

D. Inzitari • S. Mangiafico • I. Romani • M. Cellerini • M. Nesi • P. Nencini

Trattamento endovascolare nella terapia dell'ictus ischemico acuto: criteri di selezione dei pazienti

Riassunto Il trattamento intra-arterioso rappresenta una possibile strategia terapeutica per l'ictus ischemico acuto. Il razionale per la scelta tra trombolisi sistemica e trattamento endovascolare è basato sul concetto di utilizzazione primaria della via endovenosa in tutti i pazienti che rientrano nei criteri di inclusione ed esclusione per tale trattamento. Negli altri casi si può valutare la possibilità di ricorrere all'approccio endovascolare, tendendo comunque presenti la maggiore complessità organizzativa, i costi, il potenziale rischio di complicazioni, e, non ultimo, la minore evidenza scientifica (studi clinici prevalentemente non controllati). Per tali considerazioni tale trattamento deve essere riservato ai pazienti con prognosi *quoad vitam* e funzionale grave, che sono generalmente quelli con occlusione dei vasi prossimali maggiori.

Parole chiave Ictus ischemico • Trattamento endovascolare • Criteri di selezione

D. Inzitari (✉) • I. Romani • M. Nesi • P. Nencini
Clinica Neurologica III
Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche
Università di Firenze
Viale Morgagni 85, I-50134 Firenze, Italia
e-mail: inzitari@unifi.it

S. Mangiafico • M. Cellerini
Neuroradiologia Interventistica
Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze, Italia

Introduzione

La somministrazione endovenosa dell'attivatore tissutale del plasminogeno ricombinante (rt-PA) rappresenta attualmente la prima opzione terapeutica in caso di ictus ischemico acuto, essendone stata dimostrata l'efficacia da una serie di studi controllati [1] ed essendone stata confermata la relativa sicurezza in ampie serie registrate [2, 3]. Tuttavia, in una rilevante porzione di pazienti, con ictus grave conseguente all'occlusione prossimale di una delle principali arterie cerebrali, la terapia risulta inefficace. Si è pertanto venuta a configurare la necessità di sviluppare nuove strategie per la ricanalizzazione del vaso occluso, volte ad offrire un'opportunità di trattamento più specificamente calibrata sulle caratteristiche del singolo caso, espandendo così il numero di pazienti che possono beneficiare di un intervento terapeutico specifico in fase acuta.

Trombolisi intra-arteriosa

La trombolisi intra-arteriosa è una strategia emergente per il trattamento dell'ictus ischemico acuto.

Rispetto alla via endovenosa, la via intra-arteriosa offre una serie di teorici vantaggi: ad esempio, il fibrinolitico viene rilasciato ad alta concentrazione direttamente nel sito di occlusione vascolare, in modo da ottenere la massima azione del farmaco a livello del coagulo e ridurre contemporaneamente i rischi legati all'esposizione sistemica. Inoltre l'approccio endovascolare fornisce l'opportunità di una disostruzione non-farmacologica del vaso, grazie all'uso di dispositivi meccanici a tecnologia sempre più sofisticata. La via intra-arteriosa consente di ottenere informazioni sulla circolazione collaterale e permette l'esatta conoscenza del grado di ricanalizzazione ottenuta e del tempo a ciò necessario. La trombolisi intra-arteriosa

ha, però, anche un certo numero di potenziali svantaggi: l'introduzione di cateteri all'interno delle arterie cerebrali espone al rischio di traumatismo locale sul vaso, aumentando la vulnerabilità alle complicazioni emorragiche sia subaracnoidee che intracerebrali. Inoltre il tempo necessario all'attivazione dell'équipe interventistica e della sala angiografica prolunga la latenza dell'inizio dell'intervento. Infine la procedura può essere effettuata solamente nei centri dotati di un neuroradiologo esperto, ed ha un costo nettamente più elevato rispetto al trattamento endovenoso. Le maggiori evidenze sulla sicurezza e sull'efficacia dell'approccio intrarterioso derivano dal *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism II* (PROACT II) [4], un trial di fase III, multicentrico, randomizzato e controllato, che ha dimostrato l'efficacia clinica dell'infusione intra-arteriosa della pro-Urochinasi ricombinante (pro-UK) entro 6 ore dall'esordio dei sintomi in pazienti con occlusione dell'arteria cerebrale media (i risultati clinici dello studio sono riportati in Tabella 1). La selezione dei pazienti nel PROACT II avveniva sulla base di criteri clinici, tomografici e angiografici. Venivano arruolati solamente i soggetti con occlusione dell'arteria cerebrale media (ACM), in particolare nei segmenti M1 e M2, più agevolmente raggiungibili con il microcatetere. Erano esclusi i pazienti con punteggio alla *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS) minore di 4 (eccetto per afasia/emianopsia isolate) a causa della più benevola prognosi di questo tipo di ictus e della minore probabilità di trovare un'occlusione in una sede vascolare prossimale, e tutti i soggetti con NIHSS >30 o in coma per grave ictus con erniazione cerebrale. La presenza di ipodensità in più di un terzo del territorio della arteria cerebrale media alla tomografia computerizzata (TC) d'ingresso costituiva un ulteriore criterio d'esclusione. La finestra temporale utilizzata nello studio era di 6 ore; su questa base si ritiene che il trattamento endovascolare permetta di estendere la finestra terapeutica ad un maggior numero di pazienti, dato che solo un terzo dei pazienti giunge attualmente in ospedale entro 3 ore dall'insorgenza dei sintomi. Nonostante lo studio avesse dimostrato l'efficacia del trattamento, la *Food and Drug Administration* (FDA) statunitense ha preferito non approvare l'approccio intra-arterioso sulla base di questo unico, seppur positivo, studio, in considerazione della limitata

numerosità del campione in esame. Il PROACT II rimane, a tutt'oggi, l'unico studio clinico randomizzato e controllato volto a valutare la sicurezza e l'efficacia del trattamento endovascolare dell'ictus ischemico acuto. Undici serie cliniche precedenti al PROACT sono state riviste da Caplan e coll. nel 2004 [5]. Di 347 pazienti complessivamente trattati con urochinasi, streptochinasi o rt-PA entro un massimo di 24 ore dall'insorgenza dei sintomi, il 65% conseguiva un'efficace ricanalizzazione a seguito della terapia. Le occlusioni dell'arteria basilare (75%) e del tronco principale dell'arteria cerebrale media (68,5%) ricanalizzavano con maggiore successo rispetto alla carotide interna. Inoltre le occlusioni emboliche risultavano più efficacemente trattabili di quelle su base aterosclerotica. Le complicazioni emorragiche intracraniche occorre- vano nel 20,5% dei pazienti, mentre il 44% dei trattati aveva un esito funzionale favorevole. Altri studi clinici non controllati sono stati pubblicati successivamente al PROACT II. In alcuni di questi il trattamento continuava ad essere basato esclusivamente sulla liberazione locale di un agente fibrinolitico (Urochinasi, rt-PA, Rateplase) [6-9]. Tuttavia nel corso del tempo sono state individuate modalità d'intervento più complesse. In alcuni studi l'azione locale del fibrinolitico è stata associata a farmaci inibitori dell'aggregazione piastrinica (in particolare gli inibitori del recettore piastrinico glicoproteina IIb/IIIa, come l'Abciximab o il Tirofiban), con il fine di potenziare l'effetto trombolitico, migliorando nel contempo la riperfusione del letto capillare a valle dell'occlusione [10]. In altri casi la terapia farmacologica era associata a manovre meccaniche di distruzione del vaso [11]. In altri ancora il trattamento endovascolare veniva effettuato a completamento di quello per via endovenosa a dosaggio ridotto (0,6 mg/Kg), con l'obiettivo di integrare la maggiore rapidità d'inizio dell'approccio sistemico con la maggiore probabilità di ricanalizzare il vaso utilizzando la via locoregionale (*Interventional Management of Stroke – IMS trial*; vedi Tabella 2) [12]. Le manovre meccaniche consentono un'ulteriore opportunità di trattamento verso quei pazienti con controindicazioni alla trombolisi per via endovenosa (traumi, interventi chirurgici recenti, uso di anticoagulanti orali). Le varie modalità dell'intervento disostruttivo lo rendono anche flessibile, ovvero modulabile sulle caratteristiche del singolo

Tabella 1 Risultati dello studio PROACT II

	pro-UK (n=121)	Placebo (n=59)	p
NIHSS basale medio	17	17	
TIMI 2-3	66%	18%	< 0,01
mRS 0-2 a 90 gg	40%	25%	0,04
Emorragie a 10 gg	68%	57%	0,23
Emorragie sintomatiche a 24 h	10%	2%	0,06
Mortalità a 90 gg	25%	27%	0,80

NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; TIMI 2-3, Buona rinormalizzazione secondo i criteri del "Trombolysis in Myocardial Infarction"; pro-UK, pro-Urokinasi ricombinate

D. Inzitari et al.: Trattamento endovascolare nella terapia dell'ictus ischemico acuto

Tabella 2 Risultati clinici dei principali studi non controllati sulla trombolisi intra-arteriosa (risultati dello studio PROACT nel gruppo dei pazienti trattati riportati come riferimento)

Riferimento bibliografico	N.	NIHSS basale	Trattamento	Criteri principali (tempo dall'esordio ± altri criteri)	Sede dell'occlusione	Ricanalizzazione (TIMI 2-3)	Emorragia Sintomatica (24 h)	Mortalità (90 gg)	Esito favorevole (mRS ≤2 a 90 gg)
[4]	121	17	Pro-Urochinasi ricombinante ia	<6 h	ACM (M1-M2)	66%	10%	25%	40%
[6]	100	14	Urochinasi ia	<6 h	ACM (M1, M2, M3, M4)	76%	7%	10%	68%
[7]	24	19	Urochinasi ia	<6 h	ACI intracranica a "T"	63%	4,2%	41,7%	16,6%
[8]	40	18	Urochinasi ia	<12 h	BA	80%	5%	42%	35%
[9]	36	14	Urochinasi o r-TPA ia	<3 h	Tutti i tronchi prossimali	75%	11%	22%	50%*
[12]	80	18	r-TPA ev + r-TPA ia	<3 h (r-TPAev)	Tutti i tronchi prossimali	56%	6,3%	16%	43%
[11]	151	20	MERC1 retriever ± r-TPA ia	<3 h + controindicazione TS o 3-8 h	Tutti i tronchi prossimali	46%	7,8%	43,5%	27,7%
[13]	19	23	Rateplase ia ± angioplastica/microsnare	<3 h + controindicazione TS o > 3 h + TC cranio negativa per ischemia precoce	Tutti i tronchi prossimali	84%	0%	52,6%	36,8%
[14]	12	19,4	r-TPA o Rateplase ± Abciximab ± Angioplastical/Microsnare	<6 h	Tutti i tronchi prossimali	91,7%	8,3%	16,6%§	50%°
Questo lavoro	48	18,6	Urochinasi ± Tirofiban ± Angioplastical/Microguida/Microsnare	<3 h + controindicazione TS o 3-6 h per il circolo anteriore o 3-12 h per il circolo posteriore (max 36 h con sintomi fluttuanti)	Tutti i tronchi prossimali	64,6%	12,5%	27,1%	35,4%

TS, trombolisi sistemica; ACM, arteria cerebrale media; ACI, arteria carotide interna; BA, arteria basilare; TIMI, *Thrombolysis In Myocardial Infarction* (misura del grado di ricanalizzazione); §, mortalità alla dimissione; *, *modified Rankin Scale* (mRS) 0-1 a 90 gg; °, NIHSS ≤4 alla dimissione

paziente, in rapporto ad età, caratteristiche dell'occlusione, condizioni del circolo collaterale, eziopatogenesi dell'ictus e condizioni cliniche generali del paziente. Per quanto riguarda l'efficacia della terapia con il solo fibrinolitico nell'occlusione dei singoli tronchi arteriosi, Arnold ha pubblicato tre ampie casistiche, costituite rispettivamente da pazienti con occlusione dell'arteria cerebrale media (2002) [6], della carotide interna intracranica (2003) [7] e dell'arteria basilare (2004) [8]. I criteri di selezione erano per gli ictus del distretto circolatorio anteriore gli stessi del PROACT II (compresa la finestra temporale delle 6 ore); per gli ictus del distretto posteriore è stata invece utilizzata una finestra temporale più ampia (<12 ore). Infatti in questo territorio il rischio emorragico da riperfusione è minore. I risultati di questi studi sono da considerarsi complessivamente favorevoli: veniva conseguita una ricanalizzazione efficace nel 76% delle occlusioni della cerebrale media, nel 63% di quelle della carotide interna intracranica e nell'80% di quelle della basilare. Tuttavia, mentre i pazienti con occlusione della cerebrale media ottenevano un buon recupero funzionale nel 68% dei casi, in quelli con occlusione della carotide a T o dell'arteria basilare vi era un recupero funzionale soddisfacente solo nel 16,6% e nel 35% dei casi rispettivamente (Tabella 2). Quindi la prognosi dei pazienti con ictus conseguente ad occlusione a T dell'arteria carotide interna o dell'arteria basilare rimane grave anche quando viene scelta la via intra-arteriosa. Il risultato clinico potrebbe migliorare combinando fibrinolitici, farmaci antiplastrinici e interventi meccanici di rimozione del coagulo. Varie tecniche e nuovi strumenti possono essere usati a tale scopo. Possono essere effettuate manovre di angioplastica *soft*, ritenute utili particolarmente nel caso di occlusioni su base aterosclerotica. Nei casi di embolia di rami meno prossimali, può essere ottenuta una frammentazione del coagulo con ripetuti passaggi di microguida e Microsnare. Altre possibili manovre sono quelle di tromboaspirazione o quelle effettuate usando vari tipi di *retriever*. Uno di questi, il MERCI *retriever*, un dispositivo in nitinol, con una morfologia a "cavaturaccioli" tale da agganciare il trombo occludente ed introdurlo nel catetere guida per l'eliminazione, ha ottenuto recentemente l'approvazione della FDA sulla base dei risultati di uno studio clinico non controllato. Il MERCI Trial [11] è uno studio clinico prospettico, multicentrico, in cui i pazienti ineleggibili per la trombolisi sistemica venivano sottoposti a selezione per la rimozione meccanica endovascolare del coagulo. Erano inclusi i pazienti con esordio dei sintomi compreso tra 3 e 8 ore (o entro 3 ore in presenza di controindicazione alla trombolisi ev.) e NIHSS ≥ 8 (per i risultati clinici vedi Tabella 2). Traumi recenti, interventi chirurgici, ictus con componente emorragica non costituivano controindicazioni al trattamento, così come non rappresentava controindicazione assoluta l'uso di anti-coagulanti orali (*International Normalized Ratio*, INR $>1,7$ nella prima parte dello studio, $>3,0$ nella seconda), di

eparina nelle 48 ore precedenti l'ictus, o la presenza di piastrinopenia (<50 000 nella prima parte, <30 000 nella seconda). Altri dispositivi meccanici testati includono l'EKOS, l'ANGIOJET, l'EPAR, che utilizzano rispettivamente gli ultrasuoni, il *vacuum* prodotto da un getto di liquido, o un dispositivo laser. Gli ultimi due per ora non sembrano avere un rapporto beneficio/sicurezza adeguato. In due recenti serie cliniche [13, 14], utilizzando tecniche combinate di riapertura del vaso, sono stati raggiunti alti tassi di rivascolarizzazione, rispettivamente dell'84% e del 91,7% (per i risultati clinici vedi Tabella 2). In una serie limitata di 11 pazienti con occlusione dei rami prossimali maggiori, veniva sperimentata la combinazione di un inibitore del recettore piastrinico IIb IIIa somministrato in bolo per via endovenosa prima del trattamento endovascolare condotto con tecniche multimodali [15]. I risultati sono stati estremamente incoraggianti sia per quanto riguarda il tasso di ricanalizzazione, che per il recupero funzionale a distanza. Dieci degli 11 casi avevano un buon recupero funzionale. Questa serie comprendeva pazienti con occlusione della ACM, occlusione a T della carotide o della arteria basilare. I criteri di selezione erano: esordio <6 ore per la circolazione anteriore e <12 ore per la circolazione posteriore, occlusione di una arteria cerebrale maggiore, ed assenza di segni precoci di ischemia alla TC (*Alberta Stroke Programme Early CT Score* [ASPECTS] >7). La valutazione neurologica era affidata a neurologi indipendenti che usavano il punteggio NIHSS e la scala di Rankin modificata.

Criteri di selezione in vigore presso l'Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi

In un centro con un sistema avanzato di valutazione e trattamento dell'ictus, come quello attualmente esistente presso l'Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi di Firenze, sono a disposizione sia la trombolisi per via endovenosa che le tecniche endovascolari di disostruzione. Il rationale per la scelta tra questi due tipi di trattamento è basato sul concetto di utilizzazione primaria del trattamento per via endovenosa in tutti i casi che rientrano nei criteri di inclusione ed esclusione per tale trattamento. Negli altri casi si può valutare la possibilità di ricorrere all'approccio endovascolare, tenendo comunque presenti la maggiore complessità organizzativa, i costi, il potenziale rischio di complicazioni, e, non ultimo, la minore evidenza scientifica (studi clinici prevalentemente non controllati). Per tali considerazioni il trattamento deve essere riservato ai casi con prognosi *quoad vitam* e funzionalmente grave, che sono generalmente quelli con occlusione dei vasi prossimali maggiori. Tali criteri guidano la scelta nell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Careggi (Tabella 3). Tutti i pazienti con ictus ischemico che giun-

D. Inzitari et al.: Trattamento endovascolare nella terapia dell'ictus ischemico acuto

Tabella 3 Criteri di selezione in atto presso l'Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi

Inclusione		
Tempo	NIHSS	Occlusione
<3 h	>25 <25 + controindicazione trombolisi sistemica	Qualsiasi tronco arterioso prossimale
3–6 h	Deficit neurologico grave / prognosi negativa	Qualsiasi tronco arterioso prossimale
6–12 h	Deficit neurologico grave / prognosi negativa	Basilare / 2 vertebrali
Esclusione		
Assoluti	Relativi	
Deficit neurologico minore / rapido miglioramento	PTT aumentato / INR 17–30	
Coma con segni di ernia transtentoriale	Gravidanza / allattamento	
Emorragia alla TC cranio / Alterazioni ischemiche precoci con ASPECT≤7 / neoplasia-ascenso cerebrale	Leucoaraiosi estesa alla TC cranio	
PA>185/110 mmHg resistente a terapia antipertensiva aggressiva	Glicemia <50 o >400 mg/dl	
Endocardite batterica / pancreatite acuta / cirrosi epatica	Ictus cerebrale ischemico grave (mRS>2) entro 90 gg	
Diatesi emorragica	Pregressa emorragia intracranica	
Grave sanguinamento in atto	Emorragia gastrointestinale / urologia / respiratoria entro 21 gg	
Aspettativa di vita<1 anno	Chirurgia maggiore entro 14 gg	
Piastrinopenia<50 000	Piastrinopenia 50 000–100 000	

NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; ASPECT, Alberta Stroke Programme Early CT Score

gono presso il Pronto Soccorso dell'azienda Ospedaliera Universitaria Careggi vengono inizialmente valutati secondo protocollo *Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke Monitoring Study (SITS-MOST)* per la trombolisi sistemica con rt-PA ev. I pazienti con ictus ischemico acuto ineleggibili al trattamento sistemico vengono quindi considerati per l'approccio intra-arterioso (quelli con prognosi comunque grave) o eventualmente per l'endarteriectomia in urgenza (quelli con ictus molto lieve). Pertanto entro le 3 ore sono valutati per la trombolisi intrarteriosa i pazienti con deficit neurologico molto grave (NIHSS >25) o i pazienti con motivi di esclusione per la trombolisi sistemica. In accordo con il PROACT II sono esclusi dal trattamento i soggetti con coma associato a segni di ernia transtentoriale da grave infarto emisferico. Tra le 3 e le 6 ore sono candidabili tutti i pazienti con deficit neurologico grave e valutazione prognostica di evoluzione verso una importante disabilità o morte. Oltre le 6 ore possono essere valutati per la trombolisi intrarteriosa solamente i pazienti con sintomi a carico del distretto vertebro-basilare e con documentazione angio-TC di occlusione dell'arteria basilare o delle 2 arterie vertebrali; in particolare è possibile il trattamento fino a 12 ore dall'insorgenza dell'ictus o, se i sintomi hanno presentato un decorso fluttuante, fino ad un massimo di 36 ore. Oltre alla presenza di emorragia ad ogni grado, rappresenta una controindicazione alla trombolisi intrarteriosa la presenza

di estese alterazioni ischemiche precoci alla TC basale. I criteri di esclusione sono stati suddivisi in assoluti e relativi; questi ultimi indicano una situazione di "allarme" in cui la decisione di trattamento viene valutata nel singolo caso in accordo al neuroradiologo interventista. Rientrano in questo sottogruppo quei criteri che possono costituire controindicazione al farmaco fibrinolitico ma non al trattamento endovascolare esclusivamente meccanico.

Bibliografia

1. The National Institute of Neurological disorders and stroke rt-PA Stroke Study group (1995) Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 333:1581–1587
2. MD Hill, AM Buchan for the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study (CASES) Investigators (2005) Thrombolysis for acute ischemic stroke: results of the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *CMAJ* 172:1307–1312
3. Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study, SITS MOST. www.acutestroke.org
4. Furlan A, Higashida R, Wechsler L et al for the PROACT Investigator (1999) Intra-arterial Prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *JAMA* 282:2003–2011
5. Caplan LR (2004) Thrombolysis 2004: the good, the bad and the ugly. *Rev Neurol Dis* 1:16–26

D. Inzitari et al.: Trattamento endovascolare nella terapia dell'ictus ischemico acuto

6. Arnold M, Schroth G, Nedeltchev K et al (2002) Intra-arterial thrombolysis in 100 patients with acute stroke due to middle cerebral artery occlusion. *Stroke* 33:1828–1823
7. Arnold M, Nedeltchev K, Mattle HP et al (2003) Intra-arterial thrombolysis in 24 consecutive patients with internal carotid artery T occlusions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74:739–742
8. Arnold M, Nedeltchev K, Schroth G et al (2004) Clinical and radiological predictors of recanalization and outcome of 40 patients with acute basilar artery occlusion treated with intra-arterial thrombolysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75:857–862
9. Bourekas EC, Slivka AP, Shah R et al (2004) Intra-arterial thrombolytic therapy within 3 hours of the onset of stroke. *Neurosurgery* 54:39–44
10. Lee DH, Jo KD, Kim HG et al (2002) Local intraarterial urokinase thrombolysis of acute ischemic stroke with or without intravenous abciximab: a pilot study. *J Vasc Interv Radiol* 13:769–773
11. Smith WS, Sung G, Starkman et al for the MERCI Trial Investigators (2005) Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke* 36:1432–1438
12. The IMS Study Investigators (2004) Combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke: the Interventional Management of Stroke study. *Stroke* 35:904–912
13. Qureshi AI, Siddiqui AM, Suri MFK et al (2002) Aggressive mechanical clot disruption and low dose third generation thrombolytic agent for ischemic stroke: a prospective study. *Neurosurgery* 51:1327–1329
14. Abou-Chebl A, Bajzer CT, Krieger DW et al (2005) Multimodal Therapy for the Treatment of Severe Ischemic Stroke Combining GPIIb/IIIa Antagonists and Angioplasty After Failure of Thrombolysis. *Stroke* 36:2286–2288
15. Mangiafico S, Cellerini M, Nencini P et al (2005) Intravenous tirofiban with intra-arterial urokinase and mechanical thrombolysis in stroke: preliminary experience in 11 cases. *Stroke* 36:2154–2158