



Carissimi amici,

ci siamo! Fra pochi giorni la SINV si riunisce per il suo XXI Congresso Nazionale nella città di Lecce, ma che si pianificherà in altri due appuntamenti nelle città di Ferrara e Matera rispettivamente nel mese di novembre e dicembre. Il tema conduttore di questo congresso è il trattamento d'urgenza dell'ictus cerebrale. Il Congresso si articolerà inizialmente in tre sessioni relative all'eziopatogenesi, alla diagnosi e al trattamento del paziente affetto da ictus cerebrale, rimarcando il ruolo che le diverse figure professionali devono avere per gestire al meglio la patologia cerebrovascolare in tutte le sue fasi. Inoltre, nell'ottica del saper fare, nel corso del Congresso vi saranno delle sessioni SINV, con attiva partecipazione anche dei soci SINV, nelle quali si discuterà e si approfondirà l'importanza degli ultrasuoni nella patologia cerebrovascolare sia arteriosa che venosa.

Ed è proprio in funzione dell'interdisciplinarietà nella gestione della patologia cerebrovascolare che la nostra Società ha continuato a

programmare, nell'anno in corso, un Training Interdisciplinare SINV sulla patologia cerebrale cardioembolica che si è recentemente svolto in altre sedi e che prossimamente si svolgerà a Torino. Nel corso del prossimo mese in collaborazione con l'Associazione Italiana Infermieri delle Neuroscienze (ANIN), si continuerà ad istituire un corso di aggiornamento degli Infermieri per un maggior coinvolgimento della professione infermieristica nella gestione della patologia cerebrovascolare.

Tuttavia, al fine di dare maggior risalto all'Istituzione di questa newsletter, confido, quindi, in una vostra sempre più attiva partecipazione in modo da dare ai nostri soci un approfondimento culturale di grande interesse, all'altezza del rispetto che la nostra Società ha acquistato nel corso degli anni.

Nel costante e continuo rinnovamento generale, buon lavoro a tutti noi, carissimi amici.

Antonio Siniscalchi

XXI Congresso nazionale SINV

Lecce, 15-16 settembre 2012

Ferrara, 22-23 novembre - Matera 14-15 dicembre 2012

→ a pagina 2



www.sinv.it

SINV, Società Italiana Interdisciplinare NeuroVascolare
Associazione senza fini di lucro

Sede legale: viale Risorgimento 80, 42123 Reggio Emilia

Sede operativa: c/o Centro E-learning di Ateneo
dell'Università di Modena e Reggio Emilia, via Allegri 13,
Reggio Emilia (RE),

tel: 0522 522521, e-mail: segreteria@sinv.it

P/IVA e C.F.: 02426840357

Il Comitato Editoriale della Newsletter:

Direttore responsabile Scientifico: Dott. Antonio Siniscalchi

Segreteria Scientifica: Dott. Giovanni Malferarri (Presidente), Giuseppe Pistollato (Vice Presidente), Vincenzo Inchingolo, Nicola Carraro, Carla Carollo, Sergio Castellani, Roberto Frediani, Salvatore Mangiafico, Claudio Pozzessere, Sandro Sanguigni.

Gli articoli possono essere inviati via email al seguente indirizzo di posta elettronica: sinv.calabria@sinv.it

L'iscrizione alla SINV si effettua esclusivamente online collegandosi al sito www.sinv.it > modulo iscrizione.

Il costo annuale è di 30 euro.

Per il pagamento effettuare bonifico bancario dell'importo presso:

Banca Popolare dell'Emilia Romagna - sede di Castelfranco Emilia (MO)
IBAN: IT 72 S 05387 66690 000001055820

Causale: iscrizione 2012 sinv

Beneficiario: Società Italiana Interdisciplinare NeuroVascolare

Inviare la ricevuta a mezzo fax al numero: 0522 522512 oppure per e-mail a segreteria@sinv.it

speciale Congresso SINV

L'evento serve a fare il focus sul trattamento d'urgenza dell'Ictus cerebrale, patologia che ha una percentuale di manifestazioni intorno a 300 casi all'anno su 100.000 abitanti. Attualmente nel nostro territorio, l'ictus ischemico di tale grave patologia deve ancora trovare il giusto percorso diagnostico-terapeutico rallentando i tempi di intervento, dove il tempo di trattamento è determinante per l'efficacia di una terapia (time is brain). Il Congresso a carattere nazionale voluto dalla SINV (Società italiana Interdisciplinare Neuro-Vascolare) sarà uno di tre eventi che si svilupperanno in varie città Italiane con tematiche e argomenti concatenati e con un unico denominatore comune.

Lecce. Quando il Paziente è urgente: L'ictus acuto

Ferrara il 22-23 novembre.
Quando è l'organizzazione che conta: il network

in ultimo il 14-15 dicembre a
Matera. Quando si fanno le scelte: le terapie

Oltre a importanti professionisti sanitari salentini parteciperanno i maggiori studiosi e specialisti Italiani cultori del argomento con un contributo altamente qualificato dato da scienziati italiani e stranieri.

"Il convegno si propone di sensibilizzare la comunità scientifica non solo nazionale ma anche locale al tema dell'ischemia cerebrovascolare acuta, inquadrandone in rapida successione gli aspetti etiopatogenetici e diagnostici, per lasciare successivamente spazio agli attuali orientamenti terapeutici e concludere con un forte richiamo al problema organizzativo della risposta in emergenza.

Gli obiettivi formativi consistono nell'acquisizione più approfondita delle metodiche strumentali, primo fra tutti l'ecocolordoppler, non solo nella diagnosi e trattamento della patologia cerebrovascolare arteriosa, ma anche nel percorso diagnostico della patologia cerebrovascolare venosa. Grande attenzione verrà posta sulle più recenti acquisizioni in

tema di prevenzione e terapia dell'ictus ischemico."

Buon lavoro a tutti e felice soggiorno

Giuseppe Pulito

Presidente del Congresso SINV

XXI CONGRESSO NAZIONALE 2012
**Quando il paziente è urgente:
l'ictus acuto...and The SINV Efforts 2012**

Ferrara
22 - 23 Novembre 2012
Quando è l'organizzazione
che conta: il network

Matera
14 - 15 Dicembre 2012
Quando si fanno le scelte:
le terapie

Lecce

La Patologia Cerebrovascolare Acuta Ischemica

15 - 16 SETTEMBRE 2012

Sala del Rettorato, Università del Salento - Lecce

PRESIDENTE: G. PULITO - PRESIDENTE SINV: G. Malferrari

**11,3
ECM**

N. PARTECIPANTE: 80 MEDICI,
20 FISIOTERAPISTI, 20 INFERMIERI,
CATEGORIE ACCREDITATE: NEUROLOGI,
CARDIOLOGI, MEDICI ANESTESISTI,
NEUROORADIOLOGI, MMG, FISIATRI,
MEDICI DI MEDICINA DI URGENZA,
INTERISTI, GERIATRI

CON IL CONTRIBUTO EDUCAZIONALE INCONDIZIONATO DI:



SEGRETERIA ORGANIZZATIVA
MOTUS ANIMI
VIA FABIO FILZI 22 - LECCE
TEL/FAX 0832/521300
motusanimi@hotmail.it



Martedì 13 Novembre 2012 ore 8:30

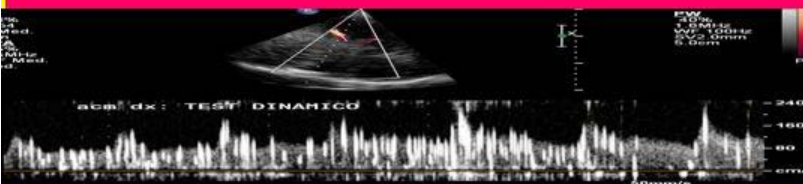
Ospedale Fatebenefratelli Napoli
Via A. Manzoni 199

UOC Cardiologia-
UTIC
Primario
Dr B. Sanguigno

V Congresso di Ecografia Trans-Cranica

Forame Ovale Pervio

- **Aspetti Diagnostici**
- **Patologie Associate**



Per iscriversi inviare E Mail : padecamp@tin.it
Il Corso, aperto a Medici ed Operatori Sanitari, e' gratuito



TRAINING INTERDISCIPLINARE SINV IN PATOLOGIA CEREBRALE CARDIOEMBOLICA

PRESIDENTE
G. Malferrari

★ **Trani** 29 giugno
★ **Reggio Emilia** 05 luglio
★ **Roma** 06 luglio
★ **Torino** 28 settembre

RESPONSABILI SCIENTIFICI

Puglia: V. Inchingolo, G. Nicoletti, V. Lucivero, G. Pulito

Emilia Romagna: G. Malferrari, S. Sanguigni, N. Poli, C. Azzini, M.L. Zedde

Lazio: C. Pozzessere, P. De Campora, S. Anticoli

Piemonte: R. Frediani, L. Coppo, G. Giardini, P. Cerrato

TOPICS

Interdisciplinarietà nella gestione della patologia cerebrale cardioembolica

CLINICA Cardiopatie emboligene e ictus cardioembolico

Embolia paradossa

DIAGNOSI Ultrasonografia cardiaca (TTE, TEE, ICE)

Ultrasonografia cerebrovascolare (TCD, TCCD)

Neuroradiologia

Percorsi diagnostici con casi clinici e opinioni a confronto

TERAPIA E PROFILASSI Trattamento in fase acuta: la riperfusione

Terapia farmacologica

Cardiologia interventistica nella profilassi. Chiusura del FOP e dell'auricola:
quando serve?

MEDICINA SUBACQUEA E FORAME OVALE PERVIO

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA: Centro e-learning di Ateneo (Unimore) - Tel. 0522 522521

PROVIDER: Clabmeeting - Tel. 080 5061372



con il contributo non condizionato di
ST. JUDE MEDICAL
MORE CONTROL. LESS RISK.

31° Congresso Nazionale A.N.I.N. e 12° Corso Congiunto A.N.I.N. – SINCh

**LE NEUROSCIENZE A CONFRONTO:
APPROPRIATEZZA, LINEE GUIDA E TUTELA DELLA SICUREZZA DELLE PERSONE ASSISTITE**

Rimini, 13 ottobre 2012

www.anin.it

Early Activation of Intracranial Collateral Vessels Influences the Outcome of Spontaneous Internal Carotid Artery Dissection (La precoce attivazione del circolo collaterale intracranico è in grado di influenzare l'outcome dei pazienti con dissecazione spontanea dell'arteria carotidea interna)

Mauro Silvestrini, Claudia Altamura, Raffaella Cerqua, Claudio Pedone, Clotilde Balucani, Simona Luzzi, Marco Bartolini, Leandro Provinciali, Fabrizio Vernieri

Department of Experimental and Clinical Medicine (M.S., R.C., S.L., M.B., L.P.), Marche Polytechnic University, Ancona; Department of Clinical Neurology (C.A., F.V.), University Campus Bio-Medico, Rome; Department of Geriatric Medicine (C.P.), University Campus Bio-Medico, Rome; and Department of Clinical Neurology (C.B.), University of Perugia, Perugia, Italy. *Neuropharmacology Stroke*. 2011 Jan;42(1):139-43.

Il miglior approccio terapeutico in pazienti con dissecazione dell'arteria carotidea interna (ACI) per ridurre la progressione del danno ischemico cerebrale e il rischio di nuovi eventi ischemici non è ancora stato definito (1,2). È possibile ipotizzare che i pazienti con ictus legato ad una dissecazione carotidea non rappresentino un gruppo omogeneo e che la loro evoluzione clinica può essere influenzata da diversi aspetti, compresa la severità del restringimento del lume vasale e le condizioni della parete arteriosa che a loro volta potrebbero giocare un ruolo nella potenzialità di una ricanalizzazione rapida. Inoltre, l'esito clinico potrebbe essere legato significativamente alla capacità del circolo cerebrale di compensare la riduzione acuta di diametro del lume della carotide (3).

Gli autori di questo studio hanno valutato se lo sviluppo precoce della circolazione collaterale intracranica e l'evoluzione del restringimento del lume siano in grado di influenzare il decorso clinico dei pazienti con ictus secondario a dissecazione spontanea della ACI.

Sono stati arruolati 66 pazienti con un primo ictus ischemico da coinvolgimento di una arteria maggiore del circolo anteriore (4) ed evidenza ecografica e neuroradiologica di occlusione omolaterale dell'ACI dovuta a dissecazione arteriosa (5) rilevata entro 12 ore dall'insorgenza dei sintomi. La maggior parte dei soggetti hanno ricevuto eparina per via endovenosa seguita da anticoagulanti orali, 10 pazienti sono stati trattati con aspirina a causa di controindicazioni alla terapia anticoagulante.

Entro le 24 ore dall'esordio dei sintomi, è stato eseguito un Doppler transcranico (TCD) per valutare i vasi intracranici e l'attivazione delle 3 vie collaterali principali: arteria oftalmica invertita e arterie comunicanti anteriore e posteriore (6).

La pervietà dell'ACI è stata monitorata settimanalmente per il primo mese dopo il verificarsi dell'evento ischemico. Tutti i pazienti sono

stati seguiti per un periodo di 3 mesi per valutare l'eventuale insorgenza di nuovi eventi ischemici e la loro evoluzione clinica. Al termine del follow-up, tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un esame neurologico, che comprendeva la somministrazione della scala di Rankin modificata (mRS). In base al punteggio mRS, i pazienti sono stati arbitrariamente suddivisi in 2 gruppi: buon recupero (mRS punteggio 0 a 1) e scarso recupero (mRS score \geq 2). Inoltre è stata fatta una suddivisione dei pazienti in base al numero di vasi collaterali attivati: <2 o ≥ 2 .

Quaranta pazienti hanno presentato una attivazione di almeno 2 collaterali intracranici. I rimanenti 26 pazienti, con nessuno o solo 1 collaterale attivato, hanno mostrato un aumento significativo del rischio di recupero clinico insoddisfacente (punteggio alla mRS ≥ 2 ; rischio relativo aggiustato = 14,9, IC 95%, 3,24-68,46). La presenza di ricanalizzazione, la gravità dell'ictus all'esordio e il profilo di rischio vascolare non hanno mostrato alcuna influenza sull'entità del recupero clinico.

In conclusione, il risultato principale di questo studio è che l'efficienza del circolo collaterale intracranico sembra in grado di determinare una evoluzione clinica favorevole nei pazienti con ictus ischemico da dissecazione spontanea dell'ACI. In particolare, la diagnosi precoce di 2 o 3 vasi collaterali attivati che sono in grado di compensare la riduzione del flusso distalmente all'occlusione carotidea rende possibile prevedere un buon outcome funzionale, indipendentemente da altri fattori prognostici tradizionali.

Allo stato attuale, la prognosi per i pazienti colpiti da ictus e dissecazione spontanea dell'ACI non è ben definita. Anche se generalmente si ritiene che i pazienti con questa condizione abbiano una buona prognosi (7), i risultati di studi recenti sembrano dimostrare che in realtà l'ictus da dissecazione carotidea possa essere associato ad un alto tasso di mortalità, portando ad ipotizzare che la dissecazione carotidea possa essere un evento sottostimato a causa della mancanza o ritardo nella diagnosi durante la fase acuta, specialmente nei pazienti con presentazione clinica più severa (8).

In questo studio, gli autori hanno incluso un sottogruppo di pazienti con dissecazione spontanea ed occlusione completa dell'ACI, il cui esito funzionale dovrebbe essere meno favorevole. La definizione di indicatori prognostici affidabili potrebbe essere importante per l'identificazione dei soggetti che necessitano di un trattamento più aggressivo. Nella popolazione studiata, circa il 30% dei pazienti ha avuto rilevanti sequele funzionali, 3 mesi dopo l'insorgenza dell'ictus, e questo esito sfavorevole poteva essere previsto all'inizio, nella maggior parte dei casi, attraverso una valutazione dell'efficienza del circolo di compenso intracranico. Questo tipo di indagine, che richiede semplicemente l'impiego di un TCD, può essere effettuata rapidamente anche presso il Dipartimento di Emergenza, per selezionare quei pazienti che sono eleggibili per le procedure terapeutiche più aggressive inclusi gli interventi di ricanalizzazione.

Anche se gli autori dello studio non offrono indicazioni terapeutiche, i risultati suggeriscono che la valutazione precoce dell'efficienza dei meccanismi di compenso vascolare cerebrale, può fornire informazioni affidabili per predire l'esito funzionale dei pazienti con ictus secondario ad occlusione acuta dell'ACI da dissecazione spontanea. Questo tipo di informazione potrebbe fornire un contributo importante per la pianificazione di studi rivolti a definire meglio l'efficacia dei vari approcci terapeutici sia di tipo farmacologico che endovascolare/chirurgico.

Bibliografia

- 1) Ansari SA, et al. Cervical dissections: diagnosis, management, and endovascular treatment. *Neuroimaging Clin North Am.* 2009;19:257-270.
- 2) Georgiadis D, et al. Aspirin vs anticoagulation in carotid artery dissection: a study of 298 patients. *Neurology.* 2009;72:1810-1815.
- 3) Bokkers RP, et al. Noninvasive MR imaging of cerebral perfusion in patients with a carotid artery stenosis. *Neurology.* 2009;73:869-875.
- 4) Bamford J, et al. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991;337:1521-1526.
- 5) Menon RK, et al. Cervical arterial dissection: current concepts. *Ann NY Acad Sci.* 2008;1142:200-217.
- 6) Vernieri F, et al. Effect of collateral blood flow and cerebral vasomotor reactivity on the outcome of carotid artery occlusion. *Stroke.* 2001;32:1552-1558.
- 7) Lee VH, et al. Incidence and outcome of cervical artery dissection: a population-based study. *Neurology.* 2006;67:1809-1812.
- 8) Debette S, et al. Cervical-artery dissections: predisposing factors, diagnosis, and outcome. *Lancet Neurol.* 2009;8:668-678.

Asterixis come iniziale manifestazione di ictus ischemico cerebellare

Antonio Siniscalchi, Luca Gallelli, Olinto Di Benedetto, Giovambattista De Sarro

Sintesi da: Siniscalchi A., et al., Asterixis as initial manifestation of cerebellar ischemic stroke. West Journal Emergency Medicine, in press. Corresponding author: Dr. Antonio Siniscalchi, Department of Neuroscience, Neurology Division, "Annunziata" Hospital, Cosenza, Italy

Movimenti involontari, come la corea, distonia, asterixis e tremore, possono verificarsi in seguito ad un'ictus ischemico nei gangli basali o nel talamo /subthalamus (1,2). Precedenti studi hanno dimostrato l'insorgenza di movimenti involontari causati da un infarto nel territorio dell'arteria cerebrale anteriore (3). L'asterixis è stato descritto in due pazienti con ischemia cerebellare ipsilaterale, anche se ancora oggi non è considerato un segno neurologico caratteristico di un infarto cerebellare (2). Noi riportiamo il caso di una paziente con cefalea in regione cervicale e occipitale di sinistra ed episodi transitori di asterixis all'arto superiore sinistro in seguito ad un ictus ischemico cerebellare nel territorio zona dell'arteria cerebellare superiore.

Caso clinico

Un uomo di 58 anni, con una storia di moderata ipertensione arteriosa in trattamento farmacologico con enalapril (20 mg / giorno) giunge al nostro pronto soccorso per l'insorgenza acuta di cefalea nelle regioni cervicale e occipitale di sinistra. Dopo circa due ore ha svilup-

pato transitori movimenti involontari del tipo asterixis all'arto superiore di sinistra e un'instabilità posturale durante la marcia. In anamnesi non venivano riferite abuso di alcool o di droghe. L'anamnesi era negativa per episodi ansioso-depressivi. L'esame neurologico ha mostrato un'ataxia dinamica. Gli esami ematochimici, tra cui l'ammoniemia e il dosaggio della cerulo plasmina ed ematologici erano normali. La pressione arteriosa è stata 140/80 mmHg e l'elettrocardiogramma ha mostrato un ritmo sinusale (72 battiti / min). Ecocolordoppler dei vasi epiaortici e l'EEG erano nella norma. La TAC cranio all'ingresso non ha evidenziato lesioni strutturali o anomalie parenchimali. Il movimento ipercinetico del tipo asterixis progressivamente diminuiva in intensità e veniva osservato solo quando le mani erano tese. Nel corso dei successivi 3 giorni, i movimenti involontari del tipo asterixis erano scomparsi e l'esame neurologico ha rivelato una perdita di forza dell'arto superiore sinistro (IV / V sul 0-V Medical Research Council scala). La risonanza magnetica (MRI) del cervello evidenziava infarti cerebellari nel territorio dell'arteria cerebellare superiore di sinistra (Figura1) e Angio-Rm dei vasi cerebrali era nella norma.



Fig. 1 - L'immagine T2-pesate della RMN encefalo evidenzia lesioni ischemiche in sede cerebellare nel territorio dell'arteria cerebellare superiore di sinistra

Il Paziente ha iniziato ad assumere aspirina (100 mg / die). Cinque giorni dopo, il paziente è stato dimesso e l'esame neurologico mostrava una perdita di forza l'arto superiore sinistro (IV / V) con una lieve instabilità posturale durante la marcia. Dopo un mese ad un successivo controllo ambulatoriale l'esame neurologico del paziente era nella norma.

Discussione

L'asterixis può essere indotta da un ictus interessante il mesencefalo, talamo, la corteccia del lobo parietale e frontale (1,2,5). L'incidenza di asterixis da post-ictus rimane sconosciuto. Precedenti studi hanno riportato un asterixis bilaterale causato da lesioni ischemiche cerebrali nel territorio dell'arteria cerebrale anteriore (2,5). Nel nostro paziente l'asterixis si è manifestato dopo un ictus ischemico nel territorio dell'arteria cerebellare superiore risolvendosi spontaneamente entro 3 giorni. Il meccanismo patogenetico dell'asterixis resta ancora sconosciuto. Nel nostro paziente sia la sede anatomica che la presenza di instabilità posturale durante la marcia suggeriscono che l'asterixis può essere l'espressione di un danneggiamento nel mantenimento della postura dell'arto superiore con conseguente danneggiamento nel mantenimento della postura dell'arto inferiore. La stabilità posturale e il controllo del tono delle estremità degli arti è determinata dalle vie tronco-spinali, come le vie vestibolospinali, reticulospinali, e rubrospinali. Questi sistemi sono regolata da strutture sopratentoriali; il nucleo ventro-laterale del talamo è l'area in cui convergono le fibre rubro-cerebellari e vestibulo-cerebellari, ed è anche in collegamento con l'area cerebrale prefrontale (4). Le proiezioni dalla corteccia frontale mediale alla formazione reticolare del tronco cerebrale possono giocare un ruolo nella rego-

lazione del tono muscolare e della postura (4). Le occasionali manifestazioni ricorrenti di asterixis bilaterale e la natura transitoria suggeriscono che il sistema che regola il mantenimento della postura non è strettamente unilaterale. In uno studio clinico, viene riportato che nei pazienti il verificarsi di asterixis ipsilaterali può essere determinato da lesioni cerebellari in seguito ad un incrocio delle fibre rubro-cerebellari al peduncolo cerebellare superiore. A conferma di ciò anche nel nostro paziente l'asterixis era ipsilaterale agli infarti cerebellari.

In conclusione, abbiamo riportato che l'insorgenza di episodi di asterixis associati ad una cefalea ipsilaterale può rappresentare una manifestazione clinica iniziale di infarti cerebellari omolaterali nella regione del territorio dell'arteria cerebellare superiore.

Bibliografia

- 1) Handley A, Medcalf P, Hellier K, et al. Movement disorders after stroke Age and Aging. 2009; 38: 260-6.
- 2) Kim JS. Asterixis after unilateral stroke: Lesion location of 30 patients. Neurology. 2001; 56:533-6.
- 3) Kim JS. Involuntary Movements After Anterior Cerebral Artery Territory Infarction. Stroke. 2001; 32:258-61.
- 4) Edlow JA, Newman-Toker DE, Savitz SI. Diagnosis and initial management of cerebellar infarction. Lancet Neurol. 2008; 7:951-64.
- 5) Rio J, Montalbán J, Pujadas F, et al. Asterixis associated with anatomic cerebral lesions: a study of 45 cases. Acta Neurol Scand. 1995; 91:377-81.

news dalla letteratura

Telmisartan in primo piano del trattamento antipertensivo non impedisce la progressione delle lesioni della sostanza bianca cerebrale nello studio RMN del progetto Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PROFESS)

L'ipertensione arteriosa è uno dei principali fattori di rischio per le lesioni della sostanza bianca cerebrale (WMLs). Esistono prove limitate fornite da uno studio randomizzato che una riduzione della pressione arteriosa è in grado di rallentare la progressione delle WMLs. Abbiamo valutato se il telmisartan sia in grado di prevenire la progressione

delle WMLs mediante le immagini RM dello studio PROFESS.

Questo sottostudio di RM predefinito comprendeva 771 pazienti (età media 65 anni), con recente ictus ischemico di origine non cardioembolica, trattati con telmisartan o placebo nel corso di un follow-up medio di 27,9 (SD 7,6) mesi.

La pressione sanguigna media sotto trattamento con telmisartan era inferiore di 3.0/1.3 mmHg rispetto a placebo al follow-up RM. Non vi erano differenze statisticamente significative nella progressione della WML periventricolare e nel diametro medio delle WMLs sottocorticali (minimi quadrati differenza media -0,35 mm; 95% CI, -1,00 a 0,31 mm, $p = 0.30$) nel corso del follow-up tra i pazienti trattati con telmisartan e placebo.

In conclusione, il trattamento con telmisartan non ha determinato una significativa riduzione pressoria e non impedisce la progressione delle WMLs nei pazienti con ictus ischemico. Il limite della nostra analisi è dato dal breve periodo di follow-up.

Welber R et al. Stroke. 2012;43:2336-2342

Terapia insulinica somministrata in maniera intensiva rispetto alla somministrazione per via sottocutanea nei pazienti con ictus: risultati dello studio randomizzato INSULINFARCT

La terapia insulinica intensiva (IIT), non ha ancora dimostrato la sua efficacia sulla prognosi di ictus o nella riduzione della crescita dell'infarto nella RM. Lo studio INSULINFARCT mira a determinare nei pazienti con ictus se l'IIT, attraverso un miglior controllo di iperglicemia in corso di ictus, riduca la successiva crescita dell'infarto alla RM rispetto alla terapia con insulina per via sottocutanea.

Sono stati randomizzati 180 pazienti, con ictus ischemico presente alla RM e con National Institutes of Health Stroke Scale tra 5-25 al momento del ricovero (<6 ore), a ricevere per 24 ore IIT o terapia insulinica somministrata per via sottocutanea. L'assunzione non era necessaria se l'iperglicemia era presente solo all'ingresso. Sono stati pianificati un controllo RM e 3 mesi di follow-up (con risultato in esito clinico funzionale ed eventi avversi gravi). L'obiettivo primario era rilevare per 24 ore una differenza nella percentuale di pazienti con media test di glucosio capillare <7 mmol / L. L'obiettivo secondario è stato quello di valutare se l'IIT riduce la crescita di un infarto cerebrale.

La percentuale di pazienti con test della glicemia capillare media <7 mmol / L nelle prime 24 ore è stata maggiore nel gruppo IIT (95,4% [83 di 87] contro il 67,4% [60 di 89], $p < 0,0001$). La crescita dell'infarto era più bassa nel gruppo trattato con insulina per via sottocutanea rispetto all'IIT (mediana, 10,8 cm³, IC 95%, 6,5-22,4 contro 27,9 cm³, 14,6-40,7, il 60% di incremento, $p = 0.04$). Dopo 3 mesi di follow-up l'outcome clinico, il decesso e gli eventi avversi gravi erano simili nel gruppo insulina sottocutanea e IIT.

In conclusione, l'IIT era migliore nelle prime 24 ore di ictus offrendo un maggiore controllo della glicemia, ma si associava ad una maggiore crescita dell'infarto. L'IIT non può essere raccomandato in acuto in un ictus ischemico.

Rosso C et al. Stroke. 2012;43:2343-2349

I pazienti anziani sono a maggior rischio di esiti negativi dopo terapia intra-arteriosa

Esistono dati contrastanti riguardo l'utilizzo di una terapia intra-arteriosa (IAT) in pazienti anziani con ictus. Mettiamo a confronto la sicurezza e gli esiti clinici di IAT nei pazienti anziani rispetto ai non anziani. Lo studio comprendeva 49 pazienti anziani e 130 non anziani trattati tra il 2005 e il 2010. Dopo 90 giorni dal trattamento, i pazienti anziani hanno mostrato tassi significativamente più bassi di buon esito clinico (punteggio alla scala Rankin modificata 0-2: 2% vs 33%, $p < 0,0001$) ed una più alta mortalità (59% vs 24%, $p < 0,0001$). Nei pazienti anziani la fibrillazione atriale, la malattia coronarica, l'ipertensione, la dislipidemia e la disabilità erano significativamente più frequenti.

In conclusione, dopo IAT nonostante i due gruppi avessero tassi simili di ripercussione e di significativa emorragia, i pazienti anziani hanno presentato peggiori esiti clinici. L'uso della IAT negli anziani deve essere effettuata dopo un'attenta analisi dei potenziali rischi e benefici.

Chandra RV et al. Stroke. 2012;43:2356-2361

La trombolisi per via endovenosa e la terapia endovascolare per ictus ischemico da occlusione dell'arteria carotidea interna: una revisione sistematica degli esiti clinici

Gli strokes secondari ad un'occlusione della carotide interna (ICA) si associano ad una prognosi estremamente sfavorevole. L'approccio per un migliore trattamento nel caso di un ictus in questa condizione non è attualmente noto. Nei pazienti con ictus ischemico da occlusione dell'ICA abbiamo cercato di determinare gli esiti clinici dopo trombolisi sistemica per via endovenosa (IV) o trombolisi endovascolare intra-arteriosa.

Utilizzando il database PubMed, abbiamo cercato di studi che includevano pazienti con ictus ischemico acuto da occlusione dell'ICA che avevano ricevuto rispettivamente un trattamento con trombolisi endovenosa o interventi endovascolari intra-arteriosi. Nella nostra analisi sono stati inclusi, gli studi che hanno fornito dati sugli esiti funzionali oltre i 30 giorni, sulla mortalità e sui tassi di emorragia intracerebrale sintomatica (SICH). Sono stati identificati 28 studi con 385 pazienti nel gruppo trombolisi IV e 584 pazienti nel gruppo endovascolare. Esiti funzionali favorevoli e SICH erano significativamente più alti nel gruppo endovascolare rispetto al gruppo trattato con trombolisi IV (33,6% vs 24,9%, $P = 0,004$ e 11,1% vs 4,9%, $P = 0,001$, rispettivamente). Nessuna differenza significativa veniva osservata nel tasso di mortalità tra i due gruppi (27,3% nel gruppo trombolisi IV vs 32,0% nel gruppo endovascolare, $P = 0,12$).

In conclusione, secondo la nostra revisione sistematica, un trattamento endovascolare negli strokes da occlusione dell'ICA si accompagna a migliori esiti clinici. Un alto tasso di SICH dopo il trattamento endovascolare non si traduce in un aumento percentuale di mortalità generale.

Mokin M et al. Stroke. 2012;43:2362-2368

Dispositivo meccanico Trevo rispetto alla Merci nella trombectomia per una rivascolarizzazione nello stroke ischemico da occlusione dei grossi (TREVO 2): uno studio randomizzato

Attuali dispositivi meccanici non sono in grado di raggiungere ricanalizzazione fino al 20-40% negli ictus da occlusione dei grandi vasi. Abbiamo confrontato l'efficacia e la sicurezza del Retriever Trevo, un nuovo dispositivo di stent, con il suo predecessore il Retriever Merci.

In questo studio in aperto randomizzato, controllato, abbiamo reclutato pazienti in 26 centri degli Stati Uniti e uno in Spagna. Abbiamo incluso adulti di età compresa tra 18-85 anni con strokes da occlusione dei grandi vasi confermata angiograficamente e con National Institutes of Stroke Scale Salute (NIHSS) tra 8-29 entro le 8 ore dall'insorgenza dei sintomi. La randomizzazione è stata stratificata per età (≤ 68 anni vs 69-85 anni) e per punteggi NIHSS (≤ 18 vs 19-29). L'endpoint primario di efficacia, con il dispositivo assegnato, era l'estensione dell'infarto cerebrale (Tici) dopo trombectomia o una maggiore ripercussione. L'endpoint primario di sicurezza era la presenza di eventi avversi correlati alla procedura.

Dal febbraio 2011 a dicembre 2011 sono stati assegnati in maniera casuale 88 pazienti al gruppo Retriever Trevo e 90 pazienti al gruppo Retriever Merci. 76 (86%) pazienti nel gruppo Trevo e 54 (60%) nel gruppo Merci avevano soddisfatto l'endpoint primario. L'incidenza dell'endpoint primario di sicurezza non differiva tra i due gruppi (13 [15%] pazienti nel gruppo Trevo vs 21 [23%] nel gruppo Merci, $p = 0,1826$).

In conclusione, i pazienti che hanno avuto ictus da occlusione dei grandi vasi, ma non sono ammissibili ad una trombolisi per via endovenosa con attivatore tissutale del plasminogeno devono essere trattati con il Retriever Trevo rispetto al Retriever Merci.

Nogueira RG et al. Lancet. 2012 Aug 24

Nuove linee guida AHA/ASA su prevenzione ictus nella fibrillazione atriale

Sono appena state pubblicate su Stroke le nuove linee guida congiunte dell'American Heart Association e dell'American Stroke Association sull'impiego dei nuovi farmaci antitrombotici orali per la prevenzione dell'ictus nei pazienti con fibrillazione atriale. Nel nuovo documento si legge che, insieme a warfarin e dabigatran, già raccomandati per quest'indicazione, anche rivaroxaban e apixaban sono indicati per prevenire un primo ictus o una recidiva nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare. "Quest'aggiornamento riguarda l'aggiunta dei nuovi anticoagulanti che sembrano essere efficaci tanto quanto warfarin, se non di più, in termini di prevenzione dell'ictus embolico e della prevenzione delle emorragie" ha detto Karen L. Furie (della Brown University di Providence), che ha presieduto la commissione autrice del documento insieme con Larry B Goldstein, del Duke University Medical Center di Durham.

"Questi agenti hanno un profilo di sicurezza migliore di warfarin e sono almeno altrettanto efficaci, e ciò rappresenta un miglioramento significativo nel nostro armamentario" ha detto la Furie in un'intervista, ricordando anche che i nuovi anticoagulanti sono molto più semplici da gestire in quanto non necessitano di un monitoraggio regolare dell'INR come warfarin e si assumono una volta o due volte al giorno. Dabigatran, un inibitore diretto della trombina, è stato il primo anticoagulante alternativo a warfarin ad essere autorizzato, nel mese di ottobre 2010, seguito poco più di un anno dopo (nel novembre 2011) da rivaroxaban, un inibitore del fattore Xa. Un secondo inibitore del fattore Xa, apixaban, è in attesa di approvazione da parte dell'FDA, che ha richiesto a Pfizer e Bristol-Myers Squibb (le due aziende che lo hanno sviluppato congiuntamente) maggiori informazioni sulla gestione dei dati dello studio ARISTOTLE, il più importante per il farmaco. Nonostante l'ok ancora in sospeso dell'agenzia regolatoria, gli autori delle linee guida hanno insolitamente deciso di inserire anche apixaban tra i farmaci raccomandati. "L'FDA è giustamente prudente, quindi il fatto che abbia richiesto maggiori informazioni non è sorprendente. Prevedo che il farmaco sarà approvato nel prossimo futuro e quindi penso che abbia avuto un senso includerlo tra quelli raccomandati dalle linee guida" ha detto la Furie, sottolineando anche che gli autori delle linee guida non erano obbligati a discutere solo i farmaci approvati dall'FDA.

Al momento, le linee guida non raccomandano un agente rispetto a un altro, perché non finora non sono mai stati fatti confronti testa a testa, né indicano di utilizzare questi nuovi agenti piuttosto che warfarin. "Ci sono pazienti che sono ben controllati con warfarin da molti anni, che rimangono all'interno del range terapeutico, non hanno complicanze e sono contenti di continuare la terapia con warfarin" ha detto la Furie. "Nel caso di questi pazienti, le linee guida non dicono che tutti necessariamente devono passare ai nuovi anticoagulanti, sia perché possono avere effetti avversi sia per ragioni di costo".

Il documento affronta anche il tema delle recenti segnalazioni di casi di sanguinamento con dabigatran. "Siamo ancora a livello di segnalazioni aneddotiche e l'FDA sta monitorando la situazione" ha osservato la Furie. "La sorveglianza post-marketing, con uno sguardo particolare alle emorragie, è essenziale nel caso di questi agenti. Al momento non c'è una preoccupazione tale da dover realmente allarmarsi per la sicurezza, ma di certo ci sono motivi sufficienti per giustificare la registrazione di questi casi e un controllo attento da parte dell'FDA".

Questi i punti salienti delle nuove raccomandazioni:

- warfarin, dabigatran, apixaban e rivaroxaban sono tutti indicati per la prevenzione di un primo ictus o una recidiva nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare. "La scelta dell'anticoagulante deve

essere personalizzata sulla base dei fattori di rischio, costo, tollerabilità, preferenza del paziente, possibilità di interazioni farmacologiche e altre caratteristiche cliniche, compreso il tempo all'interno del range terapeutico di INR se il paziente sta prendendo warfarin".

- Dabigatran 150 mg due volte al giorno è un'"alternativa efficace" al warfarin per la prevenzione del primo ictus e delle recidive nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare e almeno un fattore di rischio aggiuntivo che hanno una clearance della creatinina superiore a 30 ml/min.

- L'utilizzo di dabigatran 75 mg due volte al giorno può essere preso in considerazione per i pazienti con fibrillazione atriale e almeno un fattore di rischio aggiuntivo con una bassa clearance della creatinina, nell'intervallo da 15 a 30 ml/min. Dabigatran non è raccomandato nei pazienti con insufficienza renale più grave (clearance della creatinina inferiore a 15 ml/min).

- Apixaban 5 mg due volte al giorno è un'"alternativa efficace" all'aspirina nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare ritenuto inadatto per la terapia con antagonisti della vitamina K che hanno almeno un fattore di rischio aggiuntivo e non più di una delle seguenti caratteristiche: età oltre gli 80 anni, peso inferiore a 60 kg o creatinina sierica superiore a 1,5 mg/dl.

- Apixaban 2,5 mg due volte al giorno può essere preso in considerazione come alternativa all'aspirina in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare ritenuti inadatti per la terapia con antagonisti della vitamina K che hanno almeno un ulteriore fattore di rischio e più di due delle seguenti caratteristiche: età superiore agli 80 anni, peso inferiore a 60 kg o creatinina sierica superiore a 1,5 mg/dl.

- Apixaban 5 mg due volte al giorno è un "un'alternativa relativamente sicura ed efficace" a warfarin nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare ritenuti idonei alla terapia con antagonisti della vitamina K che hanno almeno un fattore di rischio aggiuntivo e non più di una delle seguenti caratteristiche: età superiore agli 80 anni, peso inferiore a 60 kg o creatinina sierica superiore a 1,5 mg/dl.

- Anche se la sua sicurezza ed efficacia non sono state stabilite, apixaban 2,5 mg due volte al giorno può essere considerato come alternativa a warfarin nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare ritenuti idonei alla terapia con antagonisti della vitamina K che hanno almeno un fattore di rischio aggiuntivo e più di due delle seguenti caratteristiche: età superiore agli 80 anni, peso inferiore a 60 kg o creatinina sierica superiore a 1,5 mg/dl. Apixaban non deve essere utilizzato se la clearance della creatinina è inferiore a 25 ml/min.

- Nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare che sono a rischio alto o moderato di ictus (pazienti con una precedente storia di attacco ischemico transitorio [TIA], ictus o embolia sistemica o più di due ulteriori fattori di rischio), rivaroxaban 20 mg/die "è ragionevole" come alternativa a warfarin.

- Nei pazienti con insufficienza renale e fibrillazione atriale non valvolare, che sono a rischio alto o moderato di ictus (pazienti con una precedente storia di TIA, ictus o embolia sistemica o più di due ulteriori fattori di rischio), con una clearance della creatinina compresa tra 15 e 50 ml/min, rivaroxaban 15 mg/die può essere preso in considerazione, ma la sua sicurezza ed efficacia non sono state stabilite. Rivaroxaban non deve essere usato se la clearance della creatinina è inferiore a 15 ml/min.

- La sicurezza e l'efficacia della combinazione di dabigatran, rivaroxaban o apixaban con un agente antiaggregante piastrinico non sono state stabilite.

Philip B Gorelick, opinion leader della Michigan State University di Grand Rapids, ha definito l'aggiornamento delle linee guida AHA/ASA "tempestivo" e "ben fatto". Questi nuovi agenti, ha detto l'esperto, sono semplici da utilizzare, hanno poche interazioni farmaco-farmaco e non richiedono monitoraggio, ma "bisogna stare attenti alla funzionalità renale, perché può essere necessario effettuare aggiustamenti del dosaggio o possono esserci controindicazioni alla somministrazione dei nuovi anticoagulanti a seconda del valore della clearance della creatinina".

La speranza con queste alternative a warfarin è che, grazie alla gestione meno complessa della terapia, si possano trattare più pazienti, ha osservato Gorelick, anche se con questi nuovi farmaci c'è il problema del rischio di sanguinamento. Un recente rapporto dell'Ematologia, tuttavia, ha mostrato che i casi di sanguinamento fatale associati all'assunzione di dabigatran sono stati significativamente meno durante la sorveglianza post-marketing che non quelli osservati negli studi clinici.

L'esperto ha sottolineato la necessità essere molto cauti con questi nuovi farmaci, come con tutti gli anticoagulanti orali, a causa del rischio elevato di sanguinamento. Ma Gorelick ha anche fatto notare che tutti i nuovi anticoagulanti orali, se confrontati con warfarin, sono risultati associati a un minor rischio di emorragie cerebrali nei trial clinici di fase III.

K.L. Furie, et al. Oral antithrombotic agents for the prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation: A science advisory for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2012. (www.pharmastar.it)

tPA sicuro dopo lo stroke nei pazienti in terapia con warfarin

I pazienti con stroke ischemico in terapia con warfarin non presentano un rischio superiore di sviluppare un'emorragia intracranica sintomatica dopo il trattamento con l'inibitore tissutale del plasminogeno (tPA), rispetto ai soggetti non in terapia con l'anticoagulante. È quanto emerso da un ampio studio osservazionale pubblicato sul Journal of the American Medical Association (JAMA).

Secondo le linee guida attuali, i pazienti in trattamento con warfarin che presentano uno stroke ischemico possono essere trattati con tPA se hanno un INR (International normalized ratio) uguale o inferiore a 1,7 e nessun motivo per non utilizzare il farmaco. Nonostante questo, spiegano gli autori nel nuovo studio, i medici non prescrivono tPA nei pazienti in terapia con warfarin in quanto non esistono molti dati riguardanti la sicurezza della combinazione dei due medicinali. Gli esperti hanno analizzato i dati dell'American Heart Association's Get With The Guidelines-Stroke Registry focalizzando l'attenzione sui pazienti trattati con tPA dopo uno stroke ischemico nel periodo di tempo compreso tra il 1 aprile 2009 e il 30 giugno 2011. I soggetti per i quali mancavano dati sull'utilizzo di warfarin o sull'INR o che avevano un INR superiore a 1,7 sono stati esclusi dalle analisi. In totale, sono stati valutati 23.437 pazienti provenienti da 1.203 ospedali, il 7,7% dei quali era in terapia con warfarin prima del ricovero in ospedale per stroke. I soggetti che utilizzavano warfarin erano più anziani, con più comorbidità e avevano riportato uno stroke di grado più severo rispetto ai soggetti che non erano in terapia con warfarin. Dallo studio è emerso che l'incidenza non aggiustata di emorragie intracraniche era superiore nei pazienti in terapia con warfarin rispetto ai controlli (5,7% vs 4,6%, $P < 0,001$). Comunque, dopo aggiustamento per diversi fattori quali l'età, il sesso, la gravità dello stroke non è stata osservata alcuna differenza tra i pazienti in terapia con warfarin e quelli che non avevano ricevuto il farmaco. L'OR per l'emorragia intracranica nei pazienti trattati con warfarin era di 1,01 (IC 95% 0,82-1,25), rispetto ai soggetti che non erano in terapia con il farmaco. Inoltre, non sono state osservate differenze tra i due gruppi analizzati per quanto riguarda l'incidenza di emorragie sistemiche gravi (OR

0,78, 95% CI 0,49 - 1,24), di complicanze dovute alla terapia con tPA (OR 1,09, 95% CI 0,93 - 1,29) e nella mortalità durante l'ospedalizzazione (OR 0,94, 95% CI 0,79 - 1,13).

Gli autori affermano che lo studio potrebbe avere alcune limitazioni, principalmente dovute al disegno di tipo osservazionale e che altri trial dovranno essere condotti per valutare, nello stesso setting, l'effetto dei nuovi anticoagulanti orali, destinati, almeno in parte a sostituire il warfarin.

Xian Y, et al "Risks of intracranial hemorrhage among patients with acute ischemic stroke receiving warfarin and treated with intravenous tissue plasminogen activator" JAMA 2012; 307(24): 2600-2608.(www.pharmastar.it)

Tenecteplase versus Alteplase nell'ictus ischemico acuto

Alteplase (Actilyse) per via intravenosa è l'unico trattamento approvato per l'ictus ischemico acuto. Tenecteplase (Metalyse), un attivatore tissutale del plasminogeno mutante ingegnerizzato geneticamente, è un agente trombolitico alternativo.

In uno studio di fase 2B, 75 pazienti sono stati assegnati in maniera casuale a ricevere Alteplase (0.9 mg per kg di peso corporeo) oppure Tenecteplase (0.1 mg per kg o 0.25 mg per kg) meno di 6 ore dopo l'insorgenza dell'ictus ischemico. Per favorire la selezione di pazienti con maggior probabilità di trarre beneficio dalla terapia trombolitica, i criteri di eleggibilità sono stati: una lesione di perfusione almeno del 20% più grande del core dell'infarto in base alle immagini di perfusione ottenute con tomografia computerizzata al basale e un'associata occlusione del vaso nell'angiografia con tomografia computerizzata. Gli endpoint co-primari erano la proporzione di lesione di perfusione, riperversa a 24 ore, in base all'imaging di risonanza magnetica pesato in perfusione e il grado di miglioramento clinico a 24 ore, valutato alla scala NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale, una scala a 42 punti nella quale i punteggi più alti indicano deficit neurologici più gravi). I tre gruppi di trattamento comprendevano 25 pazienti ciascuno. Il punteggio NIHSS medio al basale per tutti i pazienti è stato di 14.4 e il tempo al trattamento di 2.9 ore. Assieme, i due gruppi Tenecteplase hanno mostrato una maggior riperversione ($P=0.004$) e un più elevato miglioramento clinico (P inferiore a 0.001) a 24 ore rispetto al gruppo Alteplase.

Non sono emerse differenze significative tra i gruppi per quanto riguarda il sanguinamento intracranico o altri eventi avversi gravi. La dose più alta di Tenecteplase (0.25 mg per kg) è risultata superiore a quella più bassa e ad Alteplase per tutti gli esiti di efficacia, inclusa l'assenza di disabilità grave a 90 giorni (72% dei pazienti versus 40% con Alteplase; $P=0.02$).

In conclusione, Tenecteplase è risultato associato a una riperversione e a esiti clinici significativamente migliori rispetto ad Alteplase in pazienti con ictus selezionati sulla base delle immagini di perfusione con tomografia computerizzata. (Xagena2012)

Parsons M et al, N Engl J Med 2012; 366: 1099-1107;(www.xagena.it)