

Anno XVI, N. 5, settembre 2013

**Therapy Perspectives**

For Rational Drug Use & Disease Management

# Impiego di alteplase oltre le 3 ore dall'insorgenza di ictus ischemico acuto: evidenze cliniche

*a cura di*  
**Danilo Toni**  
*Unità di Trattamento Neurovascolare,  
Policlinico Umberto I,  
La Sapienza Università di Roma*



# Impiego di alteplase oltre le 3 ore dall'insorgenza di ictus ischemico acuto: evidenze cliniche

*a cura di*  
Danilo Toni

*Unità di Trattamento Neurovascolare, Policlinico Umberto I, La Sapienza Università di Roma*

## INDICE

<b>Trombolisi con alteplase fra 3 e 4,5 ore dall'esordio di ictus ischemico acuto</b> .....	<b>3</b>
<b>Trombolisi con alteplase somministrato fra 3 e 4,5 ore dopo l'insorgenza di ictus ischemico acuto (SITS-ISTR): uno studio osservazionale</b> .....	<b>5</b>
<b>Intervallo di tempo fra esordio dei sintomi e trattamento con alteplase ed esito clinico nell'ictus: analisi combinata aggiornata degli studi ECASS, ATLANTIS, NINDS ed EPITHET</b> .....	<b>7</b>
<b>Impiego nella pratica clinica ed esiti della trombolisi con alteplase 3-4,5 ore dopo l'insorgenza di ictus acuto: analisi aggiornata del registro SITS-ISTR</b> .....	<b>10</b>
<b>Revisione sistematica e metanalisi aggiornata degli studi con alteplase nell'ictus ischemico acuto</b> .....	<b>13</b>
<b>Conclusioni</b> .....	<b>15</b>
<b>Bibliografia</b> .....	<b>15</b>

### Comitato Editoriale

Denis Bilotta

Giuliana Gerardo

Claudio Oliveri

### Redazione

Rosy Bajetti

### Produzione

Loredana Biscardi

---

inScienceCommunications

---

Via Decembrio, 28  
20137 Milano

[www.springerhealthcare.it](http://www.springerhealthcare.it)

© 2013 Springer Healthcare Italia S.r.l.

Therapy Perspectives. Registrazione del Tribunale di Milano n. 128 del 10 marzo 1997

Direttore responsabile: Giulio Zuanetti

Finito di stampare nel mese di settembre 2013 da Geca S.p.A. (San Giuliano Milanese - MI)

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue. Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte dell'Editore. L'Editore è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata della quale non si sia riusciti a ottenere l'autorizzazione alla riproduzione. Nota dell'Editore: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, l'Editore non sarà ritenuto responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.

Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto fornito dalle Case Produttrici.

L'eventuale uso dei nomi commerciali ha soltanto lo scopo di identificare i prodotti e non implica suggerimento all'utilizzo.

Questa pubblicazione è consultabile online sul sito [www.springerhealthcare.it](http://www.springerhealthcare.it) nella sezione *Open Access Journals*.

*Si ringrazia Boehringer Ingelheim Italia S.p.A. per il contributo bibliografico fornito.*

## Trombolisi con alteplase fra 3 e 4,5 ore dall'esordio di ictus ischemico acuto<sup>[1]</sup>

### Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke

Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, and Toni D, for the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) investigators. *N Engl J Med* 2008; 359: 1317-29

**Background:** Intravenous thrombolysis with alteplase is the only approved treatment for acute ischemic stroke, but its efficacy and safety when administered more than 3 hours after the onset of symptoms have not been established. We tested the efficacy and safety of alteplase administered between 3 and 4.5 hours after the onset of a stroke. **Methods:** After exclusion of patients with a brain hemorrhage or major infarction, as detected on a computed tomographic scan, we randomly assigned patients with acute ischemic stroke in a 1:1 double-blind fashion to receive treatment with intravenous alteplase (0.9 mg per kilogram of body weight) or placebo. The primary end point was disability at 90 days, dichotomized as a favorable outcome (a score of 0 or 1 on the modified Rankin scale, which has a range of 0 to 6, with 0 indicating no symptoms at all and 6 indicating death) or an unfavorable outcome (a score of 2 to 6 on the modified Rankin scale). The secondary end point was a global outcome analysis of four neurologic and disability scores combined. Safety end points included death, symptomatic intracranial hemorrhage, and other serious adverse events. **Results:** We enrolled a total of 821 patients in the study and randomly assigned 418 to the alteplase group and 403 to the placebo group. The median time for the administration of alteplase was 3 hours 59 minutes. More patients had a favorable outcome with alteplase than with placebo (52.4% vs. 45.2%; odds ratio 1.34; 95% confidence interval [CI] 1.02 to 1.76;  $p=0.04$ ). In the global analysis, the outcome was also improved with alteplase as compared with placebo (odds ratio 1.28; 95% CI 1.00 to 1.65;  $p<0.05$ ). The incidence of intracranial hemorrhage was higher with alteplase than with placebo (for any intracranial hemorrhage, 27.0% vs. 17.6%;  $p=0.001$ ; for symptomatic intracranial hemorrhage, 2.4% vs. 0.2%;  $p=0.008$ ). Mortality did not differ significantly between the alteplase and placebo groups (7.7% and 8.4%, respectively;  $p=0.68$ ). There was no significant difference in the rate of other serious adverse events. **Conclusions:** As compared with placebo, intravenous alteplase administered between 3 and 4.5 hours after the onset of symptoms significantly improved clinical outcomes in patients with acute ischemic stroke; alteplase was more frequently associated with symptomatic intracranial hemorrhage.

## COMMENTO

### Un esempio di “serendipity” ovvero di ... colpo di fortuna

Quando, come condizione all'approvazione all'utilizzo di alteplase per via endovenosa (ev) entro 3 ore dall'esordio dei sintomi dell'ictus ischemico, la European Medicines Agency (EMA) ha imposto che, oltre allo studio di monitoraggio della sicurezza di alteplase nella pratica clinica SITS-MOST (*Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study*)<sup>[2]</sup>, si effettuasse anche un nuovo *trial* randomizzato controllato nella finestra terapeutica fra le 3 e le 4 ore, la comunità scientifica ha accolto

con scetticismo tale richiesta. Il tempo a disposizione era troppo breve per poter completare in tempo tutte le procedure necessarie alla randomizzazione e solo l'allargamento della finestra di intervento a 4,5 ore ha consentito un incremento esponenziale dell'arruolamento dei pazienti nello studio ECASS III (*European Cooperative Acute Stroke Study III*)<sup>[1]</sup>, arruolamento a cui l'Italia ha dato peraltro il maggiore contributo. Alla fine i risultati hanno premiato lo sforzo dei ricercatori, poiché alteplase somministrato fra 3 e 4,5 ore (il 90% dei pazienti è stato trattato fra 3,5 e 4,5 ore) dopo l'esordio dei sintomi ha consentito, rispetto al placebo, un incremento di circa il 30% dell'odds di



riacquistare l'indipendenza funzionale a 90 giorni dall'ictus, efficacia che rimane significativamente superiore anche tenendo conto di variabili basali confondenti (Tabella 1). Ovviamente, rispetto al gruppo trattato con placebo, nel gruppo trattato con alteplase è stato riportato un numero più elevato di casi di emorragia intracranica sintomatica, un effetto collaterale intrinsecamente connesso con la rivascolarizzazione. Tuttavia, l'incidenza di questo evento avverso è stata del 2,4%, cioè comparabile a quella riscontrata nello studio SITS-MOST nei pazienti trattati entro 3 ore. Inoltre, la maggiore incidenza di emorragia sintomatica non ha inciso

sulla mortalità, che è risultata simile a quella dei pazienti trattati con placebo.

I risultati dello studio ECASS III dimostrano che la finestra terapeutica per la somministrazione di alteplase ev nell'ictus ischemico può essere estesa fino a 4,5 ore. Ciò significa, occorre sottolinearlo, che pazienti che giungono in ritardo per il trattamento entro 3 ore hanno ancora *chances* di essere curati, ma che non si è autorizzati a dilatare l'intervallo di tempo fra arrivo in ospedale e trattamento, perché il beneficio della trombolisi è comunque tanto più elevato quanto più precocemente questa viene somministrata.

**Tabella 1.** Riassunto dei principali risultati di efficacia dello studio ECASS III. *Odds ratio* per l'*endpoint* primario e l'*endpoint* secondario nella popolazione *intention-to-treat* e *per-protocol* a 90 giorni (modificata graficamente da<sup>(1)</sup>)

Endpoint	Popolazione <i>intention-to-treat</i>				Popolazione <i>per-protocol</i>			
	Gruppo alteplase (n = 418) n (%)	Gruppo placebo (n = 403) n (%)	<i>Odds ratio</i> (IC 95%)	Valore di p	Gruppo alteplase (n = 375) n (%)	Gruppo placebo (n = 355) n (%)	<i>Odds ratio</i> (IC 95%)	Valore di p
<b>Endpoint primario</b>								
• Punteggio mRS 0 o 1, analisi non aggiustata	219 (52,4)	182 (45,2)	1,34 (1,02-1,76)	0,04†	206 (54,9)	161 (45,4)	1,47 (1,10-1,97)	0,01†
• Punteggio mRS 0 o 1, analisi aggiustata‡	–	–	1,42 (1,02-1,98)	0,04§	–	–	–	–
<b>Endpoint secondario</b>								
Esito globale¶	–	–	1,28 (1,00-1,65)	0,05	–	–	1,39 (1,07-1,80)	0,02
• Punteggio mRS 0 o 1#	219 (52,4)	182 (45,2)	1,34 (1,02-1,76)	0,04†	206 (54,9)	161 (45,4)	1,47 (1,10-1,97)	0,01†
• <i>Barthel Index</i> ≥ 95*	265 (63,4)	236 (58,6)	1,23 (0,93-1,62)	0,16†	248 (66,1)	211 (59,4)	1,33 (0,99-1,80)	0,06†
• Punteggio NIHSS 0 o 1††	210 (50,2)	174 (43,2)	1,33 (1,01-1,75)	0,04†	197 (52,5)	155 (43,7)	1,43 (1,07-1,91)	0,02†
• Punteggio GOS 1‡‡	213 (51,0)	183 (45,4)	1,25 (0,95-1,64)	0,11†	200 (53,3)	165 (46,5)	1,32 (0,98-1,76)	0,06†

GOS, *Glasgow Outcome Scale*; IC, intervallo di confidenza; mRS, scala di Rankin modificata; NIHSS, *National Institutes of Health Stroke Scale*.

† Il valore di p è stato ottenuto mediante il test Pearson chi-square per le proporzioni. ‡ Questa analisi è stata aggiustata per il punteggio NIHSS alla prima valutazione e il tempo intercorso fra inizio sintomi e trattamento. § Il valore di p è stato ottenuto mediante regressione logistica *stepwise*. ¶ L'analisi dell'*outcome* globale consiste in un calcolo multidimensionale di un *outcome* favorevole, definito tramite diverse scale relative a singoli *outcomes* e inserito in un algoritmo statistico. Questo approccio statistico consiste in un test *odds ratio* globale, basato su un modello di regressione logistica (metodo che utilizza equazioni di stima generalizzata per effettuare un test Wald-type). A causa del metodo statistico utilizzato, non può essere fornita alcuna percentuale. L'*odds ratio* globale è la probabilità di un esito favorevole con alteplase rispetto al placebo. # I punteggi sulla scala Rankin modificata variano da 0 (assenza di sintomi) a 6 (morte). \*\* Il *Barthel Index* valuta la capacità di eseguire attività della vita quotidiana su una scala da 0 (totale dipendenza da aiuto esterno per le attività della vita quotidiana) a 100 (indipendenza). †† Il punteggio della scala NIHSS varia da 0 a 42, con punteggi più elevati indicativi di compromissione neurologica più grave (< 5, lieve compromissione; ≥ 25 compromissione molto grave). ‡‡ La *Glasgow Outcome Scale* è una scala di 5 punti sulla quale 1 indica indipendenza, 3 disabilità grave e 5 morte.

## Trombolisi con alteplase somministrato fra 3 e 4,5 ore dopo l'insorgenza di ictus ischemico acuto (SITS-ISTR): uno studio osservazionale<sup>[3]</sup>

### Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study

Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, Hacke W, Millan M, Muir K, Roine RO, Toni D, Lees KR. *Lancet* 2008; 372: 1303-9

**Background:** Intravenous alteplase is approved for use within 3 h of ischaemic stroke onset, although a meta-analysis of randomised controlled trials suggests treatment benefit up to 4.5 h. We compared outcome in patients treated between 3 h and 4.5 h versus those treated within 3 h, who were recorded in the Safe Implementation of Treatments in Stroke (SITS), a prospective internet-based audit of the International Stroke Thrombolysis Registry (ISTR).

**Methods:** We compared 664 patients presenting with ischaemic stroke and given intravenous alteplase (0.9 mg/kg total dose) between 3 h and 4.5 h with 11,865 patients treated within 3 h. All patients were otherwise compliant with European summary of product characteristics criteria and had been documented in the international stroke treatment registry between Dec 25, 2002, and Nov 15, 2007. Outcome measures were symptomatic intracerebral haemorrhage within 24 h (haemorrhage type 2 associated with National Institutes of Health Stroke Scale [NIHSS]  $\geq 4$  points deterioration), and mortality and independence (modified Rankin scale of 0-2) at 3 months. **Findings:** In the 3-4.5-h cohort, treatment was started at a median of 55 min later after symptom onset (195 min [IQR 187-210] vs 140 min [115-165],  $p < 0.0001$ ), median age was 3 years younger (65 years [55-73] vs 68 years [58-74],  $p < 0.0001$ ), and stroke severity was lower (NIHSS score 11 [7-16] vs 12 [8-17],  $p < 0.0001$ ) than in the 3-h cohort. We recorded no significant differences between the 3-4.5-h cohort and the within 3-h cohort for any outcome measure—rate of symptomatic intracerebral haemorrhage: 2.2% (14 of 649) versus 1.6% (183 of 11,681) (odds ratio [OR] 1.18 [95% CI 0.89-1.55],  $p = 0.24$ ; adjusted OR 1.32 [1.00-1.75],  $p = 0.052$ ); mortality: 12.7% (70 of 551) versus 12.2% (1263 of 10,368) (OR 1.02 [0.90-1.17];  $p = 0.72$ ; adjusted OR 1.15 [1.00-1.33];  $p = 0.053$ ); and independence: 58.0% (314 of 541) versus 56.3% (5756 of 10,231) (OR 1.04 [0.95-1.13],  $p = 0.42$ ; adjusted OR 0.93 [0.84-1.03],  $p = 0.18$ ). **Interpretation:** Alteplase remains safe when given at 3-4.5 h after ischaemic stroke, offering an opportunity for patients who cannot be treated within the standard 3-h timeframe.

## COMMENTO

### Quando il mondo reale va più velocemente di quello dei trials randomizzati

L'analisi combinata dei dati individuali dei pazienti con ictus ischemico randomizzati nei trials con alteplase<sup>[4]</sup> aveva suggerito che la somministrazione del farmaco tra le 3 e le 4,5 ore dopo l'insorgenza dei sintomi fosse ancora efficace. Incidentalmente, è stata proprio questa osservazione a spingere la European Medicines Agency (EMA) a chiedere che fosse effettuato il trial ECASS III (European Co-

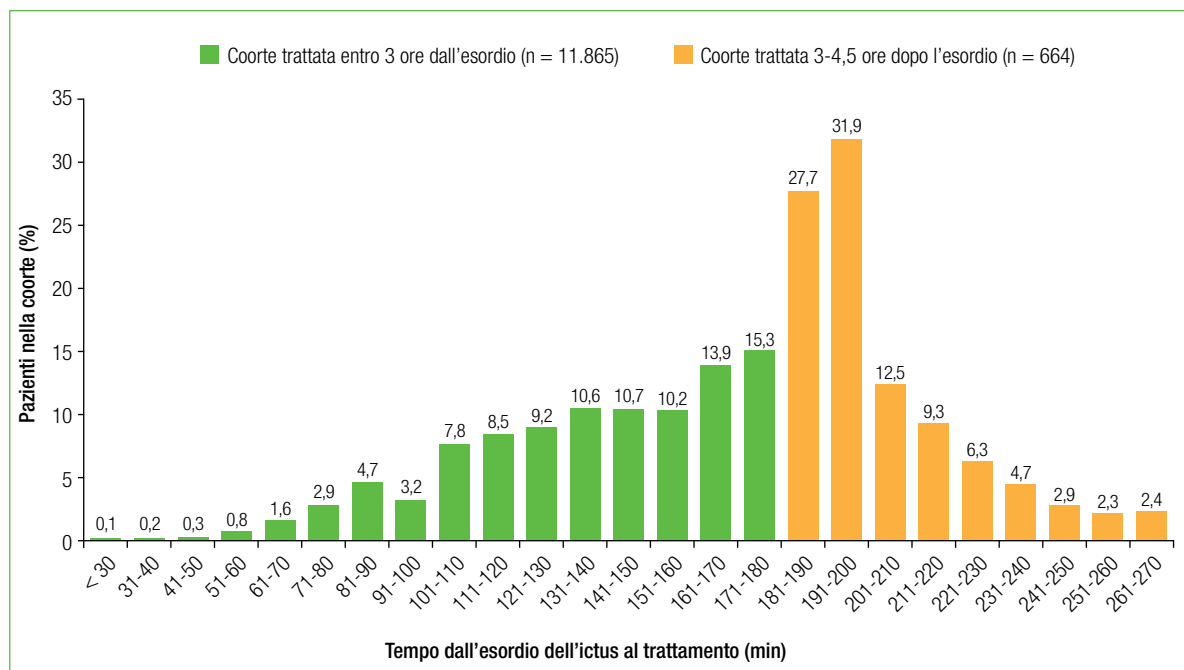
operative Acute Stroke Study III)<sup>[1]</sup>. Tuttavia, molti clinici in Europa, senza attendere nuove evidenze dai trials, hanno cominciato a utilizzare alteplase anche dopo le 3 ore. Poiché i dati sono stati riportati nel registro SITS-ISTR (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-International Stroke Thrombolysis Register) [oltre 12.000 pazienti registrati tra il 2002 e il 2007], nel 2008 è stato possibile pubblicare, in contemporanea con i risultati del trial ECASS III, il confronto dei pazienti trattati in aperto entro 3 ore con quelli trattati fra 3 e 4,5 ore dall'insorgenza dei sintomi<sup>[3]</sup>. È interessante notare che oltre il 70% dei pazienti trattati



dopo le 3 ore è stato trombolisato nella prima mezz'ora successiva (Figura 1). Poiché buona parte dei centri partecipanti al *trial* ECASS III, se non tutti, ha partecipato anche al registro SITS-ISTR, è chiaro che i clinici hanno preferito trattare in aperto pazienti che oltrepassavano di poco il limite delle 3 ore e randomizzare gli altri.

Dallo studio è emerso che l'incidenza di emorragia intracerebrale sintomatica, la mortalità a 3 mesi e le percentuali di pazienti funzionalmente

indipendenti a 3 mesi non differivano in modo significativo fra i pazienti trattati con alteplase 3-4,5 ore dopo l'insorgenza dei sintomi di ictus ischemico e quelli trattati entro 3 ore. In altre parole, questo studio è il primo esempio di conferma della sicurezza ed efficacia di una terapia nel mondo reale pubblicata contemporaneamente ai risultati del *trial* che ha scientificamente dimostrato sicurezza ed efficacia di quella terapia. Un caso non comune di tempestività!



**Figura 1.** Intervalli di tempo dall'esordio dell'ictus nei quali i pazienti delle due coorti del registro SITS-ISTR (ossia coorte trattata entro 3 ore e coorte trattata dopo 3-4,5 ore dall'esordio) hanno ricevuto il trattamento con alteplase (modificata graficamente da<sup>[3]</sup>).



## Intervallo di tempo fra esordio dei sintomi e trattamento con alteplase ed esito clinico nell'ictus: analisi combinata aggiornata degli studi ECASS, ATLANTIS, NINDS ed EPITHET<sup>[5]</sup>

### Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials

Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brott TG, Toni D, Grotta JC, Albers GW, Kaste M, Marler JR, Hamilton SA, Tilley BC, Davis SM, Donnan GA, Hacke W; ECASS, ATLANTIS, NINDS and EPITHET rt-PA Study Group Investigators. *Lancet* 2010; 375: 1695-703

**Background:** Early administration of intravenous recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) after ischaemic stroke improves outcome. Previous analysis of combined data from individual patients suggested potential benefit beyond 3 h from stroke onset. We re-examined the effect of time to treatment with intravenous rt-PA (alteplase) on therapeutic benefit and clinical risk by adding recent trial data to the analysis. **Methods:** We added data from ECASS III (821 patients) and EPITHET (100 patients) to a pool of common data elements from six other trials of alteplase for acute stroke (2775 patients). We used multivariate logistic regression to assess the relation of stroke onset to start of treatment (OTT) with treatment on favourable 3-month outcome (defined as modified Rankin score 0–1), mortality, and occurrence and outcome of clinically relevant parenchymal haemorrhage. The presence of an arterial occlusion was inferred from the patient's symptoms and absence of haemorrhage or other causes of ischaemic stroke. Vascular imaging was not a requirement in the trials. All patients with confirmed OTT within 360 min were included in the analysis. **Findings:** Treatment was started within 360 min of stroke onset in 3670 patients randomly allocated to alteplase (n=1850) or to placebo (n=1820). Odds of a favourable 3-month outcome increased as OTT decreased (p=0.0269) and no benefit of alteplase treatment was seen after around 270 min. Adjusted odds of a favourable 3-month outcome were 2.55 (95% CI 1.44–4.52) for 0–90 min, 1.64 (1.12–2.40) for 91–180 min, 1.34 (1.06–1.68) for 181–270 min, and 1.22 (0.92–1.61) for 271–360 min in favour of the alteplase group. Large parenchymal haemorrhage was seen in 96 (5.2%) of 1850 patients assigned to alteplase and 18 (1.0%) of 1820 controls, with no clear relation to OTT (p=0.4140). Adjusted odds of mortality increased with OTT (p=0.0444) and were 0.78 (0.41–1.48) for 0–90 min, 1.13 (0.70–1.82) for 91–180 min, 1.22 (0.87–1.71) for 181–270 min, and 1.49 (1.00–2.21) for 271–360 min. **Interpretation:** Patients with ischaemic stroke selected by clinical symptoms and CT benefit from intravenous alteplase when treated up to 4.5 h. To increase benefit to a maximum, every effort should be taken to shorten delay in initiation of treatment. Beyond 4.5 h, risk might outweigh benefit.

## COMMENTO

### Non ci sono più dubbi, la finestra terapeutica per la trombolisi con alteplase è 4,5 ore

Il trial ECASS III (*European Cooperative Acute Stroke Study III*)<sup>[1]</sup> e lo studio SITS-ISTR (*Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-International Stroke Thrombolysis Register*)<sup>[3]</sup> hanno dimo-

strato la possibilità di estendere la finestra terapeutica a 4,5 ore, ma i ricercatori hanno sempre sottolineato la necessità di non perdere tempo e di trattare i pazienti il più rapidamente possibile dopo il loro arrivo in ospedale. A ulteriore sostegno di questo caveat, nel 2010 è stato pubblicato l'aggiornamento<sup>[5]</sup> dell'analisi combinata dei dati individuali dei pazienti randomizzati nei principali trials con alteplase, che ha aggiunto alla pre-



**Tabella 1.** Endpoints di efficacia in base all'intervallo OTT (*onset-to-treatment*). L'analisi combinata si è focalizzata sulla probabilità di esito favorevole a 90 giorni definito in due modi: 1) punteggio sulla scala di Rankin modificata (mRS) 0 o 1 a 90 giorni; 2) composito di mRS 0-1, *Barthel Index* 95-100 e NIHSS 0-1 a 90 giorni. I dati sono aggiustati per intervallo OTT, punteggio NIHSS alla prima valutazione, età, pressione arteriosa diastolica (< 70, 71-90, > 90 mmHg), precedente ipertensione, precedente ictus e interazione dell'età con il punteggio NIHSS (elaborata graficamente da<sup>[5]</sup>)

	Punteggio scala di Rankin modificata 0-1 a 90 giorni, n/N (%)		Odds ratio (IC 95%)	Valore di p	Stima del NTT <sup>†</sup> per mRS 0-1	Endpoint composito a 90 giorni; odds ratio (IC 95%)	Valore di p
	Alteplase	Placebo					
0-90 minuti	67/161 (41,6%)	44/151 (29,1%)	2,55 (1,44-4,52)	0,0013	4,5	2,84 (1,75-4,60)	< 0,0001
91-180 minuti	127/303 (41,9%)	91/315 (28,9%)	1,64 (1,12-2,40)	0,0116	9,0	1,52 (1,10-2,11)	0,0119
181-270 minuti	361/809 (44,6%)	306/811 (37,7%)	1,34 (1,06-1,68)	0,0135	14,1	1,32 (1,09-1,61)	0,0054
271-360 minuti	215/575 (37,4%)	193/542 (35,6%)	1,22 (0,92-1,61)	0,1628	21,4	1,22 (0,96-1,54)	0,1057
0-360 minuti	770/1849 (41,6%)	634/1820 (34,8%)	1,40 (1,20-1,63)	< 0,0001	12,6	1,36 (1,22-1,58)	< 0,0001

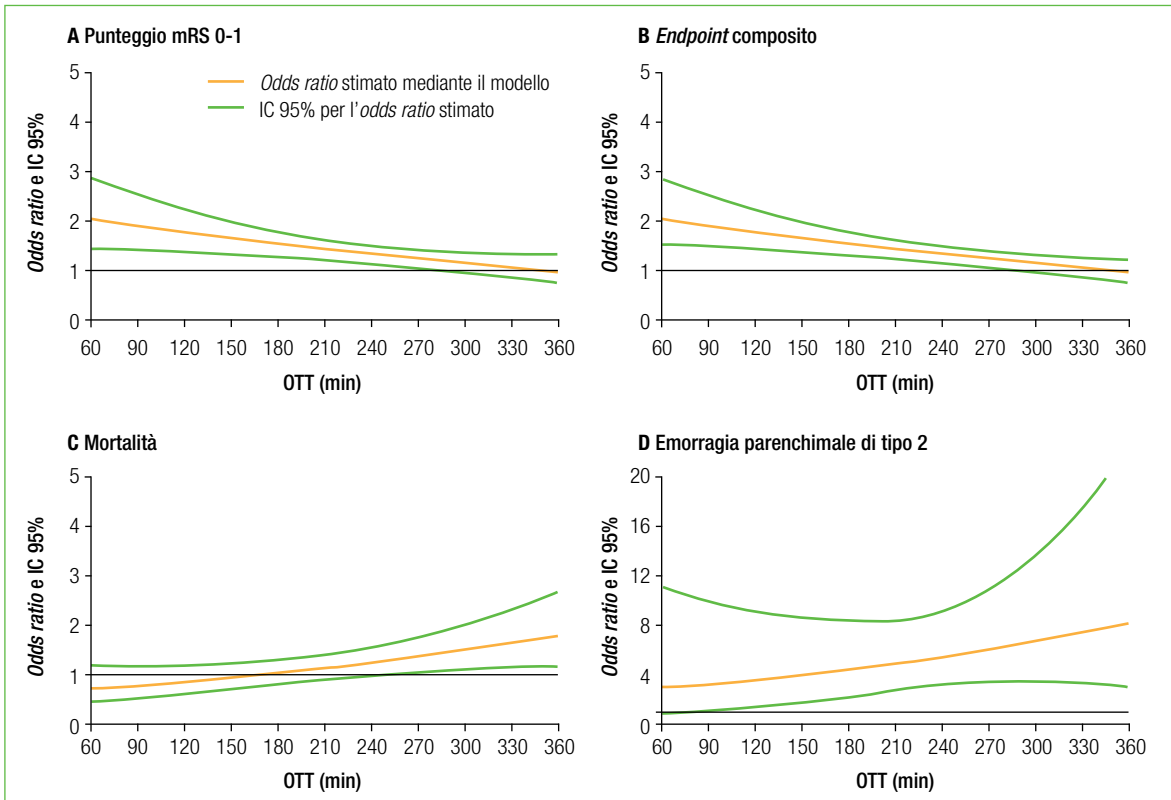
† Numero di pazienti che devono essere trattati con alteplase per ottenere un esito favorevole.

IC, intervallo di confidenza; NIHSS, *National Institutes of Health Stroke Scale*; NTT, *number needed to treat*.

cedente analisi<sup>[4]</sup> i risultati dei *trials* ECASS III<sup>[1]</sup> ed EPITHET (*Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial*)<sup>[6]</sup>, per un totale di 3670 pazienti. Lo scopo principale dello studio era valutare se esistesse una relazione fra l'intervallo di tempo "esordio sintomi-trattamento" (*onset-to-treatment*, OTT) e l'esito clinico dei pazienti.

L'analisi ha confermato che il beneficio terapeutico maggiore deriva da un trattamento somministrato il più precocemente possibile, come evidenziato dal fatto che il numero di pazienti che devono essere trattati affinché uno di loro abbia un esito favorevole (*number needed to treat*, NTT) cresce con l'aumentare dell'intervallo OTT (5 pazienti con OTT 0-90 minuti e 15 pazienti con OTT 181-270 minuti) [Tabella 1]. Inoltre, lo studio dimostra che la probabilità di un esito favorevole si mantiene, pur diminuendo, con il trattamento fino a 4,5 ore dall'esordio dell'ictus, mentre oltre questo limite di tempo si evidenzia

un trend a favore del trattamento, ma non statisticamente significativo e con la possibilità che il rischio sia superiore al beneficio. Il risultato non cambia anche dopo aggiustamento dell'analisi per vari fattori prognostici basali, non perfettamente bilanciati nei gruppi alteplase e placebo. Un dato molto interessante, e apparentemente in controtendenza con quanto generalmente ritenuto, è che l'incidenza di emorragie gravi è risultata indipendente dall'intervallo OTT. Invece, la mortalità aumenta per intervalli OTT superiori a 4,5 ore [Figura 1]. Pertanto, questa analisi sancisce in maniera incontrovertibile che la finestra terapeutica per la trombolisi con alteplase è fino a 4,5 ore, ma al contempo richiama i clinici alla responsabilità di organizzare la gestione del paziente in modo che l'intervallo OTT sia mantenuto il più breve possibile, in particolare riducendo al minimo i tempi intraospedalieri fra arrivo del paziente e trattamento.



**Figura 1.** Relazione tra intervallo OTT (*onset-to-treatment*) ed effetto del trattamento, valutata in base a: (A) punteggio sulla scala di Rankin modificata (mRS) a 90 giorni 0-1 *versus* 2-6 (p interazione = 0,0269, n = 3530); (B) test globale che comprende il punteggio mRS 0-1 *versus* 2-6, *Barthel Index* 95-100 *versus* ≤ 90 e punteggio NIHSS 0-1 *versus* ≥ 2 (p interazione = 0,0111, n = 3535); (C) mortalità (p interazione = 0,0444, n = 3530); (D) emorragia parenchimale di tipo 2 (p interazione = 0,4140, n = 3531). NIHSS, *National Institutes of Health Stroke Scale* (modificata graficamente da<sup>[5]</sup>).



## Impiego nella pratica clinica ed esiti della trombolisi con alteplase 3-4,5 ore dopo l'insorgenza di ictus acuto: analisi aggiornata del registro SITS-ISTR<sup>[7]</sup>

### Implementation and outcome of thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after an acute stroke: an updated analysis from SITS-ISTR

Ahmed N, Wahlgren N, Grond M, Hennerici M, Lees KR, Mikulik R, Parsons M, Roine RO, Toni D, Ringleb PA. *Lancet Neurol* 2010; 9: 866-74

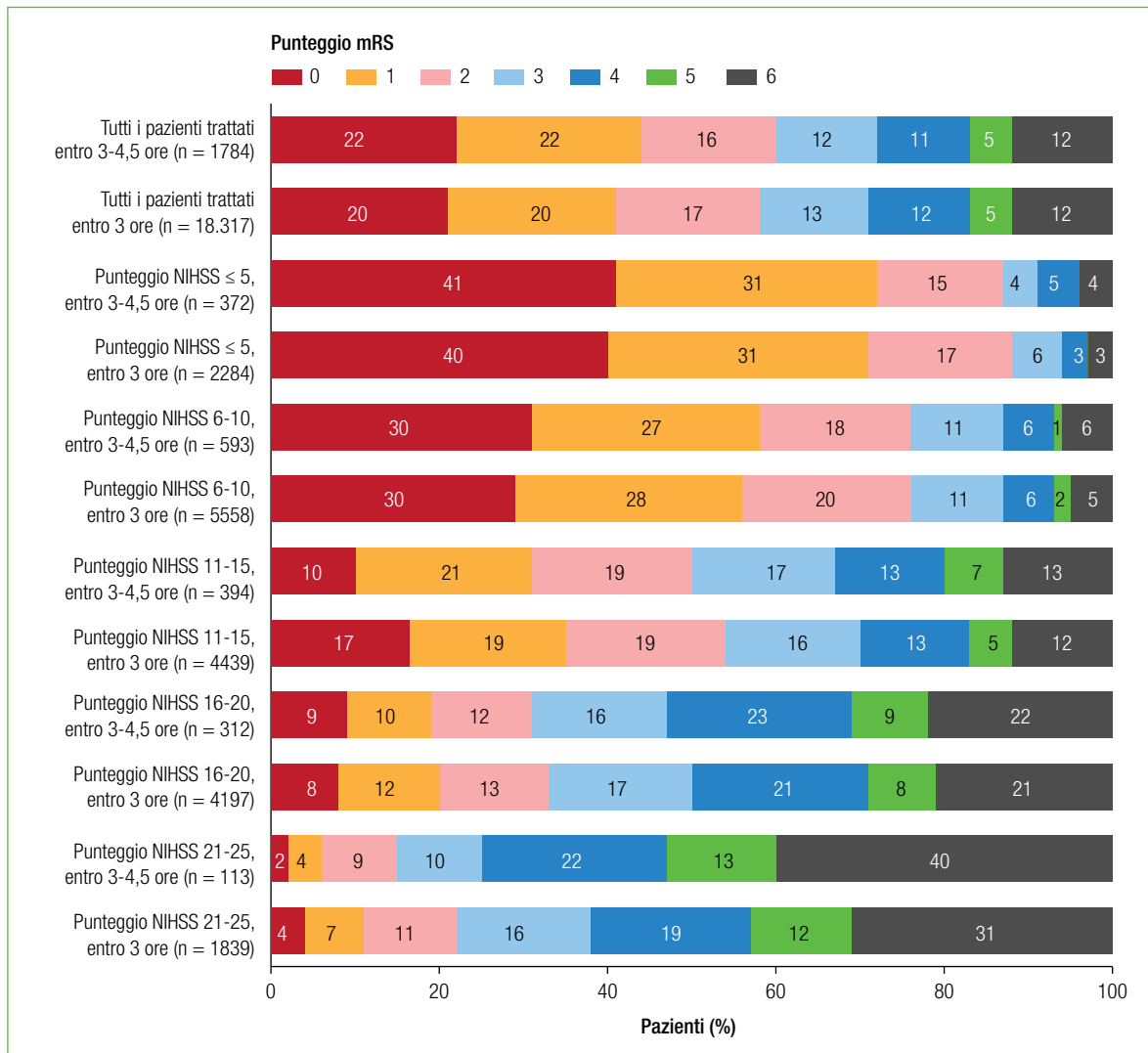
**Background:** In September, 2008, the European Acute Stroke Study III (ECASS III) randomised trial and the Safe Implementation of Treatment in Stroke-International Stroke Thrombolysis Registry (SITS-ISTR) observational study reported the efficacy and safety of the extension of the time window for intravenous alteplase treatment from within 3 h to within 4.5 h after stroke onset. We aimed to assess the implementation of the wider time window, its effect on the admission-to-treatment time, and safety and functional outcome in patients recorded in SITS-ISTR. **Methods:** Patients treated according to the criteria of the European Summary of Product Characteristics, except for the time window, were included. Patients were grouped according to whether they were registered into SITS-ISTR before or after October, 2008. We measured admission-to-treatment time and rates of symptomatic intracerebral haemorrhage, mortality, and functional independence at 3 months. **Findings:** 23,942 patients were included in SITS-ISTR between December, 2002, and February, 2010, of whom 2376 were treated 3-4.5 h after symptom onset. The proportion of patients treated within 3-4.5 h by the end of 2009 was three times higher than in the first three quarters of 2008 (282 of 1293 [22%] vs 67 of 1023 [7%]). The median admission-to-treatment time was 65 min both for patients registered before and after October, 2008 ( $p=0.94$ ). 352 (2%) of 21,204 patients treated within 3 h and 52 (2%) of 2317 treated within 3-4.5 h of stroke had symptomatic intracerebral haemorrhage at 3 months (adjusted odds ratio [OR] 1.44, 95% CI 1.05-1.97;  $p=0.02$ ). 2287 (12%) of 18,583 patients who were treated within 3 h and 218 (12%) of 1817 who were treated within 3-4.5 h had died by the 3-month follow-up (adjusted OR 1.26, 95% CI 1.07-1.49;  $p=0.005$ ); 10,531 (57%) of 18,317 patients treated within 3 h of stroke and 1075 (60%) of 1784 who were treated within 3-4.5 h were functionally independent at 3 months (adjusted OR 0.84, 95% CI 0.75-0.95;  $p=0.005$ ). **Interpretation:** Since October, 2008, thrombolysis within 3-4.5 h after stroke has been implemented rapidly, with a simultaneous increase in the number of patients treated within 3 h; admission-to-treatment time has not increased. Safety and functional outcomes are less favourable after 3 h, but the wider time window now offers an opportunity for treatment of those patients who cannot be treated earlier. Thrombolysis should be initiated within 4.5 h after onset of ischaemic stroke, although every effort should be made to treat patients as early as possible after symptom onset.

## COMMENTO

### “Fidarsi è bene, ma non fidarsi è meglio”

Sebbene tutti gli studi discussi nelle pagine precedenti abbiano sottolineato a chiare note che la disponibilità di una finestra terapeutica più ampia non doveva essere interpretata come autorizza-

zione ad allungare i tempi fra arrivo del paziente e trattamento, il timore che questo potesse accadere era comunque ben presente nella comunità scientifica. Per questo motivo, il registro SITS-ISTR (*Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-International Stroke Thrombolysis Register*), ormai esteso a 650 centri in Europa, Asia e Australia, ha deciso di valutare nel febbraio 2010



**Figura 1.** Risultati dell'analisi aggiornata al febbraio 2010 dei dati del registro SITS-ISTR. Confronto del punteggio sulla scala di Rankin modificata (mRS) a 3 mesi, non aggiustato, dei pazienti trattati dopo 3-4,5 ore ed entro 3 ore dall'esordio dell'ictus. I punteggi mRS variano da 0 (assenza di sintomi) a 6 (morte). Un punteggio mRS pari a 2 indica la presenza di sintomi che provocano la perdita di una precedente attività, non rendono necessario un aiuto esterno per lo svolgimento delle attività della vita quotidiana e non portano a una perdita della mobilità. Un punteggio mRS pari a 5 indica grave disabilità. I pazienti sono stati stratificati in base al punteggio NIHSS alla prima valutazione. Il punteggio della scala NIHSS varia da 0 a 42, con punteggi più elevati indicativi di compromissione neurologica più grave (< 5, lieve compromissione; ≥ 25, compromissione molto grave). NIHSS, *National Institutes of Health Stroke Scale* (modificata graficamente da<sup>[7]</sup>).

l'impatto sulla pratica clinica di routine della pubblicazione dei risultati del *trial* ECASS III<sup>[1]</sup>. L'analisi, condotta su un totale di 23.942 pazienti, ha rilevato un impatto importante, evidenziato da un aumento rapido e sostanziale nella percentuale di pazienti trattati entro 3-4,5 ore dopo l'ottobre 2008<sup>[7]</sup>. Bisogna notare, però, che è aumentato anche il numero di pazienti trattati entro 3 ore. Inol-

tre, la possibilità di disporre di una finestra terapeutica più ampia entro la quale somministrare alteplase non ha portato al temuto allungamento degli intervalli di tempo fra arrivo in ospedale e trattamento. Infatti, non sono state riscontrate differenze significative nei tempi mediani dall'ospedalizzazione al trattamento, prima e dopo l'ottobre 2008. Dopo l'aggiustamento dell'analisi per varia-



**Tabella 1.** Principali esiti di sicurezza ed efficacia dei pazienti trattati con alteplase entro 3 ore rispetto a quelli trattati dopo 3-4,5 ore. IC, intervallo di confidenza; mRS, scala di Rankin modificata (modificata graficamente da<sup>[7]</sup>)

	Entro 3 ore		Entro 3-4,5 ore		Risultati non aggiustati		Risultati aggiustati	
	N.	Numero (%)	N.	Numero (%)	Odds ratio (IC 95%)	p	Odds ratio (IC 95%)	p
Emorragia intracerebrale sintomatica								
- In accordo con la definizione SITS-MOST	21.204	352 (1,7%)	2317	52 (2,2%)	1,36 (1,01-1,83)	0,04	1,44 (1,05-1,97)	0,02
- In accordo con la definizione ECASS II	21.206	1020 (4,8%)	2304	121 (5,3%)	1,10 (0,90-1,33)	0,35	1,27 (1,03-1,55)	0,02
- In accordo con la definizione NINDS	21.245	1515 (7,1%)	2317	171 (7,4%)	1,04 (0,88-1,22)	0,66	1,18 (0,99-1,41)	0,06
Mortalità a 3 mesi	18.583	2287 (12,3%)	1817	218 (12,0%)	0,97 (0,84-1,13)	0,70	1,26 (1,07-1,49)	0,005
Mortalità a 7 giorni	20.956	1307 (6,2%)	2259	132 (5,8%)	0,93 (0,78-1,12)	0,46	1,22 (1,00-1,48)	0,052
Indipendenza funzionale a 3 mesi (mRS 0-2)	18.317	10.531 (57,5%)	1784	1075 (60,3%)	1,12 (1,02-1,24)	0,02	0,84 (0,75-0,95)	0,005
Disabilità minima o assente a 3 mesi (mRS 0-1)	18.317	7467 (40,8%)	1784	793 (44,5%)	1,16 (1,05-1,28)	0,003	0,92 (0,83-1,03)	0,17

bili basali confondenti, il trattamento somministrato più tardivamente si associa a un aumento del rischio di emorragia intracerebrale sintomatica e di morte a 3 mesi e a una minore probabilità di esito funzionale favorevole (*Figura 1 e Tabella 1*). L'aumento del rischio appare tuttavia relativamente contenuto e controbilanciato dai benefici del trattamento.

In conclusione, sembra proprio che i centri clinici che utilizzano alteplase e che partecipano al registro SITS-ISTR abbiano non solo un buon grado di consapevolezza delle potenzialità del trattamento e dell'importanza del fattore tempo, ma anche la capacità organizzativa necessaria per consentire la minimizzazione dei tempi intra-ospedalieri.

## Revisione sistematica e metanalisi aggiornata degli studi con alteplase nell'ictus ischemico acuto<sup>[8]</sup>

### Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis

Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo G, Sandercock P, Lindley RL, Cohen G. *Lancet* 2012; 379: 2364-72

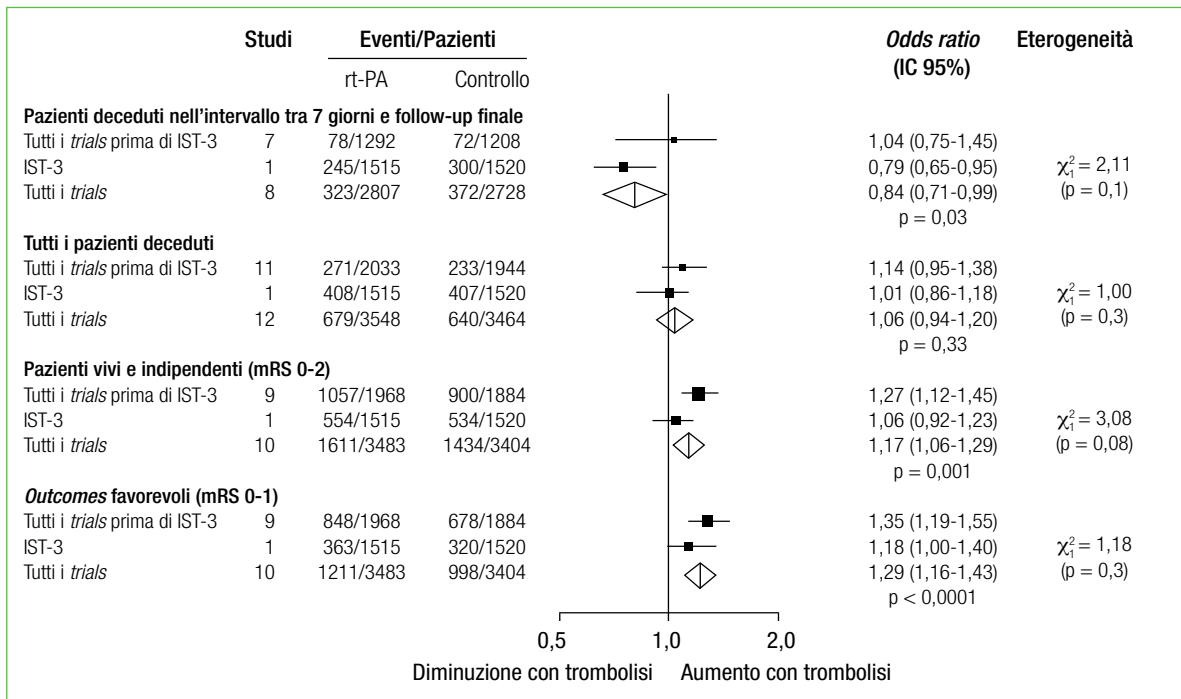
**Background:** Recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA, alteplase) improved functional outcome in patients treated soon after acute ischaemic stroke in randomised trials, but licensing is restrictive and use varies widely. The IST-3 trial adds substantial new data. We therefore assessed all the evidence from randomised trials for rt-PA in acute ischaemic stroke in an updated systematic review and meta-analysis. **Methods:** We searched for randomised trials of intravenous rt-PA versus control given within 6 h of onset of acute ischaemic stroke up to March 30, 2012. We estimated summary odds ratios (ORs) and 95% CI in the primary analysis for prespecified outcomes within 7 days and at the final follow-up of all patients treated up to 6 h after stroke. **Findings:** In up to 12 trials (7012 patients), rt-PA given within 6 h of stroke significantly increased the odds of being alive and independent (modified Rankin Scale, mRS 0-2) at final follow-up (1611/3483 [46.3%] vs 1434/3404 [42.1%], OR 1.17, 95% CI 1.06-1.29;  $p=0.001$ ), absolute increase of 42 (19-66) per 1000 people treated, and favourable outcome (mRS 0-1) absolute increase of 55 (95% CI 33-77) per 1000. The benefit of rt-PA was greatest in patients treated within 3 h (mRS 0-2, 365/896 [40.7%] vs 280/883 [31.7%], 1.53, 1.26-1.86,  $p<0.0001$ ), absolute benefit of 90 (46-135) per 1000 people treated, and mRS 0-1 (283/896 [31.6%] vs 202/883 [22.9%], 1.61, 1.30-1.90;  $p<0.0001$ ), absolute benefit 87 (46-128) per 1000 treated. Numbers of deaths within 7 days were increased (250/2807 [8.9%] vs 174/2728 [6.4%], 1.44, 1.18-1.76;  $p=0.0003$ ), but by final follow-up the excess was no longer significant (679/3548 [19.1%] vs 640/3464 [18.5%], 1.06, 0.94-1.20;  $p=0.33$ ). Symptomatic intracranial haemorrhage (272/3548 [7.7%] vs 63/3463 [1.8%], 3.72, 2.98-4.64;  $p<0.0001$ ) accounted for most of the early excess deaths. Patients older than 80 years achieved similar benefit to those aged 80 years or younger, particularly when treated early. **Interpretation:** The evidence indicates that intravenous rt-PA increased the proportion of patients who were alive with favourable outcome and alive and independent at final follow-up. The data strengthen previous evidence to treat patients as early as possible after acute ischaemic stroke, although some patients might benefit up to 6 h after stroke.

## COMMENTO

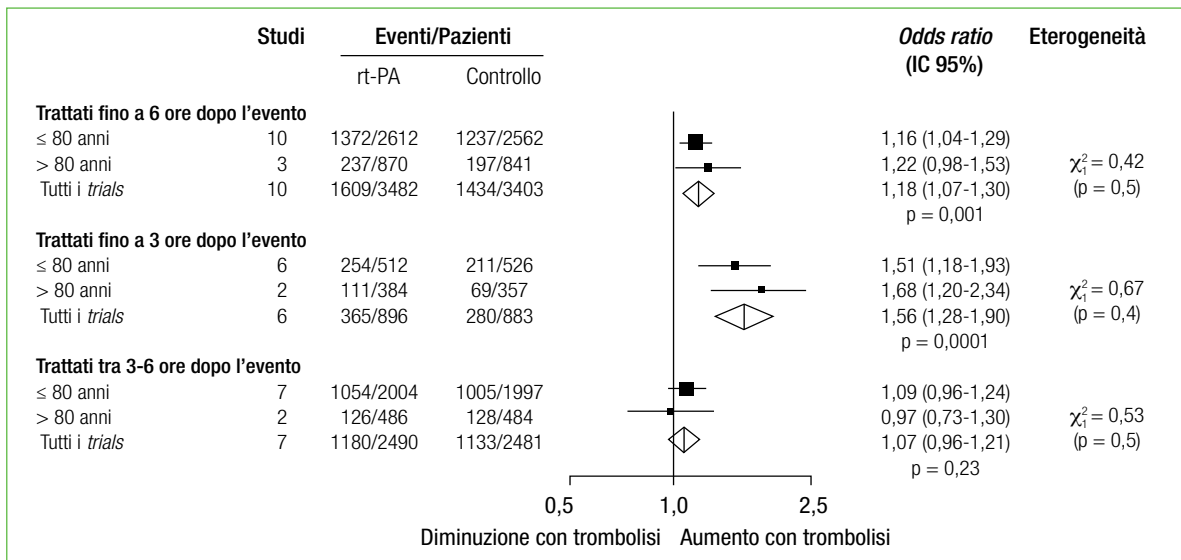
### La parola "fine"?

Contemporaneamente alla pubblicazione dei risultati del *Third International Stroke Trial* (IST-3)<sup>[9]</sup> è stato pubblicato l'aggiornamento della metanalisi Cochrane che ha incluso 12 studi, compreso lo stesso IST-3, per un totale di oltre 7000 pazienti. I risultati della metanalisi indicano che alteplase aumenta in modo significativo, rispetto al controllo, la probabilità dei pazienti di avere un esito funzionale favorevole [punteggi sulla scala di Rankin modificata (mRS) 0-1] o di essere funzionalmente indipendenti (mRS 0-2) al termine del follow-up

(Figura 1). La metanalisi ha inoltre confermato l'aumento del rischio di emorragie intracraniche sintomatiche e di decessi nei giorni immediatamente successivi al trattamento con alteplase, ma con un numero di decessi comparabile al termine del follow-up. Il risultato più favorevole è stato evidenziato nei pazienti trattati entro 3 ore, a ulteriore conferma dell'importanza cruciale del fattore tempo nel trattamento dell'ictus. Infine, per gli oltre 1700 pazienti anziani inclusi nella metanalisi, il beneficio associato al trattamento con alteplase è risultato almeno simile a quello dei pazienti giovani, in particolare quando il trattamento è stato somministrato entro le 3 ore (Figura 2). Pertanto, i risultati di questa me-



**Figura 1.** Effetto di alteplase (rt-PA) sui principali esiti al follow-up finale (3-6 mesi) dei 12 studi inclusi nella metanalisi aggiornata di Wardlaw et al. (modificata graficamente da<sup>[8]</sup>).



**Figura 2.** Effetto di alteplase (rt-PA) sull'esito "vivo e funzionalmente indipendente" al follow-up finale (3-6 mesi) per sottogruppi in base all'età e al tempo intercorso fra inizio dei sintomi e trattamento (modificata graficamente da<sup>[8]</sup>).

analisi confermano che, nonostante il beneficio associato alla trombolisi diminuisca con l'aumentare dell'intervallo di tempo fra esordio dei sintomi e

trattamento, come discusso in precedenza<sup>[5]</sup>, la terapia con alteplase determina un *outcome* clinico favorevole in termini di disabilità residua.



## CONCLUSIONI

I lavori discussi in questa breve rassegna testimoniano l'entusiasmante "corsa contro il tempo" fatta da centinaia di ricercatori in tutto il mondo, al fine di identificare, da una parte, la tempistica più appropriata per ottimizzare il rapporto rischio/beneficio della trombolisi nella maggioranza dei pazienti colpiti da ictus cerebrale e, dall'altra, i pazienti che siano ancora trattabili con efficacia e sicurezza pur giungendo con ritardo nei centri clinici. La ricerca prosegue in questa direzione grazie alle moderne metodiche di diagnostica neuroradiologica, nel tentativo di identificare pazienti curabili anche dopo molte ore dall'esordio dell'ictus.

È in procinto di partire il *trial* ECASS IV, che avrà lo scopo di valutare efficacia e sicurezza di alteplase somministrato fino a 9 ore in pazienti selezionati in base alla presenza di *mismatch* perfusione/diffusione alla risonanza magnetica dell'encefalo.

Contemporaneamente, però, devono proseguire gli sforzi organizzativi per incrementare il numero dei centri idonei alla somministrazione di alteplase e, quindi, il numero di pazienti trattati.

In Italia ogni anno viene trattato circa il 20% dei pazienti che dovrebbero realmente essere trombolisati e, pur riscontrandosi un trend in crescita rispetto agli anni passati, è evidente che siamo ancora lontani dal poter dire che la domanda di cura dei cittadini colpiti da ictus è adeguatamente soddisfatta.

C'è ancora molto lavoro da fare, contingenze storico-economiche permettendo, ma è chiaro che la strada è tracciata e che possiamo senz'altro affermare che la trombolisi con alteplase ha in pochi anni rivoluzionato l'attitudine dei clinici di fronte all'ictus cerebrale, facendoli passare da un sostanziale nichilismo alla consapevolezza di disporre finalmente di un'arma potente per combattere contro una malattia così socialmente devastante.

## Bibliografia

1. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al.; European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 359: 1317-29
2. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 2007; 369: 275-82
3. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, et al. Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet* 2008; 372: 1303-9
4. Hacke W, Donnan G, Fieschi G, et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004; 363: 768-74
5. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, et al.; ECASS, ATLANTIS, NINDS and EPITHET rt-PA Study Group Investigators. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet* 2010; 375: 1695-703
6. Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, et al.; EPITHET investigators. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 299-309
7. Ahmed N, Wahlgren N, Grond M, et al. Implementation and outcome of thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after an acute stroke: an updated analysis from SITS-ISTR. *Lancet Neurol* 2010; 9: 866-74
8. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, et al. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012; 379: 2364-72
9. IST-3 collaborative group, Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI, et al. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third stroke trial [IST-3]): a randomized controlled trial. *Lancet* 2012; 379: 2352-63





