

Linee guida italiane per la prevenzione e la cura dell'ictus cerebrale

L'8ª edizione delle linee guida ISO-SPREAD (Stroke Prevention and Educational Awareness Diffusion) risponde alle esigenze di aggiornamento della classe medica. In particolare l'attenzione è posta alla prevenzione e in fase acuta alla trombolisi e alle procedure interventistiche e un nuovo capitolo è dedicato alla medicina di genere. Di seguito pubblichiamo la sintesi curata dai coordinatori del Progetto

Gian Franco Gensini, Antonio Carolei, Augusto Zaninelli

ISO-SPREAD Collaborative Group - www.iso-spread.it

► Epidemiologia e diagnosi

È ormai accertato che l'ictus cerebrale costituisce la seconda causa di morte e la terza causa di disabilità a livello mondiale, e la prima causa di disabilità negli anziani. Nel 35% dei pazienti colpiti da ictus, globalmente considerati, residua una disabilità grave.

Sul versante dell'imaging ulteriori studi randomizzati controllati potranno essere utili per determinare se paradigmi di imaging avanzato con TC (angio-TC e perfusione) e la RM con perfusione e diffusione, comprese la valutazione del core ischemico, la penombra e lo stato dei circoli collaterali, potranno essere raccomandate nella selezione dei pazienti da sottoporre alla terapia endovascolare entro 6 ore dall'insorgenza dei sintomi e che hanno un ASPECTS ≤ 6 o oltre 6 ore dall'inizio dei sintomi.

► Prevenzione

Le novità da attribuire all'area dei fattori di rischio/prevenzione primaria sono sostanzialmente da riferire all'intensità del trattamento dell'ipertensione arteriosa, alla preven-

zione dell'ictus cardioembolico con gli anticoagulanti diretti nella fibrillazione atriale e all'utilizzo dell'aspirina in prevenzione primaria.

► *Iperensione arteriosa*

Per quanto attiene al trattamento dell'ipertensione arteriosa, le raccomandazioni hanno recepito, in modo critico, i risultati dello studio SPRINT. Lo studio SPRINT ha randomizzato 9361 pazienti con valori di PAS >130 mmHg e <180 mmHg ad un target di trattamento antipertensivo >120 mmHg (intensivo) o >140 mmHg (standard). I criteri di inclusione erano la presenza di almeno un fattore fra malattia cardiovascolare clinica o subclinica, insufficienza renale cronica (filtrato glomerulare stimato fra 20 e 60 ml/min), rischio cardiovascolare a 10 anni $>15\%$ secondo lo score Framingham, età >75 anni. Tra i criteri di esclusione vi erano la presenza di diabete o pregresso ictus cerebrale. Lo studio è stato interrotto prematuramente per una minore incidenza dell'endpoint primario composito (infarto miocardico, altre sindromi coronariche acute, ictus, morte cardiovascolare e scompenso cardiaco) nel

gruppo trattato intensivamente. Tuttavia, tale effetto è stato guidato da una riduzione di morte CV e scompenso cardiaco, mentre non è emerso alcun effetto sull'incidenza di ictus. Gravi eventi avversi (ipotensione, sincope, insufficienza renale) erano più frequenti in modo significativo nel gruppo trattato intensivamente. I risultati dello studio SPRINT possono essere rilevanti per la riduzione di eventi CV e mortalità, ma non di ictus cerebrale, in pazienti con le caratteristiche cliniche dei soggetti inclusi nel trial, la cui prevalenza è stata stimata dell'8% della popolazione generale e 16% della popolazione di ipertesi trattati.

► *Anticoagulanti diretti*

Con riferimento all'utilizzo degli anticoagulanti diretti, si è adottata una tabella che riassume le caratteristiche d'impiego di rivaroxaban, apixaban e dabigatran, in caso di insufficienza renale, con un grado classificato come "forte a favore" nel paziente con fibrillazione atriale non valvolare e insufficienza renale non grave è raccomandato il dosaggio ridotto di NAO come segue:

► rivaroxaban 15 mg 1/die se clearan-

ce della creatinina 30-49 ml/min

- ▶ apixaban 2,5 mg 2/die se creatinemia 1.5-2.5 mg/dl (ma clearance della creatinina >25 ml/min) e almeno uno tra:

- età ≥80 anni
- peso <60 kg

mentre, classificata come “*debole a favore*”, la seconda parte, che recita:

- ▶ dabigatran 110 mg 2/die se clearance della creatinina 30-49 ml/min e almeno uno tra:

- elevato rischio emorragico (HASBLED ≥3)
- età >75 anni.

▶ Impiego di ASA

Le linee guida ISO-SPREAD, prime in Europa, in una raccomandazione “*forte a favore*”, enunciano la possibilità che nella decisione di instaurare una terapia con aspirina 100 mg in prevenzione primaria, si tenga conto anche del rischio di cancro. L'uso di ASA 100 mg al giorno per la prevenzione primaria di eventi CV è raccomandato per i soggetti con rischio stimato a 10 anni di eventi cardiovascolari >10%, nei quali il beneficio è ritenuto sufficientemente elevato rispetto al rischio derivante dal trattamento, tenendo anche conto dei possibili benefici addizionali relativi all'effetto protettivo sullo sviluppo di neoplasie.

▶ Ictus acuto

L'area della fase acuta come principale novità si è concentrata su due aspetti:

- dosaggio della trombolisi
- procedure interventistiche, basate sui trattamenti endoarteriosi.

▶ Dosaggio della trombolisi

I risultati sostanzialmente negativi dello studio ENCHANTED hanno consentito di rafforzare il messaggio relativo alla necessità di impegno della trombolisi al dosaggio universalmen-

te consigliato (0,9 mg/kg), ma la significativa riduzione, in una analisi di sottogruppo prespecificata, relativamente all'outcome funzionale (valutato tenendo conto dei vari gradi della scala Rankin), risultata favorevole della bassa dose di r-tPA (0,6 mg/kg) nel gruppo pretrattato con antiplatefici rispetto al gruppo dei non trattati con antiaggreganti (p=0.02), induce a considerare, in questa tipologia di pazienti, l'utilizzo della bassa dose, piuttosto che la non somministrazione in assoluto della trombolisi.

▶ Trattamenti endoarteriosi

Sul versante del trattamento intra-arterioso una revisione sistematica ha valutato i risultati di alcuni studi su trombolisi intra-arteriosa o qualunque tipo di trombectomia in pazienti con occlusioni extra e/o intracraniche. Alla fine della discussione, il gruppo di lavoro ha assunto, in tema del trattamento intra-arterioso le raccomandazioni che seguono.

- In pazienti eleggibili alla trombolisi ev, trattamenti di riperfusione endoarteriosi non sono indicati in alternativa a questa.
- Le tecniche di trombectomia meccanica sono indicate entro 6 ore dall'esordio dei sintomi in pazienti con occlusione di carotide interna intra-cranica, arteria cerebrale media tratti 1-2, arteria cerebrale anteriore tratto 1, che non rispondono o che non possono essere sottoposti alla trombolisi ev.
- Le tecniche di trombectomia meccanica sono indicate entro 6 ore dall'esordio dei sintomi in pazienti con occlusione di arteria vertebrale, basilare o cerebrale posteriore tratto 1, che non rispondono o che non possono essere sottoposti alla trombolisi ev.

▶ Sintesi

- La trombolisi ev in caso di occlusione di arteria carotide interna extra-

cranica, come in generale per tutte le occlusioni di grossi tronchi arteriosi, non consente di raggiungere alte percentuali di ricanalizzazione.

- Pazienti con ictus esordito oltre le 4.5 ore possono trarre giovamento da trombectomia meccanica primaria in particolare se iniziata entro 5 ore dall'esordio dei sintomi. In caso di intervallo inizio sintomi-inizio trattamento endoarterioso superiore alle 5 ore, la ricerca di mismatch alla RM DW-PW o alla pTC fornisce informazioni utili alla scelta terapeutica.

- Pazienti con ictus da occlusione di rami arteriosi distali possono trarre giovamento dal ricorso ad agenti trombolitici per via intra-arteriosa.

- Pazienti con ictus ischemico acuto e recente (<14 giorni secondo le linee guida AHA, <3 mesi secondo la licenza EMA) intervento chirurgico maggiore o trauma maggiore, possono trarre giovamento da trombectomia meccanica dopo valutazione clinica e del rischio emorragico.

- Pazienti in terapia anticoagulante orale con farmaci aVK con INR >1.7 possono trarre giovamento da trombectomia meccanica, previa valutazione del rapporto rischio/beneficio.

- L'intervento endoarterioso meccanico può essere preso in considerazione, previa valutazione del rapporto rischi/benefici, in pazienti trattati con anticoagulanti diretti e con alto rischio di emorragia, definito dai test di laboratorio specifici (o dall'impossibilità della loro esecuzione) e dal tempo dell'ultima assunzione, in quanto non sembra associato a un incremento del rischio di complicanze emorragiche.

- In pazienti in terapia con eparine a basso peso molecolare con qualunque dose prima dell'ictus, la letteratura suggerisce il ricorso intervento endoarterioso meccanico primario.

- Non esistono dati di letteratura su trattamento endoarterioso in pazien-

ti con: neoplasia con aumentato rischio emorragico; storia di emorragia cerebrale o subaracnoidea; grave epatopatia, compresa insufficienza epatica, cirrosi, ipertensione portale (varici esofagee), epatite attiva; retinopatia emorragica; alto rischio emorragico per comorbidità; recenti (<30 giorni) massaggio cardiaco esterno traumatico, parto, puntura di vaso sanguigno non comprimibile (es. vena succlavia o giugulare); malattia ulcerosa del tratto gastroenterico (<3 mesi). Tuttavia, è ragionevole valutare individualmente il rapporto rischio/benefico di un intervento endoarterioso meccanico che come tale comporta un limitato rischio emorragico.

- Con riferimento all'impiego della trombolisi sistemica, il Gruppo ha affrontato, come novità non presente nelle precedenti edizioni, la possibilità di somministrazione della terapia in pazienti con ictus ischemico acuto, in terapia con gli anticoagulanti diretti. In questi casi, la letteratura suggerisce la possibilità di prendere in considerazione la trombolisi ev in pazienti trattati con DOAC, con verosimile effetto sub terapeutico, evidenziato dalla storia clinica (dose e intervallo temporale dall'ultima assunzione, funzionalità renale) e da test specifici e standardizzati (tempo di trombina, tempo di ecarina o Hemoclot per il dabigatran, anti-Xa per il

rivaroxaban o l'apixaban).

- In pazienti con ictus ischemico acuto, l'uso degli ultrasuoni per potenziare l'effetto della trombolisi ev non è indicato routinariamente. Gli ultrasuoni per potenziare l'effetto della trombolisi ev sono usati all'interno di studi clinici controllati, con particolare riferimento a pazienti con occlusione dei grossi vasi intracranici.

► Riabilitazione e continuità dell'assistenza

La dimostrazione del razionale di efficacia di nuovi approcci riabilitativi sviluppati alla luce delle attuali conoscenze sui meccanismi di neuroplasticità è uno dei principali argomenti su cui si sta concentrando la ricerca relativa alla riabilitazione dell'ictus. Sulla scorta delle ampliate conoscenze dei meccanismi neurobiologici della plasticità cerebrale vengono attualmente privilegiati approcci che avvalorano l'intensità, la ripetitività, la significatività di un esercizio e la stimolazione multisensoriale. La realizzazione di questi presupposti avviene:

- mediante esecuzione reiterata, supportata da strumenti robotici;
- mediante un'esaltazione dell'informazione sensoriale di ritorno, prodotta da sistemi in realtà virtuale;
- mediante la realizzazione di un ambiente arricchito.

In sintesi

Trombolisi endovenosa: criteri di inclusione

Pazienti di ambo i sessi di età ≥ 18 anni

Ictus ischemico responsabile di un deficit misurabile di linguaggio, motorio, cognitivo, di sguardo, del visus e/o di neglect

Inizio dei sintomi entro 4.5 ore (alla somministrazione di rt-PA)

Sintomi presenti per almeno 30 minuti. I sintomi vanno distinti da quelli di un episodio di ischemia generalizzata (cioè una sincope), di una crisi epilettica o di una crisi di emicrania

I pazienti (o un familiare) debbono aver ricevuto informazione sul trattamento e aver dato il consenso all'utilizzo dei loro dati e alle procedure di follow-up

► Nutrizione e ictus

Con riferimento alla prevenzione, viene ribadito il ruolo di un corretto stile alimentare, per la riduzione dei fattori di rischio influenzati da ap-

In sintesi

Trombolisi endovenosa: criteri assoluti di esclusione

Insorgenza dell'ictus > 4.5 ore

Emorragia intracranica alla TAC cerebrale

Sospetto clinico di ESA, anche se TAC normale

Somministrazione di eparina endovena nelle precedenti 48 ore e aPTT eccedente limite normale superiore del laboratorio

Conta piastrinica $< 100.000/\text{mm}^3$ *

Diatesi emorragica nota

Sanguinamento grave in atto o recente

Sospetto di emorragia intracranica in atto

Endocardite batterica, pericardite

Pancreatite acuta

Neoplasia con aumentato rischio emorragico

Grave epatopatia, compresa insufficienza epatica, cirrosi, ipertensione portale (varici esofagee), epatite attiva

Retinopatia emorragica, (es in diabetici alterazioni del visus)

Alto rischio emorragico per comorbidità

Recenti (< 10 giorni) massaggio cardiaco esterno traumatico, parto, puntura di vaso sanguigno non comprimibile (es. vena succlavia o giugulare)

Malattia ulcerosa del tratto gastroenterico (<3mesi)

* l'attuale RCP dell'Actilyse riporta il termine "numero di piastrine molto basso".

In letteratura ci sono pochissimi dati su pazienti trattati con conta piastrinica < 100.000 ⁵⁹ che suggeriscono che il trattamento con alteplase possa essere efficace, mantenendo la sicurezza. Tuttavia, non essendo esplicitati i valori in presenza dei quali il trattamento è stato effettuato, tale opzione va valutata con cautela

procci alimentari inadeguati, per tipologia e caratteristiche caloriche. Per quanto riguarda il capitolo dell'ictus acuto, il gruppo sottolinea come la valutazione dello stato di nutrizione e l'intervento nutrizionale sono indicati come componente fondamentale dei protocolli diagnostici-terapeutici dell'ictus, sia in fase acuta che durante il periodo di riabilitazione.

Con riferimento alla fase riabilitativa gli obiettivi nutrizionali durante il periodo di riabilitazione sono finalizzati alla prevenzione e alla correzione di un eventuale stato di malnutrizione per eccesso o per difetto. L'impostazione del trattamento nutrizionale richiede lo studio preliminare della deglutizione, l'esecuzione di protocolli diagnostici per la valutazione dello stato nutrizionale e del rischio nutrizionale, nonché l'attivazione di procedure per garantire un'adeguata gestione nutrizionale del paziente durante il ricovero. La copertura dei fabbisogni va raggiunta gradualmente, specie se il soggetto ha affrontato un lungo periodo di digiuno e presenta uno stato nutrizionale compromesso.

► Complicanze psico-cognitive

Viene ribadito che nei pazienti con depressione, una buona risposta al trattamento antidepressivo è associata a maggiore indipendenza a 12 settimane. Un trattamento antidepressivo può influenzare positivamente il recupero funzionale, ma non annullare l'impatto sfavorevole della depressione post-ictus sullo stesso. I pazienti con depressione post-ictus non trattati con antidepressivi presentano una prognosi riabilitativa peggiore rispetto a quelli trattati.

► Ictus pediatrico, giovanile e da cause rare

Riguardo all'ictus ischemico perinatale, in età pediatrica e giovanile si rimanda alla lettura delle linee guida segnalando però che l'eziologia dell'emorragia cerebrale nei soggetti giovani è più eterogenea rispetto a quella dei soggetti in età adulta e anziana; in particolare, svolgono un ruolo importante le malformazioni vascolari, le coagulopatie e l'abuso di sostanze quali la cocaina e le amine simpaticomimetiche. La prognosi è migliore di quella degli anziani, senza sostanziali differenze di genere. La gravità dei sintomi all'esordio, la presenza di emorragia intraventricolare, di idrocefalo e di focolai emorragici multipli sono predittori di mortalità nel soggetto giovane.

► Medicina di genere

Si tratta di un'area totalmente nuova e, per certi versi, innovativa, nella realizzazione di una linea guida. Molti aspetti del rapporto fra patologia cerebrovascolare e genere femminile sono tuttora sottostimati. I fattori di rischio vascolari presentano specificità di genere riconosciute e ben caratterizzate; le donne hanno spesso sintomi di presentazione di patologia cerebrovascolare non specifici e giungono più tardivamente all'attenzione medica rispetto agli uomini, fattori che contribuirebbero ad una minore probabilità di accesso a trattamenti ripercussivi in acuto. Differenze di genere sono presenti anche per quanto concerne la scelta e la risposta alle terapie di prevenzione primaria e secondaria. I risultati degli studi clinici sui farmaci CV sono applicati nella pratica clinica indipendentemente dal genere, nonostante le donne siano numericamente sotto-

rappresentate nella ricerca clinica e non sempre nel disegno degli studi sia prevista l'analisi per la differenza di genere. È importante che la comunità scientifica rivolga maggiore e dedicata attenzione alle differenze di genere nella patologia cerebrovascolare promuovendo lo sviluppo di programmi di ricerca e iniziative di servizi e percorsi che definiscano la medicina centrata sul paziente. L'attenzione alla medicina di precisione e personalizzata rappresenta la chiave di volta per contribuire a colmare il gap di conoscenza sulle differenze di genere nella prevenzione cardiovascolare.

► Analisi e confronto con le altre linee guida

In questo capitolo si sono messe a confronto alcune raccomandazioni delle linee guida ISO-SPREAD con quelle contenute nelle due più importanti e recenti linee guida di riferimento internazionali, vale a dire quelle edite dalla American Heart Association/American Stroke Association e quelle redatte da the European Stroke Organisation. Le raccomandazioni sono state selezionate nell'ambito della gestione della fase acuta dell'ictus e in alcuni aspetti di prevenzione delle recidive. Il gruppo di lavoro ha prodotto una serie di tabelle comparative, che evidenziano come le linee guida ISO-SPREAD siano molto più esplicative e descrittive delle motivazioni alla base delle varie sintesi e raccomandazione, rispetto alle altre.

La 8ª Edizione di SPREAD è stata realizzata grazie ad un contributo incondizionato di Bayer Italia

Bibliografia

Gensini GF, Carolei A, Zaninelli A (Editors): Ictus Cerebrale - linee guida italiane di prevenzione e trattamento. 21 luglio 2016. www.iso-spread.it