

# SPREAD: riferimento italiano per l'ictus cerebrale

*Per i suoi contenuti e per l'autorevolezza degli Autori, le linee guida SPREAD (Stroke PRevention and Educational Awareness Diffusion), arrivate ormai al 14° anno di produzione, appaiono più che mai saldamente il punto di riferimento italiano, per la prevenzione e la cura dell'ictus cerebrale e delle sue conseguenze. L'importante numero di accessi qualificati al portale [www.spread.it](http://www.spread.it), che hanno ormai stabilmente raggiunto le 1.500 presenze giornaliere di media, con punte di oltre 2.500 visite in un solo giorno, fanno del format elettronico un successo associato ed indiscusso*

**Gian Franco Gensini e Augusto Zaninelli**  
a nome di "SPREAD Collaborative Group"  
Università di Firenze

La 7.a Edizione di SPREAD è stata realizzata grazie ad un contributo incondizionato di Bayer Italia

## ► Epidemiologia

L'incremento dell'età media e l'attuazione di maggiori e migliori misure di prevenzione, ha permesso di spostare ad età più avanzate, come al di sopra degli 85 anni, la percentuale di maggior prevalenza della malattia e di valutare come l'età, che da sempre è considerata il maggior fattore di rischio per la comparsa di ictus, inizi ad incidere significativamente al di sopra dei 74 anni (figura 1), anche se l'incidenza e l'impatto sociale della malattia e delle sue conseguenze in Italia, continua ad essere importante e molto pesante (ogni anno circa 213.000 pazienti, 1 caso ogni 2 minuti e mezzo circa).

## ► Prevenzione

Con riferimento alla fibrillazione atriale, viene abolito il termine "fibrillazione atriale cronica" in quanto obsoleto e non più utilizzato, lasciando solo "fibrillazione atriale", essendo la distinzione principale fra "parossistica", "permanente" e "persistente". È stata poi aggiunta una raccomandazione che include lo score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc come indicatore di riferimento per la stratificazione del rischio di ictus cardioembolico.

Il tema dei nuovi anticoagulanti orali viene sintetizzato nelle tabelle 1, 2 e 3 nelle quali, in modo sistematico, si definiscono le caratteristiche farmacologiche di dabigatran,

Figura 1

### L'età è il maggior fattore di rischio per l'ictus

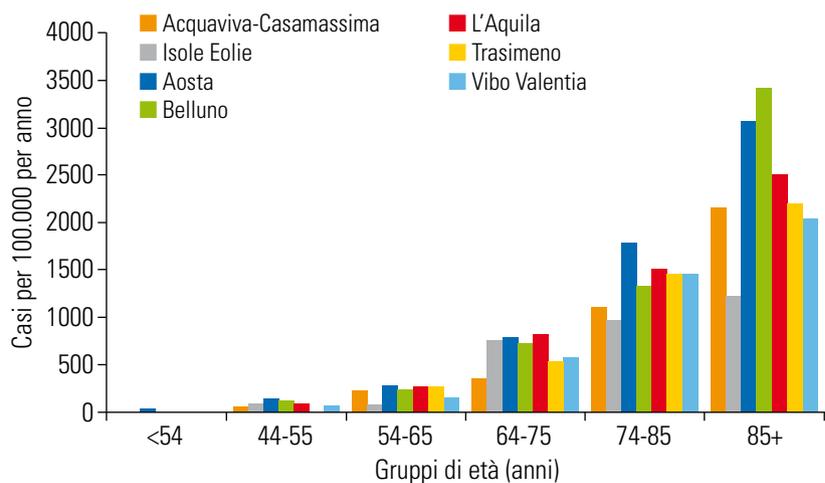


Tabella 1

### I nuovi farmaci anticoagulanti orali: dabigatran, rivaroxaban e apixaban

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Target	Ila (trombina)	Xa	Xa
C <sub>max</sub> (ore)	0.5 - 2 (2)	2 - 4 (4)	1 - 3 (4)
Biodisponibilità	6.5%	80-100%	66%
Metabolismo (Cit. P450)	No	32%	15%
Emivita (ore)	17	11	11-14
Profarmaco	Si	No	No
Eliminazione renale	80%	33%	25%
Interazione farmacologica	Rifampicina, chinidina, amiodarone, potenti inibitori P-gp	CYP3A4 e P-gp	CYP3A4 e P-gp
Monitoraggio routine	No	No	No

Tabella 2

### Caratteristiche popolazione degli studi registrativi di dabigatran, rivaroxaban e apixaban

	RE-LY Dabigatran	ROCKET-AF Rivaroxaban	ARISTOTELE Apixaban
Dose (mg)	150, 110 bid	20 (15*) qd	5 (2.5*) bid
Campione	18.113	14.264	18.201
Età (aa)	71	73	70
Maschi (%)	64	60	64
Precedente ictus (%)	20	55	(19)
Disegno	PROBE	Doppio cieco	Doppio cieco
VKA naïve	50%	38%	43%
TTR (mediana)	64%	58%	66%
CHADS <sub>2</sub>	110 mg	150 mg	Rivaroxaban
medio	2.1	2.2	3.5
0-1 (%)	32.6	32.2	0
2 (%)	34.7	35.2	13
>3 (%)	32.7	32.6	87

\* Dose testata nei pazienti con insufficienza renale. Per rivaroxaban in soggetti con CrCl 30-50 mL/min; per apixaban in soggetti con due o più dei seguenti criteri: almeno 80 anni, peso inferiore a 60 kg o creatinina sierica  $\geq$ 1.5 mg/dL

rivaroxaban e apixaban e i risultati non comparativi dei tre studi di riferimento (RE-LY, ROCKET-AF e ARISTOTELE).

#### ► Ictus acuto

Si sottolinea l'opportunità per le varie autorità sanitarie locali dedicate alla gestione dell'emergenza, di adottare un "codice ictus" che identifichi al momento dell'arrivo dei mezzi di soccorso, i pazienti candidati per arrivare il più presto possibile in una Stroke Unit, evitando di perdere tempo prezioso per il passaggio dal Pronto Soccorso del Presidio geograficamente più vicino, ma sprovvisto della struttura adeguata per l'emergenza cerebrovascolare.

Inoltre, i risultati, ormai consolidati, dello studio ECASS III inducono una sostanziale modifica della raccomandazione relativa alla tempistica indicata per la somministrazione della trombolisi, con l'ampliamento della finestra per la somministrazione del farmaco dalle 3 alle 4.5 ore. Recentemente, la pubblicazione dei risultati dello studio IST3 propone il trattamento con r-tPA e.v fra le 4.5 e le 6 ore come statisticamente migliorativo sugli esiti funzionali, con un beneficio che non sembra essere diminuito anche per i pazienti di età >80 anni.

#### ► Terapia chirurgica

Viene rimarcata la superiorità della tromboendarteriectomia carotidea (TEA), rispetto allo stenting carotideo. Inoltre, in caso di stenosi carotidea superiore al 50% e di TIA o ictus minore è indicata l'endarteriectomia precoce, cioè entro le prime due settimane dall'evento ischemico minore. È presumibi-

Tabella 3

### Riassunto dei risultati

Si rammenta che non è possibile nessun confronto né diretto, né indiretto tra le tre molecole a causa del diverso disegno dei tre studi (doppio cieco per rivaroxaban e apixaban, in aperto per dabigatran e con un diverso periodo di osservazione incluso nell'analisi ITT) e, a causa delle differenze nella popolazione arruolata, come ad esempio il CHADS<sub>2</sub> score notevolmente più elevato per rivaroxaban.

	Dabigatran		Rivaroxaban	Apixaban
	110 mg bid	150 mg bid	20 mg qd	5 mg bid
Efficacia % /a	<b>1.53</b> non inferiore p<0.001	<b>1.11</b> superiore p<0.001	<b>2.1 (ITT)</b> non inferiore p<0.001	<b>1.27 (ITT)</b> superiore p<0.01
Mortalità % /a	<b>3.75</b> p=0.13	<b>3.64</b> p=0.051	<b>1.9</b> p=0.07	<b>3.52</b> p=0.047
Emorragie maggiori % /a	<b>2.71</b> p=0.003	<b>3.11</b> p=0.31	<b>3.6</b> p=0.58	<b>2.13</b> p<0.001
Emorragie cerebrali % /a	<b>0.23</b> p<0.005	<b>0.30</b> p<0.005	<b>0.5</b> p=0.02	<b>0.33</b> p<0.001

le che l'endoarteriectomia offra il massimo beneficio se eseguita nei primi giorni dal sintomo, probabilmente entro 48 ore dal sintomo, e in ogni caso alla stabilizzazione dell'evento ischemico cerebrale. Tale procedura è utile anche nei pazienti di età sopra i 70 anni.

#### ► Riabilitazione e continuità dell'assistenza

Particolare attenzione è rivolta alla fase della riabilitazione della deglutizione: è raccomandato, infatti, un precoce screening delle competenze deglutorie, dello stato cognitivo ed il calcolo del punteggio alla scala di Rankin al fine di ridurre il rischio di polmoniti nei pazienti con stroke. È indicato, inoltre, un programma riabilitativo che includa esercizi per l'incremento della funzione motoria orofaringea in associazione alle tecniche specifiche (manovre di com-

penso, posturali e di modificazioni reologiche del cibo).

#### ► Complicanze psico-cognitive

È stato recentemente segnalato che nei pazienti con depressione, una buona risposta al trattamento antidepressivo è associata a maggiore indipendenza a 12 settimane. Recenti evidenze suggeriscono che un trattamento antidepressivo in "add-on" con fluoxetina possa potenziare il recupero motorio.

#### ► Ruolo della ricerca nell'ictus

Osservazioni precliniche e cliniche hanno suggerito elevate potenzialità antiaritmiche della ranolazina nella fibrillazione atriale ricorrente e in quella di nuova insorgenza nei pazienti con patologia coronarica acuta. Tre studi clinici hanno dimostrato l'efficacia di vernakalant nella conversione a ritmo sinusale della

fibrillazione atriale sostenuta e in quella successiva ad intervento cardiocirurgico. Inoltre, vernakalant si è dimostrato superiore rispetto ad amiodarone nella conversione a ritmo sinusale della fibrillazione atriale di recente comparsa.

#### ► Economia e impiego delle risorse

Si è valutato che il costo medio in Italia per il ricovero ospedaliero per la fase acuta per il DRG 14, applicato all'ictus, è di €3.927. Il costo totale di una degenza per ictus è stato calcolato in €12.282 di cui €6.875 di costi diretti sanitari e €5.497 di costi indiretti, compreso un calcolo per ridotta produttività, dovuta allo stato di malattia.

#### ► Processi gestionali basati sull'evidenza

Uno dei problemi principali di tutte le linee guida è l'implementazione sul territorio nella pratica clinica. La Comunità Economica Europea nel suo 7<sup>th</sup> Framework Programme – European Implementation Score, Work Package 2, ha identificato alcune strategie per l'implementazione delle linee guida (figura 2). Queste strategie prevedono ai primi posti la distribuzione di materiale formativo e le azioni degli esperti. Le linee guida SPREAD, per la diffusione e la numerosità degli accessi al portale e per le chiare prese di posizione dei suoi Autori anche in situazioni di aree grigie e aspetti controversi, sicuramente rispettano questi standard e si posizionano fra quelle più applicabili nel lavoro quotidiano del medico e di altre figure professionali che si occupano e dedicano il loro lavoro e la loro missione alla prevenzione

Figura 2

## Linee guida: sommario dei metodi di implementazione



della malattia cerebrovascolare e alla cura dei malati di ictus.

## Bibliografia di riferimento

Gensini GF & Zaninelli A (editors): SPREAD – Linee Guida Italiane di Prevenzione e Trattamento dell'Ictus Cerebrale. Versione on line: [www.spread.it](http://www.spread.it). Versione cartacea: pubblicazioni Pierrel Research Italy SpA, Milano, 14 marzo 2012.

[www.qr-link.it/video/0912](http://www.qr-link.it/video/0912)



Puoi visualizzare il video di approfondimento anche con smartphone/iphone attraverso il presente QR-Code