

TERAPIA DELL'ICTUS: È VERO CHE NON C'È UN MINUTO DA PERDERE? FACCIAMO IL PUNTO DOPO L'ECASS

A. Carolei, S. Sacco

Clinica Neurologica - Università degli Studi de L'Aquila.

L'ictus cerebrale rappresenta una delle patologie più importanti da un punto di vista socio-sanitario per l'elevato impatto nella popolazione generale in termini di incidenza, disabilità e mortalità^{1,2}. Fino a non molto tempo fa, per i pazienti con ictus acuto non erano disponibili strategie terapeutiche in grado di incidere sulla prognosi. La pubblicazione dello rt-PA Stroke Study del National Institute of Neurological Diseases and Stroke (NINDS), nel 1995 ha rappresentato un consistente progresso nel trattamento dei pazienti con ictus cerebrale ischemico, avendo dimostrato l'efficacia dell'attivatore tissutale del plasminogeno (rtPA) somministrato entro 3 ore dall'esordio dei sintomi³. Il rtPA, sulla base dei risultati di quello studio, è stato approvato e commercializzato dapprima negli Stati Uniti e successivamente in Europa per il trattamento dei pazienti con ictus cerebrale entro 3 ore dall'esordio dei sintomi. Il rtPA determina la lisi del trombo che, avendo occluso un'arteria intracranica, è responsabile dell'evento cerebrale ischemico. La ricanalizzazione del vaso e la tempestiva riperfusione permettono di ripristinare l'apporto di ossigeno e di glucosio alle cellule nervose cerebrali in penombra ischemica che, seppur in deficit funzionale, risultano ancora vitali, evitandone così la necrosi. Infatti, dopo la cessazione dell'apporto ematico dovuto a occlusione vasale o ipoperfusione protratta in una determinata area cerebrale, entro pochi minuti si ha la morte dei neuroni nel core dell'area infartuata. La zona attorno al core, in condizione di penombra ischemica, presenta cellule funzionalmente compromesse ma ancora vitali. Quest'area può trasformarsi in un infarto ischemico, qualora non sia prontamente ripersusa. Non esistono criteri temporali rigidi che permettano di stabilire con precisione i tempi di evoluzione del danno che causa la necrosi cellulare. Gli studi sperimentali hanno concordemente dimostrato che nella maggior parte dei casi, entro 3 ore dall'esordio dei sintomi, nei pazienti con ictus è presente tessuto cerebrale in penombra ischemica che può

essere ancora salvato. Con il passare delle ore la quota di tessuto in penombra ischemica tende progressivamente a ridursi. Tuttavia, dopo 3 ore ed in alcune circostanze anche dopo le 4.5 ore vi sono ancora pazienti con una quota di tessuto cerebrale che può essere salvato. Ed in effetti i dati derivanti dagli studi clinici confermano i dati sperimentali sull'evoluzione dell'ischemia cerebrale. La metanalisi⁴ degli studi sulla trombolisi endovenosa, che comprende oltre allo studio NINDS³ altri studi⁵⁻⁸ che hanno selezionato pazienti entro diverse finestre terapeutiche, ha mostrato la possibilità di benefici del trattamento fino a 4.5 ore dall'esordio dei sintomi. La stessa metanalisi ha evidenziato che i benefici significativi entro le 3 ore dall'insorgenza dei sintomi, si riducono a distanza crescente di tempo dall'inizio del trattamento: l'odds ratio (OR) è 2.8 per i pazienti trattati entro 90 minuti, 1.5 per i pazienti trattati tra 91 e 180 minuti e 1.4 per i pazienti trattati tra 181 e 270 minuti (Fig. 1).

Nel 2002, l'Agenzia europea per il farmaco (EMEA) ha autorizzato il trattamento con rtPA di pazienti con ictus ischemico acuto entro 3 ore dall'esordio dei sintomi, subordinandolo all'istituzione di un registro prospettico (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study, SITS-MOST) che includesse i dati relativi ai pazienti trattati ed alla parallela esecuzione di uno studio prospettico, randomizzato, contro placebo per valutare l'efficacia del rtPA entro 3-4.5 ore dall'esordio dei sintomi (European Cooperative Acute Stroke Study III, (ECASS III)^{9,10}.

Il registro SITS-MOST ha fornito dati di supporto allo studio NINDS relativamente all'efficacia della terapia trombolitica entro le 3 ore dall'insorgenza dei sintomi. Nel SITS-MOST la frequenza di un punteggio ≤ 2 alla scala di Rankin modificata (mRS) a 90 giorni è stata riscontrata nel 54.8% (intervallo

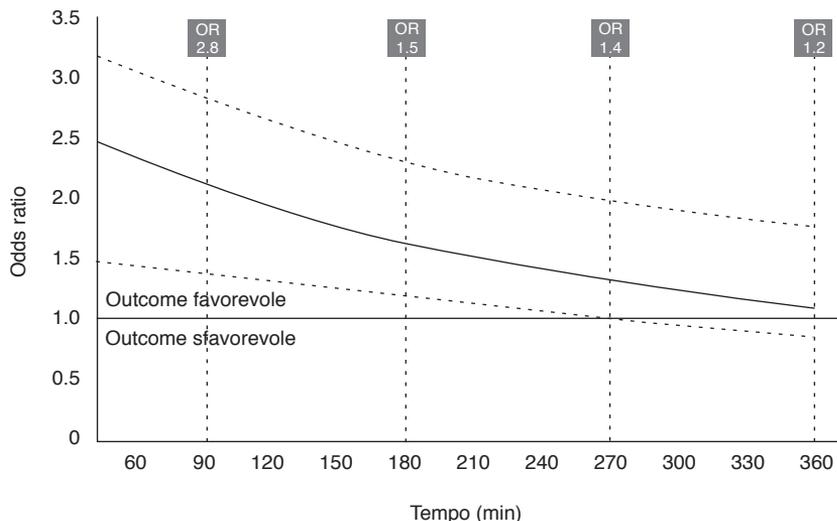


Fig. 1. Odds ratio per outcome favorevole a 3 mesi in rapporto al tempo intercorso tra esordio dei sintomi ed inizio del trattamento nei pazienti trattati con trombolisi rispetto ai controlli.

di confidenza [IC] al 95% 53.5-56.0%) dei pazienti trattati con rtPA, un dato questo, sovrapponibile a quello calcolato nella metanalisi degli studi sulla trombolisi¹⁰. Relativamente alla sicurezza del trattamento, la frequenza di emorragia cerebrale sintomatica a 24 ore dalla terapia con rtPA è risultata dell'1.7% (IC al 95% 1.4-2.0%) secondo la definizione impiegata nel SITS-MOST e del 7.3% (IC al 95% 6.7-7.9%) secondo la definizione utilizzata nello studio NINDS. Quest'ultima percentuale è risultata lievemente inferiore a quella dell'8.6% riportata nella metanalisi degli studi relativi alla trombolisi⁴.

Più recentemente sono stati pubblicati i risultati dello studio ECASS III, che ha valutato la possibilità di estendere la finestra terapeutica per la trombolisi fino a 4.5 ore dall'insorgenza dei sintomi⁹. L'ECASS III è uno studio randomizzato che ha valutato l'efficacia della terapia con rtPA rispetto al placebo in 821 pazienti con ictus acuto giunti all'osservazione medica entro 3-4.5 ore dall'esordio dei sintomi. I pazienti inclusi sono stati randomizzati al trattamento con rtPA (n=418), al dosaggio standard di 0.9 mg/kg (dose massima 90 mg, con il 10% somministrato in bolo ed il rimanente per infusione in 1 ora) o placebo (n=403). La mediana del tempo di somministrazione del trombolitico è risultata di 3 ore e 59 minuti. Il 10% dei pazienti è stato trattato entro 3-3.5 ore, il 50% entro 3.5-4 ore ed il 40% entro 4-4.5 ore. La disabilità a 90 giorni, dicotomizzata come outcome favorevole (mRS 0-1) o outcome sfavorevole (mRS 2-6) ha rappresentato l'end-point primario dello studio. Il 52.4% dei pazienti trattati con rtPA ha mostrato un outcome favorevole (OR 1.34; IC al 95% 1.02-1.76; P=0.04) (Tab. I) rispetto al 45.2% dei pazienti trattati con placebo. L'uso del rtPA ha determinato un miglioramento assoluto del 7% nella disabilità a 90 giorni. Non sono state invece registrate differenze significative nella mortalità tra i pazienti trattati con rtPA rispetto a quelli trattati con placebo (7.7% vs 8.4%; P=0.68), anche se l'incidenza di emorragia cerebrale e di emorragia cerebrale sintomatica è risultata significativamente più elevata nei pazienti trattati con rtPA rispetto a quelli trattati con placebo. L'emorragia cerebrale sintomatica (secondo la definizione dell'ECASS III) si è verificata nel 2.4% dei soggetti trattati con rtPA e nello 0.2% dei soggetti trattati con placebo (OR 9.85, IC al 95% 1.26-77.32, P=0.008). L'emorragia cerebrale sintomatica (secondo la definizione del NINDS) si è verificata nel 7.9% dei soggetti trattati con rtPA e nel 3.5% dei soggetti trattati con placebo (OR 2.38, IC

Tabella I - Odds ratio per l'end-point primario ed altri end-point prespecificati nello studio ECASS III (analisi *intention-to-treat*).

	Alteplase n (%)	Placebo n (%)	Odds ratio (95% IC)	P
End-point primario				
Punteggio 0-1 alla mRS	219 (52.4)	182 (45.2)	1.34 (1.02-1.76)	0.04
Emorragia cerebrale	113 (27.0)	71 (17.6)	1.73 (1.24-2.42)	0.001
Emorragia cereb. sintomatica				
Secondo la def. ECASS III	10 (2.4)	1 (0.2)	9.85 (1.26-77.32)	0.008
Secondo la def. NINDS	33 (7.9)	14 (3.5)	2.38 (1.25-4.52)	0.006
Emorragia fatale	3 (0.7)	0	-	-
Morte	32 (7.7)	34 (8.4)	0.90 (0.54-1.49)	0.68

al 95% 1.25-4.52, $P=0.006$). La maggior incidenza di emorragia cerebrale sintomatica nei pazienti trattati con trombolitico rispecchia quanto già osservato nei precedenti studi clinici con rtPA. I risultati concordano con quanto anticipato dalla metanalisi degli studi sulla trombolisi⁴, che non aveva riscontrato alcuna significativa correlazione tra il trattamento tardivo ed il rischio di emorragia intracranica sintomatica. Tuttavia, nonostante la randomizzazione, i pazienti trattati hanno presentato un ictus più lieve rispetto ai non trattati. Anche i risultati di un'analisi post-hoc dei dati dell'ECASS III supporta l'uso del rtPA nell'ictus acuto fino a 4.5 ore dall'esordio dei sintomi¹¹. In tutti gli ulteriori end-point è stato evidenziato un trend a favore della terapia con rtPA ed è stata confermata l'efficacia del trattamento indipendentemente dalla severità dell'ictus. Le ulteriori analisi dell'ECASS III hanno mostrato che l'incidenza di emorragia cerebrale sintomatica è indipendente dall'assunzione di antiaggreganti prima dell'evento ($P=0.962$) e dall'intervallo di tempo tra l'esordio dei sintomi e l'inizio del trattamento ($P=0.761$) mentre risulta dipendente dall'età dicotomizzata a 65 anni ($P=0.004$). I criteri di esclusione dell'ECASS III sono gli stessi decisi dall'Autorità regolatoria europea, ed includono tra gli altri l'età superiore agli 80 anni, la terapia in atto con anticoagulanti, il punteggio alla National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) maggiore di 25 e la presenza di ictus e diabete mellito in anamnesi. In queste categorie di pazienti la terapia trombolitica non è controindicata in modo assoluto, anche se non esistono al momento evidenze sufficienti per stabilirne l'efficacia e la sicurezza.

La sicurezza del trattamento con rtPA tra le 3 e le 4.5 ore è supportata anche dai dati del Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke International Stroke Thrombolysis Register (SITS-ISTR)¹². Inevitabilmente alcuni dei pazienti inclusi nel registro SITS-MOST sono stati trattati oltre le tre ore ed i loro dati costituiscono il registro SITS-ISTR. Sebbene questi dati non derivino da uno studio randomizzato ma da un registro, forniscono ulteriori rassicurazioni relativamente all'efficacia ed alla sicurezza della terapia trombolitica tra le 3 e le 4.5 ore. Nello studio sono confrontati i dati relativi agli 11.865 pazienti trattati con rtPA entro 3 ore con quelli relativi a 664 pazienti trattati tra 3 e 4.5 ore dall'esordio dei sintomi. La maggior parte dei pazienti trattati dopo 3 ore (72%) ha ricevuto il trattamento entro 3-5 ore. I risultati dello studio non mostrano alcuna differenza tra la coorte dei pazienti trattati entro 3 ore e la coorte di quelli trattati tra 3 e 4.5 ore in rapporto al verificarsi di emorragia intracranica sintomatica, mortalità o punteggio alla mRS a 90 giorni compreso tra 0 e 2.

I risultati dell'ECASS III, supportati dai dati del registro SITS-ISTR indicano che la finestra terapeutica per la trombolisi endovenosa può essere ampliata con sicurezza sino a 4.5 ore dopo l'esordio dei sintomi e consentono ad un maggior numero di pazienti con ictus cerebrale ischemico acuto di poter beneficiare degli effetti del trattamento. Va tuttavia rilevato che i dati dell'ECASS III non indicano che la finestra ideale per il trattamento è di 4.5 ore in quanto è noto che la possibilità di salvare tessuto ancora vitale in penombra ischemica con la terapia diminuisce progressivamente in funzione del tempo (Fig. 1). La giusta interpretazione del risultato dello studio conferma la criticità del tempo che intercorre tra l'esordio dell'evento ischemico e la somministrazione della terapia trombolitica e sottolinea che l'ECASS III dà la possibilità di trattare un maggior numero di pazienti ma non di ritardare l'inizio del

trattamento in rapporto alla maggiore disponibilità di tempo. È preferibile trattare i pazienti entro 3 ore piuttosto che entro 4.5 ore ed ancor meglio entro 90 minuti dall'esordio dei sintomi. Lo studio ECASS III, oltre a fornire dati in favore dell'ampliamento della finestra terapeutica, integra il numero dei pazienti trattati con rtPA avendo incluso più del doppio dei pazienti rispetto allo studio NINDS. Questi dati, insieme con quelli relativi ai pazienti inclusi nel registro SITS-MOST confermano che la trombolisi è una terapia efficace per l'ictus ischemico acuto.

Sulla base dei risultati dell'ECASS III e delle ulteriori evidenze, l'American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA) nel 2009 ha aggiornato le linee guida relative al trattamento dell'ictus acuto¹³, riportando che i pazienti eleggibili per la terapia con rtPA entro 3 ore dall'esordio dei sintomi dovrebbero essere trattati secondo quanto raccomandato nelle linee guida del 2007¹⁴. L'aggiornamento specifica che sebbene sia disponibile una finestra terapeutica più ampia per trattare i pazienti, i ritardi nella valutazione clinico strumentale e nell'inizio della terapia dovrebbero essere evitati, in quanto la probabilità di miglioramento è maggiore quando il trattamento inizia precocemente. Le linee guida AHA/ASA raccomandano che il rtPA sia somministrato ai pazienti eleggibili che possono essere trattati entro 3-4.5 ore dopo l'ictus (Raccomandazione di classe I, Livello di evidenza B). I criteri di eleggibilità in questa nuova finestra terapeutica sono gli stessi che si applicano ai soggetti trattati più precocemente ai quali vanno aggiunti, come criteri di esclusione, i pazienti di età superiore agli 80 anni, i pazienti che assumano anticoagulanti orali con $INR \leq 1.7$, i pazienti con punteggio alla NIHSS > 25 e/o i pazienti con ictus e diabete mellito in anamnesi. Le linee guida AHA/ASA specificano inoltre che l'efficacia della trombolisi endovenosa con rtPA entro 3-4.5 ore dopo l'ictus, nei pazienti che presentano i criteri di esclusione riportati, non è stata adeguatamente valutata (Raccomandazione di classe IIb, Livello di evidenza C) e che sono necessari ulteriori studi.

Anche la European Stroke Organization¹⁵ ha aggiornato le proprie raccomandazioni, consigliando l'impiego del rtPA per via endovenosa entro 4.5 ore dall'esordio di un ictus ischemico (Raccomandazione di Classe I, Livello A) anche se il trattamento tra le 3 e le 4.5 ore non è riportato nelle indicazioni.

Rimangono ancora da chiarire diversi aspetti relativi alle terapie che permettono una riperfusione nel paziente con ictus cerebrale acuto. L'International Stroke Trial 3, in cui sono inclusi pazienti entro 6 ore dall'esordio dei sintomi, potrà fornire dati relativi alla possibilità di estendere la finestra terapeutica oltre le 4.5 ore. Inoltre, gli studi con neuroimmagini che utilizzano sequenze che identificano i pazienti con un mismatch tra diffusione e perfusione stanno valutando la possibilità di identificare potenziali candidati a terapie di riperfusione anche oltre l'attuale finestra terapeutica. Sono in corso anche studi per valutare la fattibilità della terapia trombolitica nei pazienti al di sopra degli 80 anni di età ed in coloro che presentano un danno esteso alla tomografia computerizzata basale.

Le problematiche ancora da chiarire riguardano la reale efficacia della trombolisi intrarteriosa e della trombectomia meccanica, l'utilità della combinazione di trombolisi endovenosa e trombolisi intrarteriosa o trombectomia meccanica e i possibili farmaci trombolitici alternativi rispetto al rtPA. È comunque necessario ricordare che una percentuale ancora esigua di pazienti con

ictus cerebrale acuto (<2% in Italia) riceve ad oggi la terapia trombolitica. Questo può dipendere dalla breve finestra terapeutica che limita notevolmente il numero dei pazienti che raggiungono l'ospedale in tempo utile, dalla non costante disponibilità 24 ore su 24 di strutture e servizi dedicati alla gestione del paziente con ictus acuto e dalla disomogenea distribuzione sul territorio. L'insieme di questi aspetti rende ragione del fatto che molti pazienti con ictus ischemico acuto, pur arrivando in ospedale in tempo utile, non ricevono questa terapia. Per migliorare la gestione di questi pazienti è indispensabile, oltre a proseguire le ricerche, implementare sul territorio le strutture in grado di trattare adeguatamente questa patologia, favorendo la formazione di personale qualificato. Considerando che circa 2 milioni di neuroni vengono persi ogni minuto dopo l'esordio dell'ictus¹⁶, risulta vincente l'approccio terapeutico più precoce possibile.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Carolei A, Marini C, Di Napoli M, Di Gianfilippo G, Santalucia P, Baldassarre M, De Matteis G, di Orio F. High stroke incidence in the prospective community-based L'Aquila registry (1994–1998): first year's results. *Stroke* 1997; 28:2500-06
- 2) Sacco S, Di Gianfilippo G, Di Napoli M, Santalucia P, Euforbio M, Triggiani L, Cimini N, Ciancarelli I, De Santis F, Olivieri L, Pistoia F, Marini C, Carolei A. L'ictus in Italia: risultati a 5 anni de L'Aquila stroke registry (1994-1998) e confronto con studi comparabili di popolazione nazionali ed internazionali per una politica di gestione programmata della patologia. *Riv Neurobiol* 2006; 2:109-136
- 3) NINDS rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333:1581-87
- 4) 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 E, 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
- 5) 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. *JAMA* 1999; 282:2019-26
- 6) Clark WM, Albers GW, Madden KP, Hamilton S. The rt-PA (alteplase) 0- to 6-hour acute stroke trial, part A (A0267g): results of a double blind, placebo-controlled, multicenter study. *Stroke* 2000; 31:811-816
- 7) 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). *Lancet* 1998; 352:1245-51
- 8) Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, Boysen G, Bluhmki E, Höxter G, Mahagne MH, et al. for the ECASS Study Group. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995; 274:1017-25

- 9) 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: ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 359:1317-29
- 10) Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, Hennerici MG, Kaste M, Kuelkens S, Larrue V, Lees KR, Roine RO, Soenne L, Toni D, Vanhoooren 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
- 11) Bluhmki E, Chamorro A, Dávalos A, Machnig T, Sauce C, Wahlgren N, Wardlaw J, Hacke W. Stroke treatment with alteplase given 3.0-4.5h after onset of acute ischaemic stroke (ECASS III): additional outcomes and subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2009 Oct 20 [Epub ahead of print]
- 12) 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; 372:1303-09
- 13) del Zoppo GJ, Saver CJL, Jauch EC, Adams HP, on behalf of the American Heart Association Stroke Council. Expansion of the time window for treatment of acute ischemic stroke with intravenous tissue plasminogen activator. A science advisory from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2009; 40:2945-48
- 14) Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, Grubb RL, Higashida RT, Jauch EC, Kidwell C, Lyden PD, Morgenstern LB, Qureshi AI, Rosenwasser RH, Scott PA, Wijedicks EF. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups. *Stroke* 2007; 38:1655-1711
- 15) *The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee*. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack, Update Guidelines January 2009. *Cerebrovasc Dis* 2009; 27:619-620
- 16) Saver JL. Time is brain - quantified. *Stroke* 2006; 37:263-266