Alteplasi in una popolazione pediatrica con stroke ischemico arterioso

Data 06 marzo 2010
Categoria pediatria

In pochi bambini affetti da stroke ischemico arterioso trattati con alteplasi, il regime di dosaggio è ampiamente variabile e il trattamento viene utilizzato di frequente al di fuori degli intervalli temporali raccomandati per gli adulti.

Nei paesi sviluppati lo stroke ischemico colpisce ogni anno 1.2 – 1.3 bambini/100.000: la mortalità si attesta al 10% dei casi, nel 20% dei casi si manifestano stroke ricorrenti e nel 70% deficit neurologici a lungo termine (Ganesan V. Ann Neurol 2003; 53: 167-73).
Le linee guida per l'utilizzo di alteplasi hanno rivoluzionato l'approccio al trattamento dello stroke ischemico arterioso negli adulti e hanno consentito a molti pazienti affetti da tale patologia di usufruire di questo trattamento. I benefici ottenuti con alteplasi negli adulti suggeriscono che potrebbe essere utilizzato anche per il trattamento dello stroke acuto nei bambini. Tuttavia i trial clinici su alteplasi hanno escluso la popolazione pediatrica, quindi, nessuno studio ne ha valutato la sicurezza e l'efficacia specificatamente nello stroke ischemico arterioso nei bambini.

Questo studio ha descritto la pratica clinica attuale e gli esiti dell'uso di alteplasi per via endovenosa o intrarteriosa nello stroke acuto nei bambini nell'ambito dello studio di coorte internazionale sullo stroke nei bambini IPSS (International Pediatric Stroke Study). Inoltre è stata confrontata l'attuale pratica clinica con i case-report pubblicati sull'uso di alteplasi nello stroke pediatrico e con le linee guida attuali sull'uso di alteplasi negli adulti con stroke.
Tali dati potranno essere utili per la valutazione della fattibilità e del razionale di trial clinici pediatrici sullo stroke ischemicoacuto.

In questo studio multicentrico di coorte sono state analizzate le caratteristiche cliniche, la dose e il periodo di trattamento e gli esiti a breve termine di bambini trattati con alteplasi per stroke ischemico arterioso acuto, arruolati nello studio IPSS tra gennaio 2003 e luglio 2007.
Sono stati arruolati 1187 pazienti in 30 ospedali di 10 paesi. I criteri di inclusione comprendevano: età >1 mese, trattamento con alteplasi per stroke ischemico arterioso. In ciascun centro sono stati estratti i dati dalle cartelle cliniche del paziente poi inseriti in un database centrale sviluppato e gestito dallo Stroke Center dell'ospedale pediatrico di Toronto. Dal database IPSS è stato possibile ottenere i dati demografici dei pazienti, i fattori di rischio per lo stroke, i sintomi, la distribuzione vascolare dell'infarto, i risultati di esami di neuroimaging, i trattamenti in acuto e lo stato del paziente alla dimissione. Dalle cartelle cliniche dei trattati sono stati estratti dati aggiuntivi quali la dose di alteplasi (mg/kg), la via di somministrazione (endovenosa o intrarteriosa), il periodo di trattamento e le complicanze.
I case-report relativi all'uso di alteplasi nei bambini colpiti da stroke e pubblicati tra gennaio 1995 e novembre 2008 sono stati identificati mediante una ricerca in Medline e mediante una serie di riferimenti incrociati utilizzando i termini "terapia cerebrovascolare trombolitica", "attivatore tissutale del plasminogeno" e "bambino". Dai case-report pubblicati sono stati estratti i dati relativi alla dose, alla via di somministrazione, alla durata del trattamento, agli esiti e alle complicanze.

I dati di esito sono stati limitati a una valutazione descrittiva globale condotta dal medico responsabile sulla base di una scheda di valutazione clinica. Ciascun paziente trattato con alteplasi è stato classificato come affetto da deficit neurologico (lieve, moderato o severo), non affetto da deficit neurologico o deceduto al momento della dimissione dall'ospedale.

Dei 687 bambini colpiti da stroke ischemico acuto arterioso arruolati nell'IPSS, 15 (2%) avevano ricevuto alteplasi: 9 per via endovenosa e 6 per via intrarteriosa.
Dei 15 pazienti inclusi, 6 erano maschi e 9 femmine e l'età media era 8.9 anni (range 0.2-15.0).
Il tempo medio di trattamento dall'insorgenza dello stroke era di 3.3 h per l'alteplasi per via endovenosa e di 4.5 h per la via intrarteriosa.
Al momento della dimissione, 5-27 giorni dopo il trattamento, 1 paziente non aveva manifestato alcun deficit neurologico, per 2 pazienti era stato registrato il decesso e 12 pazienti avevano manifestato deficit neurologici. Nessuno dei due decessi era stato attribuito al trattamento con alteplasi; in particolare uno era stato causato da infarto massivo ed ernia cerebrale e l'altro da infarto del tronco cerebrale.

L'emorragia intracranica successiva alla somministrazione di alteplasi si era manifestata in 2 dei 9 bambini e in entrambi i casi è risultata asintomatica.

Nell'ambito dello studio sono stati identificati 14 case-report pubblicati relativi a bambini con stroke trattati con alteplasi (in 10 casi per via endovenosa e in 4 per via intrarteriosa).
Se confrontati ai 10 casi riportati negli articoli pubblicati che avevano ricevuto alteplasi per via endovenosa, i 9 pazienti nella coorte IPSS risultavano molto più piccoli, presentavano un maggiore tempo di attesa prima di ricevere il trattamento e mostravano esiti peggiori il che suggerisce l'esistenza di un bias di pubblicazione inerente ai brevi intervalli di trattamento, all'insorgenza dei sintomi e agli esiti favorevoli.

Lo studio presenta alcuni limiti quali il numero ridotto di pazienti disponibili sia nel registro IPSS che in letteratura il che

riduce la possibilità di trarre conclusioni su sicurezza ed esiti dell'uso di alteplasi nello stroke infantile. Inoltre, sono disponibili solo poche informazioni provenienti dal database IPSS e dalla letteratura relativi a pratica clinica, severità iniziale dello stroke, sviluppo dei deficit clinici post-trattamento e sintomi clinici associati a complicanze emorragiche successive.

Questo studio ha mostrato che in pochi bambini affetti da stroke ischemico arterioso trattati con alteplasi, il regime di dosaggio è ampiamente variabile e il trattamento viene utilizzato di frequente al di fuori degli intervalli temporali raccomandati per gli adulti. L'emorragia intracranica è comune ma si è mostrata asintomatica in tutti i pazienti.
Nei case report su alteplasi nello stroke infantile sembra esistere un bias di pubblicazione, a causa del quale i bambini più piccoli sono sotto-rappresentati, il periodo di trattamento negli adulti e il dosaggio utilizzato deviano spesso da quanto indicato nelle linee guida e non sono riportati i casi di bambini con esiti avversi.

Pertanto, gli autori dello studio sostengono la necessità di un trial relativo alla sicurezza e alla definizione della dose di alteplasi nei bambini colpiti da stroke e sottolineano l'importanza di intraprendere con cautela questo trattamento nei bambini.

Commento

L'editoriale di accompagnamento all'articolo sottolinea che fino a che non verranno stabiliti regimi di dosaggio ottimale, sicurezza ed efficacia, l'uso di alteplasi nello stroke ischemico arterioso infantile sembra essere un pò troppo azzardato. Per affrontare questi problemi è necessario condurre dei trial clinici.

Probabilmente, solo un piccolo sottogruppo di bambini affetti da stroke ischemico arterioso potrebbe beneficiare della terapia con alteplasi, ad esempio nel caso di disordini cardiaci e protrombotici, mentre per una quota maggiore di bambini quali quelli affetti da arteropatia infiammatoria sembrerebbe essere più promettente un trattamento anti-infiammatorio, il quale a sua volta necessita di essere testato nei trial clinici.

Conflitto di interesse

Nessunodichiarato.

Dottoressa Maria Silvia Gagliostro

Riferimentibibliografici

Amlie-Lefond C et al. Use of alteplase in childhood arterial ischaemic stroke: a multicentre, observational, cohort study. Lancet Neurol 2009; 8: 530-36. Braun KPJ, Van der Worp HB.

Thrombolysisin childhood ischaemic stroke: still a bridge too far. Lancet Neurol 2009; 8: 503-05.

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