

RIVOLUZIONE NELLA TERAPIA DELL'ICTUS. LA TERAPIA RIPERFUSIVA FUNZIONA ANCHE SE TARDIVA

D. Toni, A. Risitano, L. Gentile

**Dipartimento di Neuroscienze Umane,
Università degli Studi “La Sapienza” di Roma.**

Abstract

Gli interventi di ricanalizzazione arteriosa a seguito di ictus ischemico acuto, sono ormai trattamenti consolidati entro 4.5 ore per la trombolisi sistemica e 6 ore per il trattamento endovascolare. Gli ictus ischemici con esordio dei sintomi non noto ammontano al 14-27% dei casi, di cui la maggior parte sono ictus al risveglio nei quali risulta impossibile determinare l'esatto esordio dei sintomi, con frequente esclusione da tali trattamenti. I risultati di tre recenti trial DAWN, DEFUSE 3 e WAKE-UP hanno determinato una rivoluzione nella selezione dei pazienti candidabili a terapia di rivascolarizzazione tardiva, con aumento dei tassi di indipendenza funzionale a 90 giorni (mRS 0-2). Le metodiche di neuroimmagine avanzata si sono dimostrate fondamentali nella definizione di finestra tissutale cerebrale. Una maggiore diffusione di tali metodiche e la standardizzazione dei parametri di acquisizione delle immagini consentirebbe un avanzamento nella gestione dell'ictus ischemico acuto in emergenza.

Gli interventi di ricanalizzazione arteriosa per via venosa e/o endovascolare sono ormai trattamenti consolidati nell'Ictus Ischemico Acuto (IIA). L'uso dell'attivatore tissutale del plasminogeno prodotto con tecnica ricombinante (rt-PA) è attualmente approvato nei pazienti con IIA ed esordio dei sintomi fino a 4.5 ore, sulla base dei dati ricavati dal Trial ECASS III ¹, e confermati dall'analisi dei dati di 664 pazienti con IIA del Safe Implementation of Treatment in Stroke (SITS) trattati tra le 3 e le 4.5 ore dopo l'esordio dei sintomi ².

Nel 2015 cinque trial randomizzati (MR CLEAN ³, ESCAPE ⁴, REVASCAT ⁵, EXTEND-IA ⁶, SWIFT PRIME ⁷) hanno validato in pazienti con IIA e occlusione di grosso vaso di circolo anteriore l'efficacia della terapia di ri-

perfusion endovascolare primaria (pazienti non eleggibili per la trombolisi e.v.) o associata a terapia trombolitica (alla quale avevano risposto in maniera insufficiente) fino a 12 ore dall'esordio dell'evento.

La metanalisi dei suddetti trial, effettuata dall'Highly Effective Reperfusion Evaluated in Multiple Endovascular Stroke Trials (HERMES) collaboration group, evidenziava il beneficio del trattamento endovascolare rispetto alla sola terapia medica, in termini di una maggiore percentuale di indipendenza funzionale a 90 giorni, espressa come punteggio (0-2) nella modified Rankin Scale (mRS). Tuttavia, tale beneficio era strettamente dipendente dal tempo di reperfusion, riducendosi, fino a non risultare significativa per tempi di intervento oltre le 7,3 ore dall'esordio dei sintomi⁸.

Tali indicazioni sono state recepite dalle correnti Linee Guida Italiane (ISO SPREAD)⁹.

Il tempo dall'esordio dei sintomi è dunque un elemento centrale nel management dell'IIA.

Gli ictus ischemici con esordio dei sintomi non noto, ammontano, secondo dati di letteratura, al 14-27% dei casi: si tratta soprattutto di ictus al risveglio (WAKE-UP STROKE) nei quali, sebbene si ipotizza un esordio nelle ore immediatamente antecedenti al risveglio¹⁰, di fatto risulta impossibile l'esatta determinazione temporale. Ciò comporta nella pratica clinica difficoltà nella decisione della migliore opzione terapeutica da attuare e spesso l'esclusione di tali pazienti dai trattamenti sopracitati.

Tuttavia, nell'ultimo anno, i risultati di tre trial, DAWN¹¹, DEFUSE 3¹² e WAKE-UP¹⁰, hanno gettato le basi per un'ulteriore rivoluzione nella selezione dei pazienti candidabili a terapia di rivascolarizzazione tardiva, dimostrando l'importanza di un nuovo e fondamentale criterio oltre al tempo nel trattamento dell'IIA, ovvero l'entità del danno cerebrale ischemico (tab. I).

In questi trial, la corretta selezione dei pazienti è stata resa possibile grazie a nuove metodiche di neuroimmagine avanzata che hanno consentito di indagare il timing della fisiopatologia dell'IIA, mediante il calcolo del volume del core ischemico (zona centrale di tessuto danneggiato in maniera irreversibile in cui il flusso ematico è pressoché abolito) e di penombra salvabile (zona periferica al core con insulto ischemico potenzialmente reversibile). In questo contesto si realizza una transizione dal concetto di "finestra terapeutica temporale" a quello di "finestra tissutale cerebrale", in parte correlata a parametri neuro-anatomo-fisiologici individuali che determinano una differente risposta all'insulto ischemico. I pazienti non dotati di buoni circoli collaterali, ad esempio, seppur sottoposti a trattamento di reperfusion entro le 6 ore, presentano una rapida evoluzione della penombra ischemica in necrosi (fast progressor), mentre pazienti trattati dopo le 6 ore, ma dotati di buoni circoli collaterali, sono in grado di preservare più a lungo la reversibilità della penombra ischemica (slow progressor)¹³.

Le metodiche di neuroimmagine utilizzate a tale scopo sono la Tomografia Computerizzata perfusionale (TCp), l'Angio-TC trifasica, la Risonanza Magnetica (RM) con sequenze Diffusion Weighted Imaging (DWI), Perfusion-Weighted Imaging (PWI), FLuid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR), talvolta coadiuvate dall'utilizzo di software automatici per il calcolo dei volumi (RAPID). Quale sia la metodica migliore per la corretta selezione di tali pazienti è ancora oggetto di dibattito.

Tabella 1.

DEFUSE 3	DAWN	WAKE UP
Eleggibili 6-16 h dall'ultima volta visti in buona salute	Eleggibili 6-24 h dall'ultima volta visti in buona salute	Eleggibili >4,5 h dall'ultima volta visti in buona salute
Occlusione di ACI intracranica o extracranica o ACM prossimale	Occlusione di ACI intracranica o ACM prossimale	NIHSS <25
Volume dell'ischemia <70 ml	Gruppo A: >80 anni; NIHSS ≥ 10 ; volume ischemia <21 ml. Gruppo B: <80 anni; NIHSS ≥ 10 ; volume ischemia <31 ml. Gruppo C: <80 anni; NIHSS ≥ 20 ; volume ischemia da 31 a <51 ml.	Non indicazione alla riperfusione endovascolare
Rapporto diffusione/perfusione ≥ 1.8		Mismatch DWI/FLAIR
Immagini TC o RM	Immagini TC o RM	RM
Software RAPID per l'analisi delle immagini	Software RAPID per l'analisi delle immagini Ricanalizzazione solo con TREVO device	

Legenda: ACI = Arteria Carotide Interna; ACM = Arteria Cerebrale Media; NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale; DWI = Diffusion Weighted Imaging; FLAIR = FLuid Attenuated Inversion Recovery.

Di fondamentale importanza è stata la definizione dei criteri per l'individuazione e il calcolo del volume del core ischemico, della penombra e dei loro reciproci rapporti.

Con studio combinato di RM con sequenze DWI e PWI, è possibile valutare l'eventuale presenza di mismatch diffusione/perfusione, ovvero di quella porzione di tessuto cerebrale che non presenta iperintensità in DWI, ma che presenta riduzione di flusso in PWI e che corrisponde grossolanamente alla zona di penombra ischemica. Tale metodica è stata utilizzata nel trial DEFUSE 3, che ha arruolato 182 pazienti con ictus ischemico e occlusione dell'Arteria Carotide Interna (ACI) o dell'Arteria Cerebrale Media (ACM) prossimale, tra 6 e 16 ore dall'ultima volta in cui il paziente era stato visto in buona salute. In tale trial, un rapporto diffusione/perfusione alle neuroimmagini ≥ 1.8 è stato considerato criterio di inclusione, associato ad un volume iniziale del core ischemico <70 ml. I pazienti sono stati randomizzati a trattamento di rivascolarizzazione endovascolare (92 pazienti) e gruppo controllo (90 pazienti). I pazienti sottoposti a trombectomia hanno presentato a 90 giorni indipendenza funzionale (mRS = 0-2) nel 45% dei casi contro il 17% del gruppo con-

trolo, con una minore mortalità (rispettivamente 14% contro 26%)¹².

Il trial DAWN si è invece avvalso di sequenze RM DWI o TCp per la misurazione del volume ischemico. Sono stati arruolati 206 pazienti con ictus ischemico e occlusione dell'Arteria Carotide Interna (ACI) intracranica o dell'Arteria Cerebrale Media (ACM) prossimale da 6 a 24 ore dall'ultima volta in cui il paziente era stato visto in buona salute, e con presenza di mismatch tra il deficit clinico (valutato in termini di National Institutes of Health Stroke Scale: NIHSS) e il volume dell'ischemia cerebrale, con identificazione di 3 gruppi di pazienti in relazione a età (maggiore o minore di 80 anni), punteggio NIHSS e volume del core ischemico. I pazienti sottoposti a trattamento endovascolare hanno mostrato un esito clinico favorevole con minor grado di disabilità a 90 giorni rispetto al gruppo di controllo (Utility-weighted-mRS 5.5 nei pazienti trattati e 3.4 nel gruppo controllo; mRS 0-2 49% nei pazienti trattati e 13% nel gruppo controllo)¹¹. In entrambi i trial, l'incidenza di trasformazione emorragica sintomatica è risultata sovrapponibile tra i due gruppi. Inoltre, entrambi i trial hanno utilizzato software automatici per il calcolo dei volumi (RAPID) (fig. 1).

Dalla letteratura emerge peraltro come l'utilizzo della TCp sia in grado di predire il possibile beneficio dal trattamento di riperfusione, valutando il mismatch tra il volume del core ischemico e quello della penombra. Nello specifico, i parametri che definiscono il core ischemico sono un aumento del Tempo di Transito Medio (MTT), associato ad una marcata riduzione del volume ematico cerebrale (CBV <2L/min) e del flusso ematico cerebrale relativo (rCBF) <30% rispetto al tessuto cerebrale sano. I parametri che definiscono la penombra ischemica sono invece un aumento di MMT, associato a un CBF ridotto e CBV normale o lievemente aumentato (≥ 2 L/min, per i meccanismi di autoregolazione nella fase iniziale dell'ischemia). È stato inoltre evidenziato che un "Time to maximum of the tissue residue function" (Tmax) > di 6 secondi è in grado di identificare in maniera più accurata la penombra salvabile.

Sebbene la maggior parte dei pazienti arruolati nei trial sia stata selezionata con TCp piuttosto che RM, è stata dimostrata corrispondenza tra il volume del core calcolato in RM DWI e in TCp in termini di riduzione del rCBF, e tra i valori di penombra ischemica calcolati tramite il Tmax > di 6 secondi

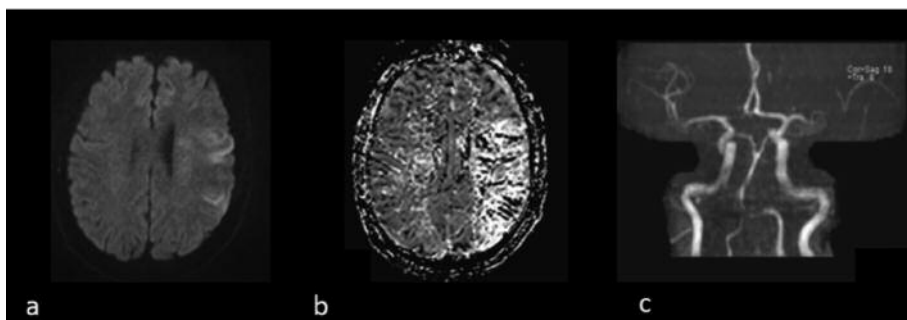


Fig. 1. Paziente con ischemia cerebrale emisferica sinistra. NIHSS 10. (a) DWI mostra lesione ischemica acuta in regione fronto-parietale sinistra. (b) PWI evidenzia una più ampia regione di ipoperfusione, indicativa di penombra ischemica. (c) Le sequenze TOF mostrano occlusione di ACM sinistra prossimale.

nelle sequenze di perfusione di TC e RM.

Il trial SWIFT-PRIME ha evidenziato, su una popolazione di pazienti trattati con terapia endovascolare, che a seguito di riperfusione completa (determinata con punteggio Thrombolysis in Cerebral Infarction -TICI- 2b-3 o riperfusione >90%) il volume iniziale del core ischemico, determinato come riduzione del rCBF <30%, correla con il volume ischemico a 27 ore, mentre nei pazienti con scarso tasso di riperfusione (punteggio TICI 0-1 o riperfusione <10%) il volume della penombra ischemica valutato in sequenza di perfusione T max >6 secondi correla con il volume del core ischemico a 27 ore, quest'ultimo dato però basato su un numero troppo ridotto di pazienti (solo 12 pazienti su 151 avevano ottenuto scarsa riperfusione dopo trattamento)¹⁴.

Si è visto, infatti, che per ogni 1% di volume di penombra ricanalizzata si ha un aumento del 7.4% della probabilità di raggiungere un mRS a 90 giorni di 0-1, il dato risulta più significativo quando i dati di esito clinico vengono corretti per il volume del core ischemico all'esordio.

Le Linee Guida 2018 sul trattamento dell'ictus ischemico acuto della American Heart Association (AHA) indicano l'esecuzione di trombectomia meccanica, con classe di raccomandazione I e livello di evidenza A, tra le 6 e le 16 ore dall'ultima volta in cui i pazienti sono stati visti in buona salute, selezionandoli con RM DWI/PWI secondo i criteri del trial DEFUSE 3, e con classe di raccomandazione IIa e livello di evidenza B-R, tra le 6 e le 24 ore dall'ultima volta in cui i pazienti sono stati visti in buona salute, selezionandoli con TCp o RM perfusionale, secondo i criteri del trial DAWN¹⁵.

Un approccio di neuroimaging diverso nella selezione dei pazienti candidabili a terapie di riperfusione endovenosa è invece l'utilizzo del cosiddetto mismatch DWI-FLAIR in cui la presenza di aree di alterata restrizione della diffusione nelle sequenze DWI, associata alla non visibilità o tenue iperintensità dell'area ischemica nelle sequenze FLAIR è indicativa di un esordio dei sintomi entro le 4.5 ore, finestra terapeutica approvata per la trombolisi sistemica. Questa metodica è stata utilizzata nel recente trial WAKE-UP, che ha valutato il trattamento trombolitico endovenoso con Alteplase in 503 pazienti con ictus ischemico ad insorgenza dei sintomi non nota, selezionati con studio di Risonanza Magnetica, dimostrando un esito clinico favorevole a 90 giorni (definito come un punteggio nella scala mRS di 0-1) nel 53.3% dei pazienti trattati rispetto al 41.8% del gruppo di controllo (OR 1.61)¹⁰. L'incidenza di trasformazione emorragica sintomatica (definita come un peggioramento clinico espresso da un incremento di almeno 4 punti nella scala NIHSS) nel gruppo trattato con rtPA è risultata sovrapponibile a quella dei pazienti trattati entro 4,5 ore dall'esordio dei sintomi (fig. 2)¹.

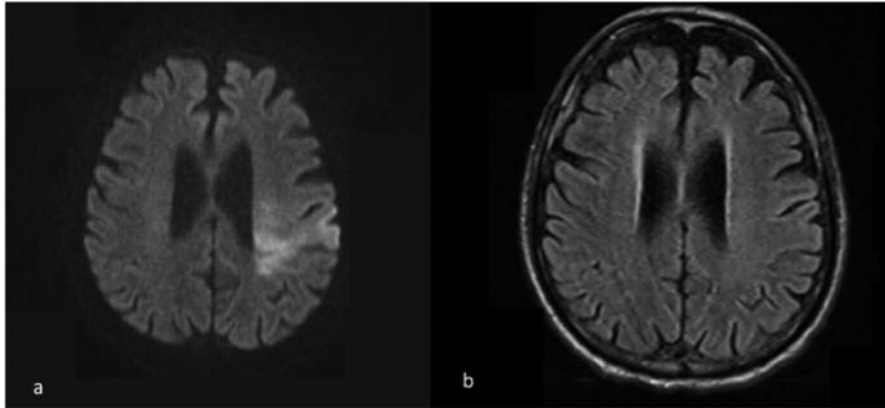


Fig. 2. Mismatch DWI/FLAIR: paziente con ischemia cerebrale sinistra (a) DWI evidenzia lesione ischemica acuta in regione fronto-parietale; (b) le sequenze FLAIR non mostrano iperintensità patologiche.

Conclusioni

Le nuove evidenze scientifiche derivate dai suddetti trial (tab. I) hanno gettato le basi per una rivoluzione terapeutica nel paziente con ictus ischemico acuto ad esordio dei sintomi non noto, con un incremento della percentuale di pazienti che possono beneficiare dei trattamenti di riperfusione tardiva e un aumento consensuale dei tassi di indipendenza funzionale a 90 giorni (mRS 0-2). Le Linee Guida AHA 2018 per il trattamento dell'IIA sono state implementate con raccomandazioni inerenti l'utilizzo di metodiche di neuroimmagine avanzata per la selezione dei pazienti eleggibili a riperfusione endovascolare ed esordio dei sintomi da 6 a 24 ore dall'ultima volta in cui il paziente era stato visto in buona salute. I dati ricavati dal recente trial WAKE UP non sono ancora stati recepiti dalle attuali Linee Guida, ma gettano le basi per un ampliamento della finestra terapeutica temporale anche per la trombolisi sistemica.

I limiti ad oggi sono molteplici e legati principalmente alla ridotta diffusione delle metodiche di neuroimmagine avanzata sul territorio, che rendono necessario il trasferimento del paziente dal Primary Stroke Center (PSC) al Comprehensive Stroke Center (CSC) con allungamento ulteriore dei tempi di ricanalizzazione. Altro limite è legato alla mancanza di standardizzazione dei parametri di acquisizione delle immagini e di software dedicati per la loro analisi riproducibile e affidabile. La risoluzione di questi limiti consentirebbe un avanzamento nella gestione del paziente nello scenario della rete dell'emergenza.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Hacke W, Kaste M, Bluhmki E et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008 Sep 25; 359(13):1317-29
- 2) 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 Oct 11; 372(9646):1303-9
- 3) *Berkhemer OA, Fransen PS, 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
 - 4) *Goyal M, Demchuk AM, Menon BK et al.* Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015 Mar 12; 372(11):1019-30
 - 5) *Jovin TG, Chamorro A, Cobo E et al.* Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015 Jun 11; 372(24):2296-306
 - 6) *Campbell BC Mitchell PJ, Kleinig TJ et al.* Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 2015 Mar 12; 372(11):1009-18
 - 7) *Saver JL, Goyal M, Bonafe A et al.* Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med* 2015 Jun 11; 372(24):2285-95
 - 8) *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 Sep 27; 316(12):1279-88
 - 9) SPREAD - Stroke Prevention and Educational Awareness Diffusion. *Ictus cerebrale: Linee Guida italiane di prevenzione e trattamento. Edizione VIII, Luglio 2016*
 - 10) *Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F et al.* MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. *N Engl J Med* 2018 Aug 16; 379(7):611-622
 - 11) *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 Jan 4; 378(1):11-21
 - 12) *Albers GW, Marks MP, Kemp S.* Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med* 2018 Feb 22; 378(8):708-71
 - 13) *Rocha M, Jovin TG.* Fast Versus Slow Progressors of Infarct Growth in Large Vessel Occlusion Stroke: Clinical and Research Implications. *Stroke* 2017 Sep; 48(9):2621-27
 - 14) *Albers GW, Goyal M, Jahan R et al.* Ischemic core and hypoperfusion volumes predict infarct size in SWIFT PRIME. *Ann Neurol* 2016 Jan; 79(1):76-89
 - 15) 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke