

Novità sull'argomento: Sessione Ictus



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

Dr Ettore Nicolini

UTN e Neurologia d'urgenza

Policlinico «Umberto I»

Università «La Sapienza» di Roma

Sin

SOCIETÀ ITALIANA DI NEUROLOGIA

“La richiesta di competenza neurologica nel prossimo futuro – Terza edizione”

Roma 1-2 marzo 2019.



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA



UMBERTO I
POLICLINICO DI ROMA

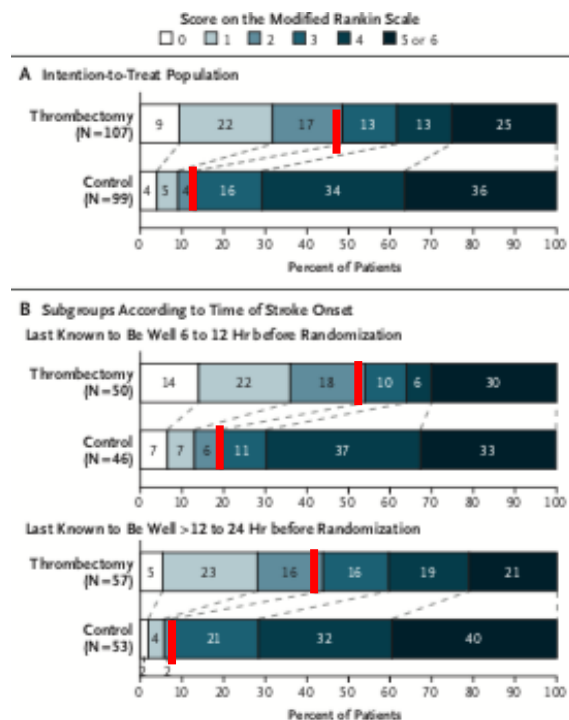


- 206 pazienti randomizzati tra le 6 e le 24 ore dall'ultima volta in cui erano stati visti in buona salute – 107 MT vs 99 controls .
- Mismatch clinico radiologico.
 - **Group A:** ≥ 80 anni, NIHSS ≥ 10 , volume dell'infarto < 21 ml;
 - **Group B:** < 80 anni, NIHSS ≥ 10 , volume dell'infarto < 31 ml;
 - **Group C:** < 80 anni, NIHSS ≥ 20 , volume dell'infarto > 31 ml e < 51 ml.
- MRI (diffusion) e CT perfusion. Utilizzo del RAPID software (iSchemaView).
- Thrombectomy plus standard medical care VS standard medical care alone.
- Device: Trevo Stent (Stryker Neurovascular)

Nogueira RG, Jadhav AP, et al; 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. doi:
10.1056/NEJMoa1706442

Primary Endpoint:

1. Utility-weighted modified Rankin scale at 90 days.
2. Functional independence (defined as a score of 0, 1, or 2 on the modified Rankin scale) at 90 days



Secondary end points

Early response — no. (%)	51 (48)	19 (19)
Recanalization at 24 hr — no. (%)††	82 (77)	39 (39)

Safety endpoints:

1. Stroke-related death at 90 days.
2. Neurologic deterioration (defined as an increase in the NIHSS score of ≥ 4 points within 5 days after stroke that was not attributed to intracranial hemorrhage or malignant cerebral edema)
3. Symptomatic intracranial hemorrhage within 24 hours after randomization

Outcome	Thrombectomy Group (N=107)	Control Group (N=99)	Absolute Difference (95% CI)	Risk Ratio (95% CI)
	no. (%)		percentage points	
Stroke-related death at 90 days	17 (16)	18 (18)	-2 (-13 to 8)	1 (1 to 2)
Death from any cause at 90 days	20 (19)	18 (18)	1 (-10 to 11)	1 (1 to 2)
Symptomatic intracranial hemorrhage at 24 hr†	6 (6)	3 (3)	3 (-3 to 8)	2 (1 to 7)
Neurologic deterioration at 24 hr†	15 (14)	26 (26)	-12 (-23 to -1)	1 (0 to 1)
Procedure-related complications	7 (7)	NA		
Distal embolization in a different territory	4 (4)	NA		
Intramural arterial dissection	2 (2)	NA		
Arterial perforation	0	NA		
Access-site complications leading to intervention	1 (1)	NA		

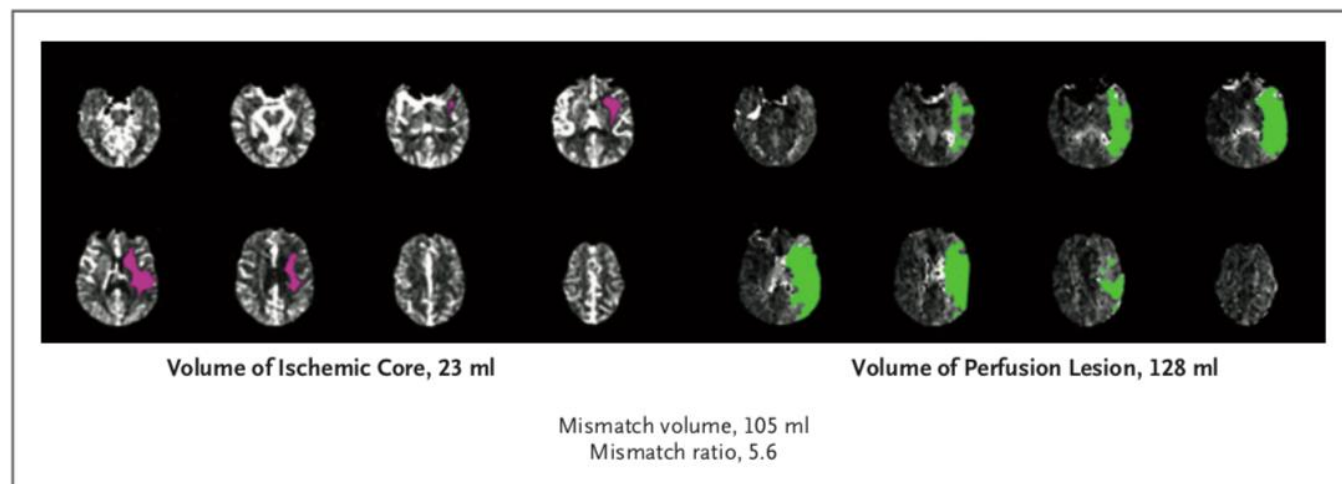
Subgroup	Adjusted Difference between Thrombectomy and Control (95% Credible Interval)	Posterior Probability
		Benefit Heterogeneity
Overall	2.0 (1.1 to 3.0)	>0.99
Mismatch criteria		0.47
Group A	2.3 (0.3 to 4.2)	0.99
Group B	1.8 (0.6 to 2.9)	>0.99
Group C	2.5 (-0.6 to 5.5)	0.95
Type of stroke onset		0.21
On awakening	2.3 (1.0 to 3.6)	>0.99
Witnessed stroke	3.0 (0.5 to 5.9)	0.99
Unwitnessed stroke	1.4 (-0.5 to 3.2)	0.93



defuse · 3

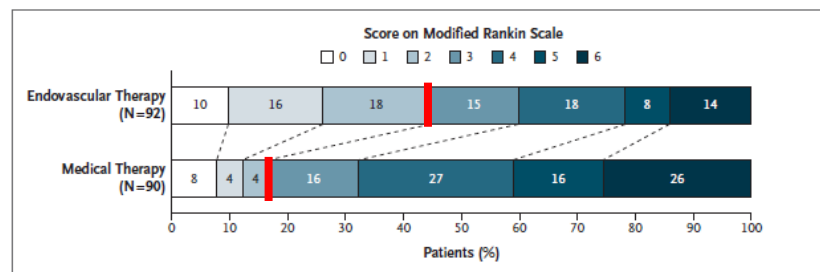
- 182 pazienti randomizzati tra le 6 e le 16 ore dall'ultima volta in cui erano stati visti in buona salute.
- **Ischemic core < 70 ml, mismatch* $\geq$ 1.8, penombra $\geq$ 15 ml**
- CT perfusion o MRI diffusion e perfusion. Utilizzo del RAPID software (iSchemaView).
- Occlusione cervicale o intracranica della ICA o della MCA prossimale
- Endovascular therapy plus medical therapy VS medical therapy alone.
- Tutti i device approvati per il trattamento endovascolare

* Penombra: $T_{max} > 6$ secondi. Ischemic core: $< 30\%$ of normal CBF



Primary endpoints:

- 1) Efficacy outcome : score on the modified Rankin scale
- 2) Functional independence (mRs 0 - 2) at day 90.



Subgroup	No. of Patients	Endovascular Therapy functional independence (%)	Medical Therapy functional independence (%)	Risk Ratio for Functional Independence at Day 90 (95% CI)	P Value for Interaction
Overall	182	45	17	2.67 (1.60–4.48)	
Time from stroke onset to randomization					0.21
<9 hr	50	40	28	1.43 (0.65–3.15)	
9–12 hr	72	50	17	3.00 (1.35–6.68)	
>12 hr	60	42	7	6.08 (1.64–69.93)	
Volume of ischemic core					0.47
<10.0 ml	92	42	20	2.04 (1.04–3.99)	
10.0–25.0 ml	44	55	13	4.40 (1.41–20.33)	
>25.0 ml	46	42	14	3.06 (1.01–13.53)	
Baseline NIHSS score					0.20
<13	55	69	46	1.49 (0.92–2.42)	
13–18	55	48	12	4.18 (1.36–29.67)	
>18	72	21	0	—	
Age					1.00
<70 yr	84	59	28	2.15 (1.23–3.76)	
≥70 yr	98	31	8	3.91 (1.36–15.46)	
ASPECTS					0.65
<8	57	32	7	4.66 (1.14–44.44)	
≥8	85	46	24	1.88 (0.99–3.60)	

Safety endpoints:

- 1) Death within 90 days
- 2) Symptomatic intra- cranial hemorrhage within 36 hours

Table 2. Clinical and Imaging Outcomes.

Outcome	Endovascular Therapy (N=92)*	Medical Therapy (N=90)	Odds Ratio or Risk Ratio (95% CI)†	P Value
Primary efficacy outcome: median score on modified Rankin scale at 90 days (IQR)‡	3 (1–4)	4 (3–6)	2.77 (1.63–4.70)§	<0.001
Secondary efficacy outcome: functional independence at 90 days — no. (%)¶	41 (45)	15 (17)	2.67 (1.60–4.48)	<0.001
Safety outcomes — no. (%)				
Death at 90 days	13 (14)	23 (26)	0.55 (0.30–1.02)	0.05
Symptomatic intracranial hemorrhage	6 (7)	4 (4)	1.47 (0.40–6.55)	0.75
Early neurologic deterioration	8 (9)	11 (12)	0.71 (0.30–1.69)	0.44
Parenchymal hematoma type 2	8 (9)	3 (3)	2.61 (0.73–14.69)	0.21
Imaging outcomes**				
Median infarct volume at 24 hr (IQR) — ml	35 (18–82)	41 (25–106)	—	0.19
Median infarct growth at 24 hr (IQR) — ml	23 (10–75)	33 (18–75)	—	0.08
Reperfusion >90% at 24 hr — no./total no. (%)	59/75 (79)	12/67 (18)	4.39 (2.60–7.43)	<0.001
Complete recanalization at 24 hr — no./total no. (%)	65/83 (78)	14/77 (18)	4.31 (2.65–7.01)	<0.001
TICI score of 2b or 3 — no./total no. (%)	69/91 (76)	—	—	

GUIDELINES



3.7. Mechanical Thrombectomy (Continued)	COR	LOE	New, Revised, or Unchanged
7. In selected patients with AIS within <u>6 to 16 hours</u> of last known normal who have LVO in the anterior circulation and meet other DAWN or DEFUSE 3 eligibility criteria, mechanical thrombectomy is recommended.	I	A	New recommendation.
8. In selected patients with AIS within <u>16 to 24 hours</u> of last known normal who have LVO in the anterior circulation and meet other DAWN eligibility criteria, mechanical thrombectomy is reasonable.	Ila	B-R	New recommendation.

Sintesi 9.18

Pazienti con ictus esordito oltre le 4.5 ore possono trarre giovamento dalla trombectomia meccanica primaria, in particolare se iniziata entro 5 ore dall'esordio dei sintomi.

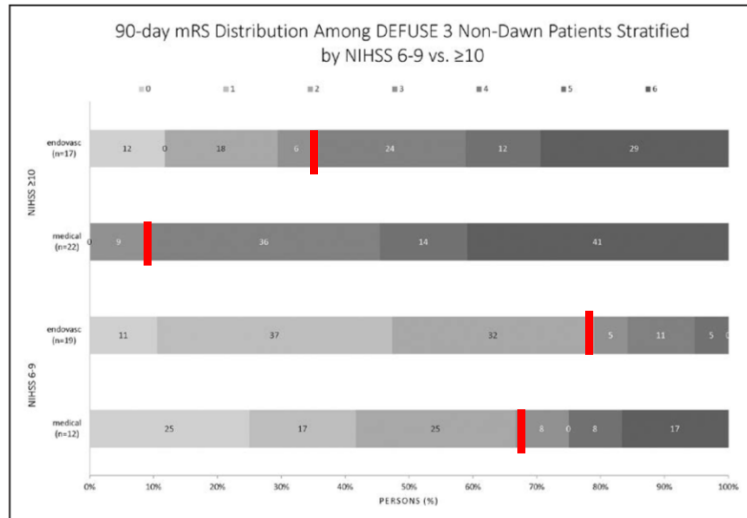
In caso di intervallo inizio sintomi-inizio trattamento endovascolare superiore alle 5 ore, la ricerca di mismatch alla RM DW-PW o alla pTC fornisce informazioni utili alla scelta terapeutica.



DEFUSE 3 non-DAWN

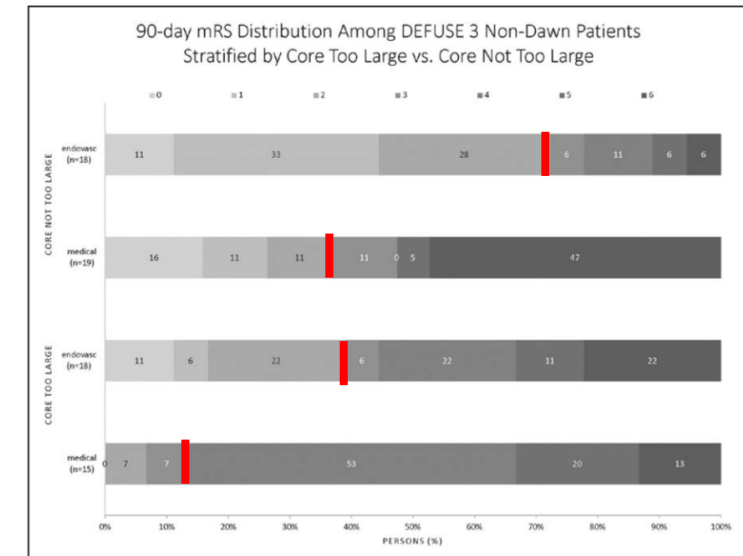
1) NIHSS Too Low – 6 to 9 (n. 31)

- mRS 0 to 2 at 90 days:
23 pts (74%) of NIHSS 6 to 9
VS
33 pts (22%) of NIHSS ≥ 10 ($P < 0.001$).
- Death at 90 days:
6% of NIHSS 6 to 9
VS
23% of NIHSS ≥ 10 ($P = 0.024$).

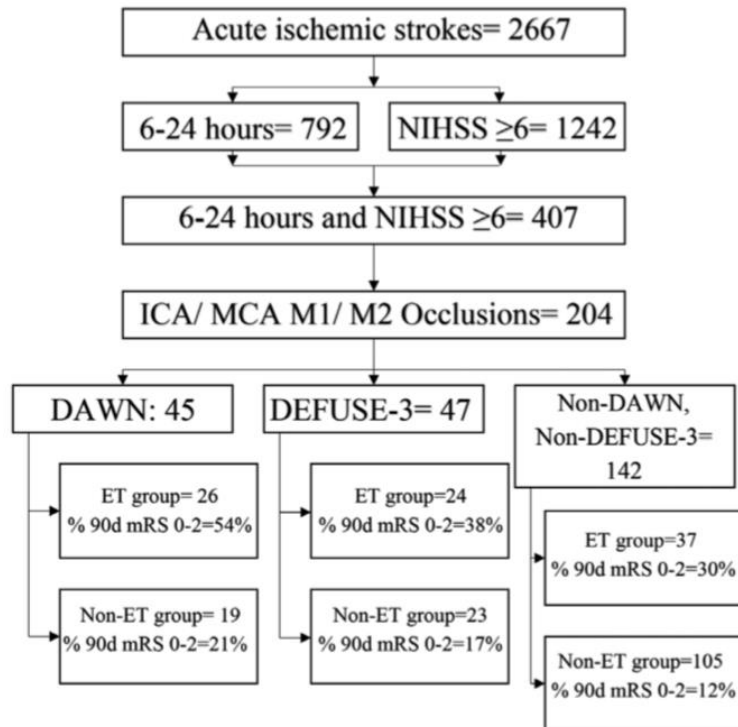


2) Core Too Large (n. 33)

- mRS of 0–2 at 90 days:
24% of the CTL
VS
32% of CNTL
- Infarct growth:
83.9 mL (IQR, 39.4–135.8) in CTL
VS
23.8 mL (IQR space, 11.7– 51.1) in CNTL
- Median infarct volume at 24 hours:
119 mL (IQR, 74.6–180) in CTL
VS
31.5 mL (IQR, 17.6–64.3) in CNTL
- Rates of death and sICH equivalent



NON DAWN – NON DEFUSE PATIENTS



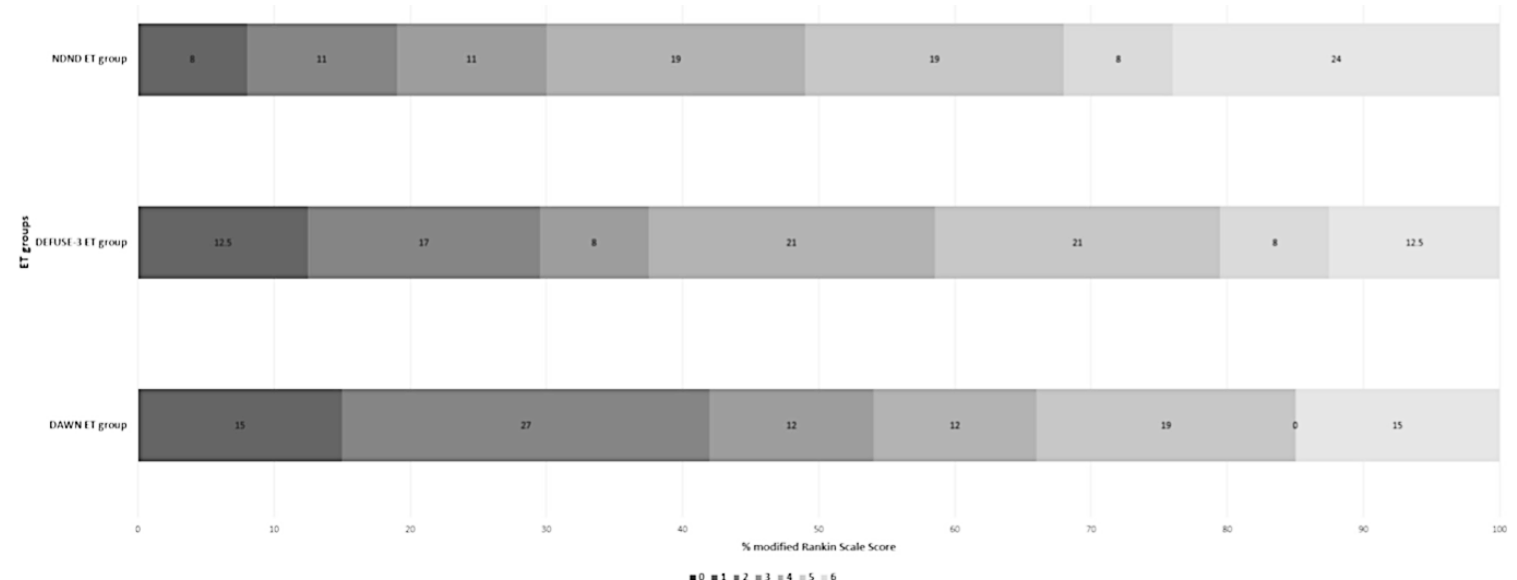
Reasons for trial ineligibility (n=142)	N (%)*
Infarct core volume >70 mL	54 (38%)
Baseline mRS >2	38 (27%)
Absence of clinical core mismatch (DAWN) or target mismatch (DEFUSE-3)†	32 (23%)
Distal occlusion (MCA-M2)	31 (22%)
Reasons for not receiving off-label ET (n=105)	N (%)‡
Large infarct core >70 mL	51 (49%)
Baseline mRS >2	29 (28%)
Completed infarct§	28 (27%)
Patient did not consent or opted against ET	4 (4%)



Table 3 Outcomes						
	NDND ET group (n=37)	DAWN ET group (n=26)	P value (DAWN vs NDND)	DEFUSE-3 ET group (n=24)	P value (NDND vs DEFUSE-3)	NDND non-ET group (n=105)
Procedural technique						
Manual aspiration	49% (18)	8% (2)	<0.01	21% (5)	0.01	NA
Stent retriever	51% (19)	92% (24)		79% (19)		NA
% TICI $\geq 2b$	89% (33)	92% (24)	0.67	88% (21)	0.83	NA
Outcomes						
% Early neurological recovery	24% (9)	58% (15)	<0.01	46% (11)	0.08	11% (12)
mRS 0–2 at 90 days	30% (11)	54% (14)	0.054	38% (9)	0.52	12% (13)
% sICH	8% (3)	4% (1)	0.49	4% (1)	0.54	5% (5)
Mortality	24% (9)	15% (4)	0.38	13% (3)	0.25	31% (33)

mRS, modified Rankin Scale; NDND, non-DAWN non-DEFUSE-3 group; sICH, symptomatic intracerebral hemorrhage; TICI, Thrombolysis in Cerebral Infarction.

- 30% di outcome favorevole
- 36% se mRS basale ≤ 2
- Fattori predittivi di buon outcome: Età ed NIHSS
- % di ricanalizzazione sovrapponibile a DAWN



SWIFT-DIRECT

Da una patient-level pooled analysis dei 5 trials sulla trombectomia meccanica (HERMES collaboration) sono emersi simili tassi di indipendenza funzionale e mortalità a 90 giorni tra i pazienti con trattamento in bridging e quelli sottoposti a trattamento endovascolare diretto.

In quest'ultimo caso i pazienti presentavano controindicazioni alla somministrazione di rt-PA.

Due grossi studi basati su registry hanno paragonato pazienti sottoposti a bridge therapy a pazienti sottoposti a TM diretta nonostante l'indicazione alla trombolisi sistemica. In entrambi l'outcome dei due gruppi è risultato sovrapponibile.

Phan K, et al. Endovascular thrombectomy alone versus combined with intravenous thrombolysis. World Neurosurg. 2017

Weber R, et al. Comparison of outcome and interventional complication rate in patients with acute stroke treated with mechanical thrombectomy with and without bridging thrombolysis. J. Neurointerv. Surg. 2017;9(3):229-233.

Wang H, et al. Direct endovascular treatment: an alternative for bridging therapy in anterior circulation large-vessel occlusion stroke. Eur. J. Neurol. 2017;24(7):935-943.

Broeg-Morvaj A, et al. Direct mechanical intervention versus combined intravenous and mechanical intervention in large artery anterior circulation stroke: A matched-pairs analysis. Stroke. 2016;47:1037-1044.

- **Obiettivo primario:**
Dimostrare la **non inferiorità** della trombectomia meccanica diretta rispetto al trattamento bridging in termini di indipendenza a 90 giorni.
- **Obiettivo secondario:**
Studiare le cause di mortalità, dipendenza e la QOL nei pazienti trattati.
Fornire informazioni sull'efficacia e la sicurezza del trattamento.

Criteri d'inclusione

- NIHSS of ≥ 8
- Indicazione per trombolisi ev
- Indicazione per trattamento endovascolare
- Randomizzazione entro le **4 ore e 15 minuti** dall'esordio dei sintomi ed inizio del IV t-PA entro le 4 ore e 30 minuti.
- Occlusione ICA o MCA fino ad M1
- ASPECTS ≥ 6

Tratteremo tutti i nostri pazienti con la Neurointerventistica?





Trial doppio ceco, randomizzato
Alteplase vs Placebo

Esordio sintomi ignoto, ma tempo trascorso
dall'ultima volta in cui il paziente è stato visto in
buona salute > 4,5 ore

Età 18-80 anni

Selezione con RM: + DWI e – FLAIR

Dose alteplase 0,9 mg/Kg

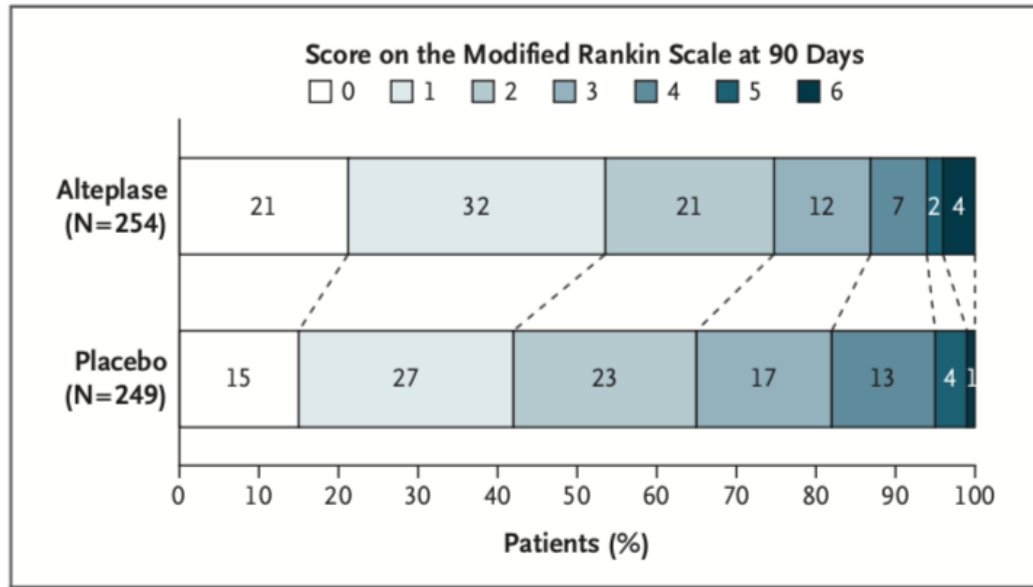
Criteri di esclusione:

- Infarto > 1/3 del territorio MCA
- NIHSS >25
- Controindicazioni per Alteplase

Endpoint Primario - mRs 0-1 a 90giorni

- Alteplase 53%
- Placebo 41,8%

adjusted OR, 1.61; 95% CI, 1.09 to 2.36; P = 0.02



Sicurezza del trattamento:

- Morte a 90 giorni
Alteplase 4.1% 4 pz per sICH di cui 2 per violazione del protocollo
Placebo 1.2%
- Emorragia intraparenchimale di tipo 2
Alteplase 4% (sovrapponibile alla frequenza riscontrata nelle pooled analysis dei precedent trials sulla trombolisi iv)
Placebo 0,4%
- Non differenza significative pe sICH nei due gruppi sebbene maggior frequenza con Alteplase (2% vs 0,4%)

Limiti:

Esclusione pazienti sottoposti a TM

Mediana NIHSS 6 (4 – 9) in entrambi i gruppi: minor and moderate strokes

20% dei pazienti randomizzati presentava LVO

Acute Ischemic Stroke Interventional Study (ACTIMIS) (Fase Ib-II)

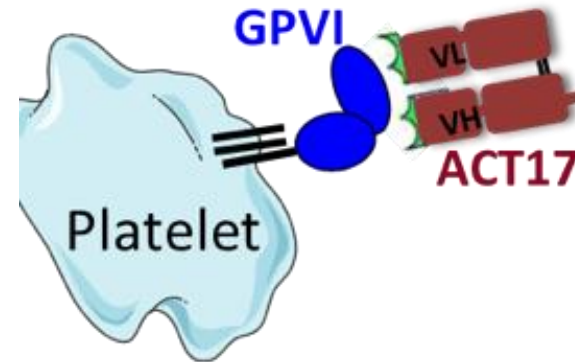
ACT017, frammento di anticorpo monoclonale umanizzato con alta affinità per la glicoproteina VI (GPVI) delle piastrine.

Studi pre-clinici in vivo

- Inibizione dell'aggregazione piastrinica al collagene
- Assenza di emorragie
- Assenza di effetti avversi fino ad una dose di 80 mg/Kg
- Assenza di interazione con rtPA
- Il tempo di sanguinamento non viene prolungato

Criteri di inclusione

- AIS con occlusione del circolo intracranico anteriore incluso M3
- Entro 4,5 ore dall'esordio dei sintomi
- Indicazione per rtPA;
- Trombectomia meccanica se indicazione



Blockade of GPVI binding sites

Outcomes primari (sicurezza)

- Emorragia intracranica sintomatica entro 24 ore
- Incidenza di emorragia intracranica non sintomatica entro 24 ore

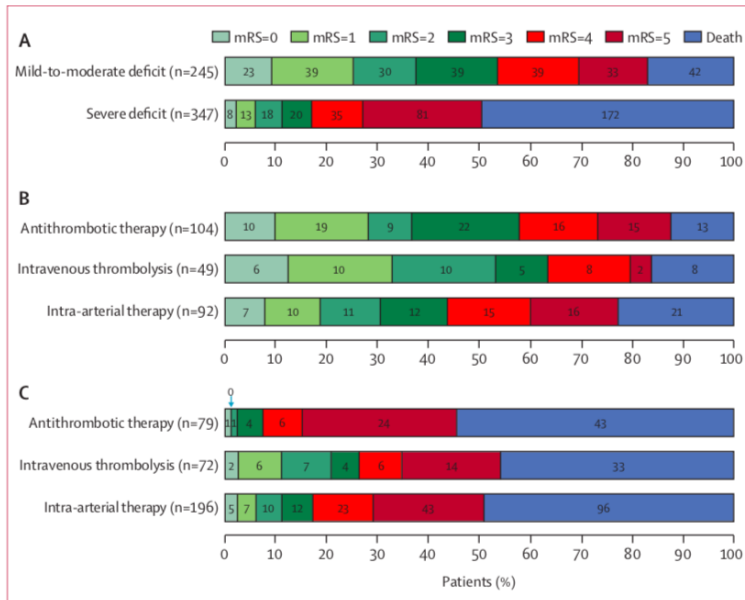
Il circolo posteriore?

Raccomandazione 9.13

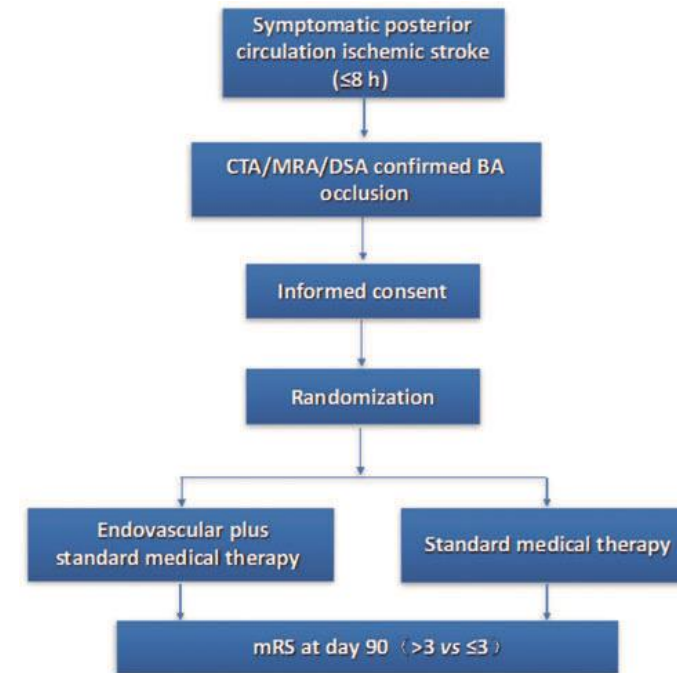
GPP

In pazienti con occlusione di arteria vertebrale, basilare o cerebrale posteriore tratto P1, che non rispondono o che non possono essere sottoposti alla trombolisi e.v., il Gruppo ISO-SPREAD suggerisce il ricorso a tecniche di trombectomia meccanica entro 6 ore dall'esordio dei sintomi.





Registro prospettico **BASICS** (2009)



BEST trial (Basilar artery occlusion Endovascular intervention versus Standard medical Treatment)

Terminato prematuramente per un numero eccessivo di crossovers.

14 pazienti su 65 del Gruppo di controllo sottoposti a trattamento endovascolare.

3 pazienti del Gruppo interventistico sottoposti a terapia medica.

Fallimento nella dimostrazione di un beneficio del trattamento endovascolare

La as-treated-analysis (i.e. pz realmente trattati per via endovascolare vs. pazienti non trattati per via endovascolare) ha mostrato migliori outcomes nei pazienti trattati.

**Obiettivo primario:**

- Outcome favorevole a 90 giorni

Obiettivo secondario, tra gli altri:

- EQ-5D (qualità della vita) a 90 giorni e 12 mesi

Criteri di inclusione:

- Occlusione dell'arteria basilare
- Se indicazione, infusione di trombolisi sistemica entro le 4,5 ore
- Inizio del trattamento endovascolare entro 6 ore dall'occlusione dell'arteria basilare

Esclusi pazienti con:

- Effetto massa cerebellare significativo o idrocefalo acuto
- Estesa ischemia bilaterale del tronco encefalico

Stroke specialist?

LETTER TO THE EDITOR



Endovascular therapy for acute ischemic stroke: which role for neurologists?

Francesco Iodice¹ • Valerio Brunetti¹ • Ettore Nicolini² • Matteo Paolucci³ • Francesco Di Lorenzo^{4,5} 

Received: 26 November 2018 / Accepted: 8 February 2019

© Fondazione Società Italiana di Neurologia 2019



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

Sin
SOCIETÀ ITALIANA DI NEUROLOGIA

Ictus cerebrale: sindrome clinica caratterizzata da comparsa improvvisa di un deficit neurologico focale (talora globale), che persiste per più di 24 ore o porta a morte, che è causato da infarto o emorragia in un territorio dell'encefalo. Le caratteristiche cliniche che permettono la diagnosi clinica di ictus sono: inizio improvviso, perdita di una funzione focale, sintomi e segni che raggiungono il massimo livello entro pochi secondi o minuti e persistono per più di 24 ore. Il limite di 24 ore è arbitrario e, secondo alcune definizioni, andrebbe sostituito con un dato di neuroimmagine (cioè se è visibile un'area lesionale si tratterà di un ictus anche se i sintomi hanno avuto durata inferiore a 24 ore).

MALFORMAZIONI ARTEROVENOSE CEREBRALI DELL'ADULTO

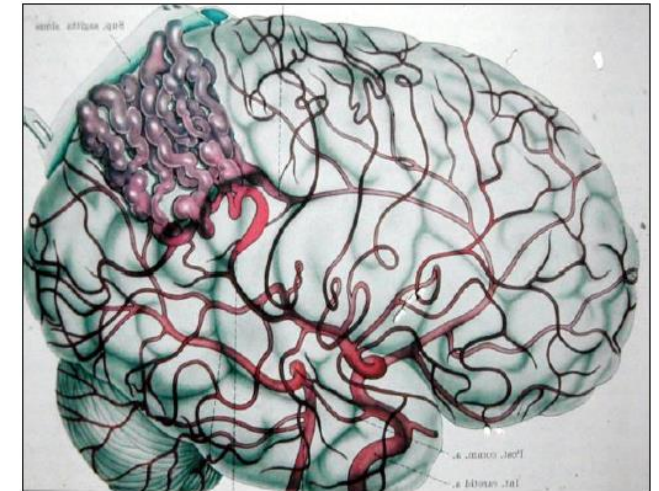
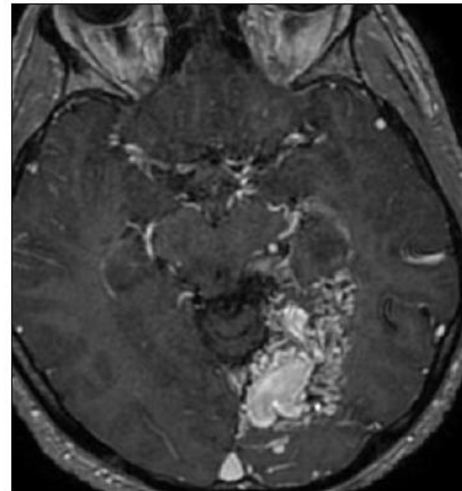


PRESENTAZIONE CLINICA ED EPIDEMIOLOGIA

Table 1. Patient Demographics and Baseline Arteriovenous Malformation Characteristics

Total N of Patients	678	100%
Demographics		
Male: female	366:312	54%:46%
Mean age (range)	39 (1-78)	
Presentation		
Hemorrhage	258	38.0%
Seizure	260	38.4%
Other*	160	23.6%
Angioarchitecture		
Deep drainage	365	53.8%
Deep location	85	12.5%
Size		
<3cm	418	61.6%
3-6 cm	239	35.3%
>6 cm	21	3.1%
Associated aneurysms	141†	18.0%
Pretrident	78	11.6%
Intracranial	40	5.9%
Remote	23	3.5%

*Incidental, nonhemorrhagic neurological deficit, headache



Medical management with or without interventional therapy for unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA): a multicentre, non-blinded, randomised trial

J P Mohr*, Michael K Parides*, Christian Stapf*, Ellen Moquete, Claudia S Moy, Jessica R Overbey, Rostam Al-Shahi Salman, Eric Vicaut, William L Young†, Emmanuel Houdart, Charlotte Cordonnier, Marco A Stefani, Andreas Hartmann, Rüdiger von Kummer, Alessandra Biondi, Joachim Berkefeld, Catharina J M Klijn, Kirsty Harkness, Richard Libman, Xavier Barreau, Alan J Moskowitz, for the international ARUBA investigators‡

Interpretation

After 33 months of follow-up, the ARUBA data provide evidence that medical management alone is superior to preventive interventional management for the prevention of death or stroke in patients diagnosed with an unruptured brain arteriovenous malformation. Over the same follow-up period, the secondary endpoint analysis shows the risk of death and neurological disability is significantly lower for patients managed without intervention. Baseline characteristics of trial participants are much the same as those of representative population-based cohorts. The risk associated with preventive interventional therapy has proven to be higher than previously anticipated. The trial is continuing its observational phase for at least 5 more years to establish whether the disparities in clinical outcome will persist over time.

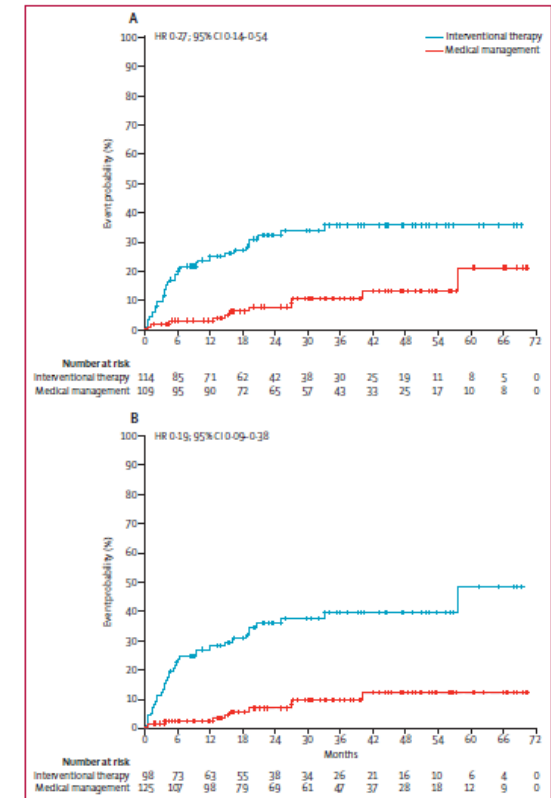


Figure 2: Kaplan-Meier estimated event rate by (A) as-randomised and (B) as-treated. Crosses depict censored patients. HR=hazard ratio. (A) Log-rank $\chi^2=16.07$, $p<0.0001$. (B) Log-rank $\chi^2=26.9$, $p<0.0001$. Seven patients in the medical management crossed over to interventional therapy. 20 patients in the interventional therapy group did not receive interventional therapy and are deemed crossovers to medical management. Three additional patients randomised to interventional therapy had a stroke before the initiation of interventional therapy and were placed in the medical management group for the as-treated analysis.

TAKE HOME MESSAGES

- Nei pazienti con ictus ischemico da LVO del circolo anteriore è possibile effettuare un trattamento di ricanalizzazione endovascolare tra le 6 e le 24 ore dall'ultimavolta in cui sono stati visti in salute secondo i criteri DAWN e DEFUSE
- Nei pazienti che non rientrano in tali criteri è bene considerare l'opzione di uno studio per valutare un eventuale trattamento
- Nei pazienti con esordio dei sintomi ignoto e con minor o moderate stroke è possibile effettuare il trattamento trombolitico ev se presente mismatch DWI-FLAIR
- Per l'ictus ischemico da LVO del circolo posteriore non sono ancora presenti sufficienti evidenze che indichino il trattamento di ricanalizzazione endovascolare. È consigliabile valutare ogni caso singolarmente
- Il Neurologo specialista di patologia cerebrovascolare deve avere una conoscenza completa che comprenda anche le patologie di tipo emorragico

GRAZIE PER
L'ATTENZIONE