La finestra per la trombolisi dell'ictus ischemico può oltrepassare le 3 ore

Data 01 dicembre 2008
Categoria neurologia

In alcuni pazienti la finestra temporale per il trattamento trombolitico dello stroke ischemico acuto potrebbe essere estesa oltre le 3 h dall'inizio dell'ictus.

EPITHET è uno studio prospettico di fase II, randomizzato, in doppio-cieco, contro placebo, su pazienti con stroke ischemico acuto sottoposti a diagnosi mediante Magnetic Resonance Imaging (MRI) ecoplanare seriale e trattati con alteplase o placebo 3-6 h dopo l'inizio dello stroke; lo studio si è svolto tra il 2001 e il 2007, ed ha coinvolto 15 centri in Australia, Nuova Zelanda, Belgio e Regno Unito.
La terapia trombolitica dello stroke ischemico ha lo scopo di favorire la ricanalizzazione arteriosa ed il recupero della penumbra ischemica (la regione cerebrale criticamente ipoperfusa ma ancora vitale intorno al core infartuale irreversibilmente danneggiato). In almeno l'80% dei pazienti la penumbra è presente entro le 3 h dallo stroke, ma questa percentuale diminuisce nel tempo.
L'uso di alteplase, attivatore tissutale del plasminogeno ricombinante, è raccomandato entro le 3 h successive all'inizio dello stroke. Le metanalisi suggeriscono che il miglioramento negli esiti clinici si estende oltre le 3 h, ma diminuisce rapidamente nel tempo.
La penumbra può essere valutata tramite MRI ecoplanare, Diffusion-Weighted Imaging (DWI) e Perfusion-Weighted Imaging (PWI); il mismatch tra una lesione più ampia alla PWI ed una più piccola al DWI è ritenuto segno della penumbra.

EPITHET è uno studio prospettico di fase II, randomizzato, in doppio-cieco, contro placebo, su pazienti con stroke ischemico acuto sottoposti a diagnosi mediante Magnetic Resonance Imaging (MRI) ecoplanare seriale e trattati con alteplase ev o placebo 3-6 h dopo l'inizio dello stroke; lo studio si è svolto tra il 2001 e il 2007, ed ha coinvolto 15 centri in Australia, Nuova Zelanda, Belgio e Regno Unito.
Lo scopo dello studio di Davis et al, è stato valutare l'effetto di alteplase sull'accrescimento della lesione infartuale, sulla riperfusione e sugli esiti clinici, in pazienti che hanno un mismatch (PWI:DWI >1,2 e PWI-DWI =10 ml) indicativo della presenza di penumbra.

I pazienti sono stati sottoposti a MRI prima del trattamento ed al giorno 3-5. La Magnetic resonance angiography (MRA) è stata eseguita al giorno 3-5. Al giorno 90 sono state registrate immagini, T2-weighted, per misurare il volume finale dell'infarto. Per i pazienti che morivano o non potevano essere studiati al giorno 90, il dato di imaging al giorno 3-5 veniva estrapolato come misura di esito. La presenza e il grado di ostruzione arteriosa sono state valutate nelle principali arterie cerebrali mediante MRA e una scala derivata dal Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) (Hacke et al. Stroke 2005; 36: 66-73).
Il danno neurologico è stato misurato prima della terapia, al giorno 3-5 ed al giorno 90, utilizzando il National Institute of Health Stroke Score (NIHSS). Gli esiti funzionali sono stati valutati il giorno 90 con la scala modified Rankin Score (mRS). Gli eventi avversi gravi, in particolare l'emorragia intracerebrale (ICH), sono stati registrati ed una CT urgente è stata eseguita in presenza di un significativo deterioramento neurologico indicativo di una possibile trasformazione emorragica.

End point primario è stato l'attenuazione nell'accrescimento dell'infarto nei pazienti con mismatch, sia nel gruppo alteplase che in quello placebo. End point secondari sono stati: nei pazienti con mismatch, le differenze tra il gruppo alteplase e quello placebo nella riperfusione, nel raggiungimento di un buon esito clinico e di un buon esito funzionale; nel gruppo alteplase, la differenza tra i volumi DWI basali della lesione tra i pazienti con e senza ICH sintomatico; nei pazienti senza mismatch, la differenza nell'accrescimento dell'infarto tra il gruppo alteplase e quello placebo; nel gruppo alteplase, la differenza tra i pazienti con o senza mismatch nel buon esito neurologico e funzionale; nel gruppo alteplase, la differenza nell'accrescimento dell'infarto e nel esito clinico tra i pazienti con o senza DWI=100 ml o PWI=100 ml, oppure entrambi, con Tmax delay=8s (condizione definita dagli autori malignant profile).

Dei 3908 pazienti valutati tra aprile 2001 e gennaio 2007, sono stati inclusi nello studio 101 pazienti (52 con alteplase, 49 con placebo), età 71.6 anni (SD 13) e un punteggio NIHSS di 13.85. I pazienti con mismatch sono stati l'86% (42 con alteplase, 44 con placebo). Degli 87 pazienti con immagini di MRA idonee all'arruolamento (77 vs 10, con o senza mismatch rispettivemente), 54 (62%) avevano ostruzione arteriosa di vario grado (TIMI=0-2).

Nei pazienti con mismatch, l'alteplase ha ridotto l'accrescimento dell'infarto ma in misura non significativamente superiore al placebo: la media geometrica di accrescimento dell'infarto è stata 1.24 nel gruppo alteplase e 1.78 in quello placebo (rapporto 0.69, 95% CI 0.38-1.28; p=0,239).
Escludendo dall'analisi i pazienti con lesioni piccole (DWI = 5 ml), l'alteplase ha significativamente ridotto l'accrescimento dell'infarto: la media geometrica di crescita dell'infarto è stata 1.11 per l'alteplase e 1.99 per placebo (p=0.028). La percentuale di pazienti che hanno mostrato una crescita di qualsiasi entità è risultata significativamente inferiore nel gruppo alteplase (54%) rispetto al gruppo placebo (77%; p=0.032). La crescita dell'infarto è risultata significativemente maggiore nei pazienti che non hanno avuto un buon esito neurologico e funzionale (p<0.0001).

Nei pazienti con mismatch, la riperfusione è stata più frequente nel gruppo alteplase (56%) che nel gruppo placebo (26%) ed è risultata associata ad una minore crescita dell'infarto (p=0.001), ad un miglior esito neurologico (p<0.0001) e funzionale(p=0.01).
L'incidenza di un buon esito neurologico e funzionale non è stata differente tra i due trattamenti considerando tutti i pazienti. Per i pazienti con mismatch, l'esito funzionale è risultato eccellente (mRS 0-1) nel 15% in più dei pazienti nel gruppo alteplase rispetto al gruppo placebo, ma questa differenza non ha raggiunto la significatività.

La mortalità non è risultata significativamente differente tra il gruppo alteplase e quello placebo, sia quando sono stati considerati tutti i pazienti (25% vs 14%; p=0.161) sia solo i soggetti con mismatch (26% vs 12%; p=0.102).

L'incidenza di ICH sintomatico è stata del 7.7% (4/52; 3 dei quali con mismatch) nel gruppo alteplase e 0% nel gruppo placebo; i volumi DWI basali non sono stati differenti tra i pazienti con o senza ICH sintomatico.

Nel gruppo alteplase, i pazienti con malignant profile hanno avuto una minore riperfusione, maggiore accrescimento dell'infarto e un esito meno favorevole rispetto a quelli senza di questo profilo.

I risultati di questo studio indicano che in alcuni pazienti la finestra temporale per il trattamento trombolitico dello stroke ischemico acuto potrebbe essere estesa oltre le 3 h dall'inizio dello stroke. Studi di fase III, che analizzino end point primari clinici, sono necessari per implementare questa osservazione. In aggiunta, i risultati supportano l'uso della riperfusione come un valido surrogato dell'esito clinico; evidenziano il fatto che le misure di accrescimento dell'infarto sono di non facile realizzazione soprattutto nei pazienti con piccole lesioni; i pazienti con lesioni basali molto estese hanno un esito clinico modesto indipendentemente dalla terapia.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]

Gli autori sottolineano la buona qualità generale dello studio ma ne evidenziano un limite nella bassa potenza rispetto all'end point primario.

Commento

L'articolo è accompagnato da un commento di Peter D. Schellinger che evidenzia alcuni limiti e punti di forza dello studio. In particolare, Schellinger sottolinea che gli autori:
a) hanno selezionato i pazienti utilizzando i dati della CT dopo le 3 h dall'inizio dello stroke, hanno randomizzato i pazienti ad alteplase o placebo e, pur eseguendo esami MRI, non hanno usato i dati di imaging per selezionare i pazienti;
b) hanno misurato la riperfusione nei giorni 3-5, un tempo sub-ottimale per questo end point poiché molti pazienti hanno una ricanalizzazione spontanea già in questo periodo di tempo, il che non ha permesso di valutare l'effetto trombolitico del farmaco (ad es. un miglioramento precoce della riperfusione);
c) sebbene la riduzione dell'accrescimento infartuale non sia significativamente diversa tra il gruppo alteplase e quello placebo, varie analisi secondarie mostrano differenze al limite della significatività o valori positivi;
d) queste misure non si traducono in un miglior esito clinico nel gruppo alteplase rispetto a placebo;
e) una riperfusione tardiva è stata osservata nel 56% dei pazienti nel gruppo alteplase rispetto al 26% del placebo e questa è stata associata ad una ridotta crescita dell'infarto ed a un miglior esito neurologico e funzionale;
f) Infine, come sottolineato anche dagli autori dello studio, per determinare il ruolo del mismatch sono necessari un maggior numero di dati e una standardizzazione nella definizione di questo parametro.

Dottor Gianluca Miglio

Riferimenti bibliografici

Davis et al. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trail, Lancet Neurol 2008; 7: 299-309.
Schellinger PD. EPITHET: failed chance or new hope? Lancet Neurol 2008; 7: 286-7.