che una storia di chirurgia maggiore entro 14 giorni può essere un criterio di esclusione per la somministrazione di trombolitico (tPA) e che, pertanto, il trattamento endovascolare è considerato una opzione terapeutica.

Sang Bae Ko et al (4) e Zhi-Bin Zhou et al (5) forniscono una panoramica della definizione, dell'eziologia, dei fattori di rischio e della prevenzione dell'ischemia cerebrale durante l'intervento chirurgico, con percentuali che arrivano al 10% di casi nei pz sottoposti ad interventi chirurgici maggiori che includono quella del cuore, la vascolare e la neurochirurgia. In relazione al peggior outcome clinico, concludono che il trattamento endovascolare è da considerare una opzione di trattamento.

Cheng-Yang Hsieh et Al (6) hanno valutato il rischio di ictus ischemico nel periodo intra e peri-operatorio, includendo nella ricerca 23 milioni di pazienti iscritti nel database dell'assicurazione sanitaria nazionale, per un totale di 56596 pazienti adulti (41% di sesso femminile, età media 69 anni) analizzati. La chirurgia cardiotoracica, vascolare, digestiva e muscolo-scheletrica entro 30 giorni sono fattori predittivi indipendenti di ictus ischemico aumentando in modo significativo il rischio di ictus ischemico e l'outcome clinico è statisticamente peggiore. Secondo gli autori la terapia endovascolare è comunque una opzione terapeutica.

#### **Bibliografia**

1. Mashour GA, Moore LE, Lele AV, Robicsek SA, Gelb AW. Perioperative care of patients at high risk for stroke during or after non-cardiac, non-neurologic surgery: consensus statement from the Society for Neuroscience in Anesthesiology and Critical Care J Neurosurg Anesthesiol

	<p>2014; 26: 273-285</p> <p>2. Premat K, Clovet O, et al. Mechanical Thrombectomy in Perioperative Strokes. A Case-Control Study. Stroke 2017;48:00-00. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.018033.</p> <p>3. Voelkel N, Hubert ND, et al. Thrombolysis in Postoperative Stroke. Stroke 2017;48:3034-3039. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017957</p> <p>4. Sang-Bae Ko. Perioperative stroke: pathophysiology and management. Korean J Anesthesiol 2018.</p> <p>5. Zhi-Bin Zhou, Lingzhong Meng, Adrian W. Gelb, Roger Lee2, Wen-Qi Huang. Cerebral ischemia during surgery: an overview. The Journal of Biomedical Research, 2016, 30(2):83-87</p> <p>6. Cheng-Yang Hsieh, Chin-Wei Huang, Darren Philbert Wu, Sheng-Feng Sung. Risk of ischemic stroke after discharge from in patient surgery: Does the type of surgery matter? PLOS ONE   <a href="https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206990">https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206990</a> November 5, 2018.</p>
<p><b>Sintesi 43</b></p> <p>In pazienti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria e trauma maggiore extracranico recente (&lt;14 giorni secondo le linee guida AHA, &lt; 3 mesi secondo la licenza EMA), i pochi dati di letteratura indicano la fattibilità del trattamento endovascolare, dopo</p>	<p>Un ictus ischemico post traumatico si verifica in circa l'1-2.5% dei traumi. La metà dei pazienti ha una età media ≤40 anni e la dissezione cervicale è la causa più frequente dell'ictus. I limiti della gestione di questi pazienti riguardano principalmente la condizione clinica (pazienti spesso intubati) che rende difficile la valutazione neurologica. Yeboah K et al (1) hanno valutato con uno studio osservazionale retrospettivo di coorte l'incidenza di ictus ischemico acuto nei pazienti con</p>

attenta valutazione clinica del rischio procedurale ed emorragico.

trauma recente presentati al pronto soccorso tra settembre 2012 e novembre 2015. Dei 192 pazienti traumatizzati, 11 avevano un ictus ischemico acuto (5,7%). L'attenzione degli autori è stata rivolta principalmente sulla diagnosi precoce in quanto a nessuno dei pazienti era stato diagnosticato un ictus ischemico acuto al momento del ricovero, con un ritardo in media di 1,8 giorni dopo la presentazione in PS, precludendo un possibile trattamento endovascolare, attuabile valutando rischi/benefici.

Foreman PM et al (2) hanno valutato l'ictus ischemico acuto in un gruppo di pazienti con trauma contusivo recente. I pazienti erano vittime di aggressioni, incidenti automobilistici o altre collisioni ad alta energia e manifestavano un ictus ischemico a causa di lesioni della carotide extracranica o delle arterie vertebrali. La maggior parte di ictus ischemici da trauma si verificavano relativamente presto, prima del ricovero per il trauma o entro 72 ore da questo e l'individuazione precoce era fondamentale per l'attuazione della terapia immediata, che secondo gli autori può avvalersi della tecnica endovascolare valutando rischi e benefici caso per caso, in particolare per quanto attiene all'eventuale terapia antiaggregante che possa essere successivamente necessaria

Kowalski RG et al (3) hanno eseguito una raccolta prospettica di 6488 pazienti con trauma cranico da moderato a severo ricoverati fra ottobre 2007 a marzo 2015, in 22 centri degli Stati Uniti. Globalmente, 159 (2.5%) pazienti, con età media di 40 anni, avevano un ictus ischemico acuto, determinato da

	<p>dissezione carotidea o vertebrale, correlato con un peggiore esito clinico. Gli autori valutano che il trattamento endovascolare può essere una opzione terapeutica al pari dei pazienti con ictus non traumatico, tenendo conto dei fattori di rischio/benefico.</p> <p><b>Bibliografia</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Yeboah K, Bodhit A, et al. Acute ischemic stroke in a trauma cohort: Incidence and diagnostic challenges. American Journal of Emergency Medicine. <a href="https://doi.org/10.1016/j.ajem.2018.11.001">https://doi.org/10.1016/j.ajem.2018.11.001</a>.</li> <li>2. Foreman PM, Harrigan MR. Blunt Traumatic Extracranial Cerebrovascular Injury and Ischemic Stroke. Cerebrovasc Dis Extra 2017.</li> <li>3. Kowalski RG, Haarbauer-Krupa JK et al. Acute Ischemic Stroke After Moderate to Severe Traumatic Brain Injury: Incidence and Impact on Outcome. Stroke. 2017 July 4</li> </ol>
<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria, il trattamento endovascolare in presenza di terapia anticoagulante orale con farmaci aVK e con INR &gt;1.7, confrontato con il trattamento endovascolare in assenza di terapia anticoagulante peggiora l'esito clinico?</p> <p><b>Raccomandazione 43</b></p>	<p>Uphaus T, et al. (1) eseguono un'analisi del registro ENDOSTROKE, uno studio osservazionale prospettico di 12 centri in Germania e Austria, con i dati di 815 pz in terapia con anticoagulanti sottoposti a trattamento endovascolare. Di questi, 85 pz (10,4%) assumevano antagonisti della vitamina K prima del trattamento, di cui 31 avevano un INR superiore a 2,0. Un'emorragia intracranica sintomatica si è verificata nel 7.1% dei pz che assumevano VKA e nel 8.9% di quelli che non l'assumevano, senza pertanto influenzare significativamente l'outcome funzionale. Simili erano i tassi</p>

<p><b>Grado Debole a favore</b></p> <p><b>Evidenza (2++)</b></p> <p><b>Moderata ⊕⊕⊕</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria in presenza di terapia anticoagulante orale con farmaci aVK e con INR &gt;1.7, è indicato il trattamento endovascolare.</p> <p><b>Sintesi 44</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico da occlusione di grossa arteria in terapia con farmaci anticoagulanti orali diretti, i pochi dati di letteratura disponibili indicano un vantaggio del trattamento endovascolare</p>	<p>anche dell'emorragia intracranica di qualsiasi tipo (11.8% versus 12.2%).</p> <p>Liu M et al. (2) hanno analizzato la sicurezza del trattamento endovascolare (EVT) nei pz con Ictus Ischemico Acuto (AIS) in trattamento anticoagulante e la trombolisi endovenosa in pz in trattamento con NOAC. La metanalisi riguarda ricerche cliniche pubblicate su Embase, PubMed e Cochrane Library electronic database, fino a dicembre 2017, nella fattispecie studi di coorte sul confronto tra pz con AIS sottoposti a EVT che erano in terapia anticoagulante e non (eparina EV con elevato tempo parziale di tromboplastina, dose completa eparina a basso peso molecolare, VKA con INR&gt; 1,7 o indipendentemente da INR se lo studio è stato condotto in Europa, terapia con NOAC). Un totale di 9 studi di coorte con 3885 soggetti sono stati considerati idonei per la meta-analisi, 5 studi (2500 pz in totale) riguardavano la terapia con VKA, mentre altri 2 (500 pz) la terapia con NOAC. La meta-analisi ha mostrato che il tasso di sICH (rapporto di rischio [RR] = 0.994, IC 95% = 0.61-1.47, P = 0.799), mortalità a 3 mesi (RR 1.11, 95% CI 0.83-1.47, P = 0.495), ricanalizzazione (RR 0.97, 95% CI 0.87-1.09, p=0.655) dopo trattamento endovascolare non differivano tra i pazienti in trattamento e quelli non in trattamento con anticoagulanti.</p> <p>L'Allinec V et al. (3) valutano la sicurezza e l'efficacia di della trombectomia meccanica (MT) nei pz in trattamento con anticoagulanti (APs), divisi in tre gruppi da due registri prospettici: 40 pazienti con anticoagulanti (AP) con</p>
---	--

trombectomia (MT) (gruppo AP-MT), 105 pazienti non in trattamento con anticoagulanti trattati con MT (gruppo NAP-MT) e 188 pazienti non in trattamento con anticoagulanti trattati con IV-rtPA e MT (NAP- Gruppo IVTMT). Tra i pazienti in terapia anticoagulante, vi erano 30 pz con VKA e INR >1.2 (75%, INR 1.95±0.084), 6 in eparina e PTT >1.2 (15%, TCA 2.15±0.88) e 4 in DOAC (10%). L'analisi multivariata non ha mostrato differenze significative tra NAP-MT versus AP-MT (emorragia intracranica radiologicamente visualizzata: OR 1.47, 95% CI 0.49- 4.34, p=0.48; mortalità a 3 mesi: OR 0.35 95% CI 0.11-1.13; p=0.08), mentre ha mostrato che il gruppo NAP-IVT-MT aveva un più alto rischio di emorragia intracranica radiologicamente visualizzata (OR 2.77, 95% CI 1.01-7.61, p=0.05) ma un più basso rischio di morte a 3 mesi (OR 0.26, 95% CI 0.09-0.76, p=0.01) rispetto al gruppo AP-MT.

Wong JWP et al. (4) studiano l'efficacia e la sicurezza della trombectomia meccanica nei pz che assumevano anticoagulanti orali (VKA o DOAC) non idonei per la trombolisi, confrontati con pz non in terapia anticoagulante, mediante un'analisi retrospettiva da gennaio 2008 a giugno 2017. Nello studio sono stati inclusi 102 pz, di cui 66 (64,7%) non erano stati sottoposti a terapia anticoagulante, 23 (22,5%) assumevano VKA e 13 (12,7%) assumevano DOAC. Non ci sono state differenze significative nel tasso di emorragia intracranica di qualsiasi tipo (OR 1.1, 95% CI 0.30-3.7; p=0.93), emorragia intracranica sintomatica (OR 16.5, 95%

CI 0.39-701; p=0.14), mRS 0-1 a 3mesi (OR 1.4, 95% CI 0.54-3.5; p=0.51), mRS 0-2 a 3 mesi (OR 1.3, 95% CI 0.51-3.2; p=0.61), e mortalità a 3mesi (OR 1.3, 95% CI 0.43-3.8; p=0.65).

Cernik D et al. (5) eseguono un'analisi retrospettiva di 703 pz con AIS trattati con trombectomia meccanica (MT), confrontando quelli (88 pz - 12%) in terapia con anticoagulanti (ATp) e quelli non (nATp). Non ci sono state differenze significative nel tasso di emorragia intracranica (34% versus 29%, p=0.318), emorragia intracranica sintomatica (9% versus 5%, p=0.136), mortalità a 3 mesi (35% versus 27%, p=0.127). Un outcome favorevole (mRS 0-2) a 3 mesi era più frequente nei pazienti con AT rispetto ai nAT (36% versus 49%, p=0.030).

### **Bibliografia**

1. Uphaus T, Singer OC, Berkefeld J, et al. Safety of endovascular treatment in acute stroke patients taking oral anticoagulants. *Int J Stroke* 2016;12:412-415. s
2. Liu M, Zheng Y, et al. Safety of Recanalization Therapy in Patients with Acute Ischemic Stroke Under Anticoagulation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2018.
3. L'Allinec V, Ernst m, et al. Safety and efficacy of mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke of anticoagulated patients. *J NeuroIntervent Surg* 2018;0:1-6. doi:10.1136/neurintsurg-2017-013714.



	<p>4.Wong JWP, Churilov L, et al. Safety of Endovascular Thrombectomy for Acute Ischaemic Stroke in Anticoagulated Patients Ineligible for Intravenous Thrombolysis. <i>Cerebrovasc Dis</i> 2018;46:193-199</p> <p>5.Cernik D, Sanak D, et al. Mechanical Thrombectomy in Patients with Acute Ischemic Stroke on Anticoagulation Therapy. <i>Cardiovasc Intervent Radiol</i> 2018 ://doi.org/10.1007/s00270-018-1902-7.</p>
<p><b>Sintesi 45</b></p> <p>In pazienti con ictus ischemico da occlusione di grossa arteria ed in terapia prima dell'ictus con eparine a basso peso molecolare con qualunque dose o con eparina sodica, i pochi dati di lettura suggeriscono di prendere in considerazione il trattamento endovascolare</p> <p><b>Sintesi 46</b></p> <p>L'uso di eparina sodica durante procedura di trombectomia meccanica sembra essere correlato con rischio maggiore di trasformazione emorragica sintomatica e di peggiore esito clinico.</p>	<p>Una sotto analisi degli studi MERCI e MultiMERCi ha riportato dati su 11 pazienti con PTT &gt; 45 secondi al momento di essere sottoposti ad intervento endovascolare, poiché in terapia con eparina endovena per vari motivi clinici. In nessun caso si è verificata emorragia sintomatica, mentre l'esito funzionale a 90 giorni è stato fortemente condizionato dall'elevata gravità neurologica basale di tutti i pazienti (1)</p> <p>Circa il ricorso ad eparina durante la procedura endovascolare, ma non vi sono tuttavia consensi unanimi. Winningham MJ, et al. (2) hanno valutato la sicurezza e gli esiti clinici dell'uso di eparina nell'era degli stent retriever. Hanno eseguito un'analisi dello studio TREVO, confrontando gli esiti clinici dei pazienti che hanno ricevuto (HEP +) e quelli che non hanno ricevuto eparina peri-procedurale (HEP-) durante il trattamento endovascolare. Di 173 pazienti, 58 (34%) hanno ricevuto eparina peri-procedurale. I tassi di riperfusione (TICI 2b-3), l'embolizzazione nei territori non colpiti, le complicanze del sito di accesso e le emorragie intracraniche erano simili tra i gruppi. Nella regressione</p>

logistica multivariata, un buon risultato clinico (mRS 0-2 a 90 giorni) era indipendentemente associato all'uso del bolo di eparina (OR 5,30, IC 95% 1,70-16,48). In uno studio recente Yang M et al. (3) hanno valutato i pazienti sottoposti a TM dallo studio del registro ANGEL (2015-2017) in Cina, dicotomizzati in due gruppi a seconda che sia stata eseguita un'eparinizzazione adeguata durante la MT. Sono stati inclusi 619 pazienti dell'intera coorte di 917 pazienti. L'età media era di  $63,9 \pm 13,7$  anni. 269 (43,5%) sono stati trattati con eparina durante MT. L'eparinizzazione non ha influenzato significativamente i tassi di ricanalizzazione, l'ICH totale e la mortalità a lungo termine ( $p > 0,05$  aggiustati per tutti). Ma sICH e embolizzazione distale si sono verificate più frequentemente (rispettivamente 9,3 vs 5,1%,  $p$  aggiustato = 0,02, 7,1 vs 3,1%,  $p$  aggiustato = 0,04), mentre l'indipendenza funzionale è apparsa inferiore (39,8 vs 47,4%,  $p$  aggiustato = 0,01) nel gruppo con eparina. L'analisi di regressione logistica multivariata ha mostrato che l'eparinizzazione durante la TM è un fattore predittivo indipendente per sICH (rapporto Odds 2,36 [1,19-4,67],  $p = 0,01$ ) e per un peggior outcome (odds ratio 1,79 [1,23-2,59],  $p < 0,01$ ).

#### **Bibliografia**

1. Nogueira RG, Smith WS on behalf of the MERCI and Multi MERCI Writing Committee Safety and efficacy of endovascular thrombectomy in patients with anormal

	<p>hemostasis pooled analysis of the MERCI and Multi MERCI trials. Stroke. 2009;40:516-522</p> <p>2. Winningham MJ, et al. Periprocedural heparin use in acute ischemic stroke endovascular therapy: the TREVO 2 trial. J NeuroIntervent Surg 2017;0:1-5. doi:10.1136/neurintsurg-2017-013441.</p> <p>3. Yang M, Huo X, et al. Safety and Efficacy of Heparinization During Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke. Frontiers in Neurology 2019.</p>
<p><b>Sintesi 47</b></p> <p>Gli scarsi dati di letteratura non segnalano controindicazioni al trattamento endovascolare in pazienti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria e concomitante neoplasia maligna, ematoma subdurale, piastrinopenia, endocardite, gravidanza, parto e post-partum, pregressa emorragia cerebrale intraparenchimale, ma fattori rilevanti come il rapporto rischio/beneficio, le aspettative di vita legate alla patologia concomitante, la mRS prima dell'ictus, la prognosi in assenza del trattamento, il sostegno sociale e le preferenze dei pazienti e delle famiglie, hanno un peso nella decisione terapeutica.</p> <p><b>Sintesi 48</b></p>	<p>La terapia endovascolare (TE) può essere una strategia di ricanalizzazione adeguata per alcuni pazienti con cancro e ictus, benchè la letteratura mostri solo casi aneddotici o analisi retrospettive. Non sono comunque emerse controindicazioni assolute e l'opportunità del trattamento è da mettere in relazione alle condizioni cliniche del paziente ed alle aspettative di vita. Jung S et al. (1) hanno valutato gli esiti procedurali e clinici della TE nei pz con ictus ischemico correlato al cancro (CRS), attraverso una revisione retrospettiva di 329 pz tra gennaio 2011 e ottobre 2015. Di questi, 19 erano pz con CRS. Il tasso di ricanalizzazione efficace, definito come TICI 2b-3, era inferiore rispetto ai gruppi cardio-embolico (CE) o aterosclerotico (LAA) (63% contro 84%). Nessuna differenza significativa è stata osservata tra i gruppi per quanto riguarda l'esito clinico alla dimissione.</p> <p>Kim YW, et al. (2) hanno riportato tre casi di ictus ischemico acuto (AIS) con concomitante ematoma sottodurale (SDH). La</p>

<p>Non sono al momento disponibili dati di letteratura relativi al trattamento endovascolare in pazienti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria e concomitante: emorragia subaracnoidea, insufficienza epatica, cirrosi, ipertensione portale (varici esofagee), epatite attiva, pancreatite acuta, pericardite acuta, retinopatia emorragica, patologie con rischio emorragico per comorbidità, recente massaggio cardiaco esterno traumatico (&lt;10gg), parto, puntura di vaso sanguigno non comprimibile (es. vena succlavia o giugulare); malattia ulcerosa del tratto gastroenterico (&lt;3 mesi). Si tratta di situazioni cliniche a rischio potenzialmente elevato di sanguinamento (intra o extra-cranico) in caso di trombolisi con rt-PA ev, ma probabilmente non in caso di trattamento endovascolare, il rapporto rischio/beneficio del quale, tuttavia, non è noto</p>	<p>terapia endovascolare (TE) ha avuto un esito positivo e non ha determinato modificazioni dell'ematoma sottodurale nei giorni successivi. In tutti i casi, il risultato clinico è dipeso principalmente dall'area cerebrale infartuale e dalla riperfusione.</p> <p>Blythe R, et al. (3) presentano un caso di donna di 29 anni al terzo trimestre di gravidanza con paresi facciale sinistra, emiparesi e perdita di coscienza, trattata per via endovascolare 141 minuti dopo l'insorgenza dei sintomi con completa riperfusione e sottoposta a taglio cesareo 5 giorni dopo. Bhogal et al. (4) presentano 2 casi di trombectomia meccanica in gravidanza, con buon esito clinico e completo ripristino del flusso, concludendo che il trattamento endovascolare deve essere considerato in tutte le fasi della gravidanza e può essere eseguito in sicurezza. L'esposizione alle radiazioni durante la procedura deve essere ridotta al minimo. Forlivesi et al (5) presentano un case report relativo al trattamento con trombectomia meccanica in una paziente ricoverata per una emorragia cerebrale in sede parieto-occipitale destra che ha sviluppato durante la degenza un ictus ischemico da occlusione prossimale della ACM sx, con ricanalizzazione completa dopo trombectomia e buon esito clinico a distanza.</p> <p>In una sottoanalisi dello studio MrClean, Mulder et al. (6) hanno analizzato il sottogruppo di pazienti con controindicazione alla trombolisi, ma tra questi solo 2 presentavano piastrinopenia, non consentendo pertanto</p>
---	---

nessun tipo di conclusione in merito a questa categoria di pazienti. Desai SM et al (7) hanno retrospettivamente analizzato 555 pazienti sottoposti a trombectomia valutando il tasso di sICH (PH2) nei sottogruppi con piastrinopenia. Nel gruppo con conta piastrinica  $<100.000/\text{mm}^3$  (n=15) il tasso di sICH è stato del 6.7% (n=1), nel gruppo con conta piastrinica  $100.000-150.000/\text{mm}^3$  (n=59) è stato del 10.1% (n=6) e nel gruppo con piastrine  $>150.000/\text{mm}^3$  (n = 481) è stato del 5.2% (n=25),  $p=0.25$ , mentre la mRS 0-2 a 90 giorni è stata rispettivamente del 26.7%, 23.7%, and 36.4% (P = 0.12).

Mönch S et al (8) in uno studio caso controllo hanno documentato all'analisi di regressione logistica multivariata come su 294 pazienti trattati con trombectomia meccanica il 9.6% avesse una piastrinopenia ( $<150.000/\text{mm}^3$ ) e che questa era un fattore predittivo di mortalità (aOR 3.47 95%IC 1.28-9.4,  $p = 0.005$ ), così come il calo di piastrine  $>26\%$  nei primi 5 giorni (aOR 2.4 CI 1.14-5.04,  $p = 0.021$ ).

Bolognese M et al presentano un caso clinico di efficace trombectomia meccanica in un paziente con ictus da endocardite e riportando una revisione della letteratura con 13 casi di embolizzazione settica su MCA trattati con trombectomia meccanica, con outcome favorevole (NIHSS $<3$ ) in 9 pazienti (69%) e nessuna emorragia. Seppur nessuno dei pazienti ha effettuato trombolisi endovenosa, nel 31% dei casi è stato somministrato trombolitico per via intrarteriosa.

## **Bibliografia**

1. Jung S, Jung C et al. Procedural and clinical outcomes of endovascular recanalization therapy in patients with cancer-related stroke. *Interventional Neuroradiology* 2018.
2. Kim YW, Kang DH, et al. Safe Implementation of Mechanical Thrombectomy in Acute Stroke Patients with Major Arterial Occlusion and Concomitant Subdural Hematoma. *Neurointervention* 2013;8:115-119.
3. Blythe R, Ismail A, et al. Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke in Pregnancy. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2019.
4. Pervinder Bhogal, Marta Aguilar, Muhammad AlMatter, Ulrich Karck, Hansjörg Bänzner, Hans Henkes. Mechanical Thrombectomy in Pregnancy: Report of 2 Cases and Review of the Literature. *Intervent Neurol* 2017;6:49-56.
5. Forlivesi S, Bovi P, Cappellari M. Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke in a Patient with Concomitant Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017 Aug;26(8):e150-e152.
6. Mulder MJ, Berkhemer OA, Fransen PS, et al. MR CLEAN investigators. Treatment in patients who are not eligible for intravenous alteplase: MR CLEAN subgroup analysis. *J Stroke.* 2016 Aug;11(6):637-45.
7. Desai SM, Mehta A, Morrison AA, Gross BA, Jankowitz BT, Jovin TG, Jadhav AP. Endovascular Thrombectomy, Platelet Count, and Intracranial Hemorrhage. *World Neurosurg.* 2019 Jul;127:e1039-e1043.

	<p>8. Mönch S, Boeckh-Behrens T, Kreiser K, Blüm P, Hedderich D, Maegerlein C, Berndt M, Lehm M, Wunderlich S, Zimmer C, Friedrich B. Thrombocytopenia and declines in platelet counts: predictors of mortality and outcome after mechanical thrombectomy. J Neurol. 2019 Jul;266(7):1588-1595.</p> <p>9. Bolognese M, von Hessling A, Muller M. Successful thrombectomy in endocarditis-related stroke: Case report and review of the literature. Interv Neuroradiol. 2018 Oct;24(5):529-532.</p>
<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria sottoposti a trattamento endovascolare, il raggiungimento di un grado di ricanalizzazione completa (TICI 3) rispetto a un grado TICI 2b o 2c migliora l'esito clinico?</p> <p><b>Raccomandazione 44</b></p> <p><b>Grado Forte a favore Evidenza (1++)</b></p> <p><b>Elevata ⊕⊕⊕⊕</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria sottoposti a trattamento endovascolare è raccomandato cercare di raggiungere il più rapidamente</p>	<p>In letteratura non vi sono al momento RCT che confrontino l'effetto di ottenere una riperfusione con TICI di grado 3 rispetto a quello di grado 2b inferiore a 3</p> <p>Una recente revisione sistematica con metanalisi (1) ha preso in considerazione 14 studi, di cui 11 osservazionali retrospettivi: TICI3 e TICI2b erano raggiunti in 1131 e 1248 pazienti rispettivamente e il TICI3 era associato a maggiori tassi di indipendenza funzionale (mRS 0-2: OR=1.74, 95% CI 1.44-2.10). Inoltre, il profilo di sicurezza del gruppo TICI3 era superiore sia per ridotti tassi di mortalità (OR. 0.59, 95% CI 0.37-0.92) che di sICH (OR. 0.42, 95% CI 0.25-0.71).</p> <p>Questo effetto di superiorità del TICI 3 rispetto al TICI 2b sembra essere indipendente dal tempo e dalla qualità dei circoli collaterali.</p>

possibile un grado completo di ricanalizzazione (TICI 3), se ottenibile con ragionevole sicurezza

Uno score di TICI modificato (mTICI) è stato suggerito ed include una nuova categoria (TICI 2c) comprendente una quasi completa riperfusione eccetto per flusso rallentato o emboli distali in pochi rami corticali (2)

Una recente metanalisi del gruppo HERMES (3) ha valutato l'outcome della trombectomia in rapporto a diversi score TICI (mTICI, TICI, TICI2C) e introdotto l'expanded TICI (eTICI) così costituito: 3=100%, 2C=90-99%, 2b67=67-89%, 2b50=50-66%).

Su 729 soggetti degli RCT di cui era disponibile il dato di riperfusione sono stati documentati i seguenti score: 63 eTICI 3 (9%), 166 eTICI 2c (23%), 218 eTICI 2b67 (30%), 103 eTICI 2b50 (14%), 100 eTICI 2a (14%), 19 eTICI 1 (3%), e 60 eTICI 0 (8%). L'analisi ordinale della mRS a 90 giorni ha mostrato che l'incremento dei gradi della scala TICI si associava a migliori esiti, con differenze significative tra TICI 0/1 versus 2a (p=0.028), tra 2a e 2b50 (p=0.017), e tra 2b50 e 2b67 (p=0.014). Utilizzando la scala eTICI, includendo quindi anche il TICI 2c, l'analisi ordinale della scala mRS conferma la significativa associazione per i gradi di ricanalizzazione completa: TICI 3 (cOR 7.33, IC95% 3.72-14.44, p <0.001), TICI 2c (cOR 5.19, IC95% 2.93-9.21, p<0.001), TICI 2b67 (cOR 5.11, IC95% 2.93-8.91, p<0.001)

#### **Bibliografia**



	<p>1. Kaesmacher J, Dobrocky T, Heldner MR, et al. Systematic review and meta-analysis on outcome differences among patients with TICI2b versus TICI3 reperfusions: success revisited. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> 2018; 89: 910-917.</p> <p>2. Almekhlafi MA, Mishra S, Desai JA, et al. Not all “successful” angiographic reperfusion patients are an equal validation of a modified TICI scoring system. <i>Interv Neuroradiol</i> 2014; 20: 21-27</p> <p>3. Liebeskind DS, Bracard S, Guillemin F, Jahan R, Jovin TG, Majoie CB, Mitchell PJ, van der Lugt A, Menon BK, San Román L, Campbell BC, Muir KW, Hill MD, Dippel DW, Saver JL, Demchuk AM, Dávalos A, White P, Brown S, Goyal M; HERMES Collaborators. eTICI reperfusion: defining success in endovascular stroke therapy. <i>J Neurointerv Surg.</i> 2019 ;11:433 438.</p>
<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria, la trombectomia con stentriever rispetto alla tromboaspirazione diretta aumenta il tasso di ricanalizzazione completa e/o migliora l’esito clinico?</p> <p><b>Raccomandazione 45</b></p> <p><b>Grado Forte a favore</b></p> <p><b>Evidenza (1++)</b></p> <p><b>Elevata ⊕⊕⊕⊕</b></p>	<p>Lo studio THERAPY (1) è un RCT con tromboaspirazione con tecnica non-ADAPT (a direct aspiration first-pass technique) associata alla trombolisi versus trombolisi da sola in pazienti con occlusione di un grosso vaso e estensione del trombo <math>\geq 8</math>mm. Lo studio, interrotto dopo l’arruolamento di 108 dei 692 pazienti pianificati non ha raggiunto l’endpoint primario (mRS<math>\leq 0-2</math> a 90 giorni: cOR 1.76 (95% CI 0.86-3.59; p=0.12).</p> <p>La metanalisi su singolo paziente HERMES (2) ha invece incluso i 5 RCT che hanno raggiunto significativamente l’endpoint primario ( MR CLEAN, ESCAPE, REVASCAT,</p>

<p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria, è raccomandato il trattamento endovascolare con stentriever.</p> <p><b>Sintesi 49</b></p> <p>Non vi sono al momento evidenze che la tromboaspirazione da sola consenta di raggiungere un tasso di riperfusione superiore rispetto alla trombectomia con stentriever.</p> <p><b>Raccomandazione 46</b></p> <p><b>Grado GPP</b></p> <p><b>Evidenza (4)</b></p> <p><b>Molto bassa ⊕</b></p> <p>Il gruppo di lavoro suggerisce che la tromboaspirazione con tecnica ADAPT può essere utilizzata come tecnica di prima linea, seguita dall'utilizzo di stentriever in caso di mancata ricanalizzazione, alla luce dei risultati dello studio COMPASS.</p>	<p>SWIFT PRIME, and EXTEND IA). L'efficacia del trattamento endovascolare in associazione alla trombolisi nelle finestra 0-6 ore data dai 5 RCT e dalla metanalisi HERMES è secondaria all'utilizzo dello stentriever, come prima tecnica endovascolare, nella totalità dei pazienti. L'analisi ha coinvolto 1287 pazienti mostrando come la trombectomia meccanica abbia significativamente ridotto la disabilità a 90 giorni rispetto ai controlli (aOR 2.49, IC95% 1.76-3.53; p&lt;0.0001). Per quanto riguarda invece i dati di sicurezza del trattamento endovascolare la metanalisi ha mostrato nel gruppo sottoposto a trombectomia meccanica rispetto al gruppo di controllo un tasso di sICH del 4.3% vs 4.4% (aOR 1.07, IC95 0.62-1.84, p=0.81), le emorragie PH2 sono state il 5.1% vs 5.3% (aOR 1.04, IC95 0.63-1.72, p=0.88), mentre la mortalità a 90 giorni è stata del 15.5% vs 18.9% (aOR 0.73, IC95 0.47-1.13, p=0.16).</p> <p>Non vi sono invece RCT che abbiano confrontato la tromboaspirazione diretta da sola con l'utilizzo di stentriever da soli.</p> <p>Sono stati però pubblicati 2 RCTs con confronto tromboaspirazione versus stentriever come primo approccio con la possibilità di switch all'altra metodica in caso di insuccesso (rescue treatment)</p> <p>Lo studio ASTER (studio di superiorità) ha confrontato in 381 pazienti la tecnica ADAPT vs stentriever come prima linea,</p>
---	---

con l'obiettivo di un mTICI $\geq$ 2b (necessario fare almeno 3 tentativi con la tecnica assegnata alla randomizzazione prima di eventuali switch). Il tasso di riperfusione è stato dell'85.4% nel gruppo ADAPT vs 83.1% nel gruppo stentriever (OR 1.20 IC95% 0.68-2.10, p=0.53), mentre l'autonomia funzionale non è risultata significativamente diversa tra i due gruppi seppure con un trend a favore del gruppo stentriever (mRS 0-2 a 90 giorni 45.3% vs. 50%, 1.20 95%CI, 0.68 - 2.10, p=0.38). (2)

Va sottolineato come la popolazione fosse parzialmente sbilanciata per i seguenti pattern occlusivi nel gruppo ADAPT rispetto a quello stentriever: occlusioni di M2 (27.6% vs.17.6%) e occlusioni intracraniche di carotide interna (18.7% vs 12.6%).

Lo studio COMPASS ha confrontato sempre la tecnica ADAPT vs stentriever come prima linea ma con un disegno di studio di non inferiorità. Lo score mTICI $\geq$ 2b è stato raggiunto nell'83% dei pazienti nel gruppo ADAPT rispetto all' 81% nel gruppo stentriever (OR 1.14, IC 0.60-2.14, p=0.75), mentre l'end-point primario (mRS0-2 a 90 giorni) è stato del 52% vs. 50% (p=0.0014 per la non-inferiorità).(3)

#### **Bibliografia**

1. Mocco J, Zaidat OO, von Kummer R, et al. Aspiration thrombectomy after intravenous alteplase versus intravenous alteplase alone. Stroke 2016; 47: 2331-2338.

	<p>2. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, Dávalos A, Majoie CB, van der Lugt A, de Miquel MA, Donnan GA, Roos YB, Bonafe A, Jahan R, Diener HC, van den Berg LA, Levy EI, Berkhemer OA, Pereira VM, Rempel J, Millán M, Davis SM, Roy D, Thornton J, Román LS, Ribó M, Beumer D, Stouch B, Brown S, Campbell BC, van Oostenbrugge RJ, Saver JL, Hill MD, Jovin TG; HERMES collaborators. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. <i>Lancet</i>. 2016 Apr 23;387(10029):1723-31</p> <p>3. Lapergue B, Blanc R, Gory B, et al. Effect of endovascular contact aspiration vs stent retriever on revascularization in patients with acute ischemic stroke and large vessel occlusion: the aster randomized clinical trial. <i>JAMA</i> 2017; 318: 443-452.</p> <p>4. Turk AS, Siddiqui A, Fifi JT et al. Aspiration thrombectomy versus stent retriever thrombectomy as first-line approach for large vessel occlusion (COMPASS): a multicentre, randomised, open label, blinded outcome, non-inferiority trial. <i>Lancet</i>. 2019 Mar 9;393(10175):998-1008.</p>
<p><b>Sintesi 50</b></p> <p>Non vi sono al momento sufficienti evidenze relative alla tromboaspirazione su vasi distali</p>	<p>Le casistiche presenti in letteratura raccolgono pochi casi che evidenziano prevalentemente criteri di fattibilità della tecnica ADAPT su rami distali e per i quali non è possibile al</p>

momento avere sufficienti informazioni sulla efficacia e sicurezza del trattamento endovascolare di aspirazione su vasi distali.

Sono presenti 2 studi retrospettivi monocentrici (1-2) che analizzano rispettivamente 31 e 18 pazienti con occlusione di rami distali. Nel primo studio, su un totale di 58 occlusioni distali, 31 erano isolate di rami di M2 e M3 (età media  $68.6 \pm 13.3$  anni, NIHSS medio di 15 (IQR 9-19) e ASPECTS medio all'esordio di 9 (IQR 8-10). Al termine della procedura è stata raggiunta in tutti i casi una rivascolarizzazione TICI 2b/3, con TICI 3 nel 77.4%, di cui con sola tecnica ADAPT con 3Max nel 83.9% (26/31), senza nessuna complicanza emorragica. A 3 mesi il 96.8% (30/31) ha presentato una completa indipendenza funzionale. Nel secondo studio l'analisi ha riguardato sedi distali diverse (M2/M3, A2/A3 e P2) in cui si era assistito alla migrazione di emboli in corso di trombectomia meccanica per rami maggiori. In tutti i casi osservati si è avuto un miglioramento del grado di rivascolarizzazione distale con shift del quadro angiografico a TICI 2b in 7/18 (39%), a TICI 2c in 3/18 (17%) e a TICI 3 in 8/18 (44%). In questo gruppo di pazienti non sono state osservate complicanze.

In un recente studio monocentrico retrospettivo (3) su un totale di 1100 pazienti sottoposti a trattamento endovascolare fra il 2014 ed il 2018, 144 avevano occlusione di M2/M3, A1/A2/A3 e P1/P2. Sono stati confrontati 92 pazienti trattati con stent-triever Trevo 3mm e 52 con tecnica ADAPT con

catetere distale 3Max. È stata osservata una migliore rivascolarizzazione TICI2b/3 al primo passaggio (62% vs 44%,  $p=0.03$ ), un trend a favore di una rivascolarizzazione finale (84% vs 69%,  $p=0.05$ ) e il ricorso ad ulteriori terapie adiuvanti (15% vs 31%,  $p=0.03$ ) con l'utilizzo del Trevo 3mm. Nei due gruppi non sono state osservate differenze nel tasso di complicanze (ematomi parenchimali, emorragie subaracnoidee, vasospasmo) né nel tasso di buon outcome (mRS 0-2,  $p=0.84$ ). L'analisi di regressione multivariata ha evidenziato come fattore indipendente di successo TICI 2b/3 al primo passaggio, il basso NIHSS basale (OR 0.9; 95% CI 0.8 to 0.97;  $p<0.01$ ) e l'utilizzo del Trevo 3mm (OR 2.2; 95% CI 1.1 to 4.6;  $p=0.02$ ). Limite di questi studi non differenziare chiaramente tra M2 e M3.

Ulteriori 2 piccole casistiche hanno raccolto dati relativi all'aspirazione su vasi distali

Uno studio italiano (4) su 42 pazienti ha ottenuto un TICI $\geq$ 2b nel 76.2% e mRS 0-2 a 90 giorni del 45.7%, mentre si sono verificate due emorragie.

Uno studio su 32 pazienti con prevalenza di occlusioni di M2 (n=23), ma anche 6 M3, 2 P2, 2 P3, 1 A3 e 1 SCA., ha riportato una mRS  $\leq$ 2 a 3 mesi nel 45.5% dei casi, mentre sono occorse 3 complicanze (9.4%) legate al 3MAX: 2 emboli in nuovi territori e una perforazione di vaso (5).

#### **Bibliografia**

	<p>1. Altenbernd J, Kuhnt O, Hennins S, et al. Frontline ADAPT therapy to treat patients with symptomatic M2 and M3 occlusions in acute ischemic stroke: initial experience with the Penumbra ACE and 3MAX reperfusion system. J Neurointerv Surg. 2018 May;10(5):434-439.</p> <p>2. Settecase F. 3MAX catheter for thromboaspiration of downstream and new territory emboli after mechanical thrombectomy of large vessel occlusions: initial experience. Interv Neuroradiol. 2019 Jun;25(3):277-284</p> <p>3. Haussen DC, Eby B, Al-Bayati AR, A comparative analysis of 3MAX aspiration versus 3 mm Trevo Retriever for distal occlusion thrombectomy in acute stroke. J Neurointerv Surg. 2019 Jun 26.</p> <p>4. Romano DG, Casseri T, Leonini S, et al. Single-center experience using the 3MAX or 4MAX reperfusion catheter for the treatment of acute ischemic stroke with distal arterial occlusions in patients not eligible for intravenous fibrinolysis. Radiol Med. 2019 May;124(5):408-413.</p> <p>5. Premat K, Bartolini B, Baronnet-Chauvet F, et al. Single-Center Experience Using the 3MAX Reperfusion Catheter for the Treatment of Acute Ischemic Stroke with Distal Arterial Occlusions. Clin Neuroradiol. 2018 Dec;28(4):553-562.</p>
<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria sottoposti a</p>	<p>Non vi sono RCT relativi all'utilizzo del catetere portante con pallone (proximal balloon guide catheter - BGC). Una metanalisi di studi osservazionali sull'uso del BGC (1) ha incluso 5 studi per un totale di 2022 pazienti (1083 gruppo</p>

<p>trombectomia con stentriever, l'utilizzo associato di un catetere portante con pallone (proximal balloon guide catheter), rispetto al non utilizzo di catetere portante con pallone, migliora l'esito clinico?</p> <p><b>Raccomandazione 47</b></p> <p><b>Grado GPP</b></p> <p><b>Evidenza (4)</b></p> <p><b>Molto bassa ⊕</b></p> <p>In caso di trombectomia meccanica con stentriever specie in assenza di catetere distale, il Gruppo di lavoro suggerisce che venga preferibilmente associato l'utilizzo di un catetere portante con pallone (proximal balloon guide catheter)</p>	<p>BGC e 939 non-BGC group) tutti trattati con stentriever. Il gruppo BGC ha mostrato miglior outcome funzionale: mRS 0-2 59.7% vs 43.8%, OR 1.84, IC 1.52-2.22, p&lt;0.01), ridotta mortalità (13.7% vs 24.8%; OR 0.52, 95% IC 0.37-0.73, p&lt;0.01) più alti tassi di TICI 3 (57.9% vs 38.2%; OR 2.13, IC 1.43-3.17, p&lt;0.01) e procedure più rapide (70.5 min vs. 90.9 min, p&lt;0.01).</p> <p>I dati del TRACK registry (2) su 536 pazienti di cui 279 (52,1%) trattati con BGC ha mostrato migliori tassi di riperfusione (TICI2b/3 84% vs 75.5%, P=0.01), miglior outcome clinico a 3 mesi (57% vs 40%; P=0.0004) e ridotta mortalità (13% vs 23%, P=0.008) nel gruppo che ha utilizzato BGC. L'analisi multivariata ha documentato come il BGC sia un fattore indipendente di buon esito clinico (OR 2; IC95% 1.3 - 3.1, P=0.001)</p> <p><b>Bibliografia</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Brinjikji W, Starke RM, Murad MH, et al. Impact of balloon guide catheter on technical and clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis. J Neurointerv Surg 2018; 10: 335-339</li> <li>2. Nguyen TN, Castonguay AC, Nogueira RG, et al. Effect of balloon guide catheter on clinical outcomes and reperfusion in Trevo thrombectomy. J Neurointerv Surg. 2019 Sep;11(9):861-865. doi: 10.1136/neurintsurg-2018-014452. Epub 2019 Feb 2.</li> </ol>
---	--



## Sintesi 51

In caso di trattamento endovascolare per occlusione di grossa arteria di circolo anteriore non ci sono dati che controindicano il rilascio di stent intracranici come intervento rescue per ricanalizzazione instabile o incompleta, da effettuarsi solo in caso di fallimento delle manovre di trombectomia e/o tromboaspirazione, pur con la necessità di valutare il rischio di embolizzazione a distanza o quello correlato con la necessità di terapia anti-aggregante piastrinica.

Circa il 25-30% di pazienti non raggiunge una ri-perfusione 2b-3. Le cause di fallimento possono essere legate a particolare tortuosità arteriosa, occlusioni multidistrettuali (es. tandem occlusion), particolare grandezza o variabilità di costituzione del caogulo (es. friabilità, compattezza) e la possibile presenza o coesistenza di un'occlusione non embolica (es. dissezione, ateromasica). Data l'importanza di raggiungere un efficace ripristino del flusso, a fianco delle tecniche di trombectomia con stentriever o di tromboaspirazione possono essere proposti l'iniezione locale di trombolitico o lo stenting. Diversamente da altri distretti anatomici, nel caso di occlusioni del circolo arterioso cerebrale, la PTA e lo stenting primario (SP) non sono mai stati riconosciuti sicuri, evidenziando tra gli altri un elevato rischio di disseminazione embolica. Diversamente, alcuni studi retrospettivi hanno analizzato e proposto lo stenting come rescue (RS) in caso di fallimento delle tecniche endovascolari in casi selezionati, con risultati incoraggianti. Il punto di maggiore critica dello RS è legato alla necessità di inizio di terapia anti-trombotica, con somministrazione di doppia anti-aggregazione o di farmaci inibitori della glicoproteina IIb-IIIa. Questo espone ad un maggiore rischio di emorragia nel territorio ischemico. Attualmente ci sono solo pochi studi retrospettivi che hanno analizzato i risultati di pazienti sottoposti a RS rispetto a pazienti non sottoposti a RS (NS) per un totale di 105 pazienti e 168 NS (1-7). Nei diversi studi il tasso di complicanze emorragiche non era

diverso nei pazienti RS rispetto ai pazienti NS, mentre gli esiti clinici erano migliori nei pazienti RS: sICH 11.8% vs 14.3%, mRS 0-2 35.3% vs 7.1% (1); sICH 4.3% vs 4.3%, mRS 0-2 56.5% vs 17.4% (2); sICH 16.7% vs 20%, mRS 0-2 39.6% vs 22% (3); sICH 11.7%, mRS 0-2 41.2% vs 11.8% (4). Uno studio (2) riportava la recidiva ischemica a 3 mesi nel 4.3% dei pazienti RS contro il 8.7% nei pazienti NS. L'esiguità del campione e la tipologia degli studi sono certamente bias da tenere in seria considerazione. Tutti gli autori, riconoscendo chiaramente i limiti, ritengono la tecnica di RS fattibile in casi selezionati, valutando attentamente il rischio emorragico e in particolare analizzando i circoli collaterali, l'estensione del danno ischemico ed il grado clinico.

#### **Bibliografia**

1. Baek JH, Byung Moon Kim, Dong Joon Kim, Ji Hoe Heo, et al. Stenting as a Rescue Treatment After Failure of Mechanical Thrombectomy for Anterior Circulation Large Artery Occlusion *Stroke*. 2016; 47:00-00.
2. Baracchini C, Farina F, Soso M, et al. Stentriever Thrombectomy Failure: A Challenge in Stroke Management. *World Neurosurg*. 2017 Jul;103:57-64.
3. Nappini S, Limbucci N, Leone G, Rosi A, et al. Bail-out intracranial stenting with Solitaire AB device after unsuccessful thrombectomy in acute ischemic stroke of anterior circulation. *Journal of Neuroradiology* 2018

	<p>4. Chang Y, Kim BM, Bang OY, Baek JH, et al. Rescue Stenting for Failed Mechanical Thrombectomy in Acute ischemic stroke: A Multicenter Experience. Stroke. 2018 Apr; 49(4):958-964</p> <p>5. Dobrocky T et al. Stent-Retriever Thrombectomy and Rescue Treatment of M1 Occlusions Due to Underlying Intracranial Atherosclerotic Stenosis: Cohort Analysis and Review of the Literature. Cardiovasc Intervent Radiol. 2019 Jun;42(6):863-872</p> <p>6. Stracke CP, Meyer L, Fiehler J, et al. Intracranial bailout stenting with the Aclino (Flex) Stent/NeuroSpeed Balloon catheter after failed thrombectomy in acute stroke: a multicenter experience. J Neurointerv Surg. 2020 Jan;12(1): 43-47</p> <p>7. Maingard J<sup>1</sup>, Phan K<sup>2</sup>, Lamanna A, et al. Rescue Intracranial Stenting After Failed Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. World Neurosurg. 2019 Dec;132:e235-e245</p>
<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria di circolo anteriore il trattamento endovascolare in sedazione cosciente rispetto al trattamento in anestesia generale, migliora l'esito clinico?</p> <p><b>Raccomandazione 48</b></p>	<p>Nello studio AnSTROKE (1) sono stati arruolati 90 pazienti (45 in AG e 45 in SC). Nei controlli a 3 mesi la mRS 0-2 è stata osservata nel 42.2% dei pazienti in AG e nel 40.0% in SC (p=1.00). Non sono state osservate nei due gruppi di pazienti differenze significative nella riduzione della pressione arteriosa intra-procedurale (p=0.57), glicemia (p=0.94), PaCO<sub>2</sub> (p=0.68), grado di ricanalizzazione TIC12b-3 (GA 91.1% vs SC 88.9%, p=1.00), volume dell'area</p>

<p><b>Grado GPP</b></p> <p><b>Evidenza (4)</b></p> <p><b>Molto bassa ⊕</b></p> <p>In caso di trattamento endovascolare per occlusione di grossa arteria del circolo anteriore, il Gruppo di lavoro suggerisce l'utilizzo della sedazione cosciente ogni volta che questa sia possibile nel rispetto della sicurezza del paziente. Non sono disponibili dati che indichino quali farmaci o tecniche anestesiolgiche preferire.</p> <p><b>Sintesi 52</b></p> <p>In caso di trattamento endovascolare per occlusione di grossa arteria del circolo anteriore i dati della letteratura sottolineano l'importanza del controllo della pressione arteriosa, sia in anestesia generale che in sedazione cosciente, nelle diverse fasi intra-operatorie e, in caso di anestesia generale, nella fase di intubazione, di risveglio e post-intervento.</p> <p><b>Raccomandazione 49</b></p> <p><b>Grado GPP</b></p> <p><b>Evidenza (4)</b></p>	<p>ischemica (GA IQR 10-100 ml, media 20 ml vs SC IQR 10-54 ml, media 20 ml, p= 0.53), NIHSS a 24 ore (GA 8 vs SC 9, p=0.60) e mortalità intraospedaliera (13.3% in entrambi i gruppi).</p> <p>Nello studio GOLIATH, (2) in cui sono stati arruolati 128 pazienti (65 in GA e 63 in SC) si osserva un trend a favore dell'AG, determinato da un miglior tasso di ricanalizzazione ottenuto con paziente immobile. Lo studio ha infatti dimostrato TICI 2b-3 nel 76.9% dei pazienti in AG vs 60.3% nei pazienti in SC (p=0.04). Si rileva, inoltre, nel gruppo di pazienti in AG un miglior esito a 3 mesi (mRS 0-2, AG mRS medio 2, IQR 1-3 in AG vs SC mRS medio 2, IQR 1-4; p=0.04), minore volume finale dell'area ischemica (AG media 22.3 ml, IQR 8.1-64.5 ml vs SC media 38 ml, IQR 16.7-128 ml; p= 0.04) e minore NIHSS a 24 ore (AG 6, IQR 3-14 vs SC 10, IQR 2-19; p=0.19%). Si è osservata una differenza significativa nell'intervallo di tempo tra l'arrivo in sala angiografica e la puntura femorale (AG, media 24 minuti, IQR 20-27 vs SC, media 15 minuti, IQR 12-20; p&lt;0.001). Il tempo dalla puntura femorale alla ripercussione non ha evidenziato differenze significative (50/65 pazienti in AG 34 minuti, IQR 21-51 vs 38/63 pazienti in SC 29 minuti, IQR 16-51; p=0.27).</p> <p>Risultati a favore della SC sono stati invece riportati nella metanalisi del gruppo cooperativo HERMES,(3) in cui sono analizzati i dati da 7 RCT. In questa analisi 236 interventi di TM sono stati eseguiti in AG (30%) e 661 in</p>
--	---

**Molto bassa ⊕**

Nella gestione dei pazienti in sala angiografica, il Gruppo di lavoro suggerisce che è necessaria l'assistenza anestesiologicala, se possibile neuroanestesiologicala e da equipe dedicata. La disponibilità dell'anestesista deve essere garantita con gli stessi tempi e le stesse modalità degli altri operatori coinvolti nel trattamento endovascolare dei pazienti con ictus acuto. Ogni centro dovrebbe sviluppare protocolli operativi locali al riguardo.

**PICO:**

In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria del circolo posteriore il trattamento endovascolare in sedazione cosciente rispetto al trattamento in anestesia generale, migliora l'esito clinico?

**Raccomandazione 50**

**Grado GPP**

**Evidenza (4)**

sedazione/anestesia locale. L'esito clinico è risultato migliore nei pazienti non in anestesia generale (cOR 1.53, 95% CI 1.14-2.04, p=0.0044). Il grado di riperfusione TICI 2b-3 non è stato statisticamente differente nei due gruppi: 75% pazienti AG vs 76% pazienti in sedazione/anestesia locale (p=0.78). L'incidenza di complicanze respiratorie non è stata significativa nei due gruppi di pazienti (p=0.18), anche in considerazione che tutti i pazienti, eccetto tre, sono stati estubati in sala angiografica al termine della procedura.

Un tema importante nella gestione anestesiologicala dei pazienti con ictus ischemico è il corretto controllo della pressione arteriosa in corso d'intervento e nelle fasi appena successive. Questo dato è stato valutato nello studio AN-STROKE (2) in cui la pressione arteriosa non è risultata statisticamente diversa nei pazienti in AG rispetto a quelli in SC (p=0.57) e lo studio non ha evidenziato differenze di outcome nei due gruppi.

L'importanza del controllo della pressione arteriosa emerge anche da un studio osservazionale condotto su 390 pazienti in cui è stata valutata la variazione della pressione arteriosa media (MAP) durante la procedura di trombectomia, dall'inizio fino alla ricanalizzazione. (4) La riduzione della pressione arteriosa è stata registrata nell'87% dei pazienti ( $\Delta$ medio  $31 \pm 20$  mmHg). È stato osservato un esito funzionale favorevole (mRS 0-2) nei pazienti in cui il  $\Delta$ MAP è stato di  $20 \pm 21$  mmHg, mentre l'esito è stato sfavorevole

<p><b>Molto bassa ⊕</b></p> <p>In caso di trattamento endovascolare per occlusione di grossa arteria del circolo posteriore, considerata la complessità del quadro clinico determinata dalla sede del danno ischemico, il gruppo di lavoro suggerisce come preferibile la gestione in anestesia generale.</p> <p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria sottoposti a trattamento endovascolare la rapidità di decisione sul tipo di anestesia e sulla induzione della stessa migliora l'esito clinico?</p> <p><b>Raccomandazione 51</b></p> <p><b>Grado GPP</b></p> <p><b>Evidenza (4)</b></p> <p><b>Molto bassa ⊕</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria sottoposti a trattamento endovascolare, il Gruppo di lavoro</p>	<p>con <math>\Delta</math>MAP di <math>30 \pm 24</math> mmHg (<math>p=0.002</math>). La variazione del <math>\Delta</math>MAP è risultata associata anche alla maggiore crescita del volume dell'area ischemica (<math>p=0.036</math>) e al volume infartuale finale (<math>p=0.035</math>).</p> <p>L'importanza del controllo della pressione arteriosa è cruciale sia durante che nelle 24 ore post-intervento. In uno studio multicentrico retrospettivo (5) condotto su 1245 pazienti, di cui 41% TICI 2b e 59% TICI3 (nel 6.3% anti-aggregati per impiantato di stent), è stato osservato a 3 mesi un esito clinico buono (mRS 0-2) nel 49% dei pazienti con PA sistolica media di <math>127 \pm 14</math> mmHg, rispetto al gruppo di pazienti con mRS peggiore, in cui la PA sistolica media era <math>131 \pm 16</math> mmHg (<math>p&lt;0.001</math>); analogamente il range di PA sistolica era più elevato nei pazienti con peggiore esito clinico (<math>62 \pm 26</math> versus <math>56 \pm 24</math> mmHg; <math>p&lt;0.001</math>). Non sono state osservate significative differenze nel risultato clinico tra i due gruppi di pazienti per quanto riguarda la PA diastolica. Nell'analisi multivariata, elevata PA sistolica media, PA sistolica massima e il range di PA sistolica erano associati ad una minore possibilità di raggiungere un buon esito clinico (OR, 0.86; <math>p&lt;0.001</math>; OR, 0.9; <math>p&lt;0.001</math>, and OR, 0.91; <math>p=0.003</math>, rispettivamente). Dopo TM 567 pazienti (49%) hanno raggiunto a 3 mesi un buon esito funzionale mRS 0-2. La percentuale di pazienti con mRS 0-2 si è dimostrata massima nel gruppo PA sistolica 101-120 mmHg (56%) e minima nel gruppo con PA sistolica <math>&gt;160</math> mmHg (7.8%).</p>
--	---

<p>suggerisce che la decisione sul tipo di anestesia sia presa rapidamente e che i ritardi legati all'induzione della anestesia generale debbano essere minimizzati.</p>	<p>Il 4.7% dei pazienti (58/1242) ha sofferto di una emorragia cerebrale sintomatica, il 4.0% (49/1242) è stato sottoposto a craniectomia decompressiva e la mortalità a 3 mesi è stata del 17% (203/1242). I pazienti con complicanza emorragica avevano una PA sistolica all'ingresso maggiore rispetto ai controlli non emorragici (156±31 versus 144±27 mm Hg; p&lt;0.001). I pazienti emorragici avevano una PA sistolica media di 136±15 rispetto a 129±15 mmHg dei pazienti non emorragici (p&lt;0.001), una PA sistolica massima di 175±27 rispetto a 160±24 mmHg (p&lt;0.001), una SBP-SD di 16±7 rispetto a 14±5 mmHg (p=0.029), e un range di PA sistolica di 71±29 rispetto a 59±25 mmHg (p=0.002). Analogamente, all'ingresso la PA diastolica media, la PA diastolica massima e minima erano più elevate nel gruppo di pazienti emorragici. La percentuale di pazienti con emorragia cerebrale sintomatica era minima nel gruppo PA sistolica &lt;100 mmHg (0%) e massima nel gruppo con PA sistolica &gt;160 mmHg (11%).</p> <p>Non sono presenti RCT che confrontino l'uso dell'Anestesia generale e della sedazione in corso d'interventi endovascolari per occlusione di arterie del circolo posteriore. Uno studio osservazione retrospettivo su una coorte di 215 pazienti con ictus vertebrobasilare sottoposti a trattamento endovascolare, (6) ha confrontato 61 pazienti trattati in anestesia generale (AG) con 61 pazienti mecciati trattati in sedazione consicente (SC). Nei due gruppi non sono emerse differenze in termini di ricanalizzazione (mTICI 2b-3 88.5% vs 86.9%; p= 0.78 ),</p>
--	--

buon esito clinico (mRS 0-2: 31.1% vs 38.3%;  $p = 0.23$ ), complicanze emorragiche (9.8% vs 9.8%;  $p = 0.99$ ) e mortalità (42.6% vs 35%,  $P=0.33$ )

Sono attualmente in corso RCT che confrontano la gestione dei pazienti in sedazione cosciente e in anestesia generale. Studio SEGA (SEdation versus General Anesthesia for Endovascular Therapy in Acute Ischemic Stroke): NCT03263117; studio GASS (General Anesthesia versus Sedation During Intra-arterial Treatment for Stroke): NCT02822144; studio AMETIS (Anesthesia Management in Endovascular Therapy for Ischemic Stroke): NCT03229148; studio CANVAS (Impact of Anesthesia Type on Outcome in Patients With Acute Ischemic Stroke Undergoing Endovascular Treatment): NCT02677415).

Non è ad oggi pertanto possibile proporre raccomandazioni sul tipo di assistenza anestesiológica in corso di TM. Per fornire una più adeguata risposta su quale assistenza sia preferibile appare quindi necessario arruolare pazienti in un RCT multicentrico.

### **Bibliografia**

1. Lowhagen Henden P, Rentzos A, Karlsson J-E, et al. General anesthesia versus conscious sedation for endovascular treatment of acute ischemic stroke: the ANSTROKE trial (anesthesia during stroke). Stroke 2017; 48: 1601-1607



	<p>2. Simonsen CZ, Yoo AJ, Sørensen LH, Juul N, Johnsen SP, Andersen G, Rasmussen M. Effect of General Anesthesia and Conscious Sedation During Endovascular Therapy on Infarct Growth and Clinical Outcomes in Acute Ischemic Stroke: A Randomized Clinical Trial. <i>JAMA Neurol.</i> 2018 Apr 1;75(4):470-477. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.4474.</p> <p>3. Campbell BCV, van Zwam WH, Goyal M et al. Effect of general anaesthesia on functional outcome in patients with anterior circulation ischaemic stroke having endovascular thrombectomy versus standard of care: a meta-analysis of individual patient data. <i>Lancet Neurol</i> 2018;17:47-53</p> <p>4. Petersen NH, Ortega-Gutierrez S, Wang A, et al. Decreases in blood pressure during thrombectomy are associated with larger infarct volumes and worse functional outcome. <i>Stroke</i> 2019 Jun 50: 1797-1804</p> <p>5. Anadani M, Orabi MY, Alawieh A, Goyal N, Alexandrov AV, Petersen NH, et al. Blood pressure and outcome after mechanical thrombectomy with successful revascularization. A multicenter study. <i>Stroke</i> 2019 Jul</p> <p>6. Jadhav AP, MD, Bouzlama M, Aghaebrahim A, et al. Monitored Anesthesia Care vs Intubation for Vertebrobasilar Stroke Endovascular therapy. <i>JAMA Neurol.</i> 2017 Jun 1;74(6):704-709.</p>
<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con sospetto ictus acuto l'uso di scale pre-ospedaliere rispetto al loro non</p>	<p>Non vi sono al momento RCT o studi osservazionali che abbiano direttamente confrontato l'utilizzo di scale pre-ospedaliere rispetto al loro non uso nei pazienti con sospetto</p>

<p>utilizzo incrementa l'identificazione di pazienti con ictus ischemico candidabili al trattamento endovascolare?</p> <p><b>Raccomandazione 52</b></p> <p><b>Grado Forte contro</b></p> <p><b>Evidenza (2-)</b></p> <p><b>Bassa ⊕⊕</b></p> <p>In pazienti adulti con sospetto ictus acuto l'utilizzo di scale pre-ospedaliere non è raccomandato per identificare pazienti con ictus ischemico candidabili al trattamento endovascolare.</p>	<p>ictus per identificare quelli con occlusione dei grossi vasi candidabili alla trombectomia meccanica.</p> <p>Nello studio di Zaidi e coll. (1) il sistema di emergenza urgenza era formato all'utilizzo della scala RACE (2), una scala disegnata per l'identificazione pre-ospedaliera di pazienti con occlusione di grosse arterie cerebrali.</p> <p>Tutti i pazienti con RACE score <math>\geq 5</math> (range 0-9) erano condotti in ospedali dotati di neurointerventistica. Il gruppo di controllo, secondo un modello di studio prima-dopo era una coorte storica di pazienti prima dell'implementazione del RACE score. I pazienti con una diagnosi finale di ictus ischemico erano più frequenti nel gruppo valutato con la scala RACE (52.3% vs. 31%). Il gruppo screenato con la scala RACE aveva una maggior probabilità di essere sottoposto a trombectomia meccanica (20.1% vs. 7.7%, p. 0.03) e migliori tempistiche (tempo mediano door-recanalization di 101 vs. 205 min, p. 0.001). Non sono emerse però differenze statisticamente significative nell'outcome dei due gruppi: mRS 0-2 a 90 giorni 50% vs. 36.4%, p. 0.3).</p> <p>Studio analogo è stato condotto da Mohamad e colleghi attraverso l'utilizzo di uno screening con 4 items tale da consentire un calo del tempo per arrivare alla trombectomia da una mediana di 234 minuti (IQR: 184-282) a 185 minuti (IQR: 141-226), pari a un ritardo relativo aggiustato di 0.79 (95% CI: 0.67-0.93).</p> <p>La riduzione nei ritardi è avvenuta sia nella fase pre-ospedaliera (adjusted relative delay 0.86, 95% CI: 0.71-1.04)</p>
---	---

che intraospedaliera (0.76, 95% CI: 0.62-0.94) ma non raggiungendo la significatività statistica nella fase pre-ospedaliera.

Anche per questo studio non sono emerse differenze significative nell'outcome a 90 giorni nel gruppo screenato 62% vs. 43% (OR.3.08, 95% CI: 1.08-8.78).

I risultati suggeriscono che scale pre-ospedaliere possono ridurre i tempi di ricanalizzazione tuttavia gli studi contengono numerose limitazioni metodologiche e non hanno al momento documentato un impatto sull'outcome finale.

#### **Bibliografia**

1. Zaidi SF, Shawver J, Espinosa Morales A, et al. Stroke care: initial data from a county-based bypass protocol for patients with acute stroke. *J Neurointerv Surg* 2017;9: 631-635.
2. Perez de la Ossa N, Carrera D, Gorchs M, et al. Design and validation of a prehospital stroke scale to predict large arterial occlusion: the rapid arterial occlusion evaluation scale. *Stroke* 2014; 45: 87-91.
3. Mohamad N, Hastrup S, Rasmussen M, et al. Bypassing primary stroke centre reduces delay and improves outcomes for patients with large vessel occlusion. *Eur Stroke J* 2016; 1: 85-92.

**PICO:**

In pazienti adulti con sospetto ictus acuto potenziali candidati all'intervento endovascolare nel setting preospedaliero, il modello "mothership" rispetto a quello "drip&ship" migliora l'esito clinico?

**Raccomandazione 53****Raccomandazione per la ricerca**

In pazienti adulti con sospetto ictus acuto potenziali candidati all'intervento endovascolare nel setting pre-ospedaliero, non vi è evidenza della superiorità del modello "mothership" rispetto al modello "drip&ship", per cui è raccomandato l'arruolamento dei pazienti in trial specifici.

**Sintesi 53**

In assenza di evidenze a favore del modello mother-ship o del modello drip&ship, la letteratura indica che il modello adottato dovrebbe dipendere dall'organizzazione locale e dalle caratteristiche del paziente.

Il modello *mother-ship* sarebbe da preferire quando il tempo di trasporto al centro di

La dimostrazione dell'efficacia del trattamento endovascolare dell'ictus ischemico acuto richiede una riorganizzazione delle risorse sul territorio al fine di rendere questo trattamento rapidamente accessibile anche in aree che non dispongono di neuroradiologia interventistica. In sintesi i modelli organizzativi considerati in letteratura sono:

- il modello *mother-ship* in cui i pazienti vengono trasportati direttamente al centro ictus di secondo livello, comprensivo di possibilità di trattamento sia endovascolare che endovenoso;
- il modello *drip-and-ship* in cui il paziente viene prima portato al più vicino centro di primo livello, in grado di effettuare il trattamento fibrinolitico endovenoso, per poi essere trasportato nel centro secondo livello per il trattamento endovascolare
- il modello dell'*interventista mobile* (chiamato anche *trip-and-treat* o *drip-and-drive*) in cui il paziente viene trasportato al più vicino centro di primo livello dove, in caso di necessità, si reca l'interventista per effettuare il trattamento endovascolare;
- il modello della *mobile stroke unit* in cui il paziente viene accolto in un'ambulanza attrezzata di TC, laboratorio analisi e telemedicina, e lì inizia la fibrinolisi sistemica per venire nel contempo trasportato al più vicino centro idoneo<sup>1</sup>.

secondo livello dotato di interventistica endovascolare sia al di sotto dei 30-45 minuti, mentre il modello drip-and-ship sarebbe preferibile quando i tempi per raggiungere il centro ictus di secondo livello siano superiori ai 45 minuti, purché il tempo door-to-needle del centro ictus di primo livello non sia superiore ai 60 minuti.

#### Sintesi 54

Alcuni dati di letteratura indicherebbero un vantaggio del modello dell'interventista mobile rispetto al modello drip-and-ship. Le circostanze ideali per il modello dell'interventista mobile sono quelle in cui l'interventista è in grado di raggiungere il centro ictus di primo livello mentre il paziente sta effettuando il trattamento fibrinolitico sistemico.

Questo modello potrebbe costituire una alternativa preferibile al modello *drip-and-ship*, ma non sembra più vantaggioso del modello *mother ship*.

#### Sintesi 55

Sul modello della mobile stroke unit, cioè ambulanza attrezzata con TC e con

Non vi sono RCT di confronto fra i vari modelli con l'eccezione del modello della *mobile stroke unit* dove si è dimostrato che questo permette di ridurre il tempo *onset-to-needle* per la trombolisi e.v. rispetto al trasporto del paziente direttamente in ospedale. Non vi sono tuttavia dati sulla riduzione dei tempi per la trombectomia e per la riperfusione e sul miglioramento clinico. I vantaggi della mobile stroke unit sono legati alla possibilità di una diagnosi e di un trattamento precoce ed individualizzato già in ambulanza, gli svantaggi ai costi elevati e alla possibilità di gestire solo un paziente per volta.

Recentemente sono state pubblicate due *review*<sup>1,2</sup> che hanno confrontato i modelli *drip-and-ship* e *mother ship* effettuando meta-analisi degli studi osservazionali disponibili. I due lavori giungono a risultati diversi. Il primo,<sup>1</sup> analizzando 8 studi osservazionali per un totale di 4127 pazienti, mostra che non vi sono differenze fra i due modelli, in termini di sopravvivenza (*odds ratio* 0.78; 95% CI 0.56-1.08), esito funzionale favorevole (mRS  $\leq 2$ ) a 90 giorni (*odds ratio* 1.11; 95% CI 0.83-1.48) e probabilità di ricanalizzazione (*odds ratio* 0.89; 95% CI 0.73-1.09). Il secondo<sup>2</sup>, attraverso l'analisi di 8 studi, alcuni dei quali non coincidono con quelli analizzati nel primo lavoro<sup>1</sup>, per un totale di 2068 pazienti, riporta che i pazienti trattati con il modello *drip-and-ship* hanno avuto minor probabilità di essere indipendenti (mRS  $\leq 2$ ) a 90 giorni (rischio relativo aggiustato=0.87, 95% CI 0.77

<p>connessione in telemedicina con un centro di riferimento di secondo livello, sono disponibili dati relativi alla trombolisi e.v. ma non ai trattamenti endovascolari. Tale modello sembra essere ideale nei luoghi dove i tempi di trasporto ad un centro ictus sono molto lunghi per distanza o congestione di traffico urbano.</p>	<p>to 0.98) mentre non si sono riscontrate differenze in termini di riperfusione, mortalità e complicanze emorragiche cerebrali. Tuttavia la parte più interessante di entrambe le revisioni non è costituita dalle meta-analisi ma dai tempi dall'esordio dei sintomi all'inizio del trattamento con t-PA ev (<i>onset-to-needle</i>). In entrambi i lavori, infatti, a differenza di quanto ci si aspetterebbe, i tempi <i>onset-to-needle</i> risultano simili o addirittura più lunghi nei pazienti trattati secondo il modello <i>drip-and-ship</i>, che dovrebbe privilegiare i tempi della trombolisi ev, rispetto ai pazienti trattati secondo il modello <i>mother-ship</i>. Ciò significa che nei lavori considerati il modello <i>mother-ship</i> è inteso come il trasporto diretto del paziente al centro ictus di secondo livello anche in caso di appartenenza al bacino di competenza di questo. È ovvio che per questi pazienti sia più vantaggioso il trasporto al centro ictus di secondo livello se questo è più vicino. Il modello <i>mother-ship</i> andrebbe inteso invece come il modello in cui il paziente viene condotto al centro ictus di secondo livello saltando il centro ictus di primo livello più vicino dove potrebbe fermarsi per effettuare la trombolisi ev.</p> <p>Nell'ambito delle due revisioni,<sup>1,2</sup> in uno dei lavori più significativi per numerosità del campione<sup>3</sup>, con l'inclusione di 1000 pazienti, la mediana del tempo fra l'esordio dei sintomi e l'inizio della trombolisi ev, è stata di 98 minuti con il modello <i>drip-and-ship</i> e di 110 minuti con il modello <i>mother-ship</i>. Nel lavoro, svolto negli Stati Uniti, la differenza fra</p>
---	--

questi tempi non era statisticamente significativa, ma si evidenziava un ritardo di ben 124 minuti nel tempo fra l'esordio e la rivascolarizzazione meccanica con il modello *drip-and-ship*. Tale ritardo era dovuto prima di tutto alla lunghezza dei tempi intraospedalieri del centro ictus di primo livello: sono risultati infatti più lunghi il *door-to-tPA* (mediana 54.5 vs. 37.0,  $p < 0.001$ ), cui si sommano il ritardo fra l'inizio del trattamento con t-PA e la partenza per il centro secondario (mediana 47 minuti; IQR 27-85) e i tempi di trasporto (mediana 35 minuti; IQR 21-58). Pertanto questo<sup>3</sup> ed altri lavori<sup>4</sup> mettono in luce che il ritardo all'arrivo al centro di secondo livello non è dovuto solo ai tempi di trasporto, ma anche ai tempi intra-ospedalieri del centro ictus di primo livello che quindi può essere meno efficiente di un centro di secondo livello.

Una meta-analisi su singoli pazienti dei trial su *stent-retriever* e *device* di seconda generazione per la trombectomia,<sup>5</sup> ha documentato una mediana di *onset-to-needle* di 102.5 minuti (IQR 75-141) con il modello *mother-ship* e di 92 minuti (IQR 75-126) con il modello *drip-and ship*. Anche in questo caso la differenza fra i due tempi non è risultata statisticamente significativa, ma l'arrivo al centro secondario è stato ritardato di 134 minuti con il modello *drip-and-ship* ( $< 0.001$ ).

Con un modello probabilistico costruito sulla base dell'evidenza disponibile in base all'efficacia della fibrinolisi sistemica e della terapia endovascolare in rapporto al tempo di trattamento, si è mostrata la convenienza del modello

*mother-ship* rispetto al *drip-and-ship*, in relazione alla distanza e al tempo *door-to-needle*, mettendo quindi in rapporto la *performance* del centro ictus con il tipo di modello<sup>6</sup>. Questo “modello probabilistico condizionato” prevede che il modello *drip-and-ship* sia più conveniente del *mother-ship* quando il tempo *door-to-needle* è di 60 minuti e la distanza del centro ictus di secondo livello è  $\geq 45$  minuti; se il tempo *door-to-needle* fosse inferiore ai 60 minuti potrebbe essere conveniente comunque trattare il paziente al centro ictus di primo livello anche se il centro ictus di secondo livello si trova a meno di 45 minuti di distanza<sup>6</sup>.

Le difficoltà poste dal modello *drip-and-ship*, legate alle circostanze locali e alle difficoltà di trasporto, hanno generato nuove proposte organizzative come quella dell'interventista mobile un modello sul quale la letteratura è più recente ma che viene già applicato in diverse realtà<sup>7-12</sup>. Il vantaggio di tale modello consiste nel gestire interamente il paziente nell'ospedale più vicino senza bisogno di spostarlo, tuttavia l'interventista deve avere strumentazione e personale addestrato a disposizione<sup>1</sup>. In un studio su 440 pazienti il tempo mediano dall'esordio all'inizio della procedura di trombectomia (*onset-to-groin puncture*) è stato di 225 minuti con l'interventista mobile e 300 minuti con il modello *drip-and-ship* ( $P=0.001$ ). In un altro studio osservazionale di confronto fra i due modelli,<sup>8</sup> su 86 casi il tempo medio *door-to-groin puncture* era di 143 minuti con l'interventista mobile e di 222 minuti con il *drip-and-ship* ( $P<0.0001$ ), con un trend



di miglioramento del deficit neurologico (in termini di scala NIHSS fra il ricovero e la dimissione) a favore del modello dell'interventista mobile (P=0.0704). I primi dati suggeriscono pertanto che quando non è possibile il trasferimento diretto in un centro ictus di secondo livello il modello dell'interventista mobile può essere una valida alternativa al *drip-and-ship*.

Sono in corso I seguenti trial di confronto fra modelli organizzativi:

- RACECAT: NCT02795962
- TRIAGE: NCT03542188
- Berlin Prehospital Or Usual Delivery of Acute Stroke Care (B\_PROUD): NCT02869386
- BEnefits of Stroke Treatment Delivered Using a Mobile Stroke Unit (BEST-MSU): NCT02190500
- 'Mobile Stroke Unit'-concept for delivery of specialised acute stroke care to patients in remote areas: NCT02465346).

#### **Bibliografia**

1. Ciccone A, Berge E, Fischer U. Systematic review of organizational models for intra-arterial treatment of acute ischemic stroke. *Int J Stroke* 2019; **14**(1): 12-22.
2. Ismail M, Armoiry X, Tau N, et al. Mothership versus drip and ship for thrombectomy in patients who had an acute

stroke: a systematic review and meta-analysis. *J Neurointerv Surg* 2019; **11**(1): 14-9.

3. Froehler MT, Saver JL, Zaidat OO, et al. Interhospital Transfer Prior to Thrombectomy is Associated with Delayed Treatment and Worse Outcome in the STRATIS Registry. *Circulation* 2017.

4. Strbian D, Ahmed N, Wahlgren N, et al. Trends in Door-to-Thrombolysis Time in the Safe Implementation of Stroke Thrombolysis Registry: Effect of Center Volume and Duration of Registry Membership. *Stroke* 2015; 46(5): 1275-80.

5. Saver JL, Goyal M, van der Lugt A, et al. Time to Treatment With Endovascular Thrombectomy and Outcomes From Ischemic Stroke: A Meta-analysis. *JAMA* 2016; 316(12): 1279-88.

6. Holodinsky JK, Williamson TS, Kamal N, Mayank D, Hill MD, Goyal M. Drip and Ship Versus Direct to Comprehensive Stroke Center: Conditional Probability Modeling. *Stroke* 2017; 48(1): 233-8.

7. Brekenfeld C, Goebell E, Schmidt H, et al. 'Drip-and-drive: shipping the neurointerventionalist to provide mechanical thrombectomy in primary stroke centers. *J Neurointerv Surg* 2018; 10(10): 932-6.

8. Wei D, Oxley TJ, Nystal DA, et al. Mobile Interventional Stroke Teams Lead to Faster Treatment Times for Thrombectomy in Large Vessel Occlusion. *Stroke* 2017; 48(12): 3295-300.

	<p>9. Abilleira S, Cardona P, Ribo M, et al. Outcomes of a contemporary cohort of 536 consecutive patients with acute ischemic stroke treated with endovascular therapy. <i>Stroke</i> 2014; 45(4): 1046-52.</p> <p>10. Seker F, Mohlenbruch MA, Nagel S, et al. Clinical results of a new concept of neurothrombectomy coverage at a remote hospital-"drive the doctor". <i>Int J Stroke</i> 2018; 13(7): 696-9.</p> <p>11. Osanai T, Ito Y, Ushikoshi S, et al. Efficacy of ‘drive and retriev’ as a cooperative method for prompt endovascular treatment for acute ischemic stroke. <i>J Neurointerv Surg</i> 2019; 11(8): 757-61.</p> <p>12. Seker F, Fiehler J, Mohlenbruch MA, et al. Time Metrics to Endovascular Thrombectomy in 3 Triage Concepts: A Prospective, Observational Study (NEUROSQUAD). <i>Stroke</i> 2019; STROKEAHA119027050.</p>
<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria candidati al trattamento endovascolare, l’esecuzione della procedura in centri di 2° livello rispetto a centri di 1° livello, migliora l’esito clinico?</p> <p><b>Raccomandazione 54</b></p> <p><b>Grado Forte a favore</b></p> <p><b>Evidenza (2-)</b></p>	<p>Hanno i requisiti adeguati a svolgere interventi di TM i centri ospedalieri descritti nel DM 70 2015 e qualificati come Stroke Unit di 2 Livello. Gli stessi criteri strutturali e organizzativi rientrano tra quelli indicati nel 2017 dal comitato congiunto UEMS-ESMINT-ESNR in “Standards of Practice in Interventional Neuroradiology - INR Site Conditions and Technical Operational Guidelines” (1).</p>

**Bassa ⊕⊕**

In pazienti adulti con ictus acuto da occlusione di grossa arteria candidati al trattamento endovascolare è raccomandato eseguire la procedura in centri di 2° Livello, che debbono garantire una copertura 24/7.

Tutti i dati ad oggi conosciuti e presenti in letteratura sono desunti da RCT eseguiti in centri di elevata e comprovata esperienza nelle patologie cerebro-vascolari.

Non ci sono RCT che indichino differenze tra TM eseguite in Centri di 1 e 2 Livello, definiti nella letteratura come CSC e nonCSC o PSC. Sono però presenti in letteratura studi che confrontano i risultati degli interventi di TM eseguiti in centri di diverso volume di attività. Come per altre pratiche mediche (2-3), per le rivascolarizzazioni carotidee (4) e per gli interventi di PTAS coronarici (5), anche nel caso di interventi di trombectomia esiste in letteratura una positiva correlazione tra volume di attività e rivascolarizzazione cerebrale. In un'analisi condotta dal 2012 al 2016 (6) da un database nazionale nord-americano sono state valutate le dimissioni da 118 ospedali per un totale di 8533 pazienti. Emerge che nei centri a basso volume (<27 procedure) il tasso di mortalità era significativamente maggiore rispetto a centri a medio (>27 < 132 procedure) e alto volume (> 132 procedure), rispettivamente  $P=0.010$  e  $P=0.001$ . Il tasso di mortalità non dimostrava una differenza significativa tra centri a medio e alto volume (14.9% (SD 6.7) vs 9.8% (SD 9.8);  $p=0.058$ ).

Una recente analisi (7) del registro francese ETIS condotta su 1541 pazienti arruolati dal 2012 al 2017 con punteggio NIHSS medio di 16, ha evidenziato una correlazione positiva tra grado di rivascolarizzazione TICI2b/3 e numero di

TM/anno per singolo operatore. La differenza è stata significativamente positiva per operatori con >40 TM/anno rispetto a <14 (aOR 2.52 IC 95% 1.37-4.64; p=0.003), benché ciò non si sia traslato in un migliore esito clinico né in un minor numero di complicanze. Il dato che emerge deve però essere interpretato come il risultato dell'analisi di diversi operatori in soli 3 Centri tutti ad alto volume di attività.

Uno studio multicentrico (8) che ha raccolto i risultati di 977 TM eseguite in 17 Ospedali a diverso volume di attività, ha evidenziato una significativa differenza direttamente correlata al numero di TM per quanto riguarda la ricanalizzazione (coefficiente di correlazione  $r=0.122$ ;  $p<0.001$ ) e l'outcome ( $r=0.099$ ;  $p=0.002$ ) e inversamente correlata alla mortalità ( $r=-0.078$ ;  $p=0.016$ ) ed emorragie sintomatiche ( $r=-0.067$ ;  $p=0.039$ ). Emerge una correlazione positiva dei volumi di attività con la buona ricanalizzazione (OR 1.182; IC95% 1.029-1.358) e il buon outcome (OR 1.187; IC95% 1.053-1.337).

Analoghi risultati sono emersi dall'analisi di H. Saber (9) in cui sono stati valutati i risultati delle TM in 3890 pazienti: l'analisi di regressione multivariata ha mostrato un continuo incremento di buon outcome tra i pazienti trattati da operatori con documentato incremento delle TM per anno (OR 1.1; IC95% 1.1-1.2 in Florida e OR 1.3; IC95%, 1.2-1.4 nel campione nazionale USA).

Benché il tempo sia un fattore determinante per l'esito clinico, i dati che oggi emergono dalla letteratura indicano che il tempo che trascorre per un trasferimento in un centro di 2 Livello è recuperato dalle capacità tecniche e organizzative di questo rispetto ad uno di 1 Livello. In questa valutazione sono elementi cruciali sia le capacità tecniche di operatori endovascolari sia l'abitudine del centro a gestire casi complessi, a migliorare e aggiornare i protocolli e i percorsi.

#### **Bibliografia**

1. Jansen O, Szikora I, Causin F, Brückmann H, Lobotesis K. Standards of practice in interventional neuroradiology. *Neuroradiology*. 2017 Jun;59(6):541-544.
2. Amato L, Fusco D, Acampora A, Bontempi K, Rosa AC, Colais P, Cruciani F, D'Ovidio M, Mataloni F, Minozzi S, Mitrova Z, Pinnarelli L, Saulle R, Soldati S, Sorge C, Vecchi S, Ventura M, Davoli M. "Volumi di attività ed esiti delle cure: prove scientifiche in letteratura ed evidenze empiriche in Italia"; Volume and health outcomes: evidence from systematic reviews and from evaluation of Italian hospital data. *Epidemiol Prev*. 2017 Sep-Dec;41(5-6 (Suppl 2)):1-128. doi: 10.19191/EP17.5-6S2.P001.100. English, Italian. Erratum in: *Epidemiol Prev*. 2018 May-Aug;42(3-4):199.
3. Kyle M Fargen, David J Fiorella, J Mocco. Practice makes perfect: establishing reasonable minimum thrombectomy

volume requirements for stroke centers. *J Neurointerv Surg.* 2017 Aug;9(8):717-719

4. Gray WA, Rosenfield KA, Jaff MR, Chaturvedi S, Peng L, Verta P, CAPTURE 2 Investigators and Executive Committee. Influence of site and operator characteristics on carotid artery stent outcomes: analysis of the CAPTURE 2 (Carotid ACCULINK/ACCUNET Post Approval Trial to Uncover Rare Events) clinical study. *J Am Coll Cardiol Interv* 2011; 4:235-46.

5. Hannan EL, Zhong Y, Jacobs AK, et al. Incomplete revascularization for percutaneous coronary interventions: variation among operators, and association with operator and hospital characteristics. *Am Heart J* 2017; 186:118-26.

6. Rinaldo L, Brinjikji W, Rabinstein AA. Transfer to high-volume Centers associated with reduced mortality after endovascular treatment of acute stroke. *Stroke* 2017 May;48(5):1316-1321.

7. El Nawar R, Lapergue B, Piotin M, Gory B, Blanc R, Consoli A, Rodesch G, Mazighi M, Bourdain F, Kyheng M, Labreuche J, Pico F; ETIS Investigators Collaborators (49). Higher annual operator volume is associated with better reperfusion rates in stroke patients treated by mechanical thrombectomy: The ETIS Registry. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019 Feb 25;12(4):385-391.

8. Kim BM, Baek JH, Heo JH, Kim DJ, Nam HS, Kim YD. Effect of Cumulative Case Volume on Procedural and

	<p>Clinical Outcomes in Endovascular Thrombectomy. Stroke. 2019 Apr 4;STROKEAHA119024986.</p> <p>9. Saber H, Navi BB, Grotta JC, Kamel H, Bambhroliya A, Vahidy FS, Chen PR, Blackburn S, Savitz SI, McCullough L, Sheth SA. Real-World Treatment Trends in Endovascular Stroke Therapy. Stroke. 2019 Mar;50(3):683-689.</p>
<p><b>Sintesi 56</b></p> <p>I dati di letteratura e l'esperienza clinica indicano che la partecipazione alla raccolta dei dati di pazienti adulti con ictus ischemico acuto che ricevono il trattamento endovascolare nel registro internazionale SITS-ISTR e nel registro endovascolare italiano (REI) è parte integrante del processo di miglioramento continuo della qualità dell'assistenza</p>	<p>Nell'ambito del programma strategico di ricerca e sviluppo "Nuove conoscenze e problematiche assistenziali nell'ictus cerebrale" promosso dal Ministero della Salute (Bando di Ricerca Finalizzata 2006, ex art. 12 e 12 bis del Dlgs 502/92 come modificato e integrato dal Dlgs 229/99), è stato creato il Registro Endovascolare Ictus (REI), registro multicentrico nazionale per la raccolta dei dati relativi ai trattamenti endovascolari della fase acuta dell'ictus ischemico. Il REI si propone come strumento per il monitoraggio dei trattamenti endovascolari ed è fruibile da ciascun centro in cui venga effettuato il trattamento endovascolare dell'ictus, previa registrazione presso il centro coordinatore. La partecipazione al programma prevede una stretta collaborazione tra clinici (neurologi) ed interventisti, nonché periodiche riunioni del personale dei vari centri allo scopo di valutare i dati inseriti. Ogni centro ha la disponibilità dei propri dati in dettaglio e la possibilità di accedere a report cumulativi di tutto il registro. È prevista inoltre una periodica newsletter relativa alle attività del registro.</p>



<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria candidati al trattamento endovascolare, il raggiungimento di determinate mediane procedurali rispetto a tempi procedurali non determinati, migliora l'esito clinico?</p> <p><b>Raccomandazione 55</b></p> <p><b>Grado GPP</b></p> <p><b>Evidenza (4)</b></p> <p><b>Molto bassa ⊕</b></p> <p>Il Gruppo di lavoro suggerisce che i centri per i trattamenti endovascolari tendano a raggiungere le seguenti mediane procedurali:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Door-to-CT &lt;30 minuti</li> <li>- CT-to-groin &lt;30 minuti (per i centri di II livello con neurointerventistica in sede)</li> <li>- Door-to-groin &lt;60 minuti</li> <li>- Groin-to-reperfusion &lt;60 minuti</li> <li>- Door-to-reperfusion &lt;120 minuti</li> </ul> <p><b>Raccomandazione 56</b></p>	<p>La metanalisi del gruppo HERMES focalizzata sulla relazione fra tempi di ri-perfusione ed efficacia clinica, (1) ha mostrato come l'indipendenza funzionale a 90 giorni con il trattamento endovascolare si riduce significativamente al crescere del tempo tra esordio dei sintomi e inizio del trattamento: cOR a 3 ore 2.79 IC95%, 1.96 - 3.98), absolute risk difference (ARD) per più bassi score di disabilità, 39.2%; cOR a 6 ore 1.98 IC95%, 1.30 -3.00), ARD, 30.2%; cOR a 8 ore 1.57 IC95% 0.86 - 2.88), ARD, 15.7%. L'andamento correlato al tempo mostra come l'efficacia del trattamento endovascolare permane fino a 7 ore e 18 minuti. Tra i 390 pazienti che hanno raggiunto la ri-perfusione dopo trattamento endovascolare ogni ora di ritardo si associa a un minor grado di autonomia funzionale: cOR, 0.84 IC95%, 0.76 - 0.93; ARD, -6.7%).</p> <p>Nel trial SWIFT PRIME era richiesta l'inclusione di pazienti con tempi di CT-groin &lt;90 minuti.</p> <p>Nel trial ESCAPE i centri inclusi dovevano documentare esperienza di almeno 2 anni nel raggiungere tempi CT to reperfusion &lt; 90 minuti.</p> <p>In una più recente metanalisi del gruppo HERMES su dati di 728 pazienti individuali e riguardanti 7 RCT (2) è stata documentata una riduzione del tasso di ricanalizzazione TICI 2b-3 proporzionalmente all'aumento del tempo door to groin o CT to groin: una riduzione relativa del 22% di TICI2b-3 ogni 60 minuti aggiuntivi nel tempo door to groin (OR 0.78; IC95% 0.64-0.95) e del 26% ogni 60 minuti aggiuntivi nel tempo CT to groin (OR 0.74; IC 95% 0.59-0.93).</p>
--	---

<p><b>Grado GPP</b></p> <p><b>Evidenza (4)</b></p> <p><b>Molto bassa ⊕</b></p> <p>Il Gruppo di lavoro suggerisce che i centri di primo livello che eseguono la trombolisi e.v. per poi inviare al centro di secondo livello il paziente candidato al trattamento endovascolare, raggiungano un tempo door-in-door-out (DIDO) &lt; 75 minuti</p>	<p>È pertanto importante monitorare e migliorare nei singoli centri i tempi di avvio della procedura diagnostica e endovascolare al fine di migliorare gli outcome clinici e di ricanalizzazione (es. Door to CT, Door to Decision), facilitare e velocizzare i trasporti verso un centro di 2 Livello dal territorio o da un ospedale di 1 Livello (es. Door in-Door out, Door to Groin) (3). In questo studio retrospettivo monocentrico per ogni incremento di 1 minuto di DIDO la mRS cresce di 0.02 (95% CI, 0.01–0.04; P=0.0027). Ciò che maggiormente impatta sulla centralizzazione è infatti il tempo impiegato per la decisione terapeutica e l'organizzazione del trasporto (Door-in-Door-Out Time = DIDO), più del viaggio stesso. Appare quindi raccomandabile che la perdita di tempo sia ridotta al minimo (DIDO inferiore a 75 minuti con obiettivo inferiore a 60 minuti)</p> <p><b>Bibliografia</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Saver JL, Goyal M, van der Lugt A, Menon BK, et al. HERMES Collaborators. Time to Treatment With Endovascular Thrombectomy and Outcomes From Ischemic Stroke: A Meta-analysis. JAMA. 2016 Sep 27;316(12):1279-88.</li> <li>2. Bourcier R, Goyal M, Liebeskind DS, Muir KW et al. HERMES Trialists Collaboration. Association of Time From Stroke Onset to Groin Puncture With Quality of Reperfusion After Mechanical Thrombectomy: A Meta-analysis of</li> </ol>
---	---

	<p>Individual Patient Data From 7 Randomized Clinical Trials. JAMA Neurol. 2019 Apr 1;76(4):405-411.</p> <p>3. McTaggart RA, Moldovan K, Oliver LA, Dibiasio EL, Baird GL, Hemendinger ML, Haas RA, Goyal M, Wang TY, Jayaraman MV. Door-in-Door-Out Time at Primary Stroke Centers May Predict Outcome for Emergent Large Vessel Occlusion Patients. Stroke. 2018 Dec;49(12):2969-2974.</p>
<p><b>Sintesi 57</b></p> <p>In un singolo studio il trattamento endovascolare con stentriever associato a trombolisi endovenosa è risultato costo-efficace rispetto alla sola trombolisi endovenosa nei pazienti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria nel contesto del servizio sanitario nazionale italiano.</p> <p><b>Sintesi 58</b></p> <p>Nello studio COMPASS la predefinita analisi di costo-efficacia ha mostrato come il gruppo “tromboaspirazione come prima scelta” ha avuto costi significativamente inferiori rispetto al gruppo “Stentriever come prima scelta”</p>	<p>Uno studio ha valutato il rapporto costo-efficacia della trombectomia associata alla trombolisi endovenosa rispetto alla sola trombolisi nella prospettiva del contesto del SSN italiano (1).</p> <p>Un modello di Markov è stato utilizzato per simulare i costi e i benefici della TM+trombolisi versus la sola trombolisi nello spazio temporale di 5 anni dopo l’ictus nel SSN italiano. Attraverso una analisi di sensitività deterministica e probabilistica gli autori hanno calcolato il rapporto di costo-efficacia incrementale (Incremental Cost Effectiveness Ratio - ICER). Sono stati analizzati unicamente i costi diretti sanitari della fase acuta e riabilitativa.</p> <p>I costi totali a 5 anni della TM+ trombolisi e della sola trombolisi sono risultati rispettivamente €31.798 and €34.855.</p> <p>La trombectomia meccanica ha ottenuto un QALys incrementale di 0.77, determinando un ICER dominante</p>

Gli stati di salute misurati con la mRS sono i parametri con il più alto impatto nei risultati. L'analisi di sensitività a più vie ha mostrato una probabilità di dominanza del 90%. La TM+trombolisi nei pazienti con ictus da occlusione di grosse arterie rispetto alla sola trombolisi è costo-efficace dal 1° al 3° anno dopo l'ictus ed è cost-saving da metà del 3° anno, con evidenti vantaggi clinici e di risparmio di risorse.

In una analisi predefinita di costo efficacia nello studio COMPASS (2), il gruppo "tromboaspirazione come prima scelta" ha avuto costi significativamente inferiori rispetto al gruppo "Stentriever come prima scelta" con un risparmio di -\$4541, DS +/-7962): \$9540, DS +/-7962 versus \$14081, DS +/-4797,  $p < 0.0001$ .

#### **Bibliografia**

1. Ruggeri M, Basile M, Zini A, Mangiafico S, Agostoni EC, Lobotesis K, Saver J, Coretti S, Drago C, Cicchetti A. Cost-effectiveness analysis of mechanical thrombectomy with stent retriever in the treatment of acute ischemic stroke in Italy. *J Med Econ.* 2018 Sep;21(9):902-911.
2. Turk AS, Siddiqui A, Fifi JT et al. Aspiration thrombectomy versus stent retriever thrombectomy as first-line approach for large vessel occlusion (COMPASS): a multicentre, randomised, open label, blinded outcome, non-inferiority trial. *Lancet.* 2019 Mar 9;393(10175):998-1008.

<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti di età inferiore a 18 anni con ictus ischemico da occlusione di grossa arteria, il trattamento endovascolare associato al miglior trattamento medico (MTM), rispetto al solo MTM, migliora l'esito clinico?</p> <p><b>Raccomandazione 57</b></p> <p><b>Grado GPP</b></p> <p><b>Evidenza (4)</b></p> <p><b>Molto bassa ⊕</b></p> <p>In pazienti di età inferiore a 18 anni con ictus ischemico da occlusione di grossa arteria del circolo intracranico (carotide interna, M1 e Basilare), il Gruppo di lavoro suggerisce che il trattamento endovascolare può essere ragionevole tenendo conto di una attenta valutazione dei possibili rischi e benefici.</p>	<p>L'ictus pediatrico interessa in modo distinto 2 principali fasce, la neonatale dalla 20° settimana di gestazione al 28° giorno dalla nascita, e quella successiva fino al 16° anno di età (in alcuni Paesi il limite di età è esteso fino a 18 anni).</p> <p>La fascia d'età successiva viene comunemente suddivisa in 2 gruppi, la pediatrica e del giovane adulto, comprendendo nella prima bambini prepuberi, fino a circa 12 anni, e nella seconda ragazzi con età tra 13 e 18 anni.</p> <p>Non si hanno dati relativi alla sicurezza degli interventi endovascolari di TM in età pediatrica.</p> <p>In un recente lavoro di revisione sistematica della letteratura dal 1999 al 2019 (1) sono stati analizzati 113 casi di TM in 110 pazienti pediatrici di età inferiore a 18 anni. Dei 96 pazienti di cui è disponibile il follow up, 87 (90.6%) hanno dimostrato un esito clinico mRS 0-2 e in 86 su 98 (87.8%) la TM ha avuto un esito TICI 2b/3. Si sono verificati 2 decessi e 1 emorragia cerebrale sintomatica. Solo 16 casi riguardavano bambini con età inferiore a 5 anni. Gli autori concludono che la TM può essere considerata in caso di ictus per occlusione di arterie cerebrali maggiori (Carotide terminale, M1, Basilare) in pazienti da 1 a 18 anni e incoraggiano l'inizio di un registro multicentrico.</p> <p>Un secondo recente studio multicentrico retrospettivo Save ChildS (2) condotto da 27 centri europei e nordamericani dal</p>
---	---

2000 al 2018, ha analizzato i dati di 73 pazienti pediatriche con età compresa tra 0.7 e 18 anni (media 11.3 anni). Di questi 11 avevano età 0-6 anni, 31 età 7-12 e 31 età 13-18. Sedici (22%) avevano avuto un trattamento trombolitico precedente alla TM. In 63 casi è stato trattato il circolo anteriore e in 10 il distretto basilare. Il quadro clinico è stato valutato secondo la PedNIHSS, con punteggio medio all'esordio di 14.0 (IQR 9.2 - 20.0) e a sette giorni di 4.0 (2.0-7.3 IQR). A 6 mesi il valore medio di mRS era 1.0 (IQR 0-1.6). Il confronto con i RCT inclusi nella metanalisi dello studio HERMES evidenzia un'incidenza di emorragie sintomatiche del 2.79 (95% CI, 0.42-6.66) mentre nello studio Save ChildS del 1.37 (95% CI, 0.03-7.40), indicando una bassa incidenza di complicanze emorragiche in questo gruppo di pazienti. L'analisi di sottogruppo ha però evidenziato, pur a fronte della ridotta numerosità, che nei pazienti nella fascia 0-6 anni l'ASPECTS iniziale fosse più basso (media 4; IQR 1.9-8.1), come a evidenziare un maggiore ritardo nella fase diagnostica, e i risultati clinici alla dimissione fossero più scadenti (mRS media 4.0; 1.0-10.0) analogamente a 6 mesi (mRS media 3.0; 1.3-3.8). Gli autori evidenziano come spesso in questa fascia d'età si assiste a riperfusioni futili e che l'indicazione alla TM sia basata sulla attenta valutazione dei rischi e dei potenziali benefici. Gli stessi concludono che i risultati della TM siano comunque in linea con quanto evidenziato nei RCT sui pazienti adulti, benchè questo sia relativo a quanto osservato prevalentemente nei pazienti con età compresa tra 7 e 18 anni.

	<p><b>Bibliografia</b></p> <p>1. Bhatia K, Kortman H, Blair C, Parker G, Brunacci D, Ang T, Worthington J, Muthusami P, Shoirah H, Mocco J, Krings T. Mechanical thrombectomy in pediatric stroke: systematic review, individual patient data meta-analysis, and case series. <i>J Neurosurg Pediatr.</i> 2019 Aug 9:1-14.</p> <p>2. Sporns PB, Sträter R, Minnerup J, Wiendl H et al. Feasibility, Safety, and Outcome of Endovascular Recanalization in Childhood Stroke: The Save ChildS Study. <i>JAMA Neurol.</i> 2019, Oct 14.</p>
--	--

## DIAGNOSTICA

<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi clinicamente candidati alla trombolisi con r-tPA, l'uso della TC cerebrale senza m.d.c. per identificare i segni precoci di infarto, confrontato con il non uso dei segni precoci, migliora l'identificazione di pazienti con più elevato rapporto rischio/beneficio della trombolisi?</p> <p><b>Raccomandazione 58</b></p> <p><b>Grado Forte a favore</b></p>	<p>La tomografia computerizzata (TC) standard senza somministrazione endovenosa di mezzo di contrasto è l'indagine neuroradiologica impiegata per la selezione dei pazienti con ictus ischemico acuto nei primi trial che hanno dimostrato il beneficio della trombolisi endovenosa entro e non oltre 3 ore dall'esordio dei sintomi. In particolare, mentre in NINDS (1) in EPITHET (2) l'assenza di segni di emorragia cerebrale alla TC rappresentava un criterio di inclusione, in ECASS (3) ECASS II (4) e ATLANTIS B (5) la presenza di emorragia cerebrale, di significativo effetto massa con deviazione della linea mediana e di segni precoci di infarto (ipodensità precoce, appiattamento dei solchi) &gt; 1/3 del territorio di irrorazione dell'arteria cerebrale media</p>
---	---

**Evidenza (1++)****Elevata ⊕⊕⊕⊕**

La TC standard senza somministrazione endovenosa di mezzo di contrasto è raccomandata nei pazienti con ictus ischemico acuto candidati alla trombolisi endovenosa entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi per identificare i segni precoci di infarto.

**Sintesi 59**

In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, il punteggio ASPECTS alla TC standard senza somministrazione endovenosa di mezzo di contrasto correla con esito clinico e rischio emorragico, sebbene non vi siano evidenze sufficienti per giustificare l'applicazione di soglie specifiche per l'avvio del paziente a trombolisi e.v..

costituivano criteri di esclusione. In ATLANTIS A (6), infine, la presenza di emorragia cerebrale e di significativo effetto massa con deviazione della linea mediana erano considerati criteri di esclusione. Anche i principali studi che hanno decretato l'efficacia della trombolisi endovenosa nel trattamento dei pazienti con ictus ischemico acuto ammessi entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi hanno utilizzato TC standard senza somministrazione endovenosa di mezzo di contrasto come strumento di selezione. Più precisamente, nel trial ECASS III (7)), nello studio SITS-ISTR (8) e nel trial IST-3 (9) la TC standard è stata impiegata per escludere la presenza di emorragia (ECASS III, SITS-ISTR, IST-3) e di infarto di ampie dimensioni (ECASS III) o di lesioni cerebrali strutturali capaci di mimare l'ictus ischemico acuto, come i tumori (IST-3). In particolare in ECASS III nessun dettaglio è stato fornito per specificare il significato di infarto di larghe dimensioni. Una successiva analisi secondaria del trial IST-3 (10) ha evidenziato come i segni precoci di infarto alla TC standard non modificavano l'effetto della trombolisi endovenosa sulla prognosi a 6 mesi, anche se la presenza di ipodensità precoce (OR 0.66; IC95% 0.55-0.81), di lesioni ischemiche di grandi dimensioni (OR 0.51; IC 95% 0.38-0.68), rigonfiamento parenchimale (OR 0.59; IC 95% 0.46-0.75) e iperdensità spontanea dell'arteria occlusa (OR 0.59; IC 95% 0.47-0.75) risultavano essere parametri predittivi di una riduzione dell'indipendenza funzionale a 6 mesi. Questa valutazione riguardava anche la presenza di un'ipodensità



precoce < o > 1/3 del territorio di irrorazione dell'arteria cerebrale media (11) e il punteggio Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) (12), che sono attualmente gli strumenti maggiormente impiegati per determinare l'estensione dell'infarto nella TC standard di ammissione. Entrambi i metodi si basano sull'ispezione visiva, ma mentre nel primo l'analisi è di tipo qualitativo, nel secondo la valutazione è semi-quantitativa. La presenza di un'ipodensità precoce < 1/3 del territorio di irrorazione dell'arteria cerebrale media, pur confermandosi una metodologia piuttosto robusta per stabilire l'estensione del core infartuale e definire l'outcome dei pazienti con ictus ischemico acuto (13), ha dimostrato una scarsa concordanza fra gli osservatori (14) e si è rivelata inferiore ( $k = 0.52-0.64$ ) al punteggio ASPECTS ( $k = 0.71-0.89$ ) per identificare i segni precoci di infarto (15). Il sostanziale accordo fra gli osservatori per il punteggio ASPECTS è stato poi ulteriormente ribadito (16). Almeno due ampi studi hanno quindi indicato il punteggio ASPECTS > 7 come valore soglia ottimale per raggiungere una buona prognosi in pazienti affetti da ictus ischemico acuto trattati con trombolisi endovenosa (17, 18). Nel primo (17), condotto su 608 pazienti, un punteggio ASPECTS di 8-10 era associato ad un maggiore beneficio della terapia trombolitica (rapporto rischio/beneficio 19.5% con range 10.2-28.8; numero necessario da trattare = 5). Nel secondo (18) l'effetto della terapia trombolitica sulla prognosi non era influenzata dai valori ASPECTS, anche se un punteggio ASPECTS  $\leq 7$  era

associato ad un maggior rischio di trasformazione emorragica a tipo ematoma intraparenchimale (p di interazione statistica < 0.043).

### **Bibliografia**

1. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PAStroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. N Engl J Med 1995; 333: 1581-1587.
2. Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, Levi C, Butcher KS, Peeters A, Barber PA, Bladin C, De Silva DA, Byrnes G, Chalk JB, Fink JN, Kimber TE, Schultz D, Hand PJ, Frayne J, Hankey G, Muir K, Gerraty R, Tress BM, Desmond PM, for the EPITHET investigators. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. Lancet Neurol 2008; 7: 299-309.
3. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, Boysen G, Bluhmki E, Höxter G, Mahagne M-H, Hennerici M. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). JAMA 1995; 274:1017-1025.
4. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, Larrue V, Bluhmki E, Davis S, Donnan G, Schneider D, Diez-Tejedor E, Trouillas P. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy

with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. Lancet 1998; 352:1245-1251.

5. Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S; for the ATLANTIS Study Investigators Recombinant tissue-type plasminogen activator (alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset: the ATLANTIS study-a randomized controlled trial. JAMA 1999; 282: 2019-2026.

6. Clark WM, Albers GW, Madden KP, Hamilton S, for the Thrombolytic Therapy in Acute Ischemic Stroke Study Investigators The rtPA (Alteplase) 0- to 6-Hour Acute Stroke Trial, Part A (A0276g). Results of a Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study. Stroke. 2000; 31: 811-816.

7. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D, for the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) investigators. Alteplase Compared with Placebo within 3 to 4.5 Hours for Acute Ischemic Stroke. N Engl J Med 2008;359:1317-1329.

8. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Hacke W, Millan M, Muir K, Roine RO, Toni D, Lees KR; SITS investigators. Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. Lancet 2008;372:1303-1309.

9. The IST-3 collaborative group. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 379: 2352-2363.

10. IST-3 collaborative group. Association between brain imaging signs, early and late outcomes, and response to intravenous alteplase after acute ischaemic stroke in the third International Stroke Trial (IST-3): secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2015; 14: 485-496.

11. von Kummer R, Allen KL, Holle R, Bozzao L, Bastianello S, Manelfe C, Bluhmki E, Ringleb P, Meier DH, Hacke W. et al. Acute stroke: usefulness of early CT findings before thrombolytic therapy. *Radiology* 1997; 205: 327-333.

12. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. *Lancet* 2000; 355: 1670-1674.

13. Marks MP, Holmgren EB, Fox AJ, Patel S, von Kummer R, Froehlich J. Evaluation of early computed tomographic findings in acute ischemic stroke. *Stroke* 1999; 30: 389-392.

14. Grotta JC, Chiu D, Lu M, Patel S, Levine SR, Tilley BC, Brott TG, Lyden PD, Kothari R, Frankel M, Lewandowski CA, Libman R, Kwiatkowski T, Broderick JP, Marler JR, Corrigan J, Huff S, Mitsias P, Talati S, Tanne D; the NINDS

	<p>rt-PA Stroke Trial Study Group. Agreement and variability in the interpretation of early CT changes in stroke patients qualifying for intravenous rtPA therapy. <i>Stroke</i> 1999; 30:1528-1533.</p> <p>15. Pexman JH, Barber PA, Hill MD, Sevick RJ, Demchuk AM, Hudon ME, Hu WY, Buchan AM. Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for assessing CT scans in patients with acute stroke. <i>Am J Neuroradiol</i> 2001; 22:1534-1542.</p> <p>16. Coutts SB, Demchuk AM, Barber PA, Hu WY, Simon JE, MBChB; Buchan AM, Hill MD; for the VISION Study Group. Interobserver variation of ASPECTS in real time. <i>Stroke</i> 2004; 35: e103-105.</p> <p>17. Demchuk AM, Hill MD, Barber PA, Silver B, Patel SC, Levine SR. Importance of early ischemic computed tomography changes using ASPECTS in NINDS rtPA Stroke Study. <i>Stroke</i> 2005; 36: 2110-2115.</p> <p>18. Dzialowski I, Hill MD, Coutts SB, Demchuk AM, Kent DM, Wunderlich O, von Kummer R. Extent of early ischemic changes on computed tomography (CT) before thrombolysis, prognostic value of the Alberta Stroke Program Early CT Score in ECASS II. <i>Stroke</i> 2006; 37: 973-978.</p>
<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico al risveglio, l'uso del mismatch RM DWI/FLAIR</p>	<p>Negli ultimi anni alcuni studi hanno dimostrato che la visibilità della lesione ischemica nelle sequenze di Risonanza Magnetica (RM) di diffusione (DWI = Diffusion-Weighted</p>

confrontato con il non uso del mismatch RM DWI/FLAIR, migliora l'identificazione di pazienti con più elevato rapporto rischio/beneficio della trombolisi?

**Raccomandazione 59**

**Grado Forte a favore**

**Evidenza (1++)**

**Elevata ⊕⊕⊕⊕**

In pazienti adulti con ictus ischemico al risveglio, l'utilizzo del mismatch DWI-FLAIR è raccomandato per identificare quelli con esordio datato entro le 4.5 ore candidabili alla terapia con trombolisi endovenosa. Tale procedura deve però essere necessariamente accompagnata dall'acquisizione di immagini Angio-RM che verifichino l'eventuale presenza di occlusione di un grosso vaso arterioso cerebrale candidabile anche al trattamento endovascolare. In quest'ultimo caso, è necessario completare lo studio con immagini di RM perfusione (PWI) ed utilizzare il mismatch DWI/PWI come criterio di selezione al posto del mismatch DWI-FLAIR.

Imaging) e non in quelle Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) è indicativa di un esordio dei sintomi almeno entro le 3-4.5 ore (1-3). Più precisamente, il mismatch DWI-FLAIR (lesione presente in DWI e assente in FLAIR) era in grado di identificare i pazienti con ictus ischemico acuto ed esordio entro le 3 ore con una sensibilità del 94% (IC 95% = 88%-100%) e una specificità del 97% (IC 95% = 93%-101%) (1) e quelli con esordio entro 4.5 ore con una sensibilità del 62% (IC95% = 57%-67%) e una specificità del 78% (IC95% = 72%-84%) secondo alcuni (2), una sensibilità del 55% (IC95% = 48%-63%) ed una specificità del 60% (IC95% = 42%-77%) secondo altri (3). Su queste basi è stato recentemente costruito il trial WAKE-UP (4) in cui sono stati arruolati 503 pazienti con esordio indeterminato (oltre il 95% dei casi con esordio al risveglio) e mismatch DWI-FLAIR randomizzati in due gruppi: uno trattato con trombolisi endovenosa (alteplase) e uno con placebo. Una prognosi favorevole (mRS = 0-1) era più frequente nei pazienti trattati con trombolisi (53.3%) rispetto a quelli che avevano ricevuto il placebo (41.8%) con un OR aggiustato = 1.61 e un intervallo di confidenza al 95% = 1.09 - 2.36 (p = 0.02). I risultati hanno confermato che il mismatch DWI-FLAIR è capace di individuare i pazienti con esordio entro le 4.5 ore che possono beneficiare della terapia trombolitica. È poi importante sottolineare che uno dei principali criteri di esclusione di questo studio era l'eventuale pianificazione di un trattamento endovascolare dopo l'esecuzione di Angio-

**PICO:**

In pazienti adulti con ictus ischemico fra le 4.5 e le 9 ore dall'esordio dei sintomi, l'uso di TC perfusionale (TCP) o di RM diffusione e perfusione (DWI e PWI) come criteri di selezione confrontato con il non uso di TCP o di RM DWI e PWI, migliora l'identificazione di pazienti con più elevato rapporto rischio/beneficio della trombolisi in questa finestra terapeutica?

**Raccomandazione 60****Grado Forte a favore****Evidenza (1++)****Elevata ⊕⊕⊕⊕**

L'utilizzo di TC perfusionale (TCP) o di RM diffusione e perfusione (DWI e PWI) come criteri di selezione è raccomandato per i pazienti candidati alla terapia con trombolisi endovenosa fra 4.5 e 9 ore dall'esordio dei sintomi.

**Sintesi 60**

La letteratura suggerisce che l'impiego di software di analisi volumetrica basati sulle

RM che era richiesta prima della randomizzazione. Questo significa che l'occlusione di un grosso vaso cerebrale dovrebbe essere sempre verificata prima di utilizzare il mismatch DWI-FLAIR.

Il trial EPITHET (5) ha analizzato 101 pazienti con ictus ischemico acuto ed esordio dei sintomi a 3-6 ore randomizzati, fra cui 80 avevano un mismatch fra perfusione (PWI = Perfusion-Weighted Imaging) e DWI suggestivo di penombra ischemica definito dalla presenza di un volume di penombra ischemica > 10 ml e da un mismatch ratio (rapporto ipoperfusione totale/core infartuale) > 1.2 e calcolato tramite un software automatico. Questi 80 pazienti sono stati randomizzati in due gruppi: uno trattato con trombolisi endovenosa (alteplase) e uno con placebo. Non vi erano differenze fra i due gruppi per quel che riguarda l'espansione dell'infarto a 90 giorni (ratio = 0.69; intervallo di confidenza al 95% = 0.38-1.28; t test di Student: p = 0.239), mentre la riperfusione del tessuto ischemico a 3 giorni era più frequente (p < 0.01) nei pazienti trattati con trombolisi (56%) rispetto a quelli a cui era stato somministrato il placebo (26%). Successivamente un grosso studio internazionale comprendente centri australiani, canadesi e cinesi (6) ha valutato retrospettivamente 772 pazienti accolti entro 12 ore dall'esordio dei sintomi, trattati con trombolisi endovenosa e sottoposti a TC Perfusionale (TCP) o RM DWI e PWI all'ammissione e a follow-up TC o RM a 24 ore. Lo studio ha

<p>soglie per il calcolo automatico del volume del core infartuale, del volume della penombra ischemica e del rapporto fra ipoperfusione totale e core infartuale (mismatch ratio), è utile ma non indispensabile per una più corretta valutazione dello stato del tessuto ischemico in pazienti candidati alla terapia con trombolisi endovenosa fra le 4.5 e le 9 ore dall'esordio dei sintomi, e che i valori da utilizzare come criterio di inclusione per la trombolisi endovenosa sarebbero: volume di core infartuale &lt; 70 ml, volume di penombra ischemica &gt; 10 ml, mismatch ratio (rapporto ipoperfusione totale/core infartuale) &gt; 1.2.</p>	<p>dimostrato che per ogni millimetro di penombra salvata, 7.2 giorni di vita aggiustati per la disabilità venivano risparmiati (regressione lineare multivariata <math>\beta = 7.2</math>; intervallo di confidenza al 95% = 10.4-4.1 giorni, <math>p &lt; 0.001</math>).</p> <p>Il trial ECASS-4 (7) ha randomizzato a trattamento con r-TPA endovenosa o placebo 119 pazienti con ictus ischemico acuto ammessi fra 4.5 e 9 ore dall'esordio dei sintomi. Tutti i pazienti presentavano un mismatch PWI/DWI indicativo di penombra ischemica definito dalla presenza di un volume di ipoperfusione totale &gt; 20 ml e da un mismatch ratio (rapporto ipoperfusione totale/core infartuale) &gt; 1.2 e determinato qualitativamente mediante ispezione visiva. L'analisi comprendeva anche pazienti con ictus al risveglio (68.9%) che sono stati inclusi quando il tempo medio fra l'ultima volta in cui erano stati visti in buona salute e il riconoscimento dei sintomi rientrava fra le 4.5 e le 9 ore. Non vi era differenza fra i pazienti trattati con trombolisi e quelli a cui era stato somministrato il placebo per quanto concerne la frequenza di prognosi favorevole (mRS = 0-1 a 3 mesi) con una OR = 1.20 e intervallo di confidenza al 95% = 0.63-2.27 (<math>p = 0.58</math>).</p> <p>Risultati diversi sono emersi dal trial EXTEND (8) che ha valutato 225 pazienti con ictus ischemico acuto accolti a 4.5-9 ore dall'esordio dei sintomi. Tutti i pazienti erano dotati di un mismatch CTP o PWI/DWI suggestivo di penombra ischemica definito dalla presenza di un volume di core infartuale &lt; 70 ml, di un volume di penombra ischemica &gt; 15</p>
--	--



ml e di un mismatch ratio (rapporto ipoperfusione totale/core infartuale) > 1.2 e calcolato con un software automatico di analisi volumetrica basata su soglie predefinite. Una prognosi favorevole (mRS = 0-1 a 3 mesi) era maggiormente rappresentata (risk ratio aggiustato = 1.44; intervallo di confidenza al 95% = 1.01-2.06; p = 0.04) nei pazienti trattati con trombolisi (35.4%) rispetto a quelli che avevano ricevuto il placebo (29.5%). La meta-analisi dei trial EPITHET, ECASS-4 e EXTEND (9) ha evidenziato una prognosi favorevole (mRS = 0-1 a 3 mesi) più frequente nei pazienti trattati con trombolisi (36%) rispetto a quelli trattati con placebo (29%) con una OR aggiustata di 1.86 e un intervallo di confidenza al 95% di 1.15-2.99 (p=0.011). Inoltre un punteggio mRS di 0-2 è stato raggiunto dal 49% trattati con trombolisi e dal 44% dei pazienti trattati con placebo (OR aggiustata = 1.74; intervallo di confidenza al 95% = 1.08-2.81; p=0.022).

#### **Bibliografia**

1. Petkova M, Rodrigo S, Lamy C, Oppenheim G, Touzé E, Mas JL, Méder JF, Oppenheim C. MR imaging helps predict time from symptom onset in patients with acute stroke: implications for patients with unknown onset time. *Radiology* 2010; 257: 782-92
2. Thomalla G, Cheng B, Ebinger M, Hao Q, Tournias T, Wu O, Kim JS, Breuer L, Singer OC, Warach S, Christensen S, Treszl A, Forkert ND, Galinovic I, Rosenkranz M, Engelhorn

T, Köhrmann M, Endres M, Kang DW, Dousset V, Sorensen AG, Liebeskind DS, Fiebach JB, Fiehler J, Gerloff C, for the STIR and VISTA Imaging Investigators. DWI-FLAIR mismatch for the identification of patients with acute ischaemic stroke within 4·5 h of symptom onset (PRE-FLAIR): a multicentre observational study. *Lancet Neurol* 2011; 10: 978-986.

3. Emeriau S, Serre I, Toubas O, Pombourcq F, Oppenheim C, Pierot L. Can diffusion-weighted imaging-fluid-attenuated inversion recovery mismatch (positive diffusion-weighted imaging/negative fluid-attenuated inversion recovery) at 3 Tesla identify patients with stroke at <4.5 hours? *Stroke* 2013; 44: 1647-1651.

4. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, Andersen G, Berthezene Y, Cheng B, Cheripelli B, Cho TH, Fazekas F, Fiehler J, Ford I, Galinovic I, Gellissen S, Golsari A, Gregori J, Günther M, Guibernau J, Häusler KG, Hennerici M, Kemmling A, Marstrand J, Modrau B, Neeb L, Perez de la Ossa N, Puig J, Ringleb P, Roy P, Scheel E, Schonewille W, Serena J, Sunaert S, Villringer K, Wouters A, Thijs V, Ebinger M, Endres M, Fiebach JB, Lemmens R, Muir KW, Nighoghossian N, Pedraza S, Gerloff C; WAKE-UP Investigators. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. *N Engl J Med* 2018; 379: 611-622.

5. Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, Levi C, Butcher KS, Peeters A, Barber PA, Bladin C, De Silva DA, Byrnes G, Chalk JB, Fink JN, Kimber TE, Schultz D, Hand PJ, Frayne

J, Hankey G, Muir K, Gerraty R, Tress BM, Desmond PM, for the EPITHET investigators. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 299-309.

6. Kawano H, Bivard A, Lin L, Ma H, Cheng X, Aviv R, O'Brien B, Butcher K, Lou M, Zhang J, Jannes J, Dong Q, Levi CR, Parsons MW. Perfusion computed tomography in patients with stroke thrombolysis. *Brain* 2017; 140: 684-691.

7. Ringleb P, Bendszus M, Bluhmki E, Donnan G, Eschenfelder C, Fatar M, Kessler C, Molina C, Leys D, Muddegowda M, Poli S, Schellinger P, Schwab S, Serena J, Toni D, Wahlgren N and Hacke W; for the ECASS-4 study group. Extending the time window for intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke using magnetic resonance imaging-based patient selection. *Int J Stroke* 2019; Apr 4. [Epub ahead of print].

8. Ma H, Campbell BCV, Parsons MW, Churilov L, Levi CR, Hsu C, Kleinig TJ, Wijeratne T, Curtze S, Dewey HM, Miteff F, Tsai CH, Lee JT, Phan TG, Mahant N, Sun MC, Krause M, Sturm J, Grimley R, Chen CH, Hu CJ, Wong AA, Field D, Sun Y, Barber PA, Sabet A, Jannes J, Jeng JS, Clissold B, Markus R, Lin CH, Lien LM, Bladin CF, Christensen S, Yassi N, Sharma G, Bivard A, Desmond PM, Yan B, Mitchell PJ, Thijs V, Carey L, Meretoja A, Davis SM, Donnan GA; EXTEND Investigators. Thrombolysis Guided by Perfusion

	<p>Imaging up to 9 Hours after Onset of Stroke. N Engl J Med 2019; 380: 1795-1803.</p> <p>9. Campbell BCV, Ma H, Ringleb PA, Parsons MW, Churilov L, Bendzus M, Levi CR, Hsu C, Kleinig TJ, Fatar M, Leys D, Molina C, Wijeratne T, Curtze S, Dewey HM, Barber PA, Butcher KS, De Silva DA, Bladin CF, Yassi N, Pfaff JAR, Sharma G, Bivard A, Desmond PM, Schwab S, Schellinger PD, Yan B, Mitchell PJ, Serena J, Toni D, Thijs V, Hacke W, Davis SM, Donnan GA; EXTEND, ECASS-4, and EPITHET Investigators. Extending thrombolysis to 4·5-9 h and wake-up stroke using perfusion imaging: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. Lancet 2019;394:139-147</p>
<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria candidati al trattamento endovascolare entro 6 ore dall'esordio dei sintomi, l'uso della TC cerebrale senza m.d.c. per identificare i segni precoci di infarto rispetto al non utilizzo dei segni precoci, migliora l'esito clinico del trattamento?</p> <p><b>Raccomandazione 61</b></p> <p><b>Grado Forte a Favore</b></p> <p><b>Evidenza (1++)</b></p>	<p>La tomografia computerizzata (TC) standard senza somministrazione endovenosa di mezzo di contrasto è stato uno strumento fondamentale per la selezione dei pazienti candidati al trattamento endovascolare in tutti i recenti trials randomizzati controllati che hanno sancito l'efficacia della trombectomia meccanica nei pazienti con ictus ischemico acuto ammessi entro 4.5 ore in EXTEND-IA (1) , 4-5 ore in THRACE (2) , 6 ore in MR CLEAN (3) e SWIFT PRIME (4) , 8 ore in REVASCAT (5) , 12 ore in ESCAPE (6) , 6-16 ore in DEFUSE 3 (7) e 6-24 ore in DAWN (8) dall'esordio dei sintomi. In realtà la maggior parte dei pazienti arruolati nel trial ESCAPE sono stati accolti entro 6 ore dall'insorgenza dell'ictus, dato che solo in 49/315 (15.6%) dei malati il tempo</p>

**Elevata ⊕⊕⊕⊕**

La TC standard senza somministrazione endovenosa di mezzo di contrasto è raccomandata nei pazienti con ictus ischemico acuto candidati al trattamento endovascolare entro 6 ore dall'esordio dei sintomi per identificare i segni precoci di infarto, utilizzando il punteggio ASPECTS  $\geq 6$  come criterio di inclusione.

esordio-randomizzazione era superiore alle 6 ore. In tutti questi studi la TC standard è stata utilizzata per escludere la presenza di emorragia intracranica e di altre patologie che possono mimare clinicamente l'ictus ischemico acuto come soprattutto i tumori intracranici. La presenza di un'ampia ipodensità nella TC standard basale suggestiva di largo core infartuale è stata poi impiegata come criterio di esclusione nei trials EXTEND-IA, ESCAPE, SWIFT PRIME, REVASCAT e DEFUSE 3, mentre la sua assenza è stata usata come criterio di inclusione nel solo trial DAWN. I trials MR CLEAN e THRACE non prevedevano invece alcuna restrizione riguardante il volume del core infartuale alla TC standard di ammissione. In questo ambito, in ESCAPE, SWIFT PRIME e DEFUSE 3 un core di grandi dimensioni è stato definito da un Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) (9)  $\leq 5$ , in REVASCAT da un ASPECTS  $\leq 6$ , in EXTEND-IA da un'ipodensità precoce  $> 1/3$  del territorio di irrorazione dell'arteria cerebrale media (10). Per DAWN la presenza di un'ipodensità precoce  $< 1/3$  del territorio di irrorazione dell'arteria cerebrale media rappresentava un criterio di inclusione. Una recente meta-analisi effettuata dal gruppo HERMES (11) su 1764 pazienti inclusi nei trials MR CLEAN, ESCAPE, EXTEND-IA, SWIFT PRIME, REVASCAT, THRACE e PISTE, con un tempo esordio-randomizzazione inferiore a 4.5 ore, ha dimostrato che anche i pazienti con ASPECTS  $< 6$  e con un'ipodensità precoce  $> 1/3$  del territorio di irrorazione dell'arteria cerebrale media

possono beneficiare del trattamento endovascolare. Infatti, l'analisi del punteggio ASPECTS suddiviso in tre classi (0-4, 5-7 e 8-10) evidenziava come in tutte e tre le categorie era favorito il gruppo del trattamento endovascolare rispetto al gruppo dei controlli (OR aggiustata 2.0; IC 95% 1.69-2.38; p di interazione statistica < 0.054), mentre un ASPECTS 3-5 era a favore del gruppo endovascolare rispetto a quello dei controlli con una OR aggiustata di 2.0 (intervallo di confidenza al 95% = 1.16-3.46). Inoltre, nell'ambito dei pazienti con ASPECTS 3-5, quelli trattati raggiungevano più frequentemente un buon outcome (mRS  $\leq$  2) rispetto ai controlli (OR aggiustata = 4.27; intervallo di confidenza al 95% = 1.62-11.25). Discorso simile per i pazienti con ipodensità precoce > 1/3 del territorio di irradiazione dell'arteria cerebrale media che favorivano il gruppo del trattamento endovascolare rispetto al gruppo dei controlli (OR aggiustata = 2.07; intervallo di confidenza al 95% = 1.72-2.49) e raggiungevano più frequentemente una prognosi favorevole rispetto ai controlli (OR = 2.23; intervallo di confidenza al 95% = 1.07-4.65). Una revisione di poco antecedente (12) aveva stabilito che la concordanza fra gli osservatori per quanto concerne l'ASPECTS è solo moderata (k = 0.042-0.469 per l'accordo intra-osservatore e k = 0.129-0.315 per l'accordo inter-osservatore).

#### **Bibliografia**

1. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, Yan B, Dowling RJ, Parsons MW, Oxley TJ, Wu TY, Brooks M, Simpson MA, Miteff F, Levi CR, Krause M, Harrington TJ, Faulder KC, Steinfert BS, Priglinger M, Ang T, Scroop R, Barber PA, McGuinness B, Wijeratne T, Phan TG, Chong W, Chandra RV, Bladin CF, Badve M, Rice H, de Villiers L, Ma H, Desmond PM, Donnan GA, Davis SM; EXTEND-IA Investigators. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 2015; 372:1009-1018.
2. Bracard S, Ducrocq X, Mas JL, Soudant M, Oppenheim C, Moulin T, Guillemin F; THRACE Investigators. Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2016; 15: 1138-1147.
3. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, Schonewille WJ, Vos JA, Nederkoorn PJ, Wermer MJ, van Walderveen MA, Staals J, Hofmeijer J, van Oostayen JA, Lycklama à Nijeholt GJ, Boiten J, Brouwer PA, Emmer BJ, de Bruijn SF, van Dijk LC, Kappelle LJ, Lo RH, van Dijk EJ, de Vries J, de Kort PL, van Rooij WJ, van den Berg JS, van Hasselt BA, Aerden LA, Dallinga RJ, Visser MC, Bot JC, Vroomen PC, Eshghi O, Schreuder TH, Heijboer RJ, Keizer K, Tielbeek AV, den Hertog HM, Gerrits DG, van den Berg-Vos RM, Karas GB, Steyerberg EW, Flach HZ, Marquering HA, Sprengers ME, Jenniskens SF, Beenen LF, van den Berg R, Koudstaal PJ, van Zwam WH, Roos YB, van

der Lugt A, van Oostenbrugge RJ, Majoie CB, Dippel DW; MR CLEAN Investigators. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 11-20.

4. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, Albers GW, Cognard C, Cohen DJ, Hacke W, Jansen O, Jovin TG, Mattle HP, Nogueira RG, Siddiqui AH, Yavagal DR, Baxter BW, Devlin TG, Lopes DK, Reddy VK, du Mesnil de Rochemont R, Singer OC, Jahan R; SWIFT PRIME Investigators. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 2285-2295.

5. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, San Román L, Serena J, Abilleira S, Ribó M, Millán M, Urra X, Cardona P, López-Cancio E, Tomasello A, Castaño C, Blasco J, Aja L, Dorado L, Quesada H, Rubiera M, Hernandez-Pérez M, Goyal M, Demchuk AM, von Kummer R, Gallofré M, Dávalos A; REVASCAT Trial Investigators. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 2296-2306.

6. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, Roy D, Jovin TG, Willinsky RA, Sapkota BL, Dowlatshahi D, Frei DF, Kamal NR, Montanera WJ, Poppe AY, Ryckborst KJ, Silver FL, Shuaib A, Tampieri D, Williams D, Bang OY, Baxter BW, Burns PA, Choe H, Heo JH, Holmstedt CA, Jankowitz B, Kelly M, Linares G,



Mandzia JL, Shankar J, Sohn SI, Swartz RH, Barber PA, Coutts SB, Smith EE, Morrish WF, Weill A, Subramaniam S, Mitha AP, Wong JH, Lowerison MW, Sajobi TT, Hill MD; ESCAPE Trial Investigators. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 1019-1030.

7. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, McTaggart R, Torbey MT, Kim-Tenser M, Leslie-Mazwi T, Sarraj A, Kasner SE, Ansari SA, Yeatts SD, Hamilton S, Mylnash M, Heit JJ, Zaharchuk G, Kim S, Carrozzella J, Palesch YY, Demchuk AM, Bammer R, Lavori PW, Broderick JP, Lansberg MG; on behalf of the DEFUSE 3 Investigators. Thrombectomy for stroke with perfusion imaging selection at 6-16 hours. *N Engl J Med* 2018; 378: 708-718.

8. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, Yavagal DR, Ribo M, Cognard C, Hanel RA, Sila CA, Hassan AE, Millan M, Levy EI, Mitchell P, Chen M, English JD, Shah QA, Silver FL, Pereira VM, Mehta BP, Baxter BW, Abraham MG, Cardona P, Veznedaroglu E, Hellinger FR, Feng L, Kirmani JF, Lopes DK, Jankowitz BT, Frankel MR, Costalat V, Vora NA, Yoo AJ, Malik AM, Furlan AJ, Rubiera M, Aghaebrahim A, Olivot JM, Tekle WG, Shields R, Graves T, Lewis RJ, Smith WS, Liebeskind DS, Saver JL, Jovin TG DAWN Trial Investigators. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N Engl J Med* 2018; 378: 11-21.

9. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. *Lancet* 2000; 355: 1670-1674.
10. von Kummer R, Allen KL, Holle R, Bozzao L, Bastianello S, Manelfe C, Bluhmki E, Ringleb P, Meier DH, Hacke W. et al. Acute stroke: usefulness of early CT findings before thrombolytic therapy. *Radiology* 1997; 205: 327-333.
11. Román LS, Menon BK, Blasco J, Hernández-Pérez M, Dávalos A, Majoie CBLM, Campbell BCV, Guillemin F, Lingsma H, Anxionnat R, Epstein J, Saver JL, Marquering H, Wong JH, Lopes D, Reimann G, Desal H, Dippel DWJ, Coutts S, du Mesnil de Rochemont R, Yavagal D, Ferre JC, Roos YBWEM, Liebeskind DS, Lenthall R, Molina C, Al Ajlan FS, Reddy V, Dowlatshahi D, Sourour NA, Oppenheim C, Mitha AP, Davis SM, Weimar C, van Oostenbrugge RJ, Cobo E, Kleinig TJ, Donnan GA, van der Lugt A, Demchuk AM, Berkhemer OA, Boers AMM, Ford GA, Muir KW, Brown BS, Jovin T, van Zwam WH, Mitchell PJ, Hill MD, White P, Bracard S, Goyal M; HERMES collaborators. Imaging features and safety and efficacy of endovascular stroke treatment: a meta-analysis of individual patient-level data. *Lancet Neurol* 2018; 17: 895-904.
12. Farzin B, Fahed R, Guilbert F, Poppe AY, Daneault N, Durocher AP, Lanthier S, Boudjani H, Khoury NN, Roy D, Weill A, Gentric JC, Batista AL, Létourneau-Guillon L,

	<p>Bergeron F, Henry MA, Darsaut TE, Raymond J. Early CT changes in patients admitted for thrombectomy: Intrarater and interrater agreement. <i>Neurology</i> 2016; 87: 249-256.</p>
<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria candidati al trattamento endovascolare, l'uso della MRA standard dei vasi extra ed intracranici rispetto al non uso di MRA, migliora l'identificazione della sede di occlusione?</p> <p><b>Raccomandazione 62</b></p> <p><b>Grado GPP</b></p> <p><b>Evidenza (4)</b></p> <p><b>Molto bassa ⊕</b></p> <p>Il gruppo di lavoro suggerisce l'utilizzo della MRA standard dei vasi extra ed intracranici nei pazienti con ictus ischemico acuto candidati al trattamento endovascolare per identificare la sede di occlusione in centri specializzati attrezzati che garantiscono un'esecuzione rapida di questo tipo di esame.</p>	<p>Lo stesso discorso vale per la Risonanza Magnetica (RM) standard senza infusione endovenosa di mezzo di contrasto basata sostanzialmente sulle sequenze Fluid-Attenuated Inversion Recovery (FLAIR), T2 gradient-Echo e di diffusione (DWI = Diffusion-Weighted Imaging) che in tutti i principali trials sopra elencati è stata utilizzata in alternativa alla TC standard, ma in una percentuale di casi minore verosimilmente in relazione a maggiore durata, maggior numero di controindicazioni e scarsa accessibilità della RM. A questo proposito è importante sottolineare che l'ASPECTS applicato alla DWI non è equivalente a quello usato per la TC standard (1) anche se nel trial REVASCAT è stato impiegato come criterio di esclusione un ASPECTS DWI &lt; 6 che praticamente corrisponde all'ASPECTS TC ≤ 5 che i trials ESCAPE, SWIFT PRIME e DEFUSE 3 hanno usato sempre per evitare l'inclusione dei pazienti.</p> <p><b>Bibliografia</b></p> <p>1. Nezu T, Koga M, Nakagawara J, Shiokawa Y, Yamagami H, Furui E, Kimura K, Hasegawa Y, Okada Y, Okuda S, Kario K, Naganuma M, Maeda K, Minematsu K, Toyoda K. Early ischemic change on CT versus diffusion-weighted imaging for patients with stroke receiving intravenous</p>

	<p>recombinant tissue-type plasminogen activator therapy: stroke acute management with urgent risk-factor assessment and improvement (SAMURAI) rt-PA registry. Stroke 2011; 42: 2196-2200.</p>
<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria candidati al trattamento endovascolare, l'uso della CTA a fase singola (sCTA) o a fase multipla (mCTA), per lo studio dei vasi extra- ed intra-cranici per identificare sede di occlusione ed estensione dei circoli collaterali, rispetto al non uso di sCTA o mCTA, migliora l'esito clinico del trattamento?</p> <p><b>Raccomandazione 63</b></p> <p><b>Grado Forte a favore</b></p> <p><b>Evidenza (1+)</b></p> <p><b>Elevata ⊕⊕⊕⊕</b></p> <p>In pazienti con ictus ischemico acuto candidati al trattamento endovascolare, è raccomandata l'acquisizione di CTA almeno a fase singola (sCTA), ma preferibilmente a fase multipla (mCTA), per lo studio dei vasi extra ed</p>	<p>La angio-TC monofasica standard (sCTA = single phase CT angiography) e la angio-RM (MRA = magnetic resonance angiography) sono state utilizzate come criterio di inclusione in quasi tutti i trials che hanno dimostrato l'efficacia del trattamento endovascolare (MR CLEAN, EXTEND-IA, SWIFT PRIME, REVASCAT, THRACE, DAWN e DEFUSE 3) per identificare la sede dell'occlusione di un grosso vaso cerebrale, con l'unica eccezione di ESCAPE dove tale compito è stato svolto dalla sCTA e dalla CTA multi-fasica (mCTA). Inoltre, mentre in MR CLEAN e THRACE sono stati analizzati solo i vasi del circolo arterioso intracranico, nei restanti trials (MR CLEAN, EXTEND-IA, ESCAPE, SWIFT PRIME, REVASCAT, DAWN e DEFUSE 3) sono stati valutati anche i vasi epiaortici, con particolare riferimento alle arterie carotidi interne.</p> <p>L'estensione dei circoli collaterali è stata considerata come un criterio di inclusione nel solo trial ESCAPE in cui questa valutazione è stata effettuata nella maggior parte dei pazienti con mCTA che si è dimostrata superiore alla sCTA nell'analisi dei circoli collaterali (1) e nel riconoscimento della sede di occlusione (2). Nel primo studio riguardante 147</p>

<p>intracranici con lo scopo di identificare la sede di occlusione e l'estensione dei circoli collaterali (questi ultimi meglio valutabili con la mCTA)</p> <p><b>Sintesi 61</b></p> <p>Alcune evidenze di letteratura suggeriscono che la TC perfusionale (TCP) o la RM diffusione e perfusione (DWI e PWI) come criteri di selezione per i pazienti candidati al trattamento endovascolare entro 6 ore dall'esordio dei sintomi siano tecniche promettenti anche se al momento non raccomandate</p>	<p>pazienti la mCTA aveva una capacità predittiva nei confronti dell'outcome più alta (area sotto la curva ROC = 0.56 con intervallo di confidenza al 95% = 0.52-0.63) rispetto alla sCTA (area sotto la curva ROC = 0.55 con intervallo di confidenza al 95% = 0.49-0.60). Nel secondo l'accuratezza per identificare l'occlusione vasale valutata tramite l'accordo inter-osservatore fra 2 neurologi ed un neuroradiologo era maggiore per la mCTA (k = 0.80 e 0.84) rispetto alla sCTA (k = 0.45 e 0.32). Analisi secondarie dei trials IMS III (3) e MR CLEAN (3) hanno inoltre evidenziato una forte associazione fra buoni circoli collaterali ottenuti con la sCTA e prognosi favorevole. Nella prima comprendente 185 pazienti, 126 randomizzati per il trattamento endovascolare e 59 per la trombolisi endovenosa, lo stato dei circoli collaterali presentava un significativo valore predittivo nei confronti della prognosi all'analisi multivariata (p&lt;0.05). Nella seconda riguardante 493 pazienti arruolati nel trial MR CLEAN, tutti i gradi di estensione dei circoli collaterali favorivano il gruppo del trattamento endovascolare rispetto al gruppo dei controlli (p=0.038), con l'eccezione dei pazienti con circoli collaterali assenti. Una recente meta-analisi effettuata su 2.239 pazienti arruolati in 24 studi ha indicato una forte correlazione fra presenza di buoni circoli collaterali e ricanalizzazione efficace con Risk Ratio 1.28, IC 95% 1.17-1.40 (p &lt; 0.001) per la riperfusione valutata con le scale TIMI (thrombolysis in myocardial infarction), TICI (thrombolysis in cerebral infarction) e mTICI (TICI modificata) e un Risk Ratio 1.23,</p>
---	--

IC 95% 1.06-1.42 ( $p = 0.006$ ) per la ricanalizzazione stabilita mediante le scale AOL (Arterial Occlusive Lesion) o di Mori (4).

La meta-analisi condotta dal gruppo HERMES ha invece dimostrato uno scarso effetto sul trattamento da parte dei circoli collaterali valutati con sCTA, mCTA e MRA mediante la classificazione di Tan e colleghi in quanto, sebbene in misura minore rispetto ai pazienti con circoli collaterali buoni e intermedi, anche i quelli con circoli collaterali poveri potevano raggiungere una buona prognosi. Più precisamente, tutti e tre i gradi in cui era stati classificati i circoli collaterali (3, 2 e 0-1) favorivano il gruppo del trattamento endovascolare rispetto al gruppo dei controlli, pur in assenza di una chiara significatività statistica ( $p$  di interazione statistica  $< 0.296$ ) (5). Due recentissimi studi hanno infine documentato che i criteri basati sulla classificazione dei circoli collaterali mediante mCTA e quelli ottenuti in accordo con il target mismatch CTP secondo DAWN e DEFUSE 3 sono sovrapponibili come capacità di selezione dei pazienti nella finestra tardiva (oltre le 6 ore dall'esordio dei sintomi). Infatti, non vi era alcuna differenza in termini di outcome favorevole (55.1% versus 62.0%;  $p = 0.0675$ ) nei pazienti trattati con terapia endovascolare selezionati con mCTA ( $n = 50$ ) e CTP ( $n = 58$ ) (6), mentre in 86 pazienti la capacità di discriminare la prognosi in un modello di regressione lineare era migliore per la mCTA (C-statistic =

0.86; OD = 9.6; 95% CI = 1.9-48.8;  $p < 0.001$ ) rispetto a DEFUSE 3 (C-statistic = 0.84; OD = 5.5; 95% CI, .2-25.3;  $p < 0.028$ ) e DAWN (C-statistic = 0.83; OD = 9.3; 95% CI, .0.9-98.8;  $p < 0.065$ ) (7).

### **Bibliografia**

1. Menon BK, d'Esterre CD, Qazi EM, Almekhlafi M, Hahn L, Demchuk AM, Goyal M. Multiphase CT Angiography: A New Tool for the Imaging Triage of Patients with Acute Ischemic Stroke. *Radiology* 2015a; 275: 510-520.
2. Yu AY, Zerna C, Assis Z, Holodinsky JK, Randhawa PA, Najm M, Goyal M, Menon BK, Demchuk AM, Coutts SB, Hill MD. Multiphase CT angiography increases detection of anterior circulation intracranial occlusion. *Neurology* 2016; 87: 609-616.
3. Menon BK, Qazi E, Nambiar V, Foster LD, Yeatts SD, Liebeskind D, Jovin TG, Goyal M, Hill MD, Tomsick TA, Broderick JP, Demchuk AM; for the Interventional Management of Stroke III Investigators. Differential effect of baseline computed tomographic angiography collaterals on clinical outcome in patients enrolled in the Interventional Management of Stroke III Trial. *Stroke* 2015b; 46: 1239-1244.
4. Leng X, Fang H, Leung TW, Mao C, Xu Y, Miao Z, Liu L, Wong KS, Liebeskind DS. Impact of Collateral Status on Successful Revascularization in Endovascular Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cerebrovasc Dis*

2016; 41: 27-34.

5. Román LS, Menon BK, Blasco J, Hernández-Pérez M, Dávalos A, Majoie CBLM, Campbell BCV, Guillemin F, Lingsma H, Anxionnat R, Epstein J, Saver JL, Marquering H, Wong JH, Lopes D, Reimann G, Desal H, Dippel DWJ, Coutts S, du Mesnil de Rochemont R, Yavagal D, Ferre JC, Roos YBWEM, Liebeskind DS, Lenthall R, Molina C, Al Ajlan FS, Reddy V, Dowlatshahi D, Sourour NA, Oppenheim C, Mitha AP, Davis SM, Weimar C, van Oostenbrugge RJ, Cobo E, Kleinig TJ, Donnan GA, van der Lugt A, Demchuk AM, Berkhemer OA, Boers AMM, Ford GA, Muir KW, Brown BS, Jovin T, van Zwam WH, Mitchell PJ, Hill MD, White P, Bracard S, Goyal M; HERMES collaborators. Imaging features and safety and efficacy of endovascular stroke treatment: a meta-analysis of individual patient-level data. *Lancet Neurol* 2018; 17: 895-904.

6. Kim B, Jung C, Nam HS, Kim BM, Kim YD, Heo JH, Kim DJ, Kim JH, Han K, Kim JH, Kim BJ. Comparison Between Perfusion- and Collateral-Based Triage for Endovascular Thrombectomy in a Late Time Window. *Stroke* 2019; 50: 3465-3470.

7. Almekhlafi MA, Kunz WG, McTaggart RA, Jayaraman MV, Najm M, Ahn SH, Fainardi E, Rubiera M, Khaw AV, Zini A, Hill MD, Demchuk AM, Goyal M, Menon BK. Imaging Triage of Patients with Late-Window (6-24 Hours) Acute Ischemic Stroke: A Comparative Study Using Multiphase CT Angiography versus CT Perfusion. *AJNR Am*



	J Neuroradiol. 2019 Dec 5.
<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria candidati al trattamento endovascolare e potenzialmente candidabili anche a trombolisi e.v. fra 4.5-9 ore dall'esordio dei sintomi, l'uso di TC perfusione (TCP) o di RM diffusione e perfusione (DWI e PWI) rispetto al non uso di TCP o di RM DWI/PWI, migliora l'esito clinico del trattamento?</p> <p><b>Raccomandazione 64</b></p> <p><b>Grado Forte a favore</b></p> <p><b>Evidenza (1+)</b></p> <p><b>Elevata ⊕⊕⊕⊕</b></p> <p>L'utilizzo di TC perfusione (TCP) o di RM diffusione e perfusione (DWI e PWI) come criteri di selezione è raccomandato per i pazienti candidati al trattamento endovascolare fra 4.5 e 9 ore dall'esordio dei sintomi e potenzialmente candidabili anche alla terapia con trombolisi endovenosa.</p> <p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da</p>	<p>La TC Perfusione (TCP) insieme alle tecniche RM di diffusione (DWI) e di Perfusione (PWI = Perfusion-Weighted Imaging) sono state impiegate come strumenti di selezione per i pazienti con ictus ischemico acuto candidati a trombolisi e.v. oltre le 4.5 ore dall'esordio dei sintomi nei trials ECASS IV (1), EXTEND (2), ed EPITHET (3) e a terapie di riperfusione per via endovascolare nei trials EXTEND-IA (4), SWIFT PRIME (5), DAWN (6) e DEFUSE 3 (7). Nei trials condotti su pazienti trattati con terapie di riperfusione per via endovascolare, il volume del core infartuale, il volume della penombra ischemica ed il mismatch ratio, rappresentato dal rapporto fra ipoperfusione totale e core infartuale, sono stati calcolati automaticamente attraverso l'utilizzo di un software di analisi volumetrica basata su soglie predefinite. In EXTEND-IA un volume di core &lt; 70 ml, un volume di penombra &gt; 10 ml e un mismatch ratio &gt; 1.2 sono stati considerati come criteri di inclusione. In SWIFT PRIME un volume di core &gt; 50 ml, un volume di penombra &lt; 15 ml e un mismatch ratio ≤ 1.8 sono stati usati come criteri di esclusione. DAWN ha identificato come criteri di inclusione un volume di core &lt; 21 per i pazienti con età ≥ 80 anni e punteggio NIHSS ≥ 10, volume di core &lt; 31 ml per i pazienti con età &lt; 80 anni e punteggio NIHSS ≥ 10 e un volume di fra 31 e 51 ml per i pazienti con età &lt; 80 anni e punteggio NIHSS ≥ 20. DEFUSE 3 ha individuato come criteri di inclusione un volume di core &lt; 70 ml, un volume di penombra ≥ 15 ml e un</p>

occlusione di grossa arteria candidati al trattamento endovascolare fra 6 e 24 ore dall'ultima volta in cui sono stati visti/sentiti in benessere, l'uso di TC perfusionale (TCP) o di RM diffusione e perfusione (DWI e PWI) rispetto al non uso di TCP o di RM DWI/PWI, aumenta l'identificazione di pazienti con miglior rapporto rischio/beneficio del trattamento?

**Raccomandazione 65**

**Grado Forte a favore**

**Evidenza (1++)**

**Elevata ⊕⊕⊕⊕**

In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria candidati al trattamento endovascolare fra 6 e 24 ore dall'ultima volta in cui sono stati visti/sentiti in benessere, inclusi i pazienti con esordio della sintomatologia al risveglio, è raccomandato l'utilizzo di TC perfusionale (TCP) o di RM diffusione e perfusione (DWI e PWI) come criteri di selezione

**Sintesi 62**

mismatch ratio > 1.8. In realtà la TCP compare fra i criteri di esclusione anche di ESCAPE in cui i pazienti con un punteggio ASPECTS sulle mappe TCP < 6 o una ipoperfusione > 1/3 del territorio di irrorazione dell'arteria cerebrale media non erano candidabili al trattamento endovascolare. Nel contesto di questi trials, l'impiego delle tecniche avanzate di TC è stato superiore a quello delle metodiche RM che sono caratterizzate da un maggior numero di limitazioni. È poi importante sottolineare che sia in DAWN che in DEFUSE-3 circa il 50% dei pazienti trattati e dei controlli (63% e 47% in DAWN, 53% e 47% in DEFUSE-3) erano pazienti con ictus ischemico acuto al risveglio.

Recenti studi (8,9) hanno poi suggerito di considerare come target mismatch per la selezione dei pazienti da sottoporre a trattamento endovascolare i criteri di inclusione di DEFUSE 3 (volume di core < 70 ml, volume di penombra > 15 ml e un mismatch ratio > 1.8). In particolare, lo studio multicentrico del gruppo CRISP (8) basato sull'analisi di 190 pazienti trattati per via endovascolare entro 18 ore dall'esordio dei sintomi ha dimostrato che la riperfusione nei pazienti con target mismatch così definito era associata a prognosi favorevole definita come un miglioramento di 8 punti nella scala NIHSS (83% vs 44%; p=0.002, OR aggiustata = 56.6, intervallo di confidenza al 95% = 52.1-20.9).

Una sottoanalisi del trial DEFUSE 3 ha poi valutato 71 pazienti eleggibili per il trattamento endovascolare secondo i

<p>L'impiego di software di analisi volumetrica basati sulle soglie per il calcolo automatico del volume del core infartuale, del volume della penombra ischemica e del rapporto fra ipoperfusione totale e core infartuale (mismatch ratio) è indicato dalla letteratura come utile per una più corretta valutazione dello stato del tessuto ischemico, utilizzando come criteri di inclusione per il trattamento endovascolare: volume di core infartuale &lt; 70 ml, volume di penombra ischemica &gt; 15 ml, mismatch ratio (rapporto ipoperfusione totale/core infartuale) &gt; 1.8.</p>	<p>criteri DEFUSE 3 e non eleggibili in accordo con i criteri DAWN (9). I 33 pazienti DEFUSE 3 non eleggibili secondo DAWN per la presenza di un core troppo ampio avevano una frequenza di prognosi favorevole sovrapponibile ai restanti 149 pazienti eleggibili per la trombectomia meccanica sia con i criteri DEFUSE 3 che con quelli DAWN (24% vs 32%; p=0.369). Il beneficio della trombectomia meccanica endovascolare era inoltre maggiore nei pazienti DEFUSE 3 non eleggibili secondo DAWN per la presenza di un core troppo ampio trattati per via endovascolare rispetto a quelli trattati con terapia medica standard (OR = 20.9 con intervallo di confidenza al 95% = 1.3-337.8).</p> <p>Un'analisi secondaria di DEFUSE 3 riguardante 182 pazienti trattati per via endovascolare entro 6-16 ore dall'esordio ha confermato la validità del target mismatch come strumento di selezione dei pazienti candidati al trattamento endovascolare in quanto nei pazienti con target mismatch la terapia intra-arteriosa migliorava l'outcome con una OR = 3.1 e un intervallo di confidenza al 95% = 1.8-5.4 dopo aggiustamento per età, punteggio NIHSS e valori di glicemia (10). Un ulteriore studio condotto su 602 pazienti ammessi entro e oltre le 6 ore dall'esordio dei sintomi ha evidenziato una forte associazione fra parametri TCP e prognosi, più pronunciata rispetto a quella della TC standard (11) . I parametri TCP di DEFUSE 3, infatti, presentavano un valore predittivo indipendente rispetto a prognosi favorevole (OR = 1.72; IC</p>
---	--

95% = 1.10-2.67;  $p=0.017$ ), ed elevata percentuale di ricanalizzazione completa (OR = 1.79; IC95% = 1.27-2.53;  $p<0.001$ ) dopo aggiustamento con i principali fattori confondenti come età, punteggio NIHSS e valori di glicemia. Una serie di meta-analisi ha poi rivelato l'elevata accuratezza delle tecniche di perfusione nell'identificare le aree ischemiche pertinenti al territorio di irrorazione delle principali arterie cerebrali che appare superiore alla TC standard e la validità di queste metodiche come strumento di selezione per i pazienti candidati alle terapie di ri-perfusione per via intra-arteriosa (10, 11). Nella pubblicazione del gruppo olandese la valutazione di 1107 pazienti sottoposti a protocollo TC in un intervallo temporale compreso fra 3 e 24 ore dall'esordio (media  $2.3 \pm 55$  ore) la TCP presentava un'alta sensibilità (80%; intervallo di confidenza al 95% = 72-86%) ed una elevata specificità (95%; intervallo di confidenza al 95% = 86-98%) per la diagnosi di ictus ischemico acuto (12). In quella del gruppo nordamericano basato sullo studio di 2813 pazienti trattati mediante trombolisi endovenosa e/o trombectomia (13), i pazienti selezionati per il trattamento tramite TCP o RM DWI/PWI entro 3-26 ore tendevano ad avere un maggior beneficio dal trattamento rispetto a quelli selezionati senza tecniche avanzate entro 3-8 ore dall'ictus (OR = 1.29, intervallo di confidenza al 95% = 0.99-1.69;  $p=0.06$ ). Tale propensione diventava statisticamente significativa nel sottogruppo di pazienti trattati con terapia combinata endovenosa e endovascolare (OR = 1.89,

intervallo di confidenza al 95% = 1.44-2.51;  $p < 0.01$ ). Per le metodiche avanzate rimane comunque il problema della mancanza di standardizzazione (14, 15) che l'utilizzo di software automatici di analisi volumetrica basate sulle soglie ha solo in parte risolto (16). È stato infatti ultimamente segnalato che in 332 pazienti valutati a 3.9-8.8 ore dall'esordio il core infartuale può essere sovrastimato da un'analisi volumetrica automatica basata sulle soglie (17) rendendo la correlazione fra dimensioni del core e volume dell'infarto finale determinato sulle immagini di follow-up ottenute entro 5 giorni dal trattamento solo moderata ( $R = 0.50$ ;  $p < 0.01$ ). Questo potrebbe almeno in parte spiegare i risultati di alcuni studi che hanno documentato come anche i pazienti con core di ampie dimensioni possono avere una buona prognosi dopo trattamento endovascolare (18, 19). Nel primo studio basato sulla valutazione di 113 pazienti trattati con trombectomia entro 12 ore dall'esordio (18) non emergevano differenze statisticamente significative fra pazienti con e senza una ipoperfusione severa di grandi dimensioni (definita come una lesione con valori di  $T_{max} > 10$  secondi di volume  $> 100$  ml alla CTP) per quel che concerne l'espansione dell'infarto ( $p = 0.78$ ), la comparsa di ematoma intraparenchimale ( $p = 0.73$ ), il raggiungimento una buona prognosi ( $p = 0.83$ ), e la mortalità a 90 giorni ( $p = 0.28$ ). L'analisi multivariata confermava la mancata associazione fra lesione  $T_{max} > 10$  s  $> 100$  mL e ematoma intraparenchimale (odds ratio = 1.32; IC 95% = 0.15-12.16;  $p = 0.78$ ) e outcome

favorevole (odds ratio =1.00; IC 95% = 0.99-1.01; p=0.17).

Nel secondo, che includeva 56 pazienti ammessi entro 12 ore dall'esordio, si osservava una significativa riduzione del volume dell'infarto finale ( $p < 0.001$ ) nei pazienti con ampio core perfusionale (definito come una lesione con valori di CBF relativo  $< 30\%$  di volume  $> 70$  ml) trattati con trombectomia rispetto a quelli non trattati (19). Una analisi secondaria di MR CLEAN (20) e la meta-analisi effettuata dal gruppo HERMES (21) hanno inoltre provato uno scarso effetto sul beneficio dovuto al trattamento endovascolare da parte del volume di core e penombra misurati mediante TCP.

Nello studio basato su 175 pazienti del trial MR CLEAN non si notava alcuna interazione fra i parametri TCP e l'effetto del trattamento ( $p > 0.80$ ), suggerendo che il beneficio ottenuto dal trattamento era indipendente dai parametri forniti dalla TCP (20). Nella pubblicazione HERMES (21) riguardante 591 paziente con TCP e 309 pazienti con RM DWI pre-trattamento eseguite entro 6 ore dall'esordio dei sintomi, il progressivo aumento di volume del core infartuale era indipendentemente associato ad una riduzione dell'indipendenza funzionale (OR = 0.85; IC 95% = 0.80-0.90;  $p < 0.0001$ ) e ad un minor miglioramento funzionale (OR = 0.86; IC95% = 0.83-0.89;  $p < 0.0001$ ), in assenza di effetti sul beneficio dovuto al trattamento endovascolare ( $p$  di interazione statistica = 0.29). Inoltre, la TCP era inferiore alla RM DWI per la proporzione di pazienti con indipendenza funzionale (OR = 0.47; IC 95% = 0.30-0.72;  $p = 0.0007$ ) ed il

miglioramento funzionale (OR = 0.51; IC 95% = 0.36-0.72; p=0.0001).

### **Bibliografia**

1. Ringleb P, Bendszus M, Bluhmki E, Donnan G, Eschenfelder C, Fatar M, Kessler C, Molina C, Leys D, Muddegowda M, Poli S, Schellinger P, Schwab S, Serena J, Toni D, Wahlgren N and Hacke W; for the ECASS-4 study group. Extending the time window for intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke using magnetic resonance imaging-based patient selection. *Int J Stroke* 2019;14:483-490

2. Ma H, Campbell BCV, Parsons MW, Churilov L, Levi CR, Hsu C, Kleinig TJ, Wijeratne T, Curtze S, Dewey HM, Miteff F, Tsai C-H, J.-T. Lee, T.G. Phan, N. Mahant, M.-C. Sun, M. Krause, J. Sturm, R. Grimley, C.-H. Chen, Hu, C-J, Wong AA, Field D, Sun Y, Barber PA, Sabet A, Jannes J, Jeng J-S, Clissold B, Markus R, Lin, C-H Lien L-M, Bladin CF, Christensen S, Yassi N, Sharma G, Bivard A, Desmond PM, Yan B, Mitchell PJ, Thijs V, Carey L, Meretoja A, Davis SM, Donnan GA, for the EXTEND Investigators. Thrombolysis for Stroke at 4.5 to 9 Hours or on Waking Guided by Perfusion Imaging. *N Engl J Med* 2019;380:1795-803.

3. Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, Levi C, Butcher KS, Peeters A, Barber PA, Bladin C, De Silva DA, Byrnes G, Chalk JB, Fink JN, Kimber TE, Schultz D, Hand PJ, Frayne J, Hankey G, Muir K, Gerraty R, Tress BM, Desmond PM,

for the EPITHET investigators. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol* 2008;7:299-309.

4. Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ et al, for the EXTEND-IA Investigators. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 2015 Mar 12;372(11):1009-18.

5. Saver JL, Goyal M, Bonafe A et al, SWIFT PRIME Investigators. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:2285-2295.

6. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, Yavagal DR, Ribo M, Cognard C, Hanel RA, Sila CA, Hassan AE, Millan M, Levy EI, Mitchell P, Chen M, English JD, Shah QA, Silver FL, Pereira VM, Mehta BP, Baxter BW, Abraham MG, Cardona P, Veznedaroglu E, Hellinger FR, Feng L, Kirmani JF, Lopes DK, Jankowitz BT, Frankel MR, Costalat V, Vora NA, Yoo AJ, Malik AM, Furlan AJ, Rubiera M, Aghaebrahim A, Olivot JM, Tekle WG, Shields R, Graves T, Lewis RJ, Smith WS, Liebeskind DS, Saver JL, Jovin TG DAWN Trial Investigators. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N Engl J Med* 2018; 378: 11-21

7. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, McTaggart R, Torbey MT, Kim-Tenser M, Leslie-Mazwi T, Sarraj A, Kasner SE, Ansari SA, Yeatts



SD, Hamilton S, Mlynash M, Heit JJ, Zaharchuk G, Kim S, Carrozzella J, Palesch YY, Demchuk AM, Bammer R, Lavori PW, Broderick JP, Lansberg MG; on behalf of the DEFUSE 3 Investigators. Thrombectomy for stroke with perfusion imaging selection at 6-16 hours. *N Engl J Med* 2018; 378: 708-71

8. Lansberg MG, Christensen S, Kemp S, Mlynash M, Mishra N, Federau C, Tsai JP, Kim S, Nogueira RG, Jovin T, Devlin TG, Akhtar N, Yavagal DR, Haussen D, Dehkharghani S, Bammer R, Straka M, Zaharchuk G, Marks MP, Albers GW; CT Perfusion to Predict Response to Recanalization in Ischemic Stroke Project (CRISP) Investigators. Computed tomographic perfusion to Predict Response to Recanalization in ischemic stroke. *Ann Neurol* 2017; 81: 849-856.

9. Leslie-Mazwi TM, Hamilton S, Mlynash M, Patel AB, Schwamm LH, Lansberg MG, Marks M, Hirsch JA, Albers GW. DEFUSE 3 Non-DAWN Patients. A Closer Look at Late Window Thrombectomy Selection. *Stroke* 2019; 50: 618-625.

10. Lansberg MG, Mlynash M, Hamilton S, Yeatts SD, Christensen S, Kemp S, Lavori PW, Gutierrez SO, Broderick J, Heit J, Marks MP, Albers GW; DEFUSE 3 Investigators. Association of Thrombectomy With Stroke Outcomes Among Patient Subgroups: Secondary Analyses of the DEFUSE 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2019; 76:447-453.

21. Bousslama M, Haussen DC, Grossberg JA, Dehkharghani S, Bowen MT, Rebello LC, Bianchi NA, Frankel MR, Nogueira RG. Computed Tomographic

Perfusion Selection and Clinical Outcomes After Endovascular Therapy in Large Vessel Occlusion Stroke. Stroke. 2017; 48: 1271-1277.

11. Bousslama M, Haussen DC, Grossberg JA, Dehkharghani S, Bowen MT, Rebello LC, Bianchi NA, Frankel MR, Nogueira RG. Computed Tomographic Perfusion Selection and Clinical Outcomes After Endovascular Therapy in Large Vessel Occlusion Stroke. Stroke. 2017; 48: 1271-1277

12. Biesbroek JM, Niesten JM, Dankbaar JW, Biessels GJ, Velthuis BK, Reitsma JB, van der Schaaf IC. Diagnostic accuracy of CT perfusion imaging for detecting acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. Cerebrovasc Dis 2013; 35: 493-501.

13. Ryu WHA, Avery MB, Dharampall N, Allen IE, Hetts SW. Utility of perfusion imaging in acute stroke treatment: a systematic review and meta-analysis. J Neurointerv Surg 2017; 90: 1012-1016.

14. Kudo K, Sasaki M, Yamada K, Momoshima S, Utsunomiya H, Shirato H, Ogasawara K. Differences in CT perfusion maps generated by different commercial software: quantitative analysis by using identical source data of acute stroke patients. Radiology 2010; 254: 200-209.

15. Dani KA, Thomas RG, Chappell FM, Shuler K, MacLeod MJ, Muir KW, Wardlaw JM; Translational Medicine Research Collaboration Multicentre Acute Stroke Imaging Study. Computed tomography and magnetic resonance perfusion imaging in ischemic stroke: definitions and

thresholds. *Ann Neurol* 2011; 70: 384-401.

16. Austein F, Riedel C, Kerby T, Meyne J, Binder A, Lindner T, Huhndorf M, Wodarg F, Jansen O. Comparison of Perfusion CT Software to Predict the Final Infarct Volume After Thrombectomy. *Stroke* 2016;47: 2311-2317.

17. Haussen DC, Dehkharghani S, Rangaraju S, Rebello LC, Bousslama M, Grossberg JA, Anderson A, Belagaje S, Frankel M, Nogueira RG. Automated CT Perfusion Ischemic Core Volume and Noncontrast CT ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT Score): Correlation and Clinical Outcome Prediction in Large Vessel Stroke. *Stroke* 2016; 47: 2318-2322.

18. Nogueira RG, Haussen DC, Dehkharghani S, Rebello LC, Lima A, Bowen M, Belagaje S, Anderson A, Frankel M. Large Volumes of Critically Hypoperfused Penumbra Tissue Do Not Preclude Good Outcomes After Complete Endovascular Reperfusion: Redefining Malignant Profile. *Stroke*. 2016; 47: 94-98.

19. Rebello LC, Bousslama M, Haussen DC, Dehkharghani S, Grossberg JA, Belagaje S, Frankel MR, Nogueira RG. Endovascular Treatment for Patients With Acute Stroke Who Have a Large Ischemic Core and Large Mismatch Imaging Profile. *JAMA Neurol* 2017; 74: 34-40.

20. Borst J, Berkhemer OA, Roos YB, van Bavel E, van Zwam WH, van Oostenbrugge RJ, van Walderveen MA, Lingsma HF, van der Lugt A, Dippel DW, Yoo AJ, Marquering HA, Majoie CB; MR CLEAN investigators.

	<p>Value of Computed Tomographic Perfusion-Based Patient Selection for Intra-Arterial Acute Ischemic Stroke Treatment. Stroke 2015; 46: 3375-3382.</p> <p>21. Campbell BCV, Majoie CBLM, Albers GW, Menon BK, Yassi N, Sharma G, van Zwam WH, van Oostenbrugge RJ, Demchuk AM, Guillemin F, White P, Dávalos A, van der Lugt A, Butcher KS, Cherifi A, Marquering HA, Cloud G, Macho Fernández JM, Madigan J, Oppenheim C, Donnan GA, Roos YBWEM, Shankar J, Lingsma H, Bonafé A, Raoult H, Hernández-Pérez M, Bharatha A, Jahan R, Jansen O, Richard S, Levy EI, Berkhemer OA, Soudant M, Aja L, Davis SM, Krings T, Tisserand M, San Román L, Tomasello A, Beumer D, Brown S, Liebeskind DS, Bracard S, Muir KW, Dippel DWJ, Goyal M, Saver JL, Jovin TG, Hill MD, Mitchell PJ; HERMES collaborators. Penumbra imaging and functional outcome in patients with anterior circulation ischaemic stroke treated with endovascular thrombectomy versus medical therapy: a meta-analysis of individual patient-level data. Lancet Neurol 2019; 18: 46-55.</p>
<p><b>Sintesi 63</b></p> <p>I dati disponibili in letteratura mostrano che la somministrazione endovenosa di mezzo di contrasto iodato durante l'esecuzione in regime di urgenza di CTA e TCP nei pazienti con ictus ischemico acuto è ragionevolmente sicura e priva di elevato rischio di danno renale.</p>	<p>Il rischio di danno renale causato dalla infusione endovenosa di mezzo di contrasto iodato in corso di indagini angio-TC (aTC) e TC Perfusionale (TCP) eseguite in regime di urgenza in pazienti con ictus ischemico acuto è stato ripetutamente indagato negli ultimi 15 anni. Tutti gli studi pubblicati nella scorsa decade hanno evidenziato un basso rischio di nefropatia contrasto-correlata in pazienti con ictus ischemico acuto sottoposti ad esami aTC e/o TCP. In un primo studio</p>

solo 4 pazienti su 1075 (0.37%) avevano sviluppato una insufficienza renale legata alla somministrazione di mdc (1). Una successiva analisi effettuata su 198 pazienti ha mostrato che una nefropatia mdc-indotta era presente in 5 pazienti (2.9%) (2). In una terza pubblicazione l'incidenza di nefropatia acuta associata alla somministrazione endovenosa di mdc era del 5% in 262 pazienti che avevano ricevuto l'iniezione ev di mdc (224 con aTC e TCP e 38 con aTC, TCP e Angiografia) e del 10% in 343 pazienti a cui l'iniezione ev di mdc non era stata praticata (3). Successivi studi hanno confermato il basso rischio di sviluppare una nefropatia contrasto-correlata durante indagini aTC e/o TCP. Infatti, Ang e collaboratori hanno dimostrato che segni biochimici di danno renale acuto si riscontravano in 16 pazienti su 223 (2.6%) sottoposti a protocollo TC multimodale, in assenza di manifestazioni cliniche, nefropatia cronica o necessità di dialisi, per cui ritenevano non necessaria l'attesa dei valori di creatinina in questi pazienti (4). D'altra parte, ulteriori studi hanno poi consolidato l'evidenza di una bassa frequenza di danno renale acuto in pazienti che avevano eseguito il protocollo TC multimodale (14/14467; 1%) (5), anche dopo aver anche eseguito la procedura angiografica di ricanalizzazione (4 pazienti su 84; 4.7%) (6). Infine, una recente meta-analisi, comprendente 5727 pazienti selezionati con protocollo TC multimodale e 981 pazienti valutati con TC cerebrale senza mdc provenienti da 14 diversi studi, ha definitivamente documentato la bassa incidenza di nefropatia

indotta dal contrasto (3%; 95% confidence interval=2%-4%) (7).

### **Bibliografia**

1. Josephson SA, Dillon WP, Smith WS. Incidence of contrast nephropathy from cerebral CT angiography and CT perfusion imaging. *Neurology* 2005; 64:1805-1806.

2. Hopyan JJ, Gladstone DJ, Mallia G, Schiff J, Fox AJ, Symons SP, Buck BH, Black SE, Aviv RI. Renal safety of CT angiography and perfusion imaging in the emergency evaluation of acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29:1826-1830.

3. Lima FO, Lev MH, Levy RA, Silva GS, Ebril M, de Camargo EC, Pomerantz S, Singhal AB, Greer DM, Ay H, González RG, Koroshetz WJ, Smith WS, Furie KL. Functional contrast-enhanced CT for evaluation of acute ischemic stroke does not increase the risk of contrast-induced nephropathy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010; 31: 817-821.

4. Ang TE, Bivard A, Levi C, Ma H, Hsu CY, Campbell B, Donnan G, Davis SM, Parsons M. Multi-modal CT in acute stroke: wait for a serum creatinine before giving intravenous contrast? No! *Int J Stroke* 2015; 10: 1014-1017.

5. Demel SL, Grossman AW, Khoury JC2, Moomaw CJ, Alwell K2, Kissela BM, Woo D, Flaherty ML, Ferioli S, Mackey J, De Los Rios la Rosa F, Martini S, Adeoye O, Kleindorfer DO. Association Between Acute Kidney Disease

	<p>and Intravenous Dye Administration in Patients With Acute Stroke: A Population-Based Study. Stroke 2017; 48: 835-839.</p> <p>6. Hall SL, Munich SA, Cress MC, Rangel-Castilla L, Levy EI, Snyder KV, Siddiqui AH. Risk of acute kidney injury associated with neuroimaging obtained during triage and treatment of patients with acute ischemic stroke symptoms. J Neurointerv Surg 2016; 8: 1231-1234.</p> <p>7. Brinjikji W, Demchuk AM, Murad MH, Rabinstein AA, McDonald RJ, McDonald JS, Kallmes DF. Neurons Over Nephrons: Systematic Review and Meta-Analysis of Contrast-Induced Nephropathy in Patients With Acute Stroke. Stroke 2017; 48: 1862-1868</p>
--	---

## MEDICINA DI GENERE

<p><b>PICO:</b></p> <p>In pazienti adulti con ictus ischemico acuto, il sesso maschile rispetto al sesso femminile è correlato con una maggior frequenza di trattamenti di trombolisi i.v. e/o trombectomia meccanica?</p> <p><b>Sintesi 64</b></p> <p>È stato riportato che gli uomini ricevono più spesso la terapia trombolitica ed endovascolare rispetto alle donne. Riguardo all'accesso</p>	<p><b><u>Trombolisi intravenosa</u></b></p> <p>È stato riportato in letteratura che gli uomini ricevono più spesso la terapia trombolitica e le donne ne beneficiano di più (1-3).</p> <p>Tuttavia, in molti di questi studi randomizzati non è stata pre-specificata nessuna analisi per sesso e spesso non si è tenuto conto dell'età, dello stato funzionale prima dell'ictus che potrebbe aver influito sull'outcome post trombolisi. Infatti, molti studi che miravano specificamente a valutare il sesso come fattore predittivo sull'outcome sono risultati inconclusivi.</p>
--	--

<p>all'ospedale, diversi studi hanno messo in evidenza che le donne tendono a chiamare meno i servizi di emergenza. Questo potrebbe essere legato all'età avanzata, allo stato funzionale e cognitivo e al fatto che le donne anziane più spesso vivono da sole.</p> <p><b>Raccomandazione 66</b></p> <p><b>Raccomandazione per la ricerca</b></p> <p>È raccomandata l'esecuzione di studi atti ad esaminare quali sono gli ostacoli all'accesso al trattamento endovascolare e trombolitico nella donna.</p>	<p>Riguardo all'accesso all'ospedale, diversi studi hanno messo in evidenza che le donne tendono a chiamare meno i servizi di emergenza. Questo potrebbe essere legato all'età avanzata, stato funzionale e cognitivo e al fatto che le donne anziane più spesso vivono da sole. (4)</p> <p>Quest'ultimo fatto è stato indentificato come maggiore fattore di rischio per l'arrivo in ritardo delle donne e la mancata somministrazione della fibrinolisi (5) mentre i tempi intraospedalieri del door-to-needle time sono risultati identici per sesso. (6)</p> <p>Diversi studi hanno dimostrato una maggiore prevalenza di sintomi e segni di ictus non tradizionali nelle donne rispetto agli uomini caratterizzati da: cefalea, turbe nel comportamento, difficoltà di comprensione, nausea, disturbi visivi, sensazione di testa leggera, affaticamento e malessere. (7)</p> <p>Gli stroke-mimics per ictus sono più comuni nei pazienti più giovani e nelle donne rispetto agli uomini. (8) Questo potrebbe essere legato al fatto che le donne sono più spesso affette da emicrania.</p> <p><b><u>Trattamento endovascolare</u></b></p> <p>Diversi studi hanno mostrato che le donne avevano meno probabilità degli uomini di ricevere terapia endovascolare. (9)</p> <p>Tuttavia, non ci sono dati che valutano quante donne siano state escluse dal trattamento endovascolare a causa dell'età avanzata, stato funzionale/ cognitivo pre-ictus, oppure per il</p>
---	---



fatto che arrivano in ritardo vivendo da sole. Studi futuri dovrebbero esaminare se ci sono differenze nell'accesso al trattamento endovascolare e nell'outcome di queste pazienti.

### **Bibliografia**

1.Boehme AK, Carr BG, Kasner SE, et al. Sex differences in rt-PA utilization at hospitals treating stroke: the national inpatient sample. *Front Neurol* 2017; 8: 500;

2.Kent D, Price LL, Ringleb P, Hill MD, Selker H. Sex-based differences in response to recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke: a pooled analysis of randomized clinical trials. *Stroke* 2005; 36: 62-65.)

3. Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI, et al. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the Third International Stroke Trial [IST-3]): a randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 379: 2352-63.

4. Madsen TE, Sucharew H, Katz B, et al. Gender and time to arrival among ischemic stroke patients in the Greater Cincinnati/Northern Kentucky stroke study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016; 25: 504-10.

5. Reeves MJ, Prager M, Fang J, Stamplecoski M, Kapral MK. Impact of living alone on the care and outcomes of patients with acute stroke. *Stroke* 2014; 45: 3083-85

6. Lorenzano S, Ahmed N, Falcou A, et al. Does sex influence the response to intravenous thrombolysis in ischemic stroke?

Answers from Safe Implementation of Treatments in Stroke-  
International Stroke Thrombolysis Register. Stroke 2013; 44:  
3401-06.

7. Jerath NU, Reddy C, Freeman WD, Jerath AU, Brown RD.  
Gender differences in presenting signs and symptoms of acute  
ischemic stroke: a population-based study. Gend Med 2011;  
8: 312-19.

8. Tsivgoulis G, Zand R, Katsanos AH, et al. Safety of  
intravenous thrombolysis in stroke mimics: prospective 5-  
year study and comprehensive meta-analysis. Stroke 2015;  
46: 1281-87

9. Towfighi A, Markovic D, Ovbiagele B. Sex differences in  
revascularization interventions after acute ischemic stroke. J  
Stroke Cerebrovasc Dis 2013; 22: e347-53.

## APPENDICE 1: STRATEGIE DI RICERCA DELLA LETTERATURA

### PICO 1-28

Pubmed, ricerca effettuata il 05/03/2022		
N.	Stringhe di ricerca	Risultati
#1	acute ischemic stroke Filters: from 2016 - 2022	41.230
#2	thrombolysis OR fibrinolytic therapy OR fibrinolysis OR rtPA OR tPA OR t-PA OR rtPA OR rt-PA OR recombinant tissue plasminogen activator Filters: from 2016 - 2022	27.270
#3	#1 AND #2	6.231
#4	#3 NOT ("case report"[Title] OR "case reports"[Title] OR "case reports"[Publication Type] OR "letter"[Publication Type] OR "editorial"[Publication Type] OR "comment"[Publication Type]) Filters: English, Italian	5.427

Cochrane Library, ricerca effettuata il 05/03/2022		
N.	Stringhe di ricerca	Risultati
#1	acute ischemic stroke with Cochrane Library publication date from Jan 2016 to Mar 2022, (Word variations have been searched)	5.641
#2	thrombolysis OR fibrinolytic therapy OR fibrinolysis OR rtPA OR tPA OR t-PA OR rtPA OR rt-PA OR recombinant tissue plasminogen activator with Cochrane Library publication date from Jan 2016 to Mar 2022, (Word variations have been searched)	5.400
#3	#1 AND #2	1.488 - reviews: 45 - trials: 1.443

**PICO 29-45, 48-50**

Pubmed, ricerca effettuata il 05/03/2022		
N.	Stringhe di ricerca	Risultati
#1	acute ischemic stroke AND large vessel occlusion Filters: from 2016 - 2022	2.382
#2	endovascular treatment OR thrombectomy Filters: from 2016 - 2022	37.310
#3	#1 AND #2	1.907
#4	#3 NOT ("case report"[Title] OR "case reports"[Title] OR "case reports"[Publication Type] OR "letter"[Publication Type] OR "editorial"[Publication Type] OR "comment"[Publication Type]) Filters: English, Italian	1.743

Cochrane Library, ricerca effettuata il 05/03/2022		
N.	Stringhe di ricerca	Risultati
#1	acute ischemic stroke AND large vessel occlusion with Cochrane Library publication date from Jan 2016 to Mar 2022, (Word variations have been searched)	516
#2	endovascular treatment OR thrombectomy with Cochrane Library publication date from Jan 2016 to Mar 2022, (Word variations have been searched)	3.628
#3	#1 AND #2	355 - reviews: 20 - trials: 335

**PICO 46-47**

Pubmed, ricerca effettuata il 05/03/2022		
N.	Stringhe di ricerca	Risultati
#1	suspected acute stroke	2.148

	Filters: from 2016 - 2022	
#2	endovascular treatment OR thrombectomy Filters: from 2016 - 2022	37.310
#3	#1 AND #2	288
#4	#3 NOT ("case report"[Title] OR "case reports"[Title] OR "case reports"[Publication Type] OR "letter"[Publication Type] OR "editorial"[Publication Type] OR "comment"[Publication Type]) Filters: English, Italian	229

Cochrane Library, ricerca effettuata il 05/03/2022		
N.	Stringhe di ricerca	Risultati
#1	suspected acute stroke with Cochrane Library publication date from Jan 2016 to Mar 2022, (Word variations have been searched)	365
#2	endovascular treatment OR thrombectomy with Cochrane Library publication date from Jan 2016 to Mar 2022, (Word variations have been searched)	3.628
#3	#1 AND #2	45 - reviews: 10 - trials: 35

### PICO 51-58

Pubmed, ricerca effettuata il 05/03/2022		
N.	Stringhe di ricerca	Risultati
#1	acute ischemic stroke Filters: from 2016 - 2022	41.230
#2	non-contrast computed tomography OR noncontrast computed tomography OR non-contrast-enhanced computed tomography OR (computed tomography AND "without contrast") OR MR-Diffusion Weighted Imaging OR MRI-Diffusion Weighted Imaging OR diffusion-weighted magnetic resonance imaging OR diffusion weighted magnetic resonance imaging OR DWI OR DW-MRI OR diffusion MRI OR MR-perfusion weighted imaging OR MRI-perfusion weighted	72.525

	imaging OR perfusion MRI OR perfusion magnetic resonance imaging OR perfusion-weighted imaging OR PWI OR computed tomography perfusion OR CT perfusion OR magnetic resonance angiography OR “MRA” OR computed tomography angiography OR “CTA”  Filters: from 2016 - 2022	
#3	#1 AND #2	4.409
#4	#3 NOT ("case report"[Title] OR "case reports"[Title] OR "case reports"[Publication Type] OR "letter"[Publication Type] OR "editorial"[Publication Type] OR "comment"[Publication Type]) Filters: English, Italian	3.530

Cochrane Library, ricerca effettuata il 05/03/2022		
N.	Stringhe di ricerca	Risultati
#1	acute ischemic stroke  with Cochrane Library publication date from Jan 2016 to Mar 2022, (Word variations have been searched)	5.641
#2	non-contrast computed tomography OR noncontrast computed tomography OR non-contrast-enhanced computed tomography OR (computed tomography AND “without contrast”) OR MR-Diffusion Weighted Imaging OR MRI-Diffusion Weighted Imaging OR diffusion-weighted magnetic resonance imaging OR diffusion weighted magnetic resonance imaging OR DWI OR DW-MRI OR diffusion MRI OR MR-perfusion weighted imaging OR MRI-perfusion weighted imaging OR perfusion MRI OR perfusion magnetic resonance imaging OR perfusion-weighted imaging OR PWI OR computed tomography perfusion OR CT perfusion OR magnetic resonance angiography OR “MRA” OR computed tomography angiography OR “CTA”  with Cochrane Library publication date from Jan 2016 to Mar 2022, (Word variations have been searched)	8.985
#3	#1 AND #2  with Cochrane Library publication date from Jan 2016 to Mar 2022, in Cochrane Reviews and Trials	674  - reviews: 52  -trials: 622

**PICO 59**

Pubmed, ricerca effettuata il 05/03/2022		
N.	Stringhe di ricerca	Risultati
#1	acute ischemic stroke AND ((sex OR gender) AND (male OR males OR female OR females))  Filters: from 2016 - 2022	3.210
#2	thrombolysis OR fibrinolytic therapy OR fibrinolysis OR rtPA OR tPA OR t-PA OR rtPA OR rt-PA OR recombinant tissue plasminogen activator OR endovascular treatment OR thrombectomy  Filters: from 2016 - 2022	59.153
#3	#1 AND #2	442
#4	#3 NOT ("case report"[Title] OR "case reports"[Title] OR "case reports"[Publication Type] OR "letter"[Publication Type] OR "editorial"[Publication Type] OR "comment"[Publication Type]) Filters: English, Italian	437

Cochrane Library, ricerca effettuata il 05/03/2022		
N.	Stringhe di ricerca	Risultati
#1	acute ischemic stroke AND ((sex OR gender) AND (male OR males OR female OR females))  with Cochrane Library publication date from Jan 2016 to Mar 2022, (Word variations have been searched)	398
#2	thrombolysis OR fibrinolytic therapy OR fibrinolysis OR rtPA OR tPA OR t-PA OR rtPA OR rt-PA OR recombinant tissue plasminogen activator OR endovascular treatment OR thrombectomy  with Cochrane Library publication date from Jan 2016 to Mar 2022, (Word variations have been searched)	8.037
#3	#1 AND #2	120  - reviews: 28  - trials: 92

## APPENDICE 2: CHECKLIST E GIUDIZI PONDERATI

### TROMBOLISI INTRAVENOSA

#### Raccomandazione 1

CHECKLIST per Revisioni Sistematiche e Metanalisi su dati di pazienti individuali (IPD)

IDENTIFICATIVO DELLO STUDIO: **Emberson J et al, Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. Lancet 2014;384:1929-35.**

ARGOMENTO LINEA GUIDA: Trombolisi i.v.

QUESITO CLINICO:

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

1. Lo studio è rilevante per il quesito clinico? Sì

1) La meta analisi IPD fa parte di una revisione sistematica?

- |  |         |
|--|---------|
| a. Esiste un chiaro quesito clinico e sono esplicitati i criteri di elegibilità?                       | Sì X No |
| b. È stata effettuata una ricerca esaustiva per identificare tutti i possibili RCT (pubblicati e non)? | Sì X No |
| c. Vi è un approccio coerente per la raccolta dei dati?  | Sì X No |
| d. Vi è una valutazione della qualità e del rischio di bias degli studi inclusi?                       | Sì No X |
| e. Tutti i metodi sono pre-specificati in un protocollo?   | Sì X No |
| f. Il protocollo è registrato o comunque disponibile?  | Sì X No |

2) Sono stati identificati tutti gli studi elegibili?

- |   |         |
|---|---------|
| a. Sono stati identificati tutti gli studi pubblicati in estenso?           | Sì X No |
| b. Sono stati identificati gli studi pubblicati nella letteratura "grigia"? | Sì No X |
| c. Sono stati identificati gli studi non pubblicati?                        | Sì X No |

3) Sono stati ottenuti gli IPD per la maggior parte degli studi?

- |  |         |
|--|---------|
| a. Gli IPD sono stati ottenuti per una percentuale ampia dei trial elegibili?  | Sì X No |
| b. È stata prodotta una valutazione del potenziale impatto dei trial mancanti? | Sì No X |



- c. Sono state riportate le ragioni del mancato ottenimento degli IPD? Sì No X
- 4) È stata controllata l'integrità degli IPD?
- a. I dati sono stati controllati per elementi mancanti, inconsistenti, non validi o fuori dai limiti prespecificati? Sì X No
- b. Ci sono discrepanze con il report dei trial (se disponibile) Sì No X
- c. È stata fatta richiesta di chiarimenti e -se possibile - risolto il dubbio? Sì No Non applicabile X
- 5) Le analisi sono state prespecificate in dettaglio?
- a. I metodi di analisi sono stati descritti nel protocollo o nel piano di analisi? Sì X No
- b. Sono stati inclusi gli outcomes ed i metodi per analizzare l'effetto degli interventi, la quantificazione e giustificazione dell'eterogeneità e la valutazione del rischio di bias? Sì X No
- 6) È stato valutato il rischio di bias degli studi inclusi?
- a. Sono stati valutati la randomizzazione, le procedure di cecità della stessa e la cecità delle altre procedure? Sì No X
- b. Sono stati controllati i dati IPD per assicurarsi che tutti i (o la maggior parte dei) pazienti randomizzati è stata inclusa? Sì X No
- c. Sono stati inclusi tutti gli outcome rilevanti? Sì X No
- d. È stata controllata la qualità dei dati per gli outcome "tempo all'evento"? Sì X No
- 7) I metodi di analisi sono appropriati?
- a. I metodi per valutare l'effetto complessivo degli interventi sono appropriati? Sì X No
- b. I ricercatori hanno usato una stratificazione o comunque hanno tenuto conto del cluster dei partecipanti all'interno dei trial, usando un approccio a una o due fasi per la meta analisi? Sì X No
- c. La scelta di una analisi a una o due fasi è stata specificata in anticipo, e/o sono stati forniti i risultati di entrambi gli approcci? Sì X No

- d. I metodi per stabilire se gli effetti degli interventi variavano in base alle caratteristiche dei trial sono appropriati? Sì X No
- e. I ricercatori hanno paragonato gli effetti tra sottogruppi di trial, o hanno usato una meta regressione per verificare se gli effetti dell'intervento variavano in relazione alle caratteristiche dei trial? Sì X No
- f. I metodi per valutare se gli effetti dell'intervento variavano in base alle caratteristiche dei partecipanti sono appropriati? Sì X No
- g. I ricercatori hanno valutato una interazione separatamente per ciascun trial e combinato i risultati in una meta analisi a due livelli con effetto fisso o casuale? Sì No X
- h. I ricercatori hanno separato l'interazione a livello di pazienti individuali dall'interazione a livello di trial? Sì No X
- i. Se non c'è evidenza di un effetto diverso a causa delle caratteristiche dei trial o dei pazienti, il risultato complessivo è stato adeguatamente enfatizzato? Sì X No
- j. Le analisi esplorative sono state indicate come tali? Sì No Non applicabile X
- 8) Il report dei risultati è in linea con il PRISMA -IPD? Sì X No

## GIUDIZIO PONDERATO

### A: Qualità dell'evidenza

1. Quanto affidabili sono gli studi? **Trial RC e metanalisi IPD di elevato livello qualitativo**

#### **Livello evidenza 1++**

2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? **Sì, i risultati sono coerenti col quesito alla base degli studi**

3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? **Sì, gli studi includono popolazioni target, interventi, comparatori e risultati simili a quelli della domanda chiave in esame**

4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? **No**

### B: Dall'evidenza alla raccomandazione

5. Bilanciare benefici e danni

**Il trattamento con alteplase entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi migliora in maniera significativa la probabilità di esito clinico positivo (mRS 0-1 OR 1.26, 95% CI 1.05-1.51) indipendentemente da età e gravità clinica e malgrado un aumentato rischio di emorragia intracranica fatale (OR 7.14, 95% CI 3.98-12.79) nei primi giorni dopo il trattamento.**

Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? **Vedi sopra**

6. Impatto sui pazienti: Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? **Sì, i benefici in termini di recupero funzionale superano il peso degli effetti dannosi**

7. Fattibilità

L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? **Sì, è attuabile nell'intero contesto nazionale**

**8. Raccomandazione Forte a favore**

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

**È inoltre raccomandato che il trattamento sia effettuato il più precocemente possibile.**

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione:

**Metanalisi IPD con livello di evidenza elevato ed importanza clinica assolutamente rilevante**

9. Raccomandazioni per la ricerca

**Nessuna**

---

## **Raccomandazione 2**

CHECKLIST per studi randomizzati controllati

IDENTIFICATIVO DELLO STUDIO: **Anderson C.S. et al. Low-Dose versus Standard-Dose Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke. NEJM 2016;374:2313-23.**

ARGOMENTO LINEA GUIDA: Trombolisi i.v.

QUESITO CLINICO:

**In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, la trombolisi con r-TPA e.v. a dose ridotta (0.6 mg/kg, il 15% in bolo, dose massima 60 mg), confrontata con la trombolisi con r-TPA e.v, a dose standard (0.9 mg/kg, il 10% in bolo, dose massima 90 mg), migliora l'esito clinico?**

Prima Parte: Validità interna

- |   |                 |
|---|-----------------|
| 1.1 Lo studio affronta un problema appropriato e chiaramente identificato   | Sì X No         |
| 1.2 L'assegnazione dei pazienti ai trattamenti è randomizzata   | Sì X No         |
| 1.3 Viene usato un metodo adeguato per nascondere l'assegnazione  | Sì X No         |
| 1.4 I pazienti e i ricercatori sono in cieco rispetto all'assegnazione del trattamento  | Sì No X (PROBE) |
| 1.5 I gruppi di trattamento e controllo sono simili all'inizio dello studio   | Sì X No         |
| 1.6 L'unica differenza tra i gruppi è il trattamento oggetto di studio  | Sì X No         |
| 1.7 Tutti gli outcome rilevanti sono misurati in modo standardizzato, valido e affidabile   | Sì X No         |
| 1.8 Quale percentuale dei pazienti (o cluster) reclutati in ciascun braccio di trattamento ha abbandonato lo studio prima della fine? %: <3                       |                 |
| 1.9 Tutti i pazienti sono analizzati nel gruppo al quale erano stati assegnati al momento della randomizzazione (cosiddetta analisi "per intenzione di trattare") | Sì X No         |
| 1.10 Se lo studio è stato condotto in più centri, i risultati sono comparabili per tutti i centri   | Sì X No         |

Seconda Parte: Valutazione complessiva dello studio

- |   |                     |
|---|---------------------|
| 2.1 Quanto correttamente è stato svolto lo studio per minimizzare i bias?   | Alta qualità (++) X |
| 2.2 Tenendo presenti considerazioni di carattere clinico, la vostra valutazione della metodologia usata, e la potenza statistica dello studio, siete certi che l'effetto osservato sia dovuto all'intervento oggetto di studio? | Sì X No             |
| 2.3 I risultati di questo studio sono direttamente applicabili ai pazienti per la cui patologia sono scritte queste linee guida?  | Sì X No             |
| 2.4 Nota:   | Nessuna             |

GIUDIZIO PONDERATO

A: Qualità dell'evidenza

1. Quanto è affidabile lo studio? **Trial RC di elevato livello qualitativo**

**Livello evidenza 1++**

2. Lo studio è coerente nelle sue conclusioni? **Sì, i risultati sono coerenti col quesito alla base dello studio**

3. Lo studio è rilevante per la nostra popolazione target? **Lo studio include popolazione target, interventi, comparatori e risultati simili a quelli della domanda chiave in esame**

4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? **No**

B: Dall'evidenza alla raccomandazione

5. Bilanciare benefici e danni

**Il trial non ha dimostrato la non inferiorità della dose bassa di alteplase rispetto alla dose standard in termini di mortalità e invalidità a 90 giorni (OR 1.09, IC95% 0.95 -1.25, p per non inferiorità 0.51), mentre con la dose ridotta le emorragie cerebrali sintomatiche sono risultate significativamente ridotte (OR.0.48 (0.27 to 0.86))**

Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? **Non applicabile**

6. Impatto sui pazienti Rispetto al controllo, l'intervento È accettabile per pazienti e familiari? **No, Il ricorso alla dose ridotta di alteplase non è giustificato**

7. Fattibilità

L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? **Vedi sopra**

**8. Raccomandazione Forte contro**

**In pazienti adulti con ictus ischemico entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, la trombolisi con r-tPA e.v. a dosi diverse da quella standard di 0,9 mg/Kg non è raccomandata-**

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione:

**Trial RCT con livello di evidenza elevato ed importanza clinica assolutamente rilevante**

9. Raccomandazioni per la ricerca

**Nessuna**

---

### Raccomandazione 3

CHECKLIST per Studi caso-controllo

IDENTIFICATIVO DELLO STUDIO: **Fonarow GC, et al. Door-to-needle times for tissue plasminogen activator administration and clinical outcomes in acute ischemic stroke before and after a quality improvement initiative. JAMA 2014;311:1632-40.**

ARGOMENTO LINEA GUIDA: Trombolisi i.v.

QUESITO CLINICO:

**In pazienti adulti con ictus ischemico acuto candidabili a trombolisi con r-TPA e.v., l'applicazione di strategie di intervento, rispetto alla non applicazione di alcuna strategia, può consentire di ridurre l'intervallo di tempo fra ingresso in ospedale e trattamento?**

#### SELEZIONE DEI PAZIENTI

- |   |   |
|---|---|
| 1.1 Lo studio valuta una domanda appropriata e chiaramente focalizzata                            | Sì X No                                       |
| 1.2 Casi e controlli provengono da popolazioni confrontabili.                                     | Sì X No                                       |
| 1.3 Sono utilizzati gli stessi criteri di esclusione per i casi e per i controlli.                | Sì X No                                       |
| 1.4 Percentuale di partecipanti in ciascun gruppo (casi e controlli)?                             | Casi: <b>61.6%</b><br>Controlli: <b>38.4%</b> |
| 1.5 Si fa un confronto fra partecipanti e non partecipanti per stabilirne similarità e differenze | Sì X No                                       |
| 1.6 I casi sono chiaramente definite e differenziati dai controlli.                               | Sì X No                                       |
| 1.7 È asserto in modo chiaro che i controlli sono non-casi.                                       | Sì X No                                       |

#### VALUTAZIONE

- |  |                   |
|--|-------------------|
| 1.8 Sono state adottate misure per impedire che la conoscenza sull'esposizione primaria influenzi l'accertamento dei casi. | Non applicabile X |
| 1.9 Lo stato di esposizione è misurato in maniera affidabile e ripetibile?   | Sì X No           |

#### CONFONDIMENTO

- |  |         |
|--|---------|
| 1.10 I principali fattori di confondimento sono identificati e presi in considerazione nel disegno dello studio e in fase di analisi | Sì X No |
|--|---------|

#### ANALISI STATISTICA

- |  |         |
|--|---------|
| 1.11 Lo studio fornisce gli intervalli di confidenza | Sì X No |
|--|---------|

## SEZIONE 2: VALUTAZIONE GLOBALE DELLO STUDIO

2.1. Quanto bene è stato lo studio per quanto riguarda la minimizzazione del rischio di bias o di confondimento? Accettabile (+)

2.2 Tenuto conto di considerazioni cliniche, la tua valutazione della metodologia utilizzata, e la potenza statistico dello studio, pensi che ci sia chiara evidenza di un'associazione tra l'esposizione e l'esito? Sì X No

2.3 I risultati dello studio sono direttamente applicabili alla popolazione di pazienti a cui questa linea-guida si riferisce? Sì X No

2.4 Note. Riassumi le conclusioni degli autori.

**L'applicazione di strategie di intervento, rispetto alla non applicazione di alcuna strategia, può consentire di ridurre l'intervallo di tempo fra ingresso in ospedale e trattamento.**

Aggiungi qualunque tuo altro commento sulla valutazione dello studio, dichiara in quale misura lo studio risponde alla tua domanda e menziona qualunque area di incertezza che hai rilevato.

**Lo studio risponde pienamente alla domanda PICO**

GIUDIZIO PONDERATO

A: Qualità dell'evidenza

1. Quanto affidabili sono gli studi? **Studio caso-controllo multicentrico da registro nazionale nel contesto di iniziativa collaborativa di miglioramento di qualità (Get With The Guidelines - GWTG)**

**Livello evidenza 2+**

2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? **Sì**

3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? **Lo studio ha confrontato pazienti con ictus ischemico acuto trattati con trombolisi con r-TPA e.v. reclutati nel periodo precedente all'applicazione delle strategie con pazienti con ictus ischemico trattati con trombolisi con r-TPA e.v. nel periodo dell'applicazione delle strategie.**

4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? **No**

B: Dall'evidenza alla raccomandazione

5. Bilanciare benefici e danni

**L'intervallo di tempo fra ingresso in ospedale e trattamento e i risultati clinici sono migliorati significativamente durante il periodo dell'applicazione delle strategie rispetto al periodo precedente. In particolare, la quota di pazienti con un intervallo di tempo fra ingresso in ospedale e trattamento  $\leq 60$  minuti è passata dal 29.6% al 53.3% ( $p < 0.001$ ), il tasso di mortalità intra-ospedaliera è passata dal 9.93% al 8.25% ( $p < 0.001$ ), il tasso di dimissione a domicilio dal 37.6% al 42.7% ( $p > 0.001$ ) e il tasso di indipendenza funzionale alla dimissione dal 42.2% al 45.4% ( $p < 0.001$ ); anche il tasso di emorragia cerebrale sintomatica si è ridotto dal 5.68% al 4.68% ( $p < 0.001$ ).**

Quale beneficio avrà l'intervento proposto?

**Ridurre l'intervallo di tempo fra ingresso in ospedale e trattamento migliora il risultato clinico.**

Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?

**Nessuno.**

6. Impatto sui pazienti Rispetto al controllo, l'intervento È accettabile per pazienti e familiari? **SI**

Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento? **Si ma corrette nelle analisi.**

7. Fattibilità

L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? **È attuabile nell'intero contesto nazionale.**

**8. Raccomandazione**

**Forte a Favore**

**In pazienti adulti con ictus ischemico acuto candidabili a trombolisi con r-TPA e.v., per ridurre in maniera rilevante l'intervallo di tempo fra esordio dei sintomi e trattamento è raccomandata l'applicazione delle seguenti dieci strategie di intervento:**

**1) pre-notifica dell'ospedale ricevente quando l'ictus è riconosciuto sul territorio da parte del Servizio Medico di Emergenza; 2) protocolli che rendano rapidi il triage in Pronto Soccorso (entro 10 minuti) e la notifica dell'ictus (entro 15 minuti); 3) sistema di attivazione per singola chiamata dello stroke team e del protocollo per gli studi di imaging cerebrale; 4) kit di strumenti di supporto per la decisione clinica (linee guida, algoritmi specifici dell'ospedale, NIHSS score, ecc); 5) acquisizione e interpretazione rapida degli studi di imaging cerebrale (TC entro 25 minuti dall'arrivo in Pronto Soccorso e completa**



interpretazione dell'esame radiologico entro 45 minuti dall'arrivo); 6) test di laboratorio (conta piastrinica quando indicato, INR/PT e PTT nei pazienti portatori di coagulopatie o in terapia anticoagulante) disponibili il più rapidamente possibile e non oltre 45 minuti dopo l'arrivo in Pronto Soccorso; 7) preparazione dell'agente trombolitico (dose di bolo e pompa di infusione) non appena un paziente viene riconosciuto come possibile candidato alla trombolisi (anche prima dello studio di imaging cerebrale); 8) accesso rapido alla trombolisi ev (l'agente trombolitico dovrebbe essere prontamente disponibile in Pronto Soccorso, o nella sala TC o in unità neurovascolare); 9) approccio interdisciplinare basato su percorsi standardizzati per l'ictus e protocolli efficaci nell'aumentare il numero di pazienti eleggibili al trattamento e nel ridurre il DNT (incontri frequenti per rivedere i processi intra-ospedalieri, la qualità dell'assistenza, i parametri di sicurezza del paziente e gli esiti clinici, nonché formulare raccomandazioni finalizzate al miglioramento); 10) sistema di monitoraggio dei dati e feedback tempestivo (misurazione e monitoraggio del DNT, dei tassi di trattamento in pazienti eleggibili e delle prestazioni su altre misure di qualità, identificazione delle aree di miglioramento e adozione di misure appropriate).

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione

**Studio caso-controllo di buon livello qualitativo ed importanza clinica assolutamente rilevante**

9. Raccomandazioni per la ricerca

Nessuna

---

#### **Raccomandazione 4**

CHECKLIST per Revisioni Sistematiche e Metanalisi su dati di pazienti individuali (IPD)

IDENTIFICATIVO DELLO STUDIO: **Emberson J et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. Lancet 2014;384:1929-35.**

ARGOMENTO LINEA GUIDA: Trombolisi i.v.

QUESITO CLINICO:

**In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi in presenza di deficit lieve (NIHSS ≤ 5) o in rapido miglioramento ma ancora rilevabile al momento di iniziare il trattamento, la trombolisi con r-TPA e.v., confrontata con aspirina, migliora l'esito clinico?**

Lo studio è una Revisione Sistemática o una Metanalisi IPD? **IPD**

1. Lo studio è rilevante per il quesito clinico? **Sì**

9) La meta analisi IPD fa parte di una revisione sistemática?

- |  |         |
|--|---------|
| a. Esiste un chiaro quesito clinico e sono esplicitati i criteri di elegibilità?                       | Sì X No |
| b. È stata effettuata una ricerca esaustiva per identificare tutti i possibili RCT (pubblicati e non)? | Sì X No |
| c. Vi è un approccio coerente per la raccolta dei dati?  | Sì X No |
| d. Vi è una valutazione della qualità e del rischio di bias degli studi inclusi?                       | Sì No X |
| e. Tutti i metodi sono pre-specificati in un protocollo?   | Sì X No |
| f. Il protocollo è registrato o comunque disponibile?  | Sì X No |

10) Sono stati identificati tutti gli studi elegibili?

- |   |         |
|---|---------|
| g. Sono stati identificati tutti gli studi pubblicati in estenso?           | Sì X No |
| h. Sono stati identificati gli studi pubblicati nella letteratura "grigia"? | Sì No X |
| i. Sono stati identificati gli studi non pubblicati?                        | Sì X No |

11) Sono stati ottenuti gli IPD per la maggior parte degli studi?

- |  |         |
|--|---------|
| j. Gli IPD sono stati ottenuti per una percentuale ampia dei trial elegibili?  | Sì X No |
| k. È stata prodotta una valutazione del potenziale impatto dei trial mancanti? | Sì No X |
| l. Sono state riportate le ragioni del mancato ottenimento degli IPD?          | Sì No X |

12) È stata controllata l'integrità degli IPD?

- |  |                         |
|--|-------------------------|
| m. I dati sono stati controllati per elementi mancanti, inconsistenti, non validi o fuori dai limiti prespecificati? | Sì X No                 |
| n. Ci sono discrepanze con il report dei trial (se disponibile)  | Sì No X                 |
| o. È stata fatta richiesta di chiarimenti e - se possibile - risolto il dubbio?                                      | Sì No Non applicabile X |

13) Le analisi sono state prespecificate in dettaglio?

- p. I metodi di analisi sono stati descritti nel protocollo o nel piano di analisi?      Sì X No
- q. Sono stati inclusi gli outcomes ed i metodi per analizzare l'effetto degli interventi, la quantificazione e giustificazione dell'eterogeneità e la valutazione del rischio di bias?      Sì X No

14) È stato valutato il rischio di bias degli studi inclusi?

- r. Sono stati valutati la randomizzazione, le procedure di cecità della stessa e la cecità delle altre procedure?      Sì No X
- s. Sono stati controllati i dati IPD per assicurarsi che tutti i (o la maggior parte dei) pazienti randomizzati è stata inclusa?      Sì X No
- t. Sono stati inclusi tutti gli outcome rilevanti?      Sì X No
- u. È stata controllata la qualità dei dati per gli outcome "tempo all'evento"?      Sì X No

15) I metodi di analisi sono appropriati?

- v. I metodi per valutare l'effetto complessivo degli interventi sono appropriati?      Sì X No
- w. I ricercatori hanno usato una stratificazione o comunque hanno tenuto conto del cluster dei partecipanti all'interno dei trial, usando un approccio a una o due fasi per la meta analisi?      Sì X No
- x. La scelta di una analisi a una o due fasi è stata specificata in anticipo, e/o sono stati forniti i risultati di entrambi gli approcci?      Sì X No
- y. I metodi per stabilire se gli effetti degli interventi variavano in base alle caratteristiche dei trial sono appropriati?      Sì X No
- z. I ricercatori hanno paragonato gli effetti tra sottogruppi di trial, o hanno usato una meta regressione per verificare se gli effetti dell'intervento variavano in relazione alle caratteristiche dei trial?      Sì X No
- aa. I metodi per valutare se gli effetti dell'intervento variavano in base alle caratteristiche dei partecipanti sono appropriati?      Sì X No

- bb. I ricercatori hanno valutato una interazione separatamente per ciascun trial e combinato i risultati in una meta analisi a due livelli con effetto fisso o casuale? Sì No
- cc. I ricercatori hanno separato l'interazione a livello di pazienti individuali dall'interazione a livello di trial? Sì No
- dd. Se non c'è evidenza di un effetto diverso a causa delle caratteristiche dei trial o dei pazienti, il risultato complessivo è stato adeguatamente enfatizzato? Sì  No
- ee. Le analisi esplorative sono state indicate come tali? Sì No Non applicabile
- 16) Il report dei risultati è in linea con il PRISMA-IPD? Sì  No

## GIUDIZIO PONDERATO

### A: Qualità dell'evidenza

1. Quanto affidabili sono gli studi? **Trial RC e metanalisi IPD di elevato livello qualitativo. Analisi di sottogruppo**

#### Livello evidenza 1+

2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? **Sì, i risultati sono coerenti col quesito alla base degli studi**

3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? **Sì, gli studi includono popolazioni target, interventi, comparatori e risultati simili a quelli della domanda chiave in esame**

4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? **No**

### B: Dall'evidenza alla raccomandazione

5. Bilanciare benefici e danni

**Il trattamento con alteplase entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi in pazienti con NIHSS basale 0-4 migliora in maniera significativa la probabilità di esito clinico positivo (mRS 0-1 OR 1.48, 95% CI 1.07-2.06), a fronte di un rischio trascurabile di emorragia intracranica fatale (0.9% vs 0%) nei primi giorni dopo il trattamento.**

Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?

**Vedi sopra**

6. Impatto sui pazienti: Rispetto al controllo, l'intervento È accettabile per pazienti e familiari? **Sì**

**In pazienti con NIHSS ≤ 5 I benefici della trombolisi e.v. in termini di recupero funzionale superano il peso degli effetti dannosi**

7. Fattibilità

L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? **SI, è attuabile nell'intero contesto nazionale**

**8. Raccomandazione Forte a favore**

**In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, la trombolisi con r-TPA e.v. è raccomandata in presenza di deficit lieve (NIHSS ≤ 5) o in rapido miglioramento ma ancora rilevabile al momento di iniziare il trattamento**

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione:

**Metanalisi IPD con livello di evidenza elevato ed importanza clinica assolutamente rilevante**

9. Raccomandazioni per la ricerca

**Nessuna**

---

## **Raccomandazione 5a**

CHECKLIST per Revisioni Sistematiche e Metanalisi

IDENTIFICATIVO DELLO STUDIO: **Thomalla G, et al. Intravenous alteplase for stroke with unknown time of onset guided by advanced imaging: systematic review and metaanalysis of individual patient data. Lancet 2020;396:1574-1584.**

ARGOMENTO LINEA GUIDA: Trombolisi i.v.

QUESITO CLINICO:

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

Sezione 1: Validità Interna

1.1 Lo studio affronta un quesito clinico ben definito? Sì X No

1.2 Gli studi sono stati selezionati ed i dati estratti da almeno due ricercatori? Sì X No

1.3 È stata effettuata una ricerca bibliografica esaustiva? Sì X No

1.4 Gli autori indicano con chiarezza se o in quale modalità la ricerca è stata limitata per tipo di pubblicazione?

Sì No Non Applicabile X

1.5 Gli studi inclusi e quelli esclusi erano nella lista? Sì X No

1.6 Vengono fornite le caratteristiche degli studi inclusi? Sì X No

1.7 È stata valutata e documentata la qualità scientifica degli studi inclusi? Sì X No

1.8 La qualità scientifica degli studi inclusi è stata valutata in modo appropriato? Sì X No

1.9 Sono stati usati metodi appropriati per combinare fra loro i risultati dei singoli studi? Sì X No

1.10 La probabilità di bias di pubblicazione è stata valutata? Sì No Non si può dire X

1.11 È stato dichiarato il conflitto di interessi? Sì X No

## Sezione 2: Valutazione complessiva

2.1 Qual è la valutazione complessiva della qualità metodologica di questa revisione? Alta qualità (++) X

2.2 I risultati di questa revisione sono direttamente applicabili ai pazienti cui si riferiscono queste Linee Guida?

Sì X No

2.3 Eventuali note di commento Nessuna

## GIUDIZIO PONDERATO

A: Qualità dell'evidenza

1. Quanto affidabili sono gli studi?

**Trial RC di discreto livello qualitativo e solo in parte metodologicamente comparabili; metanalisi di elevato livello qualitativo**

**Livello evidenza 1+**

2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? **Sì. I risultati sono coerenti col quesito alla base degli studi**

3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? **Sì. Gli studi includono popolazioni target, interventi, comparatori e risultati simili a quelli della domanda chiave in esame**

4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? **Sì. Il mancato completamento dell'arruolamento del campione previsto nei 4 trial (WAKE-UP, EXTEND, THAWS, ECASS-4) potrebbe porre qualche dubbio sulla generalizzabilità dei risultati, peraltro minimizzato dalla metanalisi**

B: Dall' evidenza alla raccomandazione

5. Bilanciare benefici e danni:

**Pazienti con ictus ischemico al risveglio, identificato con RM DW e PW o con pTC, traggono vantaggio dalla trombolisi endovenosa (mRS 0-1 a 3 mesi: OR aggiustato 1.49; IC95% 1.10 - 2.03; p = 0.01; mRS 0-2: OR 1.39; IC95% 1.05 - 1.80; p = 0.02; analisi ordinale della mRS: OR 1.38; IC95% 1.05 - 1.80; p = 0.019), malgrado una maggiore incidenza di trasformazione emorragica sintomatica (3% vs <1% nel gruppo placebo o trattamento standard: OR aggiustato 5.58; IC95% 1.22 - 25.50; p = 0.024) e tassi più elevati di mortalità (6% vs 3% nel gruppo placebo o trattamento standard: OR aggiustato 2.06; IC95% 1.03 - 4.09; p = 0.040). Peraltro i tassi di trasformazione emorragica sintomatica e di mortalità sono comparabili a quelli osservati nei pazienti trattati entro 4.5 ore note dall'esordio dei sintomi.**

Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?

**Vedi sopra**

6. Impatto sui pazienti Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? **Sì. I benefici in termini di recupero funzionale sopravanzano il peso degli effetti dannosi**

7. Fattibilità

**Al momento non è prevedibile una facile applicabilità generalizzata a breve termine, per cui per questi pazienti va valutata l'eventualità di una centralizzazione primaria da parte del sistema dell'emergenza, ovvero, in caso di autopresentazione in struttura periferica, l'immediato trasporto secondario da questa a struttura dotata di diagnostica avanzata**

8. Raccomandazione

**Forte a favore**

**In pazienti adulti con ictus ischemico acuto al risveglio o ad esordio non noto, la trombolisi con r-TPA e.v. è raccomandata qualora la RM DW sia positiva e la FLAIR negativa e il trattamento sia possibile entro 4.5 ore dal riconoscimento dei sintomi o dal risveglio, o qualora la RM DWI/PWI o la TCP evidenzino tessuto ischemico in penombra salvabile e il trattamento sia possibile fra le 4.5 e le 9 ore dal teorico esordio dei sintomi.**

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione: **metanalisi con livello di evidenza buono ed**

## **importanza clinica assolutamente rilevante**

### 9. Raccomandazioni per la ricerca

Nessuna

---

#### **Raccomandazione 6a**

CHECKLIST per Revisioni Sistematiche e Metanalisi

IDENTIFICATIVO DELLO STUDIO: **Campbell BCV et al. Extending thrombolysis to 4.5-9 h and wake-up stroke using perfusion imaging: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. Lancet 2019;394:139-147.**

ARGOMENTO LINEA GUIDA: Trombolisi i.v.

QUESITO CLINICO:

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

#### Sezione 1: Validità Interna

- |   |                         |
|---|-------------------------|
| 1.1 Lo studio affronta un quesito clinico ben definito?   | Sì X No                 |
| 1.2 Gli studi sono stati selezionati ed i dati estratti da almeno due ricercatori?                                  | Sì X No                 |
| 1.3 È stata effettuata una ricerca bibliografica esaustiva?   | Sì X No                 |
| 1.4 Gli autori indicano con chiarezza se o in quale modalità la ricerca è stata limitata per tipo di pubblicazione? | Sì No Non applicabile X |
| 1.5 Gli studi inclusi e quelli esclusi erano nella lista?   | Sì No Non applicabile X |
| 1.6 Vengono fornite le caratteristiche degli studi inclusi?   | Sì X No                 |
| 1.7 È stata valutata e documentata la qualità scientifica degli studi inclusi?                                      | Sì X No                 |
| 1.8 La qualità scientifica degli studi inclusi è stata valutata in modo appropriato?                                | Sì X No                 |
| 1.9 Sono stati usati metodi appropriati per combinare fra loro i risultati dei singoli studi?                       | Sì X No                 |
| 1.10 La probabilità di bias di pubblicazione è stata valutata?  | Sì No Non applicabile X |
| 1.11 È stato dichiarato il conflitto di interessi?  | Sì X No                 |

#### Sezione 2: Valutazione complessiva



- 2.1 Qual' è la valutazione complessiva della qualità metodologica di questa revisione? Alta qualità (++) X
- 2.2 I risultati di questa revisione sono direttamente applicabili ai pazienti cui si riferiscono queste Linee Guida?  
Sì X No
- 2.3 Eventuali note di commento Nessuna

#### GIUDIZIO PONDERATO

A: Qualità dell'evidenza

1. Quanto affidabili sono gli studi?

**Trial RC di discreto livello qualitativo e solo in parte metodologicamente comparabili; metanalisi di elevato livello qualitativo**

**Livello evidenza 1+**

2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? **Sì. I risultati sono coerenti col quesito alla base degli studi**

3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? **Sì. Gli studi includono popolazioni target, interventi, comparatori e risultati simili a quelli della domanda chiave in esame**

4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? **Sì. Il mancato completamento dell'arruolamento del campione previsto nel trial ECASS IV pone qualche dubbio sulla generalizzabilità dei risultati, peraltro minimizzato dalla metanalisi**

B: Dall'evidenza alla raccomandazione

5. Bilanciare benefici e danni:

**Pazienti con ictus ischemico tra le 4.5 e le 9 ore dall'esordio dei sintomi e con tessuto cerebrale salvabile, identificato con RM DW e PW o con pTC, traggono vantaggio dalla trombolisi intravenosa (mRS a 3 mesi 0-1 O.R. 1.86, IC 95% 1.15-2.99, p=0.011) malgrado una maggiore incidenza di trasformazione emorragica sintomatica (5% vs <1% nei pazienti placebo; aOR 9.7, IC 95% 1.23-76.55, p=0.031).**

Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?

**Vedi sopra**

6. Impatto sui pazienti Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? **Sì. I benefici in termini di recupero funzionale superano il peso degli effetti dannosi**

## 7. Fattibilità

Al momento non è prevedibile una facile applicabilità generalizzata a breve o a lungo termine, per cui per questi pazienti va valutata l'eventualità di una centralizzazione primaria da parte del sistema dell'emergenza, ovvero, in caso di autopresentazione in struttura periferica, l'immediato trasporto secondario da questa a struttura dotata di diagnostica avanzata

## 8. Raccomandazione

Forte a favore

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

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione:

**Metanalisi con livello di evidenza buono ed importanza clinica assolutamente rilevante**

## 9. Raccomandazioni per la ricerca

Nessuna

---

## Raccomandazione 8

CHECKLIST per Studi caso-controllo

Identificazione dello studio: **Mishra NK, et al., for the SITS and VISTA collaborators. Thrombolysis outcomes in acute ischemic stroke patients with prior stroke and diabetes mellitus. Neurology 2011;77:1866-72.**

ARGOMENTO LINEA GUIDA: trombolisi i.v.

QUESITO CHIAVE:

**In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, la trombolisi con r-TPA e.v. in presenza di storia di pregresso ictus e diabete, confrontata con la trombolisi con r-tPA e.v. in assenza di storia di pregresso ictus ischemico e diabete, peggiora l'esito clinico?**

Sezione 1: validità Interna

SELEZIONE DEI PAZIENTI

1.1 Lo studio valuta una domanda appropriata e chiaramente focalizzata Sì X No

1.2 Casi e controlli provengono da popolazioni confrontabili. Sì X No

1.3 Sono utilizzati gli stessi criteri di esclusione per i casi e per i controlli. Sì X No

1.4 Percentuale di partecipanti in ciascun gruppo (casi e controlli) Casi: 80%  
Controlli:20%

1.5 Si fa un confronto fra partecipanti e non partecipanti per stabilirne similarità e differenze  
Sì No X

1.6 I casi sono chiaramente definiti e differenziati dai controlli. Sì X No

1.7 È asserito in modo chiaro che i controlli sono non-casi. Sì X No

#### VALUTAZIONE

1.8 Sono state adottate misure per impedire che la conoscenza sull' esposizione primaria  
influenzi l'accertamento dei casi. Sì No Non applicabile X

1.9 Lo stato di esposizione è misurato in maniera affidabile e ripetibile? Sì No Non applicabile X

#### CONFONDIMENTO

1.10 I principali fattori di confondimento sono identificati e presi in considerazione nel  
disegno dello studio e in fase di analisi Sì X No

#### ANALISI STATISTICA

1.11 Lo studio fornisce gli intervalli di confidenza Sì X No

#### SEZIONE 2: VALUTAZIONE GLOBALE DELLO STUDIO

2.1. Quanto bene è stato lo studio per quanto riguarda la minimizzazione del rischio di  
bias o di confondimento? Accettabile (+) X

2.2 Tenuto conto di considerazioni cliniche, la tua valutazione della metodologia  
utilizzata, e la potenza statistica dello studio, pensi che ci sia chiara evidenza  
di un'associazione tra l'esposizione e l'esito? Sì X No

2.3 I risultati dello studio sono direttamente applicabili alla popolazione di pazienti  
a cui questa linea-guida si riferisce? Sì X No

2.4 Note. Riassumi le conclusioni degli autori:

**Pazienti con storia di pregresso ictus e diabete sottoposti a trombolisi hanno esiti migliori rispetto a  
quelli di pazienti con storia di pregresso ictus e diabete non sottoposti a trombolisi**

Aggiungi qualunque tuo altro commento sulla valutazione dello studio, dichiara in quale misura lo studio risponde alla tua domanda e menziona qualunque area di incertezza che hai rilevato.

### **Lo studio risponde pienamente alla domanda PICO**

#### GIUDIZIO PONDERATO

A: Qualità dell'evidenza

1. Quanto affidabili sono gli studi? **Studio caso-controllo da database di registri multicentrici**

#### **Livello evidenza 2++**

2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? **Sì. I risultati sono coerenti col quesito alla base dello studio**
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? **Sì. Lo studio include popolazione target, interventi, comparatori e risultati simili a quelli della domanda chiave in esame**
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? **No**

B: Dall'evidenza alla raccomandazione

5. Bilanciare benefici e danni

**Pazienti con storia di pregresso ictus e diabete sottoposti a trombolisi hanno esiti tendenzialmente migliori rispetto a quelli di pazienti con storia di pregresso ictus e diabete non sottoposti a trombolisi (mRS aOR 1.23, IC 95% 0.996-1.52)**

Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? **Incremento non statisticamente significativo di mortalità (survival OR 0.8, IC 95% 0.6-1.1)**

6. Impatto sui pazienti Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? **Sì. Il beneficio della trombolisi si mantiene anche in caso di storia di pregresso ictus e diabete**
7. Fattibilità

L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? **Sì**

### **8. Raccomandazione**

**Debole a favore**

**In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi e storia di pregresso ictus e diabete, la trombolisi con r-TPA e.v. è indicata.**

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione:

**Studio caso-controllo di buon livello qualitativo ed importanza clinica rilevante**

9. Raccomandazioni per la ricerca

**Nessuna**

---

### **Raccomandazione 13**

CHECKLIST per studi randomizzati controllati

IDENTIFICATIVO DELLO STUDIO:

**Anderson CS, et al; ENCHANTED Investigators and Coordinators. Intensive blood pressure reduction with intravenous thrombolysis therapy for acute ischaemic stroke (ENCHANTED): an international, randomised, open-label, blinded-endpoint, phase 3 trial. Lancet. 2019;393:877-888.**

ARGOMENTO LINEA GUIDA: Trombolisi i.v.

QUESITO CLINICO:

**In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, la trombolisi con r-TPA e.v. in presenza di ipertensione arteriosa grave trattata con riduzione più intensiva (PAS130-140 mm Hg), confrontata con la trombolisi con r-TPA e.v. in presenza di ipertensione grave trattata con riduzione standard (PAS <180-185 mm Hg), migliora l'esito clinico?**

Prima Parte: Validità interna

- |   |         |
|---|---------|
| 1.1 Lo studio affronta un problema appropriato e chiaramente identificato                 | Sì X No |
| 1.2 L'assegnazione dei pazienti ai trattamenti è randomizzata                             | Sì X No |
| 1.3 Viene usato un metodo adeguato per nascondere l'assegnazione                          | Sì X No |
| 1.4 I pazienti e i ricercatori sono in cieco rispetto all'assegnazione del trattamento    | Sì No X |
| 1.5 I gruppi di trattamento e controllo sono simili all'inizio dello studio               | Sì X No |
| 1.6 L'unica differenza tra i gruppi è il trattamento oggetto di studio                    | Sì X No |
| 1.7 Tutti gli outcome rilevanti sono misurati in modo standardizzato, valido e affidabile | Sì X No |

1.8 Quale percentuale dei pazienti (o cluster) reclutati in ciascun braccio di trattamento ha abbandonato lo studio prima della fine? %:   1  

1.9 Tutti i pazienti sono analizzati nel gruppo al quale erano stati assegnati al momento della randomizzazione (cosiddetta analisi “per intenzione di trattare”) Sì X No

1.10 Se lo studio è stato condotto in più centri, i risultati sono comparabili per tutti i centri Sì X No

Seconda Parte: Valutazione complessiva dello studio

2.1 Quanto correttamente è stato svolto lo studio per minimizzare i bias? Alta qualità (++)X

2.2 Tenendo presenti considerazioni di carattere clinico, la vostra valutazione della metodologia usata, e la potenza statistica dello studio, siete certi che l’effetto osservato sia dovuto all’intervento oggetto di studio?  
Sì X No

2.3 I risultati di questo studio sono direttamente applicabili ai pazienti per la cui patologia sono scritte queste linee guida? Sì X No

2.4 Eventuali note di commento Nessuna

GIUDIZIO PONDERATO

A: Qualità dell’evidenza

1. Quanto affidabili sono gli studi? **Trial RC di elevato livello qualitativo**

**Livello evidenza 1++**

2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? **Sì**

3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? **Lo studio ha confrontato l’efficacia e la sicurezza della trombolisi con r-TPA e.v. in presenza di ipertensione arteriosa grave trattata con riduzione standard (PAS < 180-185 mm Hg), confrontata con la trombolisi con r-TPA e.v. in presenza di ipertensione grave trattata con riduzione più intensiva (PAS a 130-140 mmHg). I risultati sono stati corretti nelle analisi.**

4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? **No**

B: Dall’evidenza alla raccomandazione

5. Bilanciare benefici e danni

**Lo studio ha riportato una significativa riduzione della frequenza di emorragia cerebrale di qualsiasi**

tipo a favore del trattamento intensivo della pressione arteriosa sistolica rispetto a quello standard (14.8% vs 18.7%; OR 0.75, 95% CI 0.60-0.94); tuttavia, non è emersa alcuna differenza significativa tra i due gruppi di trattamento per quanto riguarda la frequenza di emorragia cerebrale sintomatica secondo diverse definizioni (SITS-MOST: 1.3% vs 2%, OR 0.65, 95% CI 0.33-1.28; NINDS: 6.5% vs 7.5%, OR 0.85, 95% CI 0.61-1.18; ECASS-2: 4.3% vs 5.1%, OR 0.82, 95% CI 0.55-1.23); ECASS-3: 1.9% vs 2.7%, OR 0.72, 95% CI 0.41-1.26); IST-3: 2.2% vs 3.3%, OR 0.66, 95% CI 0.39-1.11). La distribuzione della mRS score a 3 mesi non differiva tra i due gruppi di trattamento (OR 1.01, 95% CI 0.87-1.17, p=0.8702). Nessuna differenza significativa è emersa tra il trattamento intensivo e quello standard per quanto riguarda la frequenza di mRS 2-6 a 3 mesi (46.5% vs 48%, OR 0.94, 95% CI 0.78-1.14), mRS score 3-6 a 3 mesi (33.6% vs 33.5%, OR 1.01, 95% CI 0.83-1.24) e mortalità a 3 mesi (9.5% vs 7.9%, OR 1.18, 95% CI 0.86-1.64).

Quale beneficio avrà l'intervento proposto?

**Il trattamento intensivo della pressione arteriosa sistolica non è più efficace del trattamento standard.**

Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?

**Il trattamento intensivo della pressione arteriosa sistolica non è meno sicuro del trattamento standard.**

6. Impatto sui pazienti Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? **Sì**

Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento? **Sì, ma corrette nelle analisi.**

7. Fattibilità

L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?

**È attuabile nell'intero contesto nazionale.**

**8. Raccomandazione**

**Forte a Favore**

**In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, la trombolisi con r-TPA e.v. è raccomandata in presenza di ipertensione arteriosa grave trattata con riduzione standard una volta raggiunto il range pressorio PAS <185 e/o PAD <110, che dovrà essere mantenuto anche nelle 24 ore successive alla terapia trombolitica.**

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione

**Trial RCT di elevato livello ed importanza clinica assolutamente rilevante**

9. Raccomandazioni per la ricerca

**Nessuna**

---

**Raccomandazione 14**

CHECKLIST per Studi caso-controllo

IDENTIFICATIVO DELLO STUDIO: **Mazyra MV, et al. Safety of IV thrombolysis for ischemic stroke in patients treated with warfarin. Ann Neurol. 2013;74:266-74.**

ARGOMENTO DELLA LINEA GUIDA: trombolisi i.v.

QUESITO CHIAVE:

**In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, la trombolisi con r-tPA e.v. in presenza di concomitante terapia anticoagulante orale con farmaci aVK ed INR  $\leq$  1.7, confrontata con la trombolisi con r-TPA e.v. in assenza di terapia anticoagulante orale, peggiora l'esito clinico?**

SELEZIONE DEI PAZIENTI

- |   |                                |
|---|--------------------------------|
| 1.1 Lo studio valuta una domanda appropriata e chiaramente focalizzata                            | Sì X No                        |
| 1.2 Casi e controlli provengono da popolazioni confrontabili.                                     | Sì X No                        |
| 1.3 Sono utilizzati gli stessi criteri di esclusione per i casi e per i controlli.                | Sì X No                        |
| 1.4 Percentuale di partecipanti in ciascun gruppo (casi e controlli)?                             | Casi: 1.7%<br>Controlli: 97.6% |
| 1.5 Si fa un confronto fra partecipanti e non partecipanti per stabilirne similarità e differenze | Sì X No                        |
| 1.6 I casi sono chiaramente definite e differenziati dai controlli.                               | Sì X No                        |
| 1.7 È asserto in modo chiaro che i controlli sono non-casi.                                       | Sì X No                        |

VALUTAZIONE

- |  |                   |
|--|-------------------|
| 1.8 Sono state adottate misure per impedire che la conoscenza sull'esposizione primaria influenzi l'accertamento dei casi. | Non applicabile X |
|--|-------------------|



1.9 Lo stato di esposizione è misurato in maniera affidabile e ripetibile? Sì X No

#### CONFONDIMENTO

1.10 I principali fattori di confondimento sono identificati e presi in considerazione nel disegno dello studio e in fase di analisi Sì X No

#### ANALISI STATISTICA

1.11 Lo studio fornisce gli intervalli di confidenza Sì X No

#### SEZIONE 2: VALUTAZIONE GLOBALE DELLO STUDIO

2.1. Quanto bene è stato lo studio per quanto riguarda la minimizzazione del rischio di bias o di confondimento? Accettabile (+)

2.2 Tenuto conto di considerazioni cliniche, la tua valutazione della metodologia utilizzata, e la potenza statistico dello studio, pensi che ci sia chiara evidenza di un'associazione tra l'esposizione e l'esito? Sì X No

2.3 I risultati dello studio sono direttamente applicabili alla popolazione di pazienti a cui questa linea-guida si riferisce? Sì X No

2.4 Note.

**La terapia anticoagulante con INR  $\leq 1.7$  al momento della trombolisi con r-PA e.v. non incrementava il rischio di emorragia cerebrale sintomatica o di morte e non aveva alcun impatto negativo sull'indipendenza funzionale.**

#### GIUDIZIO PONDERATO

A: Qualità dell'evidenza

1. Quanto affidabili sono gli studi? **Studio caso-controllo basato su un grande registro multicentrico internazionale.**

**Livello evidenza 2++**

2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? Sì

3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? **Sì. Lo studio ha confrontato pazienti in terapia con warfarin e INR  $\leq 1.7$  al momento della trombolisi e.v. con pazienti non in terapia anticoagulante orale. I risultati sono stati corretti nelle analisi.**

4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? No

B: Dall'evidenza alla raccomandazione

5. Bilanciare benefici e danni: **la terapia anticoagulante con INR  $\leq 1.7$  non incrementava il rischio di emorragia cerebrale sintomatica (aOR]: 1.23, 95% CI:0.72-2.11 secondo la definizione SITS-MOST e aOR: 1.26, 95% CI: 0.82-1.70 secondo la definizione ECASS II) o di morte (aOR: 1.05, 95% CI:0.83-1.35) e non aveva alcun impatto negativo sull'indipendenza funzionale (aOR:1.01, 95% CI: 0.81-1.24).**

Quale beneficio avrà l'intervento proposto?

**Definire eleggibili alla trombolisi con r-tPA e.v. di pazienti definiti come non candidabili secondo RCP del farmaco.**

Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?

Nessuno. **Il rischio di emorragia cerebrale sintomatica non aumenta**

6. Impatto sui pazienti Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? **Sì**

Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento? **Sì ma corrette nelle analisi.**

7. Fattibilità

L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? **È attuabile nell'intero contesto nazionale.**

**8. Raccomandazione**

**Debole a Favore**

**In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi ed in terapia anticoagulante orale con farmaci aVK ed INR  $\leq 1.7$ , la trombolisi con r-TPA e.v. è indicata**

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione

**Studio caso-controllo di buon livello qualitativo ed importanza clinica rilevante**

9. Raccomandazioni per la ricerca

**Nessuna**

---

**Raccomandazione 16**

CHECKLIST per Revisioni Sistematiche e Metanalisi

IDENTIFICATIVO DELLO STUDIO: **Giannandrea D, et al. Intravenous thrombolysis in stroke after**

**dabigatran reversal with idarucizumab: case series and systematic review. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2019;90:619-623.**

ARGOMENTO LINEA GUIDA: Trombolisi i.v.

QUESITO CLINICO:

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

Sezione 1: Validità Interna

- |   |                         |
|---|-------------------------|
| 1.1 Lo studio affronta un quesito clinico ben definito?   | Sì X No                 |
| 1.2 Gli studi sono stati selezionati ed i dati estratti da almeno due ricercatori?                                  | Sì No Non applicabile X |
| 1.3 È stata effettuata una ricerca bibliografica esaustiva?   | Sì X No                 |
| 1.4 Gli autori indicano con chiarezza se o in quale modalità la ricerca è stata limitata per tipo di pubblicazione? | Sì X No                 |
| 1.5 Gli studi inclusi e quelli esclusi erano nella lista?   | Sì No X                 |
| 1.6 Vengono fornite date le caratteristiche degli studi inclusi?  | Sì No X                 |
| 1.7 È stata valutata e documentata la qualità scientifica degli studi inclusi?                                      | Sì No X                 |
| 1.8 La qualità scientifica degli studi inclusi è stata valutata in modo appropriato?                                | Sì X No                 |
| 1.9 Sono stati usati metodi appropriati per combinare fra loro i risultati dei singoli studi?                       | Sì X No                 |
| 1.10 La probabilità di bias di pubblicazione è stata valutata?  | Sì No X                 |
| 1.11 È stato dichiarato il conflitto di interessi?  | Sì X No                 |

Sezione 2: Valutazione complessiva

- |  |                 |
|--|-----------------|
| 2.1 Qual' è la valutazione complessiva della qualità metodologica di questa revisione?                               | Accettabile (+) |
| 2.2 I risultati di questa revisione sono direttamente applicabili ai pazienti cui si riferiscono queste Linee Guida? | Sì X No         |
| 2.3 Eventuali note di commento   | Nessuna         |

GIUDIZIO PONDERATO

A: Qualità dell'evidenza

1. Quanto affidabili sono gli studi? **Revisione sistematica di case reports**

**Livello evidenza 3**

2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? **Sì**

3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? **La revisione sistematica ha riportato le caratteristiche e le misure di outcome dei casi individuati di ictus ischemico trattati con trombolisi con r-TPA e.v. dopo reversal di dabigatran con idarucizumab. I risultati sono stati corretti.**

4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? **No**

B: Dall'evidenza alla raccomandazione

5. Bilanciare benefici e danni:

**All'ingresso, 7 pazienti avevano un deficit lieve (NIHSS <5), 34 un deficit moderato (NIHSS 5-15), 6 un deficit moderato/grave (NIHSS 16-20) e 7 un deficit grave (NIHSS >20). Complessivamente, 45 pazienti hanno tratto beneficio dal trattamento, mentre 4 sono deceduti. La trasformazione emorragica era asintomatica in un paziente e sintomatica in 3 pazienti, di cui 2 sono deceduti.**

Quale beneficio avrà l'intervento proposto?

**Definire eleggibili alla trombolisi con r-tPA e.v. pazienti non candidabili secondo RCP del farmaco.**

Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?

**Nessuni. Il rischio di emorragia cerebrale sintomatica non era aumentato.**

6. Impatto sui pazienti Rispetto al controllo, l'intervento È accettabile per pazienti e familiari? **Sì**

Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento? **Sì ma corrette nelle analisi.**

7. Fattibilità

L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? **È attuabile nell'intero contesto nazionale.**

**8. Raccomandazione**

**Debole a Favore**

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

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione

### **Revisione sistematica di buona qualità ed importanza clinica rilevante**

9. Raccomandazioni per la ricerca

**Nessuna**

---

### **Raccomandazione 17**

CHECKLIST per Revisioni Sistematiche e Metanalisi

IDENTIFICATIVO DELLO STUDIO: **Sun C, et al. Effect of antiplatelet pretreatment on safety and efficacy outcomes in acute ischemic stroke patients after intravenous thrombolysis: a systematic review and meta-analysis. Expert Rev Neurother. 2019;19:349-358.**

ARGOMENTO LINEA GUIDA: Trombolisi i.v.

QUESITO CLINICO:

**In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, la trombolisi con r-TPA e.v. in presenza di concomitante antiaggregante, confrontata con la trombolisi con r-TPA e.v. in assenza di concomitante terapia antiaggregante, peggiora l'esito clinico?**

Sezione 1: Validità Interna

- |   |         |
|---|---------|
| 1.1 Lo studio affronta un quesito clinico ben definito?   | Sì X No |
| 1.2 Gli studi sono stati selezionati ed i dati estratti da almeno due ricercatori?                                  | Sì X No |
| 1.3 È stata effettuata una ricerca bibliografica esaustiva?   | Sì X No |
| 1.4 Gli autori indicano con chiarezza se o in quale modalità la ricerca è stata limitata per tipo di pubblicazione? | Sì X No |
| 1.5 Gli studi inclusi e quelli esclusi erano nella lista?   | Sì No X |
| 1.6 Vengono fornite date le caratteristiche degli studi inclusi?  | Sì X No |
| 1.7 È stata valutata e documentata la qualità scientifica degli studi inclusi?                                      | Sì X No |
| 1.8 La qualità scientifica degli studi inclusi è stata valutata in modo appropriato?                                | Sì X No |
| 1.9 Sono stati usati metodi appropriati per combinare fra loro i risultati dei singoli studi?                       | Sì X No |

1.10 La probabilità di bias di pubblicazione è stata valutata? Sì X No

1.11 È stato dichiarato il conflitto di interessi? Sì X No

## Sezione 2: Valutazione complessiva

2.1 Qual è la valutazione complessiva della qualità metodologica di questa revisione? Alta qualità (++)

2.2 I risultati di questa revisione sono direttamente applicabili ai pazienti cui si riferiscono queste Linee Guida? Sì X No

2.3 Eventuali note di commento Nessuna

## GIUDIZIO PONDERATO

### A: Qualità dell'evidenza

1. Quanto affidabili sono gli studi? **Revisione sistematica e metanalisi di studi caso-controllo**

**Livello evidenza 2++**

2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? **Sì**

3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? **La meta-analisi ha confrontato pazienti in terapia con antiaggregante al momento della trombolisi e.v. con pazienti non in terapia antiaggregante. I risultati sono stati corretti nelle analisi.**

4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? **No**

### B: Dall'evidenza alla raccomandazione

5. Bilanciare benefici e danni:

**Il pre-trattamento con antiaggregante non era associato a maggior rischio di emorragia cerebrale sintomatica (OR: 1.06, 95% CI: 0.98-1.15) e mortalità (OR: 1.00, 95% CI: 0.93-1.08) e non influenzava negativamente l'outcome favorevole (mRS 0-2) a 3 mesi (OR: 1.08, 95% CI: 0.98-1.18) dopo aggiustamento per i potenziali fattori di confondimento.**

Quale beneficio avrà l'intervento proposto?

**Mantenere eleggibili alla trombolisi con r-tPA e.v. pazienti candidabili secondo RCP del farmaco.**

Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?

**Il rischio di emorragia cerebrale sintomatica non era aumentato.**

6. Impatto sui pazienti Rispetto al controllo, l'intervento È accettabile per pazienti e familiari? **Sì**

Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento? **Sì ma corrette nelle analisi.**

7. Fattibilità

L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? **È attuabile nell'intero contesto nazionale.**

**8. Raccomandazione**

**Forte a Favore**

**In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, la trombolisi con r-TPA e.v. è raccomandata in presenza di concomitante terapia antiaggregant.**

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione

**Revisione sistematica di buon livello qualitativo ed importanza clinica molto rilevante**

9. Raccomandazioni per la ricerca

**Nessuna**

---

**Raccomandazione 23**

CHECKLIST per Revisioni Sistematiche e Metanalisi

IDENTIFICATIVO DELLO STUDIO **Lin J, et al. Safety and Efficacy of Thrombolysis in Cervical Artery Dissection-Related Ischemic Stroke: A Meta-Analysis of Observational Studies. Cerebrovasc Dis. 2016;42(3-4):272-9.**

ARGOMENTO LINEA GUIDA: Trombolisi i.v.

QUESITO CLINICO:

**In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, la trombolisi con r-TPA e.v. in presenza di concomitante dissecazione nota o sospetta dei vasi epiaortici, confrontata con la trombolisi con r-TPA e.v. in assenza di concomitante dissecazione nota o sospetta dei vasi epiaortici, peggiora l'esito clinico?**

## Sezione 1: Validità Interna

- 1.1 Lo studio affronta un quesito clinico ben definito? Sì X No
- 1.2 Gli studi sono stati selezionati ed i dati estratti da almeno due ricercatori? Sì X No
- 1.3 È stata effettuata una ricerca bibliografica esaustiva? Sì X No
- 1.4 Gli autori indicano con chiarezza se o in quale modalità la ricerca è stata limitata per tipo di pubblicazione?  
Sì X No
- 1.5 Gli studi inclusi e quelli esclusi erano nella lista? Sì No X
- 1.6 Vengono fornite date le caratteristiche degli studi inclusi? Sì X No
- 1.7 È stata valutata e documentata la qualità scientifica degli studi inclusi? Sì No X
- 1.8 La qualità scientifica degli studi inclusi è stata valutata in modo appropriato? Sì No Non applicabile X
- 1.9 Sono stati usati metodi appropriati per combinare fra loro i risultati dei singoli studi? Sì X No
- 1.10 La probabilità di bias di pubblicazione è stata valutata? Sì X No
- 1.11 È stato dichiarato il conflitto di interessi? Sì No X

## Sezione 2: Valutazione complessiva

- 2.1 Qual è la valutazione complessiva della qualità metodologica di questa revisione? Accettabile (+)
- 2.2 I risultati di questa revisione sono direttamente applicabili ai pazienti cui si riferiscono queste Linee Guida?  
Sì X No
- 2.3 Eventuali note di commento Nessuna

## GIUDIZIO PONDERATO

1. Quanto affidabili sono gli studi? **Revisione sistematica e metanalisi di studi osservazionali su pazienti con ictus da dissecazione arteriosa sottoposti a trombolisi i.v.**

Livello di evidenza **2++**

2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? **Sì**

3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? **La revisione sistematica e meta-analisi ha confrontato pazienti trattati con trombolisi con r-TPA e.v. con dissecazione nota o sospetta dei vasi epiaortici con pazienti non trattati con trombolisi con r-TPA e.v. I risultati sono stati corretti nelle**



**analisi.**

4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? **No**

B: Dall'evidenza alla raccomandazione

5. Bilanciare benefici e danni:

**I tassi di emorragia cerebrale sintomatica (0 vs 0.5%; OR: 0.615, 95% CI: 0.020-18.461; p=1.000) e mortalità (3.3% vs 0.5%; OR: 6.361, 95% CI: 0.735-55.038; p=0.132) non erano differenti tra pazienti trattati con trombolisi e.v. e quelli non trattati.**

Quale beneficio avrà l'intervento proposto? Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.

**Mantenere eleggibili alla trombolisi con r-tPA e.v. pazienti candidabili secondo RCP del farmaco.**

Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?

**Il rischio di emorragia cerebrale era aumentato.**

6. Impatto sui pazienti Rispetto al controllo, l'intervento È accettabile per pazienti e familiari? **Sì**

Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento? **Sì ma corrette nelle analisi.**

7. Fattibilità

L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? **È attuabile nell'intero contesto nazionale.**

**8. Raccomandazione**

**Debole a Favore**

**In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi la trombolisi con r-TPA e.v. è indicata in presenza di dissecazione nota o sospetta dei vasi epiaortici.**

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione

**Revisione sistematica di buona qualità ed importanza clinica molto rilevante**

9. Raccomandazioni per la ricerca

**Nessuna**

---

## Raccomandazione 24

CHECKLIST per Revisioni Sistematiche e Metanalisi

IDENTIFICATIVO DELLO STUDIO: **Tsivgoulis G, et al. Safety of intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in specific conditions. Expert Opin Drug Saf. 2015;14:845-64.**

ARGOMENTO LINEA GUIDA: Trombolisi i.v.

QUESITO CLINICO:

**In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, la trombolisi con r-TPA e.v. in presenza di concomitante dissecazione nota o sospetta dell'arco aortico, confrontata con la trombolisi con r-tPA e.v. in assenza di dissecazione dell'arco aortico peggiora l'esito clinico?**

Sezione 1: Validità Interna

- |   |         |
|---|---------|
| 1.1 Lo studio affronta un quesito clinico ben definito?   | Sì No X |
| 1.2 Gli studi sono stati selezionati ed i dati estratti da almeno due ricercatori? Sì No Non applicabile X          |         |
| 1.3 È stata effettuata una ricerca bibliografica esaustiva?   | Sì X No |
| 1.4 Gli autori indicano con chiarezza se o in quale modalità la ricerca è stata limitata per tipo di pubblicazione? | Sì No X |
| 1.5 Gli studi inclusi e quelli esclusi erano nella lista?   | Sì No X |
| 1.6 Vengono fornite date le caratteristiche degli studi inclusi?  | Sì No X |
| 1.7 È stata valutata e documentata la qualità scientifica degli studi inclusi?                                      | Sì No X |
| 1.8 La qualità scientifica degli studi inclusi è stata valutata in modo appropriato?                                | Sì No X |
| 1.9 Sono stati usati metodi appropriati per combinare fra loro i risultati dei singoli studi?                       | Sì No X |
| 1.10 La probabilità di bias di pubblicazione è stata valutata?  | Sì No X |
| 1.11 È stato dichiarato il conflitto di interessi?  | Sì X No |

Sezione 1: Valutazione complessiva

- |  |         |
|--|---------|
| 2.1 Qual' è la valutazione complessiva della qualità metodologica di questa revisione? Bassa qualità (-)             |         |
| 2.2 I risultati di questa revisione sono direttamente applicabili ai pazienti cui si riferiscono queste Linee Guida? | Sì X No |
| 2.3 Eventuali note di commento   |         |

**Pochi casi inclusi di dissecazione aortica inclusi nella revisione sistematica**

## GIUDIZIO PONDERATO

A: Qualità dell'evidenza

1. Quanto affidabili sono gli studi? **Revisione sistematica di case reports**

**Livello evidenza 3**

2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? **Sì**

3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? **La revisione ha confrontato pazienti con dissecazione nota o sospetta dei vasi epiaortici con pazienti senza dissecazione dei vasi epiaortici. I risultati sono stati corretti nelle analisi.**

4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? **No**

B: Dall'evidenza alla raccomandazione

5. Bilanciare benefici e danni:

**Due casi si sono complicati con rottura aortica che ha portato a morte per tamponamento cardiaco in 13 dei soggetti con dissecazione dell'arco aortico che sono stati inavvertitamente trattati con trombolisi con r-TPA e.v.**

Quale beneficio avrà l'intervento proposto?

**Escludere dal trattamento con trombolisi con r-TPA e.v. di pazienti con dissecazione aortica ad altro rischio di complicanze**

Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?

**Eliminare il rischio di morte correlato alla trombolisi in caso di dissecazione aortica**

6. Impatto sui pazienti Rispetto al controllo, l'intervento È accettabile per pazienti e familiari? **Sì**

Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento? **Sì ma corrette nelle analisi.**

7. Fattibilità

L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? **È attuabile nell'intero contesto nazionale.**

**8. Raccomandazione**

**Forte Contro**

**In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi la trombolisi con r-TPA e.v. non è raccomandata in presenza di concomitante dissecazione nota o sospetta dell'arco aortico.**

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione

**Rvisione di dati di letteratura molto scarsi ma importanza clinica estremamente rilevante**

9. Raccomandazioni per la ricerca

**Nessuna**

---

### **Raccomandazione 25**

CHECKLIST per Revisioni Sistematiche e Metanalisi

IDENTIFICATIVO DELLO STUDIO: **Xiaoqiang Li, et al. Efficacy and safety of desmoteplase in acute ischemic stroke patients A systematic review and meta-analysis. Medicine 2017;96:18(e6667).**

ARGOMENTO LINEA GUIDA: trombolisi i.v.

QUESITO CLINICO:

**In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, la trombolisi con desmoteplase confrontata con placebo, migliora l'esito clinico?**

Sezione 1: Validità Interna

- |   |                         |
|---|-------------------------|
| 1.1 Lo studio affronta un quesito clinico ben definito?   | Sì X No                 |
| 1.2 Gli studi sono stati selezionati ed i dati estratti da almeno due ricercatori?                                  | Sì No Non applicabile X |
| 1.3 È stata effettuata una ricerca bibliografica esaustiva?   | Sì X No                 |
| 1.4 Gli autori indicano con chiarezza se o in quale modalità la ricerca è stata limitata per tipo di pubblicazione? | Sì X No                 |
| 1.5 Gli studi inclusi e quelli esclusi erano nella lista?   | Sì No X                 |
| 1.6 Vengono fornite date le caratteristiche degli studi inclusi?  | Sì X No                 |
| 1.7 È stata valutata e documentata la qualità scientifica degli studi inclusi?                                      | Sì X No                 |
| 1.8 La qualità scientifica degli studi inclusi è stata valutata in modo appropriato?                                | Sì X No                 |
| 1.9 Sono stati usati metodi appropriati per combinare fra loro i risultati dei singoli studi?                       | Sì X No                 |
| 1.10 La probabilità di bias di pubblicazione è stata valutata?  | Sì X No                 |

1.11 È stato dichiarato il conflitto di interessi? Sì X No

## Sezione 2: Valutazione complessiva

2.1 Qual è la valutazione complessiva della qualità metodologica di questa revisione? Elevata qualità (++)

2.2 I risultati di questa revisione sono direttamente applicabili ai pazienti cui si riferiscono queste Linee Guida?

Sì X No

2.3 Eventuali note di commento

Nessuna

## GIUDIZIO PONDERATO

### A: Qualità dell'evidenza

1. Quanto affidabili sono gli studi? **Metanalisi di elevata qualità**

#### **Livello evidenza 1+**

2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? **Sì**

3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? **Sì. La metanalisi ha incluso tutti i trial con desmoteplase che rispondono nel loro impianto alla PICO.**

4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? **No**

### B: Dall'evidenza alla raccomandazione

5. Bilanciare benefici e danni:

**Tutti i trial convergono nell'evidenziare una non efficacia di desmoteplase, senza eterogeneità di rilievo**

Quale beneficio avrà l'intervento proposto?

**Evitare l'utilizzo di un intervento controindicato**

Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?

**Il rischio emorragico è aumentato.**

6. Impatto sui pazienti Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? **Sì**

Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento? **Sì**

7. Fattibilità

L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?

**L'intervento è controindicato**

**8. Raccomandazione**

**Forte Contro**

**In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, la trombolisi con desmoteplase non è raccomandata.**

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione:

**Metanalisi di ottima qualità e importanza clinica molto rilevante**

9. Raccomandazioni per la ricerca

**Nessuna**

---

## **TRATTAMENTO ENDOVASCOLARE**

### **Raccomandazione 30a**

CHECKLIST per Revisioni Sistematiche e Metanalisi

IDENTIFICATIVO DELLO STUDIO: **Turc G, et al. European Stroke Organisation (ESO) - European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) expedited recommendation on intravenous thrombolysis before mechanical thrombectomy in patients with acute ischaemic stroke. ESJ 2022 e J Neurointerv Surg. 2022 Feb 3:neurintsurg-2021-018589.**

ARGOMENTO LINEA GUIDA: Trattamento endovascolare

QUESITO CLINICO:

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

Sezione 1: Validità Interna

- |   |         |
|---|---------|
| 1.1 Lo studio affronta un quesito clinico ben definito?   | Sì X No |
| 1.2 Gli studi sono stati selezionati ed i dati estratti da almeno due ricercatori?                                  | Sì X No |
| 1.3 È stata effettuata una ricerca bibliografica esaustiva?   | Sì X No |
| 1.4 Gli autori indicano con chiarezza se o in quale modalità la ricerca è stata limitata per tipo di pubblicazione? | Sì X No |

- 1.5 Gli studi inclusi e quelli esclusi erano nella lista? Sì X No
- 1.6 Vengono fornite date le caratteristiche degli studi inclusi? Sì X No
- 1.7 È stata valutata e documentata la qualità scientifica degli studi inclusi? Sì X No
- 1.8 La qualità scientifica degli studi inclusi è stata valutata in modo appropriato? Sì X No
- 1.9 Sono stati usati metodi appropriati per combinare fra loro i risultati dei singoli studi? Sì X No
- 1.10 La probabilità di bias di pubblicazione è stata valutata? Sì X No
- 1.11 È stato dichiarato il conflitto di interessi? Sì X No

#### Sezione 1: Valutazione complessiva

- 2.1 Qual è la valutazione complessiva della qualità metodologica di questa revisione? Alta qualità (++) X
- 2.2 I risultati di questa revisione sono direttamente applicabili ai pazienti cui si riferiscono queste Linee Guida?  
Sì X No
- 2.3 Eventuali note di commento Nessuna

#### GIUDIZIO PONDERATO

##### A: Qualità dell'evidenza

1. Quanto affidabili sono gli studi? **Metanalisi di elevata qualità**

##### **Livello evidenza 1++**

2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? **Sì. le conclusioni sono coerenti con i dati riportati**

3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? **Sì. La metanalisi ha incluso tutti i trial con di confronto fra trombectomia bridging e trombectomia diretta**

4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? **No**

##### B: Dall'evidenza alla raccomandazione

5. Bilanciare benefici e danni:

##### **Le conclusioni della metanalisi sono bilanciate**

Quale beneficio avrà l'intervento proposto?

**I pazienti con ictus ischemico da grosso vaso chiuso, giunti entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi in un centro di 2° livello dotato di neurointerventistica ed elegibili per entrambi i trattamenti, si gioveranno**

**del trattamento combinato trombolisi più trombectomia meccanica. Entrambi i trattamenti devono essere eseguiti il più rapidamente possibile e uno non deve ritardare l'altro.**

Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?

**Potenziale aumento del rischio emorragico, ma non di quello di emorragia sintomatica**

6. Impatto sui pazienti Rispetto al controllo, l'intervento È accettabile per pazienti e familiari? **Sì**

Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento? **Sì**

7. Fattibilità

L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? **Il trattamento endovascolare di ictus ischemico da occlusione di grosso vaso è effettuabile in centri dotati di neuroradiologia interventistica con alti volumi di attività**

**8. Raccomandazione**

**Forte a favore**

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

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione:

**Metanalisi di ottima qualità e importanza clinica assolutamente rilevante**

9. Raccomandazioni per la ricerca

**Nessuna**

---

## **Raccomandazione 32**

CHECKLIST per Revisioni Sistematiche e Metanalisi su dati di pazienti individuali (IPD)

IDENTIFICATIVO DELLO STUDIO: **Goyal M, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. Lancet 2016;387:1723-31.**

ARGOMENTO LINEA GUIDA: Trattamento endovascolare

QUESITO CLINICO:



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

Lo studio è una Revisione Sistemática o una Metanalisi IPD? **IPD**

1. Lo studio è rilevante per il quesito clinico? **Sì**

2. La meta analisi IPD fa parte di una revisione sistemática?

- |  |         |
|--|---------|
| a. Esiste un chiaro quesito clinico e sono esplicitati i criteri di elegibilità?                       | Sì X No |
| b. È stata effettuata una ricerca esaustiva per identificare tutti i possibili RCT (pubblicati e non)? | Sì X No |
| c. Vi è un approccio coerente per la raccolta dei dati?  | Sì X No |
| d. Vi è una valutazione della qualità e del rischio di bias degli studi inclusi?                       | Sì No X |
| e. Tutti i metodi sono pre-specificati in un protocollo?   | Sì X No |
| f. Il protocollo è registrato o comunque disponibile?  | Sì X No |

3. Sono stati identificati tutti gli studi elegibili?

- |   |         |
|---|---------|
| g. Sono stati identificati tutti gli studi pubblicati in extenso?           | Sì X No |
| h. Sono stati identificati gli studi pubblicati nella letteratura "grigia"? | Sì No X |
| i. Sono stati identificati gli studi non pubblicati?                        | Sì X No |

4. Sono stati ottenuti gli IPD per la maggior parte degli studi?

- |  |         |
|--|---------|
| j. Gli IPD sono stati ottenuti per una percentuale ampia dei trial elegibili?  | Sì X No |
| k. È stata prodotta una valutazione del potenziale impatto dei trial mancanti? | Sì No   |

Non applicabile X

- |   |       |
|---|-------|
| l. Sono state riportate le ragioni del mancato ottenimento degli IPD? | Sì No |
|---|-------|

Non applicabile X

5. È stata controllata l'integrità degli IPD?

- |  |         |
|--|---------|
| m. I dati sono stati controllati per elementi mancanti, inconsistenti, non validi o fuori dai limiti prespecificati? | Sì X No |
|--|---------|

- n. Ci sono discrepanze con il report dei trial (se disponibile) Sì No X
- o. È stata fatta richiesta di chiarimenti e -se possibile- risolto il dubbio? Sì No
- Non applicabile X

6. Le analisi sono state prespecificate in dettaglio?

- p. I metodi di analisi sono stati descritti nel protocollo o nel piano di analisi? Sì X No
- q. Sono stati inclusi gli outcomes ed i metodi per analizzare l'effetto degli interventi, la quantificazione e giustificazione dell'eterogeneità e la valutazione del rischio di bias? Sì X No

7. È stato valutato il rischio di bias degli studi inclusi?

- r. Sono stati valutati la randomizzazione, le procedure di cecità della stessa e la cecità delle altre procedure? Sì No X
- s. Sono stati controllati i dati IPD per assicurarsi che tutti i (o la maggior parte dei) pazienti randomizzati è stata inclusa? Sì X No
- t. Sono stati inclusi tutti gli outcome rilevanti? Sì X No
- u. È stata controllata la qualità dei dati per gli outcome "tempo all'evento"? Sì X No

8. I metodi di analisi sono appropriati?

- v. I metodi per valutare l'effetto complessivo degli interventi sono appropriati? Sì X No
- w. I ricercatori hanno usato una stratificazione o comunque hanno tenuto conto del cluster dei partecipanti all'interno dei trial, usando un approccio a una o due fasi per la meta analisi? Sì X No
- x. La scelta di una analisi a una o due fasi è stata specificata in anticipo, e/o sono stati forniti i risultati di entrambi gli approcci? Sì X No
- y. I metodi per stabilire se gli effetti degli interventi variavano in base alle caratteristiche dei trial sono appropriati? Sì X No
- z. I ricercatori hanno paragonato gli effetti tra sottogruppi di trial, o hanno usato una meta regressione per verificare se gli effetti dell'intervento variavano in relazione alle caratteristiche dei trial? Sì X No

- aa. I metodi per valutare se gli effetti dell'intervento variavano in base alle caratteristiche dei partecipanti sono appropriati? Sì X No
- bb. I ricercatori hanno valutato una interazione separatamente per ciascun trial e combinato i risultati in una meta analisi a due livelli con effetto fisso o casuale? Sì No X
- cc. I ricercatori hanno separato l'interazione a livello di pazienti individuali dall'interazione a livello di trial? Sì No X
- dd. Se non c'è evidenza di un effetto diverso a causa delle caratteristiche dei trial o dei pazienti, il risultato complessivo è stato adeguatamente enfatizzato? Sì X No
- ee. Le analisi esplorative sono state indicate come tali? Sì No Non applicabile X
9. Il report dei risultati è in linea con il PRISMA -IPD? Sì X No

#### GIUDIZIO PONDERATO

A: Qualità dell'evidenza

1. Quanto affidabili sono gli studi? **Metanalisi su IPD di elevata qualità**

**Livello evidenza 1++**

2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? **Sì, le conclusioni sono coerenti con i dati riportati**

3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? **Sì. Gli studi e la relativa metanalisi hanno confrontato l'efficacia e sicurezza della trombectomia meccanica associata alla trombolisi endovenosa rispetto al solo trattamento standard nei pazienti con ictus da occlusione di grossa arteria.**

4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? **No**

B: Dall'evidenza alla raccomandazione

5. Bilanciare benefici e danni:

**Tutti i trial e la metanalisi convergono nell'evidenziare efficacia e sicurezza del trattamento combinato di trombolisi intravenosa e trombectomia meccanica in pazienti con ictus ischemico da occlusione di grosso vaso**

Quale beneficio avrà l'intervento proposto?

**Incrementare il tasso di ricanalizzazione di occlusioni di grossi vasi intracranici**

Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?

**Nessuno**

6. Impatto sui pazienti Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? **Sì**

Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento? **Sì**

7. Fattibilità

L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? **Il**

**trattamento endovascolare di ictus ischemico da occlusione di grosso vaso è effettuabile in centri dotati di neuroradiologia interventistica con alti volumi di attività**

**8. Raccomandazione**

**Forte a favore**

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

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione:

**Metanalisi di IPD di elevata qualità e importanza clinica estremamente rilevante**

9. Raccomandazioni per la ricerca

**Nessuna**

---

**Raccomandazione 35**

CHECKLIST per Revisioni Sistematiche e Metanalisi

IDENTIFICATIVO DELLO STUDIO

**Saver JL, et al. HERMES Collaborators. Time to Treatment With Endovascular Thrombectomy and Outcomes From Ischemic Stroke: A Meta-analysis. JAMA 2016;316:1279-88.**

ARGOMENTO LINEA GUIDA: Trattamento endovascolare QUESITO CLINICO:

**In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria di circolo anteriore candidabili sia alla trombolisi e.v. che all'intervento endovascolare, l'attesa della risposta alla trombolisi e.v. prima di iniziare l'intervento endovascolare rispetto alla non attesa di tale risposta, migliora l'esito clinico?**

Sezione 1: Validità Interna

- |   |         |
|---|---------|
| 1.1 Lo studio affronta un quesito clinico ben definito?   | Sì X No |
| 1.2 Gli studi sono stati selezionati ed i dati estratti da almeno due ricercatori?                                  | Sì X No |
| 1.3 È stata effettuata una ricerca bibliografica esaustiva? 3   | Sì X No |
| 1.4 Gli autori indicano con chiarezza se o in quale modalità la ricerca è stata limitata per tipo di pubblicazione? | Sì X No |
| 1.5 Gli studi inclusi e quelli esclusi erano nella lista?   | Sì No X |
| 1.6 Vengono fornite le caratteristiche degli studi inclusi? 6   | Sì X No |
| 1.7 È stata valutata e documentata la qualità scientifica degli studi inclusi?                                      | Sì X No |
| 1.8 La qualità scientifica degli studi inclusi è stata valutata in modo appropriato?                                | Sì X No |
| 1.9 Sono stati usati metodi appropriati per combinare fra loro i risultati dei singoli studi?                       | Sì X No |
| 1.10 La probabilità di bias di pubblicazione è stata valutata?  | Sì X No |
| 1.11 È stato dichiarato il conflitto di interessi?  | Sì X No |

Sezione 2: Valutazione complessiva

- |  |                   |
|--|-------------------|
| 2.1 Qual è la valutazione complessiva della qualità metodologica di questa revisione?                                | Accettabile (+) X |
| 2.2 I risultati di questa revisione sono direttamente applicabili ai pazienti cui si riferiscono queste Linee Guida? | Sì X No           |
| 2.3 Eventuali note di commento   | Nessuna           |

GIUDIZIO PONDERATO

A: Qualità dell'evidenza

1. Quanto affidabili sono gli studi? **Metanalisi su IPD di elevata qualità**

**Livello evidenza 1++**

2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? **Sì, le conclusioni sono coerenti con i dati riportati**

3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? **Sì gli studi e la relativa metanalisi hanno confrontato l'efficacia della trombectomia meccanica relativamente al tempo di trattamento. L'indipendenza funzionale a 90 giorni con il trattamento endovascolare si riduce significativamente al crescere del tempo tra esordio dei sintomi e inizio del trattamento: cOR a 3 ore 2.79 IC95%, 1.96 - 3.98), absolute risk difference (ARD) per più bassi score di disabilità, 39.2%; cOR a 6 ore, 1.98 IC95%, 1.30 - 3.00), ARD, 30.2%; cOR a 8 ore, 1.57 IC95% 0.86 - 2.88), ARD, 15.7%.**

4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? **No**

B: Dall'evidenza alla raccomandazione

5. Bilanciare benefici e danni:

**Tutti i trial e la metanalisi convergono nell'evidenziare che l'efficacia del trattamento endovascolare, combinato o meno con trombolisi intravenosa, è tanto più evidente quanto più precocemente il trattamento vien effettuato**

Quale beneficio avrà l'intervento proposto?

**Ridurre l'intervallo fra esordio sintomi ed intervento endovascolare così da incrementarne efficacia**

Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?

**Nessuno**

6. Impatto sui pazienti Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? **Sì**

Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento? **Sì**

7. Fattibilità

L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? **Il trattamento endovascolare di ictus ischemico da occlusione di grosso vaso è effettuabile in centri dotati di neuroradiologia interventistica con alti volumi di attività**

**8. Raccomandazione**

**Forte a favore**

**In pazienti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria di circolo anteriore candidabili sia alla trombolisi e.v. che all'intervento endovascolare, è raccomandato attivare immediatamente la sala**

**angiografica subito dopo la documentazione neuroradiologica dell'occlusione arteriosa. L'intervento endovascolare non deve ritardare l'inizio della trombolisi e.v. e la trombolisi e.v. non deve ritardare l'intervento endovascolare**

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione:

**Metanalisi su IPD di elevata qualità ed importanza clinica molto rilevante**

9. Raccomandazioni per la ricerca

**Nessuna**

---

### **Raccomandazione 36**

CHECKLIST per Revisioni Sistematiche e Metanalisi

**IDENTIFICATIVO DELLO STUDIO: Menon BK, et al. Efficacy of endovascular thrombectomy in patients with M2 segment middle cerebral artery occlusions: meta-analysis of data from the HERMES Collaboration. Neurointerv Surg 2019;11:1065-1069.**

ARGOMENTO LINEA GUIDA:      Trattamento endovascolare      QUESITO CLINICO:

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

Sezione 1: Validità Interna

- |   |         |
|---|---------|
| 1.1 Lo studio affronta un quesito clinico ben definito?   | Sì X No |
| 1.2 Gli studi sono stati selezionati ed i dati estratti da almeno due ricercatori?                                  | Sì X No |
| 1.3 È stata effettuata una ricerca bibliografica esaustiva?   | Sì X No |
| 1.4 Gli autori indicano con chiarezza se o in quale modalità la ricerca è stata limitata per tipo di pubblicazione? | Sì X No |
| 1.5 Gli studi inclusi e quelli esclusi erano nella lista?   | Sì No X |
| 1.6 Vengono fornite le caratteristiche degli studi inclusi?   | Sì X No |
| 1.7 È stata valutata e documentata la qualità scientifica degli studi inclusi?                                      | Sì No X |

1.8 La qualità scientifica degli studi inclusi è stata valutata in modo appropriato? SI NO NON APPLICABILE  
X

1.9 Sono stati usati metodi appropriati per combinare fra loro i risultati dei singoli studi? Sì X No

1.10 La probabilità di bias di pubblicazione è stata valutata? 10 Sì X No

1.11 È stato dichiarato il conflitto di interessi? Sì X No

## Sezione 2: Valutazione complessiva

2.1 Qual è la valutazione complessiva della qualità metodologica di questa revisione? Bassa qualità (-) X (per il basso numero di pazienti incluso, n=130)

2.2 I risultati di questa revisione sono direttamente applicabili ai pazienti cui si riferiscono queste Linee Guida?  
Sì X No

2.3 Eventuali note di commento Nessuno

## GIUDIZIO PONDERATO

### A: Qualità dell'evidenza

1. Quanto affidabili sono gli studi? **Metanalisi su IPD di bassa qualità per lo scarso numero di pazienti analizzati (N=130)**

### Livello evidenza 1-

2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? **Sì, le conclusioni sono coerenti con i dati riportati**

3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? **Sì la metanalisi sulle occlusioni di M2 ha analizzato i 130 pazienti con occlusione di M2 (M2 prossimale n=116, M2 distale n=14); divisione anteriore n=72, divisione posteriore n=58; M2 dominante n=73, co-dominante n=50, non dominante n=7). Il punteggio mRS 0-2 a 90 giorni è stato raggiunto dal 58.2% dei pazienti trattati con trombectomia e dal 39.7% dei controlli (aOR 2.39, IC 95% 1.08 -5.28, p=0.03), con un trend a favore del gruppo trombectomia anche per gli altri outcomes: mRS 0-1 37.3% vs 20.6%, aOR 2.71 IC 95% 0.83- 8.83 p=0.10; NIHSS 0-2 a 24h 26.9% vs 8.2% aOR 3.82 IC 95% 1.22-11.95, p=0.02; sICH 0% vs 7.9% p=0.03). I maggiori vantaggi della trombectomia si sono verificati nel gruppo "M2 prossimale" (n=116,**



adjusted OR 2.68, 95% CI 1.13 to 6.37) e in quello “M2 dominante” (n=73, adjusted OR 4.08, 95% CI 1.08 to 15.48). Nessuna emorragia sintomatica (sICH) si è verificata nei pazienti trattati con trombectomia, rispetto a 5 (7.9%) nel gruppo di controllo.

4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? **No**

B: Dall'evidenza alla raccomandazione

5. Bilanciare benefici e danni:

**La metanalisi evidenzia efficacia e sicurezza del trattamento endovascolare delle occlusioni di M2**

Quale beneficio avrà l'intervento proposto?

**Il trattamento endovascolare delle occlusioni di M2 comporta migliori outcome clinici per questi pazienti specialmente in caso di M2 principali o dominanti**

Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?

**Nel mondo reale potrebbe comportare un aumento di rischi procedurali nel trattamento di occlusioni più distali come M2. Ma l'esecuzione del trattamento in centri di secondo livello (vedi sotto) consente un contenimento del rischio**

6. Impatto sui pazienti Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? **Sì**

Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento? **Sì**

7. Fattibilità

L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? **Il trattamento endovascolare di ictus ischemico da occlusione di grosso vaso è effettuabile in centri dotati di neuroradiologia interventistica con alti volumi di attività**

**8. Raccomandazione**

**Debole a favore**

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

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione:

### **Metanalisi su IPD di bassa qualità ed importanza clinica rilevante**

9. Raccomandazioni per la ricerca

Nessuna

---

#### **Raccomandazione 38**

CHECKLIST per studi randomizzati controllati

IDENTIFICATIVO DELLO STUDIO A: **Nogueira RG, DC, et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. N Engl J Med 2018;378:11-21.**

ARGOMENTO LINEA GUIDA: Trattamento endovascolare

QUESITO CLINICO

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

Prima Parte: Validità interna

- |  |                 |
|--|-----------------|
| 1.1 Lo studio affronta un problema appropriato e chiaramente identificato  | Sì X No         |
| 1.2 L' assegnazione dei pazienti ai trattamenti è randomizzata   | Sì X No         |
| 1.3 Viene usato un metodo adeguato per nascondere la assegnazione  | Sì X No         |
| 1.4 I pazienti e i ricercatori sono in cieco rispetto alla assegnazione del trattamento  | Sì No X (PROBE) |
| 1.5 I gruppi di trattamento e controllo sono simili all' inizio dello studio   | Sì X No         |
| 1.6 L' unica differenza tra i gruppi è il trattamento oggetto di studio  | Sì X No         |
| 1.7 Tutti gli outcome rilevanti sono misurati in modo standardizzato, valido e affidabile  | Sì X No         |
| 1.8 La percentuale dei pazienti (o cluster) reclutati in ciascun braccio di trattamento che ha abbandonato lo studio prima della fine è riportata (ed è bassa) | Sì X No         |
| 1.9 Tutti i pazienti sono analizzati nel gruppo al quale erano stati assegnati al momento della randomizzazione (analisi "per intenzione di trattare")         | Sì X No         |
| 1.10 Se lo studio è stato condotto in più centri, i risultati sono comparabili per tutti i centri  | Sì X No         |

Seconda Parte: Valutazione complessiva dello studio

- 2.1 Quanto correttamente è stato svolto lo studio per minimizzare i bias? Accettabile (+)
- 2.2 Tenendo presenti considerazioni di carattere clinico, la vostra valutazione della metodologia usata, e la potenza statistica dello studio, siete certi che l'effetto osservato sia dovuto all'intervento oggetto di studio?  
Sì X No
- 2.3 I risultati di questo studio sono direttamente applicabili ai pazienti per la cui patologia sono scritte queste linee guida? Sì X No
- 2.4 Nota: Nessuna

**IDENTIFICATIVO DELLO STUDIO B: Albers GW, et al. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. N Engl J Med 2018;378:708-18.**

Prima Parte: Validità interna

- 1.1 Lo studio affronta un problema appropriato e chiaramente identificato a Sì X No
- 1.2 L'assegnazione dei pazienti ai trattamenti è randomizzata Sì X No
- 1.3 Viene usato un metodo adeguato per nascondere la assegnazione Sì X No
- 1.4 I pazienti e i ricercatori sono in cieco rispetto alla assegnazione del trattamento Sì No X (PROBE)
- 1.5 I gruppi di trattamento e controllo sono simili all'inizio dello studio Sì X No
- 1.6 L'unica differenza tra i gruppi è il trattamento oggetto di studio Sì X No
- 1.7 Tutti gli outcome rilevanti sono misurati in modo standardizzato, valido e affidabile Sì X No
- 1.8 La percentuale dei pazienti (o cluster) reclutati in ciascun braccio di trattamento che ha abbandonato lo studio prima della fine è riportata (ed è bassa) Sì X No
- 1.9 Tutti i pazienti sono analizzati nel gruppo al quale erano stati assegnati al momento della randomizzazione (analisi "per intenzione di trattare") Sì X No
- 1.10 Se lo studio è stato condotto in più centri, i risultati sono comparabili per tutti i centri Sì X No

Seconda Parte: Valutazione complessiva dello studio

- 2.1 Quanto correttamente è stato svolto lo studio per minimizzare i bias? Accettabile (+) X
- 2.2 Tenendo presenti considerazioni di carattere clinico, la vostra valutazione della metodologia usata, e la

potenza statistica dello studio, siete certi che l'effetto osservato sia dovuto all'intervento oggetto di studio?

Sì X No

2.3 I risultati di questo studio sono direttamente applicabili ai pazienti per la cui patologia sono scritte queste linee guida?

Sì X No (pur

necessitando che i centri siano in grado di studiare i pazienti con neuroimaging avanzato come proposto)

2.4 Nota:

## GIUDIZIO PONDERATO

A: Qualità dell'evidenza

1. Quanto affidabili sono gli studi? **Dati affidabili ottenuti da trial RC di elevata qualità**

**Livello evidenza 1+**

2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? **Sì, le conclusioni sono coerenti con i dati riportati**

3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? **Sì gli studi hanno confrontato l'efficacia e sicurezza della trombectomia rispetto al solo trattamento standard nei pazienti con ictus da occlusione di grossa arteria nella finestra 6-16h e 6-24h dall'ultima volta visti in benessere dimostrando una efficace della trombectomia meccanica nel ridurre la disabilità a 90 giorni.**

**Il DAWN ha ottenuto il raggiungimento dell'endpoint primario con punteggio medio alla scala di Rankin "utility-weighted" a 3 mesi di 5.5 nel gruppo trombectomia e 3.4 nel gruppo controllo (differenza aggiustata [analisi Bayesiana], 2.0 punti; intervallo credibile 95%, 1.1 - 3.0; probabilità posteriore di superiorità, >0.999).**

**Il DEFUSE-3 ha dimostrato come la trombectomia sia risultata associata ad esito favorevole nella distribuzione nella mRS a 90 giorni (OR 2.77; IC95% 1.63-4.70, P<0.001) all'analisi ordinale; inoltre il 45% dei pazienti del gruppo endovascolare ha raggiunto una mRS 0-2 contro il 17% dei pazienti del gruppo standard (OR 2.77; IC95% 1.60-4.48, P<0.001).**

4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? **No**

B: Dall'evidenza alla raccomandazione

5. Bilanciare benefici e danni:

**I due trial evidenziano efficacia e sicurezza del trattamento endovascolare effettuato entro 16-24 ore dall'ultima volta in cui il paziente è stato visto/sentito in buona salute**

Quale beneficio avrà l'intervento proposto?

**La raccomandazione proposta comporta un importante impatto dell'aggiunta di candidati alla trombectomia meccanica rispetto al solo trattamento standard anche fuori dalla finestra 0-6h dall'esordio, allargando l'indicazione e di conseguenza la centralizzazione dei pazienti anche per ictus non databili, al risveglio o fino a 16-24h dall'ultima volta visti/sentiti in buona salute**

Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?

**Nessuno per il paziente. Possibili ricadute negative la necessità di riorganizzazione le reti stroke e gli inevitabili aumenti dei trasporti secondari, rischio di overtriage nei centri Hub**

6. Impatto sui pazienti Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? **Sì**

Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento? **Sì**

7. Fattibilità

L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? **Il trattamento endovascolare di ictus ischemico da occlusione di grosso vaso entro 16-24 ore dall'ultima volta in cui il paziente è stato visto/sentito in buona salute è effettuabile in centri dotati di neuroradiologia interventistica con alti volumi di attività e di diagnostica neuroradiologica di secondo livello (TCP e/ RM DW/PW)**

**8. Raccomandazione**

**Forte a favore**

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

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione:

## **Trial RC di elevata qualità ed importanza clinica estremamente rilevante**

9. Raccomandazioni per la ricerca

Nessuna

---

### **Raccomandazione 39**

CHECKLIST per Revisioni Sistematiche e Metanalisi

IDENTIFICATIVO DELLO STUDIO: **Goyal M, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. Lancet 2016;387:1723-31.**

ARGOMENTO LINEA GUIDA: Trattamento endovascolare

QUESITO CLINICO

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

Lo studio è una Revisione Sistematica o una Metanalisi IPD? **IPD**

1. Lo studio è rilevante per il quesito clinico? **Sì**

1.1 La meta analisi IPD fa parte di una revisione sistematica?

- |  |         |
|--|---------|
| a. Esiste un chiaro quesito clinico e sono esplicitati i criteri di elegibilità?                       | Sì X No |
| b. È stata effettuata una ricerca esaustiva per identificare tutti i possibili RCT (pubblicati e non)? | Sì X No |
| c. Vi è un approccio coerente per la raccolta dei dati?  | Sì X No |
| d. Vi è una valutazione della qualità e del rischio di bias degli studi inclusi?                       | Sì No X |
| e. Tutti i metodi sono pre-specificati in un protocollo?   | Sì X No |
| f. Il protocollo è registrato o comunque disponibile?  | Sì X No |

1.2 Sono stati identificati tutti gli studi elegibili?

- |   |         |
|---|---------|
| a. Sono stati identificati tutti gli studi pubblicati in estenso?           | Sì X No |
| b. Sono stati identificati gli studi pubblicati nella letteratura "grigia"? | Sì No X |

- c. Sono stati identificati gli studi non pubblicati? Sì X No
- 1.3 Sono stati ottenuti gli IPD per la maggior parte degli studi?
- a. Gli IPD sono stati ottenuti per una percentuale ampia dei trial eligibili? Sì X No
- b. È stata prodotta una valutazione del potenziale impatto dei trial mancanti? Sì No  
Non applicabileX
- c. Sono state riportate le ragioni del mancato ottenimento degli IPD? Sì No  
Non applicabileX
- 1.4 È stata controllata l'integrità degli IPD?
- a. I dati sono stati controllati per elementi mancanti, inconsistenti, non validi o fuori dai limiti prespecificati? Sì X No
- b. Ci sono discrepanze con il report dei trial (se disponibile) Sì NoX
- c. È stata fatta richiesta di chiarimenti e -se possibile- risolto il dubbio? Sì No  
Non applicabile X
- 1.5 Le analisi sono state prespecificate in dettaglio?
- a. I metodi di analisi sono stati descritti nel protocollo o nel piano di analisi? Sì X No
- b. Sono stati inclusi gli outcomes ed i metodi per analizzare l'effetto degli interventi, la quantificazione e giustificazione dell'eterogeneità e la valutazione del rischio di bias?  
Sì X No
- 1.6 È stato valutato il rischio di bias degli studi inclusi?
- a. Sono stati valutati la randomizzazione, le procedure di cecità della stessa e la cecità delle altre procedure? Sì No X
- b. Sono stati controllati i dati IPD per assicurarsi che tutti i (o la maggior parte dei) pazienti randomizzati è stata inclusa? Sì X No
- c. Sono stati inclusi tutti gli outcome rilevanti? Sì X No
- d. È stata controllata la qualità dei dati per gli outcome "tempo all'evento"? Sì X No
- 1.7 I metodi di analisi sono appropriati?
- a. I metodi per valutare l'effetto complessivo degli interventi sono appropriati? Sì X No

- b. I ricercatori hanno usato una stratificazione o comunque hanno tenuto conto del cluster dei partecipanti all' interno dei trial, usando un approccio a una o due fasi per la meta analisi?  
Sì X No
- c. La scelta di una analisi a una o due fasi è stata specificata in anticipo, e/o sono stati forniti i risultati di entrambi gli approcci?  
Sì X No
- d. I metodi per stabilire se gli effetti degli interventi variavano in base alle caratteristiche dei trial sono appropriati?  
Sì X No
- e. I ricercatori hanno paragonato gli effetti tra sottogruppi di trial, o hanno usato una meta regressione per verificare se gli effetti dell'intervento variavano in relazione alle caratteristiche dei trial?  
Sì X No
- f. I metodi per valutare se gli effetti dell'intervento variavano in base alle caratteristiche dei partecipanti sono appropriati?  
Sì X No
- g. I ricercatori hanno valutato una interazione separatamente per ciascun trial e combinato i risultati in una meta analisi a due livelli con effetto fisso o casuale?  
Sì No X
- h. I ricercatori hanno separato l'interazione a livello di pazienti individuali dall' interazione a livello di trial?  
Sì No X
- i. Se non c'è evidenza di un effetto diverso a causa delle caratteristiche dei trial o dei pazienti, il risultato complessivo è stato adeguatamente enfatizzato?  
Sì X No
- j. Le analisi esplorative sono state indicate come tali?  
Sì No  
Non applicabile X

1.8 Il report dei risultati è in linea con il PRISMA -IPD? Sì X No

## GIUDIZIO PONDERATO

A: Qualità dell'evidenza

1. Quanto affidabili sono gli studi? **Metanalisi su IPD di elevata qualità**

**Livello evidenza 1++**

2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? **Sì, le conclusioni sono coerenti con i dati riportati**



3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? **Sì. Gli studi e la relativa metanalisi hanno evidenziato efficacia e sicurezza**

4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? **No**

B: Dall'evidenza alla raccomandazione

5. Bilanciare benefici e danni:

**La metanalisi evidenzia efficacia e sicurezza della trombectomia meccanica associata o meno alla trombolisi endovenosa rispetto al solo trattamento standard nei pazienti con ictus da occlusione di grossa arteria e grave deficit neurologico, senza limite superiore di gravità definito alla scala NIHSS**

Quale beneficio avrà l'intervento proposto?

**Assicurare l'opportunità di beneficiare della trombectomia meccanica anche a pazienti con grave deficit neurologico**

Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?

**Nessuno**

6. Impatto sui pazienti Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? **Sì**

Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento? **Sì**

7. Fattibilità

L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? **Il trattamento endovascolare di ictus ischemico da occlusione di grosso vaso è effettuabile in centri dotati di neuroradiologia interventistica con alti volumi di attività**

**8. Raccomandazione**

**Forte a favore**

**In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria, in caso di trattamento endovascolare non è raccomandato porre un limite superiore di gravità clinica secondo la scala NIHSS.**

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione:

**Metanalisi su IPD di elevata qualità ed importanza clinica molto rilevante**

9. Raccomandazioni per la ricerca

**Nessuna**

## Raccomandazione 42

CHECKLIST per Revisioni Sistematiche e Metanalisi

IDENTIFICATIVO DELLO STUDIO: **Wilson MP et al. Management of tandem occlusions in acute ischemic stroke - intracranial versus extracranial first and extracranial stenting versus angioplasty alone: a systematic review and meta-analysis. J NeuroIntervent Surg 10:721-728.**

ARGOMENTO LINEA GUIDA: Trattamento endovascolare

QUESITO CLINICO

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

### Sezione 1: Validità Interna

- |   |         |
|---|---------|
| 1.1 Lo studio affronta un quesito clinico ben definito?   | Sì X No |
| 1.2 Gli studi sono stati selezionati ed i dati estratti da almeno due ricercatori?                                  | Sì No X |
| 1.3 È stata effettuata una ricerca bibliografica esaustiva?   | Sì X No |
| 1.4 Gli autori indicano con chiarezza se o in quale modalità la ricerca è stata limitata per tipo di pubblicazione? | Sì X No |
| 1.5 Gli studi inclusi e quelli esclusi erano nella lista?   | Sì No X |
| 1.6 Vengono fornite date le caratteristiche degli studi inclusi?  | Sì X No |
| 1.7 È stata valutata e documentata la qualità scientifica degli studi inclusi?                                      | Sì No X |
| 1.8 La qualità scientifica degli studi inclusi è stata valutata in modo appropriato?                                | Sì X No |
| 1.9 Sono stati usati metodi appropriati per combinare fra loro i risultati dei singoli studi?                       | Sì X No |
| 1.10 La probabilità di bias di pubblicazione è stata valutata?  | Sì X No |
| 1.11 È stato dichiarato il conflitto di interessi?  | Sì No X |

### Sezione 2: Valutazione complessiva

- |  |                   |
|--|-------------------|
| 2.1 Qual è la valutazione complessiva della qualità metodologica di questa revisione?                                | Accettabile (+) X |
| 2.2 I risultati di questa revisione sono direttamente applicabili ai pazienti cui si riferiscono queste Linee Guida? |                   |

2.3 Eventuali note di commento

Nessuno

## GIUDIZIO PONDERATO

A: Qualità dell'evidenza

1. Quanto affidabili sono gli studi? **Revisione sistematica e metanalisi di dati affidabili**

**Livello evidenza 2++**

2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? **Sì, le conclusioni sono coerenti con i dati riportati**

3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? **Sì, gli studi analizzati e la relativa metanalisi hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza del trattamento endovascolare associato al miglior trattamento medico, inclusa la trombolisi endovenosa, quando indicata, in pazienti adulti con ictus ischemico acuto da lesione tandem del circolo anteriore entro 6 ore dall'esordio dei sintomi.**

4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? **No**

B: Dall'evidenza alla raccomandazione

5. Bilanciare benefici e danni:

**Quasi la metà di tutti i pazienti con occlusione tandem, analizzati nella metanalisi, hanno avuto buoni risultati neurologici e pertanto il trattamento endovascolare deve essere considerato la terapia standard nei pazienti eleggibili, in associazione al migliore trattamento medico**

Quale beneficio avrà l'intervento proposto?

**Estendere il trattamento endovascolare a pazienti con occlusione tandem, condizione di norma gravata da cattivo esito clinico**

Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?

**Nessuno. La trombectomia meccanica nelle occlusioni tandem ha anche dimostrato un buon profilo di sicurezza.**

6. Impatto sui pazienti Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? **Sì**

Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento? **Sì**

7. Fattibilità

L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? **Il trattamento endovascolare di ictus ischemico da occlusione di grosso vaso è effettuabile in centri dotati di neuroradiologia interventistica con alti volumi di attività**

#### **8. Raccomandazione**

**Debole a favore**

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

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione:

**Revisione sistematica e metanalisi di discreta qualità e importanza clinica molto rilevante**

9. Raccomandazioni per la ricerca

**Nessuna**

---

#### **Raccomandazione 43**

CHECKLIST per Revisioni Sistematiche e Metanalisi

**IDENTIFICATIVO DELLO STUDIO: Liu M et al. Safety of Recanalization Therapy in Patients with Acute Ischemic Stroke Under Anticoagulation: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2018;27:2296-2305**

ARGOMENTO LINEA GUIDA: Trattamento endovascolare

QUESITO CLINICO:

**In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria, il trattamento endovascolare in presenza di terapia anticoagulante orale con farmaci aVK e con INR >1.7, confrontato con il trattamento endovascolare in assenza di terapia anticoagulante peggiora l'esito clinico?**

Sezione 1: Validità Interna

- 1.1 Lo studio affronta un quesito clinico ben definito? Sì X No
- 1.2 Gli studi sono stati selezionati ed i dati estratti da almeno due ricercatori? Sì X No
- 1.3 È stata effettuata una ricerca bibliografica esaustiva? Sì X No
- 1.4 Gli autori indicano con chiarezza se o in quale modalità la ricerca è stata limitata per tipo di pubblicazione? Sì X No
- 1.5 Gli studi inclusi e quelli esclusi erano nella lista? Sì No X
- 1.6 Vengono fornite date le caratteristiche degli studi inclusi? Sì X No
- 1.7 È stata valutata e documentata la qualità scientifica degli studi inclusi? Sì X No
- 1.8 La qualità scientifica degli studi inclusi è stata valutata in modo appropriato? Sì X No
- 1.9 Sono stati usati metodi appropriati per combinare fra loro i risultati dei singoli studi? Sì X No
- 1.10 La probabilità di bias di pubblicazione è stata valutata? Sì X No
- 1.11 È stato dichiarato il conflitto di interessi? Sì X No

#### Sezione 1: Valutazione complessiva

- 2.1 Qual è la valutazione complessiva della qualità metodologica di questa revisione? Alta qualità (++) X
- 2.2 I risultati di questa revisione sono direttamente applicabili ai pazienti cui si riferiscono queste Linee Guida? Sì X No
- 2.3 Eventuali note di commento Nessuno

#### GIUDIZIO PONDERATO

##### A: Qualità dell'evidenza

1. Quanto affidabili sono gli studi? **Revisione sistematica e metanalisi di dati affidabili**

##### **Livello evidenza 2++**

2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? **SI, le conclusioni sono coerenti con i dati riportati**
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? **Si, gli studi analizzati e la relativa metanalisi hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza del trattamento endovascolare in pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria in presenza di terapia anticoagulante orale con farmaci aVK e con INR >1.7**

4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? **No**

B: Dall'evidenza alla raccomandazione

5. Bilanciare benefici e danni:

**Il presente studio ha dimostrato che i pazienti in terapia anticoagulante ed INR>1.7, possono giovare del trattamento endovascolare con un buon tasso di sicurezza e con un buon outcome clinico, moderatamente inferiore rispetto al resto della popolazione.**

Quale beneficio avrà l'intervento proposto?

**Assicurare un trattamento di rivascolarizzazione a pazienti che sono esclusi dalla terapia trombolitica**

Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?

**Nessuno. I dati mostrano che la trombectomia meccanica non è associata ad un incremento della quota di emorragia cerebrale sintomatica.**

6. Impatto sui pazienti Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? **Sì**

Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento? **Sì**

7. Fattibilità

L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? **Il trattamento endovascolare di ictus ischemico da occlusione di grosso vaso è effettuabile in centri dotati di neuroradiologia interventistica con alti volumi di attività**

**8. Raccomandazione**

**Debole a favore**

**In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria in presenza di terapia anticoagulante orale con farmaci aVK e con INR >1.7, è indicato il trattamento endovascolare.**

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione:

**Revisione sistematica e metanalisi di discreta qualità e importanza clinica molto rilevante**

9. Raccomandazioni per la ricerca

**Nessuna**

---

## Raccomandazione 44

CHECKLIST per Revisioni Sistematiche e Metanalisi

### IDENTIFICATIVO DELLO STUDIO

**Liebesskind DS, et al; HERMES Collaborators. eTICI reperfusion: defining success in endovascular stroke therapy. J Neurointerv Surg. 2019;11:433-438.**

ARGOMENTO LINEA GUIDA:          Trattamento endovascolare          QUESITO CLINICO:

**In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria sottoposti a trattamento endovascolare, il raggiungimento di un grado di ricanalizzazione completa (TICI 3) rispetto a un grado TICI 2b o 2c migliora l'esito clinico?**

#### Sezione 1: Validità Interna

- |   |         |
|---|---------|
| 1.1 Lo studio affronta un quesito clinico ben definito?   | Sì X No |
| 1.2 Gli studi sono stati selezionati ed i dati estratti da almeno due ricercatori?                                  | Sì X No |
| 1.3 È stata effettuata una ricerca bibliografica esaustiva?   | Sì X No |
| 1.4 Gli autori indicano con chiarezza se o in quale modalità la ricerca è stata limitata per tipo di pubblicazione? | Sì X No |
| 1.5 Gli studi inclusi e quelli esclusi erano nella lista?   | Sì No X |
| 1.6 Vengono fornite le caratteristiche degli studi inclusi?   | Sì X No |
| 1.7 È stata valutata e documentata la qualità scientifica degli studi inclusi?                                      | Sì X No |
| 1.8 La qualità scientifica degli studi inclusi è stata valutata in modo appropriato?                                | Sì X No |
| 1.9 Sono stati usati metodi appropriati per combinare fra loro i risultati dei singoli studi?                       | Sì X No |
| 1.10 La probabilità di bias di pubblicazione è stata valutata?  | Sì X No |
| 1.11 È stato dichiarato il conflitto di interessi?  | Sì X No |

#### Sezione 2: Valutazione complessiva

- |  |         |
|--|---------|
| 2.1 Qual'è la valutazione complessiva della qualità metodologica di questa revisione? Alta qualità (++) X            |         |
| 2.2 I risultati di questa revisione sono direttamente applicabili ai pazienti cui si riferiscono queste Linee Guida? | Sì X No |
| 2.3 Eventuali note di commento   | Nessuna |

## GIUDIZIO PONDERATO

A: Qualità dell'evidenza

1. Quanto affidabili sono gli studi? **Analisi di sottogruppo di Metanalisi di IPD**

**Livello evidenza 1++**

2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? **SI, le conclusioni sono coerenti con i dati riportati**

3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? **Sì, la metanalisi ha dimostrato l'efficacia clinica di ottenere una ricanalizzazione completa (TICI3). La mRS shift analysis a 90 giorni ha mostrato che l'incremento dei gradi della scala TICI si associava a migliori outcomes, con differenze significative tra TICI 0/1 versus 2a (p=0.028), e tra 2a versus 2b50 (p=0.017), e tra 2b50 versus 2b67 (p=0.014).**

4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? **No**

B: Dall'evidenza alla raccomandazione

5. Bilanciare benefici e danni:

**La raccomandazione proposta comporta un importante modifica di approccio dei neurointerventisti nel tentare sempre se possibile il raggiungimento di una ricanalizzazione completa con TICI 3 anziché accontentarsi di ricanalizzazioni parziali pur di evitare rischi e complicanze procedurali**

Quale beneficio avrà l'intervento proposto?

**Assicurare il più alto tasso di ricanalizzazione al maggior numero possibile di pazienti**

Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?

**Il tentativo di raggiungere sempre un TICI3 nel mondo reale potrebbe comportare un aumento di rischi procedurali**

6. Impatto sui pazienti Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? **Sì**

Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento? **Sì**

7. Fattibilità

L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? **Il trattamento endovascolare di ictus ischemico da occlusione di grosso vaso è effettuabile in centri dotati di neuroradiologia interventistica con alti volumi di attività**



## 8. Raccomandazione

Forte a favore

**In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria sottoposti a trattamento endovascolare è raccomandato cercare di raggiungere il più rapidamente possibile un grado completo di ricanalizzazione (TICI 3), se ottenibile con ragionevole sicurezza**

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione:

**Analisi di sottogruppo di Metanalisi di IPD importanza clinica molto rilevante**

9. Raccomandazioni per la ricerca

Nessuna

---

## Raccomandazione 45

A. CHECKLIST per Revisioni Sistematiche e Metanalisi

### IDENTIFICATIVO DELLO STUDIO

**Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, Dávalos A, Majoie CB, van der Lugt A, de Miquel MA, Donnan GA, Roos YB, Bonafe A, Jahan R, Diener HC, van den Berg LA, Levy EI, Berkhemer OA, Pereira VM, Rempel J, Millán M, Davis SM, Roy D, Thornton J, Román LS, Ribó M, Beumer D, Stouch B, Brown S, Campbell BC, van Oostenbrugge RJ, Saver JL, Hill MD, Jovin TG; HERMES collaborators. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. Lancet. 2016 Apr 23;387(10029):1723-31.**

ARGOMENTO LINEA GUIDA: Trombectomia

QUESITO CLINICO:

**In pazienti adulti con ictus ischemico da occlusione di grossa arteria la trombectomia con stentriever rispetto alla tromboaspirazione diretta aumenta il tasso di ricanalizzazione completa e/o migliora l'esito clinico?**

Sezione 1: Validità Interna

- |  |         |
|--|---------|
| 1.1 Lo studio affronta un quesito clinico ben definito ?                           | SI X NO |
| 1.2 Gli studi sono stati selezionati ed i dati estratti da almeno due ricercatori? | SI X NO |
| 1.3 E' stata effettuata una ricerca bibliografica esaustiva ?                      | SI X NO |

- 1.4 Gli autori indicano con chiarezza se o in quale modalità la ricerca è stata limitata per tipo di pubblicazione? SIX NO
- 1.5 Gli studi inclusi e quelli esclusi erano nella lista? SI NO X  
(ma era chiaro lo scopo della metanalisi sui 5 RCT escludendo Synthesis Exp, IMS3, MrRescue)
- 1.6 Vengono fornite le caratteristiche degli studi inclusi? SI X NO
- 1.7 E' stata valutata e documentata la qualità scientifica degli studi inclusi? SI X NO
- 1.8 La qualità scientifica degli studi inclusi è stata valutata in modo appropriato? SI X NO
- 1.9 Sono stati usati metodi appropriati per combinare fra loro i risultati dei singoli studi? SI X NO
- 1.10 La probabilità di bias di pubblicazione è stata valutata? SI X NO
- 1.11 E' stato dichiarato il conflitto di interessi? SI X NO

(Funding Medtronic e soprattutto i PI dei singoli RCT sono autori della metanalisi)

#### Sezione 1: Valutazione complessiva

- 2.1 Qual' è la valutazione complessiva della qualità metodologica di questa revisione? Alta qualità (++) X
- 2.2 I risultati di questa revisione sono direttamente applicabili ai pazienti cui si riferiscono queste Linee Guida? SI X NO
- 2.3 Eventuali note di commento Nessuna

#### B. CHECKLIST per studi randomizzati controllati

Identificativo dello studio: **Lapergue B, et al. Effect of endovascular contact aspiration vs stent retriever on revascularization in patients with acute ischemic stroke and large vessel occlusion: the ASTER randomized clinical trial. JAMA 2017; 318: 443-452**

ARGOMENTO LINEA GUIDA:      Trattamento endovascolare      QUESITO CLINICO:

**In pazienti adulti con ictus ischemico da occlusione di grossa arteria la trombectomia con stentriever rispetto alla tromboaspirazione diretta aumenta il tasso di ricanalizzazione completa e/o migliora l'esito clinico?**

#### Sezione 1: Validità interna

- |   |                |
|---|----------------|
| 1.1. Lo studio affronta un problema appropriato e chiaramente identificato  | Sì X No        |
| 1.2 L' assegnazione dei pazienti ai trattamenti è randomizzata  | Sì X No        |
| 1.3 Viene usato un metodo adeguato per nascondere la assegnazione   | Sì X No        |
| 1.4 I pazienti e i ricercatori sono in cieco rispetto alla assegnazione del trattamento   | Sì No X(PROBE) |
| 1.5 I gruppi di trattamento e controllo sono simili all' inizio dello studio  | Sì No X        |
| 1.6 L' unica differenza tra i gruppi è il trattamento oggetto di studio   | Sì X No        |
| 1.7 Tutti gli outcome rilevanti sono misurati in modo standardizzato, valido e affidabile   | Sì X No        |
| 1.8 La percentuale dei pazienti (o cluster) reclutati in ciascun braccio di trattamento che ha abbandonato lo studio prima della fine è riportata (ed è bassa)    | Sì X No        |
| 1.9 Tutti i pazienti sono analizzati nel gruppo al quale erano stati assegnati al momento della randomizzazione (cosiddetta analisi "per intenzione di trattare") | Sì X No        |
| 1.10 Se lo studio è stato condotto in più centri, i risultati sono comparabili per tutti i centri   | Sì X No        |

#### Sezione 2: Valutazione complessiva dello studio

- |   |                   |
|---|-------------------|
| 2.1 Quanto correttamente è stato svolto lo studio per minimizzare i bias?   | Accettabile (+) X |
| 2.2 Tenendo presenti considerazioni di carattere clinico, la vostra valutazione della metodologia usata, e la potenza statistica dello studio, siete certi che l'effetto osservato sia dovuto all'intervento oggetto di studio? | Sì X No           |
| 2.3 I risultati di questo studio sono direttamente applicabili ai pazienti per la cui patologia sono scritte queste linee guida?  | Sì X No           |

#### GIUDIZIO PONDERATO dei due lavori

##### A: Qualità dell'evidenza

1. Quanto affidabili sono gli studi? Metanalisi IPD e **Trial RCT con dati affidabili**

##### **Livello evidenza 1++**

**I dati relativi a tutti gli RCT nella finestra 0-6h (e anche in quella 6-24h) hanno previsto l' utilizzo degli stentriever come tecnica endovascolare. L'unico RCT nella finestra 0-6h che non ha raggiunto l'endpoint primario è il THERAPY, unico con utilizzo della tecnica di tromboaspirazione. I dati sono**

**affidabili e ottenuti dai principali RCT sul trattamento endovascolare, confermati dalla Metanalisi su dati di singoli pazienti (Goyal M, Menon BK, van Zwam WH et al. Lancet. 2016 Apr 23;387(10029):1723-31)**

**Gli RCT sulla tromboaspirazione sono limitati agli studi ASTER (di superiorità; Lapergue B, Blanc R, Gory B, et al. JAMA 2017; 318: 443–452.) e COMPASS (non inferiorità), tali da non dimostrare una migliore o uguale efficacia della tromboaspirazione**

2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? **Sì, le conclusioni sono coerenti con i dati riportati**

3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? **Sì.**

4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? **Generalmente trial su aspetti tecnici nascono da convinzioni centro-specifiche e particolari preferenze sull'utilizzo di una tecnica piuttosto che un'altra**

B: Dall'evidenza alla raccomandazione

5. Bilanciare benefici e danni:

**Al momento il trattamento con stentriever è quello che ha garantito nei trial clinici i migliori risultati di efficacia.**

Quale beneficio avrà l'intervento proposto?

**Assicurare il più alto tasso di ricanalizzazione al maggior numero possibile di pazienti**

Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?

**Nessuno per il paziente. In termini di economia sanitaria, maggiori costi dello stentriever rispetto alla tromboaspirazione**

6. Impatto sui pazienti Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? **Sì**

Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento? **Sì**

7. Fattibilità

L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? **Il trattamento endovascolare di ictus ischemico da occlusione di grosso vaso è effettuabile in centri dotati**

di neuroradiologia interventistica con alti volumi di attività. Nel mondo reale l'uso della tromboaspirazione si sta rapidamente diffondendo nonostante le minori evidenze per il più rapido training di apprendimento per il neurointerventista, minori costi e più facile esecuzione rispetto all'uso di stentriever

## 8. Raccomandazione

Forte a favore

**In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria, è raccomandato il trattamento endovascolare con stentriever.**

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione:

**Le evidenze sono largamente a favore dell'utilizzo degli stentriever. L'uso della tromboaspirazione è sproporzionatamente legata a solo 1 studio di non inferiorità**

## 9. Raccomandazioni per la ricerca

Nessuna

---

## Raccomandazione 52

CHECKLIST per Studi caso-controllo

IDENTIFICATIVO DELLO STUDIO: **Zaidi SF, et al. Stroke care: initial data from a county-based bypass protocol for patients with acute stroke. J Neurointerv Surg 2017;9: 631-635.**

ARGOMENTO LINEA GUIDA: Trattamento endovascolare

QUESITO CLINICO:

**In pazienti adulti con sospetto ictus acuto l'uso di scale pre-ospedaliere rispetto al loro non utilizzo incrementa l'identificazione di pazienti con ictus ischemico candidabili al trattamento endovascolare?**

### SELEZIONE DEI PAZIENTI

1.1. Lo studio valuta una domanda appropriata e chiaramente focalizzata Sì X No

1.2. Casi e controlli provengono da popolazioni confrontabili. Sì No X

1.3. Sono utilizzati gli stessi criteri di esclusione per i casi e per i controlli. Sì X No

1.4 Percentuale di partecipanti in ciascun gruppo (casi e controlli) Casi: 109 Controlli: 142

1.5 Si fa un confronto fra partecipanti e non partecipanti per stabilirne similarità e differenze Sì X No

1.6 I casi sono chiaramente definite e differenziati dai controlli Sì X No

1.7 È asserito in modo chiaro che i controlli sono non-casi. Sì X No

#### VALUTAZIONE

1.8 Sono state adottate misure per impedire che la conoscenza sull' esposizione primaria influenzi l'accertamento dei casi. Sì No X

1.9 Lo stato di esposizione è misurato in maniera affidabile e ripetibile? Sì No X

#### CONFONDIMENTO

1.10 I principali fattori di confondimento sono identificati e presi in considerazione nel disegno dello studio e in fase di analisi Sì No X

#### ANALISI STATISTICA

1.11 Lo studio fornisce gli intervalli di confidenza Sì X No

#### SEZIONE 2: VALUTAZIONE GLOBALE DELLO STUDIO

2.1. Quanto bene è stato lo studio per quanto riguarda la minimizzazione del rischio di bias o di confondimento?

Inaccettabile-rifiuta 0 X

2.2 Tenuto conto di considerazioni cliniche, la tua valutazione della metodologia utilizzata, e la potenza statistico dello studio, pensi che ci sia chiara evidenza di un'associazione tra l'esposizione e l'esito?

Sì No X

2.3 I risultati dello studio sono direttamente applicabili alla popolazione di pazienti a cui questa linea-guida si riferisce? Sì No X

2.4 Note. Riassumi le conclusioni degli autori. Aggiungi qualunque tuo altro commento sulla valutazione dello studio, dichiara in quale misura lo studio risponde alla tua domanda e menziona qualunque area di incertezza che hai rilevato.

## GIUDIZIO PONDERATO

A: Qualità dell'evidenza

1. Quanto affidabili sono gli studi? **I dati sono scarsi e relativi a studi caso controllo**

**Livello evidenza 2-**

2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? **Studi discordanti e con utilizzo di scale diverse**

3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? **Poco significativi, molto eterogenei, difficile esternalizzazione della validità per contesti geografici e organizzativi diversi**

4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? **Sì, relativi al fatto che studi di questo tipo nascono da una necessità di riorganizzazione o meno della realtà in cui si svolge lo studio e quest'ultimo ha lo scopo di giustificare una riorganizzazione già in essere o già in pianificazione.**

B: Dall'evidenza alla raccomandazione

5. Bilanciare benefici e danni:

**Al momento è sconsigliato l'uso di scale pre-ospedaliere per la selezione di pazienti candidabili alla trombectomia.**

Quale beneficio avrà l'intervento proposto?

**Non si valuta al momento che l'uso di scale pre-ospedaliere comporti benefici per i pazienti.**

Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?

**L'eventuale uso di scale pre-ospedaliere potrebbe negare la centralizzazione a pazienti candidati se lo score nella scala non fosse corrispondente a un punteggio come da candidato a trombectomia (FALSI NEGATIVI)**

6. Impatto sui pazienti Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? **Sì**

Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento? **Sì**

7. Fattibilità

L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? **Il trattamento endovascolare di ictus ischemico da occlusione di grosso vaso è effettuabile in centri dotati**

**di neuroradiologia interventistica con alti volumi di attività**

**8. Raccomandazione**

**Forte contro**

**In pazienti adulti con sospetto ictus acuto l'utilizzo di scale pre-ospedaliere non è raccomandato per identificare pazienti con ictus ischemico candidabili al trattamento endovascolare.**

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione:

**Studi caso-controllo di basso livello qualitativo ed importanza clinica molto rilevante**

9. Raccomandazioni per la ricerca

**Nessuna**

---

#### **Raccomandazione 54**

CHECKLIST per Revisioni Sistematiche e Metanalisi

Identificativo dello studio:

**El Nawar RE et al. Higher Annual Operator Volume Is Associated with Better Reperfusion Rates in Stroke Patients Treated by Mechanical Thrombectomy. The ETIS Registry. JACC Cardiovasc Interv 2019;12:385-391**

ARGOMENTO LINEA GUIDA: Trattamento endovascolare

QUESITO CLINICO:

**In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria candidati al trattamento endovascolare, l'esecuzione della procedura in centri di 2° livello rispetto a centri di 1° livello, migliora l'esito clinico?**

Sezione 1: Validità Interna

- |   |                         |
|---|-------------------------|
| 1.1 Lo studio affronta un quesito clinico ben definito? 1   | Sì X No                 |
| 1.2 Gli studi sono stati selezionati ed i dati estratti da almeno due ricercatori? 5                                  | Sì No Non applicabile X |
| 1.3 È stata effettuata una ricerca bibliografica esaustiva? 5   | Sì X No                 |
| 1.4 Gli autori indicano con chiarezza se o in quale modalità la ricerca è stata limitata per tipo di pubblicazione? 5 | Sì X No                 |
| 1.5 Gli studi inclusi e quelli esclusi erano nella lista? 5   | Sì No Non applicabile X |



- 1.6 Vengono fornite le caratteristiche degli studi inclusi? 6 Sì X No
- 1.7 È stata valutata e documentata la qualità scientifica degli studi inclusi? Sì X No
- 1.8 La qualità scientifica degli studi inclusi è stata valutata in modo appropriato? Sì X No
- 1.9 Sono stati usati metodi appropriati per combinare fra loro i risultati dei singoli studi? Sì X No
- 1.10 La probabilità di bias di pubblicazione è stata valutata? Sì X No
- 1.11 È stato dichiarato il conflitto di interessi? Sì X No

#### Sezione 1: Valutazione complessiva

- 2.1 Qual' è la valutazione complessiva della qualità metodologica di questa revisione? Accettabile (+) X
- 2.2 I risultati di questa revisione sono direttamente applicabili ai pazienti cui si riferiscono queste Linee Guida?  
Sì X No

#### 2.3 Eventuali note di commento

#### GIUDIZIO PONDERATO

#### A: Qualità dell'evidenza

1. Quanto affidabili sono gli studi? **Dati di registro sufficientemente affidabili**

#### **Livello evidenza 2-**

2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? **Sì. I risultati sono coerenti col quesito alla base degli studi**
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? **Sì. Gli studi includono popolazioni target, interventi, comparatori e risultati simili a quelli della domanda chiave in esame**
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? **No**

#### B: Dall'evidenza alla raccomandazione

5. Bilanciare benefici e danni

**I risultati di rivascolarizzazione dei pazienti sottoposti a trattamento di TM dipendono dal volume di attività per anno. Nello studio è dichiarato un bias di buon risultato legato alla rilevazione dei dati da diversi operatori con diversa esperienza ma tutti di uno stesso gruppo di lavoro con elevato volume. Non è stata trovata alcuna relazione tra il volume di attività e il tasso di complicanze e il miglior risultato**

**angiografico non si è trasferito su un migliore esito clinico. Sono necessari ulteriori studi per confermare questi risultati e analizzare il numero medio di procedure associato al miglior esito clinico.**

Quale beneficio avrà l'intervento proposto?

**Allo stato attuale, sulla base dei volumi di attività previsti dai protocolli e dall'organizzazione delle reti in Italia, appare da scoraggiare la frammentazione dell'attività. I risultati ad oggi indicano una relazione diretta tra risultato e volume di attività del centro.**

Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?

**Vedi sopra**

6. Impatto sui pazienti rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? **Sì**

7. Fattibilità

L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? **Il trattamento endovascolare di ictus ischemico da occlusione di grosso vaso è effettuabile in centri dotati di neuroradiologia interventistica con alti volumi di attività**

**8. Raccomandazione**

**Forte contro**

**In pazienti adulti con ictus acuto da occlusione di grossa arteria candidati al trattamento endovascolare non è raccomandato eseguire la procedura al di fuori di centri di 2° Livello, che debbono garantire una copertura 24/7.**

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione:

**Dati di registro sufficientemente affidabili ed importanza clinica estremamente rilevante**

9. Raccomandazioni per la ricerca

**Nessuna**

---

## **DIAGNOSTICA**

### **Raccomandazione 58**

CHECKLIST per studi randomizzati controllati

Identificativo dello studio: **IST-3 collaborative group. Association between brain imaging signs, early and late outcomes, and response to intravenous alteplase after acute ischaemic stroke in the third International Stroke Trial (IST-3): secondary analysis of a randomised controlled trial. Lancet Neurol. 2015;14: 485-496.**

ARGOMENTO LINE GUIDA: Diagnostica

QUESITO CLINICO:

**In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi clinicamente candidati alla trombolisi con r-tPA, l'uso della TC cerebrale senza m.d.c. per identificare i segni precoci di infarto, confrontato con il non uso dei segni precoci, migliora l'identificazione di pazienti con più elevato rapporto rischio/beneficio della trombolisi?**

Prima Parte: Validità interna

- |   |         |
|---|---------|
| 1.1 Lo studio affronta un problema appropriato e chiaramente identificato   | Sì X No |
| 1.2 L' assegnazione dei pazienti ai trattamenti è randomizzata  | Sì X No |
| 1.3 Viene usato un metodo adeguato per nascondere la assegnazione   | Sì X No |
| 1.4 I pazienti e i ricercatori sono in cieco rispetto alla assegnazione del trattamento   | Sì X No |
| 1.5 I gruppi di trattamento e controllo sono simili all'inizio dello studio   | Sì X No |
| 1.6 L' unica differenza tra i gruppi è il trattamento oggetto di studio   | Sì X No |
| 1.7 Tutti gli outcome rilevanti sono misurati in modo standardizzato, valido e affidabile   | Sì X No |
| 1.8 La percentuale dei pazienti (o cluster) reclutati in ciascun braccio di trattamento che ha abbandonato lo studio prima della fine è riportata (ed è bassa)    | Sì X No |
| 1.9 Tutti i pazienti sono analizzati nel gruppo al quale erano stati assegnati al momento della randomizzazione (cosiddetta analisi "per intenzione di trattare") | Sì X No |
| 1.10 Se lo studio è stato condotto in più centri, i risultati sono comparabili per tutti i centri   | Sì No X |

Seconda Parte: Valutazione complessiva dello studio

- |   |                     |
|---|---------------------|
| 2.1 Quanto correttamente è stato svolto lo studio per minimizzare i bias?   | Alta qualità (++) X |
| 2.2 Tenendo presenti considerazioni di carattere clinico, la vostra valutazione della metodologia usata, e la potenza statistica dello studio, siete certi che l'effetto osservato sia dovuto all'intervento oggetto di studio? |                     |

Sì X No

2.3 I risultati di questo studio sono direttamente applicabili ai pazienti per la cui patologia sono scritte queste linee guida? Sì X No

2.4 Nota: Nessuna

## GIUDIZIO PONDERATO

A: Qualità dell'evidenza

1. Quanto affidabili sono gli studi? **Analisi secondaria di un Trial RCT di buona qualità**

**Livello evidenza 1++**

2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? **Sì**

3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? **Sì**

**Lo studio include popolazione target, intervento, comparatori e risultati simili a quelli della domanda chiave in esame**

4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? **No**

B: Dall'evidenza alla raccomandazione

5. Bilanciare benefici e danni:

**In pazienti con ictus ischemico acuto randomizzati entro 6 ore dall'esordio dei sintomi per ricevere trombolisi endovenosa o placebo, i segni precoci di infarto alla TC standard e non modificavano l'effetto della trombolisi endovenosa sulla prognosi a 6 mesi: la presenza di ipodensità precoce (OR 0.66; IC95% 0.55-0.81), di lesioni ischemiche di grandi dimensioni (OR 0.51; IC 95% 0.38-0.68), rigonfiamento parenchimale (OR 0.59; IC 95% 0.46-0.75) e iperdensità spontanea dell'arteria occlusa (OR 0.59; IC 95% 0.47-0.75) risultavano essere parametri predittivi di una riduzione dell'indipendenza funzionale a 6 mesi.**

Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?

**Nessuno**

6. Impatto sui pazienti Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? **Sì**

## Stessa radio-esposizione di pazienti e controlli

### 7. Fattibilità

L'intervento è al momento attuabile in qualsiasi centro primario e secondario data la capillare disponibilità degli apparecchi TC.

### 8. Raccomandazione

**Forte a favore**

**La TC standard senza somministrazione endovenosa di mezzo di contrasto è raccomandata nei pazienti con ictus ischemico acuto candidati alla trombolisi endovenosa entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi per identificare i segni precoci di infarto.**

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione:

**Analisi secondaria di trial RCT con livello di evidenza forte e con importanza clinica assolutamente rilevante**

### 9. Raccomandazioni per la ricerca

**Nessuna**

---

## Raccomandazione 59

CHECKLIST per studi randomizzati controllati

Identificativi dello studio: **Thomalla G. et al, MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. N Engl J Med 201;379:611-622**

ARGOMENTO LINE GUIDA: Diagnostica

QUESITO CLINICO:

**In pazienti adulti con ictus ischemico al risveglio, l'uso del mismatch RM DWI/FLAIR confrontato con il non uso del mismatch RM DWI/FLAIR, migliora l'identificazione di pazienti con più elevato rapporto rischio/beneficio della trombolisi?**

Prima Parte: Validità interna

1.1 Lo studio affronta un problema appropriato e chiaramente identificato

Sì X No

1.2 L'assegnazione dei pazienti ai trattamenti è randomizzata

Sì X No

- 1.3 Viene usato un metodo adeguato per nascondere la assegnazione Sì X No
- 1.4 I pazienti e i ricercatori sono in cieco rispetto alla assegnazione del trattamento Sì X No
- 1.5 I gruppi di trattamento e controllo sono simili all' inizio dello studio Sì X No
- 1.6 L' unica differenza tra i gruppi è il trattamento oggetto di studio Sì X No
- 1.7 Tutti gli outcome rilevanti sono misurati in modo standardizzato, valido e affidabile Sì X No
- 1.8 La percentuale dei pazienti (o cluster) reclutati in ciascun braccio di trattamento che ha abbandonato lo studio prima della fine è riportata (ed è bassa) Sì No X
- 1.9 Tutti i pazienti sono analizzati nel gruppo al quale erano stati assegnati al momento della randomizzazione (cosiddetta analisi "per intenzione di trattare") Sì X No
- 1.10 Se lo studio è stato condotto in più centri, i risultati sono comparabili per tutti i centri Sì X No

Seconda Parte: Valutazione complessiva dello studio

- 2.1 Quanto correttamente è stato svolto lo studio per minimizzare i bias? Alta qualità (++)
- 2.2 Tenendo presenti considerazioni di carattere clinico, la vostra valutazione della metodologia usata, e la potenza statistica dello studio, siete certi che l'effetto osservato sia dovuto all'intervento oggetto di studio? Sì X No
- 2.3 I risultati di questo studio sono direttamente applicabili ai pazienti per la cui patologia sono scritte queste linee guida? Sì X No
- 1.4 Nota: Nessuna

GIUDIZIO PONDERATO

A: Qualità dell'evidenza

1. Quanto affidabili sono gli studi? **Trial RCT di buona qualità con il limite del termine della randomizzazione prima del previsto (503 pazienti degli 800 previsti dal protocollo) per cessazione dei fondi**

**Livello evidenza 1+**

2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? **Sì**
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? **Sì**

**Lo studio include popolazione target, intervento, comparatori e risultati simili a quelli della domanda chiave in esame**

4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? **No**

B: Dall'evidenza alla raccomandazione

5. Bilanciare benefici e danni:

**Il mismatch fra RM DW e RM FLAIR in pazienti con ictus al risveglio si è confermato un metodo diagnostico attendibile e sicuro per selezionare pazienti trattabili con alteplase con efficacia e sicurezza: mRS 0-1 a 3 mesi aOR, 1.61; IC 95% 1.09 - 2.36; P = 0.02; trasformazione emorragica sintomatica 2.0% nel gruppo alteplase contro 0.4% nel gruppo placebo (OR, 4.95; IC 95% 0.57 -42.87; P = 0.15)**

Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?

**Vedi sopra**

6. Impatto sui pazienti Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? **Sì**

**I benefici in termini di recupero funzionale dei pazienti con ictus al risveglio trattati grazie al mismatch DW/FLAIR alla RM sopravanzano il peso degli effetti dannosi**

7. Fattibilità

**L'intervento è al momento attuabile solo nei centri in grado di effettuare h24 RM con sequenze in Diffusione e FLAIR**

**8. Raccomandazione**

**Forte a favore**

**L'utilizzo del mismatch DWI-FLAIR è raccomandato nei pazienti con ictus ischemico acuto al risveglio, per identificare quelli con esordio datato entro le 4.5 ore candidabili alla terapia con trombolisi endovenosa. Tale procedura deve però essere necessariamente accompagnata dall'acquisizione di immagini Angio-RM che verifichino l'eventuale presenza di occlusione di un grosso vaso arterioso cerebrale candidabile anche al trattamento endovascolare. In quest'ultimo caso, è necessario completare lo studio con immagini di RM perfusione (PWI) ed utilizzare il mismatch DWI/PWI come criterio di selezione al posto del mismatch DWI-FLAIR.**

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione:

9.Raccomandazioni per la ricerca

**Nessuna**

---

### **Raccomandazione 60**

CHECKLIST per Revisioni Sistematiche e Metanalisi

IDENTIFICATIVO DELLO STUDIO: **Campbell BCV et al. Extending thrombolysis to 4.5-9 h and wake-up stroke using perfusion imaging: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. Lancet Lancet 2019;394:139-147.**

ARGOMENTO LINEA GUIDA: Diagnostica

QUESITO CLINICO:

**In pazienti adulti con ictus ischemico fra le 4.5 e le 9 ore dall'esordio, l'uso di TC perfusionale (TCP) o di RM diffusione e perfusione (DWI e PWI) come criteri di selezione confrontato con il non uso di TCP o di RM DWI e PWI, migliora l'identificazione di pazienti con più elevato rapporto rischio/beneficio della trombolisi in questa finestra terapeutica?**

Sezione 1: Validità Interna

- |   |                        |
|---|------------------------|
| 1.1 Lo studio affronta un quesito clinico ben definito?   | Sì X No                |
| 1.2 Gli studi sono stati selezionati ed i dati estratti da almeno due ricercatori?                                  | Sì X No                |
| 1.3 È stata effettuata una ricerca bibliografica esaustiva?   | Sì X No                |
| 1.4 Gli autori indicano con chiarezza se o in quale modalità la ricerca è stata limitata per tipo di pubblicazione? | Sì X No                |
| 1.5 Gli studi inclusi e quelli esclusi erano nella lista?   | Sì No Non pertinente X |
| 1.6 Vengono fornite le caratteristiche degli studi inclusi?   | Sì X No                |
| 1.7 È stata valutata e documentata la qualità scientifica degli studi inclusi?                                      | Sì X No                |
| 1.8 La qualità scientifica degli studi inclusi è stata valutata in modo appropriato?                                | Sì X No                |
| 1.9 Sono stati usati metodi appropriati per combinare fra loro i risultati dei singoli studi?                       | Sì X No                |



1.10 La probabilità di bias di pubblicazione è stata valutata? Sì No Non applicabile X

1.11 È stato dichiarato il conflitto di interessi? Sì X No

## Sezione 2: Valutazione complessiva

2.1 Qual è la valutazione complessiva della qualità metodologica di questa revisione? Alta qualità (++) X

2.2 I risultati di questa revisione sono direttamente applicabili ai pazienti cui si riferiscono queste Linee Guida?

Sì X No

2.3 Eventuali note di commento

Nessuna

## GIUDIZIO PONDERATO

### A: Qualità dell'evidenza

1. Quanto affidabili sono gli studi? **Trial RC di discreto livello qualitativo e solo in parte metodologicamente comparabili; metanalisi di elevato livello qualitativo**

### Livello evidenza 1+

2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? **Sì. I risultati sono coerenti col quesito alla base degli studi**

3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? **Sì. Gli studi includono popolazioni target, interventi, comparatori e risultati simili a quelli della domanda chiave in esame**

4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? **Sì**

**Il mancato completamento dell'arruolamento del campione previsto nel trial ECASS IV pone qualche dubbio sulla generalizzabilità dei risultati, peraltro minimizzato dalla metanalisi**

### B: Dall'evidenza alla raccomandazione

5. Bilanciare benefici e danni: **Pazienti con ictus ischemico al risveglio o comunque trattabile entro 4.5-9 ore dall'esordio dei sintomi e con tessuto cerebrale salvabile, identificato con RM DW e PW o con pTC, traggono vantaggio dalla trombolisi intravenosa (mRS a 3 mesi 0-1 O.R. 1.86, IC 95% 1.15-2.99, p=0.011) malgrado una maggiore incidenza di trasformazione emorragica sintomatica (5% vs <1% nei pazienti placebo; aOR 9.7, IC 95% 1.23-76.55, p=0.031)**

Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?

**Vedi sopra**

6. Impatto sui pazienti Rispetto al controllo, l'intervento È accettabile per pazienti e familiari? **Sì**

**I benefici in termini di recupero funzionale sopravanzano il peso degli effetti dannosi**

7. Fattibilità

**Al momento non è prevedibile una facile applicabilità generalizzata a breve o a lungo termine, per cui per questi pazienti va valutata l'eventualità di una centralizzazione primaria da parte del sistema dell'emergenza, ovvero, in caso di autopresentazione in struttura periferica, l'immediato trasporto secondario da questa a struttura dotata di diagnostica avanzata**

8. Raccomandazione **Forte a favore**

**L'utilizzo di TC perfusionale (TCP) o di RM diffusione e perfusione (DWI e PWI) come criteri di selezione è raccomandato per i pazienti candidati alla terapia con trombolisi endovenosa fra 4.5 e 9 ore dall'esordio dei sintomi.**

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione:

**Metanalisi con livello di evidenza buono ed importanza clinica assolutamente rilevante**

9. Raccomandazioni per la ricerca

**Nessuna**

---

### **Raccomandazione 61**

CHECKLIST per Revisioni Sistematiche e Metanalisi su dati di pazienti individuali (IPD)

IDENTIFICATIVO DELLO STUDIO: **Román LS, et al. Imaging features and safety and efficacy of endovascular stroke treatment: a meta-analysis of individual patient-level data. Lancet Neurol 2018; 17: 895-904**

ARGOMENTO LINEA GUIDA: Diagnostica

QUESITO CLINICO:

**In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria candidati al trattamento endovascolare entro 6 ore dall'esordio dei sintomi, l'uso della TC cerebrale senza m.d.c. per identificare i segni precoci di infarto rispetto al non utilizzo dei segni precoci, migliora l'esito clinico del trattamento?**

- 1) La meta analisi IPD fa parte di una revisione sistematica?
- a. Esiste un chiaro quesito clinico e sono esplicitati i criteri di elegibilità? Sì X No
  - b. È stata effettuata una ricerca esaustiva per identificare tutti i possibili RCT (pubblicati e non)?  
Sì X No
  - c. Vi è un approccio coerente per la raccolta dei dati? Sì X No
  - d. Vi è una valutazione della qualità e del rischio di bias degli studi inclusi? Sì X No
  - e. Tutti i metodi sono pre-specificati in un protocollo? Sì X No
  - f. Il protocollo è registrato o comunque disponibile? Sì X No
- 2) Sono stati identificati tutti gli studi elegibili?
- a. Sono stati identificati tutti gli studi pubblicati in estenso? Sì X No
  - b. Sono stati identificati gli studi pubblicati nella letteratura “grigia”? Sì No X
  - c. Sono stati identificati gli studi non pubblicati? Sì X No
- 3) Sono stati ottenuti gli IPD per la maggior parte degli studi?
- a. Gli IPD sono stati ottenuti per una percentuale ampia dei trial elegibili? Sì X No
  - b. È stata prodotta una valutazione del potenziale impatto dei trial mancanti? Sì No X
  - c. Sono state riportate le ragioni del mancato ottenimento degli IPD? Sì No X
- 4) È stata controllata l’integrità degli IPD?
- a. I dati sono stati controllati per elementi mancanti, inconsistenti, non validi o fuori dai limiti prespecificati? Sì X No
  - b. Ci sono discrepanze con il report dei trial (se disponibile) Sì No X
  - c. È stata fatta richiesta di chiarimenti e -se possibile- risolto il dubbio? Sì No  
Non applicabile X
- 5) Le analisi sono state prespecificate in dettaglio?
- a. I metodi di analisi sono stati descritti nel protocollo o nel piano di analisi? Sì X No
  - b. Sono stati inclusi gli outcomes ed i metodi per analizzare l’effetto degli interventi, la quantificazione e giustificazione dell’eterogeneità e la valutazione del rischio di bias?  
Sì X No

6) È stato valutato il rischio di bias degli studi inclusi?

- a. Sono stati valutati la randomizzazione, le procedure di cecità della stessa e la cecità delle altre procedure? Sì No X
- b. Sono stati controllati i dati IPD per assicurarsi che tutti i (o la maggior parte dei) pazienti randomizzati è stata inclusa? Sì X No
- c. Sono stati inclusi tutti gli outcome rilevanti? Sì X No
- d. È stata controllata la qualità dei dati per gli outcome “tempo all’evento”? Sì No X

7) I metodi di analisi sono appropriati?

- a. I metodi per valutare l’effetto complessivo degli interventi sono appropriati? Sì X No
- b. I ricercatori hanno usato una stratificazione o comunque hanno tenuto conto del cluster dei partecipanti all’interno dei trial, usando un approccio a una o due fasi per la meta analisi? Sì X No
- c. La scelta di una analisi a una o due fasi è stata specificata in anticipo, e/o sono stati forniti i risultati di entrambi gli approcci? Sì X No
- d. I metodi per stabilire se gli effetti degli interventi variavano in base alle caratteristiche dei trial sono appropriati? Sì X No
- e. I ricercatori hanno paragonato gli effetti tra sottogruppi di trial, o hanno usato una meta regressione per verificare se gli effetti dell’intervento variavano in relazione alle caratteristiche dei trial? Sì X No
- f. I metodi per valutare se gli effetti dell’intervento variavano in base alle caratteristiche dei partecipanti sono appropriati? Sì X No
- g. I ricercatori hanno valutato una interazione separatamente per ciascun trial e combinato i risultati in una meta analisi a due livelli con effetto fisso o casuale? Sì No X
- h. I ricercatori hanno separato l’interazione a livello di pazienti individuali dall’ interazione a livello di trial? Sì No X
- i. Se non c’è evidenza di un effetto diverso a causa delle caratteristiche dei trial o dei pazienti, il risultato complessivo è stato adeguatamente enfatizzato? Sì X No

j. Le analisi esplorative sono state indicate come tali?

Sì No

Non applicabile X

8) Il report dei risultati è in linea con il PRISMA-IPD?

Sì X No

## GIUDIZIO PONDERATO

A: Qualità dell'evidenza

1. Quanto affidabili sono gli studi? **Trial RC e metanalisi IPD di elevato livello qualitativo**

**Livello evidenza 1++**

2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? **Sì. I risultati sono coerenti col quesito alla base degli studi**

3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? **Sì. Gli studi includono popolazioni target, interventi, comparatori e risultati simili a quelli della domanda chiave in esame**

4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? **NO**

B: Dall'evidenza alla raccomandazione

5. Bilanciare benefici e danni

**I segni precoci dell'infarto alla TC senza mezzo di contrasto sono indicatori attendibili del danno ischemico in pazienti valutati entro 6 ore dall'esordio dei sintomi, utili per la selezione di quelli candidati al trattamento endovascolare**

Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?

**Nessuno**

6. Impatto sui pazienti Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? **Sì**

7. Fattibilità

L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? **Sì**

**8. Raccomandazione**

**Debole a favore**

**La TC standard senza somministrazione endovenosa di mezzo di contrasto è raccomandata nei pazienti con ictus ischemico acuto candidati al trattamento endovascolare entro 6 ore dall'esordio dei sintomi per identificare i segni precoci di infarto, utilizzando il punteggio ASPECTS  $\geq 6$  come criterio di**

**inclusione.**

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione:

**Metanalisi IPD con livello di evidenza elevato ed importanza clinica assolutamente rilevante**

9. Raccomandazioni per la ricerca

**Nessuna**

---

### **Raccomandazione 63**

CHECKLIST per studi randomizzati controllati

Identificativo dello studio: **Goyal M, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. N Engl J Med 2015; 372: 1019-1030.**

ARGOMENTO LINEA GUIDA: Diagnostica

QUESITO CLINICO:

**In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria candidati al trattamento endovascolare, l'uso della CTA a fase singola (sCTA) o a fase multipla (mCTA), per lo studio dei vasi extra- ed intra-cranici per identificare sede di occlusione ed estensione dei circoli collaterali, rispetto al non uso di sCTA o mCTA, migliora l'esito clinico del trattamento?**

Prima Parte: Validità interna

- |  |         |
|--|---------|
| 1.1 Lo studio affronta un problema appropriato e chiaramente identificato  | Sì X No |
| 1.2 L'assegnazione dei pazienti ai trattamenti è randomizzata  | Sì X No |
| 1.3 Viene usato un metodo adeguato per nascondere la assegnazione  | Sì X No |
| 1.4 I pazienti e i ricercatori sono in cieco rispetto alla assegnazione del trattamento  | Sì X No |
| 1.5 I gruppi di trattamento e controllo sono simili all'inizio dello studio  | Sì X No |
| 1.6 L'unica differenza tra i gruppi è il trattamento oggetto di studio   | Sì X No |
| 1.7 Tutti gli outcome rilevanti sono misurati in modo standardizzato, valido e affidabile  | Sì X No |
| 1.8 La percentuale dei pazienti (o cluster) reclutati in ciascun braccio di trattamento che ha abbandonato lo studio prima della fine è riportata (ed è bassa) | Sì X No |

1.9 Tutti i pazienti sono analizzati nel gruppo al quale erano stati assegnati al momento della randomizzazione (cosiddetta analisi “per intenzione di trattare”) Sì X No

1.10 Se lo studio è stato condotto in più centri, i risultati sono comparabili per tutti i centri applicabile X Sì No Non

Seconda Parte: Valutazione complessiva dello studio

2.1 Quanto correttamente è stato svolto lo studio per minimizzare i bias? Alta qualità (++)

2.2 Tenendo presenti considerazioni di carattere clinico, la vostra valutazione della metodologia usata, e la potenza statistica dello studio, siete certi che l’effetto osservato sia dovuto all’intervento oggetto di studio? Sì X No

2.3 I risultati di questo studio sono direttamente applicabili ai pazienti per la cui patologia sono scritte queste linee guida? Sì X No

1.4 Nota: Nessuna

## GIUDIZIO PONDERATO

A: Qualità dell’evidenza

1. Quanto affidabili sono gli studi?

**Trial RCT di buona qualità interrotto prima del previsto per cessazione la sua evidente efficacia Livello evidenza 1+**

2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? **Sì**

3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? **Sì. Lo studio include popolazione target, intervento, comparatori e risultati simili a quelli della domanda chiave in esame**

4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? **No**

B: Dall’evidenza alla raccomandazione

5. Bilanciare benefici e danni:

**In pazienti con ictus ischemico acuto trattati randomizzati entro 12 ore dall’esordio dei sintomi per ricevere trattamento endovascolare o terapia medica standard, il beneficio del trattamento**

endovascolare , indicato da una OR all'analisi ordinale della mRS a 90 giorni di 3.1 (IC95% 2.0-4.7), con una mRS 0-2 a 90 giorni del 53.0% versus il 29.3% dei controlli (OR 1.7, IC95% 1.2-2.2), era legata all'utilizzo della valutazione dell'estensione dei circoli collaterali tramite CTA multifasica e, in minor misura, CTA standard monofasica come criterio di inclusione.

Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?

**Nessuno**

6. Impatto sui pazienti Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? **Sì**

**Stessa radio-esposizione di pazienti e controlli**

7. Fattibilità

**L'intervento è al momento attuabile in tutti i centri primari e secondari in grado di effettuare CTA multifasica. Dato il progressivo e continuo adeguamento dei centri a questo protocollo CTA è prevedibile una applicabilità generalizzata a breve termine.**

**8. Raccomandazione**

**Forte a favore**

**In pazienti con ictus ischemico acuto candidati al trattamento endovascolare, è raccomandata l'acquisizione di CTA almeno a fase singola (sCTA), ma preferibilmente a fase multipla (mCTA), per lo studio dei vasi extra ed intracranici con lo scopo di identificare la sede di occlusione e l'estensione dei circoli collaterali (questi ultimi meglio valutabili con la mCTA)**

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione: **Trial RCT con livello di evidenza moderata ed ma con importanza clinica assolutamente rilevante**

9. Raccomandazioni per la ricerca

**Nessuna**

---

## **Raccomandazione 64**

CHECKLIST per Revisioni Sistematiche e Metanalisi

IDENTIFICATIVO DELLO STUDIO: **Campbell BCV et al. Extending thrombolysis to 4.5-9 h and wake-up stroke using perfusion imaging: a systematic review and meta-analysis of individual patient data.**



**Lancet Lancet 2019;394:139-147.**

ARGOMENTO LINEA GUIDA: Diagnostica

QUESITO CLINICO:

**In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria candidati al trattamento endovascolare e potenzialmente candidabili anche a trombolisi e.v. fra 4.5-9 ore dall'esordio dei sintomi, l'uso di TC perfusionale (TCP) o di RM diffusione e perfusione (DWI e PWI) rispetto al non uso di TCP o di RM DWI/PWI, migliora l'esito clinico del trattamento?**

Sezione 1: Validità Interna

- |   |                         |
|---|-------------------------|
| 1.1 Lo studio affronta un quesito clinico ben definito?   | Sì X No                 |
| 1.2 Gli studi sono stati selezionati ed i dati estratti da almeno due ricercatori?                                  | Sì X No                 |
| 1.3 È stata effettuata una ricerca bibliografica esaustiva?   | Sì X No                 |
| 1.4 Gli autori indicano con chiarezza se o in quale modalità la ricerca è stata limitata per tipo di pubblicazione? | Sì X No                 |
| 1.5 Gli studi inclusi e quelli esclusi erano nella lista?   | Sì No Non pertinente X  |
| 1.6 Vengono fornite le caratteristiche degli studi inclusi?   | Sì X No                 |
| 1.7 È stata valutata e documentata la qualità scientifica degli studi inclusi?                                      | Sì X No                 |
| 1.8 La qualità scientifica degli studi inclusi è stata valutata in modo appropriato?                                | Sì X No                 |
| 1.9 Sono stati usati metodi appropriati per combinare fra loro i risultati dei singoli studi?                       | Sì X No                 |
| 1.10 La probabilità di bias di pubblicazione è stata valutata?  | Sì No Non applicabile X |
| 1.11 È stato dichiarato il conflitto di interessi?  | Sì X No                 |

Sezione 2: Valutazione complessiva

- |  |                     |
|--|---------------------|
| 2.1 Qual è la valutazione complessiva della qualità metodologica di questa revisione?                                | Alta qualità (++) X |
| 2.2 I risultati di questa revisione sono direttamente applicabili ai pazienti cui si riferiscono queste Linee Guida? | Sì X No             |
| 2.3 Eventuali note di commento   | Nessuna             |

GIUDIZIO PONDERATO

A: Qualità dell'evidenza

1. Quanto affidabili sono gli studi? **Trial RC di discreto livello qualitativo e solo in parte metodologicamente comparabili; metanalisi di elevato livello qualitativo**

**Livello evidenza 1+**

2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? **Sì. I risultati sono coerenti col quesito alla base degli studi**

3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? **Sì. Gli studi includono popolazioni target, interventi, comparatori e risultati simili a quelli della domanda chiave in esame**

4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? **Sì**

**Il mancato completamento dell'arruolamento del campione previsto nel trial ECASS IV pone qualche dubbio sulla generalizzabilità dei risultati, peraltro minimizzato dalla metanalisi**

B: Dall'evidenza alla raccomandazione

5. Bilanciare benefici e danni: **L'utilizzo di RM DW e PW o di pTC consente di identificare pazienti con ictus ischemico al risveglio o comunque trattabile entro 4.5-9 ore dall'esordio dei sintomi e con tessuto cerebrale salvabile, che possono giovare sia della trombolisi endovenosa che del trattamento endovascolare**

Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?

**Vedi sopra**

6. Impatto sui pazienti Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? **Sì. I benefici in termini di recupero funzionale sopravanzano il peso degli effetti dannosi**

7. Fattibilità

**Al momento non è prevedibile una facile applicabilità generalizzata a breve o a lungo termine, per cui per questi pazienti va valutata l'eventualità di una centralizzazione primaria da parte del sistema dell'emergenza, ovvero, in caso di autopresentazione in struttura periferica, l'immediato trasporto secondario da questa a struttura dotata di diagnostica avanzata**

**8. Raccomandazione**

**Forte a favore**

**L'utilizzo di TC perfusionale (TCP) o di RM diffusione e perfusione (DWI e PWI) come criteri di selezione è raccomandato per i pazienti candidati al trattamento endovascolare fra 4.5 e 9 ore dall'esordio dei sintomi e potenzialmente candidabili anche alla terapia con trombolisi endovenosa.**

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione:

**Metanalisi con livello di evidenza buono ed importanza clinica assolutamente rilevante**

1. Raccomandazioni per la ricerca

**Nessuna**

---

## **Raccomandazione 65**

CHECKLIST per studi randomizzati controllati

IDENTIFICATIVO DELLO STUDIO A: **Nogueira RG, DC, et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. N Engl J Med 2018;378:11-21.**

ARGOMENTO LINEA GUIDA: Diagnostica

QUESITO CLINICO

**In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria candidati al trattamento endovascolare fra 6 e 24 ore dall'ultima volta in cui sono stati visti/sentiti in benessere, l'uso di TC perfusionale (TCP) o di RM diffusione e perfusione (DWI e PWI) rispetto al non uso di TCP o di RM DWI/PWI, aumenta l'identificazione di pazienti con miglior rapporto rischio/beneficio del trattamento?**

Prima Parte: Validità interna

- |  |                 |
|--|-----------------|
| 1.1 Lo studio affronta un problema appropriato e chiaramente identificato  | Sì X No         |
| 1.2 L' assegnazione dei pazienti ai trattamenti è randomizzata   | Sì X No         |
| 1.3 Viene usato un metodo adeguato per nascondere la assegnazione  | Sì X No         |
| 1.4 I pazienti e i ricercatori sono in cieco rispetto alla assegnazione del trattamento  | Sì No X (PROBE) |
| 1.5 I gruppi di trattamento e controllo sono simili all' inizio dello studio   | Sì X No         |
| 1.6 L' unica differenza tra i gruppi è il trattamento oggetto di studio  | Sì X No         |
| 1.7 Tutti gli outcome rilevanti sono misurati in modo standardizzato, valido e affidabile  | Sì X No         |
| 1.8 La percentuale dei pazienti (o cluster) reclutati in ciascun braccio di trattamento che ha abbandonato lo studio prima della fine è riportata (ed è bassa) | Sì X No         |

1.9 Tutti i pazienti sono analizzati nel gruppo al quale erano stati assegnati al momento della randomizzazione (analisi “per intenzione di trattare”) Sì X No

1.10 Se lo studio è stato condotto in più centri, i risultati sono comparabili per tutti i centri Sì X No

Seconda Parte: Valutazione complessiva dello studio

2.1 Quanto correttamente è stato svolto lo studio per minimizzare i bias? Accettabile (+)

2.2 Tenendo presenti considerazioni di carattere clinico, la vostra valutazione della metodologia usata, e la potenza statistica dello studio, siete certi che l’effetto osservato sia dovuto all’intervento oggetto di studio?  
Sì X No

2.3 I risultati di questo studio sono direttamente applicabili ai pazienti per la cui patologia sono scritte queste linee guida? Sì X No

2.4 Nota: Nessuna

**IDENTIFICATIVO DELLO STUDIO B: Albers GW, et al. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. N Engl J Med 2018;378:708-18.**

Prima Parte: Validità interna

1.1 Lo studio affronta un problema appropriato e chiaramente identificato a Sì X No

1.2 L’ assegnazione dei pazienti ai trattamenti è randomizzata Sì X No

1.3 Viene usato un metodo adeguato per nascondere la assegnazione Sì X No

1.4 I pazienti e i ricercatori sono in cieco rispetto alla assegnazione del trattamento Sì No X (PROBE)

1.5 I gruppi di trattamento e controllo sono simili all’ inizio dello studio Sì X No

1.6 L’ unica differenza tra i gruppi è il trattamento oggetto di studio Sì X No

1.7 Tutti gli outcome rilevanti sono misurati in modo standardizzato, valido e affidabile Sì X No

1.8 La percentuale dei pazienti (o cluster) reclutati in ciascun braccio di trattamento che ha abbandonato lo studio prima della fine è riportata (ed è bassa) Sì X No

1.9 Tutti i pazienti sono analizzati nel gruppo al quale erano stati assegnati al momento della randomizzazione (analisi “per intenzione di trattare”) Sì X No

1.10 Se lo studio è stato condotto in più centri, i risultati sono comparabili per tutti i centri Sì X No

Seconda Parte: Valutazione complessiva dello studio

- 2.1 Quanto correttamente è stato svolto lo studio per minimizzare i bias? Accettabile (+) X
- 2.2 Tenendo presenti considerazioni di carattere clinico, la vostra valutazione della metodologia usata, e la potenza statistica dello studio, siete certi che l'effetto osservato sia dovuto all'intervento oggetto di studio?  
Sì X No
- 2.3 I risultati di questo studio sono direttamente applicabili ai pazienti per la cui patologia sono scritte queste linee guida? Sì X No
- 2.4 Nota: Nessuna

GIUDIZIO PONDERATO

A: Qualità dell'evidenza

1. Quanto affidabili sono gli studi? **Dati affidabili ottenuti da trial RC di elevata qualità**

**Livello evidenza 1+**

2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? **Sì, le conclusioni sono coerenti con i dati riportati**

3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? **Sì gli studi hanno evidenziato efficacia e sicurezza del trattamento endovascolare fra 6 e 16-24 ore dall'ultima volta visti/sentiti in benessere in pazienti selezionati con RM DW e PW o con pTC**

4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? **No**

B: Dall'evidenza alla raccomandazione

5. Bilanciare benefici e danni:

**I due trial evidenziano efficacia e sicurezza del trattamento endovascolare effettuato entro 16-24 ore dall'ultima volta in cui pazienti selezionati sono stati visti/sentiti in buona salute**

Quale beneficio avrà l'intervento proposto?

**La raccomandazione proposta comporta un importante impatto dell'aggiunta di candidati alla trombectomia meccanica rispetto al solo trattamento standard anche fuori dalla finestra 0-6h**

**dall'esordio, allargando l'indicazione ladove siano disponibili RM DW/PD e/o pTC**

Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?

**Nessuno per il paziente. Possibili ricadute negative il rischio di overtriage nei centri Hub**

6. Impatto sui pazienti Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? **Sì**

Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento? **Sì**

7. Fattibilità

L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? **Il trattamento endovascolare di ictus ischemico da occlusione di grosso vaso entro 16-24 ore dall'ultima volta in cui il paziente è stato visto/sentito in buona salute è effettuabile in centri dotati di neuroradiologia interventistica con alti volumi di attività e di diagnostica neuroradiologica di secondo livello (TCP e/ RM DW/PW)**

**8. Raccomandazione**

**Forte a favore**

**In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria candidati al trattamento endovascolare fra 6 e 24 ore dall'ultima volta in cui sono stati visti/sentiti in benessere, inclusi i pazienti con esordio della sintomatologia al risveglio, è raccomandato l'utilizzo di TC perfusionale (TCP) o di RM diffusione e perfusione (DWI e PWI) come criteri di selezione**

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione:

**Trial RC di elevata qualità ed importanza clinica estremamente rilevante**

9. Raccomandazioni per la ricerca

**Nessuna**

---

### APPENDICE 3:

<b>PICO 1</b> In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, la trombolisi con r-tPA e.v., confrontata con placebo, migliora l'esito clinico?								
<b>Autore, Anno</b>	<b>Disegno di studio</b>	<b>Livello di evidenza</b>	<b>Popolazione (caratteristiche e N)</b>	<b>Intervento/i</b>	<b>Comparatore/i</b>	<b>Outcomes</b>	<b>Misura di effetto (IC 95%, p-value)</b>	<b>Commenti</b>
Hacke 2004 <sup>1</sup>	Metanalisi di dati individuali	1++	Pazienti adulti con ictus ischemico entro 6 ore dall'esordio dei sintomi N = 2775	Trombolisi intravenosa	Placebo	mRS a 3 mesi Trasformazion e emorragica sintomatica	mRS 0-1: OR 2.8, IC <sub>95%</sub> 1.7-4.5 nei pazienti trattati entro 90 minuti, 1.5, IC <sub>95%</sub> 1.1-2.1 in quelli trattati fra 91 e 180 minuti, 1.4, IC <sub>95%</sub> 1.1-1.8. in quelli trattati fra 181 ed 270 minuti, 1.16, IC <sub>95%</sub> 0.91-1.49) in quelli trattati fra 271 e 360 minuti. Complicanze emorragiche tipo PH2: 5,8% rt-PA vs. 1,1% placebo, correlata con età e con trattamento ma non con intervallo fra inizio sintomi e terapia.	
Wahgren 2007 <sup>2</sup>	Registro multicentrico internazionale	2++	Pazienti adulti con ictus ischemico entro 3 ore dall'esordio dei sintomi N=6483	Trombolisi intravenosa	Pazienti adulti con ictus ischemico trattati nei trial randomizzati controllati (RCT)	mRS a 3 mesi Trasformazion e emorragica sintomatica	mRS 0-2 a 3 mesi: 54.8% (IC <sub>95%</sub> 53.5-56.0) pazienti registro, contro 49,0% (IC <sub>95%</sub> 44.4-53.6) pazienti RCT Trasformazione emorragica sintomatica: 7,3% (IC <sub>95%</sub> 6,7-7,9) pazienti registro, contro 8,6% (IC <sub>95%</sub> 6,3-11,6) pazienti RCT	Registro SITS-MOST voluto da EMA
Walhgren 2007 <sup>3</sup>	Registro multicentrico internazionale	2++	Pazienti adulti con ictus ischemico entro 3 ore dall'esordio dei sintomi N=6483	Trombolisi intravenosa	Pazienti adulti con ictus ischemico trattati nei trial randomizzati	mRS a 3 mesi Trasformazion e emorragica sintomatica	mRS: 50.4% (IC <sub>95%</sub> 49.6 - 51.2) pazienti registro, contro 50.1% (IC <sub>95%</sub> 44.5-54.7) pazienti RCT	Analisi multivariata dei risultati del registro SITS-MOST aggiustata per sbilanciamenti

					controllati (RCT)		Trasformazione emorragica sintomatica: 8.5% (IC <sub>95%</sub> 7.9 - 9.0) pazienti registro, contro 8.6% (IC <sub>95%</sub> 6.3 - 11.6) pazienti RCT	relativi a variabili basali fortemente correlate con l'esito clinico, come età e gravità neurologica, fra pazienti SITS-MOST e controlli storici da precedenti RCT.
Walhgren 2008 <sup>4</sup>	Registro multicentrico internazionale	2++	Pazienti adulti con ictus ischemico fra 3 e 4.5 ore dall'esordio dei sintomi N=664	Trombolisi intravenosa	Pazienti adulti con ictus ischemico trattati entro 3 ore dall'esordio dei sintomi N=11.965	mRS a 3 mesi Trasformazione e emorragica sintomatica Mortalità	mRS 0-2: 58.0% pazienti trattati fra le 3 e le 4.5 ore e 56.3% pazienti trattati entro 3 ore (aOR 0.93, IC <sub>95%</sub> 0.84-1.03, p=0.18). Trasformazione emorragica sintomatica: 8.0% pazienti trattati fra le 3 e le 4.5 ore e 7.3% pazienti trattati entro le 3 ore (aOR 1.13, IC <sub>95%</sub> 0.97-1.32, p=0.11); Mortalità: rispettivamente 12.7% e 12.2% (aOR 1.15, IC <sub>95%</sub> 1.00-1.33, p=0.053)	
Lees 2011 <sup>5</sup>	Metanalisi di dati combinati (pooled metanalysis)	1+	Pazienti adulti con ictus ischemico entro 6 ore dall'esordio dei sintomi N=3670	Trombolisi intravenosa	Placebo	mRS a 3 mesi Trasformazione e emorragica sintomatica Mortalità	mRS 0-1: OR 2.55 (IC <sub>95%</sub> 1.44 - 4.52) nei pazienti trattati entro 90 minuti, 1.64 (IC <sub>95%</sub> 1.12 - 2.40) in quelli trattati fra 91 e 180 minuti, 1.34 (IC <sub>95%</sub> 1.06 - 1.68) in quelli trattati fra 181 e 270 minuti, 1.22 (0.92 - 1.61) in quelli trattati fra 271 e 360 minuti. Mortalità: OR 0.78 (IC <sub>95%</sub> 0.41-1.48) nei pazienti trattati entro 90 minuti, 1.13 (IC <sub>95%</sub> 0.70-1.82) in quelli trattati fra 91 e 180 minuti, 1.22 (IC <sub>95%</sub> 0.87 - 1.71) in	



							quelli trattati fra 181 e 270 minuti, 1.49 (IC <sub>95%</sub> 1.00 - 2.21) in quelli trattati fra 271 e 360 minuti. Trasformazione emorragica sintomatica: non correlazione fra incidenza di ematoma tipo PH2 e intervallo di tempo tra esordio dei sintomi e trattamento (p=0.41).	
Emberson 2014 <sup>6</sup>	Metanalisi di dati individuali	1++	Pazienti adulti con ictus ischemico entro 6 ore dall'esordio dei sintomi N=6756	Trombolisi intravenosa	Placebo	mRS a 3-6 mesi Trasformazione e emorragica sintomatica Trasformazione e emorragica fatale entro 7 giorni Mortalità	mRS 0-1 a 3-6 mesi: trattamento ≤3 ore: OR 1.75, IC <sub>95%</sub> 1.35 -2.27; 3-4.5 ore: OR 1.26, IC <sub>95%</sub> 1.05 - 1.51; >4.5 ore: O.R. 1.15, IC <sub>95%</sub> 0.95 - 1.40). Non evidenza che il rt-PA sia proporzionalmente meno efficace nei pazienti più anziani o più gravi. Trasformazione emorragica sintomatica (definizione PH2): 6.8% vs 1.3%, OR 5.55, IC <sub>95%</sub> 4.01 - 7.70) Emorragia fatale entro 7 giorni: 2.7% vs 0.4%, OR 7.14, IC <sub>95%</sub> 3.98 - 12.79), indipendentemente da intervallo tra esordio sintomi e trattamento, età o gravità clinica, anche se rischio assoluto aumentato con la gravità clinica. Mortalità a 90: HR 1.11, IC <sub>95%</sub> 0.99 - 1.25	Metanalisi dei dati individuali di tutti i trial di trombolisi intravenosa, da considerare come evidenza conclusiva su efficacia e sicurezza del trattamento entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi
Whiteley 2016 <sup>7</sup>	Metanalisi di dati individuali	1++	Pazienti adulti con ictus ischemico molto	Trombolisi intravenosa	Placebo	mRS a 3-6 mesi Trasformazion	Trombolisi e.v. dei pazienti con ictus molto grave incrementa l'esito clinico	Sottoanalisi dei dati della metanalisi di

			grave (NIHSS $\geq 22$ ) entro 6 ore dall'esordio dei sintomi N=6756			e emorragica sintomatica Mortalità	favorevole (mRS 0-2) del 1.3%, e riduce la disabilità grave (mRS 4-5) del 5.1%, a fronte di un aumento di emorragia cerebrale sintomatica del 4% e di mortalità del 2.1%, rispetto al placebo	Emberson <sup>6</sup> focalizzata sulla gravità clinica basale (NIHSS $\geq 22$ )
Mazya 2015 <sup>8</sup>	Registro multicentrico internazionale	2++	Pazienti adulti con ictus ischemico molto grave (NIHSS > 25) N=868	Trombolisi intravenosa	Pazienti adulti con ictus ischemico grave (NIHSS 15-25) N=19.955	mRS a 3 mesi Trasformazion e emorragica sintomatica Mortalità a 3 mesi	mRS 0-2 a 3 mesi: 14% dei pazienti NIHSS basale > 25 e 29% dei pazienti NIHSS basale 15-25 (aOR 0.5, IC <sub>95%</sub> 0.4-0.6) Trasformazione emorragica sintomatica: rispettivamente 1.4% e 2.5% (aOR 0.7, IC <sub>95%</sub> 0.4-0.8) Mortalità a 3 mesi: rispettivamente 50.4% e 26.9% (aOR 2.3, IC <sub>95%</sub> 2.2- 2.4)	

1. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004;363: 768-774
2. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 2007; 369: 275-282.
3. Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N, et al. Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data profile in randomized controlled trials. *Stroke* 2008;39:3316-22
4. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, et al. Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet* 2008;372:1303-9
5. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet* 2010;375:1695-703
6. Emberson J, Lees KR, Lyden P, et al. for the Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborative Group. Impact of treatment delay, age and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase in acute ischaemic stroke: an individual participant data meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;384:1929-35
7. Whiteley WN, Emberson J, Lees KR, et al. Risk of intracerebral haemorrhage with alteplase after acute ischaemic stroke: a secondary analysis of an individual patient data meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2016;15(9):925-933
8. Mazya MV, Lees KR, Collas D, et al. IV thrombolysis in very severe and severe ischemic stroke: Results from the SITS-ISTR Registry. *Neurology.* 2015;85(24):2098-106

Note:

I seguenti lavori, citati nella bibliografia del testo di accompagnamento alla PICO, non sono stati sottoposti ad analisi delle evidenze, in quanto inclusi nelle metanalisi considerate

1. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581-1587
2. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Safety and efficacy of intravenous thrombolysis with a recombinant tissue plasminogen activator in the treatment of acute hemispheric stroke. *JAMA* 1995;274:1017-1025.

3. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Randomised double-blind placebo- controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet* 1998;352:1245-1251.
4. Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. *Alteplase Thrombolysis for Acute Non interventional Therapy in Ischemic Stroke. JAMA* 1999; 282: 2019-2026.
5. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al . Alteplase Compared with Placebo within 3 to 4.5 Hours for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1317-29
6. Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, et al. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial *Lancet Neurol.* 2008;7:299-309
7. The IST-3 collaborative group. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 379: 2352-63

Il seguente lavoro non è stato oggetto di valutazione delle evidenze in quanto relativamente alla trombolisi intravenosa nell'ictus di circolo posteriore si rimanda alla Raccomandazione 37:  
Schonewille WJ, Wijman CA, Michel P, et al; BASICS study group. Treatment and outcomes of acute basilar artery occlusion in the Basilar Artery International Cooperation Study (BASICS): a prospective registry study. *Lancet Neurol.* 2009;8(8):724-30

<b>PICO 2</b> In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, la trombolisi con r-tPA e.v. a dose ridotta (0.6 mg/kg, il 15% in bolo, dose massima 60 mg), confrontata con la dose standard (0.9 mg/kg, il 10% in bolo, dose massima 90 mg), migliora l'esito clinico?								
<b>Autore, Anno</b>	<b>Disegno di studio</b>	<b>Livello di evidenza</b>	<b>Popolazione (caratteristiche e N)</b>	<b>Intervento/i</b>	<b>Comparatore/i</b>	<b>Outcomes</b>	<b>Misura di effetto (IC 95%, p-value)</b>	<b>Commenti</b>
Anderson 2016 <sup>1</sup>	Trial randomizzato controllato	1++	Pazienti adulti con ictus ischemico entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi trattati con r-TPA dose standard (0.9 mg/kg, 10% in bolo e 90% in infusione di 60 minuti) N = 1599	Trombolisi intravenosa	Pazienti adulti con ictus ischemico entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi trattati con r-TPA dose ridotta (0.6 mg/kg, 15% in bolo e 85% in infusione di 60 minuti) N = 1607	mRS a 3 mesi trasformazione emorragica sintomatica Mortalità	mRS 2-6: 53.2% dei pazienti dose ridotta e 51.1% di quelli dose standard, OR 1.09; IC <sub>95%</sub> 0.95-1.25; Trasformazione emorragica sintomatica: rispettivamente 1% e 2.1%: OR 0.48, IC <sub>95%</sub> 0.27-0.86 Mortalità a 3 mesi: rispettivamente 8.7% e 10.3% dei casi (OR 0.80, IC <sub>95%</sub> 0.63-1)	Trial di non inferiorità: il limite superiore dell'IC supera il margine di non-inferiorità pari ad 1.14 per cui la non-inferiorità non è stata dimostrata.

1. Anderson C.S et al. Low-Dose versus Standard-Dose Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke. N Engl J Med 2016;374:2313-23.

Nota: i seguenti lavori, citati nella bibliografia del testo di accompagnamento alla PICO, non sono stati sottoposti ad analisi delle evidenze, in quanto analisi post hoc dei dati del main paper Anderson CS et al N Engl J Med 2016;374:2313-23

1. Wang W, Robinson TG, Lee T-H et al., Low-Dose vs Standard-Dose Alteplase for Patients With Acute Ischemic Stroke secondary Analysis of the ENCHANTED Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. doi:10.1001/jamaneurol.2017.2286 Published online October 2, 2017.

2. Wang X, Lee KJ, Moullaali ITJ, et al. Who will benefit more from low-dose alteplase in acute ischemic stroke? International Journal of Stroke 2020;15(1):39-45.

**PICO 3** In pazienti adulti con ictus ischemico acuto candidabili a trombolisi con r-TPA e.v., l'applicazione di strategie di intervento, rispetto alla non applicazione di alcuna strategia, può consentire di ridurre l'intervallo di tempo fra ingresso in ospedale e trattamento?

Autore, Anno	Disegno di studio	Livello di evidenza	Popolazione (caratteristiche e N)	Intervento/i	Comparatore/i	Outcomes	Misura di effetto (IC 95%, p-value)	Commenti
Lees 2010 <sup>1</sup>	Metanalisi di dati combinati (pooled metanalysis)	1+	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 6 ore dall'esordio dei sintomi	Trombolisi intravenosa N=1850	Placebo N=1820	mRS 0-1 a 3 mesi	ORa per mRS 0-1 a 3 mesi: 2.55 (IC 95%: 1.44-4.52) per onset-to-needle time 0-90 minuti, 1.64 (IC 95%: 1.12-2.40) per onset-to-needle time 91-180 minuti, 1.34 (IC 95%: 1.06-1.68) per onset-to-needle time 181-270 minuti, 1.22 (CI 95%: 0.92-1.61) per onset-to-needle time 271-360 minuti P interaction per onset-to-needle time = 0.4140 su emorragia parenchimale tipo 2. ORa per mortalità a 3 mesi: 0.78 (IC 95%: 0.41-1.48) per onset-to-needle time 0-90 minuti, 1.13 (IC 95%: 0.70-1.82) per onset-to-needle time 91-180 minuti 1.22 (IC 95%: 0.87-1.71) per onset-to-needle time 181-270 minuti, 1.49 (CI 95%: 1.00-2.21) per onset-to-needle time 271-360 minuti	

Kim 2017 <sup>2</sup>	Registro multicentrico americano (GWTG-Stroke)	2+	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro i primi 60 minuti dall'esordio dei sintomi N=878	Trombolisi intravenosa	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto tra i 61 minuti e le 4.5 ore dall'esordio dei sintomi N=64506	Probabilità di dimissione a domicilio Indipendenza funzionale alla dimissione sICH Emorragia sistemica grave Mortalità intra-ospedaliera	Probabilità di dimissione a domicilio (ORa: 1.25, IC 95%: 1.07-1.45), indipendenza funzionale alla dimissione (ORa: 1.72, IC 95%: 1.21-2.46), sICH (ORa: 0.89, IC 95%: 0.61-1.29), emorragia sistemica grave (ORa: 0.77, IC 95%: 0.34-1.73), mortalità intra-ospedaliera (ORa: 1.12, 95% CI: 0.84-1.48) a favore del trattamento nei primi 60 minuti	
Lindsay 2011 <sup>3</sup>	Registro del Canadian Stroke Network	2+	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro i primi 60 minuti dall'esordio dei sintomi N=34%	Trombolisi intravenosa	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto tra i 61 minuti e le 4.5 ore dall'esordio dei sintomi N=66%	NA	NA	Door-to-needle time mediano: 72 minuti
Strbian 2015 <sup>4</sup>	Registro SITS-ISTR	2+	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto N=45079	Trombolisi intravenosa	Nessuno	NA	NA	Door-to-needle time mediano: 67 minuti Ogni minuto di DNT nei centri piccoli (<5 pazienti/anno) equivale a 0,67 [exp(-0.401)] minuti nei centri grandi (≥100 pazienti/anno)

Fonarow 2011 <sup>5</sup>	Registro multicentrico americano (GWTG-Stroke)	2+	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto N=25504	Trombolisi intravenosa	Nessuno	Mortalità intra-ospedaliera Emorragia intracranica sintomatica	Mortalità intra-ospedaliera (ORa: 0.78, IC 95%: 0.69-0.90; p<0.0003) a favore del door-to-needle time ≤60 minuti Emorragia intracranica sintomatica (ORa: 0.88, IC 95%: 0.75-1.02; p=NS)	Door-to-needle time ≤60 minuti: 26.6% Door-to-needle time ≤60 per volume di trombolisi annuale 0-10, 11-20, >20%; p<0.0001 Proporzione di pazienti con door-to-needle time ≤60 minutes andava dallo 0% al 79.2% nei diversi ospedali e variava dal 19.5% nel 2003 al 29.1% nel 2009 (p<0.0001)
Fonarow 2011 <sup>6</sup>	Disegno e razionale dell'iniziativa "Target: Stroke"	4	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto	Trombolisi intravenosa	Nessuno	DNT ≤ 60 minuti in almeno il 50% dei pazienti con ictus ischemico acuto	NA	
Fonarow 2014 <sup>7</sup>	Registro multicentrico americano (GWTG-Stroke)	2+	Applicazione delle dieci strategie di intervento secondo l'iniziativa "Target Stroke" N = 43850	Trombolisi intravenosa entro 3 ore dall'esordio dei sintomi	Non applicazione delle dieci strategie di intervento secondo l'iniziativa "Target Stroke" N = 27319	Quota di pazienti con un DNT ≤60 minuti Tasso di mortalità intra-ospedaliera Tasso di dimissione a domicilio	Quota di pazienti con un DNT ≤60 minuti: 41.3% (IC 95%: 40.8%-41.7%) dei pazienti strategie interventi contro 29.5% (IC 95%: 26.0%-27.1%) dei pazienti controllo (p<0.001); tasso di mortalità intra-ospedaliera: 8.25%	Gli stessi risultati clinici sono significativamente migliori anche includendo i pazienti trattati con r-TPA entro 4.5 ore

						<p>Tasso di indipendenza funzionale alla dimissione</p> <p>Tasso di emorragia cerebrale sintomatica</p>	<p>pazienti strategie interventi contro 9.93% dei pazienti controllo (OR: 0.81, IC 95%: 0.77-0.86; p&lt;0.001); tasso di dimissione a domicilio: 42.7% dei pazienti strategie interventi contro 37.6% dei pazienti controllo (OR: 1.23, IC 95%: 1.18-1.27; p&lt;0.001); tasso di indipendenza funzionale alla dimissione: 45.4% pazienti strategie interventi contro 42.2% dei pazienti controllo (OR: 1.14, IC 95%: 1.09-1.20; p&lt;0.001); tasso di emorragia cerebrale sintomatica: 4.68% dei pazienti strategie interventi contro 5.68% dei pazienti controllo (OR: 0.81, IC 95%: 0.75-0.88; p&lt;0.001).</p>	<p>dell'esordio dei sintomi.</p>
--	--	--	--	--	--	---	---	----------------------------------

1. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brott TG, Toni D, Grotta JC, Albers GW, Kaste M, Marler JR, Hamilton SA, Tilley BC, Davis SM, Donnan GA, Hacke W; ECASS, ATLANTIS, NINDS and EPITHET rt-PA Study Group, Allen K, Mau J, Meier D, del Zoppo G, De Silva DA, Butcher KS, Parsons MW, Barber PA, Levi C, Bladin C, Byrnes G. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet*. 2010;375:1695-703.
2. Kim JT, Fonarow GC, Smith EE, Reeves MJ, Navalkele DD, Grotta JC, Grau-Sepulveda MV, Hernandez AF, Peterson ED, Schwamm LH, Saver JL. Treatment With Tissue Plasminogen Activator in the Golden Hour and the Shape of the 4.5-Hour Time-Benefit Curve in the National United States Get With The Guidelines-Stroke Population. *Circulation*. 2017;135:128-139.
3. Lindsay P, Cote R, Hill MD, Kapral M, Kaczorowski J, Korner-Bitensky N, et al. The Quality of Stroke Care in Canada. Canadian Stroke Best Practices Web site. 2011. <http://www.canadianstroke.ca/sites/default/files/resources/QoSC-EN.pdf>
4. Strbian D, Ahmed N, Wahlgren N, Lees KR, Toni D, Roffe C, Surakka IL, Tatlisumak T; SITS Investigators. Trends in Door-to-Thrombolysis Time in the Safe Implementation of Stroke Thrombolysis Registry: Effect of Center Volume and Duration of Registry Membership. *Stroke*. 2015;46:1275-80.
5. Fonarow GC, Smith EE, Saver JL, Reeves MJ, Bhatt DL, Grau-Sepulveda MV, Olson DM, Hernandez AF, Peterson ED, Schwamm LH. Timeliness of tissue-type plasminogen activator therapy in acute ischemic stroke: patient characteristics, hospital factors, and outcomes associated with door-to-needle times within 60 minutes. *Circulation*. 2011;123:750-8.
6. Fonarow GC, Smith EE, Saver JL, Reeves MJ, Hernandez AF, Peterson ED, Sacco RL, Schwamm LH. Improving door-to-needle times in acute ischemic stroke: the design and rationale for the American Heart Association/American Stroke Association's Target: Stroke initiative. *Stroke*. 2011;42:2983-9.



7. Fonarow GC, Zhao X, Smith EE, Saver JL, Reeves MJ, Bhatt DL, Xian Y, Hernandez AF, Peterson ED, Schwamm LH. Door-to-needle times for tissue plasminogen activator administration and clinical outcomes in acute ischemic stroke before and after a quality improvement initiative. *JAMA*. 2014;311:1632-1640.

Note:

I seguenti lavori, citati nella bibliografia del testo di accompagnamento alla PICO, non sono stati sottoposti ad analisi delle evidenze, in quanto riguardano combinazioni di strategie di intervento, da applicare per ridurre in maniera rilevante l'intervallo di tempo fra esordio dei sintomi e trattamento, che sono state incorporate integralmente nel modello considerato nella raccomandazione.

1. Meretoja A, Strbian D, Mustanoja S, Tatlisumak T, Lindsberg PJ, Kaste M. Reducing in-hospital delay to 20 minutes in stroke thrombolysis. *Neurology*. 2012;79:306-313.
2. Meretoja A, Weir L, Ugalde M, Yassi N, Yan B, Hand P, Truesdale M, Davis SM, Campbell BC. Helsinki model cut stroke thrombolysis delays to 25 minutes in Melbourne in only 4 months. *Neurology*. 2013;81:1071-6.
3. Wu TY, Coleman E, Wright SL, Mason DF, Reimers J, Duncan R, Griffiths M, Hurrell M, Dixon D, Weaver J, Meretoja A, Fink JN. Helsinki Stroke Model Is Transferrable With "Real-World" Resources and Reduced Stroke Thrombolysis Delay to 34 min in Christchurch. *Front Neurol*. 2018;9:290.
4. Ford AL, Williams JA, Spencer M, McCammon C, Khoury N, Sampson TR, Panagos P, Lee JM. Reducing door-to-needle times using Toyota's lean manufacturing principles and value stream analysis. *Stroke* 2012;43:3395-3398.
5. Zinkstok SM, Beenen LF, Luitse JS, Majoie CB, Nederkoorn PJ, Roos YB. Thrombolysis in Stroke within 30 Minutes: Results of the Acute Brain Care Intervention Study. *PLoS One*. 2016;11:e0166668.
6. Tai YJ, Weir L, Hand P, Davis S, Yan B. Does a 'code stroke' rapid access protocol decrease door-to-needle time for thrombolysis? *Int Med J* 2012;42:1316-1324.
7. Ruff IM, Ali SF, Goldstein JN, et al. Improving door-to-needle times: A Single Center Validation of the Target Stroke Hypothesis. *Stroke* 2014;45:504-508.
8. Kamal N, Holodinsky JK, Stephenson C, Kashayp D, Demchuk AM, Hill MD, Vilneff RL, Bugbee E, Zerna C, Newcommon N, Lang E, Knox D, Smith EE. Improving door-to-needle times for acute ischemic stroke: Effect of rapid patient registration, moving directly to computed tomography, and giving alteplase at the computed tomography scanner. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017;10:e003242.
9. Busby L, Owada K, Dhungana S, Zimmermann S, Coppola V, Ruban R, Horn C, Rochestie D, Khaldi A, Hormes JT, Gupta R. CODE FAST: a quality improvement initiative to reduce door-to-needle times. *J Neurointerv Surg* 2016;8:661-664.
10. Thortveit ET, Bøe MG, Ljøstad U, Mygland A, Tveiten A. Organizational changes aiming to reduce iv tPA door-to-needle time. *Acta Neurol Scand* 2014;130:248-252.
11. Kim SK, Lee SY, Bae HJ, Lee YS, Kim SY, Kang MJ, Cha JK. Pre-hospital notification reduced the door-to-needle time for IV t-PA in acute ischaemic stroke. *Eur J Neurol* 2009;16:1331-1335.
12. Casolla B, Bodenat M, Girot M, Cordonnier C, Pruvo JP, Wiel E, Leys D, Goldstein P. Intra-hospital delays in stroke patients treated with rt-PA: impact of preadmission notification. *J Neurol* 2013;260:635-639.
13. Walter S, Kostopoulos P, Haass A, Lesmeister M, Grasu M, Grunwald I, Keller I, Helwig S, Becker C, Geisel J, Bertsch T, Kaffiné S, Leingärtner A, Papanagiotou P, Roth C, Liu Y, Reith W, Fassbender K. Point-of-care laboratory halves door-to-therapy-decision time in acute stroke. *Ann Neurol* 2011;69:581-586.
14. Mehdiratta M, Woolfenden AR, Chapman KM, Johnston DC, Schulzer M, Beckman J, Teal PA. Reduction in IV t-PA door to needle times using an Acute Stroke Triage Pathway. *Can J Neurol Sci* 2006;33:214-216.
15. Kamal N, Holodinsky JK, Stephenson C, et al. Improving door-to-needle times for acute ischemic stroke: Effect of rapid patient registration, moving directly to computed tomography, and giving alteplase at the computed tomography scanner. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017;10:e003242.

<b>PICO 4</b> In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi in presenza di deficit lieve (NIHSS $\leq 5$ ) o in rapido miglioramento ma ancora rilevabile al momento di iniziare il trattamento, la trombolisi con r-TPA e.v., confrontata con aspirina, migliora l'esito clinico?								
<b>Autore, Anno</b>	<b>Disegno di studio</b>	<b>Livello di evidenza</b>	<b>Popolazione (caratteristiche e N)</b>	<b>Intervento/i</b>	<b>Comparatore/i</b>	<b>Outcomes</b>	<b>Misura di effetto (IC 95%, p-value)</b>	<b>Commenti</b>
Emberson 2014 <sup>1</sup>	Metanalisi di dati individuali	1+	Pazienti adulti con ictus ischemico entro 6 ore dall'esordio dei sintomi; sottogruppo pazienti con NIHSS basale $\leq 4$ N=666	Trombolisi intravenosa	Placebo	mRS a 3-6 mesi Trasformazione emorragica fatale entro 7 giorni	mRS 0-1 a 3 mesi: 68.7% pazienti r-TPA contro il 58.9% pazienti controllo, OR 1.48, IC <sub>95%</sub> 1.07-2.06 Trasformazione emorragica fatale entro 7 giorni: 0.9% pazienti r-TPA contro 0 pazienti controllo (OR non stimabile)	Analisi di sottogruppo per cui il livello di evidenza è 1+ (invece che 1++)
Khatri 2018 <sup>2</sup>	Trial randomizzato controllato	1-	Pazienti adulti con ictus ischemico entro 3 ore dall'esordio dei sintomi con NIHSS $\leq 5$ , con deficit giudicato come " clinicamente non disabilitante" N=156	Trombolisi intravenosa vs Aspirina	Pazienti adulti con ictus ischemico entro 3 ore dall'esordio dei sintomi con NIHSS $\leq 5$ , con deficit giudicato come " clinicamente non disabilitante" N=157	mRS a 3 mesi trasformazione emorragica sintomatica	mRS 0-1 a 90 giorni: 78.2% dei pazienti r-TPA e 81.5% dei pazienti aspirina (differenza di rischio aggiustata -1.1%, IC <sub>95%</sub> -9.4% - 7.3%). Trasformazione emorragica sintomatica: 3.2% dei pazienti r-TPA e nessun paziente aspirina (differenza di rischio 3.3%; IC <sub>95%</sub> 0.8%-7.4%).	Trial terminato dopo arruolamento di meno di un terzo dei pazienti previsti; randomizzazione e limitata ai soli pazienti con deficit non disabilitante, (definizione ad elevato rischio di soggettività nel giudizio dei singoli ricercatori). Risultati ad alto rischio di bias che non portano a formulare una raccomandazione e contraria alla trombolisi i.v. in pazienti con

								deficit lieve. Cautela nel valutare l'opportunità del trattamento solo in caso di disturbo sensitivo isolato, a maggior rischio di essere uno "stroke mimic".
--	--	--	--	--	--	--	--	--

1. Emberson J, Lees KR, Lyden P, et al. for the Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborative Group. Impact of treatment delay, age and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase in acute ischaemic stroke: an individual participant data meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;384:1929-35

2. Khatri P, Kleindorfer DO, Devlin T, et al. Effect of alteplase vs aspirin on functional outcome for patients with acute ischemic stroke and minor nondisabling neurologic deficits. The PRISMS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018 Jul 10;320(2):156-166. doi: 10.1001/jama.2018.8496.

Nota: poiché i risultati del trial di confronto trombolisi vs aspirina sono inconclusivi, la raccomandazione al trattamento con trombolisi di pazienti con ictus lieve si basa sui risultati del sottogruppo della metanalisi di Emberson (*Lancet* 2014;384:1929-35), anche se in questa il comparatore è il placebo

**PICO 5** In pazienti adulti con ictus ischemico acuto ad esordio non noto o al risveglio, la trombolisi con r-TPA e.v., confrontata con placebo, migliora l'esito clinico?

Autore, Anno	Disegno di studio	Livello di evidenza	Popolazione (caratteristiche e N)	Intervento/i	Comparatore/i	Outcomes	Misura di effetto (IC 95%, p-value)	Commenti
Petkova 2010 <sup>1</sup>	Studio di coorte	2+	Pazienti adulti con ictus ischemico entro 12 ore dall'esordio dei sintomi sottoposti a RM N=130	NA	NA	NA	Correlazione tra ratio RM FLAIR e intervallo temporale dall'esordio dei sintomi (Pearson correlation coefficient, 0.63) Cut off AUC ROC ratio RM FLAIR per identificare un intervallo temporale dall'esordio dei sintomi <3 ore: 7%, sensibilità 90% (IC 95%: 83-98%) e specificità 93% (IC 95% CI: 86-99%) FLAIR e DW RM per identificare intervallo temporale dall'esordio dei sintomi <3 ore: sensibilità 94% (IC 95%: 88-100%) e specificità 97% (IC 95%: 93-101%)	
Thomalla 2011 <sup>2</sup>	Studio di coorte	2+	Pazienti adulti con ictus ischemico entro 12 ore dall'esordio dei sintomi sottoposti a RM N=543	NA	NA	NA	Interobserver agreement per lesione ischemica acuta visibile in FLAIR RM ( $\kappa=0.569$ , IC 95% 0.504-0.634). DWI-FLAIR mismatch per identificare intervallo temporale dall'esordio dei sintomi	

							<4.5 ore: sensibilità 62% (IC 95%: 57-67%) e 78% specificità (72-84%), valore predittivo positivo 83% (79-88%) e valore predittivo negativo 54% (48-60%)	
Thomalla 2020 <sup>3</sup>	Metanalisi di dati individuali di trial	1+	Pazienti adulti con ictus ischemico ad esordio non noto o la risveglio qualora la RM DW fosse positiva e la FLAIR negativa e il trattamento fosse possibile entro 4.5 ore dal riconoscimento dei sintomi o dal risveglio o qualora la RM DWI/PWI o la TCP evidenziasse tessuto ischemico in penombra salvabile e il trattamento fosse possibile fra le 4.5 e le 9 ore dal teorico esordio dei sintomi. N = 843 (ictus al risveglio nel 89% dei casi).	Trombolisi intravenosa N = 429	Placebo N = 414	mRS 0-1 a 90 giorni mRS 0-2 a 90 giorni mRS ordinale a 90 giorni Mortalità a 90 giorni Trasformazione emorragica sintomatica	mRS 0-1 a 90 giorni: 47% dei pazienti r-TPA contro 39% dei pazienti placebo (ORa: 1.49, IC 95%: 1.10-2.03; p=0.01); mRS 0-2 a 90 giorni: 65% dei pazienti r-TPA contro 58% dei pazienti placebo (ORa: 1.39, IC 95%: 1.05-1.80; p=0.02); analisi ordinale mRS a 90 giorni (ORa: 1.38; IC95%: 1.05-1.80; p=0.019), mortalità a 90 giorni: 6% dei pazienti r-TPA contro 3% dei pazienti placebo (ORa: 2.06; IC 95%: 1.03-4.09; p=0.040), trasformazione emorragica sintomatica: 3% dei pazienti r-TPA contro <1% dei pazienti placebo (ORa: 5.58; IC 95%: 1.22-25.50; p=0.024).	Occlusione di grossa arteria nel 25% dei casi. L'effetto del trattamento non era significativamente diverso nei diversi sottogruppi identificati per intervallo temporale (ictus al risveglio vs gli altri; p interazione = 0.76), modalità radiologica di arruolamento (TC vs RM; p interazione = 0.28) e presenza vs assenza di occlusione di grossa arteria (p interazione = 0.28).

Campbell 2019 <sup>4</sup>	Metanalisi di dati individuali di trial	1+	Pazienti adulti con ictus ischemico ad esordio non noto o al risveglio o tra le 4.5 e le 9 ore dall'esordio dei sintomi qualora la TCP evidenziasse tessuto ischemico in penombra salvabile e il trattamento fosse possibile fra le 4.5 e le 9 ore dal teorico esordio dei sintomi. N = 414 (ictus al risveglio nel 50% dei casi).	Trombolisi intravenosa N = 213	Placebo N = 201	mRS 0-1 a 90 giorni mRS 0-2 a 90 giorni mRS ordinale a 90 giorni Mortalità a 90 giorni Trasformazione emorragica sintomatica	mRS 0-1 a 90 giorni: 36% dei pazienti r-TPA contro 29% dei pazienti placebo (ORa: 1.86, IC 95%: 1.15-2.99; p=0.011); mRS 0-2 a 90 giorni: 49% dei pazienti r-TPA contro 44% dei pazienti placebo (ORa: 1.74, IC 95%: 1.08-2.81; p=0.022); analisi ordinale mRS a 90 giorni (OR: 1.6, IC 95%: 1.12-2.27; p=0.009); trasformazione emorragica sintomatica: 4.7% dei pazienti r-TPA contro 0.5% dei pazienti placebo (ORa: 9.7, IC 95%: 1.23-76.55; p=0.031), mortalità a 90 giorni: 14% dei pazienti r-TPA contro 9% dei pazienti placebo (ORa: 1.55, IC 95%: 0.81-2.96; p=0.66).	Occlusione di grossa arteria nel 62% dei casi. L'effetto del trattamento non era significativamente diverso nei diversi sottogruppi identificati per intervallo temporale (4.5-6 ore; 6-9 ore; al risveglio: p interazione = 0.87) e per presenza di occlusione di grossa arteria (p interazione = 0.66).
Emberson 2014 <sup>5</sup>	Metanalisi di dati individuali di trial	1+	Pazienti adulti con ictus ischemico entro 6 dall'esordio dei sintomi N=6756	Trombolisi intravenosa	Placebo	sICH secondo la definizione SITS-MOST Mortalità a 3 mesi	sICH secondo la definizione SITS-MOST: 3.7% dei pazienti trombolisi contro 0.6% dei pazienti controllo (OR: 6.67, IC 95%: 4.11-10.84; p<0.0001)	

							Mortalità a 3 mesi: 17.9% dei pazienti trombolisi contro 16.5% dei pazienti controllo (HR: 1.11, IC 95% CI: 0.99-1.25; p=0.07).	
Schwamm 2018 <sup>6</sup>	Trial open- labe	1-	Pazienti adulti con ictus ad esordio non noto sottoposti a RM se l'esordio dei sintomi era tra le 4.5 ore e le 24 ore dall'ultima volta in cui i pazienti sono stati visti/sentiti in benessere N=80	Trombolisi intravenosa	Placebo	sICH mRS 0-1 a 90 giorni	NA	Occlusione di grossa arteria nel 23% dei casi sICH: 1.3% mRS 0-1 a 90 giorni: 39%

1. Petkova M, Rodrigo S, Lamy C, Oppenheim G, Touzé E, Mas JL, Méder JF, Oppenheim C. MR imaging helps predict time from symptom onset in patients with acute stroke: implications for patients with unknown onset time. *Radiology*. 2010;257:782-92.
2. Thomalla G, Cheng B, Ebinger M, Hao Q, Tourdias T, Wu O, Kim JS, Breuer L, Singer OC, Warach S, Christensen S, Treszl A, Forkert ND, Galinovic I, Rosenkranz M, Engelhorn T, Köhrmann M, Endres M, Kang DW, Dousset V, Sorensen AG, Liebeskind DS, Fiebach JB, Fiehler J, Gerloff C, for the STIR and VISTA Imaging Investigators. DWI-FLAIR mismatch for the identification of patients with acute ischaemic stroke within 4·5 h of symptom onset (PRE-FLAIR): a multicentre observational study. *Lancet Neurol* 2011; 10: 978-86.
3. Thomalla G, Boutitie F, Ma H, Koga M, Ringleb P, Schwamm LH, Wu O, Bendszus M, Bladin CF, Campbell BCV, Cheng B, Churilov L, Ebinger M, Endres M, Fiebach JB, Fukuda-Doi M, Inoue M, Kleinig TJ, Latour LL, Lemmens R, Levi CR, Leys D, Miwa K, Molina CA, Muir KW, Nighoghossian N, Parsons MW, Pedraza S, Schellinger PD, Schwab S, Simonsen CZ, Song SS, Thijs V, Toni D, Hsu CY, Wahlgren N, Yamamoto H, Yassi N, Yoshimura S, Warach S, Hacke W, Toyoda K, Donnan GA, Davis SM, Gerloff C. Intravenous alteplase for stroke with unknown time of onset guided by advanced imaging: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2020;396:1574-1584.
4. Campbell BCV, Ma H, Ringleb PA, Parsons MW, Churilov L, Bendszus M, Levi CR, Hsu C, Kleinig TJK, Fatar M, Didier Leys D, Molina C, Wijeratne T, Curtze S, Dewey HM, Barber A, Butcher KS, De Silva DA, Bladin CF, Yassi N, Pfaff JAR, Sharma G, Bivard A, Desmond PM, Schwab S, Schellinger P, Yan B, Mitchell PJ, Serena J, Toni D, Thijs V, Hacke W, Davis SM, Donnan GA on behalf of the EXTEND, ECASS-4 and EPITHET Investigators. Extending thrombolysis to 4·5-9 hours and wake-up stroke using perfusion imaging: a meta-analysis of individual patient data from EXTEND, ECASS4, EXTEND and EPITHET. *Lancet*. 2019;394:139-147.
5. Emberson J, Lees KR, Lyden P, et al. for the Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborative Group. Impact of treatment delay, age and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase in acute ischaemic stroke: an individual participant data meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014. 2014;384:1929-35.
6. LH Schwamm, O Wu, SS Song, LL Latour, AL Ford, AW Hsia, A Muzikansky, RA Betensky, AJ Yoo, MH Lev, G Boulouis, A Lauer, P Cougo, WA Copen, GJ Harris, S Warach, MR WITNESS Investigators. Intravenous thrombolysis in unwitnessed stroke onset: MR WITNESS trial results. *Ann Neurol*. 2018;83:980-993.

Note:

I seguenti lavori, citati nella bibliografia del testo di accompagnamento alla PICO, non sono stati sottoposti ad analisi delle evidenze, in quanto inclusi nelle metanalisi considerate.

1. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, Andersen G, Berthezene Y, Cheng B, Cheripelli B, Cho TH, Fazekas F, Fiehler J, Ford I, Galinovic I, Gellissen S, Golsari A, Gregori J, Günther M, Guibernau J, Häusler KG, Hennerici M, Kemmling A, Marstrand J, Modrau B, Neeb L, Perez de la Ossa N, Puig J, Ringleb P, Roy P, Scheel E, Schonewille W, Serena J, Sunaert S,

- Villringer K, Wouters A, Thijs V, Ebinger M, Endres M, Fiebach JB, Lemmens R, Muir KW, Nighoghossian N, Pedraza S, and Gerloff C, for the WAKE-UP Investigators\*. MRI-Guided thrombolysis for stroke with unknown time of onset. *N Engl J Med*. 2018 Aug 16;379:611-622.
2. Ringleb P, Bendszus M, Bluhmki E, Donnan G, Eschenfelder C, Fatar M, Kessler C, Molina C, Leys D, Muddegowda M, Poli S, Schellinger P, Schwab S, Serena J, Toni D, Wahlgren N and Hacke W; for the ECASS-4 study group. Extending the time window for intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke using magnetic resonance imaging-based patient selection. *Int J Stroke* 2019;14:483-490.
  3. Ma H, Campbell BCV, Parsons MW, Churilov L, Levi CR, Hsu C, Kleinig TJ, Wijeratne T, Curtze S, Dewey HM, Miteff F, Tsai C-H, J.-T. Lee, T.G. Phan, N. Mahant, M.-C. Sun, M. Krause, J. Sturm, R. Grimley, C.-H. Chen, Hu, C-J, Wong AA, Field D, Sun Y, Barber PA, Sabet A, Jannes J, Jeng J-S, Clissold B, Markus R, Lin, C-H Lien L-M, Bladin CF, Christensen S, Yassi N, Sharma G, Bivard A, Desmond PM, Yan B, Mitchell PJ, Thijs V, Carey L, Meretoja A, Davis SM, Donnan GA, for the EXTEND Investigators. Thrombolysis for Stroke at 4.5 to 9 Hours or on Waking Guided by Perfusion Imaging. *N Engl J Med* 2019;380:1795-803.
  4. Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, Levi C, Butcher KS, Peeters A, Barber PA, Bladin C, De Silva DA, Byrnes G, Chalk JB, Fink JN, Kimber TE, Schultz D, Hand PJ, Frayne J, Hankey G, Muir K, Gerraty R, Tress BM, Desmond PM, for the EPITHET investigators. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol* 2008;7:299-309.



**PICO 6** In pazienti adulti con ictus ischemico acuto tra le 4.5 e le 9 ore dall'esordio dei sintomi, la trombolisi con r-TPA e.v., confrontata con placebo, migliora l'esito clinico?

Autore, Anno	Disegno di studio	Livello di evidenza	Popolazione (caratteristiche e N)	Intervento/i	Comparatore/i	Outcomes	Misura di effetto (IC 95%, p-value)	Commenti
Campbell 2019 <sup>1</sup>	Metanalisi di dati individuali di trial	1+	Pazienti adulti con ictus ischemico ad esordio non noto o al risveglio o tra le 4.5 e le 9 ore dall'esordio dei sintomi qualora la TCP evidenziasse tessuto ischemico in penombra salvabile e il trattamento fosse possibile fra le 4.5 e le 9 ore dal teorico esordio dei sintomi N = 414 (ictus tra le 4.5 e le 9 ore dall'esordio dei sintomi nel 50% dei casi: 107 con esordio fra 4.5 e 6 dall'esordio dei sintomi e 98 con esordio fra 6 e 9 dall'esordio dei sintomi).	Trombolisi intravenosa N = 213	Placebo N = 201	mRS 0-1 a 90 giorni mRS 0-2 a 90 giorni mRS ordinale a 90 giorni Mortalità a 90 giorni Trasformazione emorragica sintomatica	mRS 0-1 a 90 giorni: 36% dei pazienti r-TPA contro 29% dei pazienti placebo (ORa: 1.86, IC 95%: 1.15-2.99; p=0.011); mRS 0-2 a 90 giorni: 49% dei pazienti r-TPA contro 44% dei pazienti placebo (ORa: 1.74, IC 95%: 1.08-2.81; p=0.022); analisi ordinale mRS a 90 giorni (OR: 1.6, IC 95%: 1.12-2.27; p=0.009); trasformazione emorragica sintomatica: 4.7% dei pazienti r-TPA contro 0.5% dei pazienti placebo (ORa: 9.7, IC 95%: 1.23-76.55; p=0.031), mortalità a 90 giorni: 14% dei pazienti r-TPA contro 9% dei pazienti placebo (ORa: 1.55, IC 95%: 0.81-2.96; p=0.66).	Occlusione di grossa arteria nel 62% dei casi. L'effetto del trattamento non era significativamente diverso nei diversi sottogruppi identificati per intervallo temporale (4.5-6 ore; 6-9 ore; al risveglio: p interazione = 0.87) e per presenza di occlusione di grossa arteria (p interazione = 0.66).

- Campbell BCV, Ma H, Ringleb PA, Parsons MW, Churilov L, Bendzus M, Levi CR, Hsu C, Kleinig TJK, Fatar M, Didier Leys D, Molina C, Wijeratne T, Curtze S, Dewey HM, Barber A, Butcher KS, De Silva DA, Bladin CF, Yassi N, Pfaff JAR, Sharma G, Bivard A, Desmond PM, Schwab S, Schellinger P, Yan B, Mitchell PJ, Serena J, Toni D, Thijs V, Hacke W, Davis SM, Donnan GA on behalf of the EXTEND, ECASS-4 and EPITHET Investigators. Extending thrombolysis to 4·5-9 hours and wake-up stroke using perfusion imaging: a meta-analysis of individual patient data from EXTEND, ECASS4, EXTEND and EPITHET. *Lancet*. 2019;394:139-147.

Note:

I seguenti lavori, citati nella bibliografia del testo di accompagnamento alla PICO, non sono stati sottoposti ad analisi delle evidenze, in quanto inclusi nelle metanalisi considerate.

1. Ringleb P, Bendszus M, Bluhmki E, Donnan G, Eschenfelder C, Fatar M, Kessler C, Molina C, Leys D, Muddegowda M, Poli S, Schellinger P, Schwab S, Serena J, Toni D, Wahlgren N and Hacke W; for the ECASS-4 study group. Extending the time window for intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke using magnetic resonance imaging-based patient. *Int J Stroke*. 2019;14:483-490.
2. Ma H, Campbell BCV, Parsons MW, Churilov L, Levi CR, Hsu C, Kleinig TJ, Wijeratne T, Curtze S, Dewey HM, Miteff F, Tsai C-H, J.-T. Lee, T.G. Phan, N. Mahant, M.-C. Sun, M. Krause, J. Sturm, R. Grimley, C.-H. Chen, Hu, C-J, Wong AA, Field D, Sun Y, Barber PA, Sabet A, Jannes J, Jeng J-S, Clissold B, Markus R, Lin, C-H Lien L-M, Bladin CF, Christensen S, Yassi N. Sharma G, Bivard A, Desmond PM, Yan B, Mitchell PJ, Thijs V, Carey L, Meretoja A, Davis SM, Donnan GA, for the EXTEND Investigators. Thrombolysis for Stroke at 4.5 to 9 Hours or on Waking Guided by Perfusion Imaging. *N Engl J Med* 2019; 380:1795-803.
3. Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, Levi C, Butcher KS, Peeters A, Barber PA, Bladin C, De Silva DA, Byrnes G, Chalk JB, Fink JN, Kimber TE, Schultz D, Hand PJ, Frayne J, Hankey G, Muir K, Gerraty R, Tress BM, Desmond PM, for the EPITHET investigators. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol* 2008;7:299-309.

<b>PICO 7</b> In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, la trombolisi con r-TPA e.v. in presenza di crisi epilettica all'esordio, confrontata con la trombolisi con r-TPA e.v. in assenza di crisi epilettica all'esordio, peggiora l'esito clinico?								
<b>Autore, Anno</b>	<b>Disegno di studio</b>	<b>Livello di evidenza</b>	<b>Popolazione (caratteristiche e N)</b>	<b>Intervento/i</b>	<b>Comparatore/i</b>	<b>Outcomes</b>	<b>Misura di effetto (IC 95%, p-value)</b>	<b>Commenti</b>
Polymeris 2019 <sup>1</sup>	Registro multicentrico internazionale	2+	Pazienti adulti con ictus ischemico entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi con crisi epilettica N= 146	Trombolisi intravenosa	Pazienti adulti con ictus ischemico entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi senza crisi epilettica N= 9928	mRS a 3 mesi trasformazione emorragica sintomatica Mortalità	mRS $\geq 3$ / mRS analisi ordinale: OR non aggiustato 1.33, IC <sub>95%</sub> 0.96-1.84 / 1.35, IC <sub>95%</sub> 1.01-1.81; OR aggiustato 0.78; IC <sub>95%</sub> 0.45-1.32 / 0.78, IC <sub>95%</sub> 0.52- 1.16) Trasformazione emorragia sintomatica: OR non aggiustato 1.53, IC <sub>95%</sub> 0.74-3.14; OR aggiustato 0.52, IC <sub>95%</sub> 0.13-2.16 Mortalità: OR non aggiustato 1.49, IC <sub>95%</sub> 1.00-2.24; OR aggiustato 0.98, IC <sub>95%</sub> 0.5-1.92	
Selim 2002 <sup>2</sup> Sylaja 2006 <sup>3</sup> De Reuck 2007 <sup>4</sup>	Serie cliniche		Pazienti con ictus ischemico e crisi epilettica all'esordio	N.a.	N.a.	N.a.	N.a.	In pazienti con crisi comiziali all'insorgenza di un deficit neurologico focale, il sospetto clinico di ictus può essere supportato da RM DW/PW, TC-perfusionale o TC-angio
Keselman 2019 <sup>5</sup>	Registro multicentrico internazionale	2++	Pazienti adulti con ictus ischemico entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi e crisi epilettica all'esordio N=61 (su totale di	Trombolisi intravenosa	Pazienti adulti con ictus ischemico entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi e crisi	mRS a 3 mesi Trasformazione emorragica sintomatica Mortalità	mRS 0-1 a 3 mesi: 84.1% degli stroke mimics contro 57.7% degli ictus (P <0.001) Trasformazione emorragica sintomatica: rispettivamente 1,2% e 5,1% (P <0,001)	Il confronto è stroke mimics vs stroke, senza dati in dettaglio sui pazienti con crisi epilettica

			429 stroke mimics)		epilettica all'esordio N=10.007		Mortalità: rispettivamente 2.6% e 5.4% (P = 0.028)	all'esordio
--	--	--	--------------------	--	---------------------------------------	--	---	-------------

1.Polymeris AA, Curtze S, Erdur H, et al. Intravenous thrombolysis for suspected ischemic stroke with seizure at onset. *Ann Neurol*. 2019 Nov;86(5):770-779. doi: 10.1002/ana.25582

2.Selim M, Kumar S, Fink J, et al. Seizure at stroke onset: should it be an absolute contraindication to thrombolysis? *Cerebrovasc Dis* 2002; 14:54-7.

3. Sylaja PN, Dzialowski I, Krol A, et al. Role of CT angiography in thrombolysis decision-making for patients with presumed seizure at stroke onset. *Stroke* 2006; 37:915-7.

4. De Reuck J, Vanhee F, Van Maele G, Claeys I. Magnetic resonance imaging after seizures in patients with an ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2007; 23:339-43

5. Keselman B, Cooray C, Vanhooren G, et al. Intravenous thrombolysis in stroke mimics: results from the SITS International Stroke Thrombolysis Register. *Eur J Neurol*. 2019 Feb 21. doi: 10.1111/ene.13944.

Nota: la Raccomandazione 7 è una GPP con livello di evidenza 4, perché lo studio sul quale si basa <sup>1</sup>, pur avendo caratteristiche che lo classificano come 2+, tuttavia segnala un trend ad incremento di mortalità che suggerisce cautela

<b>PICO 8</b> In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, la trombolisi con r-TPA e.v. in presenza di storia di pregresso ictus e diabete, confrontata con la trombolisi con r-tPA e.v. in assenza di storia di pregresso ictus ischemico e diabete, peggiora l'esito clinico?								
<b>Autore, Anno</b>	<b>Disegno di studio</b>	<b>Livello di evidenza</b>	<b>Popolazione (caratteristiche e N)</b>	<b>Intervento/i</b>	<b>Comparatore/i</b>	<b>Outcomes</b>	<b>Misura di effetto (IC 95%, p-value)</b>	<b>Commenti</b>
Mishra, 2011 <sup>1</sup>	Studio caso controllo da database di registri multicentrici	2++	Pazienti adulti con ictus ischemico e storia di pregresso ictus e diabete, sottoposti a trombolisi intravenosa, registro SITS-ISTR N=23334	Trombolisi intravenosa	Pazienti adulti con ictus ischemico e storia di pregresso ictus e diabete non sottoposti a trombolisi intravenosa, registro VISTA N= 6166	mRS a 3 mesi Sopravvivenza	mRS: OR aggiustato 1.23, IC <sub>95%</sub> 0.996-1.52 sopravvivenza: ORaggiustato 0.86, IC <sub>95%</sub> 0.6-1.1	Pazienti con storia di pregresso ictus e diabete sottoposti a trombolisi hanno esiti tendenzialmente migliori rispetto a quelli di pazienti con storia di pregresso ictus e diabete non sottoposti a trombolisi

1. Mishra NK, Ahmed N, Davalos A et al., for the SITS and VISTA collaborators. Thrombolysis outcomes in acute ischemic stroke patients with prior stroke and diabetes mellitus. Neurology 2011; 77:1866-72.

<b>PICO 9</b> In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, la trombolisi con r-TPA e.v. in presenza di glicemia <50 mg/dl, confrontata con la trombolisi con r-TPA e.v. in assenza di glicemia <50 mg/dl, peggiora l'esito clinico?								
<b>Autore, Anno</b>	<b>Disegno di studio</b>	<b>Livello di evidenza</b>	<b>Popolazione (caratteristiche e N)</b>	<b>Intervento/i</b>	<b>Comparatore/i</b>	<b>Outcomes</b>	<b>Misura di effetto (IC 95%, p-value)</b>	<b>Commenti</b>
Okano, 2018 <sup>1</sup>	Studio di coorte	2+	Pazienti stroke mimics N=137 (dei quali 10.9% ipoglicemie)	Trombolisi intravenosa	Pazienti con ictus acuto N=1420	Dimissione entro 24 ore Ricovero Mortalità	42.3% dimessi entro 24 ore 48.9% ricoverati 8.8% deceduti	Lo studio commentato non riporta in dettaglio l'esito clinico dei pazienti con ipoglicemia

1.Okano Y, Ishimatsu K, Kato Y, et al. Clinical features of stroke mimics in the emergency department. Acute Med Surg 2018;5:241-248.

Nota: la Raccomandazione 9 è una GPP con livello di evidenza 4, perché il lavoro analizzato, pur avendo caratteristiche che lo classificano come 2++, tuttavia non dà risposta al quesito specifico dell'effetto dell'ipoglicemia sull'esito clinico dei pazienti con ictus sottoposti a trombolisi

**PICO 10** In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, la trombolisi con r-TPA e.v. in presenza di glicemia > 400 mg/dl, confrontata con la trombolisi con r-TPA e.v. in assenza di glicemia > 400 mg/dl, peggiora l'esito clinico?

Autore, Anno	Disegno di studio	Livello di evidenza	Popolazione (caratteristiche e N)	Intervento/i	Comparatore/i	Outcomes	Misura di effetto (IC 95%, p-value)	Commenti
Masrur, 2015 <sup>1</sup>	Registro multicentrico	2++	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto e iperglicemia acuta (glicemia > 140 mg/dl, N=17.203) o cronica (HbA1C >6.5%, N= 8060)	Trombolisi intravenosa	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto senza iperglicemia acuta (N= 41.062) o cronica (N=23.445)	Mortalità intraospedaliere a Trasformazione emorragica sintomatica	Pazienti con storia clinica di diabete: 1. Iperglicemia acuta: per ogni incremento di 10 mg/dl di glicemia basale e fino al valore di 200 mg/dl si osserva: a.mortalità intraospedaliere: aOR, 1.07, IC <sub>95%</sub> 1.05 - 1.09) b.trasformazione emorragica sintomatica: aOR, 1.05, IC <sub>95%</sub> 1.03 - 1.07 2. Iperglicemia cronica: per ogni incremento di 1% di HbA1c e fino al valore del 8% si osserva: a.mortalità intra-ospedaliere: aOR, 1.19, IC <sub>95%</sub> 1.11- 1.28 b. trasformazione emorragica sintomatica: aOR, 1.16, IC <sub>95%</sub> 1.06-1.26). Risultati simili osservati fra i pazienti senza storia di diabete.	Iperglicemia acuta e cronica correlate con peggior esito clinico nei pazienti trattati con r-tPA.
Tsivgoulis 2019 <sup>2</sup>	Registro multicentrico internazionale	2++	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto diabetici (n=3286) e non diabetici (n=6159) con iperglicemia basale (≥144 mg/dL)	Trombolisi intravenosa	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto diabetici (n=3286) e non diabetici (n=6159) senza iperglicemia basale	mRS a tre mesi trasformazione emorragica sintomatica mortalità	Pazienti non-diabetici con iperglicemia basale vs non iperglicemia basale: a.mRS 0-2, 53.3% vs. 57.9%, (P < 0.001) b. trasformazione emorragica sintomatica 1.7% vs. 1.8%, (P = 0.563). c.mortalità 19.2% vs. 16.0%, (P < 0.001)	Iperglicemia basale associata ad esito negativo a 3 mesi sia nei pazienti diabetici che non diabetici sottoposti a trombolisi i.v.

							Pazienti diabetici iperglicemia basale vs non iperglicemia basale: a.mRS 0-2 48.2% vs. 52.5%, ( $P < 0.001$ ), b. trasformazione emorragica sintomatica 2.2% vs. 2.7%, ( $P = 0.224$ ). c.mortalità (23.7% vs. 19.9%, ( $P < 0.001$ ))	
Ribo, 2005 <sup>2</sup>	Studio di coorte	2+	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto ed occlusione di arteria intracranica	Trombolisi intravenosa	Nessuno	Ricanalizzazio ne arteriosa valutata con Doppler transcranico	glicemia basale >158 mg/dl vs ≤ 158 mg/dl: ricanalizzazione dopo r-tPA 16% vs 36.1% ( $P=0.035$ )	

1. Masrur S, Cox M, Bhatt DL, et al. Association of acute and chronic hyperglycemia with acute ischemic stroke outcomes post-thrombolysis: findings from Get with the Guidelines-Stroke. J Am Heart Assoc. 2015;4:e002193 doi: 10.1161/JAHA.115.002193

2. Tsigoulis G, Katsanos AH, Mavridis D, et al. Association of Baseline Hyperglycemia With Outcomes of Patients With and Without Diabetes With Acute Ischemic Stroke Treated With Intravenous Thrombolysis: A Propensity Score-Matched Analysis From the SITS-ISTR Registry. Diabetes. 2019;68:1861-1869.

3. Ribo M, Molina C, Montaner J, et al. Acute hyperglycemia state is associated with lower tPA-induced recanalization rates in stroke patients. Stroke 2005;36:1705-9.

Nota 1: la Raccomandazione 10 è una GPP con livello di evidenza 4, perché gli studi analizzati, pur avendo caratteristiche che li classificano come 2++, tuttavia non danno una risposta diretta al quesito specifico sulla soglia dei 400 mg/dl di glicemia

Nota 2: alla PICO 10 oltre alla Raccomandazione 10 è associata anche la Raccomandazione per la ricerca 11. Quindi, la numerazione delle PICO procede con la N° 12



<b>PICO 12</b> In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, la trombolisi con r-TPA e.v. in presenza di storia di pregresso ictus negli ultimi 3 mesi, confrontata con la trombolisi con r-TPA e.v. in assenza di storia di pregresso ictus negli ultimi 3 mesi, peggiora l'esito clinico?								
<b>Autore, Anno</b>	<b>Disegno di studio</b>	<b>Livello di evidenza</b>	<b>Popolazione (caratteristiche e N)</b>	<b>Intervento/i</b>	<b>Comparatore/i</b>	<b>Outcomes</b>	<b>Misura di effetto (IC 95%, p-value)</b>	<b>Commenti</b>
Tsivgoulis 2019 <sup>1</sup>	Metanalisi di studi di coorte	2++	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto con storia di pregresso ictus nei precedenti 3 mesi N=895	Trombolisi intravenosa	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto senza storia di pregresso ictus nei precedenti 3 mesi N=51.736	mRS a 3 mesi Trasformazione e emorragica sintomatica Mortalità	mRS 0-2 a 3 mesi: aOR 0.91, IC <sub>95%</sub> 0.62 - 1.33, (p=0.62) Trasformazione emorragica sintomatica: aOR 1.75, IC <sub>95%</sub> 0.21 -14.67 (p=0.61) Mortalità: aOR 1.27, IC <sub>95%</sub> 0.59 - 2.77 (p=0.54)	Metanalisi non in grado di valutare impatto negativo su sicurezza ed efficacia della trombolisi e.v. da parte di diverse variabili tra cui estensione della lesione ed esito clinico/funzionale del primo ictus, intervallo temporale dal primo ictus, territori vascolari interessati dal primo e secondo ictus, e gravità potenziale del nuovo evento
Shah, 2020 <sup>2</sup>	Registro multicentrico	2++	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto con storia di pregresso ictus nell'ultimo anno N=1332 (3.5% negli ultimi 14 giorni, 3.5% tra 15esimo e 30esimo giorno, 15% tra	Trombolisi intravenosa	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto senza storia di pregresso ictus nei precedenti 3 mesi N=30.655	Trasformazione e emorragica sintomatica Mortalità intraospedaliera	Trasformazione emorragica sintomatica: 1.32, IC <sub>95%</sub> 0.79–2.23) Mortalità intraospedaliera: 1.21, IC <sub>95%</sub> 0.78–1.88 Analisi secondo intervalli di tempo: storia di ictus negli ultimi 14 giorni:	Mancano informazioni su estensione della lesione ed esito clinico/funzionale del primo ictus, territori vascolari interessati dal primo e secondo

			31esimo e 90esimo giorno)				Trasformazione emorragica sintomatica: OR 3.70, IC <sub>95%</sub> 1.62-8.43 Mortalità intra-ospedaliera: OR: 2.29, IC <sub>95%</sub> 0.88-5.93 Nessuna differenza significativa negli intervalli di tempo successivi	ictus, e gravità potenziale del nuovo evento
--	--	--	---------------------------	--	--	--	--	--

1. Tsvigoulis G, Katsanos AH, Schellinger PD, et al. Intravenous thrombolysis in patients with acute ischaemic stroke with history of prior ischaemic stroke within 3 months. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019;0:1-2. doi:10.1136/jnnp-2019-320422.

2. Shah S, Liang L, Kosinski A, et al. Safety and outcomes of intravenous tPA in acute ischemic stroke patients with prior stroke within 3 months: findings from Get With The Guidelines-Stroke. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2020;13(1):e006031.

Nota: la Raccomandazione 12 è una GPP con livello di evidenza 4, perché i lavori analizzati, pur avendo caratteristiche che li classificano come 2++, tuttavia non danno una risposta relativa a potenziali variabili di rischio come estensione della lesione ed esito clinico/funzionale del primo ictus, intervallo temporale dal primo ictus, territori vascolari interessati dal primo e secondo ictus, e gravità potenziale del nuovo evento

**PICO 13**

In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, la trombolisi con r-TPA e.v. in presenza di ipertensione arteriosa grave trattata con riduzione più intensiva (PAS130-140 mm Hg), confrontata con la trombolisi con r-TPA e.v. in presenza di ipertensione grave trattata con riduzione standard (PAS <180-185 mm Hg), migliora l'esito clinico?

<b>Autore, Anno</b>	<b>Disegno di studio</b>	<b>Livello di evidenza</b>	<b>Popolazione (caratteristiche e N)</b>	<b>Intervento/i</b>	<b>Comparatore/i</b>	<b>Outcomes</b>	<b>Misura di effetto (IC 95%, p-value)</b>	<b>Commenti</b>
Gilligan 2002 <sup>1</sup>	Trial randomizzato controllato	1+	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4 ore dall'esordio dei sintomi	Trombolisi intravenosa con Streptokinasi N=134	Controllo N=136	Emorragia cerebrale	Elevati valori basali di PAS predittori di emorragia cerebrale (OR 1.03, 95% CI: 1.01-1.05)	Valori basali di PAS >165 mm Hg: rischio superiore del 25% di emorragia cerebrale nei pazienti trattati con Stroptokinasi
Wahlgren 2008 <sup>2</sup>	Trial randomizzato controllato	1+	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 3 ore dall'esordio dei sintomi N=6947	Trombolisi intravenosa con r-TPA (dose standard)	Nessuno	sICH secondo definizione SITS-MOST	NA	Elevati valori basali di PAS e valori basali di PAS >160 mm Hg associati ad un più elevato tasso di sICH secondo la definizione SITS-MOST (p<0.001)
Ahmed 2009 <sup>3</sup>	Registro internazionale SITS-ISTR	2++	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto N= 11080	Trombolisi intravenosa con r-TPA (dose standard)	Nessuno	sICH secondo definizione SITS-MOST sICH secondo definizione RCT Mortalità Indipendenza funzionale a 3 mesi	NA	Elevati valori basali di PAS associati ad un più elevato tassi di emorragia cerebrale sintomatica secondo definizione SITS-MOST (p=0.03) e RCT (p=0.02) Elevati valori basali di PAD

								<p>associati ad un più elevato tasso di mortalità a 3 mesi (p=0.02)  Elevati valori di PAS a 2 e 24 ore associati ad un più elevato tasso di sICH secondo la definizione SITS-MOST (p&lt;0.0001) e RTC (p&lt;0.0001) e di mortalità a 3 mesi (p=0.0004) e ad un più basso tasso di indipendenza funzionale a 3 mesi (p&lt;0.0001).  Le medie dei valori di PAS a 2 e 24 ore hanno un'associazione a "U" con mortalità e dipendenza funzionale a 3 mesi, dove i valori di pressione arteriosa sistolica tra 141 e 150 mm Hg sono associati a esiti migliori.  ORa per sICH secondo la definizione SITS-MOST 4 volte superiori per PAS</p>
--	--	--	--	--	--	--	--	--

								PAS >170 mm HG contro PAS 141-150 mm Hg.
Anderson 2019 <sup>2</sup>	Trial randomizzato controllato	1++	Trattamento dell'ipertensione grave con riduzione più intensiva (PAS 130-140 mm Hg) N = 1081	Trombolisi intravenosa con r-TPA (dose standard, 0.9 mg/kg, 10% in bolo e 90% in infusione di 60 minuti) N= 1466 o dose ridotta (0.6 mg/kg, 15% in bolo e 85% in infusione di 60 minuti) N = 709	Trattamento dell'ipertensione grave con riduzione standard (PAS <180-185 mm Hg) N = 1115	Emorragia cerebrale di qualsiasi tipo Emorragia cerebrale sintomatica secondo definizione SITS-MOST, NINDS, ECASS-2, ECASS-3, IST-3 Distribuzione del punteggio mRS a 3 mesi mRS 2-6 a 3 mesi mRS score 3-6 a 3 mesi Mortalità a 3 mesi	Emorragia cerebrale di qualsiasi tipo: 14.8% dei pazienti riduzione più intensiva contro 18.7% dei pazienti controllo (OR: 0.75, IC 95%: 0.60-0.94; p=0.0137); emorragia cerebrale sintomatica secondo definizione SITS-MOST: 1.3% dei pazienti riduzione più intensiva contro 2% dei pazienti controllo (OR: 0.65, IC 95%: 0.33-1.28, p=NS); emorragia cerebrale sintomatica secondo definizione NINDS: 6.5% dei pazienti riduzione più intensiva contro 7.5% dei pazienti controllo (OR: 0.85, IC 95%: 0.61-1.18; p=NS); emorragia	

							<p>cerebrale sintomatica secondo definizione ECASS-2: 4.3% dei pazienti riduzione più intensiva contro 5.1% dei pazienti controllo (OR: 0.82, IC 95%: 0.55-1.23; p=NS); emorragia cerebrale sintomatica secondo definizione ECASS-3: 1.9% dei pazienti riduzione più intensiva contro 2.7% dei pazienti controllo (OR: 0.72, IC 95%: 0.41-1.26, p=NS); definizione IST-3: 2.2% dei pazienti riduzione più intensiva contro 3.3% dei pazienti controllo (OR: 0.66, IC 95%: 0.39-1.11; p=NS).; distribuzione del punteggio mRS a 3 mesi (OR: 1.01, IC 95%: 0.87-1.17, p=NS);</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--	--

							<p>mRS 2-6 a 3 mesi: 46.5% dei pazienti riduzione più intensiva contro 48% dei pazienti controllo (OR: 0.94, IC 95%: 0.78-1.14; p=NS); mRS score 3-6 a 3 mesi: 33.6% dei pazienti riduzione più intensiva contro 33.5% dei pazienti controllo (OR: 1.01, IC 95%: 0.83-1.24; p=NS); mortalità a 3 mesi: 9.5% dei pazienti riduzione più intensiva contro 7.9% dei pazienti controllo (OR: 1.18, IC 95%: 0.86-1.64; p=NS).</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--	--

1. Gilligan AK, Markus R, Read S, Srikanth V, Hirano T, Fitt G, Arends M, Chambers BR, Davis SM, Donnan GA; Australian Streptokinase Trial Investigators. Baseline blood pressure but not early computed tomography changes predicts major hemorrhage after streptokinase in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2002;33:2236-2242.
2. Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N, et al. Multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data profile in randomised controlled trials: safe implementation of thrombolysis in stroke-monitoring study (SITS-MOST). *Stroke* 2008;39:3316.22.
3. Ahmed N, Wahlgren N, Brainin M, et al. Relationship of blood pressure, antihypertensive therapy, and outcome in ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis: retrospective analysis from safe implementation of thrombolysis in stroke-international stroke thrombolysis registry (SITS-ISTR). *Stroke* 2009;40:2442-49.
4. Anderson CS, Huang Y, Lindley RI, Chen X, Arima H, Chen G, Li Q, Billot L, Delcourt C, Bath PM, Broderick JP, Demchuk AM, Donnan GA, Durham AC, Lavados PM, Lee TH, Levi C, Martins SO, Olavarria VV, Pandian JD, Parsons MW, Pontes-Neto OM, Ricci S, Sato S, Sharma VK, Silva F, Song L, Thang NH, Wardlaw JM, Wang JG, Wang X, Woodward M, Chalmers J, Robinson TG; ENCHANTED Investigators and Coordinators. Intensive blood pressure reduction with intravenous thrombolysis therapy for acute ischaemic stroke (ENCHANTED): an international, randomised, open-label, blinded-endpoint, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393(10174):877-888.

**PICO 14** In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, la trombolisi con r-TPA e.v. in presenza di concomitante terapia anticoagulante orale con farmaci aVK ed INR  $\leq 1.7$ , confrontata con la trombolisi con r-TPA e.v. in assenza di terapia anticoagulante orale, peggiora l'esito clinico?

Autore, Anno	Disegno di studio	Livello di evidenza	Popolazione (caratteristiche e N)	Intervento/i	Comparatore/i	Outcomes	Misura di effetto (IC 95%, p-value)	Commenti
Mazya <sup>1</sup> 2013	Registro multicentrico internazionale	2++	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto in terapia anticoagulante con farmaco antiVK e INR $\leq 1.7$ N=768	Trombolisi intravenosa	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto non in terapia anticoagulante N=44.306	mRS a 3 mesi Traformazione emorragica sintomatica Mortalità	mRS 0-2 a 3 mesi: aOR 1.01, IC <sub>95%</sub> 0.81-1.24 Traformazione emorragica sintomatica: aOR 1.23, IC <sub>95%</sub> 0.72-2.11 (definizione SITS-MOST); aOR 1.26, IC <sub>95%</sub> 0.82-1.70 (definizione ECASS II) Mortalità: aOR 1.05, IC <sub>95%</sub> 0.83-1.35	
Xian <sup>2</sup> 2012	Registro multicentrico	2++	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto ed in terapia anticoagulante con farmaco antiVK INR $\leq 1.7$ N=1082	Trombolisi intravenosa	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto non in terapia anticoagulante N=21.635	Traformazione emorragica sintomatica Mortalità intraospedaliera	Traformazione emorragica sintomatica: aOR 1.01, IC <sub>95%</sub> 0.82-1.25) Mortalità intraospedaliera: aOR 0.94, IC <sub>95%</sub> 0.79-1.13	

1. Mazya MV, Lees KR, Markus R, et al. Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke Investigators. Safety of IV thrombolysis for ischemic stroke in patients treated with warfarin. *Ann Neurol*. 2013;74(2):266-74.

2. Xian Y, Liang L, Smith EE, et al.. Risks of intracranial hemorrhage among patients with acute ischemic stroke receiving warfarin and treated with intravenous tissue plasminogen activator. *JAMA*. 2012;307(24):2600-2608.



**PICO 15** In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 dall'esordio dei sintomi, la trombolisi con r-TPA e.v. in presenza di concomitante terapia con farmaci anticoagulanti diretti con effetto sub-terapeutico, confrontata con la trombolisi con r-TPA e.v., in assenza di concomitante terapia anticoagulante orale, peggiora l'esito clinico?

Autore, Anno	Disegno di studio	Livello di evidenza	Popolazione (caratteristiche e N)	Intervento/i	Comparatore/i	Outcomes	Misura di effetto (IC 95%, p-value)	Commenti
Xian 2017 <sup>1</sup>	Registro multicentrico americano (GWTG-Stroke)	2++	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto in terapia con anticoagulante orale diretto N = 251	Trombolisi intravenosa	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto senza anticoagulante N = 41136	Emorragia cerebrale sintomatica: Mortalità intra-ospedaliera mRS 0-1 a 3 mesi mRS 0-2 a 3 mesi	Emorragia cerebrale sintomatica: 4.8% dei pazienti DOAC contro 3.9% dei pazienti senza anticoagulante (ORa: 0.92, IC 95%: 0.51-1.65; p=NS); mortalità intra-ospedaliera: 9.2% dei pazienti DOAC contro 6.3% dei pazienti senza anticoagulante (OR: 0.93, IC 95%: 0.59-1.48; p=NS); mRS 0-1 a 3 mesi: 24% dei pazienti DOAC contro 29.3% dei pazienti senza anticoagulante (ORa: 1.23, IC 95%: 0.81-1.85; p=NS); mRS 0-2 a 3 mesi: 31.2% dei pazienti DOAC contro 39.1% dei pazienti senza anticoagulante (ORa: 1.08, IC 95%: 0.73-1.60; p=NS).	
Seiffge 2015 <sup>2</sup>	Studio retrospettivo multicentrico	2-	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto in terapia con anticoagulante orale diretto N = 51	Trombolisi intravenosa	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto in terapia con anticoagulante con farmaco antiVK N = 390	Emorragia intracranica di qualsiasi tipo Emorragia intracranica sintomatica secondo la definizione	NA	Emorragia intracranica di qualsiasi tipo: 15.7% dei pazienti DOAC contro 28.7% dei pazienti antiVK;

						ECASS-II e NINDS		emorragia intracranica sintomatica secondo la definizione ECASS-II: 4.0% dei pazienti DOAC contro 3.6% dei pazienti antiVK; emorragia intracranica sintomatica secondo la definizione NINDS: 4.0% dei pazienti DOAC contro 5.7% dei pazienti antiVK.
Shahjouei 2015 <sup>3</sup>	Revisione di casi clinici	3	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto in terapia con anticoagulante orale diretto N = 31	Trombolisi intravenosa	Nessuno	Emorragia cerebrale sintomatica Sanguinamento sistemico grave	NA	Emorragia cerebrale sintomatica: 6.5%. Un solo caso di sanguinamento sistemico grave (3.2%).
Drouet 2016 <sup>4</sup>	Review	4	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto in terapia con anticoagulante orale diretto	Trombolisi intravenosa	NA	NA	NA	GPP
Steffel 2018 <sup>5</sup>	Guida pratica 2018 della European Heart Rhythm Association sull'uso di	4	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto in terapia con anticoagulante orale diretto per fibrillazione atriale	Trombolisi intravenosa	NA	NA	NA	GPP

anticoagulanti orali non antagonisti della vitamina K nei pazienti con fibrillazione atriale								
---	--	--	--	--	--	--	--	--

1. Xian Y, Federspiel JJ, Hernandez AF, Laskowitz DT, Schwamm LH, Bhatt DL, Smith EE, Fonarow GC, Peterson E. Use of intravenous recombinant tissue plasminogen activator in patients with acute ischemic stroke who take non-vitamin K antagonist oral anticoagulants before stroke. *Circulation*. 2017;135(1):1024-1035.
2. Seiffge DJ, Hooff RJ, Nolte CH, Béjot Y, Turc G, Ikenberg B, Berge E, Persike M, Dequatre-Ponchelle N, Strbian D, Pfeilschifter W, Zini A, Tveiten A, Næss H, Michel P, Sztajzel R, Luft A, Gensicke H, Traenka C, Hert L, Scheitz JF, De Marchis G1, Bonati LH1, Peters N, Charidimou A, Werring DJ, Palm F, Reinhard M, Niesen WD, Nagao T, Pezzini A, Caso V, Nederkoorn PJ, Kägi G, von Hessling A, Padjen V, Cordonnier C, Erdur H, Lyrer PA, Brouns R, Steiner T, Tatlisumak T, Engelter ST; NOACISP Study Group\*. Recanalization therapies in acute ischemic stroke patients: impact of prior treatment with novel oral anticoagulants on bleeding complications and outcome. *Circulation*. 2015;132(13):1261-1269.
3. Shahjouei S, Tsivgoulis G, Bavarsad Shahripour R, Jones GM, Alexandrov AV, Zand R. Safety of intravenous thrombolysis among stroke patients taking new oral anticoagulants-case series and systematic review of reported cases. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24(12):2685-2693.
4. Drouet L, Bal Dit Sollier C, Steiner T, Purrucker J. Measuring non-vitamin K antagonist oral anticoagulant levels: when is it appropriate and which methods should be used? *Int J Stroke* 2016;11(7):748-758.
5. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, Haesler KG, Oldgren J, Reinecke H, Roldan-Schilling V, Rowell N, Sinnaeve P, Collins R, Camm AJ, Heidbüchel H; ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39(16):1330-1393.

**PICO 16** In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi in presenza di terapia con dabigatran, la trombolisi con r-TPA e.v. subito dopo reversal con idarucizumab 5 g e.v., confrontata con la trombolisi con r-TPA e.v. in assenza di concomitante terapia anticoagulante orale, peggiora l'esito clinico?

Autore, Anno	Disegno di studio	Livello di evidenza	Popolazione (caratteristiche e N)	Intervento/i	Comparatore /i	Outcomes	Misura di effetto (IC 95%, p-value)	Commenti
Giannandrea <sup>1</sup> 2018	Revisione di casi clinici	3	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto in terapia anticoagulante con Dabigatran N=55	Trombolisi dopo reversal con idarucizumab	Nessuno	mRS a 3 mesi (disponibile per 37 pazienti) Trasformazione e emorragica sintomatica Mortalità	mRS 0-2: 56.76% Trasformazione emorragica sintomatica: 3 pazienti (di cui 2 sono deceduti) Mortalità: 4 pazienti	
Šaňák <sup>2</sup> 2018	Studio retrospettivo multicentrico	3	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto in terapia anticoagulante con Dabigatran N=13	Trombolisi dopo reversal con idarucizumab	Nessuno	Trasformazione e emorragica sintomatica e non sintomatica Mortalità	Trasformazione emorragica sintomatica: 1 paziente Trasformazione emorragica non sintomatica: 2 pazienti) altri 2 con emorragia asintomatica) 3 pazienti (23.1%)	
Pretnar Oblak <sup>3</sup> 2019	Studio retrospettivo multicentrico	3	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto in terapia anticoagulante con Dabigatran N=11	Trombolisi dopo reversal con idarucizumab	Nessuno	mRS a 3 mesi Trasformazione e emorragica sintomatica Emorragia spontanea	mRS 0-2: 9 pazienti mRS 0-1: 7 pazienti Trasformazione emorragica sintomatica: 1 paziente Emorragia spontanea: 1 paziente Mortalità: 2 pazienti	
Fang <sup>4</sup> 2019	Studio retrospettivo multicentrico	3	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto in terapia anticoagulante con Dabigatran N=10	Trombolisi dopo reversal con idarucizumab	Nessuno	Trasformazione e emorragica sintomatica Trasformazione e emorragica asintomatica	Trasformazione emorragica sintomatica: 1 paziente Trasformazione emorragica asintomatica: 2 pazienti	
Kermer 2020 <sup>5</sup>	Studio retrospettivo multicentrico	3	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto in terapia anticoagulante con	Trombolisi dopo reversal con idarucizumab	Nessuno	Trasformazione e emorragica	Trasformazione emorragica: nessun paziente	

			Dabigatran N=80					
--	--	--	--------------------	--	--	--	--	--

1. Giannandrea D, Caponi C, Mengoni A, et al. Intravenous thrombolysis in stroke after dabigatran reversal with idarucizumab: case series and systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 Jul 21. pii: jnnp-2018-318658
2. Šaňák D, Jakubíček S, Černík D, et al. Intravenous Thrombolysis in Patients with Acute Ischemic Stroke after a Reversal of Dabigatran Anticoagulation with Idarucizumab: A Real-World Clinical Experience. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018;27(9):2479-2483.
3. Pretnar Oblak J, Sabovic M, Frol S. Intravenous Thrombolysis After Idarucizumab Application in Acute Stroke Patients-A Potentially Increased Sensitivity of Thrombi to Lysis? *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019;28(3):768-773.
4. Fang CW, Tsai YT, Chou PC, et al. Intravenous Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke After Idarucizumab Reversal of Dabigatran Effect: Analysis of the Cases From Taiwan. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019;28(3):815-820.
5. Kermer P, Eschenfelder CC, Diener HC et al. Antagonizing dabigatran by idarucizumab in cases of ischemic stroke or intracranial hemorrhage in Germany—Updated series of 120 cases. *Int J Stroke*. 2020 Jan 19:1747493019895654

<b>PICO 17</b> In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, la trombolisi con r-TPA e.v. in presenza di concomitante terapia antiaggregante, confrontata con la trombolisi con r-TPA e.v. in assenza di concomitante terapia antiaggregante, peggiora l'esito clinico?								
<b>Autore, Anno</b>	<b>Disegno di studio</b>	<b>Livello di evidenza</b>	<b>Popolazione (caratteristiche e N)</b>	<b>Intervento/i</b>	<b>Comparatore/i</b>	<b>Outcomes</b>	<b>Misura di effetto (IC 95%, p-value)</b>	<b>Commenti</b>
Sun <sup>1</sup> 2019	Metanalisi di studi di coorte	1-	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto in terapia antiaggregante N = 49353	Trombolisi intravenosa	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto senza terapia antiaggregante N = 93907	Emorragia cerebrale sintomatica Mortalità mRS 0-2 a 3 mesi	Emorragia cerebrale sintomatica: ORa: 1.06, IC 95%: 0.98-1.15; p=NS); mortalità: ORa: 1.00, IC 95%: 0.93-1.08; p=NS; mRS 0-2 a 3 mesi: ORa: 1.08, IC 95%: 0.98-1.18; p=NS.	
Robinson 2017 <sup>2</sup>	Trial randomizzato controllato (analisi di sottogruppo)	1-	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto in terapia antiaggregante N = 752	Trombolisi intravenosa con r-TPA (dose standard, 0.9 mg/kg, 10% in bolo e 90% in infusione di 60 minuti) N = 345 o dose ridotta (0.6 mg/kg, 15% in bolo e 85% in infusione di 60 minuti) N = 407	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto senza terapia antiaggregante N = 2533	mRS 2-6 a 3 mesi mRS 3-6 a 3 mesi analisi ordinale mRS sICH secondo la definizione ECASS 3 sICH secondo la definizione SITS-MOST	In pazienti trattati con qualunque dose di r-TPA, terapia antiaggregante contro nessuna terapia antiaggregante: mRS 2-6 a 3 mesi (ORa: 1.01, IC 95%: 0.81-1.26; p=NS; mRS 3-6 a 3 mesi (ORa: 0.95, IC 95%: 0.75-1.20; p=NS); analisi ordinale mRS (OR: 1.03, IC 95%: 0.87-1.21, p=NS); sICH secondo la definizione ECASS 3 (ORa: 1.82; IC 95%: 1.05-3.17; p=0.034); sICH secondo la definizione SITS-MOST (ORa: 1.82; IC 95%: 1.00-3.30, p=0.051).  *In pazienti in terapia antiaggregante, dose ridotta di r-TPA contro dose standard di r-TPA: analisi ordinale mRS a 3 mesi: OR: 0.76; IC 95%: 0.59-0.98); mRS 2-6 a 3 mesi: OR: 0.84, IC 95%: 0.62-1.12; p=0.053; mRS 3-6 a 3 mesi: OR: 0.80;	Dopo aggiustamento per i potenziali fattori di confondimento, il rischio di emorragia cerebrale sintomatica dopo trombolisi era più alto nei pazienti asiatici che in quelli europei (OR: 2.12, IC 95%: 1.44-3.10 vs OR: 1.65, IC 95%: 1.21-2.26).  *Non sono stati riportati gli ORs corretti per le potenziali variabili di confondimento per le analisi

							IC 95%: 0.60-1.08; p=0.065; sICH secondo la definizione SITS-MOST (OR: 0.38, IC 95%: 0.14-1.02; p=NS); sICH secondo la definizione NINDS (OR: 0.63, IC 95%: 0.37-1.06; p=NS); sICH secondo la definizione ECASS 2 (OR: 0.49, IC 95%: 0.25-0.95; p=NS); sICH secondo la definizione ECASS 3 (OR: 0.47, IC 95%: 0.20-1.14; p=NS); sICH secondo la definizione IST 3 (OR: 0.67, IC 95%: 0.31-1.45; P=NS).	dose ridotta di r-tPA contro dose standard di r-TPA in pazienti in terapia antiaggregante.
--	--	--	--	--	--	--	--	--

1. Sun C, Song B, Jiang C, Zou JJ. Effect of antiplatelet pretreatment on safety and efficacy outcomes in acute ischemic stroke patients after intravenous thrombolysis: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Neurother.* 2019 Apr;19(4):349-358.
2. Robinson TG, Wang X, Arima H, Bath PM, Billot L, Broderick JP, Demchuk AM, Donnan GA, Kim JS, Lavados PM, Lee TH, Lindley RI, Martins SCO, Olavarria VV, Pandian JD, Parsons MW, Pontes-Neto OM, Ricci S, Sato S, Sharma VK, Nguyen TH, Wang JG, Woodward M, Chalmers J, Anderson CS; ENCHANTED Investigators. Low- Versus Standard-Dose Alteplase in Patients on Prior Antiplatelet Therapy: The ENCHANTED Trial (Enhanced Control of Hypertension and Thrombolysis Stroke Study). *Stroke.* 2017;48(7):1877-1883.

**PICO 18** In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, la trombolisi con r-TPA e.v. in presenza di concomitante neoplasia cerebrale benigna ed extra-assiale, confrontata con la trombolisi con r-TPA e.v. in assenza di concomitante neoplasia cerebrale benigna ed extra-assiale, peggiora l'esito clinico?

Autore, Anno	Disegno di studio	Livello di evidenza	Popolazione (caratteristiche e N)	Intervento/i	Comparatore/i	Outcomes	Misura di effetto (IC 95%, p-value)	Commenti
Murthy 2015 <sup>1</sup>	Registro multicentrico o americano (Nationwide Inpatient Sample)	2++	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto con tumore cerebrale benigno N = 297 o tumore cerebrale maligno N = 119	Trombolisi intravenosa	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto senza tumore cerebrale N = 123667	Mortalità Emorragia cerebrale	Mortalità intra-ospedaliera: 13.6% dei pazienti con tumore contro 11.3% dei pazienti senza tumore (ORa: 0.98, 95% CI: 0.77-1.26, p=NS); emorragia cerebrale: 5.7% dei pazienti con tumore contro 5.5% dei pazienti senza tumore (ORa: 0.94, 95% CI: 0.62-1.44, p=NS). Tumore maligno contro assenza di tumore: mortalità intra-ospedaliera (ORa: 2.51, IC 95%: 1.66-3.79; p<0.001); emorragia cerebrale (OR: 2.33; CI 95%: 1.49-3.65; p<0.001). Tumore intra-parenchimale contro tumore extra-parenchimale: mortalità intra-ospedaliera (ORa: 2.51, IC 95%: 1.20-5.23; p=0.014); emorragia cerebrale (OR: 2.07; CI 95%: 0.69-3.19; p=NS).	
Schwarzbach 2018 <sup>2</sup>	Studio di coorte	2-	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto con tumore cerebrale benigno N = 19 o tumore cerebrale maligno	Trombolisi intravenosa	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto senza tumore cerebrale N = 34	Emorragia cerebrale sintomatica	NA	Emorragia cerebrale sintomatica: 0 pazienti con meningioma e 1 (50%) paziente con tumore



			N = 2					maligno contro 5 (14.7%)
Singh 2015 <sup>3</sup>	Serie cliniche	3	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto con tumore cerebrale benigno N = 13	Trombolisi intravenosa	Nessuno	Emorragia cerebrale	NA	Emorragia cerebrale: 0
Etgen 2014 <sup>4</sup>	Revisione di casi clinici	3	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto con tumore cerebrale N = 12	Trombolisi intravenosa	Nessuno	Emorragia cerebrale	NA	Emorragia cerebrale: 1 (8.3) (tumore maligno)
Guillan 2012 <sup>5</sup>	Studio di coorte	3	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto con tumore cerebrale benigno N = 5	Trombolisi intravenosa	Nessuno	Emorragia cerebrale sintomatica	NA	Emorragia cerebrale sintomatica: 0
Neil 2011 <sup>6</sup>	Serie cliniche	3	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto con tumore cerebrale benigno N = 2	Trombolisi intravenosa	Nessuno	Emorragia cerebrale sintomatica	NA	Emorragia cerebrale sintomatica: 0
Garcia 2009 <sup>7</sup>	Caso clinico	3	Paziente adulto con ictus ischemico acuto con tumore cerebrale maligno	Trombolisi intravenosa	Nessuno	NA	NA	Nessuna complicanza
Grimm 2007 <sup>8</sup>	Caso clinico	3	Paziente adulto con ictus ischemico acuto con tumore cerebrale maligno	Trombolisi intravenosa	Nessuno	NA	NA	Nessuna complicanza

1. Murthy SB, Moradiya Y, Shah S, Shastri A, Bershad EM, Suarez JI. In-hospital outcomes of thrombolysis for acute ischemic stroke in patients with primary brain tumors. *J Clin Neurosci.* 2015;22(3):474-8.
2. Schwarzbach CJ, Ebert A, Hennerici MG, Neumaier-Probst E, Platten M, Fatar M. Off-label use of IV t-PA in patients with intracranial neoplasm and cavernoma. *Ther Adv Neurol Disord.* 2018;11:1756285617753423.
3. Singh K, Mowla A, Mehla S, Ahmed MK, Shirani P, Zimmer WE, Sawyer RN, Kamal H, Crumlish A, Ching M. Safety of intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in patients with preexisting intracranial neoplasms: a case series. *Int J Stroke.* 2015;10(3):E29-30.
4. Etgen T, Steinich I, Gsottschneider L. Thrombolysis for ischemic stroke in patients with brain tumors. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014;23(2):361-6.

5. Guillan M, Alonso-Canovas A, Garcia-Caldentey J, Sanchez-Gonzalez V, Hernandez-Medrano I, Defelipe-Mimbrera A, Matute MC, Alonso- Arias MA, Alonso de Leciana M, Masjuan J. Off-label intravenous thrombolysis in acute stroke. *Eur J Neurol.* 2012;19(3):390-394.
6. Neil W, Ovbiagele B. Intravenous thrombolysis in ischemic stroke patients with intracranial neoplasms: two cases and a literature review. *Case Rep Med.* 2011;2011:503758.
7. Garcia AM, Egido JA, Garcia ME, Simal P. Thrombolysis for ischaemic stroke and glioblastoma multiforme: a case report. *BMJ Case Rep.* 2009;2009. pii: bcr06.2008.0268.
8. Grimm SA, DeAngelis LM. Intratumoral hemorrhage after thrombolysis in a patient with glioblastoma multiforme. *Neurology.* 2007;69(9):936.

**PICO 19** In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, la trombolisi con r-TPA e.v. in presenza di concomitante aneurisma intracranico non rotto noto o incidentale di piccole o medie dimensioni (diametro < 15 mm), confrontata con la trombolisi con r-TPA e.v. in assenza di concomitante aneurisma intracranico, peggiora l'esito clinico?

Autore, Anno	Disegno di studio	Livello di evidenza	Popolazione (caratteristiche e N)	Intervento/i	Comparatore/i	Outcomes	Misura di effetto (IC 95%, p-value)	Commenti
Goyal 2015 <sup>1</sup>	Metanalisi di studi di coorte	1-	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto con aneurisma intracranico non rotto di 2-15 mm N = 97	Trombolisi intravenosa	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto senza aneurisma intracranico N = 916	Emorragia cerebrale sintomatica	Emorragia cerebrale sintomatica (RR: 1.60, IC 95%: 0.54-4.77; p=NS).	
Mowla 2015 <sup>2</sup>	Serie cliniche	3	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto con aneurisma intracranico non rotto N = 23	Trombolisi intravenosa		Emorragia cerebrale sintomatica	NA	Emorragia cerebrale sintomatica: 0
Chiu 2017 <sup>3</sup>	Serie cliniche	3	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto con aneurisma intracranico non rotto N = 11	Trombolisi intravenosa	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto senza aneurisma intracranico N = 133	Emorragia cerebrale	NA	Emorragia cerebrale: 18% dei pazienti con aneurisma contro 5.3% dei pazienti senza aneurisma; p=0.14
Rammos 2012 <sup>4</sup>	Caso clinico	3	Paziente adulto con ictus ischemico acuto con aneurisma intracranico non rotto	Trombolisi intravenosa	Nessuno	NA	NA	Emorragia subaracnoidea letale da rottura di aneurisma
Zaldivar-Jolissaint 2015 <sup>5</sup>	Caso clinico	3	Paziente adulto con ictus ischemico acuto con aneurisma intracranico non rotto	Trombolisi intravenosa	Nessuno	NA	NA	Emorragia subaracnoidea da rottura di aneurisma
Haji 2014 <sup>6</sup>	Caso clinico	3	Paziente adulto con ictus ischemico acuto con aneurisma intracranico non rotto	Trombolisi intravenosa	Nessuno	NA	NA	Emorragia subaracnoidea letale da rottura aneurisma

1. Goyal N, Tsivgoulis G, Zand R, Sharma VK, Barlinn K, Male S, Katsanos AH, Bodechtel U, Iftikhar S, Arthur A, Eljovich L, Alexandrov AW, Alexandrov AV. Systemic thrombolysis in acute ischemic stroke patients with unruptured intracranial aneurysms. *Neurology*. 2015;85(17):1452-8.

2. Mowla A, Singh K, Mehla S, Ahmed MK, Shirani P, Kamal H, Krishna C, Sawyer RN Jr, Ching M, Siddiqui AH, Levy EI, Snyder KV, Crumlish A, Hopkins LN. Is acute reperfusion therapy safe in acute ischemic stroke patients who harbor unruptured intracranial aneurysm? *Int J Stroke*. 2015;10 Suppl A100:113-8.
3. Chiu WT, Hong CT, Chi NF, Hu CJ, Hu HH, Chan L. The risk of intravenous thrombolysis-induced intracranial hemorrhage in Taiwanese patients with unruptured intracranial aneurysm. *PLoS One*. 2017;12(6):e0180021.
4. Rammos SK, Neils DM, Fraser K, Klopfenstein JD. Anterior communicating artery aneurysm rupture after intravenous thrombolysis for acute middle cerebral artery thromboembolism: case report. *Neurosurgery* 2012;70:e1603-e1607.
5. Zaldivar-Jolissaint JF, Messerer M, Bervini D, Mosimann PJ, Levivier M, Daniel RT. Rupture of a concealed aneurysm after intravenous thrombolysis of a thrombus in the parent middle cerebral artery. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015;24:e63-e65.
6. Haji F, van Adel B, Avery M, Megyesi J, Young GB. Intracranial aneurysm rupture following intravenous thrombolysis for stroke. *Can J Neurol Sci* 2014;41:95-98.

**PICO 20** In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, la trombolisi con r-TPA e.v. in presenza di storia di emorragia cerebrale da probabile o possibile angiopatia amiloide cerebrale, confrontata con la trombolisi con r-TPA e.v. in assenza di storia di emorragia cerebrale da probabile o possibile angiopatia amiloide cerebrale, peggiora l'esito clinico?

<b>Autore, Anno</b>	<b>Disegno di studio</b>	<b>Livello di evidenza</b>	<b>Popolazione (caratteristiche e N)</b>	<b>Intervento/i</b>	<b>Comparatore/i</b>	<b>Outcomes</b>	<b>Misura di effetto (IC 95%, p-value)</b>	<b>Commenti</b>
Charidimou 2011 <sup>1</sup>	Review	2++	Pazienti con microsanguiamenti cerebrali alla RMN	NA	NA	NA	NA	Percentuale di riscontro di microsanguiamenti cerebrali in pazienti con pregressa emorragia cerebrale, emorragia cerebrale ricorrente, età >80 anni, mild cognitive impairment, malattia di Alzheimer, insufficienza renale cronica, pregresso trauma cranico)
Greenberg 2009 <sup>2</sup>	Review	2++	Pazienti con microsanguiamenti cerebrali alla RMN	NA	NA	NA	NA	Capacità di individuazione dei microsanguiamenti cerebrali in base alle sequenze di RMN (SWI e T2-GRE), al campo magnetico e alla risoluzione spaziale

Linn 2010 <sup>3</sup>	Studio di coorte	2-	Pazienti con angiopatia amiloide cerebrale N=38	NA	NA	NA	Criteri di Boston per la diagnosi angiopatia amiloide cerebrale: sensibilità del 89.5% (IC 95%: 75.9-95.9), Criteri di Boston includenti siderosi superficiale corticale per la diagnosi angiopatia amiloide cerebrale: sensibilità del 94.7% (IC 95%: 82.7-98.5)	
Wang 2017 <sup>4</sup>	Metanalisi di dati combinati (pooled metanalysis)	1+	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto sottoposti a RMN N=2702	Trombolisi intravenosa	Nessuno	Emorragia cerebrale sintomatica Ematoma parenchimale Qualsiasi tipo di emorragia cerebrale mRS 3-6 a 3 mesi	Associazione tra presenza di microsanguinamenti cerebrali e rischio di emorragia cerebrale sintomatica (OR: 1.74, IC 95%: 0.91-3.33; I <sup>2</sup> = 44.5%), ematoma parenchimale (OR: 2.14, IC 95%: 1.34-3.42; I <sup>2</sup> = 11.0%), qualsiasi tipo di emorragia cerebrale (OR: 1.42, IC 95%: 1.04-1.95; I <sup>2</sup> = 0.0%), mRS 3-6 a 3 mesi (OR: 1.58, IC 95%: 1.08-2.31; I <sup>2</sup> = 54.2%).	Prevalenza cumulativa di microsanguinamenti cerebrali: 24% dei casi
Tsivgoulis 2016 <sup>5</sup>	Metanalisi di dati combinati (pooled metanalysis)	1+	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto sottoposti a RMN N= 2479	Trombolisi intravenosa	Nessuno	Emorragia cerebrale sintomatica	Associazione tra presenza di microsanguinamenti cerebrali e rischio di emorragia cerebrale sintomatica (RR: 2.36, IC 95%: 1.21-4.61; p=0.01). Emorragia cerebrale sintomatica: N microsanguinamenti cerebrali >10 contro N=0-10 (RR: 12.10, IC 95% CI: 4.36-33.57; p<0.001) contro N=1-10 MSC (RR: 7.01, IC 95%: 3.20-15.38; p<0.001).	

Braemswig 2019 <sup>6</sup>	Metanalisi di dati combinati (pooled metanalysis)	1+	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto sottoposti a RMN N= 741	Trombolisi intravenosa	Nessuno	Nuovi microsanguiamenti cerebrali Emorragia parenchimale in sede remota	Associazione tra carico di microsanguiamenti cerebrali pre-esistenti più elevato e comparsa di nuovi microsanguiamenti cerebrali (OR: 3.6, IC 95%: 1.3-10.3); associazione tra comparsa di nuovi microsanguiamenti cerebrali e rischio di emorragia parenchimale in sede remota (OR: 28.8, IC 95%: 8.6-96.4).	Frequenza cumulativa di nuovi microsanguiamenti cerebrali dopo trombolisi: 4.4%; dei casi
Curtze 2016 <sup>7</sup>	Studio di coorte	2-	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto N= 2482	Trombolisi intravenosa	Nessuno	Ematoma parenchimale in sede remota Ematoma parenchimale nell'area infartuata	Associazione tra presenza di grave sofferenza della sostanza bianca cerebrale e comparsa di un ematoma parenchimale in sede remota (OR: 6.79, 95% CI: 2.57-17.94); associazione tra presenza di grave sofferenza della sostanza bianca cerebrale e comparsa di un ematoma parenchimale nell'area infartuata (OR: 1.45, 95% CI: 0.83-2.53).	Comparsa di un ematoma parenchimale in sede remota: 2.5% dei casi (74% in sede lobare). Comparsa di un ematoma parenchimale nell'area infartuata: 6.8% dei casi.
Gattringer 2015 <sup>8</sup>	Studio di coorte	2-	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto sottoposti a RMN N=298	Trombolisi intravenosa	Nessuno	Prevalenza siderosi superficiale corticale Rischio di emorragia cerebrale	NA	Prevalenza siderosi superficiale corticale: 1% Emorragia cerebrale (asintomatica): 1 su 3 pazienti con siderosi superficiale corticale

1. Charidimou A, Werring DJ. Cerebral microbleeds: detection, mechanisms and clinical challenges. *Future Neurol.* 2011;6(5):587-611.

2. Greenberg SM, Vernooij MW, Cordonnier C, Viswanathan A, Al-Shahi Salman R, Warach S, Launer LJ, Van Buchem MA, Breteler MM; Microbleed Study Group. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation. *Lancet Neurol.* 2009;8(2):165-74.
3. Linn J, Halpin A, Demaerel P, Ruhland J, Giese AD, Dichgans M, van Buchem MA, Bruckmann H, Greenberg SM. Prevalence of superficial siderosis in patients with cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 2010;74(17):1346-1350.
4. Wang S, Lv Y, Zheng X, Qiu J, Chen HS. The impact of cerebral microbleeds on intracerebral hemorrhage and poor functional outcome of acute ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol.* 2017;264(7):1309-1319.
5. Tsivgoulis G, Zand R, Katsanos AH, Turc G, Nolte CH, Jung S, Cordonnier C, Fiebach JB, Scheitz JF, Klinger-Gratz PP, Oppenheim C, Goyal N, Safouris A, Mattle HP, Alexandrov AW, Schellinger PD, Alexandrov AV. Risk of symptomatic intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis in patients with acute ischemic stroke and high cerebral microbleed burden: a meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2016;73(6):675-683.
6. Braemswig TB, Villringer K, Turc G, Erdur H, Fiebach JB, Audebert HJ, Endres M, Nolte CH, Scheitz JF. Predictors of new remote cerebral microbleeds after IV thrombolysis for ischemic stroke. *Neurology.* 2019;92(7):e630-e638.
7. Curtze S, Putaala J, Sibolt G, Melkas S, Mustanoja S, Haapaniemi E, Sairanen T, Tiainen M, Tatlisumak T, Strbian D. Cerebral white matter lesions and post-thrombolytic remote parenchymal hemorrhage. *Ann Neurol.* 2016;80(4):593-9.
8. Gattringer T, Eppinger S, Beitzke M, Wuensch G, Niederkorn K, Deutschmann H, Fazekas F, Enzinger C. Cortical Superficial Siderosis and Risk of Bleeding after Thrombolysis for Ischemic Stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2015;40(3-4):191-7.

Note:

Le seguenti meta-analisi, citate nella bibliografia del testo di accompagnamento alla PICO, non sono state sottoposte ad analisi delle evidenze, in quanto meno ampie delle metanalisi considerate.

1. Charidimou A, Shoamanesh A; International META-MICROBLEEDS Initiative. Clinical relevance of microbleeds in acute stroke thrombolysis: comprehensive meta-analysis. *Neurology.* 2016;87(15):1534-1541.
2. Charidimou A, Turc G, Oppenheim C, Yan S, Scheitz JF, Erdur H, Klinger-Gratz PP, El-Koussy M, Takahashi W, Moriya Y, Wilson D, Kidwell CS, Saver JL, Sallem A, Moulin S, Edjlali-Goujon M, Thijs V, Fox Z, Shoamanesh A, Albers GW, Mattle HP, Benavente OR, Jäger HR, Ambler G, Aoki J, Baron JC, Kimura K, Kakuda W, Takizawa S, Jung S, Nolte CH, Lou M, Cordonnier C, Werring DJ. Microbleeds, Cerebral Hemorrhage, and Functional Outcome After Stroke Thrombolysis. *Stroke.* 2017;48(8):2084-2090.
3. Yan J, Qiu J, Wu X, Ge Y, Wang J, Wang Y. Pretreatment cerebral microbleeds and symptomatic intracerebral hemorrhage post-thrombolysis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol.* 2018 Dec 12.



**PICO 21** In pazienti adulte in gravidanza con ictus ischemico acuto, l'utilizzo delle tecniche di diagnostica neuroradiologica per l'avvio al trattamento con r-TPA e.v., comparato col non uso di tali tecniche, migliora l'esito clinico della paziente e del feto?

<b>Autore, Anno</b>	<b>Disegno di studio</b>	<b>Livello di evidenza</b>	<b>Popolazione (caratteristiche e N)</b>	<b>Intervento/i</b>	<b>Comparatore/i</b>	<b>Outcomes</b>	<b>Misura di effetto (IC 95%, p-value)</b>	<b>Commenti</b>
ACR guidance document on MR safe practices 2013 <sup>1</sup>	Pannello di esperti	4	nessuna	nessuna	nessuno	nessuno	nessuna	Parere di esperti che attesta come l'esecuzione di RM in gravidanza sia una pratica sicura per la madre e per il feto
American College of Obstetricians and Gynecologists 2017 <sup>2</sup>	Linee Guida	4	nessuna	nessuna	nessuno	nessuno	nessuna	Parere di esperti che attesta come l'esecuzione di TC e RM in gravidanza siano pratiche sicure per la madre e per il feto

Ray 2016 <sup>3</sup>	Studio caso controllo	2+	Bambini nati da donne che avevano eseguito un esame RM senza mdc durante il primo trimestre di gravidanza (coorte 1) N=1737  Bambini nati da donne che avevano eseguito un esame RM con mdc durante il primo trimestre di gravidanza (coorte 2) N=397	nessuna	Bambini nati da donne non esposte ad esame RM. N=1.418.451	Nati morti, morti neonatali, anomalie congenite (coorte 1)  fibrosi sistemica nefrogenica (coorte 2)	Nati morti, morti neonatali: 10.9 per 1000 persone/anno nella coorte 1 contro 6.9 per 1000 persone/anno nei controlli non esposti (IC <sub>95%</sub> 0.97-2.90) Anomalie congenite: 33.8 per 1000 persone/anno nella coorte 1 contro 24.0 per 1000 nei controlli non esposti (IC <sub>95%</sub> 1.0-9.6). Fibrosi sistemica nefrogenica: 3.3 per 1000 persone anno nella coorte 2 contro 1.8 per 1000 persone/anno nei controlli non esposti (IC <sub>95%</sub> 2.2-6.7).	Studio che dimostra come l'esecuzione della RM durante la gravidanza sia una pratica sicura per la madre e il feto
-----------------------	-----------------------	----	---	---------	--	--	---	--

1. Expert Panel on MR Safety, Kanal E, Barkovich AJ, Bell C, Borgstede JP, Bradley WG Jr, Froelich JW, Rod Gimbel R, Gosbee JW, Kuhni-Kaminski E, Larson PA, Lester JW Jr, Nyenhuis J, Schaefer DJ, Sebek EA, Weinreb J, Wilkoff BL, Woods TO, Lucey L, Hernandez D. ACR guidance document on MR safe practices: 2013. J Magn Reson Imaging 2013; 37: 501-530.
2. Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy and lactation. Committee Opinion No. 723. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2017; 130: e210-e216.
3. Ray JG, Vermeulen MJ, Bharatha A, Montanera WJ, Park AL. Association between MRI exposure during pregnancy and fetal and childhood outcomes. JAMA 2016; 316: 952-961.

Nota 1: i lavori citati nella bibliografia del testo di accompagnamento alla PICO, non sono stati sottoposti ad analisi delle evidenze in quanto dotati di un livello di evidenza non sufficiente.

Nota 2: la Raccomandazione 21 è una GPP con livello di evidenza 4, perché gli studi analizzati, sebbene uno sia classificato come 2+, non danno una risposta diretta al quesito specific

**PICO 22** In pazienti adulte in gravidanza o puerpere con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, il trattamento con r-TPA e.v. rispetto al non trattamento con r-TPA e.v., migliora l'esito clinico?

Autore, Anno	Disegno di studio	Livello di evidenza	Popolazione (caratteristiche e N)	Intervento/i	Comparatore/i	Outcomes	Misura di effetto (IC 95%, p-value)	Commenti
Kojima 1988 <sup>1</sup>	Studio sperimentale su modello animale	3	NA	GMK-527	GMK-527 (dosaggi diversi)	NA	NA	Nessun effetto teratogeno con dosi farmacologicament e efficaci
Tanaka 1988 <sup>2</sup>	Studio sperimentale su modello animale	3	NA	GMK-527	GMK-527 (dosaggi diversi)	NA	NA	Nessun effetto teratogeno con dosi farmacologicament e efficaci
Tanaka 1988 <sup>3</sup>	Studio sperimentale su modello animale	3	NA	GMK-527	GMK-527 (dosaggi diversi)	NA	NA	Nessun effetto teratogeno con dosi farmacologicament e efficaci
Turrentine 1995 <sup>4</sup>	Revisione di casi clinici	3	Pazienti gravide con patologie tromboemboliche N=172	Trombolisi intravenosa	Nessuno	NA	NA	Mortalità materna 1% dei casi Parto prematuro: 5-8% dei casi Perdita del feto: 6% dei casi
Gartman 2013 <sup>5</sup>	Revisione di casi clinici	3	Pazienti gravide con trombosi arteriosa o venosa N=231	Trombolisi intravenosa	Nessuno	NA	NA	Complicanze emorragiche non fatali in 10 pazienti (minori in 6 e maggiori in 4) trattate con streptokinasi e urokinasi e in 6 pazienti (minori in 4 e maggiori in 2) trattate con r-TPA)
Leffert 2016 <sup>6</sup>	Registro multicentrico americano (GWTG-Stroke)	2++	Pazienti gravide o puerpere con ictus ischemico acuto N=40	Trombolisi intravenosa/fibrinolisi intra-arteriosa/trombectomia	Pazienti non gravide con ictus ischemico acuto N=2545	Emorragia cerebrale sintomatica Ospedalizzazione oltre i 4 giorni	NA	Emorragia cerebrale sintomatica a (7.5% contro 2.6%, p=0.06) a sfavore

								delle terapie di rivascularizzazione. Ospedalizzazione oltre i 4 giorni (72% contro 41.7%, p=0.002) a sfavore delle terapie di rivascularizzazione. Emorragia cerebrale sintomatica: 1 su 15 pazienti trattate con la sola trombolisi intravenosa e 2 su 25 pazienti trattate con fibrinolisi intra-arteriosa e/o trombectomia e Sanguinamento sistemico maggiore: nessuna paziente.
Watanabe 2019 <sup>7</sup>	Revisione di casi clinici	3	Pazienti gravide con ictus ischemico acuto N=13	Trombolisi intravenosa	Nessuno	NA	NA	Miglioramento clinico: 10 Infarcimento emorragico: 1 Ematoma intrauterino: 1 Decesso da complicanza non legata alla trombolisi: 1 Interruzione volontaria di gravidanza: 2 Decesso del feto: 1

Bereczk 2016 <sup>8</sup>	Caso clinico	3	Paziente puerpera con ictus ischemico acuto	Trombolisi intravenosa	Nessuno	NA	NA	Nessuna complicita
Nasa 2021 <sup>9</sup>	Caso clinico	3	Paziente puerpera con ictus ischemico acuto	Trombolisi intravenosa	Nessuno	NA	NA	Nessuna complicita

1. Kojima N, Naya M, Imoto H, Hara T, Deguchi T, Takahira H. Reproduction studies of GMK-527 (rt-PA). (III) Teratogenicity study in rabbits treated intravenously with GMK-527. *Jpn Pharmacol Ther* 1988;16:107-123.
2. Tanaka M, Mizuno F, Ohtsuka T, Komatsu K, Umeshita C, Mizusawa R. Reproduction studies of GMK-527 (rt-PA). (II) Teratogenicity study in rats treated intravenously with GMK-527. *Jpn Pharmacol Ther* 1988;16:93-106.
3. Tanaka M, Namiki M, Wada Y et al. Reproduction studies of GMK-527 (rt-PA) - (IV) Perinatal and postnatal study in rats treated intravenously with GMK-527. *Jpn Pharmacol Ther* 1988;16:125-142.
4. Turrentine MA, Braems G, Ramirez MM. Use of thrombolytics for the treatment of thromboembolic disease during pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 1995;50(7):534-541.
5. Gartman EJ. The use of thrombolytic therapy in pregnancy. *Obstet Med.* 2013;6(3):105-111.
6. Leffert LR, Clancy CR, Bateman BT, Cox M, Schulte PJ, Smith EE, Fonarow GC, Kuklina EV, George MG, Schwamm LH. Treatment patterns and short-term outcomes in ischemic stroke in pregnancy or postpartum period. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(6):723.e1-723.e11.
7. Watanabe TT, Ichijo M, Kamata T. Uneventful Pregnancy and Delivery after Thrombolys Plus Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: Case Study and Literature Review. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019;28(1):70-75.
8. Bereczki D Jr, Németh B, May Z, Zoltán Szakács Z, Gubucz I, Szikora I, Szilágyi G. Systemic thrombolysis and endovascular intervention in postpartum stroke. *Ideggyogy Sz.* 2016;69(3-4):129-32.
9. Nasa P, Mortada M, Ali A, Malhotra V, Koul K, and Singh A. Cardioembolic Stroke with Peripartum Cardiomyopathy: An Unusual Presentation. *Indian J Crit Care Med.* 2021;25(1):97-99.

**PICO 23** In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, la trombolisi con r-TPA e.v. in presenza di concomitante dissecazione nota o sospetta dei vasi epiaortici, confrontata con la trombolisi con r-TPA e.v. in assenza di concomitante dissecazione nota o sospetta dei vasi epiaortici, peggiora l'esito clinico?

Autore, Anno	Disegno di studio	Livello di evidenza	Popolazione (caratteristiche e N)	Intervento/i	Comparatore/i	Outcomes	Misura di effetto (IC 95%, p-value)	Commenti
Tsivgoulis 2015 <sup>1</sup>	Metanalisi di studi di coorte	2++	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto con dissecazione dei vasi epiaortici N = 234	Trombolisi intravenosa	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto senza dissecazione dei vasi epiaortici N = 1664	Emorragia cerebrale sintomatica Mortalità Tasso di ricanalizzazione mRS 0-1 a 3 mesi mRS 0-2 a 3 mesi	Emorragia cerebrale sintomatica: 2% (0-5%) Mortalità: 4% (0-8%) Tasso di ricanalizzazione: 45% (26-67%), mRS 0-1 a 3 mesi: 41% (29-54 %) mRS 0-2 a 3 mesi: 61% (48-72 %) mRS 0-1 a 3 mesi: 26/83 (31%) dei pazienti con dissecazione contro 727/1664 (44%) dei pazienti senza dissecazione (RR: 0.77, IC 95 %: 0.56-1.06; p=0.11)	
Lin 2016 <sup>2</sup>	Metanalisi di studi di coorte	2++	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto con dissecazione dei vasi epiaortici	Trombolisi intravenosa N = 174	Controllo N = 672	Emorragia cerebrale sintomatica Mortalità mRS 0-2 a 3 mesi Ictus ricorrente	Emorragia cerebrale sintomatica: 0% contro 0.5%; OR: 0.615, 95% IC: 0.020-18.461; p=NS) Mortalità: 3.3% contro 0.5%; OR: 6.361, IC 95%: 0.735-55.038; p=NS) mRS 0-2 a 3 mesi: 54% contro 60%; OR: 0.782, IC 95%: 0.495-1.332; p=NS) Ictus ricorrente: 2.7% contro 5%; OR: 0.522, IC 95%: 0.135-2.011; p=NS)	

1. Tsivgoulis G, Zand R, Katsanos AH, Sharma VK, Goyal N, Krogias C, Safouris A, Vadikolias K, Voumvourakis K, Alexandrov AW, Malkoff MD, Alexandrov AV. Safety and outcomes of intravenous thrombolysis in dissection-related ischemic stroke: an international multicenter study and comprehensive meta-analysis of reported case series. *J Neurol*. 2015;262(9):2135-43.

2. Lin J, Sun Y, Zhao S, Xu J, Zhao C. Safety and Efficacy of Thrombolysis in Cervical Artery Dissection-Related Ischemic Stroke: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Cerebrovasc Dis.* 2016;42(3-4):272-9.

<b>PICO 24</b> In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, la trombolisi con r-TPA e.v. in presenza di concomitante dissecazione nota o sospetta dell'arco aortico, confrontata con la trombolisi con r-TPA e.v. in assenza di dissecazione dell'arco aortico peggiora l'esito clinico?								
<b>Autore, Anno</b>	<b>Disegno di studio</b>	<b>Livello di evidenza</b>	<b>Popolazione (caratteristiche e N)</b>	<b>Intervento/i</b>	<b>Comparatore/i</b>	<b>Outcomes</b>	<b>Misura di effetto (IC 95%, p-value)</b>	<b>Commenti</b>
Tsivgoulis 2015 <sup>1</sup>	Revisione di casi clinici	3	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto con dissecazione dell'arco aortico N = 13	Trombolisi intravenosa	Nessuno	NA	NA	Mortalità: 2 (15%)

1. Tsivgoulis G, Safouris A, Alexandrov AV. Safety of intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in specific conditions. Expert Opin Drug Saf. 2015;14(6):845-64.

<b>PICO 25</b> In pazienti adulti con ictus ischemico acuto, la trombolisi con desmotoplasa confrontata con placebo, migliora l'esito clinico?								
<b>Autore, Anno</b>	<b>Disegno di studio</b>	<b>Livello di evidenza</b>	<b>Popolazione (caratteristiche e N)</b>	<b>Intervento/i</b>	<b>Comparatore/i</b>	<b>Outcomes</b>	<b>Misura di effetto (IC 95%, p-value)</b>	<b>Commenti</b>
Xiaoqiang 2017 <sup>1</sup>	Metanalisi di dati combinati	1+	Pazienti con ictus ischemico acuto	Trombolisi intravenosa con desmotoplasa	Placebo	Riperfusione mRS a 3 mesi Emorragie cerebrali sintomatiche Emorragie cerebrali sintomatiche Mortalità	Riperfusione: OR 1.57, IC <sub>95%</sub> , 1.10-2.24 (P=0.01) mRS 0-2: 41.3% vs 38.0%; OR 1.14; IC <sub>95%</sub> 0.88-1.49 (P=0.31) Emorragie cerebrali asintomatiche: OR 1.25, IC <sub>95%</sub> 0.97-1.62 (P=0.09) Emorragie sintomatiche: OR 1.43, IC <sub>95%</sub> 0.67-3.04 (P=0.35) Mortalità: OR 1.05, IC <sub>95%</sub> 0.70-1.59 (P=0.80)	

1.Xiaoqiang Li et al. Efficacy and safety of desmotoplasa in acute ischemic stroke patients. A systematic review and meta-analysis. Medicine 2017;96:e6667



<b>PICO 26</b> In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, iniziare la trombolisi con r-TPA e.v, in attesa di disporre della conta piastrinica confrontato con iniziare il trattamento solo dopo aver acquisito la conta piastrinica, peggiora l'esito clinico?								
Autore, Anno	Disegno di studio	Livello di evidenza	Popolazione (caratteristiche e N)	Intervento/i	Comparatore/i	Outcomes	Misura di effetto (IC 95%, p-value)	Commenti
Cucchiara 2007 <sup>1</sup>	Studio di coorte	2-	Pazienti con ictus ischemico acuto giunti in pronto soccorso N = 1752	NA	NA	NA	NA	6 (0.3%) pazienti con una piastrinopenia (<100.000/mm <sup>3</sup> ) in assenza di una storia clinica informativa
Rost 2009 <sup>2</sup>	Registro multicentrico americano (GWTG-Stroke)	2++	Pazienti con ictus ischemico acuto giunti in pronto soccorso N = 470	NA	NA	NA	NA	1 (0.2%) paziente con una piastrinopenia (<100.000/mm <sup>3</sup> ) in assenza di una storia clinica informativa
Meretoja 2010 <sup>3</sup>	Studio di coorte	2-	Pazienti con ictus ischemico acuto N = 985 con piastrinopenia (<100.000/mm <sup>3</sup> ) N = 7	Trombolisi intravenosa	Nessuno	Emorragia cerebrale sintomatica	NA	Emorragia cerebrale sintomatica: 1 (14.3%)
Breuer 2013 <sup>4</sup>	Studio di coorte	2-	Pazienti con ictus ischemico acuto N = 625 con piastrinopenia (<100.000/mm <sup>3</sup> ) N = 3	Trombolisi intravenosa	Nessuno	Emorragia cerebrale	NA	Emorragia cerebrale: 0

1. Cucchiara BL, Jackson B, Weiner M, Messe SR. Usefulness of checking platelet count before thrombolysis in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2007; 38:1639-1640.
2. Rost NS, Masrur S, Pervez MA, Viswanathan A, Schwamm LH: Unsuspected coagulopathy rarely prevents IV thrombolysis in acute ischemic stroke. *Neurology* 2009;73:1957- 1962.
3. Meretoja A, Putaala J, Tatlisumak T, et al: Off-label thrombolysis is not associated with poor outcome in patients with stroke. *Stroke* 2010;41:1450-1458.
4. Breuer L, Huttner HB, Kiphuth IC, Ringwald J, Hilz MJ, Schwab S, Köhrmann M. Waiting for platelet counts causes unsubstantiated delay of thrombolysis therapy. *Eur Neurol*. 2013; 69(5):317-20.

<b>PICO 27</b> In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, iniziare la trombolisi con r-TPA e.v, in attesa di disporre dei parametri della coagulazione confrontato con iniziare il trattamento solo dopo aver acquisito i parametri della coagulazione, peggiora l'esito clinico?								
<b>Autore, Anno</b>	<b>Disegno di studio</b>	<b>Livello di evidenza</b>	<b>Popolazione (caratteristiche e N)</b>	<b>Intervento/i</b>	<b>Comparatore/i</b>	<b>Outcomes</b>	<b>Misura di effetto (IC 95%, p-value)</b>	<b>Commenti</b>
Rost 2009 <sup>1</sup>	Registro multicentrico americano (GWTG-Stroke)	2++	Pazienti con ictus ischemico acuto giunti in pronto soccorso N =470	NA	NA	NA	NA	2 (0.4%) pazienti con un elevato valore di INR in assenza di una storia clinica informativa

1. Rost NS, Masrur S, Pervez MA, Viswanathan A, Schwamm LH: Unsuspected coagulopathy rarely prevents IV thrombolysis in acute ischemic stroke. Neurology 2009;73:1957- 1962.

**PICO 28** In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi sottoposti a trombolisi con r-TPA e.v., la somministrazione precoce (entro 24 ore dal termine della trombolisi) di farmaci antitrombotici (antiaggreganti o anticoagulanti) in presenza di condizioni ad alto rischio di recidiva precoce, confrontata con la somministrazione tardiva di farmaci antitrombotici, migliora l'esito clinico?

Autore, Anno	Disegno di studio	Livello di evidenza	Popolazione (caratteristiche e N)	Intervento/i	Comparatore/i	Outcomes	Misura di effetto (IC 95%, p-value)	Commenti
Jeong 2016	Studio di coorte	2+	Terapia antitrombotica precoce (entro 24 ore) N=456	Trombolisi intravenosa N=243 Trombolisi intrarteriosa e trombectomia meccanica primaria N=229 pz Terapia combinata (trombolisi intravenosa e terapia endovascolare) N=240	Terapia antitrombotica standard N=256	Emorragia cerebrale di qualsiasi tipo Emorragia cerebrale sintomatica mRS 0-1 a 3 mesi mRS 0-2 a 3 mesi	Emorragia cerebrale di qualsiasi tipo (ORa: 0.56, IC 95%: 0.35-0.89; p<0.01) Emorragia cerebrale sintomatica (ORa: 0.85, IC 95%: 0.35-2.10; P=NS) mRS 0-1 a 3 mesi: ORa: 1.09, IC 95%: 0.75-1.59; p=NS) mRS 0-2 a 3 mesi (ORa: 1.32, IC 95%: 0.90-1.93; p=NS) Somministrazione ultraprecoce (entro 12 ore): Emorragia cerebrale di qualsiasi tipo (ORa: 0.26, IC 95%: 0.12-0.52; p<0.01) Emorragia cerebrale sintomatica (ORa: 1.46, IC 95%: 0.52-4.09; p=NS) mRS 0-1 a 3 mesi: ORa: 1.39, IC 95%: 0.84-2.31; p=NS) mRS 0-2 a 3 mesi (ORa: 1.40, IC 95%: 0.84-2.33; p=NS)	

1. Jeong HG, Kim BJ, Yang MH, Han MK, Bae HJ, Lee SH. Stroke outcomes with use of antithrombotics within 24 hours after recanalization treatment. Neurology. 2016;87:996-1002.

**PICO 29** In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, in caso sia documentata una emorragia intracerebrale sintomatica in corso di trattamento con r-TPA e.v., l'immediata interruzione della trombolisi rispetto alla non interruzione migliora l'esito clinico?

Autore, Anno	Disegno di studio	Livello di evidenza	Popolazione (caratteristiche e N)	Intervento/i	Comparatore/i	Outcomes	Misura di effetto (IC 95%, p-value)	Commenti
Powers 2018 <sup>1</sup>	Linee guida American Heart Association/American Stroke Association 2018 per la gestione precoce dei pazienti con ictus ischemico acuto	4	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto e documentata emorragia intracerebrale sintomatica durante il trattamento	Trombolisi intravenosa	NA	NA	NA	Nel caso di riscontro di sICH in corso di infusione di rtPA è indicata l'immediata sospensione della infusione del r-TPA.

1. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, Biller J, Brown M, Demaerschalk BM, Hoh B, Jauch EC, Kidwell CS, Leslie-Mazwi TM, Ovbiagele B, Scott PA, Sheth KN, Southerland AM, Summers DV, Tirschwell DL; American Heart Association Stroke Council. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2018 Mar;49(3):e46-e110.

**PICO 30** In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria candidabili sia a trombolisi e.v. che a trattamento endovascolare in centri di secondo livello, il solo trattamento endovascolare rispetto al trattamento combinato (trombolisi endovenosa e trattamento endovascolare) migliora l'esito clinico?

<b>Autore, Anno</b>	<b>Disegno di studio</b>	<b>Livello di evidenza</b>	<b>Popolazione (caratteristiche e N)</b>	<b>Intervento/i</b>	<b>Comparatore/i</b>	<b>Outcomes</b>	<b>Misura di effetto (IC 95%, p-value)</b>	<b>Commenti</b>
Turc 2022 <sup>1</sup>	Metanalisi di RCT	1++	Pazienti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria N=2332	trattamento endovascolare	trombolisi endovenosa e trattamento endovascolare	Endpoint primario: mRS 0-2 a 3 mesi Altri endpoints: mortalità a 90 giorni, emorragie cerebrali sintomatiche, riperfusione (mTICI <sub>≥2b</sub> )	Endpoint primario (mRS 0-2): pooled unadjusted OR 0.93, IC95% 0.79 - 1.09, p=0.36; pooled RR 0.96, IC95% 0.88 - 1.04, p=0.28 e risk difference -1.9%, IC95% -5.9% - 2.1%. Mortalità per qualsiasi causa a 90 giorni: unadjusted pooled OR 1.06, IC95% 0.84 - 1.35; p=0.60. Emorragie cerebrali sintomatiche: unadjusted pooled OR 0.77, IC95% 0.52 - 1.14, p=0.19. Riperfusione: unadjusted pooled OR 0.72, IC95% 0.56 - 0.92, p=0.01.	La metanalisi ha incluso i seguenti RCT: DIRECT-MT, SKIP, DEVT, MR CLEAN-NO IV, SWIFT DIRECT e DIRECT SAFE

1. Turc G, Audebert HJ, Boogaarts H, et al. European Stroke Organisation (ESO) - European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) expedited recommendation on intravenous thrombolysis before mechanical thrombectomy in patients with acute ischaemic stroke. Eur Stroke J. 2022 Mar;7(1):I-XXVI.

Nota: la PICO 30 è associata alla Raccomandazione 30a, Raccomandazione 30b, Raccomandazione 31. Quindi, la numerazione delle PICO procede con la N° 32.

**PICO 32** In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria del circolo anteriore entro 6 ore dall'esordio dei sintomi, il trattamento endovascolare associato al miglior trattamento medico (MTM) rispetto al solo MTM migliora l'esito clinico?

Autore, Anno	Disegno di studio	Livello di evidenza	Popolazione (caratteristiche e N)	Intervento/i	Comparatore/i	Outcomes	Misura di effetto (IC 95%, p-value)	Commenti
Goyal 2016 <sup>1</sup>	Metanalisi di RCT di dati individuali	1++	Pazienti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria del circolo anteriore entro 6 ore dall'esordio dei sintomi N= 1287	Trattamento endovascolare e associato al miglior trattamento medico (che include la trombolisi quando indicata)	miglior trattamento medico (che include la trombolisi quando indicata)	Endpoint primario: mRS a 90 giorni (shift analysis) Altri endpoint: mRS 0-1 a 90 gg mRS 0-2 a 90 gg, NIHSS 0-2 a 24h, emorragie cerebrali sintomatiche (sICH), le emorragie cerebrali PH2, mortalità a 90 giorni	Endpoint primario: Disabilità a 90 giorni (mRS): aOR 2.49, IC95% 1.76-3.53; p<0.0001. Altri endpoint: mRS0-1 a 90 gg: aOR 2.72 IC 95% 1.99-3.71; p<0.0001. mRS0-2 a 90 gg: aOR 2.71 IC95% 2.07-3.55; p<0.0001. NIHSS 0-2 a 24h: aOR 3.77 IC95% 2.49-5.71; p<0.0001. sICH: aOR 1.07, IC95 0.62-1.84, p=0.81, le emorragie PH2: aOR 1.04, IC95 0.63-1.72, p=0.88, mortalità a 90 giorni: aOR 0.73, IC95 0.47-1.13, p=0.16.	La metanalisi di dati individuali ha incluso i seguenti RCT: MR CLEAN, ESCAPE, REVASCAT, SWIFT PRIME, EXTEND IA

1. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, et al; HERMES collaborators. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016 Apr 23;387(10029):1723-31.

**PICO 33** In pazienti adulti con ictus da occlusione di grossa arteria di circolo anteriore entro 6 ore dall'esordio dei sintomi, con ASPECTS<6 o core ischemico >70ml, il trattamento endovascolare associato al miglior trattamento medico rispetto al solo MTM migliora l'esito clinico?

<b>Autore, Anno</b>	<b>Disegno di studio</b>	<b>Livello di evidenza</b>	<b>Popolazione (caratteristiche e N)</b>	<b>Intervento/i</b>	<b>Comparatore/i</b>	<b>Outcomes</b>	<b>Misura di effetto (IC 95%, p-value)</b>	<b>Commenti</b>
Goyal 2016 <sup>1</sup>	Metanalisi di RCT di dati individuali	1-	Pazienti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria del circolo anteriore entro 6 ore dall'esordio dei sintomi  N= 121 con ASPECTS 0-5	Trattamento endovascolare e associato al miglior trattamento medico (che include la trombolisi quando indicata)	miglior trattamento medico (che include la trombolisi quando indicata)	Endpoint primario: mRS a 90 giorni	Sub-analisi su ASPECT 0-5 (n=121) mRS 0-2: cOR (95% CI): 1.24 (0-62-2.49)	Disponibile solo il dato mRS0-2 nel forrest plot dei sottogruppi  Sponsorizzata da Medtronic
Roman 2018 <sup>2</sup>	Metanalisi di RCT di dati individuali	1-	Pazienti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria del circolo anteriore entro 6 ore dall'esordio dei sintomi con ASPECTS<6 o core ischemico >70ml N= 126 con ASPECTS 0-4  N= 37 con ASPECT 0-2	Trattamento endovascolare e associato al miglior trattamento medico (che include la trombolisi quando indicata)	miglior trattamento medico (che include la trombolisi quando indicata)	Endpoint primario: mRS a 90 giorni (shift analysis) Altri endpoints: emorragie cerebrali sintomatiche (sICH), le emorragie cerebrali PH2 entro 5 gg, mortalità a 90 giorni	ASPECT 0-4 mRS a 90 gg: acOR 2.15, IC95% 1.06-4.37; p=0.054  sICH: aOR 3.94 (0.94–16.49); p=0.025  Mortalità a 90 gg: aOR 0.81 (0.36–1.81), p= 0.509  ASPECT 0-2 mRS a 90 gg: acOR 0.72, IC95% 0.13-6.17	La metanalisi di dati individuali ha incluso i seguenti RCT: MR CLEAN, ESCAPE, EXTEND-IA, SWIFT PRIME, REVASCAT, THRACE, PISTE.  Sponsorizzata da Medtronic
Campbell 2019 <sup>3</sup>	Metanalisi di RCT di dati individuali	1-	Pazienti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria del circolo anteriore entro 6 ore dall'esordio dei sintomi con core ischemico valutato da TC perfusione	Trattamento endovascolare e associato al miglior trattamento medico (che include la trombolisi quando	miglior trattamento medico (che include la trombolisi quando indicata)	Endpoint primario: mRS a 90 giorni (shift analysis) Altri endpoints: mRS 0-2 a 90 gg, emorragie	Core ischemico >70ml con CTP (n=50, mediana volume 100 mL, IQR 82–144 mL): 2/25 (8%) del gruppo endovascolare ha raggiunto mRS0-2 rispetto a 8/25 (0%) del gruppo di controllo (OR infinito).	La metanalisi di dati individuali ha incluso i seguenti RCT: MR CLEAN, ESCAPE, EXTEND-IA, SWIFT PRIME, REVASCAT,

			(rCBF<30%) o RM DWI (apparent diffusion coefficient < 620 $\mu\text{m}^2/\text{s}$ ) Pazienti Core ischemico >70ml N=109, di cui N= 50 con CTP (25 per gruppo) e N=59 con RM su un totale di 591 CTP e 309 RM (totale 900)	indicata)		cerebrali sintomatiche (sICH)	Core ischemico >70ml con RM DWI: mRS0-2 7/23 pari al 30% nel gruppo endovascolare vs 7/36 pari al 20% nei controlli, OR 1.8 IC95% 0.5–6.3 e cOR 2.1 IC95% 0.8–5.6, entrambi non aggiustati  Core ischemico >70ml con CTP sICH 0.0% (0/25) vs 12.0% (3/25) Core ischemico >70ml con RM sICH 4.3% (1/23) vs 5.4% (2/37).	THRACE, PISTE. Sponsorizzata da Medtronic
--	--	--	--	-----------	--	-------------------------------	---	---

1. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, Dávalos A, Majoie CB, van der Lugt A, de Miquel MA, Donnan GA, Roos YB, Bonafe A, Jahan R, Diener HC, van den Berg LA, Levy EI, Berkhemer OA, Pereira VM, Rempel J, Millán M, Davis SM, Roy D, Thornton J, Román LS, Ribó M, Beumer D, Stouch B, Brown S, Campbell BC, van Oostenbrugge RJ, Saver JL, Hill MD, Jovin TG; HERMES collaborators. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016 Apr 23;387(10029):1723-31.
2. Roman LS, Menon BK, Blasco J et al. Imaging features and safety and efficacy of endovascular stroke treatment: a meta-analysis of individual patient-level data. *Lancet Neurol*. 2018 Oct;17(10):895-904.
3. Campbell BCV, Majoie CBLM, Albers GW et al Penumbra imaging and functional outcome in patients with anterior circulation ischaemic stroke treated with endovascular thrombectomy versus medical therapy: a meta-analysis of individual patient-level data. *Lancet Neurol*. 2019 Jan;18(1):46-55.

Nota: la PICO 33 è associata alla Raccomandazione 33, Raccomandazione 34. Quindi, la numerazione delle PICO procede con la N° 35.

Nota: la Raccomandazione 33 è una Raccomandazione per la Ricerca e la Raccomandazione 34 una GPP con livello di evidenza 4, perché i lavori analizzati pur se metanalisi su dati individuali si riferiscono a trial clinici i cui disegni non prevedevano l'inclusione di pazienti con ASPECTS<6 o core ischemico >70ml, ma è statp comunque analizzato nella revisione della casistica un piccolo numero di pazienti inclusi con un core ischemico esteso, con evidente selection bias.



**PICO 35** In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria di circolo anteriore candidabili sia alla trombolisi e.v. che all'intervento endovascolare, l'attivazione immediata della sala angiografica rispetto alla non attivazione immediata della stessa (ovvero attesa della risposta alla trombolisi e.v. prima di iniziare l'intervento endovascolare) migliora l'esito clinico?

Autore, Anno	Disegno di studio	Livello di evidenza	Popolazione (caratteristiche e N)	Intervento/i	Comparatore/i	Outcomes	Misura di effetto (IC 95%, p-value)	Commenti
Saver, 2016 <sup>1</sup>	Metanalisi di RCT	1++	Pazienti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria del circolo anteriore entro 6 ore dall'esordio dei sintomi N=1287	Trattamento endovascolare e associato al miglior trattamento medico (che include la trombolisi quando indicata)	miglior trattamento medico (che include la trombolisi quando indicata)	Endpoint primario: mRS a 90 giorni, Altri endpoints: mortalità a 90 gg	Il buon outcome (mRS 90 giorni) con il trattamento endovascolare si riduce significativamente al crescere del tempo tra esordio dei sintomi e inizio del trattamento: cOR a 3 ore 2.79 IC95%, 1.96 - 3.98, absolute risk difference (ARD) per più bassi score di disabilità, 39.2%; cOR a 6 ore, 1.98 IC95%, 1.30 -3.00, ARD, 30.2%; cOR a 8 ore, 1.57 IC95% 0.86 - 2.88, ARD, 15.7%.  Mortalità: OR 1.12, IC95% 0.93- 1.34; ARD, 1.5%, IC95% -0.9%- 4.2%.	La metanalisi di dati individuali ha incluso i seguenti RCT: MR CLEAN, ESCAPE, REVASCAT, SWIFT PRIME, EXTEND IA

1. Saver JL, Goyal M, van der Lugt A, Menon BK, et al. HERMES Collaborators. Time to Treatment With Endovascular Thrombectomy and Outcomes From Ischemic Stroke: A Meta-analysis. JAMA. 2016 Sep 27;316(12):1279-88.

**PICO 36** In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di M2 entro 6 ore dall'esordio dei sintomi, il trattamento endovascolare associato al miglior trattamento medico (MTM) rispetto al solo MTM migliora l'esito clinico?

Autore, Anno	Disegno di studio	Livello di evidenza	Popolazione (caratteristiche e N)	Intervento/i	Comparatore/i	Outcomes	Misura di effetto (IC 95%, p-value)	Commenti
Goyal 2016 <sup>1</sup>	Metanalisi di RCT di dati individuali	1-	Pazienti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria del circolo anteriore entro 6 ore dall'esordio dei sintomi  N=94 con occlusione di M2	Trattamento endovascolare e associato al miglior trattamento medico (che include la trombolisi quando indicata)	miglior trattamento medico (che include la trombolisi quando indicata)	mRS a 90 gg mRS0-2 mortalità a 90 gg sICH	mRS a 90 gg: cOR 1.28, IC95% 0.51-3.21; p di interazione 0.17  mRS0-2: RR 1.11, IC95% 0.60-2.04.  Mortalità a 90 gg: RR 1.05, IC95% 0.35-3.16.  Nessuna sICH dopo trombectomia	La metanalisi di dati individuali ha incluso i seguenti RCT: MR CLEAN, ESCAPE, REVASCAT, SWIFT PRIME, EXTEND IA  Sponsorizzata da Medtronic
Menon 2019 <sup>2</sup>	Metanalisi di RCT	1-	Pazienti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria del circolo anteriore entro 6 ore dall'esordio dei sintomi, con occlusione di M2  N=130 con occlusione di M2	Trattamento endovascolare e associato al miglior trattamento medico (che include la trombolisi quando indicata)	miglior trattamento medico (che include la trombolisi quando indicata)	mRS 0-2 a 90 gg  mRS 0-1  NIHSS 0-2 a 24h  sICH  Mortalità	mRS 0-2 a 90 giorni: 58.2% vs 39.7% dei controlli (aOR 2.39, IC 95% 1.08-5.28, p=0.03.  mRS 0-1 37.3% vs 20.6%, aOR 2.71, IC 95% 0.83-8.83, p=0.10;  NIHSS 0-2 a 24h: 26.9% vs 8.2%, aOR 3.82, IC 95% 1.22-11.95, p=0.02;  sICH 0% vs 7.9% p=0.03  Mortalità: 11.9% vs 9.5%, aOR 1.33, IC95% 0.38-4.7, p=0.66	N=130 con occlusione di M2, di cui: M2 prossimale n=116, M2 distale n=14); divisione anteriore n=72, divisione posteriore n=58; M2 dominante n=73, co-dominante n=50, non dominante n=7).  I pazienti con occlusione di M2 inclusi

							<p>Sottopopolazione: I maggiori vantaggi della trombectomia si sono verificati nel gruppo “M2 prossimale” (n=116, adjusted OR 2.68, 95% CI 1.13 to 6.37) e in quello “M2 dominante” (n=73, adjusted OR 4.08, 95% CI 1.08 to 15.48).</p>	<p>erano dei seguenti trial: MR CLEAN (n=46), ESCAPE (n=18), EXTEND-IA (n=9), SWIFT PRIME (n=24), REVASCAT (n=21), PISTE (n=4), and THRACE (n=8).</p>
--	--	--	--	--	--	--	---	---

1. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, Dávalos A, Majoie CB, van der Lugt A, de Miquel MA, Donnan GA, Roos YB, Bonafe A, Jahan R, Diener HC, van den Berg LA, Levy EI, Berkhemer OA, Pereira VM, Rempel J, Millán M, Davis SM, Roy D, Thornton J, Román LS, Ribó M, Beumer D, Stouch B, Brown S, Campbell BC, van Oostenbrugge RJ, Saver JL, Hill MD, Jovin TG; HERMES collaborators. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016 Apr 23;387(10029):1723-31
2. Menon BK, Hill MD, Davalos A, Roos YBWEM, Campbell BCV, Dippel DWJ, Guillemin F, Saver JL, van der Lugt A, Demchuk AM, Muir K, Brown S, Jovin T, Mitchell P, White P, Bracad S, Goyal M. Efficacy of endovascular thrombectomy in patients with M2 segment middle cerebral artery occlusions: meta-analysis of data from the HERMES Collaboration. *Neurointerv Surg*. 2019 Apr 11.

<b>PICO 37</b> In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di arteria vertebrale, basilare o cerebrale posteriore tratto P1, il trattamento endovascolare entro 6 ore dall'esordio dei sintomi associato al miglior trattamento medico (MTM), rispetto al solo MTM, migliora l'esito clinico?								
<b>Autore, Anno</b>	<b>Disegno di studio</b>	<b>Livello di evidenza</b>	<b>Popolazione (caratteristiche e N)</b>	<b>Intervento/i</b>	<b>Comparatore/i</b>	<b>Outcomes</b>	<b>Misura di effetto (IC 95%, p-value)</b>	<b>Commenti</b>
Liu 2020 <sup>1</sup>	Trial randomizzato controllato (BEST trial)	1-	Pazienti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria del circolo posteriore entro 8 ore dall'esordio dei sintomi  N=131 pazienti (sui 344 previsti)  12/131 occlusioni V4 119/131 occlusioni di basilare	Trattamento endovascolare e associato al miglior trattamento medico (che include la trombolisi quando indicata)	miglior trattamento medico (che include la trombolisi quando indicata)	Endpoint primario: mRS 0-3 a 90 giorni  Altri endpoints: mRS 0-2 a 90 giorni Mortalità a 90 gg Ricanalizzazione (TICI2b-3) NIHSS a 24h NIHSS a 5-7 gg sICH	Analisi intention-to-treat: mRS0-3 a 90 gg: 42% vs 32%, aOR1.74, IC95% 0.81-3.74, p=0.23;  mRS0-2: 33% vs 28%, aOR 1.40 (0.64-3.10), p=0.48. Mortalità a 90 gg: 33% vs 38%, OR 0.80, IC95% 0.37-1.64, p=0.54. TICI2b-3: 71% vs 64% p=0.83; NIHSS a 24h: 26 (11-38) vs 20 (9-38), p=0.41 NIHSS a 5-7 gg: 18 (8-27) vs 13 (4-30) p=0.48; sICH 8% vs 0% p=0.06.  Analisi per-protocol: mRS 0-3: 44% vs 25% (aOR 2.90, IC95% 1.20-7.03) mRS 0-2 : 35%vs 20% (aOR 2.57, IC95% 1.02-6.51)  Analisi "as-treated" mRS 0-3: 47% vs 24% (aOR 3.02, IC95% 1.31-7.00). mRS 0-2: 39%vs 19% (aOR 2.90, IC95% 1.20-7.04)	Il trial cinese è stato prematuramente interrotto dopo l'arruolamento di 131 pazienti (sui 344 previsti) a causa di un eccesso di violazioni di protocollo da crossover: 14/65 pazienti nel gruppo di controllo (22%) hanno ricevuto anche il trattamento endovascolare, mentre nel braccio interventistico 3/66 pazienti hanno ricevuto solo il best medical treatment.
Langezaal 2021 <sup>2</sup>	Trial randomizzato controllato (BASICS trial)	1+	Pazienti con ictus ischemico acuto da occlusione di basilare entro 6 ore dalla presunta occlusione	Trattamento endovascolare e associato al miglior trattamento	miglior trattamento medico (che include la trombolisi)	Endpoint primario: mRS 0-3 a 90 giorni  Altri	mRS0-3 a 90 gg: 44.2% vs 37.7%, aRR 1.18, IC95% 0.92-1.50, p=0.19	I cross-over sono stati molto limitati (3 nel gruppo endovascolare+)

			della arteria basilare N=300	medico (che include la trombolisi quando indicata)	quando indicata)	endpoints: mRS 0-2 a 90 gg mRS (ordinary shift analysis)  pervietà della basilare alla angioTC a 24h  mortalità a 90 gg sICH <3 gg	mRS 0-2 a 90 gg: 35.1% vs 30.1%, aRR 1.17, IC95% 0.87-1.57, p=ns  mRS (ordinary shift): cOR 1.35, IC95% 0.88-2.88, p=ns  pervietà basilare a 24h: 84.5% vs 56.3%, RR 1.43, IC95% 1.18-1.74).  mortalità: 38.3% vs 43.2%, aRR 0.87, IC95% 0.68-1.12, p=0.29 sICH <3 giorni: 4.5% vs 0.7%, aRR 6.9, IC95% 0.9-53, p=0.06.	MTM e 7 nel gruppo MTM (analisi intention-to-treat, ITT).  Nelle analisi di sottogruppo un trend non significativo a favore del trattamento endovascolare si è riscontrato nel gruppo di età >70 anni, mentre è risultato significativo nel gruppo con NIHSS>10 (p int= 0.02).
--	--	--	---------------------------------	--	------------------	---	--	--

1. Liu X, Dai Q, Ye R et al. Endovascular treatment versus standard medical treatment for vertebrobasilar artery occlusion (BEST): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2020 Feb;19(2):115-122.
2. Langezaal LCM, van der Hoeven EJRJ, Mont'Alverne FJA, et al. BASICS Study Group. Endovascular Therapy for Stroke Due to Basilar-Artery Occlusion. *N Engl J Med.* 2021 May 20;384(20):1910-1920.

Nota: la PICO 37 è associata alla Raccomandazione 37 (GPP), Raccomandazione 37bis (per la Ricerca). E' stato in conclusione valutato un livello di evidenza 4, perché i lavori analizzati, pur se in alcuni casi trial randomizzati (principalmente su trombosi di basilare), non sono stati in grado di fornire sufficienti informazioni sulla risposta alla presente PICO sui pazienti con ictus ischemico da occlusione di arterie del circolo vertebro-basilare.

**PICO 38** In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria di circolo anteriore fra 6 e 24 ore dall'ultima volta in cui sono stati visti/sentiti in benessere, il trattamento endovascolare associato al miglior trattamento medico (MTM) rispetto al solo MTM, migliora l'esito clinico?

Autore, Anno	Disegno di studio	Livello di evidenza	Popolazione (caratteristiche e N)	Intervento/i	Comparatore/i	Outcomes	Misura di effetto (IC 95%, p-value)	Commenti
Nogueira, 2018 <sup>1</sup>	Trial randomizzato controllato (DAWN trial)	1+	<p>Pazienti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria del circolo anteriore entro 6-24 ore dall'ultima volta visto in benessere</p> <p>N=206 pazienti dei 500 previsti (107 gruppo trombectomia, 99 controlli), interrotto per efficacia</p>	Trattamento endovascolare e associato al miglior trattamento medico (che include la trombolisi quando indicata)	miglior trattamento medico (che include la trombolisi quando indicata)	<p>Endpoint primario: mRS "utility-weighted" a 90 giorni</p> <p>Altri endpoint: mRS 0-2 a 90 gg</p> <p>Ricanalizzazio ne a 24h</p> <p>sICH a 24h</p> <p>Mortalità a 90 gg</p>	<p>mRS "utility-weighted" a 90 giorni: 5.5 vs 3.4, differenza aggiustata con analisi Bayesiana, 2.0 punti; intervallo credibilità 95%, 1.1 - 3.0; probabilità posteriore di superiorità, &gt;0.999.</p> <p>mRS 0-2 a 90 gg: 49% vs 13%, differenza aggiustata 33 punti percentuali, intervallo credibilità 95% 21-44, probabilità posteriore di superiorità, &gt;0.999.</p> <p>Nella finestra 6-12 ore 55.1% vs 20%, p&lt;0.001.</p> <p>Nella finestra 12-24 ore di 43.1% vs 7.4%, p&lt;0.001.</p> <p>Ricanalizzazione a 24h: 77% vs 39%, RR 2, IC95% 2-4; p&lt;0.001.</p> <p>sICH a 24h: 6% vs 3%; RR 2, IC95% 1-7; p = 0.50.</p> <p>Mortalità a 90 giorni: 19% vs 18%; RR 1, IC95% 1-2; p = 1.00.</p>	<p>Trial interrotto per efficacy ad una analisi ad interim.</p> <p>La mRS "utility-weighted" a 90 giorni si ottiene pesando il punteggio della mRS in accordo con valori medi calcolati da studi centrati sul paziente e centrati sul clinico. In questo modo, i punteggi da 0 a 6 della scala di Rankin ricevono rispettivamente i seguenti pesi: 10.0, 9.1, 7.6, 6.5, 3.3, 0, e 0. Ne deriva un punteggio che va da 0 (morte) a 10 (nessun sintomo o nessuna disabilità).</p> <p>Sponsorizzato</p>

								da Stryker
Jadhav, 2019 <sup>2</sup>	Trial randomizzato controllato (subanalisi DAWN trial)	1-	Pazienti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria del circolo anteriore entro 6-24 ore dall'ultima volta visto in benessere  N=206 pazienti	Trattamento endovascolare e associato al miglior trattamento medico (che include la trombolisi quando indicata)	miglior trattamento medico (che include la trombolisi quando indicata)	Endpoint primario: mRS 0-2 a 90 gg  Altri endpoints: sICH mortalità	Endpoint primario: mRS 0-2 a 90 gg: - risvegli: 49.3% vs 10.6%, differenza assoluta 38.7%, IC95% 23.7-53.5, p<0.001 - esordio databile tardive: 63.6% vs 21.4%, differenza assoluta 42.2%, IC95% 3.7-67.5, p=0.05. - non databile: 41.4% vs 13.2%, differenza assoluta 28.2%, IC95% 7.0-47.6, p=0.01  sICH: - risvegli: 3% vs 0%, diff assoluta 3%, IC95% -1.1-7.1, p=0.51 - databile tardivi: 0% vs 0%, diff assoluta 0%, IC95% 0-0, p=1 - non databili: 13.8% vs 7.9%, diff assoluta 5.9%, IC95% -9.3-21.1, p=0.45  Mortalità: - risvegli: 19.4% vs 14.9%, diff assoluta 4.5%, IC95% -9.4-18.4, p=0.62 - databile tardivi: 9.1% vs 7.1%, diff assoluta 1.9%, IC95% -19.7-23.6, p=0.99 - non databili: 20.7% vs 26.3%, diff assoluta -	Subanalisi dello studio DAWN nei sottogruppi "al risveglio", non databile o databile tardivo. Gli ictus al risveglio erano il 55.3%, (n=114), esordio tardivo il 12.1% (n=25), e non databile il 32.5% (n=67), con tempo mediano dall'ultima volta visto in benessere-randomizzazione e rispettivamente di 13.4±3.7, 10.0±3.7, 14.1±4.9 ore.

							5.6%, IC95% -26.0-14.7, p=0.78.	
Albers, 2018 <sup>3</sup>	Trial randomizzato controllato (DEFUSE 3)	1+	Pazienti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria del circolo anteriore entro 6-16 ore dall'ultima volta visto in benessere  N=182 dei 476 pazienti previsti (92 nel gruppo endovascolare, 90 nel gruppo controllo) interrotto per efficacia	Trattamento endovascolare e associato al miglior trattamento medico (che include la trombolisi quando indicata)	miglior trattamento medico (che include la trombolisi quando indicata)	Endpoint primario: mRS a 90 giorni (mediana)  Altri endpoint: mRS 0-2 a 90 gg  Mortalità a 90 gg  sICH	mRS a 90 giorni (mediana): 3 (1-4) vs 4 (3-6), OR 2.77; IC95% 1.63-4.70, P<0.001.  mRS 0-2: 45% vs 17%, OR 2.77; IC95% 1.60-4.48, P<0.001.  Mortalità a 90 gg: 14% vs 26%, RR 0.55, IC95% 0.30-1.02; p=0.05  sICH: 7% e 4%, RR 1.47, IC95% 0.40-6.55; p= 0.75	Trial interrotto per efficacy ad una analisi ad interim eseguita alla luce dei risultati dello studio DAWN
Jovin, 2022 <sup>4</sup>	Metanalisi di RCT di dati individuali (AURORA)	1++	Pazienti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria del circolo anteriore entro 6-24 ore dall'ultima volta visto in benessere  N= 505 (n=266 intervento, n=239 controllo)	Trattamento endovascolare e associato al miglior trattamento medico (che include la trombolisi quando indicata)	miglior trattamento medico (che include la trombolisi quando indicata)	Endpoint primario: mRS a 90 giorni (ordinary shift analysis)  Altri endpoints: mRS 0-2 a 90 gg NIHSS 0-2 a 24h  Mortalità a 90 gg sICH	mRS a 90 giorni (ordinary shift analysis): cOR 2.42, IC95% 1.76-3.33; p<0.0001.  mRS 0-2 a 90 gg: 45.9% vs 19.3%, cOR 2.99, IC95% 1.70-5.25, p<0.0001.  NIHSS 0-2 a 24h: 15.6% vs 4.3%, cOR 4.15, IC95% 2.03-8.51, p<0.0001.  Mortalità a 90 gg: 16.5% vs 19.3%, cOR 0.83, IC95% 0.52-1.31, p=0.42.  sICH: 5.3% vs 3.3%, cOR 1.60, IC95% 0.66-3.90, p=0.30.	Metanalisi di dati individuali dei seguenti trial: DAWN (n=206), DEFUSE 3 (n=182), ESCAPE (n=49), RESILIENT (n=26), POSITIVE (n=21), REVASCAT (n=21)  Sponsorizzato da Stryker



--	--	--	--	--	--	--	--	--

1. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N Engl J Med* 2018;378:11-21.
2. Jadhav AP, Aghaebrahim A, Jankowitz BT et al. Benefit of Endovascular Thrombectomy by Mode of Onset: Secondary Analysis of the DAWN Trial. *Stroke*. 2019 Nov;50(11):3141-3146.
3. Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *N Engl J Med* 2018;378:708-18.
4. Jovin TG, Nogueira RG, Lansberg MG, et al. Thrombectomy for anterior circulation stroke beyond 6 h from time last known well (AURORA): a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Lancet*. 2022 Jan 15;399(10321):249-258.

**PICO 39** In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria, la selezione per il trattamento endovascolare basata su un limite superiore di gravità clinica secondo la scala NIHSS rispetto a nessun limite superiore di gravità migliora l'esito clinico?

Autore, Anno	Disegno di studio	Livello di evidenza	Popolazione (caratteristiche e N)	Intervento/i	Comparatore/i	Outcomes	Misura di effetto (IC 95%, p-value)	Commenti
Berkhemer 2015 <sup>1</sup>	Trial randomizzato controllato	1++	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria N= 500 (N=183 con NIHSS $\geq 20$ )	Trattamento endovascolare	MTM	mRS 0-2 a 90 giorni	mRS 0-2 a 90 giorni in pazienti con NIHSS $\geq 20$ : OR 1.85, IC 95% 1.06-3.21	Effetto trattamento endovascolare vs MTM sulla mRS 0-2 a 90 giorni nelle diverse categorie di NIHSS (2-15, 16-19, $\geq 20$ ): P interaction = NS
Goyal 2015 <sup>2</sup>	Trial randomizzato controllato	1++	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria N=316	Trattamento endovascolare	MTM	Punteggio mRS a 90 giorni	Punteggio mRS a 90 giorni in pazienti con NIHSS $>19$ : OR 2.4, IC 95% 1.1-5.3	Effetto favorevole trattamento endovascolare vs MTM sul punteggio mRS a 90 giorni nelle diverse categorie di NIHSS (6-19, $>19$ ): P interaction = NS
Campbell 2015 <sup>3</sup>	Trial randomizzato controllato	1++	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria N=70	Trattamento endovascolare	MTM	Riperfusione Miglioramento neurologico precoce	NA	
Jovin 2015 <sup>4</sup>	Trial randomizzato controllato	1++	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria N=206 (N=114 con NIHSS $\geq 17$ )	Trattamento endovascolare	MTM	Punteggio mRS a 90 giorni	Punteggio mRS a 90 giorni in pazienti con NIHSS $\geq 17$ : OR 2.0, IC 95% 1.0-4.0	Effetto favorevole trattamento endovascolare vs MTM sul punteggio mRS a 90 giorni nelle diverse categorie di NIHSS (6-16, $\geq 17$ ): P interaction = 0.34
Saver 2015 <sup>5</sup>	Trial randomizzato controllato	1++	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria N=196 (N=80 con NIHSS	Trattamento endovascolare	MTM	mRS 0-2 a 90 giorni	mRS 0-2 a 90 giorni in pazienti con NIHSS $>17$ : RR 2.21, IC 95% 1.17-4.19	Effetto trattamento endovascolare vs MTM sulla mRS 0-2 a 90 giorni nelle diverse categorie di NIHSS ( $\leq 17$ , $>17$ ):

			>17)					P interaction = 0.55
Bracard 2016 <sup>6</sup>	Trial randomizzato controllato	1++	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria N=414 (N=266 con NIHSS $\geq 20$ )	Trattamento endovascolare	MTM	Punteggio mRS a 90 giorni	Punteggio mRS a 90 giorni in pazienti con NIHSS $\geq 20$ : OR 1.42, IC 95% 0.69-2.93	Effetto favorevole trattamento endovascolare vs MTM sul punteggio mRS a 90 giorni nelle diverse categorie di NIHSS (<20, $\geq 20$ ): P interaction = 0.62
Muir 2017 <sup>7</sup>	Trial randomizzato controllato	1++	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria N=65	Trattamento endovascolare	MTM	mRS 0-2 a 90 giorni	NA	
Albers 2018 <sup>8</sup>	Trial randomizzato controllato	1++	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria N=182 (N=72 con NIHSS >18)	Trattamento endovascolare	MTM	mRS 0-2 a 90 giorni	NA	Effetto trattamento endovascolare vs MTM sulla mRS 0-2 a 90 giorni nelle diverse categorie di NIHSS (<13, 13-18, >18): P interaction = 0.20
Nogueira 2018 <sup>9</sup>	Trial randomizzato controllato	1++	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria N=206	Trattamento endovascolare	MTM	Punteggio disabilità sulla utility-weighted modified Rankin Scale (UW-mRS) a 90 giorni	Punteggio UW-mRS a 90 giorni in pazienti con NIHSS > 17: adjusted difference 1.8, credible interval 95% 0.6-3.1	Effetto favorevole trattamento endovascolare vs MTM sulla UW-mRS a 90 giorni nelle diverse categorie di NIHSS (10-17, >17): eterogeneità = 0.71
Goyal 2016 <sup>10</sup>	Metanalisi di dati individuali	1++	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria N=1278 (N=321 con NIHSS >20)	Trattamento endovascolare	MTM	Punteggio mRS a 90 giorni mRS 0-2 a 90 giorni	Punteggio mRS a 90 giorni in pazienti con NIHSS >20: OR 2.52, 95% CI: 1.40-4.54 mRS 0-2 in pazienti con NIHSS >20: OR 1.80, 95% CI: 1.09-2.96	Effetto favorevole trattamento endovascolare vs MTM sulla mRS a 90 giorni nelle diverse categorie di NIHSS ( $\leq 10$ , 11-15, 16-20, >20): P interaction = 0.45

1. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, et al; MR CLEAN Investigators. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015 Jan 1;372(1):11-20. doi: 10.1056/NEJMoa1411587. Epub 2014 Dec 17
2. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, et al; ESCAPE Trial Investigators. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015 Mar 12;372(11):1019-30. doi: 10.1056/NEJMoa1414905. Epub 2015 Feb 11
3. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, Yan B, Dowling RJ, et al; EXTEND-IA Investigators. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med*. 2015 Mar 12;372(11):1009-18. doi: 10.1056/NEJMoa1414792. Epub 2015 Feb 11
4. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al; REVASCAT Trial Investigators. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015 Jun 11;372(24):2296-306. doi: 10.1056/NEJMoa1503780. Epub 2015 Apr 17
5. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, et al; SWIFT PRIME Investigators. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med*. 2015 Jun 11;372(24):2285-95. doi: 10.1056/NEJMoa1415061. Epub 2015 Apr 17
6. Bracard S, Ducrocq X, Mas JL, Soudant M, Oppenheim C, Moulin T, Guillemin F; THRACE investigators. Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2016 Oct;15(11):1138-47. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30177-6. Epub 2016 Aug 23
7. Muir KW, Ford GA, Messow CM, Ford I, Murray A, Clifton A, Brown MM, Madigan J, Lenthall R, Robertson F, Dixit A, Cloud GC, Wardlaw J, Freeman J, White P; PISTE Investigators. Endovascular therapy for acute ischaemic stroke: the Pragmatic Ischaemic Stroke Thrombectomy Evaluation (PISTE) randomised, controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017 Jan;88(1):38-44. doi: 10.1136/jnnp-2016-314117. Epub 2016 Oct 18
8. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, McTaggart R, Torbey MT, Kim-Tenser M, Leslie-Mazwi T, Sarraj A, Kasner SE, Ansari SA, Yeatts SD, Hamilton S, Mlynash M, Heit JJ, Zaharchuk G, Kim S, Carrozzella J, Palesch YY, Demchuk AM, Bammer R, Lavori PW, Broderick JP, Lansberg MG; on behalf of the DEFUSE 3 Investigators. Thrombectomy for stroke with perfusion imaging selection at 6-16 hours. *N Engl J Med* 2018; 378: 708-71.
9. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, Yavagal DR, Ribo M, Cognard C, Hanel RA, Sila CA, Hassan AE, Millan M, Levy EI, Mitchell P, Chen M, English JD, Shah QA, Silver FL, Pereira VM, Mehta BP, Baxter BW, Abraham MG, Cardona P, Veznedaroglu E, Hellinger FR, Feng L, Kirmani JF, Lopes DK, Jankowitz BT, Frankel MR, Costalat V, Vora NA, Yoo AJ, Malik AM, Furlan AJ, Rubiera M, Aghaebrahim A, Olivot JM, Tekle WG, Shields R, Graves T, Lewis RJ, Smith WS, Liebeskind DS, Saver JL, Jovin TG DAWN Trial Investigators. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N Engl J Med* 2018; 378: 11-21
10. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, Dávalos A, Majoie CB, van der Lugt A, de Miquel MA, Donnan GA, Roos YB, Bonafe A, Jahan R, Diener HC, van den Berg LA, Levy EI, Berkhemer OA, Pereira VM, Rempel J, Millán M, Davis SM, Roy D, Thornton J, Román LS, Ribó M, Beumer D, Stouch B, Brown S, Campbell BC, van Oostenbrugge RJ, Saver JL, Hill MD, Jovin TG; HERMES collaborators. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016;387:1723-31.

**PICO 40** In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria, la selezione per il trattamento endovascolare basata su un limite inferiore di gravità clinica secondo la scala NIHSS rispetto a nessun limite inferiore di gravità migliora l'esito clinico?

Autore, Anno	Disegno di studio	Livello di evidenza	Popolazione (caratteristiche e N)	Intervento/i	Comparatore/i	Outcomes	Misura di effetto (IC 95%, p-value)	Commenti
Laurencin 2015 <sup>1</sup>	Studio di coorte	2+	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 dall'esordio dei sintomi	Trombolisi intravenosa in pazienti con NIHSS ≤4 (N=170)	Trombolisi sistemica in pazienti con NIHSS >4 (N=873)	mRS 0-1 a 3 mesi mRS 0-2 a 3 mesi Mortalità a 3 mesi sICH Intervallo tra esordio e accesso in ospedale Intervallo tra accesso in ospedale e imaging Intervallo tra esordio e inizio trombolisi	NA	mRS 0-1: 77 vs 38; p<0.001 mRS 0-2: 89 vs 51; p<0.001 mortalità: 2 vs 12; p<0.001 sICH: 0 vs 4; p<0.050 Occlusione di grossa arteria prossimale: 28 vs 65; p<0.001 Intervallo mediano tra l'esordio e l'accesso in ospedale: 97 minuti (69-120) per NIHSS ≤4 versus 87 minuti (60-115) per NIHSS >4; p<0.05 Intervallo mediano tra accesso in ospedale e imaging: 24 minuti (10-43) per NIHSS ≤4 versus 18 minuti (10-41) per NIHSS >4; p<0.05 Intervallo mediano tra esordio e inizio trombolisi: 167

								minuti (131-216) per NIHSS $\leq 4$ versus 140 minuti (110-180) per NIHSS $>4$ ; $p < 0.05$
Mulder 2018 <sup>2</sup>	Trial randomizzato controllato	1++	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria N= 1488	Trattamento endovascolare	MTM	Punteggio mRS a 90 giorni	NA	
Campbell 2016 <sup>3</sup>	Trial randomizzato controllato	1++	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria N= 70	Trattamento endovascolare	MTM	Riperfusione Miglioramento neurologico precoce	NA	
Goldhoorn 2019 <sup>4</sup>	Registro multicentrico	2++	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria	Trattamento endovascolare in pazienti con NIHSS $<6$ (N=71)	Trattamento endovascolare in pazienti con NIHSS $\geq 6$ (N=1221)	Punteggio mRS a 90 giorni mRS 0-1 a 90 giorni mRS 0-2 a 90 giorni Mortalità a 90 giorni sICH	Punteggio mediano mRS a 90 giorni: 2 (1-2) versus 3 (2-6), OR 3.37 (95% CI 2.08-5.46) mRS 0-1 a 90 giorni: 47% versus 20%, OR 2.93 (95% CI 1.74-4.95) mRS 0-2 a 90 giorni 75% versus 40%, OR 3.89 (95% CI 2.07-7.33) Mortalità a 90 giorni: 6% versus 25%, OR 0.24 (95% CI 0.08-0.68) sICH: 4% versus 6%, OR 0.76 (95% CI 0.23-2.52)	
Dargazanli 2017 <sup>5</sup>	Studio di coorte	2+	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto	Trattamento endovascolare	MTM (N=170)	mRS 0-1 a 90 giorni	mRS 0-1 a 90 giorni: 62.6%	In pazienti con NIHSS $<6$ :

			da occlusione di grossa arteria con NIHSS <8	(N=131)		mRS 0-2 a 90 giorni mRS 0 a 90 giorni Mortalità a 90 giorni Qualsiasi tipo di emorragia cerebrale	versus 65.9%, OR 1.15 (95% CI 0.72-1.86; p=0.55) mRS 0-2 a 90 giorni: 74.8% versus 81.2%, OR 1.45 (95% CI 0.83-2.52; p=0.18) mRS 0 a 90 giorni: 27.5% versus 39.4%, OR 1.72 (95% CI, 1.05-2.81; p=0.031) Mortalità a 90 giorni: 5.3% versus 4.7%, OR 0.88 (95% CI 0.31-2.48; p=0.80) Qualsiasi tipo di emorragia cerebrale: 6.1% versus 16.5%, OR 3.03 (95% CI 1.33-6.90; p=0.008)	mRS 0 a 90 giorni 38.9% versus 33.7% (OR 1.89, 95% CI 0.91-3.92; p=0.09 dopo propensity score) Qualsiasi tipo di emorragia cerebrale: 15.9% versus 4.4% (OR, 2.01, 95% CI 0.58-6.94; p=0.27 dopo propensity score)
Heldner 2015 <sup>6</sup>	Studio di coorte	2+	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria con NIHSS ≤5	Trombolisi intravenosa e/o trattamento endovascolare (N=41)	No trombolisi intravenosa e no trattamento endovascolare (N=47)	Ricanalizzazione efficace Deterioramento clinico a 24 ore Deterioramento clinico alla dimissione Deterioramento clinico a 3 mesi	NA	Ricanalizzazione efficace: 78.9% versus 10.5%; p<0.001 Deterioramento clinico a 24 ore: 10.3% versus 22.7%; p=0.002 Deterioramento clinico alla dimissione: 12.5% versus 33.3%; p=0.015 Deterioramento

								clinico a 3 mesi: 15% versus 41.4%; p<0.001.
Kaesmacher 2019 <sup>7</sup>	Registro multicentrico	2++	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria	Trattamento endovascolare in pazienti con NIHSS <8 (N=193)	Trattamento endovascolare in pazienti con NIHSS ≥8 (N=1423)	mRS 0-1 a 3 mesi Mortalità a 3 mesi Tasso di complicanze procedurali	NA	mRS 0-1 a 3 mesi: 45.1% vs 25.6%, p<0.001 Mortalità a 3 mesi: 16.1% vs 24.9%, p=0.007 Tasso di complicanze procedurali: 11.4% versus 12.6%, p=0.818 Nei pazienti con NIHSS <8, effetto ricanalizzazione efficace (TICI 2b/3) versus ricanalizzazione inefficace (TICI 0- 2a) su: mRS 0-1 a 3 mesi (49.7% versus 21.9%, OR 3.217, 95% CI 1.174- 8.816, p=0.023); mRS 0-2 a 3 (71.4% versus 37.5%; OR 2.995, 95% CI 1.140- 7.868; p=0.026); peggioramento neurologico non dovuto ad emorragia cerebrale (9.9% versus 38.1%, OR 0.194, 95% CI 0.050- 0.756, p=0.018).



								Nei pazienti con NIHSS <6 (n=103), effetto ricanalizzazione efficace (TICI 2b/3) versus ricanalizzazione inefficace (TICI 0-2a) su: mRS 0-1 a 3 mesi (OR 4.878, 95% CI 1.196-19.889; p=0.027)
Balami 2018 <sup>8</sup>	Revisione dei trial e dei non-trial	4	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria Trial (N= 1872) Non-trial (N=2265)	Trattamento endovascolare	MTM	Complicanze al sito di accesso Complicanze legate al device Embolizzazione distale	NA	Nei trial, complicanze al sito di accesso: 18/507 (3.6%); complicanze legate al device: 83/634 (13%); embolizzazione distale: 44/773 (6%). Nei non-trial, complicanze al sito di accesso: 10/700 (1.4%), complicanze legate al device: 20/176 (1%), embolizzazione distale: 77/1707 (4.5%)
Sarraj 2018 <sup>9</sup>	Studio di coorte	2+	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria con NIHSS <6 (n=214)	Trattamento endovascolare	MTM	mRS 0-1 a 3 mesi mRS 0-2 a 3 mesi	mRS 0-1 a 3 mesi: 55.7% versus 54.4%, OR, 1.3, 95% CI, 0.64-2.64; p=0.47 mRS 0-2 a 3 mesi: 63.3% versus	Emorragia cerebrale sintomatica: 5.8% versus 0%; p=0.02 In pazienti con occlusione prossimale

							67.8%, OR 0.9, 95% CI 0.43-1.88; p=0.77	(n=122): mRS 0-1 a 3 mesi: 53.1% versus 30.2%, OR 2.68, 95% CI, 0.98-7.32; p=0.05
--	--	--	--	--	--	--	---	--

1. Laurencin C, Philippeau F, Blanc-Lasserre K, et al. Thrombolysis for acute minor stroke: outcome and barriers to management. Results from the RESUVAL stroke network. *Cerebrovasc Dis.* 2015;40:3-9. doi: 10.1159/000381866.
2. Mulder MJHL, Jansen IGH, Goldhoorn RB, et al. MR CLEAN Registry Investigators. Time to Endovascular Treatment and Outcome in Acute Ischemic Stroke: MR CLEAN Registry Results. *Circulation.* 2018 Jul 17;138(3):232-240. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032600.
3. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al; EXTEND-IA Investigators. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med.* 2015 Mar 12;372(11):1009-18. doi: 10.1056/NEJMoa1414792. Epub 2015 Feb 11
4. Goldhoorn RB, Mulder MJHL, Jansen IGH, et al. Safety and Outcome of Endovascular Treatment for Minor Ischemic Stroke: Results from the multicenter clinical registry of endovascular treatment of acute ischemic stroke in the Netherlands. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019 Mar;28(3):542-549. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.10.029.
5. Dargazanli C, Arquizan C, Gory B, et al. Mechanical thrombectomy for minor and mild stroke patients harboring large vessel occlusion in the anterior circulation: a multicenter cohort study. *Stroke* 2017; 48: 3274-3281.
6. Heldner MR, Jung S, Zubler C, et al. Outcome of patients with occlusions of the internal carotid artery or the main stem of the middle cerebral artery with NIHSS score of less than 5: comparison between thrombolysed and non-thrombolysed patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86:755-760. doi: 10.1136/jnnp-2014-308401
7. Kaesmacher J, Chaloulos-Iakovidis P, et al. Clinical effect of successful reperfusion in patients presenting with NIHSS <8: data from the BEYOND-SWIFT registry. *Journal of Neurology* 2019
8. Balami JS, White PM, McMeekin PJ, et al. Complications of endovascular treatment for acute ischemic stroke: prevention and management. *Int J Stroke.* 2018 Jun;13(4):348-361. doi: 10.1177/1747493017743051. Epub 2017 Nov 24
9. Sarraj A, Hassan A, Savitz SI, et al. Endovascular thrombectomy for mild strokes: how low should we go? *Stroke.* 2018 Oct;49(10):2398-2405. doi:10.1161/STROKEAHA.118.022114

Nota: la PICO 40 è associata alla Raccomandazione 40 (per la Ricerca) e 41 (GPP). Quindi, la numerazione delle PICO procede con la N° 42

**PICO 42** In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da steno-occlusione tandem di circolo anteriore (steno/occlusione di arteria carotide interna extra-cranica, dissecativa o aterotrombotica e occlusione di carotide interna intracranica o di arteria cerebrale media omolaterali) entro 6 ore dall'esordio dei sintomi, il trattamento endovascolare, associato al miglior trattamento medico (MTM), rispetto al solo MTM, migliora l'esito clinico?

Autore, Anno	Disegno di studio	Livello di evidenza	Popolazione (caratteristiche e N)	Intervento/i	Comparatore/i	Outcomes	Misura di effetto (IC 95%, p-value)	Commenti
Goyal 2016 <sup>1</sup>	Metanalisi di dati individuali	1++	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria N=1278 (N=122 con steno-occlusione tandem)	Trattamento endovascolare	MTM	Punteggio mRS a 90 giorni	Punteggio mRS a 90 giorni) in pazienti con lesione tandem: OR 2.95, 95% CI 1.38-6.32	Effetto favorevole trattamento endovascolare vs MTM sulla mRS a 90 giorni nelle lesioni tandem e non tandem: P interaction = 0.17
Pikija, 2019 <sup>2</sup>	Studio di coorte	2+	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione tandem N=53	Trattamento endovascolare	Nessuno	mRS 0-2 a 3 mesi	NA	mRS 0-2 a 3 mesi nel 37.7% Pre-trattamento con trombolisi intravenosa: fattore predittivo di mRS 0-2 a 3 mesi
Zhu, 2019 <sup>3</sup>	Registro multicentrico internazionale	2++	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione tandem	Trattamento della lesione cervicale in combinazione con il trattamento endovascolare intracranico (N=256)	Solo trattamento endovascolare intracranico (N=108)	mTICI 2b/3 mRS 0-2 a 90 giorni Mortalità a 90 giorni sICH	mTICI 2b/3: 79.4% versus 60.2% (OR 2.04, 95% CI 1.18-3.51; p=0.011) mRS 0-2 a 90 giorni: 53.4% versus 41% (OR 1.42, 95% CI 0.83-2.41; p=0.20) Mortalità a 90 giorni: 11.4% versus 17.1% (OR 0.56, 95% CI 0.29-1.09; p=0.086) sICH: 4.6% versus 4.6% (OR 1.23, 95% CI 0.40-	

							3.72; p=0.72)	
Wallocha 2019 <sup>4</sup>	Studio di coorte	2+	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione tandem	Angioplastica percutanea della lesione cervicale con stenting in combinazione con il trattamento endovascolare intracranico (N=149)	Angioplastica percutanea della lesione cervicale senza stenting in combinazione con il trattamento endovascolare intracranico (N=14)	TICI 2b/3a mRS 0-2 a lungo termine Riocclusione della carotide extracranica a 24 ore Emorragia sintomatica	NA	TICI 2b/3a: 92% versus 85.7% mRS 0-2 a lungo termine: 75.2% versus 57.1% Riocclusione della carotide extracranica a 24 ore: 5.6% versus 42.8% Emorragia sintomatica: 4.7% versus 7.1%
Gory, 2018 <sup>5</sup>	Studio di coorte	2+	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione tandem N=395	Trattamento endovascolare	Nessuno	TICI 2b/3	NA	Fattori predittivi di TICI 2b/3: pre-trattamento con trombolisi intravenosa (OR 1.47, 95% CI 1.01-2.12; p=0.048) e stenting della lesione carotidea extracranica (OR 1.63, 95% CI 1.04-2.53; p=0.030)
Gory, 2017 <sup>6</sup>	Studio di coorte	2+	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione tandem	Trattamento endovascolare in pazienti con lesione tandem da causa aterosclerotica	Trattamento endovascolare in pazienti con lesione tandem da dissecazione	mRS 0-2 a 90 giorni mTICI 2b/3 sICH Mortalità a 90 giorni	mRS 0-2 a 90 giorni: 47.6% versus 56.3% (OR 1.08, 95% CI 0.50-2.30; p=0.85) mTICI 2b/3: 74.5% versus 78.5% (OR 1.87, 95% CI	

				(N=230)	(N=65)		0.82-4.23; p=0.13) sICH: 5.2% versus 4.6% (OR 1.00) Mortalità a 90 giorni: 15.3% versus 7.8% (OR 1.05, 95% CI 0.31-3.42; p=0.94)	
Kars, 2019 <sup>7</sup>	Registro multicentrico internazionale	2++	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione tandem	Trattamento endovascolare in pazienti con lesione tandem da dissecazione (N=74)	Trattamento endovascolare in pazienti con lesione tandem da causa aterosclerotica (N=92)	TICI 2b/3 mRS 0-2 a 90 giorni Mortalità a 90 giorni sICH	TICI 2b/3: 47.1% versus 46.9%; p=1.00 mRS 0-2 a 90 giorni: 51.4% versus 30%; p=0.01 Mortalità a 90 giorni: 11.4% versus 30%; p=0.01 sICH: 5.4% versus 10.9%; p=0.33	

- Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, Dávalos A, Majoie CB, van der Lugt A, de Miquel MA, Donnan GA, Roos YB, Bonafe A, Jahan R, Diener HC, van den Berg LA, Levy EI, Berkhemer OA, Pereira VM, Rempel J, Millán M, Davis SM, Roy D, Thornton J, Román LS, Ribó M, Beumer D, Stouch B, Brown S, Campbell BC, van Oostenbrugge RJ, Saver JL, Hill MD, Jovin TG; HERMES collaborators. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016 Apr 23;387(10029):1723-31.
- Pikija S, Magdic J, Sztrihá LK, Killer-Oberpfalzer M, Bubel N, Lukic A, Sellner J Endovascular Therapy for Tandem Occlusion in Acute Ischemic Stroke: Intravenous Thrombolysis Improves Outcomes. *J Clin Med*. 2019 Feb 10;8(2). pii: E228. doi: 10.3390/jcm8020228.
- Zhu F, Bracard S, Anxionnat R, Derelle AL, Tonnelet R, Liao L, Mione G, Humbertjean L, Lacour JC, Hossu G, Anadani M, Richard S, Gory B. Impact of Emergent Cervical Carotid Stenting in Tandem Occlusion Strokes Treated by Thrombectomy: A Review of the TITAN Collaboration. *Front Neurol*. 2019 Mar 11;10:206. doi: 10.3389/fneur.2019.00206. eCollection 2019. Review.
- Wallocka M, Chapot R, Nordmeyer H, Fiehler J, Weber R, Stracke CP. Treatment Methods and Early Neurologic Improvement After Endovascular Treatment of Tandem Occlusions in Acute Ischemic Stroke. *Front Neurol*. 2019; 10: 127. Published online 2019 Feb 27. doi: 10.3389/fneur.2019.00127
- Gory B, Haussen DC, Piotin M, Steglich-Arnholm H, Holtmannspötter M, Labreuche J, Kyheng M, Taschner C, Eiden S, Nogueira RG, Papanagiotou P, Boutchakova M, Siddiqui AH, Lapergue B, Dorn F, Cognard C, Killer M, Mangiafico S, Ribo M, Psychogios MN<sup>1</sup>, Spiotta AM, Labeyrie MA, Biondi A, Mazighi M, Turjman F; Thrombectomy In TANdem lesions (TITAN) investigators. Impact of intravenous thrombolysis and emergent carotid stenting on reperfusion and clinical outcomes in patients with acute stroke with tandem lesion treated with thrombectomy: a collaborative pooled analysis. *Eur J Neurol*. 2018 Sep;25(9):1115-1120. doi: 10.1111/ene.13633. Epub 2018 Apr 16.
- Gory B, Piotin M, Haussen DC, Steglich-Arnholm H, Holtmannspötter M, Labreuche J, Taschner C, Eiden S, Nogueira RG, Papanagiotou P, Boutchakova M, Siddiqui A, Lapergue B, Dorn F, Cognard C, Killer-Oberpfalzer M, Mangiafico S, Ribo M, Behme D, Spiotta AM, Mazighi M, Turjman F; TITAN Investigators. Thrombectomy in Acute Stroke With Tandem Occlusions From Dissection Versus Atherosclerotic Cause. *Stroke* 2017 Nov;48(11):3145-3148. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.018264. Epub 2017 Oct 3.
- Kars C. J. Compagne R. B. Goldhoorn, Maarten Uyttenboogaart, Robert J. van Oostenbrugge, Wim H. van Zwam, Pieter J. van Doormaal, Diederik W. J. Dippel, Aad van der Lugt, Bart J. Emmer, Adriaan C. G. M. van Es, and the MR CLEAN investigators. Acute Endovascular Treatment of Patients With Ischemic Stroke From Intracranial Large Vessel Occlusion and Extracranial Carotid Dissection. *Front Neurol*. 2019; 10: 102. doi: 10.3389/fneur.2019.00102

<b>PICO 43</b> In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria, il trattamento endovascolare in presenza di terapia anticoagulante orale con farmaci aVK e con INR >1.7, confrontato con il trattamento endovascolare in assenza di terapia anticoagulante peggiora l'esito clinico?								
<b>Autore, Anno</b>	<b>Disegno di studio</b>	<b>Livello di evidenza</b>	<b>Popolazione (caratteristiche e N)</b>	<b>Intervento/i</b>	<b>Comparatore/i</b>	<b>Outcomes</b>	<b>Misura di effetto (IC 95%, p-value)</b>	<b>Commenti</b>
Uphaus 2016 <sup>1</sup>	Registro multicentrico internazionale	2++	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria	Trattamento endovascolare in pazienti in terapia anticoagulante orale con aVK e INR >1.7 (N=85)	Trattamento endovascolare in pazienti non in terapia anticoagulante orale con aVK (N=730)	Emorragia intracranica sintomatica Qualsiasi tipo di emorragia intracranica	NA	Emorragia intracranica sintomatica: 7.1% versus 8.9%; p=0.568 Qualsiasi tipo di emorragia intracranica: 11.8% versus 12.2%; p=0.909
Liu 2018 <sup>2</sup>	Metanalisi di studi di coorte	2++	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria (N=3885)	Trattamento endovascolare in pazienti in terapia anticoagulante con aVK e INR >1.7 o DOAC o eparina intravenosa con elevato PTT o eparina a basso peso molecolare a dosaggio terapeutico	Trattamento endovascolare in pazienti non in terapia anticoagulante	Emorragia intracranica sintomatica Mortalità a 3 mesi Ricanalizzazione	Emorragia intracranica sintomatica: RR 0.994, IC 95% 0.61-1.47, p=0.799 Mortalità a 3 mesi: RR 1.11, 95% CI 0.83-1.47, p=0.495 Ricanalizzazione: RR 0.97, 95% CI 0.87-1.09, p=0.655	
L'Allinec 2017 <sup>3</sup>	Studio di coorte	2+	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria	Trattamento endovascolare in pazienti in terapia anticoagulante con aVK e INR >1.2 o eparina con	Trattamento endovascolare in pazienti non in terapia anticoagulante (NAP-MT, N=105) Trattamento	Emorragia intracranica radiologicamente visualizzata Mortalità a 3 mesi	Emorragia intracranica radiologicamente visualizzata: NAP-MT versus AP-MT (OR 1.47, 95% CI 0.49- 4.34; p=0.48) NAP-IVT-MT versus AP-MT (OR 2.77,	

				PTT >1.2 o DOAC (AP-MT, N=40)	endovascolare predefinito da trombolisi intravenosa in pazienti non in terapia anticoagulante (NAP-IVT-MT, N=188)		95% CI 1.01-7.61; p=0.05) Mortalità a 3 mesi: NAP-MT versus AP-MT (OR 0.35 95% CI 0.11-1.13; p=0.08) NAP-IVT-MT versus AP-MT (OR 0.26, 95% CI 0.09-0.76; p=0.05)	
Wong 2018 <sup>4</sup>	Studio di coorte	2+	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria	Trattamento endovascolare da solo in pazienti in terapia anticoagulante orale con aVK o DOAC (N=36)	Trattamento endovascolare in pazienti non in terapia anticoagulante (N=66)	Emorragia intracranica di qualsiasi tipo Emorragia intracranica sintomatica mRS 0-1 a 3 mesi mRS 0-2 a 3 mesi Mortalità a 3 mesi	Emorragia intracranica di qualsiasi tipo: OR 1.1, 95% CI 0.30-3.7; p=0.93 Emorragia intracranica sintomatica: OR 16.5, 95% CI 0.39-701; p=0.14 mRS 0-1 a 3 mesi: OR 1.4, 95% CI 0.54-3.5; p=0.51 mRS 0-2 a 3 mesi: OR 1.3, 95% CI 0.51-3.2; p=0.61 Mortalità a 3 mesi: OR 1.3, 95% CI 0.43-3.8; p=0.65	
Cernik 2018 <sup>5</sup>	Studio di coorte	2+	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria	Trattamento endovascolare da solo in pazienti in terapia anticoagulante orale con aVK o DOAC o eparina a basso peso molecolare a dosaggio	Trattamento endovascolare in pazienti non in terapia anticoagulante (N=615)	Emorragia intracranica Emorragia intracranica sintomatica mRS 0-2 a 3 mesi Mortalità a 3 mesi	Emorragia intracranica: 34% versus 29%, p=0.318 Emorragia intracranica sintomatica: 9% versus 5%, p=0.136 mRS 0-2 a 3 mesi: 36% versus 49%, p=0.030 Mortalità a 3 mesi: 35% versus 27%, p=0.127	

				terapeutico (N=88)				
--	--	--	--	-----------------------	--	--	--	--

1. Uphaus T, Singer OC, Berkefeld J, et al. Safety of endovascular treatment in acute stroke patients taking oral anticoagulants. *Int J Stroke* 2016;12:412-415.
2. Liu M, Zheng Y, et al. Safety of Recanalization Therapy in Patients with Acute Ischemic Stroke Under Anticoagulation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2018
3. L'Allinec V, Ernst M, et al. Safety and efficacy of mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke of anticoagulated patients. *J NeuroIntervent Surg* 2018;0:1-6. doi:10.1136/neurintsurg-2017-013714.
4. Wong JWP, Churilov L, et al. Safety of Endovascular Thrombectomy for Acute Ischaemic Stroke in Anticoagulated Patients Ineligible for Intravenous Thrombolysis. *Cerebrovasc Dis* 2018;46:193-199.
5. Cernik D, Sanak D, et al. Mechanical Thrombectomy in Patients with Acute Ischemic Stroke on Anticoagulation Therapy. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2018 ://doi.org/10.1007/s00270-018-1902-7.



**PICO 44** In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria sottoposti a trattamento endovascolare, il raggiungimento di un grado di ricanalizzazione completa (TICI 3) rispetto a un grado TICI 2b o 2c migliora l'esito clinico?

Autore, Anno	Disegno di studio	Livello di evidenza	Popolazione (caratteristiche e N)	Intervento/i	Comparatore/i	Outcomes	Misura di effetto (IC 95%, p-value)	Commenti
Kaesmacher, 2018 <sup>1</sup>	Metanalisi di studi di coorte	1++	Pazienti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria del circolo anteriore sottoposti a trattamento endovascolare  N= 2379, di cui TICI3 e TICI2b erano raggiunti in 1131 e 1248 pazienti rispettivamente	Ricanalizzazione completa (TICI 3)	Ricanalizzazione e parziale (TICI 2b o 2c)	mRS 0-2 a 90 gg Mortalità a 90 gg sICH	mRS 0-2: sOR=1.74, IC95% 1.44-2.10, senza eterogeneità (I <sup>2</sup> 13%, Q=15.00, P=0.3)  Mortalità: sOR= 0.59, 95% CI 0.37-0.92  sICH: sOR. 0.42, 95% CI 0.25-0.71.	La metanalisi include 14 studi, di cui 11 osservazionali retrospettivi.
Liebeskind, 2019 <sup>2</sup>	7 RCT (HERMES collaboration)	1+	Pazienti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria del circolo anteriore sottoposti a trattamento endovascolare  N=729, di cui 63 eTICI 3 (9%), 166 eTICI 2c (23%), 218 eTICI 2b67 (30%), 103 eTICI 2b50 (14%), 100 eTICI 2a (14%), 19 eTICI 1 (3%) e 60 eTICI 0 (8%).	Ricanalizzazione completa (TICI 3)	Ricanalizzazione e parziale (TICI 2b o 2c)	mRS a 90 gg (ordinary shift analysis)	mRS a 90 gg: eTICI TICI 3: cOR 7.33, IC95% 3.72-14.44, p <0.001 TICI 2c: cOR 5.19, IC95% 2.93-9.21, p<0.001 TICI 2b67: cOR 5.11, IC95% 2.93-8.91, p<0.001 TICI 2b50 vs 2a: cOR 1.71, IC95% 1.02-2.85 p=0.041 TICI 2b67 vs 2b50: cOR 2.10, IC95% 1.36-3.22, p=0.001 TICI Miglior outcome al crescere del TICI TICI 0/1 vs 2a (p=0.028), TICI 2a vs 2b50 (p=0.017), TICI 2b50 versus 2b67 (p=0.014).	L'analisi in cieco dei dati angiografici nella HERMES collaboration riguarda i seguenti 7 RCT: MR CLEAN, ESCAPE, EXTEND-IA, SWIFT PRIME, REVASCAT, THRACE, PISTE

1. Kaesmacher J, Dobrocky T, Heldner MR, et al. Systematic review and meta-analysis on outcome differences among patients with TICI2b versus TICI3 reperfusions: success revisited. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2018; 89: 910-917.

<b>PICO 45</b> In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria, la trombectomia con stentriever rispetto alla tromboaspirazione diretta aumenta il tasso di ricanalizzazione completa e/o migliora l'esito clinico?								
<b>Autore, Anno</b>	<b>Disegno di studio</b>	<b>Livello di evidenza</b>	<b>Popolazione (caratteristiche e N)</b>	<b>Intervento/i</b>	<b>Comparatore/i</b>	<b>Outcomes</b>	<b>Misura di effetto (IC 95%, p-value)</b>	<b>Commenti</b>
Goyal, 2016 <sup>1</sup>	Metanalisi di RCT di dati individuali	1++	Pazienti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria del circolo anteriore entro 6 ore dall'esordio dei sintomi sottoposti a trattamento endovascolare  N= 1287	Trattamento endovascolare e associato al miglior trattamento medico (che include la trombolisi quando indicata)  Tecnica: stentriever nel 100% dei casi	miglior trattamento medico (che include la trombolisi quando indicata)	Endpoint primario: mRS a 90 giorni (shift analysis) Altri endpoint: mRS 0-1 a 90 gg mRS 0-2 a 90 gg, NIHSS 0-2 a 24h, emorragie cerebrali sintomatiche (sICH), le emorragie cerebrali PH2, mortalità a 90 giorni	Endpoint primario: Disabilità a 90 giorni (mRS): aOR 2.49, IC95% 1.76-3.53; p<0.0001. Altri endpoint: mRS0-1 a 90 gg: aOR 2.72 IC 95% 1.99-3.71; p<0.0001. mRS0-2 a 90 gg: aOR 2.71 IC95% 2.07-3.55; p<0.0001. NIHSS 0-2 a 24h: aOR 3.77 IC95% 2.49-5.71; p<0.0001. sICH: aOR 1.07, IC95 0.62-1.84, p=0.81, le emorragie PH2: aOR 1.04, IC95 0.63-1.72, p=0.88, mortalità a 90 giorni: aOR 0.73, IC95 0.47-1.13, p=0.16.	La metanalisi HERMES di dati individuali ha incluso i seguenti RCT: MR CLEAN, ESCAPE, REVASCAT, SWIFT PRIME, EXTEND IA.  Tutti gli studi inclusi nella metanalisi di RCT hanno utilizzato come tecnica lo stentriever (100% dei casi).  Al contrario l'unico studio dei 7 RCT nella finestra 0-6h che ha utilizzato la tecnica di tromboaspirazione (non incluso in questa metanalisi) non ha raggiunto l'endpoint

								<p>primario: lo studio THERAPY (Mocco J, Zaidat OO, von Kummer R, et al. Aspiration thrombectomy after intravenous alteplase versus intravenous alteplase alone. Stroke 2016; 47: 2331-2338.) con tecnica non-ADAPT (a direct aspiration first-pass technique) è stato infatti interrotto dopo l'arruolamento di 108 dei 692 pazienti pianificati con mRS&lt;0-2 a 90 giorni: cOR 1.76 (95% CI 0.86-3.59; p=0.12).</p>
Lapergue, 2017 <sup>2</sup>	Trial randomizzato controllato (ASTER)	1+	Pazienti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria del circolo anteriore entro 6 ore dall'esordio dei sintomi sottoposti a trattamento	Trattamento endovascolare con tecnica trombospirazione associato al miglior trattamento	Trattamento endovascolare con tecnica stentriever associato al miglior trattamento medico (che	Endpoint primario: Riperfusione mTICI $\geq$ 2b  mRS 0-2 a 90 gg	Riperfusione mTICI $\geq$ 2b: 85.4% vs 83.1% (OR 1.20 IC95% 0.68-2.10, p=0.53)  mRS 0-2 a 90 gg: 45.3% vs 50.0%, OR 0.83 95%CI, 0.54 - 1.26, p=0.38)	<p>Disegno di superiorità</p> <p>Popolazione parzialmente sbilanciata per i seguenti pattern occlusivi nel</p>

			endovascolare N=381	medico (che include la trombolisi quando indicata)	include la trombolisi quando indicata)	Variazione NIHSS a 24h Mortalità a 90 gg sICH a 24 h	Variazione NIHSS a 24h (media): -4.8 (-6.1 - -3.6) vs -5.2 (-6.5 - -3.9), RR 0.38, IC95% -1.42 – 2.18, p=0.68 Mortalità a 90 gg: 19.3% vs 19.2%, p=ns sICH a 24h: 5.3 vs 6.5%, p=ns	gruppo ADAPT rispetto a quello stentriever: occlusioni di M2 (27.6% vs.17.6%) e occlusioni intracraniche di carotide interna (18.7% vs 12.6%).  Sponsorizzato da Penumbra
Turk, 2019 <sup>3</sup>	Trial randomizzato controllato (COMPASS)	1-	Pazienti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria del circolo anteriore entro 6 ore dall'esordio dei sintomi sottoposti a trattamento endovascolare  N=270	Trattamento endovascolare e con tecnica trombospirazione associato al miglior trattamento medico (che include la trombolisi quando indicata)	Trattamento endovascolare con tecnica stentriever associato al miglior trattamento medico (che include la trombolisi quando indicata)	End-point primario:mRS 0-2 a 90 giorni  Riperfusione (mTICI <sub>≥2b</sub> )  sICH a 24h Mortalità a 90 gg	mRS0-2 a 90 giorni: 52% (IC95% 43.8–60.3) vs. 50% (IC95% 41.6–57.4), p=0.0014 per la non-inferiorità.  mTICI <sub>≥2b</sub> : 83% vs 81% (OR 1.14, IC 0.60-2.14, p=0.75).  sICH a 24h: 6% vs 6% (OR 1.01, IC95% 0.37-2.77) Mortalità a 90 gg: 22% vs 22% (OR 1.02, IC95% 0.57-1.81)	Disegno di non inferiorità: da notare che il margine di non inferiorità del 15% è molto alto per un endpoint clinico come la mRS0-2 a 90 gg.  Sponsorizzato da Penumbra

1. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, et al; HERMES collaborators. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016 Apr 23;387(10029):1723-31
2. Lapergue B, Blanc R, Gory B, et al. Effect of endovascular contact aspiration vs stent retriever on revascularization in patients with acute ischemic stroke and large vessel occlusion: the aster randomized clinical trial. *JAMA* 2017; 318: 443-452.
3. Turk AS, Siddiqui A, Fifi JT et al. Aspiration thrombectomy versus stent retriever thrombectomy as first-line approach for large vessel occlusion (COMPASS): a multicentre, randomised, open label, blinded outcome, non-inferiority trial. *Lancet*. 2019 Mar 9;393(10175):998-1008.

Nota: la PICO 45 è associata alla Raccomandazione 45, Raccomandazione 46. Quindi, la numerazione delle PICO procede con la N° 47.

La Raccomandazione 45 ha un livello di evidenza elevato (1++) considerando che la metanalisi HERMES su dati individuali ha incluso solo pazienti trattati con stentriever, ovvero le evidenze che hanno portato all'efficacia della trombectomia meccanica nell'ictus ischemico acuto da occlusione del circolo anteriore nella finestra 0-6 ore sono tutte con tecnica stentriever. A rafforzare tale livello

di evidenza il trial randomizzato ASTER non è stato in grado di dimostrare la superiorità della tromboaspirazione vs stentriever. La Raccomandazione 46 è una GPP (livello 4) a favore della tromboaspirazione con tecnica ADAPT che può essere utilizzata come tecnica di prima linea (seguita dall'utilizzo di stentriever in caso di mancata ricanalizzazione) alla luce dei risultati dello studio di non inferiorità COMPASS.

<b>PICO 47</b> In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria sottoposti a trombectomia con stentriever, l'utilizzo associato di un catetere portante con pallone (proximal balloon guide catheter), rispetto al non utilizzo di catetere portante con pallone, migliora l'esito clinico?								
<b>Autore, Anno</b>	<b>Disegno di studio</b>	<b>Livello di evidenza</b>	<b>Popolazione (caratteristiche e N)</b>	<b>Intervento/i</b>	<b>Comparatore/i</b>	<b>Outcomes</b>	<b>Misura di effetto (IC 95%, p-value)</b>	<b>Commenti</b>
Brinjikji 2018 <sup>1</sup>	Revisione sistematica e metanalisi di studi osservazionali	2++	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto di circolo anteriore (99.4%) o posteriore (0.6%) trattati con stentriever con utilizzo di catetere portante con pallone N = 1083	Trombectomia meccanica con stentriever con utilizzo di catetere portante con pallone	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto di circolo anteriore (99.4% o posteriore (0.6%) trattati con stentriever senza utilizzo di catetere portante con pallone N = 939	mRS a tre mesi Mortalità TICI Durata media procedure	mRS 0-2: 59.7% vs 43.8%, OR 1.84, IC <sub>95%</sub> 1.52-2.22 (p<0.01)  Mortalità: 13.7% vs 24.8%; OR 0.52, IC <sub>95%</sub> 0.37-0.73 (p<0.01)  TICI 3 (57.9% vs 38.2%; OR 2.13, IC <sub>95%</sub> 1.43-3.17 (p<0.01)  Durata media procedure: più rapide: 70.5 min vs. 90.9 min (p<0.01)	
Nguyen, 2019 <sup>2</sup>	Registro multicentrico	2-	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto di circolo anteriore trattati con stentriever con utilizzo di catetere portante con pallone N = 279	Trombectomia meccanica con stentriever	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto di circolo anteriore trattati con stentriever con utilizzo di catetere portante con pallone N = 257	mRS a tre mesi Mortalità TICI Durata media procedure	mRS 0-2: 57% vs 40% (p=0.0004) Mortalità: 13% vs 23%, (p=0.008) TICI 2b/3 84% vs 75.5%, (p=0.01),	

1. Brinjikji W, Starke RM, Murad MH, et al. Impact of balloon guide catheter on technical and clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis. J Neurointervent Surg 2018; 10: 335-339

2. Nguyen TN, Castonguay AC, Nogueira RG, et al. Effect of balloon guide catheter on clinical outcomes and reperfusion in Trevo thrombectomy. J Neurointerv Surg. 2019 Sep;11(9):861-865. doi: 10.1136/neurintsurg-2018-014452. Epub 2019 Feb 2.

Nota: anche se tecnicamente i lavori analizzati sono classificabili come 2++ e 2-, il Gruppo di lavoro ha formulato una GPP in quanto i dati non sono stati ritenuti sufficienti a formulare una raccomandazione di grado superiore

<b>PICO 48</b> In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria di circolo anteriore il trattamento endovascolare in sedazione cosciente rispetto al trattamento in anestesia generale, migliora l'esito clinico?								
<b>Autore, Anno</b>	<b>Disegno di studio</b>	<b>Livello di evidenza</b>	<b>Popolazione (caratteristiche e N)</b>	<b>Intervento/i</b>	<b>Comparatore/i</b>	<b>Outcomes</b>	<b>Misura di effetto (IC 95%, p-value)</b>	<b>Commenti</b>
Lowhagen Henden, 2017 <sup>1</sup>	Trial randomizzato controllato	1-	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto di circolo anteriore trattati con trombectomia meccanica in anestesia generale (AG)N=45	Trombectomia meccanica	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto di circolo anteriore trattati con trombectomia meccanica in sedazione cosciente (SC) N=45	mRS a 3 mesi TICI Volume area ischemica NIHSS a 24 ore Mortalità intraospedaliera	mRS 0-2: 42.2% dei pazienti in AG vs 40.0% nei pazienti in SC (p=1.00). TICI2b-3: AG 91.1% vs SC 88.9%, (p=1.00) Volume area ischemica: AG media 20 ml (IQR 10-100 ml), vs SC media 20 ml (IQR 10-54 ml) (p= 0.53), NIHSS a 24 ore: AG 8 vs SC 9 (p=0.60) Mortalità intraospedaliera: 13.3% in entrambi i gruppi.	
Simonsen, 2018 <sup>2</sup>	Trial randomizzato controllato	1-	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto di circolo anteriore trattati con trombectomia meccanica in anestesia generale (AG) N=65	Trombectomia meccanica	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto di circolo anteriore trattati con trombectomia meccanica in sedazione cosciente (SC) N=65	mRS a 3 mesi TICI Volume area ischemica NIHSS a 24 ore Intervallo di tempo arrivo in sala angiografica/puntura femorale Intervallo di tempo puntura femorale/riperfu	mRS medio: 2 (IQR 1-3) nei pazienti in AG vs 2 (IQR 1-4) nei pazienti in SC (p=0.04) TICI 2b-3: 76.9% vs 60.3% (p=0.04) Volume area ischemica: AG media 22.3 ml (IQR 8.1-64.5 ml) vs SC media 38 ml (IQR 16.7-128 ml) (p= 0.04) NIHSS a 24 ore: AG 6, (IQR 3-14) vs SC 10,	

						sione	(IQR 2-19) (p=0.19%). Intervallo di tempo arrivo in sala angiografica/puntura femorale: AG, media 24 minuti (IQR 20-27) vs SC, media 15 minuti (IQR 12-20) (p<0.001). Intervallo di tempo puntura femorale/riperfusion: 50/65 pazienti in AG 34 minuti (IQR 21-51) vs 38/63 pazienti in SC 29 minuti (IQR 16-51) (p=0.27).	
Campbell, 2018 <sup>3</sup>	Metanalisi dati individuali di trial RCT	1-	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto di circolo anteriore trattati con trombectomia meccanica in anestesia generale (AG) N=236	Trombectomia meccanica	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto di circolo anteriore trattati con trombectomia meccanica in sedazione/anestesia locale (noAG) N=661	mRS a 3 mesi (analisi ordinale) TICI	mRS: pazienti AG vs sedazione/anestesia locale, cOR 1.53, 95% IC <sub>95%</sub> 1.14-2.04, (p=0.0044). TICI 2b-3: 75% pazienti AG vs 76% pazienti sedazione/anestesia locale (p=0.78).	Analisi post-hoc di piccolo sottogruppo
Petersen, 2019 <sup>4</sup>	Studio retrospettivo di due coorti	2-	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto di circolo anteriore trattati con trombectomia meccanica, con variazione della pressione arteriosa media fra inizio e termine procedura ( $\Delta$ MAP)	Trombectomia meccanica	n.a.	mRS a 3 mesi crescita volume area ischemica volume infartuale finale	mRS 0-2: in pazienti con $\Delta$ MAP $20 \pm 21$ mmHg e non in quelli con $\Delta$ MAP $30 \pm 24$ mmHg (p=0.002). Variazione $\Delta$ MAP associata anche alla maggiore crescita del volume dell'area ischemica (p=0.036) e	

							al volume infartuale finale (p=0.035).
Anadani, 2019 <sup>5</sup>	Studio retrospettico multicentrico	2-	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto di circolo anteriore trattati con trombectomia meccanica N = 1245	Trombectomia meccanica	n.a.	mRS a 3 mesi Trasformazione emorragica sintomatica	mRS 0-2: 49% dei pazienti con PA sistolica media 127±14 mmHg, vs 51% dei pz con mRS 3-6 e PA sistolica media 131±16 mmHg (p<0.001); Range di PA sistolica 62±26 pazienti con peggiore esito clinico versus 56±24 mmHg in quelli con miglior esito clinico (p<0.001). Analisi multivariata, elevata PA sistolica media OR, 0.86; p<0.001, PA sistolica massima OR, 0.9; p<0.001 e il range di PA sistolica OR, 0.91; p=0.003 associati con minore possibilità di mRS 0-2 sICH vs non emorragici: PA sistolica all'ingresso 156±31 versus 144±27 mm Hg; p<0.001

1. Lowhagen Henden P, Rentzos A, Karlsson J-E, et al. General anesthesia versus conscious sedation for endovascular treatment of acute ischemic stroke: the ANSTROKE trial (anesthesia during stroke). Stroke 2017; 48: 1601-1607



2. Simonsen CZ, Yoo AJ, Sørensen LH, Juul N, Johnsen SP, Andersen G, Rasmussen M. Effect of General Anesthesia and Conscious Sedation During Endovascular Therapy on Infarct Growth and Clinical Outcomes in Acute Ischemic Stroke: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2018 Apr 1;75(4):470-477. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.4474.
3. Campbell BCV, van Zwam WH, Goyal M et al. Effect of general anaesthesia on functional outcome in patients with anterior circulation ischaemic stroke having endovascular thrombectomy versus standard of care: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Neurol* 2018;17:47-53
4. Petersen NH, Ortega-Gutierrez S, Wang A, et al. Decreases in blood pressure during thrombectomy are associated with larger infarct volumes and worse functional outcome. *Stroke* 2019; 50: 1797-1804
5. Anadani M, Orabi MY, Alawieh A, Goyal N, Alexandrov AV, Petersen NH, et al. Blood pressure and outcome after mechanical thrombectomy with successful revascularization. A multicenter study. *Stroke* 2019 Jul

Nota: alla PICO 48 sono connesse le Raccomandazioni 48 e 49. Quindi, la numerazione delle PICO procede con la N° 50

<b>PICO 50</b> In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria del circolo posteriore il trattamento endovascolare in sedazione cosciente rispetto al trattamento in anestesia generale, migliora l'esito clinico?								
<b>Autore, Anno</b>	<b>Disegno di studio</b>	<b>Livello di evidenza</b>	<b>Popolazione (caratteristiche e N)</b>	<b>Intervento/i</b>	<b>Comparatore/i</b>	<b>Outcomes</b>	<b>Misura di effetto (IC 95%, p-value)</b>	<b>Commenti</b>
Jadhav, 2017 <sup>1</sup>	Studio osservazionale retrospettivo	2-	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto di circolo posteriore trattati con trombectomia meccanica in anestesia generale (AG) N = 61	Trombectomia meccanica	Pazienti adulti con ictus ischemico acuto di circolo posteriore trattati con trombectomia meccanica in sedazione cosciente (SC) N = 61	mRS a 3 mesi TICI Complicanze emorragiche Mortalità	mRS 0-2: 31.1% pazienti in AG vs 38.3% pazienti in SC (p = 0.23) mTICI 2b-3: 88.5% vs 86.9% (p= 0.78) complicanze emorragiche: 9.8% vs 9.8% (p = 0.99) mortalità: 42.6% vs 35% (p=0.33)	

1. Jadhav AP, MD, Bouslama M, Aghaebrahim A, et al. Monitored Anesthesia Care vs Intubation for Vertebrobasilar Stroke Endovascular therapy. *JAMA Neurol.* 2017 Jun 1;74(6):704-709.

<b>PICO 51</b> In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria sottoposti a trattamento endovascolare la rapidità di decisione sul tipo di anestesia e sulla induzione della stessa migliora l'esito clinico?								
<b>Autore, Anno</b>	<b>Disegno di studio</b>	<b>Livello di evidenza</b>	<b>Popolazione (caratteristiche e N)</b>	<b>Intervento/i</b>	<b>Comparatore/i</b>	<b>Outcomes</b>	<b>Misura di effetto (IC 95%, p-value)</b>	<b>Commenti</b>
N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.

Nota: in mancanza di studi di qualunque tipo su questo argomento, il Gruppo di Lavoro ha rilasciato una raccomandazione GPP basata esclusivamente sull'esperienza

**PICO 52:** In pazienti adulti con sospetto ictus acuto l'uso di scale preospedaliere rispetto al loro non utilizzo incrementa l'identificazione di pazienti con ictus ischemico candidabili al trattamento endovascolare?

<b>Autore, Anno</b>	<b>Disegno di studio</b>	<b>Livello di evidenza</b>	<b>Popolazione (caratteristiche e N)</b>	<b>Intervento/i</b>	<b>Comparatore/i</b>	<b>Outcomes</b>	<b>Misura di effetto (IC 95%, p-value)</b>	<b>Commenti</b>
Zaidi, 2017 <sup>1</sup>	Caso-controllo	2-	109 pazienti con ictus acuto valutati con RACE da personale addestrato 142 pazienti con ictus acuto valutati nei 6 mesi precedenti senza l'uso della scala RACE	Utilizzo della scala RACE per identificazione pre-ospedaliere di pazienti con occlusione di grosse arterie cerebrali	Controlli storici secondo uno schema "prima/dopo", nei quali non era stata usata nessuna scala.	Proporzione di trattati con trombectomia meccanica. Tempo door to recanalisation. mRS 0-2 a 90gg	Diagnosi finale di ictus ischemico 52,3% vs 31%. Trattati con trombectomia meccanica 20.1% vs 7,7% (p 0,03). Tempo mediano door to recanalisation 101 vs 205 min (p0,001) mRS 0-2 a 90gg 50% vs 36,4% (p 0,4)	Studio con molti limiti metodologici, differenza nell'outcome non statisticamente significativa, forse per basso numero di casi.
Mohamad, 2016 <sup>2</sup>	Caso controllo	2-	323 paziente valutati con la scala a 4 item da personale appositamente addestrato. 153 pazienti valutati prima dell'introduzione della scala	Utilizzo di una scala a 4 items, con addestramento del personale.	Controlli storici secondo uno schema "prima/dopo", nei quali non era stata usata nessuna scala.	Ritardo per la trombectomia pre-ospedaliere e intra-ospedaliere mRS 0-2 a 90gg	Ritardo mediano per la trombectomia da 234 minuti (IQR 184-282) a 185 minuti (IQR 141-226). Ritardo relativo aggiustato 0,79 (IC 0,67-0,93). mRS 0-2 a 90 giorni 62% vs 43% (OR 3,08; IC 1,08-8,78)	Riduzione del ritardo non significativa nella fase pre-ospedaliere, significativa nella fase intra-ospedaliere.

1. Zaidi SF, Shawver J, Espinosa Morales A, et al. Stroke care: initial data from a county-based bypass protocol for patients with acute stroke. *J Neurointerv Surg* 2017;9:631-635.

2. Mohamad N, Hastrup S, Rasmussen M, et al. Bypassing primary stroke centre reduces delay and improves outcomes for patients with large vessel occlusion. *Eur Stroke J* 2016; 1: 85-92.

<b>PICO 53</b> In pazienti adulti con ictus acuto potenziali candidati all' intervento endovascolare nel setting preospedaliero, il modello "mothership" rispetto a quello "drip and ship" migliora l' esito clinico?								
<b>Autore, Anno</b>	<b>Disegno di studio</b>	<b>Livello di evidenza</b>	<b>Popolazione (caratteristiche e N)</b>	<b>Intervento/i</b>	<b>Comparatore/i</b>	<b>Outcomes</b>	<b>Misura di effetto (IC 95%, p-value)</b>	<b>Commenti</b>
Ciccone 2019 <sup>1</sup>	Revisione sistematica di studi osservazionali	2++	8 studi osservazionali, 4127 pazienti	Modello "mothership"	Modello "drip and ship"	Sopravvivenza mRS 0-2 a 90 giorni Probabilità di ricanalizzazione	OR 0,78 (IC 0,56-1,08) OR 1,11 (IC 0,83-1,48)  OR 0,89 (IC 0,73-1,09)	Non emergono differenze rilevanti fra i due modelli.
Ismail, 2019 <sup>2</sup>	Revisione sistematica di studi osservazionali	2++	8 studi osservazionali, 2068 pazienti	Modello "mothership"	Modello "drip and ship"	mRS a 90 giorni riperfusionemortalità complicanze emorragiche	RR 0,87 (IC 0,77-0,98)  RR 1 (IC 0,92-1,10) RR 1,21 (IC 0,89-1,64) RR 1,53 (0,79-2,98)	Gli studi considerati non sono gli stessi della prima revisione, forse per criteri di inclusione diversi. Ciò può spiegare il risultato leggermente diverso
Saver, 2016 <sup>3</sup>	Confronto non randomizzato di dati tratti da una IPDM	2++	5 studi 634 pazienti assegnati a trattamento endovascolare.	Trasporto diretto	Trasferimento	Tempo "door to puncture"  Inizio dei sintomi-randomizzazione	116 minuti (IQR 83.160) vs 81 minuti (IQR 58-105) p =0,001  165 minuti (IQR 125-226) vs 260 minuti (IQR 215-310)	La scelta tra trasporto diretto o trasferimento non era basta su randomizzazione Il risultato dipende verosimilmente dal tipo di organizzazione locale
Seker, 2020 <sup>4</sup>	Studio osservazionale	2-	440 pazienti	"Drip and drive" (52)	"Drip and ship" (246) e "mothership" (142)	Tempo "onset to groin"  Tempo "First imaging to groin"	DD mediana, 225 minuti; (IQR), 180-398 versus DS mediana 300 minutes (IQR 227-490 minuti); P=0.001  (DD mediana, 118 minuti; (IQR, 94-133 minuti) versus DS mediana, 172	Tempi ridotti con "drip and drive" rispetto a "Drip and ship"

							minutes (IQR, 141–203) P<0.001)	
Wei, 2017 <sup>5</sup>	Studio osservazionale retrospettivo	2-	86 pazienti	“Trip and treat” 39	“Drip and ship” 47	Tempo “door-to-puncture	TT 128 min (IQR + o- 34) vs DS 212 min (IQR+ o – 56). P=0,0001	Trend favorevole per la diminuzione della scala NIHSS alla dimissione per il gruppo mTT (p=0,07)

1. Ciccone A, Berge E, Fischer U. Systematic review of organizational models for intra-arterial treatment of acute ischemic stroke. *Int J Stroke* 2019; **14**(1): 12-22.
2. Ismail M, Armoiry X, Tau N, et al. Mothership versus drip and ship for thrombectomy in patients who had an acute stroke: a systematic review and meta-analysis. *J Neurointerv Surg* 2019; **11**(1): 14-9.
3. Saver JL, Goyal M, van der Lugt A, et al. Time to Treatment With Endovascular Thrombectomy and Outcomes From Ischemic Stroke: A Meta-analysis. *JAMA* 2016; 316(12): 1279-88.
4. Seker F, Fiehler J, Mohlenbruch MA, et al. Time Metrics to Endovascular Thrombectomy in 3 Triage Concepts: A Prospective, Observational Study (NEUROSQUAD). *Stroke* 2020;51:335-7
5. Wei D, Oxley TJ, Nystal DA, et al. Mobile Interventional Stroke Teams Lead to Faster Treatment Times for Thrombectomy in Large Vessel Occlusion. *Stroke* 2017; 48(12): 3295-300.

Nota: I seguenti lavori, riportati nella bibliografia del testo di accompagnamento alla PICO, non sono stati sottoposti ad analisi delle evidenze, in quanto meno rilevanti ai fini della formulazione della raccomandazione

1. Froehler MT, Saver JL, Zaidat OO, et al. Interhospital Transfer Prior to Thrombectomy is Associated with Delayed Treatment and Worse Outcome in the STRATIS Registry. *Circulation* 2017.
2. Strbian D, Ahmed N, Wahlgren N, et al. Trends in Door-to-Thrombolysis Time in the Safe Implementation of Stroke Thrombolysis Registry: Effect of Center Volume and Duration of Registry Membership. *Stroke* 2015; 46(5): 1275-80.
3. Holodinsky JK, Williamson TS, Kamal N, et al. Drip and Ship Versus Direct to Comprehensive Stroke Center: Conditional Probability Modeling. *Stroke* 2017; 48(1): 233-8.
4. Brekenfeld C, Goebell E, Schmidt H, et al. ‘Drip-and-drive: shipping the neurointerventionalist to provide mechanical thrombectomy in primary stroke centers. *J Neurointerv Surg* 2018; 10(10): 932-6.
5. Abilleira S, Cardona P, Ribo M, et al. Outcomes of a contemporary cohort of 536 consecutive patients with acute ischemic stroke treated with endovascular therapy. *Stroke* 2014; 45(4): 1046-52.
6. Seker F, Mohlenbruch MA, Nagel S, et al. Clinical results of a new concept of neurothrombectomy coverage at a remote hospital-"drive the doctor". *Int J Stroke* 2018; 13(7): 696-9.
7. Osanai T, Ito Y, Ushikoshi S, et al. Efficacy of ‘drive and retrieve’ as a cooperative method for prompt endovascular treatment for acute ischemic stroke. *J Neurointerv Surg* 2019; 11(8): 757-61.

**PICO 54** In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria candidati al trattamento endovascolare, l'esecuzione della procedura in centri di 2° livello rispetto a centri di 1° livello, migliora l'esito clinico?

Autore, Anno	Disegno di studio	Livello di evidenza	Popolazione (caratteristiche e N)	Intervento/i	Comparato re/i	Outcomes	Misura di effetto (IC 95%, p-value)	Commenti
Rinaldo, 2017 <sup>1</sup>	Osservazionale	2-	Pazienti sottoposti a trombectomia meccanica in centri con <27 procedure per anno N= 416	Trombectomia meccanica	Pazienti sottoposti a trombectomi a meccanica in centri con >27 e < 132 procedure per anno (N=5616) o in centri con > 132 procedure per anno (N=2501)	Tasso di mortalità	19,7% (DS 12,7) in centri con < 27 per procedure 14,9% (DS 6,7) con >27 e < 132 procedure 9,8% (DS3,7) nei centri con > 132 procedure. P=0,003	
El Nawar, 2019 <sup>2</sup>	registro	2-	Pazienti sottoposti a trombectomia meccanica da operatori con > 40 procedure per anno 1541	Trombectomia meccanica	Pazienti sottoposti a trombectomi a meccanica da operatori con < 14 procedure per anno	Grado di rivascolarizzazione TICI 2b/3	OR 2,52 IC 1,37-4,64 p=0,003	Il risultato è relativo all'analisi di diversi operatori in soli 3 Centri tutti ad alto volume di attività. Nessuna differenza significativa nell'esito clinico o nelle complicanze.
Kim, 2019 <sup>3</sup>	Osservazionale multicentrico	2-	Pazienti trattati con trombectomia per occlusione di un grosso vaso del circolo anteriore. N =955	Confronto basato sul numero di casi trattati da ciascun ospedale	Confronto basato sul numero di casi trattati da ciascun ospedale	Ricanalizzazione Prognosi favorevole Emorragia intracranica Mortalità	Il volume cumulativo di casi correla positivamente con ricanalizzazione p= 0,001 e con prognosi favorevole p=0,002 Correlazione negativa con emorragia (p=0,039) e con	

							mortalità (p= 0,016)	
Saber, 2019 <sup>4</sup>	Osservazionale da registro	2-	46395 da due registri	Correlazione tra l' aumento del numero di procedure per ospedale negli anni e la prognosi favorevole	Correlazione e tra l' aumento del numero di procedure per ospedale negli anni e la prognosi favorevole	Prognosi favorevole (dimesso a domicilio o in struttura per riabilitazione della fase acuta)	OR, 1.1 I CI 1.1-1.2 nel primo registro, OR 1.3; IC 1.2-1. nel secondo registro	Associazione positiva tra volume di procedure e prognosi favorevole.

1, Rinaldo L, Brinjikji W, Rabinstein AA. Transfer to high-volume Centers associated with reduced mortality after endovascular treatment of acute stroke. Stroke 2017 May;48(5):1316-1321.

2. El Nawar R, Lapergue B, Piotin M, Gory B, Blanc R, Consoli A, Rodesch G, Mazighi M, Bourdain F, Kyheng M, Labreuche J, Pico F; ETIS Investigators Collaborators (49). Higher annual operator volume is associated with better reperfusion rates in stroke patients treated by mechanical thrombectomy: The ETIS Registry. JACC Cardiovasc Interv. 2019 Feb 25;12(4):385-391.

3. Kim BM, Baek JH, Heo JH, Kim DJ, Nam HS, Kim YD. Effect of Cumulative Case Volume on Procedural and Clinical Outcomes in Endovascular Thrombectomy. Stroke. 2019; 50: 1178-1183

4. . Saber H, Navi BB, Grotta JC, Kamel H, Bambhroliya A, Vahidy FS, Chen PR, Blackburn S, Savitz SI, McCullough L, Sheth SA. Real-World Treatment Trends in Endovascular Stroke Therapy. Stroke. 2019 Mar;50(3):683-689.

<b>PICO 55</b> In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria candidati al trattamento endovascolare, il raggiungimento di determinate mediane procedurali rispetto a tempi procedurali non determinati, migliora l'esito clinico?								
<b>Autore, Anno</b>	<b>Disegno di studio</b>	<b>Livello di evidenza</b>	<b>Popolazione (caratteristiche e N)</b>	<b>Intervento/i</b>	<b>Comparatore/i</b>	<b>Outcomes</b>	<b>Misura di effetto (IC 95%, p-value)</b>	<b>Commenti</b>
Saver 2016 <sup>1</sup>	Metanalisi di RCT	1++	Pazienti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria del circolo anteriore entro 6 ore dall'esordio dei sintomi  N=1287	Trattamento endovascolare e associato al miglior trattamento medico (che include la trombolisi quando indicata)	miglior trattamento medico (che include la trombolisi quando indicata)	Endpoint primario: mRS a 90 giorni, Altri endpoints: mortalità a 90 gg	Il buon outcome (mRS 90 giorni) con il trattamento endovascolare si riduce significativamente al crescere del tempo tra esordio dei sintomi e inizio del trattamento: cOR a 3 ore 2.79 IC95%, 1.96 - 3.98, absolute risk difference (ARD) per più bassi score di disabilità, 39.2%; cOR a 6 ore, 1.98 IC95%, 1.30 -3.00, ARD, 30.2%; cOR a 8 ore, 1.57 IC95% 0.86 - 2.88, ARD, 15.7%.  Mortalità: OR 1.12, IC95% 0.93- 1.34; ARD, 1.5%, IC95% -0.9%- 4.2%.	La metanalisi di dati individuali ha incluso i seguenti RCT: MR CLEAN, ESCAPE, REVASCAT, SWIFT PRIME, EXTEND IA
Bourcier 2019 <sup>2</sup>	Metanalisi di RCT di dati individuali	1++	Pazienti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria del circolo anteriore entro 6 ore dall'esordio dei sintomi  N=728	Trattamento endovascolare e associato al miglior trattamento medico (che include la trombolisi quando indicata)	miglior trattamento medico (che include la trombolisi quando indicata)	End-point primario: Riperfusione (mTICI <sub>≥2b</sub> )	TICI 2b-3: riduzione relativa per ogni 60 minuti di ritardo - Onset-to-groin: riduzione relativa 8%, OR 0.92, IC95%0.81-1.03, P=0.15. - CT-to-groin: riduzione relativa 26%, OR 0.74; IC 95% 0.59-0.93; p=0.01. - Door-to-groin: riduzione relativa 22%, OR 0.78; IC95% 0.64-0.95; p=0.01.	La metanalisi di dati individuali ha incluso i seguenti 7 RCT: MR CLEAN, ESCAPE, EXTEND-IA, SWIFT PRIME, REVASCAT, THRACE, PISTE



McTaggart 2018 <sup>3</sup>	Studio di coorte retrospettivo (singolo centro)	2-	Pazienti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria del circolo anteriore entro 6 ore dall'esordio dei sintomi sottoposti a trattamento endovascolare presso un Centro di secondo livello, centralizzato da centro di primo livello  N=160, 130 inclusi nell'analisi	Pazienti con tempi di door-in to door-out (DIDO) rapidi	Pazienti con tempi di door-in to door-out (DIDO) lenti	End-point primario: variazione NIHSS alla dimissione e mRS a 90 gg	NIHSS: $\beta=0.03$ ; 95% CI, $-0.01$ to $0.07$ ; $P=0.16686$ . Sottogruppo non ricanalizzati: $\beta=0.09$ (95% CI, $0.04-0.13$ ; $P=0.0002$ .  mRS: $\beta=0.004$ ; 95% CI, $-0.01$ to $0.01$ ; $P=0.4067$ . Per ogni incremento di 1 minuto di DIDO la mRS cresce di $0.02$ (95% CI, $0.01-0.04$ ; $P=0.0027$ ).	Il tempo door-in to door-out (DIDO) rappresenta il tempo tra l'arrivo presso il centro di primo livello e la partenza da quest'ultimo diretti al centro di secondo livello (=tempo intraospedaliero nel centro di primo livello)
-----------------------------	---	----	---	---	--	--	---	--

1. Saver JL, Goyal M, van der Lugt A, Menon BK, et al. HERMES Collaborators. Time to Treatment With Endovascular Thrombectomy and Outcomes From Ischemic Stroke: A Meta-analysis. JAMA. 2016 Sep 27;316(12):1279-88.
2. Bourcier R, Goyal M, Liebeskind DS, Muir KW et al. HERMES Trialists Collaboration. Association of Time From Stroke Onset to Groin Puncture With Quality of Reperfusion After Mechanical Thrombectomy: A Meta-analysis of Individual Patient Data From 7 Randomized Clinical Trials. JAMA Neurol. 2019 Apr 1;76(4):405-411.
3. McTaggart RA, Moldovan K, Oliver LA, Dibiasio EL, Baird GL, Hemendinger ML, Haas RA, Goyal M, Wang TY, Jayaraman MV. Door-in-Door-Out Time at Primary Stroke Centers May Predict Outcome for Emergent Large Vessel Occlusion Patients. Stroke. 2018 Dec;49(12):2969-2974.

Nota: la PICO 55 è associata alla Raccomandazione 55, Raccomandazione 56. Quindi, la numerazione delle PICO procede con la N° 57. Le Raccomandazioni 55 e 56 sono GPP con livello basso di evidenza (4) perché nonostante l'elemento tempo sia chiaramente correlato all'outcome l'utilizzo di chiare e definite mediane procedurali può solo essere dedotto indirettamente dai criteri inclusione/esclusione dei singoli trial (es. nel trial SWIFT PRIME era richiesta l'inclusione di pazienti con tempi di CT-groin <90 minuti, nel trial ESCAPE i centri inclusi dovevano documentare esperienza di almeno 2 anni nel raggiungere tempi CT to reperfusion < 90 minuti), ma non ci sono specifici lavori in letteratura sull'argomento.

**PICO 57** In pazienti di età inferiore a 18 anni con ictus ischemico da occlusione di grossa arteria, il trattamento endovascolare associato al miglior trattamento medico (MTM), rispetto al solo MTM, migliora l'esito clinico?

Autore, Anno	Disegno di studio	Livello di evidenza	Popolazione (caratteristiche e N)	Intervento/i	Comparatore/i	Outcomes	Misura di effetto (IC 95%, p-value)	Commenti
Bhatia 2019	Revisione dei casi pubblicati di trattamento endovascolare in ictus di età <18 aa	3	113 procedure in 110 pazienti	Trombectomia in casi di occlusione carotide interna, Cm M1 e basilare	---	mRS 0-2 e ricanalizzazioni	mRS 0-2 90,6% di 96 pazienti TICI 2b/3 in 87,8% di 98 pazienti	
Sporns 2018	Registro multicentrico	2-	73 pazienti in 27 centri	Trombectomia in casi di occlusione carotide interna, Cm M1 e basilare	---	mRS 0-2 a 6 mesi emorragie sintomatiche	mRS a 6 mesi (media) 1 incidenza di emorragie sintomatiche 1,37% (IC 0,03-7,40)	Nella fascia 0-6 anni mRS media 4

1. Bhatia K, Kortman H, Blair C, et al. Mechanical thrombectomy in pediatric stroke: systematic review, individual patient data meta-analysis and case series. *J Neurosurg Pediatr.* 2019 Aug 9:1-14.

2., Sporns PB, Sträter R, Minnerup J al. Feasibility, Safety, and Outcome of Endovascular Recanalization in Childhood Stroke: The Save ChildS Study. *JAMA Neurol.* 2019, Oct 14.

**PICO 58** In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi clinicamente candidati alla trombolisi con r-tPA, l'uso della TC cerebrale senza m.d.c. per identificare i segni precoci di infarto, confrontato con il non uso dei segni precoci, migliora l'identificazione di pazienti con più elevato rapporto rischio/beneficio della trombolisi?

Autore, Anno	Disegno di studio	Livello di evidenza	Popolazione (caratteristiche e N)	Intervento/i	Comparatore/i	Outcomes	Misura di effetto (IC 95%, p-value)	Commenti
Emberson 2014 <sup>1</sup>	Metanalisi di dati individuali	1++	Pazienti adulti con ictus ischemico entro 6 ore dall'esordio dei sintomi selezionati con TC cerebrale senza mdc N=6756	Trombolisi intravenosa	Placebo	mRS a 3-6 mesi Trasformazione emorragica sintomatica Trasformazione emorragica fatale entro 7 giorni Mortalità	mRS 0-1 a 3-6 mesi: trattamento ≤3 ore: OR 1.75, IC <sub>95%</sub> 1.35 -2.27; 3-4.5 ore: OR 1.26, IC <sub>95%</sub> 1.05 - 1.51; >4.5 ore: O.R. 1.15, IC <sub>95%</sub> 0.95 - 1.40). Non evidenza che il rt-PA sia proporzionalmente meno efficace nei pazienti più anziani o più gravi. Trasformazione emorragica sintomatica: (definizione PH2): 6.8% vs 1.3%, OR 5.55, IC <sub>95%</sub> 4.01 - 7.70) Emorragia fatale entro 7 giorni: 2.7% vs 0.4%, OR 7.14, IC <sub>95%</sub> 3.98 - 12.79), indipendentemente da intervallo tra esordio sintomi e trattamento, età o gravità clinica, anche se rischio assoluto aumentato con la gravità clinica. Mortalità a 90: HR 1.11, IC <sub>95%</sub> 0.99 - 1.25	Metanalisi dei dati individuali di tutti i trials di trombolisi endovenosa entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, da considerare come evidenza conclusiva sull'uso della TC cerebrale senza mdc come strumento di selezione
Walhgren 2008 <sup>2</sup>	Registro multicentrico internazionale	2++	Pazienti adulti con ictus ischemico fra 3 e 4.5 ore dall'esordio dei sintomi	Trombolisi intravenosa	Pazienti adulti con ictus ischemico trattati entro 3	mRS a 3 mesi Trasformazione emorragica sintomatica	mRS 0-2: 58.0% pazienti trattati fra le 3 e le 4.5 ore e 56.3% pazienti trattati entro 3 ore (aOR	Studio che dimostra l'utilità sull'uso della TC cerebrale

			selezionati con TC cerebrale senza mdc N=664		ore dall'esordio dei sintomi N=11.965	Mortalità	0.93, IC <sub>95%</sub> 0.84-1.03, p=0.18). Trasformazione emorragica sintomatica: 8.0% pazienti trattati fra le 3 e le 4.5 ore e 7.3% pazienti trattati entro le 3 ore (aOR 1.13, IC <sub>95%</sub> 0.97-1.32, p=0.11). Mortalità: rispettivamente 12.7% e 12.2% (aOR 1.15, IC <sub>95%</sub> 1.00-1.33, p=0.053).	senza mdc come strumento di selezione per i pazienti candidati alla trombolisi endovenosa entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi
IST-3 collaborative group 2015 <sup>3</sup>	Analisi secondaria di trial randomizzato controllato	1++	Pazienti adulti con ictus ischemico fra 3 e 6 ore dall'esordio dei sintomi selezionati con TC cerebrale senza mdc N=3017	Trombolisi intravenosa	Placebo	mRS a 3 mesi Trasformazione emorragica sintomatica Mortalità	i segni precoci di infarto alla TC standard non modificavano l'effetto della trombolisi endovenosa su mRS a 3 mesi, trasformazione emorragica sintomatica e mortalità, Però: - la presenza di ipodensità precoce (OR 0.66; IC <sub>95%</sub> 0.55-0.81), di lesioni ischemiche di grandi dimensioni (OR 0.51; IC <sub>95%</sub> 0.38-0.68), rigonfiamento parenchimale (OR 0.59; IC <sub>95%</sub> 0.46-0.75), iperdensità spontanea dell'arteria occlusa (OR 0.59; IC <sub>95%</sub> 0.47-0.75), atrofia (OR 0.74; IC <sub>95%</sub> 0.59-0.94) e leucoaraiosi (OR 0.72; IC <sub>95%</sub> 0.59-0.87)	Studio che dimostra l'utilità sull'uso della TC cerebrale senza mdc come strumento di selezione per i pazienti candidati alla trombolisi endovenosa entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi

							<p>risultavano essere parametri predittivi di una riduzione dell'indipendenza funzionale a 6 mesi - la presenza di infarti di vecchia data (OR 1.72; IC<sub>95%</sub> 1.18-2.51), ipodensità precoce (OR 1.54, IC<sub>95%</sub> 1.04-2.27) e iperdensità spontanea dell'arteria occlusa (OR 1.54, IC<sub>95%</sub> 1.03-2.29) erano fattori predittivi di trasformazione emorragica sintomatica</p>	
--	--	--	--	--	--	--	---	--

1. Emberson J, Lees KR, Lyden P, et al. for the Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborative Group. Impact of treatment delay, age and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase in acute ischaemic stroke: an individual participant data meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;384: 1929-35.
2. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, Hacke W, Millan M, Muir K, Roine RO, Toni D, Lees KR; SITS investigators. Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet* 2008; 372: 1303-1309.
3. IST-3 collaborative group. Association between brain imaging signs, early and late outcomes, and response to intravenous alteplase after acute ischaemic stroke in the third International Stroke Trial (IST-3): secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2015; 14: 485-496.

Nota: i seguenti lavori, citati nella bibliografia del testo di accompagnamento alla PICO, non sono stati sottoposti ad analisi delle evidenze, in quanto inclusi nelle metanalisi considerate:

1. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581-1587
2. Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, Levi C, Butcher KS, Peeters A, Barber PA, Bladin C, De Silva DA, Byrnes G, Chalk JB, Fink JN, Kimber TE, Schultz D, Hand PJ, Frayne J, Hankey G, Muir K, Gerraty R, Tress BM, Desmond PM, for the EPITHET investigators. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 299-309.
3. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, Boysen G, Bluhmki E, Höxter G, Mahagne M-H, Hennerici M. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995; 274:1017-1025.
4. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, Larrue V, Bluhmki E, Davis S, Donnan G, Schneider D, Diez-Tejedor E, Trouillas P. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet* 1998; 352:1245-1251.
5. Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S; for the ATLANTIS Study Investigators Recombinant tissue-type plasminogen activator (alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset: the ATLANTIS study-a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282: 2019-2026.
6. Clark WM, Albers GW, Madden KP, Hamilton S, for the Thrombolytic Therapy in Acute Ischemic Stroke Study Investigators The rtPA (Alteplase) 0- to 6-Hour Acute Stroke Trial, Part A (A0276g). Results of a Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study. *Stroke.* 2000; 31: 811-816.
7. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D, for the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) investigators. Alteplase Compared with Placebo within 3 to 4.5 Hours for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1317-1329.

8.The IST-3 collaborative group. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. Lancet 2012; 379: 2352-2363.

<b>PICO 59</b> In pazienti adulti con ictus ischemico al risveglio, l'uso del mismatch RM DWI/FLAIR confrontato con il non uso del mismatch RM DWI/FLAIR, migliora l'identificazione di pazienti con più elevato rapporto rischio/beneficio della trombolisi?								
<b>Autore, Anno</b>	<b>Disegno di studio</b>	<b>Livello di evidenza</b>	<b>Popolazione (caratteristiche e N)</b>	<b>Intervento/i</b>	<b>Comparatore/i</b>	<b>Outcomes</b>	<b>Misura di effetto (IC 95%, p-value)</b>	<b>Commenti</b>
Thomalla 2018 <sup>1</sup>	Trial randomizzato controllato	1+	Pazienti con esordio indeterminato (oltre il 95% dei casi con esordio al risveglio) selezionati con il mismatch RM Diffusione (DWI)-FLAIR N=503	Trombolisi intravenosa	Placebo	mRS a 3 mesi Trasformazione emorragica sintomatica Mortalità	mRS 0-1 a 3 mesi: 53.3% pazienti trattati con trombolisi endovenosa e 41.8% placebo (aOR 1.61, IC <sub>95%</sub> = 1.09-2.36, p=0.02). Trasformazione emorragica sintomatica: 2.0% pazienti trattati con trombolisi endovenosa e 0.4% placebo (OR 4.95, 95% IC <sub>95%</sub> , 0.57 to 42.87. p=0.15). Mortalità: 4.1% pazienti trattati con trombolisi endovenosa e 1.2% placebo (OR 3.38; IC <sub>95%</sub> 0.92-12.52, p=0.07).	Studio che dimostra in modo inequivocabile l'utilità del mismatch RM DWI/FLAIR nell'identificare i pazienti con ictus ischemico acuto al risveglio con esordio entro le 4.5 ore che possono essere candidati alla trombolisi endovenosa

1. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, et al; WAKE-UP Investigators. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. N Engl J Med 2018; 379: 611-622.

Nota: i restanti lavori citati nella bibliografia del testo di accompagnamento alla PICO, non sono stati inseriti nell'analisi delle evidenze in quanto dotati di un livello di evidenza non sufficiente.

**PICO 60** In pazienti adulti con ictus ischemico fra le 4.5 e le 9 ore dall'esordio dei sintomi, l'uso di TC perfusione (TCP) o di RM diffusione e perfusione (DWI e PWI) come criteri di selezione confrontato con il non uso di TCP o di RM DWI e PWI, migliora l'identificazione di pazienti con più elevato rapporto rischio/beneficio della trombolisi in questa finestra terapeutica?

Autore, Anno	Disegno di studio	Livello di evidenza	Popolazione (caratteristiche e N)	Intervento/i	Comparatore/i	Outcomes	Misura di effetto (IC 95%, p-value)	Commenti
Ma 2018 <sup>1</sup>	Trial randomizzato controllato	1++	Pazienti adulti con ictus ischemico fra 4.5 e 9 ore dall'esordio dei sintomi o esordio al risveglio (se entro 9 ore dal punto medio del sonno) selezionati con TC di perfusione (CTP) o Perfusion (PWI) e Diffusione (DWI) RM N=225	Trombolisi intravenosa	Placebo	mRS a 3 mesi Trasformazione emorragica sintomatica Mortalità	mRS 0-1 a 3 mesi: 35.4% pazienti r-TPA contro il 29.5% placebo, risk ratio aggiustato 1.44, IC <sub>95%</sub> 1.01-2.06, p=0.04. Trasformazione emorragica sintomatica: 6.2% pazienti r-TPA e 0.9% placebo, risk ratio aggiustato 7.22, IC <sub>95%</sub> 0.97-53.5; p=0.05. Mortalità: 11.5% pazienti r-TPA e 8.9% placebo, risk ratio aggiustato 1.17, IC <sub>95%</sub> 0.57-2.40; p=0.67	Studio che dimostra l'utilità della CTP come strumento di selezione per i pazienti con ictus ischemico acuto e esordio fra 4.5 e 9 ore candidati alla trombolisi endovenosa
Campbell 2019 <sup>2</sup>	Metanalisi di dati individuali	1++	Pazienti adulti con ictus ischemico fra 4.5 e 9 ore dall'esordio dei sintomi o esordio al risveglio (se entro 9 ore dal punto medio del sonno) selezionati con TC di perfusione (CTP) o Perfusion (PWI) e Diffusione (DWI) RM N=414	Trombolisi endovenosa	Placebo	mRS a 3 mesi Trasformazione emorragica sintomatica Mortalità	mRS 0-1 a 3 mesi: 36% pazienti r-TPA contro il 29% placebo, aOR 1.86, IC <sub>95%</sub> 1.15-2.99, p=0.011. Trasformazione emorragica sintomatica: 5% pazienti r-TPA e <1% placebo, aOR 9.7, IC <sub>95%</sub> 1.23-76.55; p=0.031. Mortalità: 14% pazienti r-TPA e 9% placebo, aOR 1.55, IC <sub>95%</sub> 0.81-2.96; p=0.66.	Metanalisi dei dati individuali di tutti i trials di trombolisi endovenosa fra le 4.5 e 9 ore dall'esordio dei sintomi, da considerare come evidenza conclusiva sull'uso della CTP come strumento di selezione

1. Ma H, Campbell BCV, Parsons MW, Churilov L, Levi CR, Hsu C, Kleinig TJ, Wijeratne T, Curtze S, Dewey HM, Miteff F, Tsai CH, Lee JT, Phan TG, Mahant N, Sun MC, Krause M, Sturm J, Grimley R, Chen CH, Hu CJ, Wong AA, Field D, Sun Y, Barber PA, Sabet A, Jannes J, Jeng JS, Clissold B, Markus R, Lin CH, Lien LM, Bladin CF, Christensen S, Yassi N, Sharma G, Bivard A, Desmond PM, Yan B, Mitchell PJ, Thijs V, Carey L, Meretoja A, Davis SM, Donnan GA; EXTEND Investigators. Thrombolysis Guided by Perfusion Imaging up to 9 Hours after Onset of Stroke. N

Engl J Med 2019; 380: 1795-1803.2. Khatri P, Kleindorfer DO, Devlin T, et al. Effect of alteplase vs aspirin on functional outcome for patients with acute ischemic stroke and minor nondisabling neurologic deficits. The PRISMS Randomized Clinical Trial. JAMA. 2018; 320: 156-166..

2. Campbell BCV, Ma H, Ringleb PA, Parsons MW, Churilov L, Bendszus M, Levi CR, Hsu C, Kleinig TJ, Fatar M, Leys D, Molina C, Wijeratne T, Curtze S, Dewey HM, Barber PA, Butcher KS, De Silva DA, Bladin CF, Yassi N, Pfaff JAR, Sharma G, Bivard A, Desmond PM, Schwab S, Schellinger PD, Yan B, Mitchell PJ, Serena J, Toni D, Thijs V, Hacke W, Davis SM, Donnan GA; EXTEND, ECASS-4, and EPITHET Investigators. Extending thrombolysis to 4.5-9 h and wake-up stroke using perfusion imaging: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. Lancet 2019; 394:139-147.

Nota 1: i seguenti lavori, citati nella bibliografia del testo di accompagnamento alla PICO, non sono stati sottoposti ad analisi delle evidenze, in quanto inclusi nelle metanalisi considerata:

1. Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, Levi C, Butcher KS, Peeters A, Barber PA, Bladin C, De Silva DA, Byrnes G, Chalk JB, Fink JN, Kimber TE, Schultz D, Hand PJ, Frayne J, Hankey G, Muir K, Gerraty R, Tress BM, Desmond PM, for the EPITHET investigators. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. Lancet Neurol 2008; 7: 299-309.

2. Ringleb P, Bendszus M, Bluhmki E, Donnan G, Eschenfelder C, Fatar M, Kessler C, Molina C, Leys D, Muddegowda M, Poli S, Schellinger P, Schwab S, Serena J, Toni D, Wahlgren N and Hacke W; for the ECASS-4 study group. Extending the time window for intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke using magnetic resonance imaging-based patient selection. Int J Stroke 2019; 2019; 14: 483-490.

Nota 2: i restanti lavori citati nella bibliografia del testo di accompagnamento alla PICO, non sono stati inseriti nell'analisi delle evidenze in quanto dotati di un livello di evidenza non sufficiente:

<b>PICO 61</b> In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria candidati al trattamento endovascolare entro 6 ore dall'esordio dei sintomi, l'uso della TC cerebrale senza m.d.c. per identificare i segni precoci di infarto rispetto al non utilizzo dei segni precoci, migliora l'esito clinico del trattamento?								
Autore, Anno	Disegno di studio	Livello di evidenza	Popolazione (caratteristiche e N)	Intervento/i	Comparatore/i	Outcomes	Misura di effetto (IC 95%, p-value)	Commenti
Roman 2018 <sup>1</sup>	Metanalisi di dati individuali	1++	Pazienti adulti con ictus ischemico entro 12 ore dall'esordio dei sintomi (la maggior parte entro 6 ore dall'esordio con un tempo fra esordio e randomizzazione entro 4.5 ore) selezionati con TC cerebrale senza mdc N= 1764	Trattamento endovascolare (EVT)	Terapia standard	mRS a 3 mesi Trasformazione emorragica sintomatica Mortalità	mRS 0-2 a 3 mesi: ASPECTS 8-10, 5-7 e 0-4, pazienti EVT contro controlli, aOR 2.0, IC <sub>95%</sub> 1.69-2.38, p di interazione statistica < 0.054. ASPECTS 0-2 pazienti EVT contro controlli, aOR 0.72, IC <sub>95%</sub> 0.16-3.17, ASPECTS 3-5 pazienti EVT contro controlli, aOR 2.00, IC <sub>95%</sub> 1.16-3.46	Metanalisi dei dati individuali di tutti i trials di trattamento endovascolare entro 6 ore dall'esordio dei sintomi, da considerare come evidenza conclusiva sull'uso del punteggio ASPECTS ≥ 6 come strumento di selezione.



							<p>ASPECTS 6-10 pazienti EVT contro controlli, aOR 2.04, IC<sub>95%</sub> 1.69-2.45</p> <p>Trasformazione emorragica sintomatica: ASPECTS 8-10, 5-7 e 0-4, pazienti EVT contro controlli, aOR 1.13, IC<sub>95%</sub> 0.68-1.88, p di interazione statistica &lt; 0.025.</p> <p>Mortalità: ASPECTS 8-10, 5-7 e 0-4, pazienti EVT contro controlli, aOR 0.82, IC<sub>95%</sub> 0.63-1.07, p di interazione statistica &lt; 0.509.</p>	<p>Lo studio suggerisce anche che i pazienti con ASPECTS 3-5 (infarto di grandi dimensioni) potrebbero beneficiare del trattamento endovascolare</p>
--	--	--	--	--	--	--	---	--

1. Román LS, Menon BK, Blasco J, Hernández-Pérez M, Dávalos A, Majoie CBLM, Campbell BCV, Guillemin F, Lingsma H, Anxionnat R, Epstein J, Saver JL, Marquering H, Wong JH, Lopes D, Reimann G, Desal H, Dippel DWJ, Coutts S, du Mesnil de Rochemont R, Yavagal D, Ferre JC, Roos YBWEM, Liebeskind DS, Lenthall R, Molina C, Al Ajlan FS, Reddy V, Dowlatsahi D, Sourour NA, Oppenheim C, Mitha AP, Davis SM, Weimar C, van Oostenbrugge RJ, Cobo E, Kleinig TJ, Donnan GA, van der Lugt A, Demchuk AM, Berkhemer OA, Boers AMM, Ford GA, Muir KW, Brown BS, Jovin T, van Zwam WH, Mitchell PJ, Hill MD, White P, Bracard S, Goyal M; HERMES collaborators. Imaging features and safety and efficacy of endovascular stroke treatment: a meta-analysis of individual patient-level data. *Lancet Neurol* 2018; 17: 895-904.

Nota 1: i seguenti lavori, citati nella bibliografia del testo di accompagnamento alla PICO, non sono stati sottoposti ad analisi delle evidenze, in quanto inclusi nelle metanalisi considerata:

1. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, Yan B, Dowling RJ, Parsons MW, Oxley TJ, Wu TY, Brooks M, Simpson MA, Miteff F, Levi CR, Krause M, Harrington TJ, Faulder KC, Steinfort BS, Priglinger M, Ang T, Scroop R, Barber PA, McGuinness B, Wijeratne T, Phan TG, Chong W, Chandra RV, Bladin CF, Badve M, Rice H, de Villiers L, Ma H, Desmond PM, Donnan GA, Davis SM; EXTEND-IA Investigators. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 2015; 372:1009-1018.
2. Bracard S, Ducrocq X, Mas JL, Soudant M, Oppenheim C, Moulin T, Guillemin F; THRACE Investigators. Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2016; 15: 1138-1147.
3. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, Schonewille WJ, Vos JA, Nederkoorn PJ, Wermer MJ, van Walderveen MA, Staals J, Hofmeijer J, van Oostayen JA, Lycklama à Nijeholt GJ, Boiten J, Brouwer PA, Emmer BJ, de Bruijn SF, van Dijk LC, Kappelle LJ, Lo RH, van Dijk EJ, de Vries J, de Kort PL, van Rooij WJ, van den Berg JS, van Hasselt BA, Aerden LA, Dallinga RJ, Visser MC, Bot JC, Vroomen PC, Eshghi O, Schreuder TH, Heijboer RJ, Keizer K, Tielbeek AV, den Hertog HM, Gerrits DG, van den Berg-Vos RM, Karas GB, Steyerberg EW, Flach HZ, Marquering HA, Sprengers ME, Jenniskens SF, Beenen LF, van den Berg R, Koudstaal PJ, van Zwam WH, Roos YB, van der Lugt A, van Oostenbrugge RJ, Majoie CB, Dippel DW; MR CLEAN Investigators. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 11-20.
4. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, Albers GW, Cognard C, Cohen DJ, Hacke W, Jansen O, Jovin TG, Mattle HP, Nogueira RG, Siddiqui AH, Yavagal DR, Baxter BW, Devlin TG, Lopes DK, Reddy VK, du Mesnil de Rochemont R, Singer OC, Jahan R; SWIFT PRIME Investigators. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 2285-2295.

5. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, San Román L, Serena J, Abilleira S, Ribó M, Millán M, Urra X, Cardona P, López-Cancio E, Tomasello A, Castaño C, Blasco J, Aja L, Dorado L, Quesada H, Rubiera M, Hernandez-Pérez M, Goyal M, Demchuk AM, von Kummer R, Gallofré M, Dávalos A; REVASCAT Trial Investigators. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 2296-2306.
6. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, Roy D, Jovin TG, Willinsky RA, Sapkota BL, Dowlatshahi D, Frei DF, Kamal NR, Montanera WJ, Poppe AY, Ryckborst KJ, Silver FL, Shuaib A, Tampieri D, Williams D, Bang OY, Baxter BW, Burns PA, Choe H, Heo JH, Holmstedt CA, Jankowitz B, Kelly M, Linares G, Mandzia JL, Shankar J, Sohn SI, Swartz RH, Barber PA, Coutts SB, Smith EE, Morrish WF, Weill A, Subramaniam S, Mitha AP, Wong JH, Lowerison MW, Sajobi TT, Hill MD; ESCAPE Trial Investigators. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 1019-1030.

Nota 2: i restanti lavori citati nella bibliografia del testo di accompagnamento alla PICO, non sono stati inseriti nell'analisi delle evidenze in quanto dotati di un livello di evidenza non sufficiente.

<b>PICO 62</b> In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria candidati al trattamento endovascolare, l'uso della MRA standard dei vasi extra ed intracranici rispetto al non uso di MRA, migliora l'identificazione della sede di occlusione?								
<b>Autore, Anno</b>	<b>Disegno di studio</b>	<b>Livello di evidenza</b>	<b>Popolazione (caratteristiche e N)</b>	<b>Intervento/i</b>	<b>Comparatore/i</b>	<b>Outcomes</b>	<b>Misura di effetto (IC 95%, p-value)</b>	<b>Commenti</b>
Roman 2018 <sup>1</sup>	Metanalisi di dati individuali	1++	Pazienti adulti con ictus ischemico entro 12 ore dall'esordio dei sintomi (la maggior parte entro 6 ore dall'esordio con un tempo fra esordio e randomizzazione entro 4.5 ore) selezionati con TC cerebrale senza mdc N=1764	Trattamento endovascolare (EVT)	Terapia standard	mRS a 3 mesi Trasformazione e emorragica sintomatica Mortalità	Nessuna specifica indicazione. Si afferma solo che la Angio-Rm (MRA) viene utilizzata quando la Angio-TC (CTA) non è disponibile	Metanalisi che dimostra come la MRA viene utilizzata solo in caso di mancata disponibilità della CTA

1. Román LS, Menon BK, Blasco J, Hernández-Pérez M, Dávalos A, Majoie CBLM, Campbell BCV, Guillemin F, Lingsma H, Anxionnat R, Epstein J, Saver JL, Marquering H, Wong JH, Lopes D, Reimann G, Desal H, Dippel DWJ, Coutts S, du Mesnil de Rochemont R, Yavagal D, Ferre JC, Roos YBWEM, Liebeskind DS, Lenthall R, Molina C, Al Ajlan FS, Reddy V, Dowlatshahi D, Sourour NA, Oppenheim C, Mitha AP, Davis SM, Weimar C, van Oostenbrugge RJ, Cobo E, Kleinig TJ, Donnan GA, van der Lugt A, Demchuk AM, Berkhemer OA, Boers AMM, Ford GA, Muir KW, Brown BS, Jovin T, van Zwam WH, Mitchell PJ, Hill MD, White P, Bracad S, Goyal M; HERMES collaborators. Imaging features and safety and efficacy of endovascular stroke treatment: a meta-analysis of individual patient-level data. *Lancet Neurol* 2018; 17: 895-904.

Nota 1: i seguenti lavori, citati nella bibliografia del testo di accompagnamento alla PICO, non sono stati sottoposti ad analisi delle evidenze, in quanto inclusi nelle metanalisi considerata:

- Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, Yan B, Dowling RJ, Parsons MW, Oxley TJ, Wu TY, Brooks M, Simpson MA, Miteff F, Levi CR, Krause M, Harrington TJ, Faulder KC, Steinfort BS, Priglinger M, Ang T, Scroop R, Barber PA, McGuinness B, Wijeratne T, Phan TG, Chong W, Chandra RV, Bladin CF, Badve M, Rice H, de Villiers L, Ma H, Desmond PM, Donnan GA, Davis SM; EXTEND-IA Investigators. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 2015; 372:1009-1018.
- Bracad S, Ducrocq X, Mas JL, Soudant M, Oppenheim C, Moulin T, Guillemin F; THRACE Investigators. Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2016; 15: 1138-1147.
- Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, Schonewille WJ, Vos JA, Nederkoorn PJ, Wermer MJ, van Walderveen MA, Staals J, Hofmeijer J, van Oostayen JA, Lycklama à Nijeholt GJ, Boiten J, Brouwer PA, Emmer BJ, de Bruijn SF, van Dijk LC, Kappelle LJ, Lo RH, van Dijk EJ, de Vries J, de Kort PL, van Rooij WJ, van den Berg JS, van Hasselt

BA, Aerden LA, Dallinga RJ, Visser MC, Bot JC, Vroomen PC, Eshghi O, Schreuder TH, Heijboer RJ, Keizer K, Tielbeek AV, den Hertog HM, Gerrits DG, van den Berg-Vos RM, Karas GB, Steyerberg EW, Flach HZ, Marquering HA, Sprengers ME, Jenniskens SF, Beenen LF, van den Berg R, Koudstaal PJ, van Zwam WH, Roos YB, van der Lugt A, van Oostenbrugge RJ, Majoie CB, Dippel DW; MR CLEAN Investigators. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 11-20.

4. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, Albers GW, Cognard C, Cohen DJ, Hacke W, Jansen O, Jovin TG, Mattle HP, Nogueira RG, Siddiqui AH, Yavagal DR, Baxter BW, Devlin TG, Lopes DK, Reddy VK, du Mesnil de Rochemont R, Singer OC, Jahan R; SWIFT PRIME Investigators. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 2285-2295.

5. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, San Román L, Serena J, Abilleira S, Ribó M, Millán M, Urra X, Cardona P, López-Cancio E, Tomasello A, Castaño C, Blasco J, Aja L, Dorado L, Quesada H, Rubiera M, Hernandez-Pérez M, Goyal M, Demchuk AM, von Kummer R, Gallofré M, Dávalos A; REVASCAT Trial Investigators. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 2296-2306.

6. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, Roy D, Jovin TG, Willinsky RA, Sapkota BL, Dowlatshahi D, Frei DF, Kamal NR, Montanera WJ, Poppe AY, Ryckborst KJ, Silver FL, Shuaib A, Tampieri D, Williams D, Bang OY, Baxter BW, Burns PA, Choe H, Heo JH, Holmstedt CA, Jankowitz B, Kelly M, Linares G, Mandzia JL, Shankar J, Sohn SI, Swartz RH, Barber PA, Coutts SB, Smith EE, Morrish WF, Weill A, Subramaniam S, Mitha AP, Wong JH, Lowerison MW, Sajobi TT, Hill MD; ESCAPE Trial Investigators. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 1019-1030.

Nota 2: la Raccomandazione 62 è una GPP con livello di evidenza 4, perché gli studi analizzati non danno una risposta diretta al quesito specifico

<b>PICO 63</b> In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria candidati al trattamento endovascolare, l'uso della CTA a fase singola (sCTA) o a fase multipla (mCTA), per lo studio dei vasi extra- ed intra-cranici per identificare sede di occlusione ed estensione dei circoli collaterali, rispetto al non uso di sCTA o mCTA, migliora l'esito clinico del trattamento?								
<b>Autore, Anno</b>	<b>Disegno di studio</b>	<b>Livello di evidenza</b>	<b>Popolazione (caratteristiche e N)</b>	<b>Intervento/i</b>	<b>Comparatore/i</b>	<b>Outcomes</b>	<b>Misura di effetto (IC 95%, p-value)</b>	<b>Commenti</b>
Menon 2015 <sup>1</sup>	Analisi secondaria di trial randomizzato controllato	1+	Pazienti adulti con ictus ischemico entro 3 ore dall'esordio dei sintomi selezionati con valutazione dei circoli collaterali mediante angio-TC monofasica (sCTA) N=185	Trattamento endovascolare (EVT) e trombolisi endovenosa (IVT)	Trattamento con sola trombolisi endovenosa (IVT)	mRS a 3 mesi	mRS 0-2 a 3 mesi: 41.3% pazienti EVT+IVT contro 30.5% pazienti IVT, p<0.05	Studio che dimostra la validità della sCTA nella valutazione dei circoli collaterali

Goyal 2015 <sup>2</sup>	Trial randomizzato controllato	1+	Pazienti adulti con ictus ischemico entro 12 ore dall'esordio dei sintomi (la maggior parte entro 6 ore dall'esordio) selezionati con TC cerebrale senza mdc e valutazione dei circoli collaterali mediante angio-TC monofasica (sCTA) o multifasica (mCTA) N= 316 La maggior parte selezionati con mCTA	Trattamento endovascolare (EVT)	Terapia standard	mRS a 3 mesi Trasformazione emorragica sintomatica Mortalità	mRS 0-2 a 3 mesi: 53% pazienti EVT contro 29.3% controlli, RR 1.8, IC <sub>95%</sub> 1.4-2.4, p<0.001 Trasformazione emorragica sintomatica: 3.6% pazienti EVT contro 2.7% controlli, RR 1.4, IC <sub>95%</sub> 0.4-4.7, p=0.75 Mortalità: 10.4% pazienti EVT contro 19.0% controlli, RR 0.5, IC <sub>95%</sub> 0.3-1.0, p=0.04	Studio che dimostra la validità della mCTA nella selezione dei pazienti attraverso l'analisi dei circoli collaterali
Leng 2018 <sup>3</sup>	Metanalisi di dati individuali	1+	Pazienti adulti con ictus ischemico entro 24 ore dall'esordio dei sintomi selezionati con valutazione dei circoli collaterali mediante angio-TC monofasica (sCTA) N=2239	Trattamento endovascolare (EVT) con circoli collaterali buoni	Trattamento endovascolare (EVT) con circoli collaterali poveri	Rivascolarizzazione (riperfusione e/o ricanalizzazione) ottenuta con successo	Riperfusione: pazienti EVT con circoli collaterali buoni contro pazienti EVT con circoli collaterali poveri, RR 1.28, IC <sub>95%</sub> 1.17-1.40, p < 0.001 Ricanalizzazione: pazienti EVT con circoli collaterali buoni contro pazienti EVT con circoli collaterali poveri, RR 1.23, IC <sub>95%</sub> 1.06-1.42; p = 0.006),	Metanalisi di dati individuali che dimostra la validità della sCTA nella valutazione dei circoli collaterali
Roman 2018 <sup>4</sup>	Metanalisi di dati individuali	1++	Pazienti adulti con ictus ischemico entro 12 ore dall'esordio dei sintomi (la	Trattamento endovascolare (EVT)	Terapia standard	mRS a 3 mesi Trasformazione emorragica sintomatica	mRS 0-2 a 3 mesi: Collaterali grado 3 pazienti EVT contro	Metanalisi dei dati individuali di tutti i trials di trattamento

			<p>maggior parte entro 6 ore dall'esordio con un tempo fra esordio e randomizzazione entro 4.5 ore)  selezionati con TC cerebrale senza mdc e valutazione dei circoli collaterali mediante angio-TC monofasica (sCTA) o multifasica (mCTA)  N=1764</p>			<p>Mortalità</p>	<p>controlli, aOR 2.36, IC<sub>95%</sub> 1.72-3.24  Collaterali grado 2 pazienti EVT contro controlli, aOR 2.08, IC<sub>95%</sub> 1.53-2.83  Collaterali grado 1 pazienti EVT contro controlli, aOR 1.49, IC<sub>95%</sub> 0.86-2.55  p di interazione statistica nel complesso &lt; 0.296.  Trasformazione emorragica sintomatica:  Collaterali grado 3 pazienti EVT contro controlli, aOR 1.16, IC<sub>95%</sub> 0.41-3.27  Collaterali grado 2 pazienti EVT contro controlli, aOR 1.11, IC<sub>95%</sub> 0.41-2.96  Collaterali grado 1 pazienti EVT contro controlli, aOR 0.48, IC<sub>95%</sub> 0.15-1.50  0.48 (0.15-1.50)  p di interazione statistica nel complesso &lt; 0.480.  Mortalità:  2.36 (1.72-3.24)  Collaterali grado 3 pazienti EVT contro controlli, aOR 0.72, IC<sub>95%</sub> 0.41-1.26</p>	<p>endovascolare entro 6 ore dall'esordio dei sintomi che dimostra come la valutazione dei circoli collaterali con CTA ha un effetto favorevole sul trattamento e non determina un incremento di trasformazione emorragica sintomatica e di mortalità</p>
--	--	--	--	--	--	------------------	--	---

							<p>Collaterali grado 2  pazienti EVT contro  controlli, aOR 1.03,  IC<sub>95%</sub> 0.60-1.76  Collaterali grado 1  pazienti EVT contro  controlli, aOR 0.81,  IC<sub>95%</sub> 0.43-1.53  p di interazione  statistica nel  complesso &lt; 0.937.</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--	--

1. Menon BK, Qazi E, Nambiar V, Foster LD, Yeatts SD, Liebeskind D, Jovin TG, Goyal M, Hill MD, Tomsick TA, Broderick JP, Demchuk AM; for the Interventional Management of Stroke III Investigators. Differential effect of baseline computed tomographic angiography collaterals on clinical outcome in patients enrolled in the Interventional Management of Stroke III Trial. *Stroke* 2015b; 46: 1239-1244.
2. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, Roy D, Jovin TG, Willinsky RA, Sapkota BL, Dowlatshahi D, Frei DF, Kamal NR, Montanera WJ, Poppe AY, Ryckborst KJ, Silver FL, Shuaib A, Tampieri D, Williams D, Bang OY, Baxter BW, Burns PA, Choe H, Heo JH, Holmstedt CA, Jankowitz B, Kelly M, Linares G, Mandzia JL, Shankar J, Sohn SI, Swartz RH, Barber PA, Coutts SB, Smith EE, Morrish WF, Weill A, Subramaniam S, Mitha AP, Wong JH, Lowerison MW, Sajobi TT, Hill MD; ESCAPE Trial Investigators. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 1019-1030.
3. Leng X, Fang H, Leung TW, Mao C, Xu Y, Miao Z, Liu L, Wong KS, Liebeskind DS. Impact of Collateral Status on Successful Revascularization in Endovascular Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cerebrovasc Dis* 2016; 41: 27-34
4. Román LS, Menon BK, Blasco J, Hernández-Pérez M, Dávalos A, Majoie CBLM, Campbell BCV, Guillemin F, Lingsma H, Anxionnat R, Epstein J, Saver JL, Marquering H, Wong JH, Lopes D, Reimann G, Desal H, Dippel DWJ, Coutts S, du Mesnil de Rochemont R, Yavagal D, Ferre JC, Roos YBWEM, Liebeskind DS, Lenthall R, Molina C, Al Ajlan FS, Reddy V, Dowlatshahi D, Sourour NA, Oppenheim C, Mitha AP, Davis SM, Weimar C, van Oostenbrugge RJ, Cobo E, Kleinig TJ, Donnan GA, van der Lugt A, Demchuk AM, Berkhemer OA, Boers AMM, Ford GA, Muir KW, Brown BS, Jovin T, van Zwam WH, Mitchell PJ, Hill MD, White P, Bracard S, Goyal M; HERMES collaborators. Imaging features and safety and efficacy of endovascular stroke treatment: a meta-analysis of individual patient-level data. *Lancet Neurol* 2018; 17: 895-904.

Nota: i restanti lavori citati nella bibliografia del testo di accompagnamento alla PICO, non sono stati inseriti nell'analisi delle evidenze in quanto dotati di un livello di evidenza non sufficiente.

**PICO 64** In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria candidati al trattamento endovascolare e potenzialmente candidabili anche a trombolisi e.v. fra 4.5-9 ore dall'esordio dei sintomi, l'uso di TC perfusionale (TCP) o di RM diffusione e perfusione (DWI e PWI) rispetto al non uso di TCP o di RM DWI/PWI, migliora l'esito clinico del trattamento?

Autore, Anno	Disegno di studio	Livello di evidenza	Popolazione (caratteristiche e N)	Intervento/i	Comparatore/i	Outcomes	Misura di effetto (IC 95%, p-value)	Commenti
Ma 2018 <sup>1</sup>	Trial randomizzato controllato	1++	Pazienti adulti con ictus ischemico fra 4.5 e 9 ore dall'esordio dei sintomi o esordio al risveglio (se entro 9 ore dal punto medio del sonno) selezionati con TC di perfusione (CTP) o Perfusionazione (PWI) e Diffusione (DWI) RM N=225	Trombolisi intravenosa	Placebo	mRS a 3 mesi Trasformazione emorragica sintomatica Mortalità	mRS 0-1 a 3 mesi: 35.4% pazienti r-TPA contro il 29.5% placebo, risk ratio aggiustato 1.44, IC <sub>95%</sub> 1.01-2.06, p=0.04. Trasformazione emorragica sintomatica: 6.2% pazienti r-TPA e 0.9% placebo, risk ratio aggiustato 7.22, IC <sub>95%</sub> 0.97-53.5; p=0.05. Mortalità: 11.5% pazienti r-TPA e 8.9% placebo, risk ratio aggiustato 1.17, IC <sub>95%</sub> 0.57-2.40; p=0.67	Studio che dimostra l'utilità della CTP come strumento di selezione per i pazienti con ictus ischemico acuto e esordio fra 4.5 e 9 ore candidati alla trombolisi endovenosa
Campbell 2019 <sup>2a</sup>	Metanalisi di dati individuali	1++	Pazienti adulti con ictus ischemico fra 4.5 e 9 ore dall'esordio dei sintomi o esordio al risveglio (se entro 9 ore dal punto medio del sonno) selezionati con TC di perfusione (CTP) o Perfusionazione (PWI) e Diffusione (DWI) RM N=414	Trombolisi endovenosa	Placebo	mRS a 3 mesi Trasformazione emorragica sintomatica Mortalità	mRS 0-1 a 3 mesi: 36% pazienti r-TPA contro il 29% placebo, aOR 1.86, IC <sub>95%</sub> 1.15-2.99, p=0.011. Trasformazione emorragica sintomatica: 5% pazienti r-TPA e <1% placebo, aOR 9.7, IC <sub>95%</sub> 1.23-76.55; p=0.031. Mortalità: 14% pazienti r-TPA e 9% placebo, aOR 1.55, IC <sub>95%</sub> 0.81-2.96; p=0.66.	Metanalisi dei dati individuali di tutti i trials di trombolisi endovenosa fra le 4.5 e 9 ore dall'esordio dei sintomi, da considerare come evidenza conclusiva sull'uso della CTP come strumento di selezione

Campbell 2019 <sup>3b</sup>	Metanalisi di dati individuali	1++	Pazienti adulti con ictus ischemico entro le 6 ore dall'esordio dei sintomi selezionati con TC di perfusione (CTP) o Diffusione RM (DWI) N=900	Trattamento endovascolare (EVT) e trombolisi endovenosa (IVT)	Terapia standard	mRS a 3 mesi Miglioramento funzionale a 3 mesi (miglioramento di almeno una categoria mRS)	mRS 0-2 a 3 mesi: progressivo aumento del volume del core infartuale con CTP e DWI indipendentemente associato ad una riduzione della indipendenza funzionale, OR 0.85, IC <sub>95%</sub> 0.80- 0.90, p<0.0001; volume del core infartuale con CTP associato ad una indipendenza funzionale peggiore rispetto a quello con DWI, OR 0.47, IC <sub>95%</sub> 0.30-0.72, p=0.0007 Miglioramento funzionale a 3 mesi: progressivo aumento del volume del core infartuale con CTP e DWI indipendentemente associato ad un minor miglioramento funzionale, OR 0.86, IC <sub>95%</sub> 0.83-0.89, p<0.0001); volume del core infartuale con CTP associato ad una indipendenza funzionale peggiore rispetto a quello con DWI, OR 0.51, IC <sub>95%</sub> 0.36-0.72, p=0.0001. Nessun beneficio del volume del core	Studio che dimostra l'utilità dei CTP e DWI come strumenti di selezione per i pazienti con ictus ischemico acuto e esordio entro 6 ore candidati a EVT senza e con IVT associata in termini di prognosi ma non di effetto sul trattamento
--------------------------------	--------------------------------------	-----	--	--	------------------	--	--	--



							infartuale con CTP e DWI sul trattamento endovascolare, p di interazione statistica 0.29.	
--	--	--	--	--	--	--	---	--

1. Ma H, Campbell BCV, Parsons MW, Churilov L, Levi CR, Hsu C, Kleinig TJ, Wijeratne T, Curtze S, Dewey HM, Miteff F, Tsai CH, Lee JT, Phan TG, Mahant N, Sun MC, Krause M, Sturm J, Grimley R, Chen CH, Hu CJ, Wong AA, Field D, Sun Y, Barber PA, Sabet A, Jannes J, Jeng JS, Clissold B, Markus R, Lin CH, Lien LM, Bladin CF, Christensen S, Yassi N, Sharma G, Bivard A, Desmond PM, Yan B, Mitchell PJ, Thijs V, Carey L, Meretoja A, Davis SM, Donnan GA; EXTEND Investigators. Thrombolysis Guided by Perfusion Imaging up to 9 Hours after Onset of Stroke. *N Engl J Med* 2019; 380: 1795-1803.2. Khatri P, Kleindorfer DO, Devlin T, et al. Effect of alteplase vs aspirin on functional outcome for patients with acute ischemic stroke and minor nondisabling neurologic deficits. The PRISMS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018; 320: 156-166..
2. Campbell BCV, Ma H, Ringleb PA, Parsons MW, Churilov L, Bendszus M, Levi CR, Hsu C, Kleinig TJ, Fatar M, Leys D, Molina C, Wijeratne T, Curtze S, Dewey HM, Barber PA, Butcher KS, De Silva DA, Bladin CF, Yassi N, Pfaff JAR, Sharma G, Bivard A, Desmond PM, Schwab S, Schellinger PD, Yan B, Mitchell PJ, Serena J, Toni D, Thijs V, Hacke W, Davis SM, Donnan GA; EXTEND, ECASS-4, and EPITHET Investigators. Extending thrombolysis to 4.5-9 h and wake-up stroke using perfusion imaging: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2019a; 394:139-147.
3. Campbell BCV, Majoie CBLM, Albers GW, Menon BK, Yassi N, Sharma G, van Zwam WH, van Oostenbrugge RJ, Demchuk AM, Guillemin F, White P, Dávalos A, van der Lugt A, Butcher KS, Cherif A, Marquering HA, Cloud G, Macho Fernández JM, Madigan J, Oppenheim C, Donnan GA, Roos YBWEM, Shankar J, Lingsma H, Bonafé A, Raoult H, Hernández-Pérez M, Bharatha A, Jahan R, Jansen O, Richard S, Levy EI, Berkhemer OA, Soudant M, Aja L, Davis SM, Krings T, Tisserand M, San Román L, Tomasello A, Beumer D, Brown S, Liebeskind DS, Bracard S, Muir KW, Dippel DWJ, Goyal M, Saver JL, Jovin TG, Hill MD, Mitchell PJ; HERMES collaborators. Penumbra imaging and functional outcome in patients with anterior circulation ischaemic stroke treated with endovascular thrombectomy versus medical therapy: a meta-analysis of individual patient-level data. *Lancet Neurol* 2019b; 18: 46-55.

Nota 1: i seguenti lavori, citati nella bibliografia del testo di accompagnamento alla PICO, non sono stati sottoposti ad analisi delle evidenze, in quanto inclusi nelle metanalisi considerata:

1. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, Yan B, Dowling RJ, Parsons MW, Oxley TJ, Wu TY, Brooks M, Simpson MA, Miteff F, Levi CR, Krause M, Harrington TJ, Faulder KC, Steinfort BS, Priglinger M, Ang T, Scroop R, Barber PA, McGuinness B, Wijeratne T, Phan TG, Chong W, Chandra RV, Bladin CF, Badve M, Rice H, de Villiers L, Ma H, Desmond PM, Donnan GA, Davis SM; EXTEND-IA Investigators. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 2015; 372:1009-1018.
2. Bracard S, Ducrocq X, Mas JL, Soudant M, Oppenheim C, Moulin T, Guillemin F; THRACE Investigators. Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2016; 15: 1138-1147.
3. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, Schonewille WJ, Vos JA, Nederkoorn PJ, Wermer MJ, van Walderveen MA, Staals J, Hofmeijer J, van Oostayen JA, Lycklama à Nijeholt GJ, Boiten J, Brouwer PA, Emmer BJ, de Bruijn SF, van Dijk LC, Kappelle LJ, Lo RH, van Dijk EJ, de Vries J, de Kort PL, van Rooij WJ, van den Berg JS, van Hasselt BA, Aerden LA, Dallinga RJ, Visser MC, Bot JC, Vroomen PC, Eshghi O, Schreuder TH, Heijboer RJ, Keizer K, Tielbeek AV, den Hertog HM, Gerrits DG, van den Berg-Vos RM, Karas GB, Steyerberg EW, Flach HZ, Marquering HA, Sprengers ME, Jenniskens SF, Beenen LF, van den Berg R, Koudstaal PJ, van Zwam WH, Roos YB, van der Lugt A, van Oostenbrugge RJ, Majoie CB, Dippel DW; MR CLEAN Investigators. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 11-20.
4. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, Albers GW, Cognard C, Cohen DJ, Hacke W, Jansen O, Jovin TG, Mattle HP, Nogueira RG, Siddiqui AH, Yavagal DR, Baxter BW, Devlin TG, Lopes DK, Reddy VK, du Mesnil de Rochemont R, Singer OC, Jahan R; SWIFT PRIME Investigators. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 2285-2295.
5. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, San Román L, Serena J, Abilleira S, Ribó M, Millán M, Urta X, Cardona P, López-Cancio E, Tomasello A, Castaño C, Blasco J, Aja L, Dorado L, Quesada H, Rubiera M, Hernandez-Pérez M, Goyal M, Demchuk AM, von Kummer R, Gallofré M, Dávalos A; REVASCAT Trial Investigators. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 2296-2306.
6. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, Roy D, Jovin TG, Willinsky RA, Sapkota BL, Dowlatshahi D, Frei DF, Kamal NR, Montaner WJ, Poppe AY, Ryckborst KJ, Silver FL, Shuaib A, Tampieri D, Williams D, Bang OY, Baxter BW, Burns PA, Choe H, Heo JH, Holmstedt CA, Jankowitz B, Kelly M, Linares G, Mandzia JL, Shankar J, Sohn SI, Swartz RH, Barber PA, Coutts SB, Smith EE, Morrish WF, Weill A, Subramaniam S, Mitha AP, Wong JH, Lowerison MW, Sajobi TT, Hill MD; ESCAPE Trial Investigators. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 1019-1030.

Nota 2: i restanti lavori citati nella bibliografia del testo di accompagnamento alla PICO, non sono stati inseriti nell'analisi delle evidenze in quanto dotati di un livello di evidenza non sufficiente.

**PICO 65** In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria candidati al trattamento endovascolare fra 6 e 24 ore dall'ultima volta in cui sono stati visti/sentiti in benessere, l'uso di TC perfusionale (TCP) o di RM diffusione e perfusione (DWI e PWI) rispetto al non uso di TCP o di RM DWI/PWI, aumenta l'identificazione di pazienti con miglior rapporto rischio/beneficio del trattamento?

Autore, Anno	Disegno di studio	Livello di evidenza	Popolazione (caratteristiche e N)	Intervento/i	Comparatore/i	Outcomes	Misura di effetto (IC 95%, p-value)	Commenti
Nogueira 2018 <sup>1</sup>	Trial randomizzato controllato	1++	Pazienti adulti con ictus ischemico entro 6-24 ore dall'esordio dei sintomi selezionati con TC di perfusione (CTP) o Diffusione RM (DWI) in associazione con dati clinici (NIHSS ed età) N=206	Trattamento endovascolare (EVT)	Terapia standard	“utility-weighted” RS a 3 mesi mRS a 3 mesi Trasformazione emorragica sintomatica Mortalità	“utility-weighted” RS a 3 mesi: 5.5 pazienti EVT contro 3.4 controlli, differenza aggiustata (analisi Bayesiana), 2.0, IC <sub>95%</sub> 1.1 - 3.0, probabilità posteriore di superiorità>0.999 mRS 0-2 a 3 mesi: 49% pazienti EVT contro il 13% controlli, differenza aggiustata 33%;, IC <sub>95%</sub> 21-44, probabilità posteriore di superiorità>0.999 Trasformazione emorragica sintomatica: 6% pazienti EVT contro il 3% controlli, risk ratio 1-7, IC <sub>95%</sub> da -3 a 8, p=0.50 Mortalità: 19% pazienti EVT contro il 18% controlli, risk ratio 0-1, IC <sub>95%</sub> da -23 a -1, p=1.00	Studio che dimostra la validità di dei CTP e DWI come strumenti di selezione per i pazienti con ictus ischemico acuto e esordio a 6-24 ore candidati a EVT
Albers 2018 <sup>2</sup>	Trial randomizzato controllato	1++	Pazienti adulti con ictus ischemico entro 6-16 ore dall'esordio dei sintomi selezionati con TC di perfusione (CTP) o o Perfusionazione (PWI) e Diffusione (DWI)	Trattamento endovascolare (EVT)	Terapia standard	mRS a 3 mesi Trasformazione emorragica sintomatica Mortalità	mRS 0-2 a 3 mesi: 45% pazienti EVT contro 17% controlli, OR 2.77, IC <sub>95%</sub> 1.60-4.48, p<0.001 Trasformazione emorragica sintomatica: 7% pazienti EVT contro	Studio che dimostra la validità di CTP e PWI-DWI come strumenti di selezione per i pazienti con ictus ischemico

			RM N=182				4%, controlli, OR 1.47 IC <sub>95%</sub> 0.40–6.55, p=0.75 Mortalità: 14% pazienti EVT contro 26% controlli, OR 0.55, IC <sub>95%</sub> 0.30–1.02, p=0.05	acuto e esordio a 6-16 ore candidati a EVT
Lansberg 2019 <sup>3</sup>	Analisi secondaria di trial randomizzato controllato	1+	Pazienti adulti con ictus ischemico entro 6-16 ore dall'esordio dei sintomi selezionati con TC di perfusione (CTP) o o Perfusione (PWI) e Diffusione (DWI) RM N=182	Trattamento endovascolare (EVT)	Terapia standard	mRS a 3 mesi	mRS 0-2 a 3 mesi: per i pazienti IVT aOR 3.1 (dopo aggiustamento per età, punteggio NIHSS e valori di glicemia), IC <sub>95%</sub> 1.8-5.4, senza nessuna significativa interazione fra età (p=0.93), NIHSS (p=0.87), modalità di immagini (p=0.49), tempo di randomizzazione (p=0.56), sede di occlusione (0.54)	Studio che dimostra la validità di CTP e PWI-DWI come strumenti di selezione per i pazienti con ictus ischemico acuto e esordio a 6-16 ore candidati a EVT

1. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, Yavagal DR, Ribo M, Cognard C, Hanel RA, Sila CA, Hassan AE, Millan M, Levy EI, Mitchell P, Chen M, English JD, Shah QA, Silver FL, Pereira VM, Mehta BP, Baxter BW, Abraham MG, Cardona P, Veznedaroglu E, Hellinger FR, Feng L, Kirmani JF, Lopes DK, Jankowitz BT, Frankel MR, Costalat V, Vora NA, Yoo AJ, Malik AM, Furlan AJ, Rubiera M, Aghaebrahim A, Olivot JM, Tekle WG, Shields R, Graves T, Lewis RJ, Smith WS, Liebeskind DS, Saver JL, Jovin TG DAWN Trial Investigators. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N Engl J Med* 2018; 378: 11-21.
2. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, McTaggart R, Torbey MT, Kim-Tenser M, Leslie-Mazwi T, Sarraj A, Kasner SE, Ansari SA, Yeatts SD, Hamilton S, Mlynash M, Heit JJ, Zaharchuk G, Kim S, Carrozzella J, Palesch YY, Demchuk AM, Bammer R, Lavori PW, Broderick JP, Lansberg MG; on behalf of the DEFUSE 3 Investigators. Thrombectomy for stroke with perfusion imaging selection at 6-16 hours. *N Engl J Med* 2018; 378: 708-718.
3. Lansberg MG, Mlynash M, Hamilton S, Yeatts SD, Christensen S, Kemp S, Lavori PW, Gutierrez SO, Broderick J, Heit J, Marks MP, Albers GW; DEFUSE 3 Investigators. Association of Lansberg MG, Mlynash M, Hamilton S, Yeatts SD, Christensen S, Kemp S, Lavori PW, Gutierrez SO, Broderick J, Heit J, Marks MP, Albers GW; DEFUSE 3 Investigators. Association of Thrombectomy With Stroke Outcomes Among Patient Subgroups: Secondary Analyses of the DEFUSE 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2019; 76:447-453.

Nota: i restanti lavori citati nella bibliografia del testo di accompagnamento alla PICO, non sono stati inseriti nell'analisi delle evidenze in quanto dotati di un livello di evidenza non sufficiente.

<b>PICO 66</b> In pazienti adulti con ictus ischemico acuto, il sesso maschile rispetto al sesso femminile è correlato con una maggior frequenza di trattamenti di trombolisi i.v. e/o trombectomia meccanica?								
<b>Autore, Anno</b>	<b>Disegno di studio</b>	<b>Livello di evidenza</b>	<b>Popolazione (caratteristiche e N)</b>	<b>Intervento/i</b>	<b>Comparatore/i</b>	<b>Outcomes</b>	<b>Misura di effetto (IC 95%, p-value)</b>	<b>Commenti</b>
Madsen, 2016 <sup>1</sup>	Registro multicentrico		Pazienti con ictus ischemico acuto ricoverati in 15 centri N = 1991	/	/	Intervallo di tempo fra esordio sintomi e arrivo in Dipartimento Emergenza	Tempo di arrivo: donne media geometrica 337 min, IC <sub>95%</sub> 307-369; uomini 297 IC <sub>95%</sub> 268-329, p = .05) 24% delle donne vs 27% degli uomini arrivati entro 3 hours (p= .15). After adjusting for age, race, NIHSS, living situation, and other covariates, gender was not associated with delayed time to arrival ().	Dopo aggiustamento per età, etnia, NIHSS, situazione sociale: sesso non associato a ritardo nell'arrivo in ospedale (OR = 1.00, IC <sub>95%</sub> 78-1.28)
Reeves, 2014 <sup>2</sup>	Canadian Stroke Registry		Pazienti con ictus acuto (87% ischemico, 13% emorragico) di cui 2288 viventi da soli in casa e 7760 non viventi da soli	/	/	Arrivo < 2.5 ore Trattamenti con trombolisi Dimissione a domicilio	Arrivo < 2.5 ore: pazienti viventi da soli 28.3% vs 40.0% pazienti non viventi da soli (aOR, 0.54; IC <sub>95%</sub> 0.48-0.60) Trattamento con trombolisi: 8.0% vs 14.0%; aOR 0.52; IC <sub>95%</sub> , 0.43-0.63 Dimissione a casa: 46.0% vs 54.7%; aOR 0.65; IC <sub>95%</sub> 0.58-0.73.	
Towfighi, 2013 <sup>4</sup>	Nationwide Inpatient Sample (USA)		Pazienti sottoposti a trattamenti di riperfusione: trombolisi i.v. o i.a.; angioplastica, stent o endarteriectomia carotidea; riperfusione cardiaca (cateterizzazione, angioplastica, stent, by pass)	Trattamenti di rivascolarizzazione	N.A.	Numero uomini vs donne	Gli uomini hanno ricevuto più frequentemente: trombolisi i.v.: prevalence ratio (PR) 1.20, IC <sub>95%</sub> 1.15-1.25 Angiografia per catetere: PR 1.15, IC <sub>95%</sub> 1.13-1.17 angioplastica/stent intra-extra-cranica: PR 1.49, IC <sub>95%</sub> 1.23-1.80 Endarteriectomia carotidea:	

							PR 1.60, IC <sub>95%</sub> 1.53-1.67 qualunque intervento di riperfusione cardiaca: PR 1.36, IC <sub>95%</sub> 1.28-1.45	
--	--	--	--	--	--	--	---	--

1. Madsen TE, Sucharew H, Katz B, et al. Gender and time to arrival among ischemic stroke patients in the Greater Cincinnati/Northern Kentucky stroke study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016; 25: 504-10.
2. Reeves MJ, Prager M, Fang J, Stamplecoski M, Kapral MK. Impact of living alone on the care and outcomes of patients with acute stroke. *Stroke* 2014; 45: 3083-85
3. Towfighi A, Markovic D, Ovbiagele B. Sex differences in revascularization interventions after acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013; 22: e347-53.

Nota: i seguenti lavori, citati nella bibliografia di accompagnamento del teso, non sono stati sottoposti ad analisi delle evidenze perché non direttamente correlati con il quesito specifico

1. Boehme AK, Carr BG, Kasner SE, et al. Sex differences in rt-PA utilization at hospitals treating stroke: the national inpatient sample. *Front Neurol* 2017; 8: 500;
2. Kent D, Price LL, Ringleb P, Hill MD, Selker H. Sex-based differences in response to recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke: a pooled analysis of randomized clinical trials. *Stroke* 2005; 36: 62-65.)
3. Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI, et al. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the Third International Stroke Trial [IST-3]): a randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 379: 2352-63
4. Lorenzano S, Ahmed N, Falcou A, et al. Does sex influence the response to intravenous thrombolysis in ischemic stroke? Answers from Safe Implementation of Treatments in Stroke-International Stroke Thrombolysis Register. *Stroke* 2013; 44: 3401-06.
5. Jerath NU, Reddy C, Freeman WD, Jerath AU, Brown RD. Gender differences in presenting signs and symptoms of acute ischemic stroke: a population-based study. *Gend Med* 2011; 8: 312-19.
5. Tsivgoulis G, Zand R, Katsanos AH, et al. Safety of intravenous thrombolysis in stroke mimics: prospective 5-year study and comprehensive meta-analysis. *Stroke* 2015; 46: 1281-87

#### APPENDICE 4: AGREE REPORTING CHECKLIST

<b>Dimensione 1: OBIETTIVI E AMBITI DI APPLICAZIONI</b>		
<b>Item e descrizione</b>	<b>Criteri di reporting</b>	<b>Pagina</b>
<b>1.Obiettivi</b>	Obiettivi sanitari	Obiettivi (pag. 9-10)
<i>Riportare gli obiettivi generali della linea guida. I benefici attesi devono essere specifici per la malattia/condizione oggetto della linea guida.</i>	Target	Obiettivi (pag. 9-10)
	Benefici o risultati attesi	Obiettivi (pag. 9-10)
<b>2. QUESITI</b> <i>Riportare i quesiti sanitari trattati dalla linea guida, in particolare per le raccomandazioni principali.</i>	Popolazione target	Singoli capitoli (pag. 18-345)  Appendice 2 (pag. 351-445)  Appendice 3 (446-550)
	Interventi o esposizioni	Singoli capitoli (pag. 18-345)  Appendice 2 (pag. 351-445)  Appendice 3 (446-550)
	Confronti (se appropriati)	Singoli capitoli (pag. 18-345)  Appendice 2 (pag. 351-445)  Appendice 3 (446-550)
	Outcome	Singoli capitoli (pag. 18-345)  Appendice 2 (pag. 351-445)  Appendice 3 (446-550)
	Setting o contesto	Singoli capitoli (pag. 18-345)

	assistenziale	Appendice 2 (pag. 351-445) Appendice 3 (446-550)
<b>3. POPOLAZIONE</b> <i>Descrivere la popolazione (es. pazienti, cittadini, etc.) a cui si applica la linea guida.</i>	Popolazione target, genere ed età	Metodologia (pag. 12) Singoli capitoli (pag. 18-345)
	Condizioni cliniche (se rilevanti)	Singoli capitoli (pag. 18-345)
	Severità/stadio della malattia (se rilevante)	Singoli capitoli (pag. 18-345)
	Comorbidità (se rilevanti)	Singoli capitoli (pag. 18-345)
	Popolazioni escluse (se rilevanti)	Singoli capitoli (pag. 18-345)
<b>Dimensione 2: COINVOLGIMENTO DEGLI STAKEHOLDERS</b>		
<b>Item e descrizione</b>	<b>Criteri di reporting</b>	<b>Pagina #</b>
<b>4. MEMBRI DEL GRUPPO</b> <i>Riportare tutti i soggetti coinvolti nel processo di sviluppo della linea guida: componenti del gruppo di lavoro, professionisti coinvolti nella ricerca, selezione e valutazione delle evidenze, soggetti coinvolti</i>	Nome e cognome	Pag 2-6
	Professione	Pag 2-6
	Specialità	Pag 2-6
	Istituzione di appartenenza	Pag 2-6
	Area geografica	Pag 2-6
	Ruolo nel gruppo che ha sviluppato la linea guida	Pag 2-6

<p><i>nella formulazione delle raccomandazioni</i></p>		
<p><b>5. PUNTI DI VISTA E PREFERENZE DELLA POPOLAZIONE TARGET</b></p> <p><i>Riportare come sono stati acquisiti punti di vista e preferenze della popolazione target e presi in considerazione i relativi outcome.</i></p>	<p>Descrizione delle strategie utilizzate per raccogliere punti di vista e preferenze di pazienti/cittadini (es partecipazione al gruppo che ha elaborato la linea guida, revisione della letteratura su valori e preferenze)</p>	<p>Pag. 15</p>
	<p>Metodi con cui sono state raccolte preferenze e punti di vista (es. evidenze scientifiche, survey, focus group).</p>	<p>Pag. 15</p>
	<p>Outcome/informazioni acquisite sui pazienti/cittadini</p>	<p>Pag. 15 Appendice 6 (pag. 593-594)</p>



	Modalità con cui tali informazioni sono state utilizzate nel processo di sviluppo della linea guida e/o nella formulazione delle raccomandazioni	Pag. 15 Appendice 6 (pag. 593-594)
<b>6. UTILIZZATORI TARGET</b>  <i>Riportare gli utilizzatori target della linea guida</i>	Utilizzatori target della linea guida (es. specialisti, medici di medicina generale, pazienti, manager, policy maker)	Obiettivi (pag. 9-10)
	Possibili modalità di utilizzo della linea guida (es. informare le decisioni cliniche, manageriali e di politica sanitaria, definire standard assistenziali, etc.)	Obiettivi (pag. 9-10)
<b>Dimensione 3: RIGORE METODOLOGICO</b>		
<b>Item e descrizione</b>	<b>Criteri di reporting</b>	<b>Pagina #</b>
<b>7. METODI DI RICERCA BIBLIOGRAFICA</b>	Banche dati utilizzate per la ricerca bibliografica (es.	Metodologia (pag 11-16)

<p><i>Riportare la strategia utilizzata per ricercare le evidenze scientifiche.</i></p>	MEDLINE, EMBASE, PsychINFO, CINAHL)	
	Range temporale	Metodologia (pag 11-16)
	Termini utilizzati per la ricerca bibliografica (es. testo libero, termini MeSH, <i>subheadings</i> , etc.)	Metodologia (pag 11-16)
	Report di tutte le strategie di ricerca utilizzate, possibilmente in appendice	Metodologia (pag 11-16) Appendice 1 (pag. 346-350)
<p><b>8. CRITERI DI SELEZIONE DELLE EVIDENZE</b></p> <p><i>Riportare i criteri (di inclusione/esclusione) utilizzati per selezionare le evidenze scientifiche. Fornire il rationale, se opportuno.</i></p>	Caratteristiche della popolazione target (pazienti, cittadini, etc.)	Metodologia (pag 11-16) Appendice 2 (pag. 351-445) Appendice 3 (446-550)
	Disegno di studio	Metodologia (pag 11-16) Appendice 2 (pag. 351-445) Appendice 3 (446-550)
	Interventi (o esposizioni)	Metodologia (pag 11-16) Appendice 2 (pag. 351-445) Appendice 3 (446-550)
	Confronti (se rilevante)	Metodologia (pag 11-16) Appendice 2 (pag. 351-445) Appendice 3 (446-550)

	Outcome	Metodologia (pag 11-16) Appendice 2 (pag. 351-445) Appendice 3 (446-550)
	Lingua di pubblicazione (se rilevante)	Metodologia (pag 11-16) Appendice 2 (pag. 351-445) Appendice 3 (446-550)
	Contesto assistenziale (se rilevante)	Metodologia (pag 11-16) Appendice 2 (pag. 351-445) Appendice 3 (446-550)
<b>9. PUNTI DI FORZA E LIMITI DELLE EVIDENZE</b>  <i>Descrivere punti di forza e limiti delle evidenze scientifiche. Prendere in considerazione sia i singoli studi, sia le evidenze complessive da tutti gli studi. Esistono strumenti che possono facilitare il reporting di questo concetto.</i>	Disegno degli studi inclusi	Metodologia (pag 11-16) Appendice 2 (pag. 351-445) Appendice 3 (446-550)
	Limiti metodologici degli studi: campionamento, cecità, occultamento della lista di assegnazione, metodi di analisi dei dati	Metodologia (pag 11-16) Appendice 2 (pag. 351-445) Appendice 3 (446-550)
	Rilevanza degli outcome primari e secondari	Metodologia (pag 11-16) Appendice 2 (pag. 351-445) Appendice 3 (446-550)
	Consistenza dei risultati tra i diversi studi	Metodologia (pag 11-16) Appendice 2 (pag. 351-445) Appendice 3 (446-550)

	Direzione dei risultati tra i diversi studi	Metodologia (pag 11-16) Appendice 2 (pag. 351-445) Appendice 3 (446-550))
	Entità dei benefici rispetto ai rischi	Metodologia (pag 11-16) Appendice 2 (pag. 351-445) Appendice 3 (446-550))
	Applicabilità al contesto assistenziale reale	Metodologia (pag 11-16) Appendice 2 (pag. 351-445) Appendice 3 (446-550)
<b>10. FORMULAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI</b>  <i>Descrivere i metodi utilizzati per formulare le raccomandazioni e le modalità con cui si è giunti alle decisioni finali. Specificare sia le aree di disaccordo, sia i metodi utilizzati per raggiungere il consenso.</i>	Processo utilizzato per sviluppare le raccomandazioni (es. step del metodo Delphi modificato, procedure di voto prese in considerazione, etc.)	Metodologia (pag 11-16) Appendice 2 (pag. 351-445) Appendice 3 (446-550)
	Outcome del processo utilizzato per sviluppare le raccomandazioni (es. grado di consenso raggiunto utilizzando il metodo Delphi modificato, risultati delle procedure di voto, etc.)	Metodologia (pag 11-16) Appendice 2 (pag. 351-445) Appendice 3 (446-550)

	Modalità con cui il processo ha influenzato le raccomandazioni (es. influenza dei risultati del metodo Delphi sulle raccomandazioni finali, allineamento tra votazioni finali e raccomandazioni, etc.)	Metodologia (pag 11-16) Appendice 2 (pag. 351-445) Appendice 3 (446-550)
<b>11. BENEFICI E RISCHI</b> <i>Riportare benefici, effetti avversi e rischi considerati nella formulazione delle raccomandazioni.</i>	Analisi dei benefici, con relativi dati a supporto	Singoli capitoli (pag. 18-345) Appendice 2 (pag. 351-445) Appendice 3 (446-550)
	Analisi dei rischi/effetti avversi/danni, con relativi dati a supporto	Singoli capitoli (pag. 18-345) Appendice 2 (pag. 351-445) Appendice 3 (446-550)
	Bilancio ( <i>trade off</i> ) tra benefici e rischi/effetti avversi/danni	Singoli capitoli (pag. 18-345) Appendice 2 (pag. 351-445) Appendice 3 (446-550)
	Raccomandazioni che riflettono tutte le considerazioni effettuate sui benefici e sui rischi/effetti avversi/danni	Singoli capitoli (pag. 18-345) Appendice 2 (pag. 351-445) Appendice 3 (446-550)
<b>12. LEGAME</b>	Metodologia con cui il	Metodologia (pag 11-16)

<p><b>ESPLICITO</b>                    <b>TRA</b></p> <p><b>EVIDENZE</b>                    <b>E</b></p> <p><b>RACCOMANDAZIONI</b></p> <p><i>Descrivere il legame esplicito tra evidenze scientifiche e raccomandazioni.</i></p>	<p>gruppo che ha elaborato la linea guida ha collegato e utilizzato le evidenze per formulare le raccomandazioni</p>	<p>Singoli capitoli (pag. 18-345)</p> <p>Appendice 2 (pag. 351-445)</p> <p>Appendice 3 (446-550)</p>
	<p>Legame esplicito tra ciascuna raccomandazione e le principali evidenze che la supportano (descrizione testuale e/o lista di voci bibliografiche)</p>	<p>Metodologia (pag 11-16)</p> <p>Singoli capitoli (pag. 18-345)</p> <p>Appendice 2 (pag. 351-445)</p> <p>Appendice 3 (446-550)</p>
	<p>Legame esplicito tra le raccomandazioni e le tabelle delle evidenze nella sezione dei risultati della linea guida</p>	<p>Metodologia (pag 11-16)</p> <p>Singoli capitoli (pag. 18-345)</p> <p>Appendice 2 (pag. 351-445)</p> <p>Appendice 3 (446-550)</p>
<p><b>13. REVISIONE</b></p> <p><b>ESTERNA</b></p> <p><i>Riportare la metodologia utilizzata per la revisione esterna</i></p>	<p>Finalità della revisione esterna (es. migliorare la qualità della linea guida, raccogliere feedback sulla versione preliminare delle raccomandazioni, valutare applicabilità e</p>	<p>Metodologia (pag 15)</p>

	fattibilità, disseminare le evidenze, etc.)	
	Metodi utilizzati per la revisione esterna (es. sistema a score, domande aperte)	Metodologia (pag 15)
	Elenco dei revisori esterni (es. numero, tipologia, affiliazioni, etc.)	Pag. 2-6
	Risultati/informazioni ottenute dalla revisione esterna (es. sintesi dei risultati principali)	Metodologia (pag 15) Appendice 7 (pag. 595-597)
	Modalità con cui le informazioni raccolte sono state utilizzate per il processo di sviluppo della linea guida e/o per formulare le raccomandazioni (es. i risultati sono stati utilizzati, o meno, per formulare le raccomandazioni finali)	Metodologia (pag 15) Appendice 7 (pag. 595-597)
<b>14. PROCEDURA DI</b>	Dichiarazione esplicita	Metodologia (Pag 16)

<b>AGGIORNAMENTO</b>  <i>Descrivere la procedura di aggiornamento della linea guida.</i>	che la linea guida sarà aggiornata	
	Precisi intervalli di tempo o criteri espliciti per decidere quando aggiornare la linea guida	Metodologia (Pag 16)
	Descrizione di metodi e strumenti utilizzati per aggiornare la linea guida	Metodologia (Pag 16)
<b>Dimensione 4: CHIAREZZA ESPOSITIVA</b>		
<b>Item e descrizione</b>	<b>Criteri di reporting</b>	<b>Pagina #</b>
<b>15.</b>  <b>RACCOMANDAZIONI SPECIFICHE E NON AMBIGUE</b> <i>Descrivere le azioni appropriate nella specifica malattia/condizione e in gruppi di popolazione/pazienti ben definiti secondo le migliori evidenze disponibili.</i>	Raccomandazione	Singoli capitoli (pag. 18-345)  Appendice 2 (pag. 351-445)  Appendice 3 (446-550)  Appendice 5 (pag 564-592)
	Obiettivi della raccomandazione (es. migliorare la qualità della vita, ridurre gli effetti avversi, etc.)	Singoli capitoli (pag. 18-345)  Appendice 2 (pag. 351-445)  Appendice 3 (446-550)
	Identificazione della popolazione a cui applicare la	Singoli capitoli (pag. 18-345)  Appendice 2 (pag. 351-445)  Appendice 3 (446-550)



	raccomandazione (es. pazienti, cittadini, etc.)	
	Specifiche avvertenze o controindicazioni, se rilevanti (es. pazienti o condizioni a cui la raccomandazione non dovrebbe essere applicata o è controindicata)	Singoli capitoli (pag. 18-345) Appendice 2 (pag. 351-445) Appendice 3 (446-550)
	Dichiarare eventuali incertezze sulle migliori opzioni terapeutiche	Singoli capitoli (pag. 18-345) Appendice 2 (pag. 351-445) Appendice 3 (446-550)
<b>16. OPZIONI DI GESTIONE</b> <i>Descrivere le diverse opzioni per gestire la condizione clinica o la problematica sanitaria.</i>	Descrizione delle varie opzioni	Singoli capitoli (pag. 18-345) Appendice 2 (pag. 351-445) Appendice 3 (446-550)
	Popolazione o condizione clinica più appropriata per ciascuna opzione	Singoli capitoli (pag. 18-345) Appendice 2 (pag. 351-445) Appendice 3 (pag. 446-550)
<b>17. IDENTIFICAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI PRINCIPALI</b>	Raccomandazioni in un box riassuntivo, in grassetto, sottolineate o presentate come <i>flow chart</i> o algoritmi	Singoli capitoli (pag. 18-345) Appendice 2 (pag. 351-445) Appendice 3 (pag. 446-550) Appendice 5 (pag 564-592)

<p><i>Presentare le raccomandazioni più rilevanti in modo da renderle facilmente identificabili.</i></p>	<p>Raggruppare specifiche raccomandazioni in un'unica sezione</p>	<p>Singoli capitoli (pag. 18-345)  Appendice 2 (pag. 351-445)  Appendice 5 (pag 564-592)</p>
<p><b>Dimensione 5: APPLICABILITÀ</b></p>		
<p><b>Item e descrizione</b></p>	<p><b>Criteri di reporting</b></p>	<p><b>Pagina #</b></p>
<p><b>18. FATTORI FACILITANTI E OSTACOLI PER L'APPLICAZIONE</b>   <i>Descrivere fattori facilitanti e ostacoli per l'applicazione della linea guida.</i></p>	<p>Tipologie di fattori facilitanti e ostacoli considerati</p>	<p>Metodologia (pag 11-16)  Appendice 2 (pag. 351-445)  Appendice 3 (pag. 446-550)</p>
	<p>Metodi con cui sono state ricercate le informazioni relative a fattori facilitanti e ostacoli all'implementazione delle raccomandazioni (es. feedback dei principali <i>stakeholders</i>, sperimentazione pilota della linea guida prima di una estesa implementazione)</p>	<p>Metodologia (pag 11-16)</p>
	<p>Descrizione di fattori</p>	<p>Metodologia (pag 11-16)</p>

	<p>facilitanti e ostacoli emersi dall'indagine (es. i medici di medicina generale hanno le competenze per erogare le prestazioni raccomandate; non sono disponibili sufficienti tecnologie per garantire la mammografia a tutte le donne eleggibili)</p>	<p>Appendice 2 (pag. 351-445)</p>
	<p>Modalità con cui le informazioni relative a fattori facilitanti e ostacoli hanno influenzato il processo di elaborazione della linea guida e/o la formulazione delle raccomandazioni</p>	<p>Metodologia (pag 11-16) Appendice 2 (pag. 351-445)</p>
<p><b>19. SUGGERIMENTI E STRUMENTI PER L'IMPLEMENTAZIONE</b> <i>Fornire suggerimenti e/o strumenti per facilitare l'applicazione delle raccomandazioni.</i></p>	<p>Materiali aggiuntivi per facilitare l'implementazione della linea guida. Ad esempio: o Sommario dei documenti della linea</p>	<p>Metodologia (pag 11-16) Appendice 2 (pag. 351-445) Appendice 5 (pag 564-592)</p>

	<p>guida</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Link a checklist e algoritmi</li> <li>o Link a manuali <i>how-to</i></li> <li>o Soluzioni collegate all'analisi degli ostacoli (vedi item 18)</li> <li>o Strumenti per potenziare i fattori facilitanti (vedi item 18)</li> <li>o Risultati di eventuali sperimentazioni pilota della linea guida</li> </ul>	
<p><b>20. IMPLICAZIONI SULLE RISORSE</b></p> <p><i>Descrivere il potenziale impatto economico dell'applicazione delle raccomandazioni.</i></p>	<p>Tipologia d'informazioni economiche considerate (es. valutazioni economiche, costi per l'acquisto di farmaci, etc.)</p>	<p>Non previsto focus per valutazioni economiche</p> <p>Considerazioni indirette:</p> <p>Singoli capitoli (pag. 18-345)</p> <p>Appendice 2 (pag. 351-445)</p>
	<p>Metodi con cui sono state ricercate le informazioni economiche (es.</p>	<p>Non previsto focus per valutazioni economiche</p> <p>Considerazioni indirette:</p> <p>Singoli capitoli (pag. 18-343)</p> <p>Appendice 2 (pag. 351-445)</p>

	presenza di un economista sanitario nel gruppo di elaborazione della linea guida, utilizzo di health technology assessment reports, etc.)	
	Descrizione dei dati economici a seguito di indagini specifiche (es. costi di acquisizione di farmaci per un ciclo di cure)	Non previsto focus per valutazioni economiche Considerazioni indirette: Singoli capitoli (pag. 18-343) Appendice 2 (pag. 351-445)
	Descrizione di come tali informazioni sono state utilizzate per il processo di sviluppo della linea guida e/o per la formulazione delle raccomandazioni	Non previsto focus per valutazioni economiche Considerazioni indirette: Singoli capitoli (pag. 18-343) Appendice 2 (pag. 351-445)
<b>21. INDICATORI PER IL MONITORAGGIO</b> <i>Fornire gli indicatori per monitorare (audit) l'applicazione delle raccomandazioni della linea guida.</i>	Indicatori per valutare l'implementazione della linea guida o l'aderenza alle raccomandazioni	Metodologia (pag. 16)
	Indicatori per valutare l'impatto delle raccomandazioni	Metodologia (pag. 16)

	cliniche	
	Indicazioni su frequenza e intervalli di monitoraggio degli indicatori	Metodologia (pag. 16)
	Definizioni operative sulle modalità di misurazione degli indicatori	Metodologia (pag. 16)
<b>Dimensione 6: INDIPENDENZA EDITORIALE</b>		
<b>Item e descrizione</b>	<b>Criteri di reporting</b>	<b>Pagina #</b>
<b>22. ENTE FINANZIATORE</b> <i>Riportare l'influenza dell'ente finanziatore sui contenuti della linea guida.</i>	Nome dell'ente finanziatore, oppure dichiarazione esplicita di nessun finanziamento	Metodologia (pag. 11)
	Dichiarazione esplicita che il contenuto della linea guida non è stato influenzato da chi ne ha finanziato la produzione	Metodologia (pag. 11)
<b>23. CONFLITTI DI INTERESSE</b> <i>Dichiarare esplicitamente che tutti i componenti del gruppo che ha elaborato la</i>	Tipologie di conflitti di interessi considerate	Metodologia (pag. 11)
	Metodi con cui sono stati ricercati i potenziali conflitti di	Metodologia (pag.11) Le dichiarazioni dei conflitti d'interesse sono consultabili al seguente <a href="https://drive.google.com/drive/folders/1M9mc6CV_f2CB4kC1qlajTGxpjchT8Kx9">link:</a> <a href="https://drive.google.com/drive/folders/1M9mc6CV_f2CB4kC1qlajTGxpjchT8Kx9">https://drive.google.com/drive/folders/1M9mc6CV_f2CB4kC1qlajTGxpjchT8Kx9</a>

<i>linea guida hanno dichiarato eventuali conflitti di interesse.</i>	interesse	
	Descrizione dei conflitti di interesse	Metodologia (pag. 11)  Vedi <a href="#">link</a> sopra
	Descrizione delle modalità con cui i conflitti di interesse hanno influenzato il processo di sviluppo della linea guida e la formulazione delle raccomandazioni	Metodologia (pag. 11)

## APPENDICE 5: LINEA GUIDA POCKET - RACCOMANDAZIONI E SINTESI

### **Trombolisi intravenosa**

#### **Raccomandazione 1 Forte a Favore**

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

È inoltre raccomandato che il trattamento sia effettuato il più precocemente possibile.

#### **Raccomandazione 2 Forte Contro**

In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, la trombolisi con r-tPA e.v. a dosi diverse da quella standard di 0,9 mg/kg, non è raccomandata.

#### **Raccomandazione 3 Forte a Favore**

In pazienti adulti con ictus ischemico acuto candidabili a trombolisi con r-TPA e.v., per ridurre in maniera rilevante l'intervallo di tempo fra esordio dei sintomi e trattamento è raccomandata l'applicazione delle seguenti dieci strategie di intervento:

1) pre-notifica dell'ospedale ricevente quando l'ictus è riconosciuto sul territorio da parte del Servizio Medico di Emergenza; 2) protocolli che rendano rapidi il triage in Pronto Soccorso (entro 10 minuti) e la notifica dell'ictus (entro 15 minuti); 3) sistema di attivazione per singola chiamata dello stroke team e del protocollo per gli studi di imaging cerebrale; 4) kit di strumenti di supporto per la decisione clinica (linee guida, algoritmi specifici dell'ospedale, NIHSS score, ecc); 5) acquisizione e interpretazione rapida degli studi di imaging cerebrale (TC entro 25 minuti dall'arrivo in Pronto Soccorso e completa interpretazione dell'esame radiologico entro 45 minuti dall'arrivo); 6) test di laboratorio (conta piastrinica quando indicato, INR/PT e PTT nei pazienti portatori di coagulopatie o in terapia anticoagulante) disponibili il più rapidamente possibile e non oltre 45 minuti dopo l'arrivo in Pronto Soccorso; 7) preparazione dell'agente trombolitico (dose di bolo e pompa di infusione) non appena un paziente viene riconosciuto come possibile candidato alla trombolisi (anche prima dello studio di imaging cerebrale); 8) accesso rapido alla trombolisi ev (l'agente trombolitico dovrebbe essere prontamente disponibile in Pronto Soccorso, o nella sala TC o in unità neurovascolare); 9) approccio



interdisciplinare basato su percorsi standardizzati per l'ictus e protocolli efficaci nell'aumentare il numero di pazienti eleggibili al trattamento e nel ridurre il DNT (incontri frequenti per rivedere i processi intra-ospedalieri, la qualità dell'assistenza, i parametri di sicurezza del paziente e gli esiti clinici, nonché formulare raccomandazioni finalizzate al miglioramento); 10) sistema di monitoraggio dei dati e feedback tempestivo (misurazione e monitoraggio del DNT, dei tassi di trattamento in pazienti eleggibili e delle prestazioni su altre misure di qualità, identificazione delle aree di miglioramento e adozione di misure appropriate).

### **Sintesi 1**

La letteratura disponibile evidenzia che la partecipazione alla raccolta dei dati di pazienti adulti con ictus ischemico acuto che ricevono il trattamento con r-TPA e.v. nel registro internazionale SITS-ISTR è parte del processo di miglioramento continuo della qualità dell'assistenza ed è obbligatoria in base a quanto riportato nella determina AIFA del novembre 2007 (Determinazione n. 1/AE, GU Serie Generale n.278 del 29-11-2007).

### **Raccomandazione 4 Forte a Favore**

In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, la trombolisi con r-TPA e.v. è raccomandata in presenza di deficit lieve (NIHSS  $\leq$  5) o in rapido miglioramento ma ancora rilevabile al momento di iniziare il trattamento.

### **Sintesi 2**

Il trial PRISMS non ha evidenziato un miglior esito clinico di pazienti adulti con ictus ischemico acuto lieve (NIHSS  $\leq$  5) e deficit non disabilitante trattati con r-TPA e.v. rispetto a quelli trattati con aspirina entro 3 ore dall'esordio dei sintomi. Il trial è stato interrotto prematuramente, dopo l'arruolamento di solo un terzo dei pazienti previsti ed i risultati non sono quindi generalizzabili e non portano a formulare una raccomandazione contraria alla trombolisi e.v. in pazienti con deficit lieve.

### **Raccomandazione 5a Forte a Favore**

In pazienti adulti con ictus ischemico acuto al risveglio o ad esordio non noto, la trombolisi con r-TPA e.v. è raccomandata qualora la RM DW sia positiva e la FLAIR negativa e il trattamento sia possibile entro 4.5 ore dal riconoscimento dei sintomi o dal risveglio o qualora la RM DWI/PWI o la TCP evidenzino tessuto ischemico in penombra salvabile e il trattamento sia possibile fra le 4.5 e le 9 ore dal teorico esordio dei sintomi.

### Sintesi 3

Nel trial **Wake-Up Stroke** la lesione in DW era  $< 1/3$  del territorio dell'arteria cerebrale media.

Nel trial **THAWS** la lesione in DW corrispondeva ad un punteggio ASPECT  $\geq 5$ .

Nei trial ECASS IV, EXTEND ed EPITHET il tessuto ischemico in penombra salvabile è stato definito con le seguenti modalità:

- **ECASS IV:** utilizzo di RM DW e PW; volume core ischemico  $\leq 1/3$  del territorio di ACM o  $\leq 100$  ml; rapporto volumetrico tessuto ipoperfuso/core ischemico  $> 1.2$ ; volume di ipoperfusione alla PW  $\geq 20$  ml; lettura visuale

- **EXTEND:** utilizzo di RM DW e PW o di TCP; volume core ischemico  $< 70$  ml; rapporto volumetrico tessuto ipoperfuso/core ischemico  $> 1.2$ ; differenza assoluta di volume fra tessuto ipoperfuso e core ischemico  $> 10$  ml; lettura con software automatizzato

- **EPITHET:** utilizzo di RM DW e PW; rapporto volumetrico PW/DW  $> 1.2$ ; volume PWI-DWI  $\geq 10$  mL; lettura con software automatizzato effettuata centralmente su pazienti selezionati in base ai segni precoci di ischemia alla TC cerebrale

### Sintesi 4

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

### Raccomandazione 5b GPP

In pazienti adulti con ictus ischemico acuto ad esordio non noto o al risveglio e occlusione di grossa arteria in cui siano possibili logisticamente entrambi gli approcci, il Gruppo di lavoro suggerisce il trattamento con r-tPA e.v. prima della trombectomia qualora la RM DW sia positiva e la FLAIR negativa e il trattamento sia possibile entro 4.5 ore dal riconoscimento dei sintomi o dal risveglio o qualora la RM DWI/PWI o la TCP evidenzino tessuto ischemico in penombra salvabile e il trattamento sia possibile fra le 4.5 e le 9 ore dal teorico esordio dei sintomi.

### Sintesi 5

La letteratura riporta serie di pazienti adulti con ictus ischemico acuto al risveglio trattati con efficacia e sicurezza con r-TPA e.v., essendo stati selezionati in base a presenza ed estensione dei segni precoci di infarto alla TC.

**Raccomandazione 6a Forte a Favore**

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

**Raccomandazione 6b GPP**

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

**Raccomandazione 7 GPP**

In pazienti adulti con ictus ischemico acuto esordito con crisi epilettica, Il Gruppo di lavoro suggerisce il trattamento con r-tPA e.v. entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi quando ci siano evidenze cliniche, eventualmente supportate con neuroimmagini, che il deficit neurologico residuo non sia un deficit post-critico ma sia attribuibile ad ischemia cerebrale.

**Raccomandazione 8 Debole a favore**

In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi e storia di pregresso ictus e diabete, la trombolisi con r-TPA e.v. è indicata.

**Raccomandazione 9 GPP**

In pazienti adulti con sospetto ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi e glicemia <50 mg/dl, il Gruppo di lavoro suggerisce il trattamento con r-tPA e.v. qualora il deficit neurologico focale permanga invariato anche dopo ripristino di una glicemia normale.

**Raccomandazione 10 GPP**

In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi e glicemia > 400 mg/dl, il Gruppo di lavoro suggerisce il trattamento con r-tPA e.v. qualora la glicemia, trattata con insulina rapida s.c. o in infusione e.v., scenda sotto i 200 mg/dl.

### **Sintesi 6**

La letteratura disponibile evidenzia che in pazienti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi trattati con trombolisi e.v., per ogni 10 mg/dl di glicemia in più e fino al valore di 200 mg/dl aumenta il rischio di mortalità intra-ospedaliera e di trasformazione emorragica sintomatica. Inoltre, con valori di glicemia >158 mg/dl si riduce significativamente il tasso di ricanalizzazione dopo trombolisi e.v.

### **Raccomandazione 11 Raccomandazione per la ricerca**

È raccomandata l'esecuzione di trial clinici che confrontino una riduzione della glicemia standard (al di sotto dei 400 mg/dl) con una riduzione più intensiva (al di sotto dei 200 mg/dl) in pazienti con ictus ischemico acuto sottoposti a trombolisi e.v.

### **Raccomandazione 12 GPP**

In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi e storia di pregresso ictus negli ultimi 3 mesi, il Gruppo di lavoro suggerisce il trattamento con r-TPA e.v., dopo aver valutato: estensione della lesione ed esito clinico/funzionale del primo ictus e intervallo temporale dal primo ictus (rischio di emorragia cerebrale sintomatica e di mortalità più elevato per lesioni più recenti di 14 giorni e beneficio potenzialmente ridotto per pregressi ictus con lesioni più estese e/o esiti clinico-funzionali più gravi); territori vascolari interessati dal primo e dal secondo ictus (rischio di emorragia cerebrale potenzialmente più elevato per medesimi territori interessati); gravità potenziale del nuovo evento (definibile anche con tecniche di neuroimmagini come RM DW/PW o TCP) in relazione all'età e all'aspettativa di vita del paziente.

### **Raccomandazione 13 Forte a favore**

In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, la trombolisi con r-TPA e.v. è raccomandata in presenza di ipertensione arteriosa grave trattata con riduzione standard una volta raggiunto

il range pressorio PAS <185 e/o PAD <110, che dovrà essere mantenuto anche nelle 24 ore successive alla terapia trombolitica.

#### **Sintesi 7**

Il trial ENCHANTED non ha dimostrato un miglior rapporto rischio / beneficio della riduzione più intensiva della PAS a 130-140 mmHg rispetto a riduzione standard a valori <180 mmHg nei pazienti sottoposti a trombolisi con r-TPA e.v. entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi.

#### **Sintesi 8**

Sulla base della letteratura per quanto riguarda l'estensione dell'ipodensità precoce visibile alla TC, non è possibile definire un limite superiore oltre il quale è legittimo escludere pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi dal trattamento con r-TPA e.v. Tuttavia, quando i segni precoci sono molto estesi (>1/3 del territorio dell'arteria cerebrale media o ASPECTS ≤7), il rapporto rischi/benefici del trattamento diviene meno favorevole.

#### **Raccomandazione 14 Debole a Favore**

In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi ed in terapia anticoagulante orale con farmaci aVK ed INR ≤ 1.7, la trombolisi con r-TPA e.v. è indicata.

#### **Sintesi 9**

Un recente studio pilota ha riportato dati di efficacia e sicurezza del trattamento con r-TPA e.v., in pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi in terapia con warfarin e INR >1.7, immediatamente dopo infusione di complesso protrombinico concentrato a 4 fattori e vitamina K.

#### **Raccomandazione 15 GPP**

In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, in terapia con anticoagulanti orali diretti, il Gruppo di lavoro suggerisce il trattamento con r-TPA e.v., qualora sia possibile definire rapidamente se l'attività anticoagulante è "subterapeutica" mediante la determinazione della concentrazione plasmatica del farmaco con i test specifici e standardizzati (Tempo di Trombina, Tempo di Ecarina o Hemoclot per dabigatran, anti-Xa per rivaroxaban, apixaban e edoxaban).

Nelle situazioni in cui non sia possibile valutare la concentrazione plasmatica di rivaroxaban, apixaban o edoxaban con i test specifici e standardizzati, il trattamento con r-TPA e.v. entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi potrebbe essere preso in considerazione quando l'intervallo temporale dall'ultima assunzione dell'anticoagulante diretto sia >24 ore e la funzionalità renale sia normale

#### **Raccomandazione 16 Debole a Favore**

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

#### **Sintesi 10**

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

#### **Raccomandazione 17 Forte a Favore**

In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, la trombolisi con r-TPA e.v. è raccomandata in presenza di concomitante terapia antiaggregante.

#### **Sintesi 11**

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

#### **Sintesi 12**

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

**Raccomandazione 18 GPP**

In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi e concomitante neoplasia cerebrale benigna ed extra-assiale, il Gruppo di lavoro suggerisce il trattamento con r-TPA e.v.

**Sintesi 13**

I dati di letteratura indicano che il trattamento con r-TPA e.v in pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi e concomitante tumore cerebrale maligno ed intra-assiale è fattibile, ma che vanno tenuti in considerazione fattori rilevanti, tra cui l'aspettativa di vita legata al tumore, il grado di autonomia prima dell'ictus, la prognosi in assenza del trattamento, il sostegno sociale e le preferenze dei pazienti e delle famiglie

**Sintesi 14**

Non sono disponibili dati sufficienti per valutare la sicurezza e l'efficacia del trattamento con r-TPA e.v. in pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi sottoposti ad intervento neurochirurgico cranico o midollare negli ultimi 3 mesi.

**Sintesi 15**

Non sono disponibili dati sufficienti per valutare la sicurezza e l'efficacia del trattamento con r-TPA e.v. in pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi e trauma cranico grave negli ultimi 3 mesi.

**Raccomandazione 19 GPP**

In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi e concomitante aneurisma intracranico non rotto noto o incidentale di piccole o medie dimensioni (diametro < 15 mm) il Gruppo di lavoro suggerisce il trattamento con r-TPA e.v..

**Sintesi 16**

La letteratura disponibile evidenzia che il trattamento con r-TPA e.v. in pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi e concomitante angioma cavernoso noto o incidentale non sembra aumentare il rischio di emorragia cerebrale sintomatica.

**Sintesi 17**

Non sono disponibili dati sufficienti per valutare la sicurezza e l'efficacia del trattamento con r-TPA e.v. in pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi e concomitante malformazione artero-venosa, fistola durale o telangiectasia capillare.

**Sintesi 18**

Piccole serie cliniche di pazienti adulti con storia di pregressa emorragia cerebrale e con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi trattato con r-TPA e.v., non riportano un incremento del rischio di emorragia cerebrale sintomatica o di peggior esito clinico rispetto a pazienti trombolisati e senza pregressa emorragia cerebrale.

**Raccomandazione 20 GPP**

In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi e storia di emorragia cerebrale da possibile o probabile angiopatia amiloide cerebrale, il Gruppo di lavoro suggerisce di escludere il trattamento con r-TPA e.v.

**Sintesi 19**

La letteratura mostra che la presenza e il carico di microsanguinamenti cerebrali (MSC) alla RM basale sono correlati con un aumentato rischio di emorragia cerebrale parenchimale dopo trattamento con r-TPA e.v. in pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi. Tuttavia, il riscontro di MSC è prevalente in pazienti con pregressa emorragia cerebrale in particolare se ricorrente, ma può essere variabilmente presente anche in altre condizioni (età >80 anni, deficit cognitivo lieve, malattia di Alzheimer, insufficienza renale cronica, pregresso trauma cranico) non necessariamente associate ad un più elevato rischio di emorragia cerebrale. Inoltre, la capacità di individuazione dei MSC dipende dal diverso potere di alcuni parametri di RM. Il riscontro di un elevato carico di MSC rappresenta comunque una condizione rara. Pertanto, la letteratura indica che la ricerca di MSC alla RM basale prima del trattamento con r-TPA e.v. non è ragionevole in pazienti senza storia di emorragia cerebrale, mentre è ragionevole in pazienti con pregressa emorragia cerebrale suggestiva di angiopatia amiloide cerebrale, per formulare l'eventuale diagnosi di



possibilità o probabilità di malattia, in relazione alla tendenza di questa a sviluppare spontaneamente emorragie cerebrali ricorrenti.

#### **Raccomandazione 21 GPP**

L'utilizzo delle tecniche di diagnostica neuroradiologica è giustificato e non procrastinabile nelle pazienti adulte in gravidanza con ictus ischemico acuto, in quanto l'ictus ischemico acuto è da considerare un caso di estrema necessità. Il Gruppo di lavoro suggerisce che TC e RM ed i relativi mezzi di contrasto, rispettivamente iodato e paramagnetico, possono essere utilizzati nelle diverse finestre terapeutiche per trombolisi endovenosa e trattamento endovascolare. Tuttavia, la RM va preferita alla TC in quanto tale tecnica si è rivelata sostanzialmente priva di rischi per il feto e non comporta l'erogazione di radiazioni ionizzanti.

#### **Raccomandazione 22 GPP**

In pazienti adulte in gravidanza o puerpere con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, il Gruppo di lavoro suggerisce il trattamento con r-TPA e.v. dopo un'appropriata valutazione multidisciplinare del profilo del rischio ginecologico e del potenziale beneficio neurologico.

#### **Sintesi 20**

I pochi dati della letteratura indicano che in pazienti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi e concomitanti mestruazioni, il trattamento con r-TPA e.v. è fattibile nonostante possa comportare un incremento del flusso mestruale, che raramente può richiedere una trasfusione, in particolare all'inizio della mestruazione o in pazienti con storia di dismenorrea.

#### **Sintesi 21**

I dati di letteratura indicano che il trattamento con r-TPA e.v. è fattibile in pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi sottoposti ad intervento chirurgico maggiore extra-cranico negli ultimi 3 mesi; tuttavia l'intervento chirurgico maggiore extra-cranico recente (entro gli ultimi 10-14 giorni) rappresenta una condizione di rischio di sanguinamento locale significativamente più elevato rispetto a quello non recente (oltre gli ultimi 10-14 giorni).

#### **Sintesi 22**

In base a serie limitate di casi, il trattamento con r-TPA e.v. sembra fattibile in pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi e trauma maggiore extra-cranico recente (<14 giorni secondo le linee guida AHA, <3 mesi secondo la licenza EMA).

#### **Sintesi 23**

I pochi dati di letteratura mostrano che il rischio potenziale di emopericardio in pazienti adulti con STEMI recente e ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi trattato con r-TPA e.v. è molto basso.

#### **Sintesi 24**

La letteratura disponibile indica che in pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi che presentano IMA concomitante, è fattibile il trattamento con r-TPA e.v., seguito da angioplastica e stenting coronarico per via percutanea se indicati, in quanto il pre-trattamento con r-TPA non diminuisce il beneficio dell'angioplastica coronarica percutanea e dello stenting.

#### **Sintesi 25**

Non sono disponibili dati sufficienti per valutare la sicurezza e l'efficacia del trattamento con r-TPA e.v. in pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi correlato alla cateterizzazione cardiaca.

#### **Raccomandazione 23 Debole a Favore**

In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi la trombolisi con r-TPA e.v. è indicata in presenza di dissecazione nota o sospetta dei vasi epiaortici.

#### **Sintesi 26**

Non sono disponibili dati sufficienti per valutare la sicurezza e l'efficacia del trattamento con r-TPA e.v. in pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi e dissecazione dei vasi intracranici.

#### **Raccomandazione 24 Forte Contro**

In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi la trombolisi con r-TPA e.v. non è raccomandata in presenza di concomitante dissecazione nota o sospetta dell'arco aortico.

#### **Sintesi 27**

I dati di letteratura mostrano che in pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi e disabilità pre-esistente (mRS >2) il trattamento con r-TPA e.v. non comporta un significativo aumento di rischio emorragico e di esito clinico sfavorevole rispetto a pazienti senza disabilità pre-esistente, ma fattori rilevanti come l'aspettativa di vita legata alla condizione, il grado di autonomia prima dell'ictus, la prognosi in assenza del trattamento, il sostegno sociale e le preferenze dei pazienti e delle famiglie, hanno un peso nella decisione terapeutica.

### **Sintesi 28**

I dati di letteratura mostrano che in pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi e demenza pre-esistente, il trattamento con r-TPA e.v. non comporta un incremento del rischio emorragico e di esito clinico sfavorevole rispetto a pazienti senza pre-esistente demenza, ma fattori rilevanti come l'aspettativa di vita legata alla condizione, il grado di autonomia prima dell'ictus, la prognosi in assenza del trattamento, il sostegno sociale e le preferenze dei pazienti e delle famiglie, hanno un peso nella decisione terapeutica

### **Sintesi 29**

I dati di letteratura mostrano che in pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi e neoplasia maligna extra-cranica, il trattamento con r-TPA e.v. comporta un incremento del rischio di mortalità in caso di tumori maligni solidi o metastatici attivi, mentre non è univoco se il rischio di emorragia intracranica sintomatica sia aumentato, ma fattori rilevanti, tra cui l'aspettativa di vita legata al tumore, il grado di autonomia prima dell'ictus, la prognosi in assenza del trattamento, il sostegno sociale e le preferenze dei pazienti e delle famiglie, hanno un peso nella decisione terapeutica

### **Sintesi 30**

I dati di letteratura sul trattamento con r-TPA e.v. in pazienti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi di età < 18 anni sono limitati. Secondo il RCP del farmaco, qualora si ritenga di dover sottoporre a trombolisi con r-TPA e.v. pazienti pediatriche, i criteri di eleggibilità ed i protocolli devono essere allineati a quelli per adulti in caso di età 16 -18 anni. In età pre-puberale le dosi per adulti possono essere insufficienti (sistema fibrinolitico immaturo, concentrazione di TPA endogeno più bassa, livelli di inibitore dell'attivatore del plasminogeno più alti, volume di distribuzione maggiore e clearance epatica più rapida)

**Raccomandazione 25 Forte Contro**

In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, la trombolisi con desmoteplase non è raccomandata.

**Sintesi 31**

I dati di letteratura mostrano che in pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi di gravità lieve moderata, il trattamento con tenecteplase e.v. non si è dimostrato superiore al trattamento con r-TPA e.v. in termini di efficacia e ha presentato un profilo di sicurezza simile. La dose di tenecteplase con il miglior profilo di sicurezza ed efficacia è risultata quella di 0,25 mg/Kg. Ulteriori evidenze sul profilo di sicurezza ed efficacia del tenecteplase potranno derivare dagli studi tuttora in corso (ATTEST-2, TASTE-2, TWIST, TEMPO-2).

**Raccomandazione 26 GPP**

In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, il Gruppo di lavoro suggerisce che è ragionevole iniziare il trattamento con r-TPA e.v. in attesa di disporre della conta piastrinica, qualora non vi siano motivi per sospettare alterazioni di tale parametro. Il trattamento con r-TPA e.v. dovrà essere sospeso qualora la conta piastrina risultasse inferiore a 100.000/mm<sup>3</sup>.

**Raccomandazione 27 GPP**

In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, il Gruppo di lavoro suggerisce che è ragionevole iniziare il trattamento con r-TPA e.v. in attesa di disporre dei parametri della coagulazione, qualora non vi siano motivi per sospettare alterazioni di tali parametri. Il trattamento con r-TPA e.v. dovrà essere sospeso qualora il valore di INR risulti maggiore di 1,7 o l'APTT eccessivamente elevato rispetto ai parametri di riferimento.

**Raccomandazione 28 GPP**

In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi sottoposti a trombolisi con r-TPA e.v., il Gruppo di lavoro suggerisce la somministrazione precoce (entro 24 ore dal termine della trombolisi) di farmaci antitrombotici (antiaggreganti o anticoagulanti) qualora siano presenti condizioni ad alto rischio di recidiva precoce (quali ad esempio, posizionamento di stent extra/intracranico, stenosi intracraniche, trombi cardiaci intracavitari ad alto rischio embolico).

### **Sintesi 32**

I dati di letteratura mostrano che in pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi con occlusione di arteria carotide interna extra-cranica, il trattamento con r-TPA e.v. consente di ottenere una ricanalizzazione completa in una bassa percentuale di pazienti; tuttavia, in circa un terzo dei casi si ottiene un esito clinico favorevole.

### **Sintesi 33**

I dati di letteratura mostrano che la coagulopatia precoce da trattamento con r-TPA in pazienti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi è dovuta al consumo di fibrinogeno circolante, è associata al rischio di emorragia intracranica sintomatica post-trombolisi e può essere identificata attraverso il dosaggio del fibrinogeno negli esami pre-trombolisi, così come in caso di emorragia cerebrale ed extracerebrale post-trombolisi.

### **Raccomandazione 29 Forte a favore**

In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, in caso sia documentata una emorragia intracerebrale sintomatica in corso di trattamento con r-TPA e.v., è raccomandata l'immediata interruzione della trombolisi.

### **Sintesi 34**

In caso di documentata sICH entro 24 ore dal trattamento con r-TPA e.v. in pazienti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, i pochi dati di letteratura indicano come possibili trattamenti:

- Piastrine (8-10U) in caso di piastrinopenia (<100.000/uL).
- Derivati protrombinici a 3 o 4 fattori 25-50 U/kg nei pazienti in DOAC e secondo valori di INR associati a vitamina K 10 mg ev in caso di terapia anticoagulante con farmaci anti-vitK

- Crioprecipitati 10U fino a raggiungere valori di fibrinogeno >150 mg/dl oppure fibrinogeno 2 gr ev eventualmente ripetibile negli altri casi.
- Plasma fresco congelato 12 mL/kg in assenza di crioprecipitati o fibrinogeno ev.

I farmaci con il profilo di sicurezza più incerto per il rischio trombotico sono:

- rFVIIa 20-160 µg/kg;
- acido tranexamico 1 gr ev (massimo 2 gr), che andrebbe limitato a SICH dopo trombolisi in cui sia documentato uno stato di iperfibrinolisi tramite tromboelastogramma.

È opportuna anche una valutazione neurochirurgica urgente.

### **Trattamento Endovascolare**

#### **Raccomandazione 30a Forte contro**

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

#### **Raccomandazione 30b**

Date le evidenze raccolte sull'argomento trombectomia diretta vs trattamento combinato in caso di centralizzazione primaria (modello mothership) presso centri in grado di fornire sia il trattamento trombolitico che il trattamento endovascolare, il gruppo di lavoro suggerisce a maggior ragione che il trattamento combinato, quando indicato, rimanga il trattamento standard anche in setting organizzativi diversi con centralizzazione secondaria (Drip&Ship).

#### **Sintesi 35**

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

### **Raccomandazione 31 Raccomandazione per la ricerca**

In particolari sottogruppi di pazienti in cui sono possibili clinicamente e logisticamente entrambi gli approcci, è raccomandato proseguire gli studi di confronto tra trombectomia primaria e associazione della trombectomia con la trombolisi e.v. (es. occlusioni tandem, occlusioni a T, occlusioni di basilare, imaging con ampio core, quadri ad elevato rischio emorragico, ecc)

### **Raccomandazione 32 Forte a favore**

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

### **Sintesi 36**

I pochi dati disponibili in letteratura sul trattamento endovascolare entro 6 ore dall'esordio dei sintomi, associato al “miglior trattamento medico” (MTM), che include la trombolisi e.v. quando indicata, in pazienti con occlusione di arteria cerebrale anteriore tratto A1, sono verosimilmente legati al fatto che il tratto A1, essendo un tratto prossimale, viene comunemente incluso nei trattamenti

### **Raccomandazione 33 Raccomandazione per la ricerca**

In pazienti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria di circolo anteriore entro 6 ore dall'esordio dei sintomi e ASPECTS <6 o core ischemico >70 ml, è raccomandata l'inclusione in RCT.

### **Raccomandazione 34 GPP**

In pazienti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria di circolo anteriore entro 6 ore dall'esordio dei sintomi e ASPECTS 3-5 o core ischemico >70 ml, qualora non sia possibile l'arruolamento in trial randomizzati, il Gruppo di lavoro suggerisce la possibilità di effettuare il trattamento endovascolare, ma la decisione dovrebbe prendere in considerazione l'età del paziente, lo stato funzionale pre-esistente e il tempo stimato per ottenere la riperfusione.

### **Sintesi 37**

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

### **Raccomandazione 35 Forte a favore**

In pazienti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria di circolo anteriore candidabili sia alla trombolisi e.v. che all'intervento endovascolare, è raccomandato attivare immediatamente la sala angiografica subito dopo la documentazione neuroradiologica dell'occlusione arteriosa. L'intervento endovascolare non deve ritardare l'inizio della trombolisi e.v. e la trombolisi e.v. non deve ritardare l'intervento endovascolare

### **Raccomandazione 36 Debole a favore**

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

### **Raccomandazione 37 GPP**

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



### **Sintesi 38**

Dati provenienti da studi di coorte mostrano un potenziale beneficio del trattamento endovascolare in presenza di occlusione di arteria basilare oltre le 6 ore dall'esordio dei sintomi e in assenza di ampio core ischemico a livello del tronco-encefalo e cervelletto, documentata con pc-ASPECTS (posterior-circulation Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score), RM encefalo (DWI-FLAIR o DWI-PWI) o TC perfusionale (CTP).

### **Sintesi 39**

Pazienti con ictus da occlusione di rami arteriosi distali possono trarre giovamento dal ricorso ad agenti trombolitici per via intra-arteriosa.

### **Raccomandazione 38 Forte a favore**

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

### **Sintesi 40**

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

DEFUSE-3: RM DW/PW o TCP

- 6-16 ore dall'ultima volta visti/sentiti in benessere

- età  $\leq 90$  anni

- NIHSS  $\geq 6$

- presenza di core infartuale  $< 70$  ml, area di penombra  $\geq 15$  ml, rapporto volumetrico fra area di ipoperfusione e area infartuale  $\geq 1.8$

DAWN: RM DW o TCP (solo core)

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

#### **Raccomandazione 39 Forte contro**

In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria, in caso di trattamento endovascolare non è raccomandato porre un limite superiore di gravità clinica secondo la scala NIHSS.

#### **Raccomandazione 40 Raccomandazione per Ricerca**

In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria del circolo anteriore e deficit lieve (NIHSS  $\leq 5$ ), è raccomandata l'inclusione in RCT sul trattamento endovascolare.

#### **Raccomandazione 41 GPP**

In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria del circolo anteriore e NIHSS  $\leq 5$ , in attesa dei risultati di RCT, il gruppo di lavoro suggerisce il trattamento endovascolare associato al miglior trattamento medico (MTM), che include la trombolisi e.v. quando indicata, in caso di:

- a. deficit disabilitante in grado di modificare la qualità di vita (afasia, emianopsia, deficit motorio);
- b. peggioramento dopo trombolisi non dovuto a trasformazione emorragica secondaria.

#### **Raccomandazione 42 Debole a favore**

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

#### **Sintesi 41**

In caso di steno/occlusione tandem del circolo anteriore, la letteratura indica che l'approccio tecnico e, di conseguenza, quello farmacologico, vanno decisi sul singolo paziente, avendo comunque come obiettivo primario la ricanalizzazione dei vasi intracranici nel più breve tempo possibile.

#### **Sintesi 42**

In pazienti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria ed intervento chirurgico maggiore extracranico recente (entro 30 giorni), i pochi dati di letteratura disponibili mostrano un vantaggio del trattamento endovascolare, dopo attenta valutazione clinica, del rischio procedurale ed emorragico.

#### **Sintesi 43**

In pazienti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria e trauma maggiore extracranico recente (<14 giorni secondo le linee guida AHA, < 3 mesi secondo la licenza EMA), i pochi dati di letteratura indicano la fattibilità del trattamento endovascolare, dopo attenta valutazione clinica del rischio procedurale ed emorragico.

#### **Raccomandazione 43 Debole a favore**

In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria in presenza di terapia anticoagulante orale con farmaci aVK e con INR >1.7, è indicato il trattamento endovascolare.

#### **Sintesi 44**

In pazienti adulti con ictus ischemico da occlusione di grossa arteria in terapia con farmaci anticoagulanti orali diretti, i pochi dati di letteratura disponibili indicano un vantaggio del trattamento endovascolare

#### **Sintesi 45**

In pazienti con ictus ischemico da occlusione di grossa arteria ed in terapia prima dell'ictus con eparine a basso peso molecolare con qualunque dose o con eparina sodica, i pochi dati di lettura suggeriscono di prendere in considerazione il trattamento endovascolare

#### **Sintesi 46**

L'uso di eparina sodica durante procedura di trombectomia meccanica sembra essere correlato con rischio maggiore di trasformazione emorragica sintomatica e di peggiore esito clinico.

**Sintesi 47**

Gli scarsi dati di letteratura non segnalano controindicazioni al trattamento endovascolare in pazienti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria e concomitante neoplasia maligna, ematoma subdurale, piastrinopenia, endocardite, gravidanza, parto e post-partum, pregressa emorragia cerebrale intraparenchimale, ma fattori rilevanti come il rapporto rischio/beneficio, le aspettative di vita legate alla patologia concomitante, la mRS prima dell'ictus, la prognosi in assenza del trattamento, il sostegno sociale e le preferenze dei pazienti e delle famiglie, hanno un peso nella decisione terapeutica.

**Sintesi 48**

Non sono al momento disponibili dati di letteratura relativi al trattamento endovascolare in pazienti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria e concomitante: emorragia subaracnoidea, insufficienza epatica, cirrosi, ipertensione portale (varici esofagee), epatite attiva, pancreatite acuta, pericardite acuta, retinopatia emorragica, patologie con rischio emorragico per comorbidità, recente massaggio cardiaco esterno traumatico (<10gg), parto, puntura di vaso sanguigno non comprimibile (es. vena succlavia o giugulare); malattia ulcerosa del tratto gastroenterico (<3 mesi). Si tratta di situazioni cliniche a rischio potenzialmente elevato di sanguinamento (intra o extra-cranico) in caso di trombolisi con rt-PA ev, ma probabilmente non in caso di trattamento endovascolare, il rapporto rischio/beneficio del quale, tuttavia, non è noto

**Raccomandazione 44 Forte a favore**

In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria sottoposti a trattamento endovascolare è raccomandato cercare di raggiungere il più rapidamente possibile un grado completo di ricanalizzazione (TICI 3), se ottenibile con ragionevole sicurezza

**Raccomandazione 45 Forte a favore**

In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria, è raccomandato il trattamento endovascolare con stentriever.

**Sintesi 49**

Non vi sono al momento evidenze che la tromboaspirazione da sola consenta di raggiungere un tasso di riperfusione superiore rispetto alla trombectomia con stentriever.

**Raccomandazione 46m GPP**

Il gruppo di lavoro suggerisce che la tromboaspirazione con tecnica ADAPT può essere utilizzata come tecnica di prima linea, seguita dall'utilizzo di stentriever in caso di mancata ricanalizzazione, alla luce dei risultati dello studio COMPASS.

**Sintesi 50**

Non vi sono al momento sufficienti evidenze relative alla tromboaspirazione su vasi distali

**Raccomandazione 47 GPP**

In caso di trombectomia meccanica con stentriever specie in assenza di catetere distale, il Gruppo di lavoro suggerisce che venga preferibilmente associato l'utilizzo di un catetere portante con pallone (proximal balloon guide catheter)

**Sintesi 51**

In caso di trattamento endovascolare per occlusione di grossa arteria di circolo anteriore non ci sono dati che controindicano il rilascio di stent intracranici come intervento rescue per ricanalizzazione instabile o incompleta, da effettuarsi solo in caso di fallimento delle manovre di trombectomia e/o tromboaspirazione, pur con la necessità di valutare il rischio di embolizzazione a distanza o quello correlato con la necessità di terapia anti-aggregante piastrinica.

**Raccomandazione 48 GPP**

In caso di trattamento endovascolare per occlusione di grossa arteria del circolo anteriore, il Gruppo di lavoro suggerisce l'utilizzo della sedazione cosciente ogni volta che questa sia possibile nel rispetto della sicurezza del paziente. Non sono disponibili dati che indichino quali farmaci o tecniche anestesiolgiche preferire.

**Sintesi 52**

In caso di trattamento endovascolare per occlusione di grossa arteria del circolo anteriore i dati della letteratura sottolineano l'importanza del controllo della pressione arteriosa, sia in anestesia generale che in sedazione

cosciente, nelle diverse fasi intra-operatorie e, in caso di anestesia generale, nella fase di intubazione, di risveglio e post-intervento.

#### **Raccomandazione 49 GPP**

Nella gestione dei pazienti in sala angiografica, il Gruppo di lavoro suggerisce che è necessaria l'assistenza anestesiológica, se possibile neuroanestesiológica e da equipe dedicata. La disponibilità dell'anestesista deve essere garantita con gli stessi tempi e le stesse modalità degli altri operatori coinvolti nel trattamento endovascolare dei pazienti con ictus acuto. Ogni centro dovrebbe sviluppare protocolli operativi locali al riguardo.

#### **Raccomandazione 50 GPP**

In caso di trattamento endovascolare per occlusione di grossa arteria del circolo posteriore, considerata la complessità del quadro clinico determinata dalla sede del danno ischemico, il gruppo di lavoro suggerisce come preferibile la gestione in anestesia generale.

#### **Raccomandazione 51 GPP**

In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria sottoposti a trattamento endovascolare, il Gruppo di lavoro suggerisce che la decisione sul tipo di anestesia sia presa rapidamente e che i ritardi legati all'induzione della anestesia generale debbano essere minimizzati.

#### **Raccomandazione 52 Forte contro**

In pazienti adulti con sospetto ictus acuto l'utilizzo di scale pre-ospedaliere non è raccomandato per identificare pazienti con ictus ischemico candidabili al trattamento endovascolare.

#### **Raccomandazione 53 Raccomandazione per la ricerca**

In pazienti adulti con sospetto ictus acuto potenziali candidati all'intervento endovascolare nel setting pre-ospedaliero, non vi è evidenza della superiorità del modello "mothership" rispetto al modello "drip&ship", per cui è raccomandato l'arruolamento dei pazienti in trial specifici.

#### **Sintesi 53**

In assenza di evidenze a favore del modello *mother-ship* o del modello *drip&ship*, la letteratura indica che il modello adottato dovrebbe dipendere dall'organizzazione locale e dalle caratteristiche del paziente.

Il modello *mother-ship* sarebbe da preferire quando il tempo di trasporto al centro di secondo livello dotato di interventistica endovascolare sia al di sotto dei 30-45 minuti, mentre il modello *drip-and-ship* sarebbe preferibile quando i tempi per raggiungere il centro ictus di secondo livello siano superiori ai 45 minuti, purché il tempo *door-to-needle* del centro ictus di primo livello non sia superiore ai 60 minuti.

#### **Sintesi 54**

Alcuni dati di letteratura indicherebbero un vantaggio del modello dell'interventista mobile rispetto al modello *drip-and-ship*. Le circostanze ideali per il modello dell'interventista mobile sono quelle in cui l'interventista è in grado di raggiungere il centro ictus di primo livello mentre il paziente sta effettuando il trattamento fibrinolitico sistemico.

Questo modello potrebbe costituire una alternativa preferibile al modello *drip-and-ship*, ma non sembra più vantaggioso del modello *mother ship*.

#### **Sintesi 55**

Sul modello della mobile stroke unit, cioè ambulanza attrezzata con TC e con connessione in telemedicina con un centro di riferimento di secondo livello, sono disponibili dati relativi alla trombolisi e.v. ma non ai trattamenti endovascolari. Tale modello sembra essere ideale nei luoghi dove i tempi di trasporto ad un centro ictus sono molto lunghi per distanza o congestione di traffico urbano.

#### **Raccomandazione 54 Forte contro**

In pazienti adulti con ictus acuto da occlusione di grossa arteria candidati al trattamento endovascolare non è raccomandato eseguire la procedura al di fuori di centri di 2° Livello, che debbono garantire una copertura 24/7.

#### **Sintesi 56**

I dati di letteratura e l'esperienza clinica indicano che la partecipazione alla raccolta dei dati di pazienti adulti con ictus ischemico acuto che ricevono il trattamento endovascolare nel registro internazionale SITS-ISTR e

nel registro endovascolare italiano (REI) è parte integrante del processo di miglioramento continuo della qualità dell'assistenza

#### **Raccomandazione 55 GPP**

Il Gruppo di lavoro suggerisce che i centri per i trattamenti endovascolari tendano a raggiungere le seguenti mediane procedurali:

- Door-to-CT <30 minuti
- CT-to-groin <30 minuti (per I centri di II livello con neurointerventistica in sede)
- Door-to-groin <60 minuti
- Groin-to-reperfusion <60 minuti
- Door-to-reperfusion <120 minuti

#### **Raccomandazione 56 GPP**

Il Gruppo di lavoro suggerisce che i centri di primo livello che eseguono la trombolisi e.v. per poi inviare al centro di secondo livello il paziente candidato al trattamento endovascolare, raggiungano un tempo door-in-door-out (DIDO) < 75 minuti

#### **Sintesi 57**

In un singolo studio il trattamento endovascolare con stentriever associato a trombolisi endovenosa è risultato costo-efficace rispetto alla sola trombolisi endovenosa nei pazienti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria nel contesto del servizio sanitario nazionale italiano.

#### **Sintesi 58**

Nello studio COMPASS la predefinita analisi di costo-efficacia ha mostrato come il gruppo “tromboaspirazione come prima scelta” ha avuto costi significativamente inferiori rispetto al gruppo “Stentriever come prima scelta”

#### **Raccomandazione 57 GPP**

In pazienti di età inferiore a 18 anni con ictus ischemico da occlusione di grossa arteria del circolo intracranico



(carotide interna, M1 e Basilare), il Gruppo di lavoro suggerisce che il trattamento endovascolare può essere ragionevole tenendo conto di una attenta valutazione dei possibili rischi e benefici.

## **Diagnostica**

### **Raccomandazione 58 Forte a favore**

La TC standard senza somministrazione endovenosa di mezzo di contrasto è raccomandata nei pazienti con ictus ischemico acuto candidati alla trombolisi endovenosa entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi per identificare i segni precoci di infarto.

### **Sintesi 59**

In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, il punteggio ASPECTS alla TC standard senza somministrazione endovenosa di mezzo di contrasto correla con esito clinico e rischio emorragico, sebbene non vi siano evidenze sufficienti per giustificare l'applicazione di soglie specifiche per l'avvio del paziente a trombolisi e.v

### **Raccomandazione 59 Forte a favore**

In pazienti adulti con ictus ischemico al risveglio, l'utilizzo del mismatch DWI-FLAIR è raccomandato per identificare quelli con esordio datato entro le 4.5 ore candidabili alla terapia con trombolisi endovenosa. Tale procedura deve però essere necessariamente accompagnata dall'acquisizione di immagini Angio-RM che verifichino l'eventuale presenza di occlusione di un grosso vaso arterioso cerebrale candidabile anche al trattamento endovascolare. In quest'ultimo caso, è necessario completare lo studio con immagini di RM perfusione (PWI) ed utilizzare il mismatch DWI/PWI come criterio di selezione al posto del mismatch DWI-FLAIR.

### **Raccomandazione 60 Forte a favore**

L'utilizzo di TC perfusionale (TCP) o di RM diffusione e perfusione (DWI e PWI) come criteri di selezione è raccomandato per i pazienti candidati alla terapia con trombolisi endovenosa fra 4.5 e 9 ore dall'esordio dei sintomi.

#### **Sintesi 60**

La letteratura suggerisce che l'impiego di software di analisi volumetrica basati sulle soglie per il calcolo automatico del volume del core infartuale, del volume della penombra ischemica e del rapporto fra ipoperfusione totale e core infartuale (mismatch ratio), è utile ma non indispensabile per una più corretta valutazione dello stato del tessuto ischemico in pazienti candidati alla terapia con trombolisi endovenosa fra le 4.5 e le 9 ore dall'esordio dei sintomi, e che i valori da utilizzare come criterio di inclusione per la trombolisi endovenosa sarebbero: volume di core infartuale < 70 ml, volume di penombra ischemica > 10 ml, mismatch ratio (rapporto ipoperfusione totale/core infartuale) > 1.2.

#### **Raccomandazione 61 Forte a Favore**

La TC standard senza somministrazione endovenosa di mezzo di contrasto è raccomandata nei pazienti con ictus ischemico acuto candidati al trattamento endovascolare entro 6 ore dall'esordio dei sintomi per identificare i segni precoci di infarto, utilizzando il punteggio ASPECTS  $\geq 6$  come criterio di inclusione.

#### **Raccomandazione 62 GPP**

Il gruppo di lavoro suggerisce l'utilizzo della MRA standard dei vasi extra ed intracranici nei pazienti con ictus ischemico acuto candidati al trattamento endovascolare per identificare la sede di occlusione in centri specializzati attrezzati che garantiscono un'esecuzione rapida di questo tipo di esame.

#### **Raccomandazione 63 Forte a favore**

In pazienti con ictus ischemico acuto candidati al trattamento endovascolare, è raccomandata l'acquisizione di CTA almeno a fase singola (sCTA), ma preferibilmente a fase multipla (mCTA), per lo studio dei vasi extra ed intracranici con lo scopo di identificare la sede di occlusione e l'estensione dei circoli collaterali (questi ultimi meglio valutabili con la mCTA)

#### **Sintesi 61**

Alcune evidenze di letteratura suggeriscono che la TC perfusione (TCP) o la RM diffusione e perfusione (DWI e PWI) come criteri di selezione per i pazienti candidati al trattamento endovascolare entro 6 ore dall'esordio dei sintomi siano tecniche promettenti anche se al momento non raccomandate

#### **Raccomandazione 64 Forte a favore**

L'utilizzo di TC perfusione (TCP) o di RM diffusione e perfusione (DWI e PWI) come criteri di selezione è raccomandato per i pazienti candidati al trattamento endovascolare fra 4.5 e 9 ore dall'esordio dei sintomi e potenzialmente candidabili anche alla terapia con trombolisi endovenosa.

#### **Raccomandazione 65 Forte a favore**

In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria candidati al trattamento endovascolare fra 6 e 24 ore dall'ultima volta in cui sono stati visti/sentiti in benessere, inclusi i pazienti con esordio della sintomatologia al risveglio, è raccomandato l'utilizzo di TC perfusione (TCP) o di RM diffusione e perfusione (DWI e PWI) come criteri di selezione

#### **Sintesi 62**

L'impiego di software di analisi volumetrica basati sulle soglie per il calcolo automatico del volume del core infartuale, del volume della penombra ischemica e del rapporto fra ipoperfusione totale e core infartuale (mismatch ratio) è indicato dalla letteratura come utile per una più corretta valutazione dello stato del tessuto ischemico, utilizzando come criteri di inclusione per il trattamento endovascolare: volume di core infartuale < 70 ml, volume di penombra ischemica > 15 ml, mismatch ratio (rapporto ipoperfusione totale/core infartuale) > 1.8.

#### **Sintesi 63**

I dati disponibili in letteratura mostrano che la somministrazione endovenosa di mezzo di contrasto iodato durante l'esecuzione in regime di urgenza di CTA e TCP nei pazienti con ictus ischemico acuto è ragionevolmente sicura e priva di elevato rischio di danno renale.

#### **Medicina di genere**

#### **Sintesi 64**

È stato riportato che gli uomini ricevono più spesso la terapia trombolitica ed endovascolare rispetto alle donne. Riguardo all'accesso all'ospedale, diversi studi hanno messo in evidenza che le donne tendono a chiamare meno i servizi di emergenza. Questo potrebbe essere legato all'età avanzata, allo stato funzionale e cognitivo e al fatto che le donne anziane più spesso vivono da sole.

#### **Raccomandazione 66 Raccomandazione per la ricerca**

È raccomandata l'esecuzione di studi atti ad esaminare quali sono gli ostacoli all'accesso al trattamento endovascolare e trombolitico nella donna.

## APPENDICE 6: SINTESI REVISIONE EFFETTUATA DAI RAPPRESENTANTI DI ALICE

### Fabrizio Pennacchi

Si tratta di un documento “estremamente” tecnico, scritto da medici specialisti, per medici specialisti. Non ho quindi valutazioni sul contenuto delle raccomandazioni, sulle sintesi o sui trial clinici/bibliografia, né propongo revisioni di testo.

Osservo invece, sotto il cappello dell’associazione di pazienti:

- Raccomandazione 3 (strategie per la riduzione dei tempi di intervento) – Una parte cruciale è svolta nella fase di pre-ospedalizzazione. La formazione delle squadre del 118, le campagne di informazione, come quelle rivolte alle famiglie negli studi dei medici di base e degli specialisti cardiologi, internisti, neurologi, ecc., possono contribuire in modo significativo.

*Al momento gli studi descritti nel documento sembrano concentrarsi sulla riduzione del Door-to-Needle time. Mi rendo conto che l’obiettivo del documento è proprio di intervenire in tale fase del percorso, ma mi domando se esistano strategie per influire sui tempi di pre-ospedalizzazione.*

- Sintesi 1 (la raccolta dati nel registro internazionale) – Se ho ben compreso tale raccolta include solitamente una telefonata di follow-up a 3/6 mesi per monitorare la (dis)abilità funzionale del paziente dopo la dimissione.

*Anche qui, sembrerebbe opportuno estendere lo scopo di queste verifiche per valutare l’impatto sulla qualità di vita (per il miglioramento continuo della qualità dell’assistenza). Esistono studi in tal senso?*

- Sintesi 13 e 30 (fattori da tenere in conto in caso di concomitante tumore cerebrale maligno), 9.28 (pazienti con disabilità preesistente), 9.20 (pazienti con demenza preesistente) – Mi sembra che questi fattori siano da tenere in considerazione in ogni caso, in particolare le preferenze del paziente/famiglia.

*Come mai se ne parla solo in caso di concomitante tumore cerebrale maligno o di gravi patologie preesistenti?*

- Sintesi 20 e 21 (concomitanza con gravidanza e mestruazioni) – E' importante dare una maggiore visibilità delle raccomandazioni differenziali per genere, che (a parte queste due notazioni) non compaiono nel documento.

## **Franco Groppali**

Carissimi, sono a tutti gli effetti un "laico". Infatti le mie conoscenze derivano dal fatto che, dopo essere stato colpito dall'ictus più di 25 anni fa, ho voluto studiarlo nei suoi aspetti generali, per conoscere le caratteristiche di questo terribile "nemico": vi chiedo quindi di considerare che le mie osservazioni sono quelle di un "profano".

Ho letto e riletto il documento sulla Trombolisi, cercando di districarmi in un testo che, come l'ha giustamente definito Fabrizio Pennacchi, è *“estremamente tecnico, scritto da medici specialisti, per medici specialisti.”*

L'unica osservazione che mi sento di avanzare riguarda la prima fase della terapia di rivascolarizzazione tramite trombolisi, e cioè l'importantissimo momento della decisione terapeutica, la valutazione cioè sull'opportunità o meno di procedere con il trattamento farmacologico della fibrinolisi: mi sarei aspettato una analisi approfondita sulla localizzazione dell'evento ischemico e la sua estensione. Invece ho trovato solo riferimenti al NIHSS che indicano sì la gravità dell'ictus in base ai danni che produce l'ictus, ma non riportano informazioni relative alla sua localizzazione ed estensione.

Non so se questa mia è un'osservazione pertinente; nel caso non lo fosse, vi presento le mie scuse.

Condivido infine le quattro considerazioni di Fabrizio Pennacchi, che ho appena sentito telefonicamente e che è d'accordo sull'invio delle nostre osservazioni.

## **APPENDICE 7: SINTESI REVISIONE EFFETTUATA DAI REVISORI ESTERNI**

### **Revisione esterna Commenti dei Revisori e risposte del Coordinatore a nome degli Autori**

**Revisore Bastianello (SIRM):** La società scientifica di radiologia medica ed interventistica italiana SIRM, preso atto della necessità di definire indicazioni scientifiche nel trattamento di patologie così importanti come l'ictus in fase acuta, concorda pienamente con le linee guida sul trattamento fibrinolitico intravenoso con fibrinolitici ed intra arterioso mediante procedure meccaniche di trombectomia nello Stroke acuto, come proposto dalla società scientifica Italian Stroke Association ISA.

**Risposta:** grazie per l'apprezzamento e per il supporto.

**Giuditta Giussani (SINSEC):** Caro Prof. Toni, confermo con piacere, in qualità di Presidente, l'endorsement di SINSEC, quale società da sempre interessata alla gestione delle patologie cerebrovascolari e ti ringrazio per la rinnovata collaborazione. Il mio parere sulle LG è assolutamente favorevole.

**Risposta:** grazie per l'apprezzamento e per il supporto.

**Dario Manfellotto (FADOI):** a nome della FADOI, Società Scientifica di Medicina Interna, che rappresento, ti porgo i complimenti per l'ottimo lavoro svolto. I documenti sono estremamente interessanti e molto ben strutturati e di grande utilità anche per noi internisti. Pertanto esprimo l'adesione della nostra Società al documento redatto.

**Risposta:** grazie per l'apprezzamento e per il supporto.

**Maurizio Melis (SNO):** queste le mie considerazioni

### **Sintesi 9.3**

Sulla base della letteratura, il trattamento con r-TPA e.v. può essere ragionevole in pazienti adulti con ictus ischemico acuto al risveglio selezionati in base al tempo dal risveglio (3 ore) e presenza ed estensione dei segni precoci di infarto alla TC.

### **Raccomandazione 9.7**

incongruenza tra la PICO e la raccomandazione

**Risposta:**

- Abbiamo riscritto la sintesi 9.3. che ora è sintesi 5
- Abbiamo riscritto la raccomandazione 9.7 (ora 7) per renderla congruente con la PICO

**Leonardo Pantoni (ISA-AII):** ho una perplessità sulla racc. 9.20 (GPP) che esclude dall'rTPA i pazienti con CAA possibile o probabile. Il punto ovviamente è quello della diagnosi di CAA. Se è in anamnesi, allora OK. Farla in fase acuta (senza RMN) appare arduo e di fatto non si fa. Questo lo sappiamo. Esiste poi il problema della accuratezza di questa diagnosi (si evince dalle sintesi) che io non ritengo così elevata, soprattutto per la possibile. Però il mio commento (derivante anche da lunga pratica clinica) è che molti pazienti possano essere esclusi dal trattamento per una diagnosi presunta. E' ovvio che questo non è scritto nella raccomandazione, ma credo che potrebbe esserne una ricaduta non voluta.

**Risposta:** Caro Leonardo, comprendo il tuo dubbio. Nella raccomandazione parliamo di “storia di emorragia cerebrale da probabile o possibile angiopatia amiloide cerebrale”. E' possibile, come scrivi, che qualche paziente venga escluso dal trattamento per diagnosi presunta, ma in questi casi è buona pratica eseguire una RM encefalo per diagnosticare con maggiore certezza la CAA. Ci è sembrato comunque opportuno privilegiare l'aspetto della sicurezza.

**Alessandro Pezzini (ISA-AII):**

Vorrei provocare qualche commento tuo e dei colleghi sulla indicazione FORTE A FAVORE della trombolisi sistemica in pz con "mild non disabling stroke" (coma da PRISMS), la quale è apparentemente in contrasto con quanto espresso dalle LG AHA "IV alteplase is not recommended". Così, su due piedi, mi viene da pensare che questa raccomandazione possa generare qualche condotta contrastante...da noi, per quanto possa valere e pur con tutte le limitazioni dello studio sul quale si fonda questa raccomandazione, si sta tendendo a non trattare più gli NIH 0-5 non-disabling



**Risposta:** Caro Alessandro, capisco la tua obiezione e grazie per aver sollevato il dubbio. Ma il fatto è che la scelta di non trattare si basa sul niente, perché purtroppo il PRISMS equivale a questo. Un trial che ha arruolato un terzo dei pazienti previsti, di cui molti con solo disturbo sensitivo e che era suscettibile di interpretazioni soggettive del concetto di "non disabling", non può essere preso come presupposto per non trattare. Circa le linee guida americane, è loro attitudine valorizzare al massimo i trial fatti da loro e ignorare quelli fatti altrove, come hanno sempre fatto con l'IST3. I 666 pazienti con NIHSS 0-4 riportati nella metanalisi di Emberson su Lancet 2014, sono più del doppio dei 313 pazienti del trial PRISM, e nella metanalisi l'OR è 1.48 (IC 1.08-2,06) a favore di alteplase, con solo 3 casi di emorragia intracranica fatale a 7 giorni. Ultimo ma non meno importante: cosa intendiamo per deficit non disabilitante? Per me un'afasia isolata, un'emianopsia, il deficit di una mano dominante in chi con le mani deve lavorare ecc. ecc., sono deficit disabilitanti. Tutto questo lo abbiamo scritto nel testo di accompagnamento che sarà messo sul sito insieme con la raccomandazione e con la sintesi relativa al PRISMS.

Quindi, riteniamo opportuno non modificare la raccomandazione.

#### **Paola Santalucia (ISA-AII)**

Ho letto i documenti (anche in riferimento alla precedente versione delle LG) e posso solo dire che è un lavoro veramente BEN FATTO! LG rigorose, puntuali, aggiornate, fruibili, utili, un vero riferimento per la pratica clinica e sicuramente un esempio e la dimostrazione di un modello di lavoro per il resto dei gruppi. Sicuramente non ho considerazioni "maggiori" e neanche "minori".

**Risposta:** grazie per l'apprezzamento e per il supporto.

**Gioacchino Tedeschi (SIN)**, La Società Italiana di Neurologia (SIN), concorda pienamente con le linee guida sulle terapie di rivascolarizzazione farmacologica e meccanica nell'ictus ischemico acuto. Non ci sono rilievi da parte mia.

## **APPENDICE 8: DICHIARAZIONI DEL PRODUTTORE**

Si dichiara che tutte le raccomandazioni cliniche per farmaci, servizi sanitari e modelli assistenziali o organizzativi, e dispositivi medici contenuti nella LG tengono in debito conto le leggi italiane vigenti, norme e regolamenti delle agenzie regolatorie italiane e del Ministero della Salute, inclusi i Livelli Essenziali di Assistenza e, laddove pertinenti, le norme e disposizioni di pubbliche istituzioni ed enti con finalità sanitarie (INAIL). Si dichiara, inoltre, l'impegno a non presentare né pubblicare la LG in tutto o in parte, con logo SNLG, prima del completamento del processo di valutazione, fatte salve le procedure previste di consultazione pubblica prestabilite per la specifica linea guida comunicate al CNEC (per le LG in fase di sviluppo) e descritte nella sezione metodologica (LG complete).