

Terapia endovascolare dell'ictus ischemico acuto

Andrea Rosi^{1,2}, Nicola Limbucci², Sergio Nappini², Leonardo Renieri², Arturo Consoli³, Antonio Laiso⁴,
Giuseppe Leone⁵, Iacopo Valente⁶, Federico Cagnazzo⁷, Salvatore Mangiafico²

¹Service de Neuroradiologie Diagnostique et Interventionnelle, Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG), Ginevra, Svizzera

²Unità di Interventistica Neurovascolare, Dipartimento Emergenza e Accettazione, AOU Careggi, Firenze

³Service de Neuroradiologie Thérapeutique et Interventionnelle, Hôpital Foch, Suresnes, Francia

⁴Scuola di Specializzazione in Neurochirurgia, Università degli Studi, Firenze

⁵Unità di Neuroradiologia Interventistica, Università degli Studi "Federico II", Napoli

⁶U.O.C. Radiologia e Neuroradiologia, Dipartimento di Diagnostica per Immagini, Radioterapia Oncologica ed Ematologia,
Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma

⁷Neuroradiology Department, University Hospital Gûi-de-Chauliac, CHU de Montpellier, Montpellier, Francia

Endovascular treatment of acute ischemic stroke has introduced several paradigm shifts in the therapy of cerebral artery occlusion. Until recently, intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator was the only evidence-based treatment option. Recent trials have proven the safety and efficacy of endovascular treatment and additional clinical studies are expanding the indication for this therapeutic approach. A prompt and effective revascularization is the mainstay for the treatment of acute ischemic stroke. Thrombectomy with stentriever and/or thromboaspiration are now recommended as the standard of care for acute ischemic stroke with a proximal cerebral artery occlusion according to specific selection criteria based on patient's characteristics, clinical presentation, timing and neuroimaging. In this review, the main findings from available evidence and the state of art of endovascular therapy of acute ischemic stroke are discussed, requiring that the procedure be performed by trained neurointerventionalists to guarantee the demonstrated safety and efficacy of this treatment.

Key words. Endovascular therapy; Stentriever; Stroke; Thrombectomy; Thromboaspiration; Reperfusion.

G Ital Cardiol 2019;20(9 Suppl 1):50S-62S

INTRODUZIONE

L'ictus cerebrale per definizione è sindrome clinica caratterizzata da comparsa improvvisa di un deficit neurologico focale o globale, che persiste per più di 24 h o porta a morte oppure dall'evidenza di danno ischemico alle neuroimmagini anche in presenza di sintomi persistenti per meno di un giorno. Può avere cause emorragiche o ischemiche ed ha come conseguenza la produzione di infarto in un territorio dell'encefalo.

L'ictus cerebrale costituisce la seconda causa di morte e la terza causa di disabilità a livello mondiale e la prima causa di disabilità negli anziani. Nel 35% dei pazienti colpiti da ictus, globalmente considerati, residua una disabilità grave. L'ictus ischemico è il principale sottotipo di ictus (80% dei casi) ed i tassi grezzi annui di incidenza per 100 000 abitanti di questo tipo di ictus in Italia oscillano tra 106 e 313/100 000/anno¹.

Per la gestione e il trattamento dell'ictus in Italia si fa riferimento alle linee guida ISO-SPREAD¹, che vengono periodicamente aggiornate sulla base delle evidenze scientifiche in continua evoluzione, ed alle linee guida dell'American Heart Association (AHA) (Tabella 1)².

IL PERCORSO DELL'ICTUS ISCHEMICO

Come per altri organi e tessuti ad elevato metabolismo, in caso di ischemia cerebrale il danno al tessuto nervoso ipoperfuso è tempo-dipendente. La terapia dell'ictus ischemico acuto deve tenere in considerazione il bilancio tra la necessità di riperfondere il tessuto colpito nel più breve tempo possibile (principio del "time is brain") ed il rischio di trasformazione emorragica del tessuto già infartuato al momento della reperfusion. Questi presupposti sono alla base del razionale delle reti territoriali e dei protocolli per la gestione dell'ictus ischemico acuto, che sono improntate sull'efficacia, sicurezza e rapidità del trattamento.

Nella fase preospedaliera l'educazione della popolazione, la formazione specifica del personale sanitario e paramedico, la creazione di reti territoriali per la gestione dell'urgenza cerebrovascolare e l'implementazione di "codici ictus" da attivare in caso di deficit neurologico acuto dal personale dei servizi di primo soccorso hanno come obiettivo la riduzione del tempo intercorrente tra l'esordio dei sintomi e l'arrivo in un centro di trattamento ("onset-to-door time").

All'arrivo in ospedale, spesso preceduto da un pre-allertamento da parte della centrale operativa 118, il paziente viene sottoposto nel più breve tempo possibile ad inquadramento clinico-anamnestico, per valutare la gravità del quadro clinico e quantificarla tramite l'utilizzo della scala NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) a cui fa seguito l'esame tomografico diretto ("onset-to-imaging time"), per valutare la presenza e l'estensione di eventuali lesioni ischemiche e/o emorragiche. Una volta accertata l'assenza di emorragie ce-

© 2019 Il Pensiero Scientifico Editore

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

Dr. Andrea Rosi Boulevard de la Cluse 77, 1205 Ginevra, Svizzera
e-mail: andrea.rosi87@gmail.com

Tabella 1. Linee guida dell'American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA) del 2018 riguardanti il trattamento in emergenza dei pazienti con ictus ischemico acuto mediante trombectomia meccanica.

Raccomandazioni	COR, LOE
I pazienti eleggibili per ricevere la trombolisi endovenosa (alteplase) dovrebbero riceverla anche se viene considerata la possibilità di sottoporli a trattamento endovascolare.	I, A
Nei pazienti per i quali venga valutata l'indicazione al trattamento endovascolare, non deve essere monitorato lo stato clinico in attesa della risposta alla somministrazione della trombolisi endovenosa (alteplase).	III (danno), B-R
I pazienti dovrebbero essere sottoposti a trombectomia meccanica con stentriever e rispondere a tutti i seguenti criteri: 1. mRS score di 0-1 prima dell'inizio dell'ictus (sintomi assenti o scarsi); 2. ictus causato da occlusione dell'arteria carotide interna o segmento M1 dell'arteria cerebrale media; 3. età ≥ 18 anni; 4. NIHSS score ≥ 6 ; 5. ASPECTS ≥ 6 ; 6. il trattamento (puntura dell'arteria femorale) può essere iniziato entro 6 h dall'esordio dei sintomi.	I A
Nonostante i benefici non siano certi, l'uso della trombectomia meccanica con stentriever può essere ragionevolmente indicato in pazienti con ictus ischemico acuto accuratamente selezionati, in cui il trattamento endovascolare possa essere iniziato entro 6 h dall'esordio dei sintomi determinati da occlusione di: 1. segmenti M2 o M3 dell'arteria cerebrale media; 2. arterie cerebrali anteriori, arterie vertebrali, arteria basilare o arterie cerebrali posteriori.	IIb, B-R IIb, C-EO
Nonostante i benefici non siano certi, l'uso della trombectomia meccanica può essere ragionevolmente indicato in pazienti con ictus ischemico acuto da occlusione dell'arteria carotide interna o del tratto M1 dell'arteria cerebrale media, in cui il trattamento endovascolare possa essere iniziato entro 6 h dall'esordio dei sintomi e che abbiano un mRS >1 prima dell'inizio dell'ictus, ASPECTS <6 o NIHSS score <6 . Sono necessari ulteriori trial randomizzati controllati.	IIb, B-R
La trombectomia meccanica è raccomandata pazienti selezionati con ictus ischemico acuto da occlusione di un grosso vaso del circolo cerebrale anteriore, tra le 6 e le 16 h dall'ultima volta visti sani e che soddisfino i restanti criteri di inclusione dei trial DAWN o DEFUSE 3.	I, A
La trombectomia meccanica è raccomandata pazienti selezionati con ictus ischemico acuto da occlusione di un grosso vaso del circolo cerebrale anteriore, tra le 6 e le 24 h dall'ultima volta visti sani e che soddisfino i restanti criteri di inclusione del trial DAWN.	IIa, B-R
L'obiettivo tecnico della procedura di trombectomia dovrebbe essere la riperfusione con risultato angiografico valutato con la scala mTICI pari a 2b/3 per massimizzare la probabilità di ottenere un buon outcome funzionale.	I, A
Come per la trombolisi sistemica (alteplase endovena), tempi ridotti tra l'inizio dei sintomi e la riperfusione con trattamento endovascolare sono altamente associati a outcome clinici migliori. Per assicurare il beneficio, una riperfusione TICI 2b/3 dovrebbe essere ottenuta quanto prima all'interno della finestra terapeutica.	I, B-R
L'uso di stentriever deve essere preferito rispetto al dispositivo MERCI.	I, A
L'uso di dispositivi per trombectomia meccanica diversi da stentriever come dispositivi di prima linea per la trombectomia potrebbe essere ragionevole in alcune circostanze, ma gli stentriever rimangono la prima scelta.	IIb, B-R
L'uso di un catetere portante a pallone in posizione prossimale o di un catetere da accesso distale di grosso calibro, invece di un catetere portante semplice, potrebbe essere di beneficio in associazione all'uso di stentriever. Studi futuri dovrebbero esaminare quale sistema fornisce il maggior tasso di ricanalizzazioni col più basso rischio di embolie in nuovi territori.	IIa, C-LD
L'uso di tecniche supplementari di salvataggio, compresa la trombolisi intra-arteriosa, può essere ragionevole al fine di ottenere un risultato angiografico mTICI 2b/3.	IIb, C-LD
Il trattamento endovascolare delle occlusioni tandem (occlusione sia extra- che intracranica) può essere ragionevole.	IIb, B-R
È ragionevole decidere la tecnica anestesiológica durante il trattamento endovascolare per ictus ischemico acuto sulla base della valutazione individualizzata dei fattori di rischio del paziente, delle caratteristiche tecniche della procedura e altre caratteristiche cliniche. Sono necessari ulteriori dati da trial clinici randomizzati.	IIa, B-R
In pazienti che vengono sottoposti a trombectomia meccanica è ragionevole mantenere la pressione arteriosa $\leq 180/105$ mmHg durante la procedura e le 24 h successive.	IIa, B-NR
In pazienti che vengono sottoposti a trombectomia meccanica che esita in una riperfusione efficace, potrebbe essere ragionevole mantenere la pressione arteriosa $<180/105$ mmHg.	IIb, B-NR

ASPECTS, Alberta Stroke Program Early CT Score; COR classe (forza) della raccomandazione – classe I: forte, beneficio $\gg\gg$ rischio; classe IIa: moderato, beneficio $\gg$ rischio; classe IIb: debole, beneficio $\geq$ rischio; classe III (nessun beneficio): moderato, beneficio = rischio; classe III (danno): forte, rischio $>$ beneficio; LOE livello (qualità) di evidenza – livello A: evidenza di alta qualità derivante da più di un RCT, meta-analisi di RCT di alta qualità oppure RCT supportati da registri di elevata qualità; livello B-R: evidenza di moderata qualità derivante da studi randomizzati o metanalisi di questi; livello B-NR: evidenza di moderata qualità derivante da studi non randomizzati ben progettati/seguiti o metanalisi di questi; livello C-LD: dati limitati derivanti da studi randomizzati, non randomizzati o di registro con limiti nella progettazione o nell'esecuzione o da loro metanalisi o da studi fisiologici in soggetti umani; livello C-EO: consenso di esperti basato sull'esperienza clinica; mRS, Rankin scale modificata; mTICI, modified Thrombolysis in Cerebral Infarction; NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale; RCT, trial randomizzato controllato.

rebrali e di altre controindicazioni sulla base dei dati clinico-anamnestici, la somministrazione del trattamento trombolitico endovenoso con attivatore tissutale del plasminogeno ricombinante (r-tPA) è indicata entro le 4.5 h dall'esordio, senza limiti superiori di età o di gravità.

Negli ospedali che dispongono di un servizio di neuro-radiologia interventistica è possibile sottoporre il paziente a trattamento endovascolare dell'ictus ischemico, che risulta indicato in caso di occlusione di arterie cerebro-afferenti o dei tratti prossimali delle arterie cerebrali dimostrata con esame angio-tomografico (o, più raramente, con angio-risonanza), effettuato al pronto soccorso immediatamente dopo la valutazione clinica. In questi pazienti il trattamento endovascolare presenta tassi di ricanalizzazione e outcome clinico migliori rispetto alla sola trombolisi sistemica. Nel caso in cui vi sia un'indicazione anche alla terapia endovenosa, questa viene avviata subito dopo l'esame con tomografia computerizzata (TC) prima di inviare il paziente, con l'infusione del trombolitico ancora in corso, alla sala angiografica. Laddove questa non sia presente nello stesso ospedale, il paziente deve essere trasferito in emergenza verso la struttura di riferimento per l'intervento endovascolare senza attendere la fine dell'infusione dell'r-tPA (sistema "drip & ship"). Sono in corso studi con l'obiettivo di valutare modelli diversi di gestione preospedaliere delle reti territoriali dell'ictus ischemico, come ad esempio il sistema "mothership", che a differenza del "drip & ship" implica una centralizzazione primaria dei pazienti candidabili a trombectomia in centri in cui questa è possibile.

La terapia endovascolare inoltre consente di estendere le indicazioni al trattamento in alcuni pazienti che presentano controindicazioni alla trombolisi sistemica per aumentato rischio emorragico (es. pazienti in terapia anticoagulante orale con *international normalized ratio* [INR] >1.7 o con storia recente di traumi maggiori o interventi chirurgici maggiori) o per superamento delle 4.5 h dall'esordio dei sintomi.

Nei casi in cui il momento di esordio dei sintomi non sia documentabile, come ad esempio nei cosiddetti "ictus al risveglio", si parla di ictus ad esordio non noto e il tempo a cui si fa riferimento è quello intercorso dall'ultima volta che il paziente è stato visto sano. In questi casi il neuroimaging avanzato viene in aiuto per selezionare i pazienti con indicazioni al trattamento endovascolare.

TRIAL SUL TRATTAMENTO ENDOVASCOLARE

L'efficacia e la sicurezza del trattamento fibrinolitico sistemico con r-tPA entro le 3 h dall'esordio in assenza di segni di emorragia alla TC è stata dimostrata almeno dal 1995 con il trial randomizzato controllato multicentrico del National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)³.

Per le successive due decadi, parallelamente alla diffusione del trattamento trombolitico endovenoso con r-tPA, sono stati sviluppati e testati diversi dispositivi e tecniche per la disostruzione endovascolare delle arterie cerebrali. Alcune di queste tecniche sono state impiegate nella pratica clinica pur in assenza di indicazioni e procedure ben definite o di raccomandazioni da parte di linee guida per la mancanza di forti evidenze scientifiche derivanti da trial randomizzati controllati che dimostrassero un vantaggio in termini clinici.

Alcuni trial multicentrici a braccio singolo sul trattamento endovascolare mediante trombolisi locoregionale o trombectomia meccanica pubblicati prima del 2014⁴⁻¹⁰, pur avendo

portato alcuni risultati interessanti riguardo ai vantaggi di una ricanalizzazione completa e precoce in termini di outcome, non avevano permesso di ottenere delle forti evidenze statistiche a favore dei trattamenti intra-arteriosi, che spesso erano anche gravati da maggiore morbi-mortalità. Il trial randomizzato controllato multicentrico IMS III¹¹ avviato nel 2006, volto a confrontare l'efficacia della terapia combinata endovenosa e endovascolare (con trombolisi intra-arteriosa o manovre meccaniche) vs la sola terapia endovenosa, venne interrotto nel 2012 dal momento che i dati preliminari raccolti non mostrarono differenze significative di outcome clinico tra i due bracci dello studio. Nello stesso periodo altri due studi, il SYNTHESIS¹² e l'MR RESCUE¹³, riportarono risultati neutrali. Dall'analisi critica di questi trial¹⁴ sono emersi numerosi punti deboli responsabili del fallimento di questi studi, fra cui la lunga durata degli studi, il limitato numero di pazienti reclutati dai singoli centri in 1 anno, la comparazione del trattamento endovascolare da solo contro la terapia endovenosa senza tenere conto della loro possibile combinazione (SYNTHESIS e MR RESCUE), l'eterogeneità delle tecniche endovascolari che spesso erano obsolete (come la fibrinolisi intra-arteriosa o stent retrainabili [*stentriever*, neologismo formato dall'unione tra le parole "stent" e "retriever"] di prima generazione) rispetto ai dispositivi entrati in uso dopo l'inizio dei trial e, soprattutto, la selezione inappropriata dei pazienti che non prevedeva l'uso di tecniche angio-TC o angio-risonanza per dimostrare il livello di occlusione né di tecniche per valutare la penombra ischemica salvabile (IMS III e SYNTHESIS).

Negli ultimi anni sono stati pubblicati i risultati di una nuova generazione di studi che ovviavano in parte o del tutto ai bias di selezione e procedurali dei precedenti. Nel 2014 i risultati del trial MR CLEAN¹⁵ hanno dimostrato che la ricanalizzazione endovascolare meccanica presenta un beneficio nei pazienti con ictus ischemico acuto da occlusione di arterie prossimali del circolo anteriore. Ulteriori trial positivi pubblicati l'anno successivo (ESCAPE¹⁶, EXTEND-IA¹⁷, SWIFT PRIME¹⁸ e REVASCAT¹⁹) hanno confermato questi risultati. Metanalisi condotte sui dati di questi trial²⁰ o maggiormente estese^{21,22} hanno confermato l'efficacia della terapia endovascolare entro le 6 h dall'esordio nelle occlusioni prossimali del circolo cerebrale anteriore. Questi risultati hanno condotto ad importanti cambiamenti nelle linee guida dell'AHA/American Stroke Association (ASA) e delle linee guida nazionali, anche italiane (ISO), introducendo raccomandazioni con alti livelli di evidenza per il trattamento endovascolare in pazienti selezionati. Inoltre, l'inclusione di pazienti con ictus ad esordio non noto (es. al risveglio) selezionati con tecniche di imaging multimodale avanzato per la valutazione del core e della penombra ischemica, ha aperto la strada alla terapia endovascolare anche oltre i limiti temporali.

Una nuova generazione di studi clinici randomizzati controllati recentemente pubblicati ha permesso di estendere la finestra temporale entro la quale è possibile trattare con trombectomia meccanica i pazienti con ictus ischemico da occlusione di vasi prossimali del circolo anteriore selezionati applicando delle metodiche di neuroimaging avanzato che permettono di valutare l'estensione del core infartuale e della penombra ischemica nel contesto del territorio dell'arteria occlusa²³.

Nel trial DAWN²⁴, combinando la scala di gravità clinica NIHSS ed i reperti neuroradiologici della TC di perfusione o della risonanza magnetica (RM) in diffusione, sono stati sele-

zionati pazienti con occlusione di grossi vasi del circolo anteriore (carotidi o tratti prossimali delle arterie cerebrali medie) con un'area di penombra ischemica da sottoporre a trattamento endovascolare di trombectomia meccanica tra le 6 e le 24 h dall'ultima volta visti sani. Il trial ha dimostrato che i pazienti nel gruppo dei trattati presentavano un outcome clinico a 3 mesi (valutato tramite la Rankin scale modificata [mRS]) significativamente migliore rispetto ai non trattati. Il "number needed to treat" (NNT) per la trombectomia nel trial DAWN è risultato 2.8, mentre il NNT per la trombolisi sistemica entro le prime 3 h e tra 3 e 4.5 h dall'esordio dei sintomi era rispettivamente 8 e 15²⁵.

Il trial DEFUSE 3²⁶ ha mostrato risultati analoghi ai precedenti in pazienti selezionati con imaging perfusionale entro una finestra terapeutica tra le 6 e le 16 h dall'ultima volta visti sani.

Un'ulteriore evoluzione sulle indicazioni al trattamento endovascolare potrebbe conseguire ai risultati di un nuovo trial attualmente in corso (IN EXTREMIS), il quale valuterà i risultati del trattamento in categorie di pazienti attualmente non inclusi nelle indicazioni delle linee guida. Lo studio si compone in realtà di due trial distinti: il MOSTE (MinOr Stroke Therapy Evaluation, NCT03796468), che arruola pazienti paucisintomatici (con NIHSS <6), ed il LASTE (Large Stroke Therapy Evaluation, NCT03811769), che arruola pazienti che presentano ampie lesioni ischemiche alla TC pre-trattamento (con ASPECTS [Alberta Stroke Program Early CT Score] <6). Un altro studio randomizzato e controllato, SWIFT DIRECT (Bridging Thrombolysis Versus Direct Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke, NCT03192332), valuterà l'efficacia della fibrinolisi sistemica associata a trombectomia vs la sola trombectomia nel trattamento entro 6 h degli ictus con occlusione di arterie prossimali del circolo anteriore.

IMAGING

Secondo le linee guida dell'AHA/ASA² ed europee, i pazienti con sospetto ictus all'arrivo in ospedale devono essere sottoposti ad un esame diagnostico neuroradiologico in emergenza. Nella maggior parte dei casi il primo esame che viene effettuato è una TC del cranio senza mezzo di contrasto, che permette di ottenere le informazioni sullo stato del tessuto cerebrale come la presenza di emorragie, del segno dell'iperdensità di arterie cerebrali, spesso associato alla presenza di materiale tromboembolico al loro interno, e l'estensione di eventuali segni precoci di ischemia cerebrale come lo spianamento dei solchi o la perdita di differenziazione tra sostanza bianca e sostanza grigia. La presenza o assenza di emorragie è un criterio fondamentale per stabilire l'indicazione alla trombolisi sistemica, mentre le altre informazioni sono utili solo ai fini diagnostici e prognostici^{27,28}. Per la valutazione semiquantitativa dell'estensione dell'area che presenta alterazioni di significato ischemico del circolo anteriore è possibile applicare la scala ASPECTS²⁹, che individua 10 aree del circolo anteriore, 7 corticali e 3 profondi, principalmente del territorio dell'arteria cerebrale media; per ogni territorio che presenta segni di ischemia si toglie un punto a partire da 10 (nessun segno di ischemia) fino ad arrivare a 0 (segni di ischemia in ognuno dei territori).

Trattandosi di un trattamento tempo-dipendente che non può prescindere dal neuroimaging, le linee guida auspicano che, in almeno la metà dei casi, l'esame TC venga effettuato entro 20 min dall'ingresso in ospedale.

L'uso della RM in emergenza è diffuso nel sistema francese, mentre è utilizzato più sporadicamente nei paesi anglosassoni e nel resto d'Europa essendo maggiormente costoso, meno disponibile e meno rapido rispetto all'esame TC. La maggiore sensibilità della RM con sequenze DWI (*diffusion weighted imaging*) nel rilevare segni di ischemia cerebrale non risulta essere correlata al miglioramento dell'outcome dei pazienti (rapporto costo/beneficio sfavorevole)^{30,31}. La RM rimane un utile esame diagnostico di secondo livello nei casi dubbi e soprattutto per valutare l'estensione dell'ischemia negli ictus del circolo posteriore prima di procedere a manovre endovascolari in pazienti in coma.

Nei pazienti potenzialmente candidabili ad un trattamento endovascolare è raccomandata l'esecuzione di uno studio non invasivo del circolo intracranico e dei tratti cervicali delle arterie carotidi e vertebrali mediante angio-TC (o angio-RM), al fine di valutare il livello di occlusione e pianificare l'eventuale intervento. Esistono inoltre protocolli di angio-TC multifasica³², che dopo la prima scansione estesa dall'arco aortico al vertice ripetono due acquisizioni in rapida successione a livello del cranio al fine di avere una valutazione dinamica dei circoli collaterali per il territorio dell'arteria occlusa. Questi dati hanno un valore prognostico al fine di individuare i pazienti che si possono giovare maggiormente di un intervento di ricanalizzazione^{33,34}.

In pazienti selezionati con ictus ischemico dovuto ad occlusione di un grosso vaso del circolo anteriore (carotidi o tratti prossimali delle arterie cerebrali medie), entro una finestra temporale dalle 6 alle 24 h dall'ultima volta che sono stati visti sani, è raccomandata l'esecuzione di un esame TC di perfusione o RM con sequenze di diffusione e perfusione al fine di applicare i criteri di inclusione dei trial DEFUSE 3²⁶ (dalle 6 alle 16 h) o DAWN²⁴ (dalle 6 alle 24 h) per individuare i pazienti con indicazioni alla trombectomia meccanica.

L'esecuzione delle indagini di imaging avanzato non deve comunque ritardare la somministrazione endovenosa del farmaco trombolitico nei pazienti per i quali è indicata la terapia sistemica; le linee guida infatti raccomandano di iniziare la trombolisi sistemica subito dopo la TC del cranio senza mezzo di contrasto, eventualmente sul lettino della TC, prima di proseguire con le indagini di imaging vascolare e perfusionale non invasivo (TC o RM), che comunque devono essere acquisite il più rapidamente possibile per minimizzare i tempi necessari all'eventuale invio del paziente in sala angiografica.

TRATTAMENTO ENDOVASCOLARE

Accesso vascolare

L'accesso arterioso utilizzato per il trattamento endovascolare del circolo intracranico è quello transfemorale, perché solitamente la navigazione dei vasi epiaortici cerebroafferenti risulta più agevole navigando retrogradamente l'aorta discendente. Tuttavia i pazienti con ictus ischemico sono vasculopatici e possono presentare arterie marcatamente tortuose e angolate, che possono rendere anche molto difficile l'accesso al circolo intracranico o limitare la stabilità del catetere portante. Queste difficoltà possono allungare il tempo necessario per ottenere la rivascolarizzazione e pertanto è importante valutare la morfologia dell'arco aortico dei vasi epiaortici sulle immagini angiografiche non invasive (angio-TC o angio-RM con mezzo di contrasto), che devono sempre comprendere

anche questi segmenti vascolari. In base a queste valutazioni si possono scegliere tecniche e materiali più adatti ai diversi casi. In alcuni casi sono stati descritti trattamenti tramite accesso radiale³⁵, brachiale o, eccezionalmente, la puntura diretta transcervicale della carotide³⁶ per posizionare il sistema di cateterismo intracranico.

Il sistema portante può essere costituito da un introduttore lungo (da 6 o 7 F), che può essere anche armato al fine di ottenere una maggiore stabilità in condizioni di tortuosità vascolari, oppure da cateteri guida (da 6 a 9 F), che possono o meno essere dotati di un pallone sull'estremità distale che viene gonfiato come sistema di protezione nella fase di retractione del tromboembolo per ottenere un arresto temporaneo del flusso ematico ortograde dalla carotide.

La tecnica triassiale prevede di ottenere un sistema con maggiore stabilità e supporto per la navigazione distale inserendo all'interno del catetere/introduttore portante, con il quale si raggiungono i livelli cervicali, un catetere intermedio per la navigazione del poligono di Willis e, all'interno di

questo, un microcatetere con microguida per raggiungere il punto di occlusione.

Tecniche

Le tecniche di rivascolarizzazione endovascolare del circolo cerebrale hanno subito un'importante evoluzione nel corso degli ultimi anni. La trombolisi intra-arteriosa mediante l'iniezione di farmaci trombolitici tramite microcatetere in prossimità del tromboembolo viene sempre meno utilizzata a favore delle tecniche di trombectomia. Le tecniche di recupero del coagulo attualmente si dividono in generale in due grandi categorie: la trombectomia meccanica con stentriever e la tromboaspirazione.

Gli stentriever sono stent autoespandibili utilizzati per il recupero del tromboembolo che, anche una volta aperti all'interno dell'arteria occlusa rimangono connessi alla guida spinigritrice. Questo sistema necessita di superare il coagulo con il microcatetere per poi disporre lo stent a cavallo dell'occlusione per catturare il materiale embolico tra le maglie ed asportarlo tramite la retractione del dispositivo stesso (Figure 1-3).

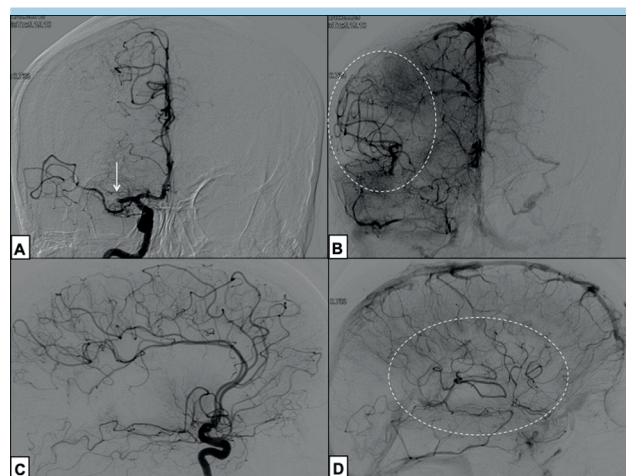


Figura 1. Caso 1. Angiografia cerebrale che mostra l'occlusione dell'arteria cerebrale media destra nel tratto prossimale (freccia) visualizzata tramite l'iniezione di mezzo di contrasto nell'arteria carotide interna sinistra nelle proiezioni postero-anteriore (A e B) e laterale (C e D). Nelle fasi tardive (B e D) si può osservare l'estensione di circoli collaterali piali (linea tratteggiata) provenienti dal territorio dell'arteria cerebrale anteriore.

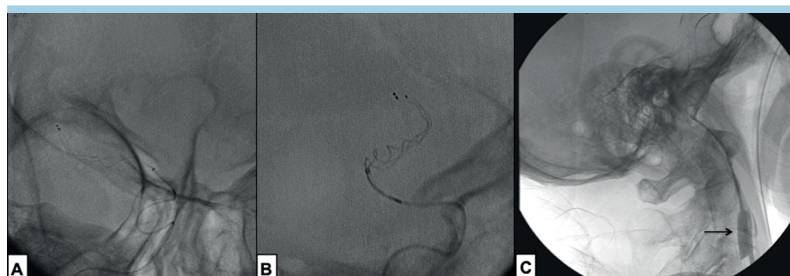


Figura 2. Caso 1. Visualizzazione radioscopica di uno stentriever aperto a livello del tratto prossimale dell'arteria cerebrale media destra in proiezione postero-anteriore (A) e laterale (B). In questo caso la fase di recupero dello stentriever è stata eseguita in arresto di flusso mediante gonfiaggio in carotide interna del pallone (C, freccia) di cui è dotata l'estremità distale del catetere portante al fine di ridurre il rischio di perdita del coagulo durante la fase di retractione.

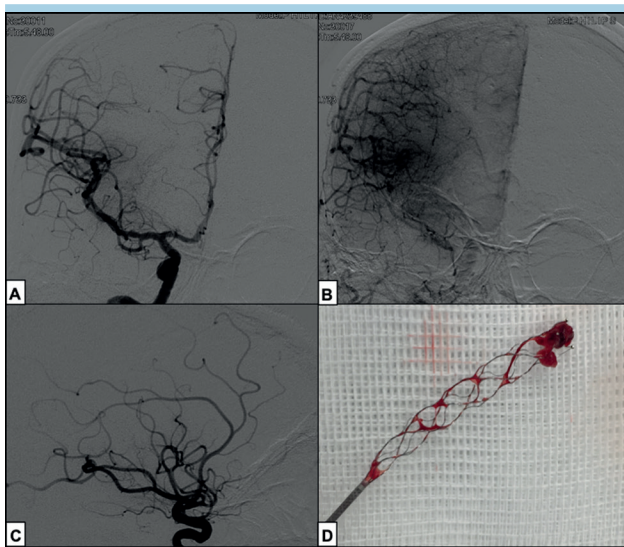


Figura 3. Caso 1. Ricanalizzazione completa dell'arteria cerebrale media destra dopo trombectomia meccanica visibile nelle fasi arteriosa precoce (A) e tardiva (B) in proiezione postero-anteriore e nella proiezione laterale (C). Il tromboembolo è stato recuperato dopo essersi integrato con le maglie dello stentriever (D).

La tromboaspirazione consiste nell'utilizzo di cateteri intermedi caratterizzati da buon supporto prossimale ed elevata flessibilità nel tratto distale per arrivare ad avere l'estremità a contatto con il tromboembolo al fine di poterlo aspirare tramite

un sistema a pressione negativa, creata per mezzo di una pompa a vuoto o aspirazione manuale tramite siringhe (Figure 4-8).

La tecnica ADAPT (*a direct aspiration first pass technique*) prevede l'utilizzo in prima istanza della tromboaspirazione per poi passare all'impiego di stentriever solo in caso di fallimento. Questa tecnica è stata proposta al fine di ridurre il costo della procedura ed il tempo di ricanalizzazione. Una metanalisi recente tuttavia ha mostrato che la tecnica ADAPT presenta tassi di riperfusione, outcome clinici e complicanze simili alla trombectomia con stentriever, tuttavia non sono stati fatti studi randomizzati controllati di confronto³⁷.

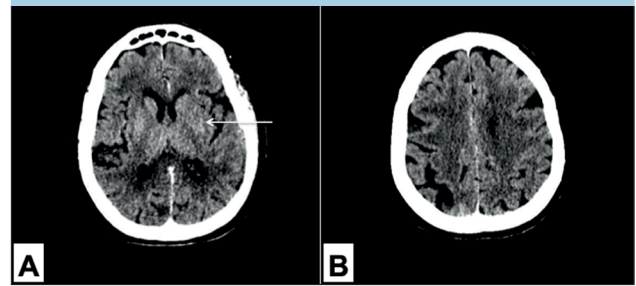


Figura 4. Caso 2. Paziente con ipodensità del nucleo lenticolare sinistro (freccia) a una tomografia computerizzata eseguita prima della procedura endovascolare per occlusione dell'arteria cerebrale media sinistra. In (A) e (B) sono mostrati i piani assiali rispettivamente a livello dei nuclei della base e dei tetti dei ventricoli laterali, normalmente utilizzati per valutare i 10 territori della scala ASPECTS. In questo caso particolare, ASPECTS = 9 perché un solo territorio presenta segni di ischemia acuta.

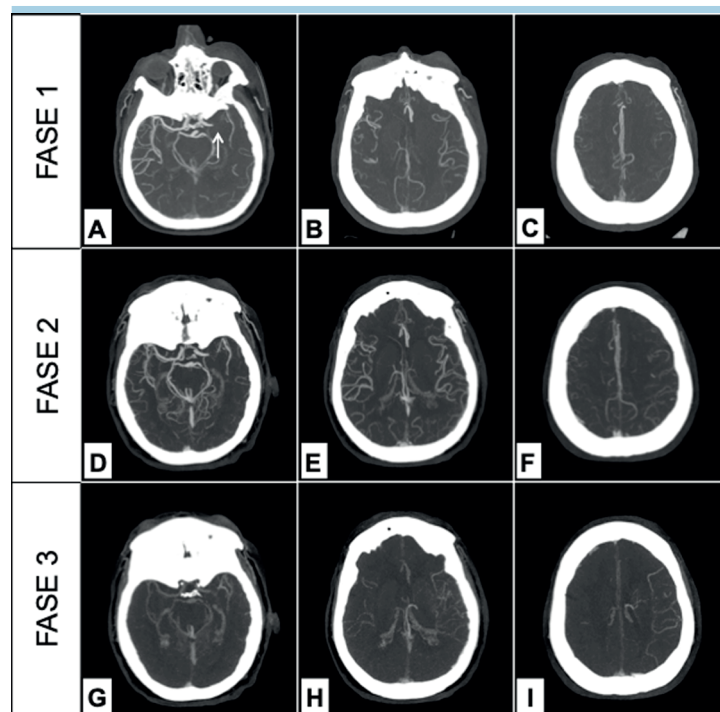


Figura 5. Caso 2. Immagini ottenute con angio-tomografia trifasica che mostra l'occlusione del tratto prossimale dell'arteria cerebrale media sinistra (freccia). Ogni riga dell'immagine rappresenta una delle tre fasi arteriose che vengono acquisite con questa metodica. In ogni colonna si trovano le immagini dello stesso livello di scansione al fine di poter osservare la dinamica dei circoli collaterali che perfondono il territorio dell'arteria cerebrale media occlusa, che in questo caso risultano pressoché sincroni al controlato sano e quindi buoni.

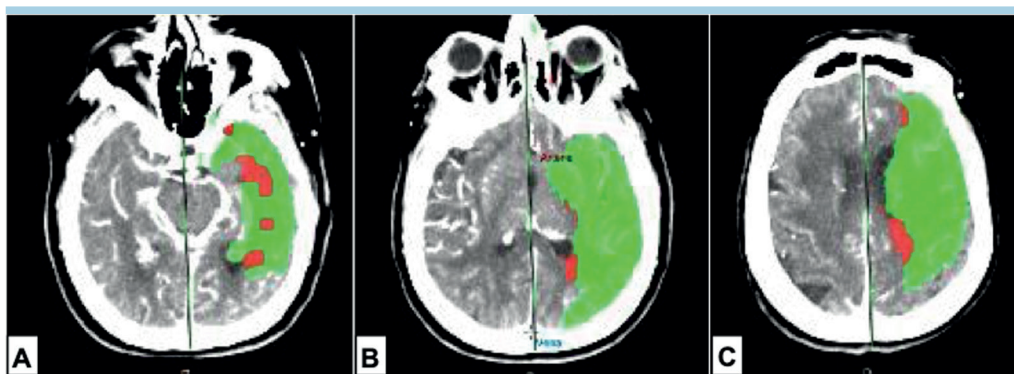


Figura 6. Caso 2. La tomografia computerizzata di perfusione permette di valutare il “mismatch” tra l’estensione dell’area di penombra (in verde in queste ricostruzioni) e le aree con valori perfusionali compatibili con core ischemico.

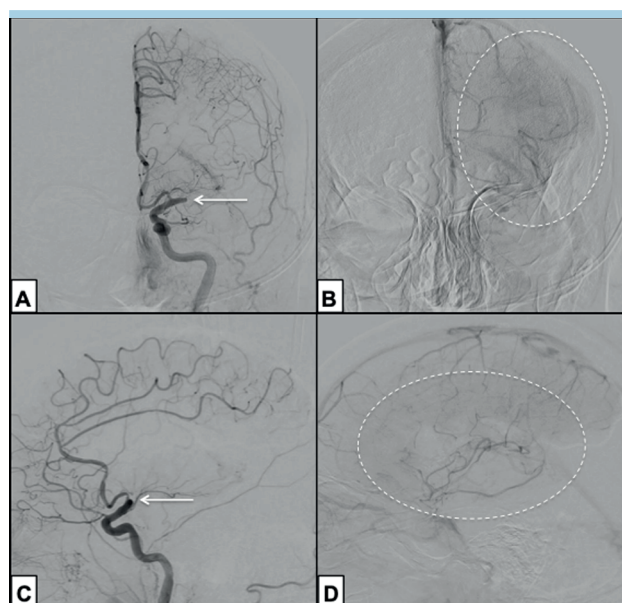


Figura 7. Caso 2. L’angiografia cerebrale in questo caso conferma l’occlusione del tratto prossimale dell’arteria cerebrale sinistra (freccia) con buoni circoli collaterali piali (linea tratteggiata) derivanti dall’arteria cerebrale anteriore omolaterale, visualizzata tramite l’iniezione di mezzo di contrasto nell’arteria carotide interna sinistra nelle proiezioni postero-anteriore (A e B) e laterale (C e D).



Figura 8. Caso 2. In questo caso un catetere l’estremo distale di un catetere da tromboaspirazione (freccia) è stato portato a livello del margine prossimale del coagulo, che è stato aspirato tramite pompa dedicata (A) ottenendo la ricanalizzazione completa dell’arteria e del suo territorio distale visualizzabile in proiezione postero-anteriore (B) e laterale (C).

Lo studio randomizzato controllato ASTER³⁸, che ha confrontato la tromboaspirazione e la trombectomia tramite l'uso di stentriever come tecniche di primo approccio (almeno 3 tentativi prima di cambiare tecnica), non ha dimostrato differenze significative tra le due in termini di tassi di rivascolarizzazione al termine della procedura, di outcome clinico e di eventi avversi.

Le due tecniche possono essere applicate anche in combinazione utilizzando uno stentriever ed un catetere intermedio da aspirazione all'interno del quale lo stent viene recuperato in parte o completamente, al fine di massimizzare la probabilità di ricanalizzazione e di ridurre il numero tentativi di recupero. Questa tecnica di "aspirazione distale" ha il vantaggio di permettere di ridurre il rischio di "perdere" il materiale tromboembolico durante la fase di retrazione, riducendo quindi il rischio di frammentazione del coagulo, di riucluzione dell'arteria trattata o, peggio, di embolizzazione in nuovi territori con occlusione di arterie precedentemente non interessate da ictus.

In questi casi l'aspirazione distale tramite il catetere intermedio può essere considerata sufficiente, tuttavia se il catetere portante è dotato di pallone, durante la fase di recupero può essere associato un arresto di flusso con aspirazione prossimale.

Sono state descritte diverse tecniche combinate (SOLUMBRA, ARTS e SAVE)³⁹, che si sono dimostrate efficaci e sicure ma sono stati fatti studi comparativi per stabilire se una sia più efficace delle altre.

Nei casi in cui sia presente un'occlusione o una subocclusione della carotide interna extracranica associata all'occlusione di un'arteria intracranica (occlusione "tandem"), per ottenere l'accesso alle arterie cerebrali può rendersi necessario il trattamento dalla lesione carotidea. Quando possibile è preferibile evitare lo stenting carotideo durante la procedura di trombectomia, limitandosi ad eseguire un'angioplastica per ottenere un lume sufficiente per passare i cateteri intracranici, rimandando il trattamento della stenosi carotidea mediante stenting o intervento chirurgico ad un secondo momento, al fine di ridurre il rischio di trasformazione emorragica correlato alla terapia con doppia antiaggregazione⁴⁰, per quanto secondo alcuni autori

risultano aumentate in particolare le emorragie intracraniche asintomatiche⁴¹. Nel caso in cui la stenosi carotidea non impedisca l'accesso intracranico non vi è consenso su quale delle due lesioni debba essere trattata per prima. Sia lo studio citato sopra che una recente revisione con metanalisi della letteratura non ha mostrato significative differenze tra i due diversi approcci^{41,42}, concludendo che, in assenza di trial randomizzati controllati, la scelta del tipo di trattamento deve essere adattata al singolo caso (Figure 9-11).

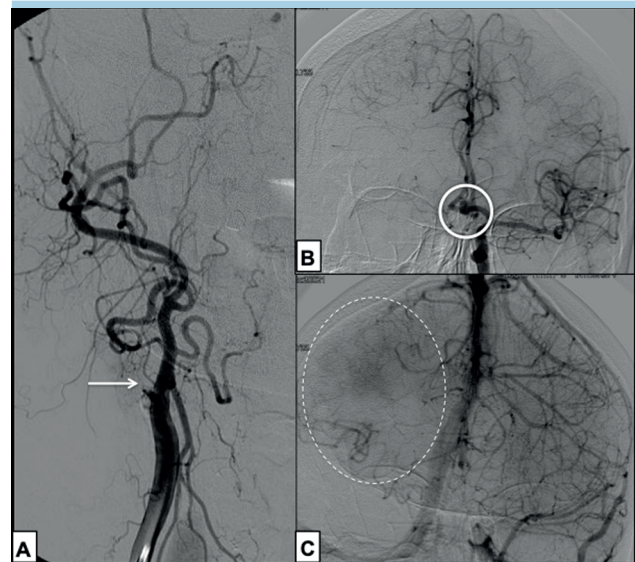


Figura 9. Caso 3. Ictus ischemico da occlusione "tandem" dell'arteria carotide interna all'origine (freccia in A) ed intracranica con parziale compenso per il territorio dell'arteria cerebrale media destra da parte di circoli collaterali piali (linea tratteggiata) osservabili in proiezione antero-posteriore in fase arteriosa (B) e venosa (C), derivanti dall'arteria cerebrale anteriore destra sostenuta dalla carotide interna sinistra tramite l'arteria comunicante anteriore, che presenta un aneurisma incidentale (cerchio continuo).

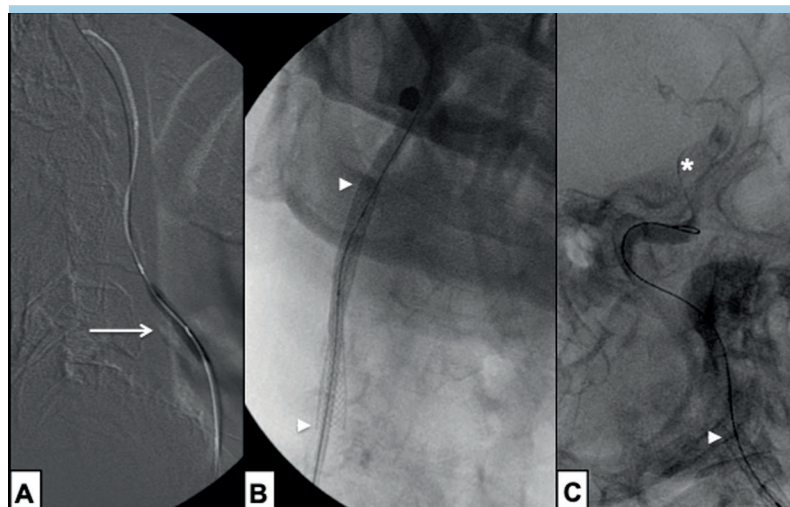


Figura 10. Caso 3. L'occlusione acuta su placca dell'origine dell'arteria carotide interna destra è stata trattata tramite angioplastica con palloncino (freccia in A) e successivo posizionamento di uno stent carotideo (i cui estremi sono indicati dalle punte di freccia in B e C), al fine di poter accedere all'occlusione distale a livello del sifone carotideo (*) per procedere alla trombectomia meccanica.

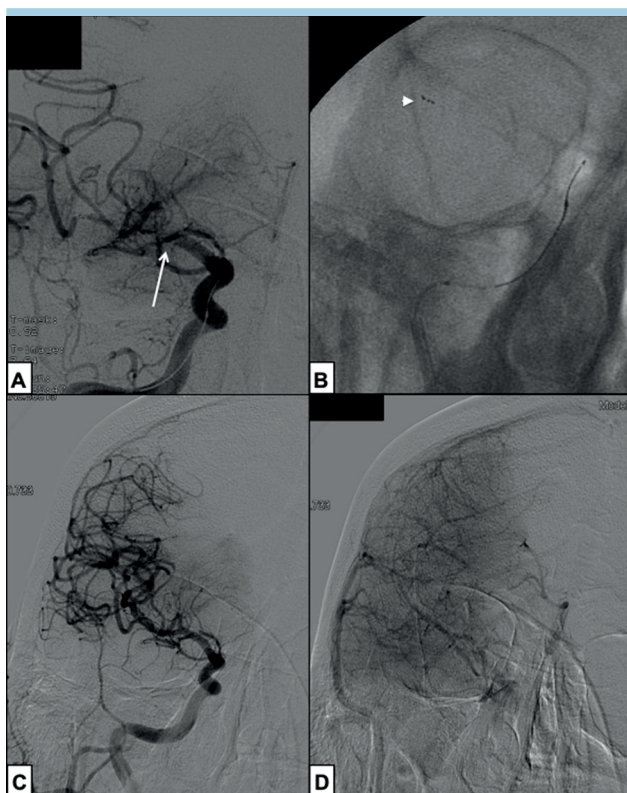


Figura 11. Caso 3. Dopo la ricanalizzazione del sifone carotideo con stentriever, il materiale tromboembolico residuo nel tratto prossimale dell'arteria cerebrale media destra (freccia in A) viene rimosso con stentriever (marker distali indicati dalla punta di freccia in B) con ricanalizzazione completa dell'arteria e del suo territorio in fase arteriosa (C) e capillare (D).

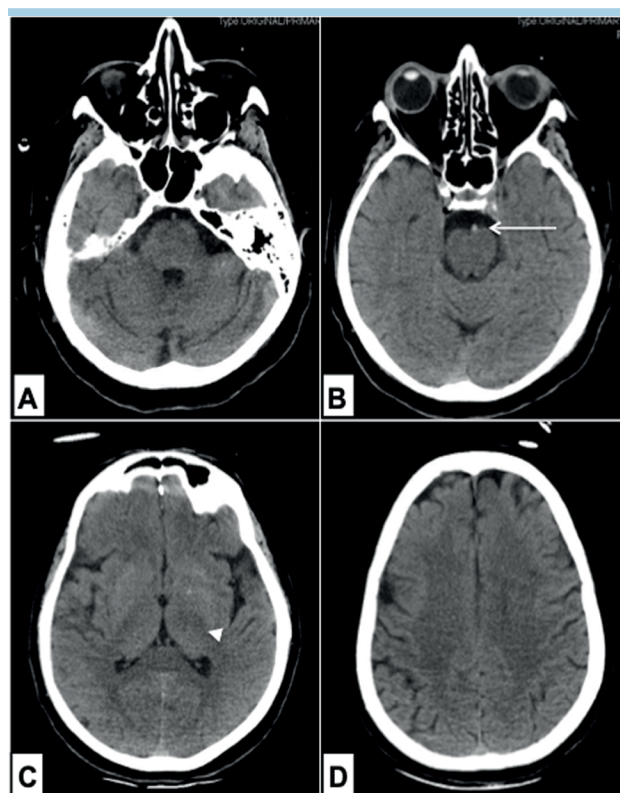


Figura 12. Caso 4. Paziente in coma. Alla tomografia computerizzata del cranio senza mezzo di contrasto si osserva un'iperdensità "dot-sign" nell'arteria basilare (freccia) dovuta alla presenza di un tromboembolo e una iniziale sfumata ipodensità in sede talamica sinistra (punta di freccia).

CIRCOLO POSTERIORE

La circolazione cerebrale posteriore comprende il sistema vertebro-basilare, le arterie cerebellari e le arterie cerebrali posteriori, con un territorio vascolare che comprende il tronco encefalico, il cervelletto, parte del diencefalo, i lobi occipitali e le porzioni inferiori e laterali dei lobi temporali. Nonostante costituiscano solo una minoranza (circa il 20%), gli ictus ischemici del circolo posteriore sono associati ad elevate morbilità e mortalità.

Il trattamento endovascolare degli ictus in questo territorio (Figure 12-16) viene praticato in una finestra terapeutica più estesa rispetto al circolo anteriore (fino a 12 h) e revisioni e metanalisi di serie cliniche retrospettive mostrano un aumento della sopravvivenza, un miglior outcome a breve termine e un alto tasso di ricanalizzazione⁴³.

A differenza del circolo cerebrale anteriore, non sono disponibili attualmente evidenze scientifiche di efficacia e sicurezza per il trattamento endovascolare derivanti da studi clinici randomizzati controllati, in considerazione delle questioni etiche eventualmente implicate nella randomizzazione di pazienti per un trattamento considerato "salvavita". Attualmente è in corso il registro osservazionale prospettico multicentrico internazionale BASICS (Basilar Artery International Cooperation Study, NCT01717755)⁴⁴, iniziato nel 2013 con l'obiettivo di confrontare la terapia endovascolare con la terapia medica (compresa la trombolisi endovenosa)

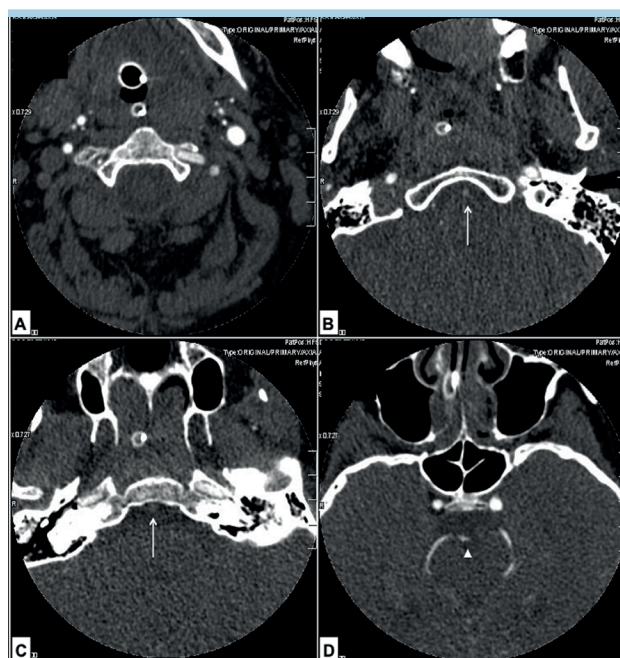


Figura 13. Caso 4. L'angio-tomografia mostra la pervietà delle arterie vertebrali, con dominanza sinistra (A), il difetto di opacizzazione da parte del mezzo di contrasto del tronco dell'arteria basilare (freccie in B e C) con visualizzazione dell'apice (punta di freccia in D).

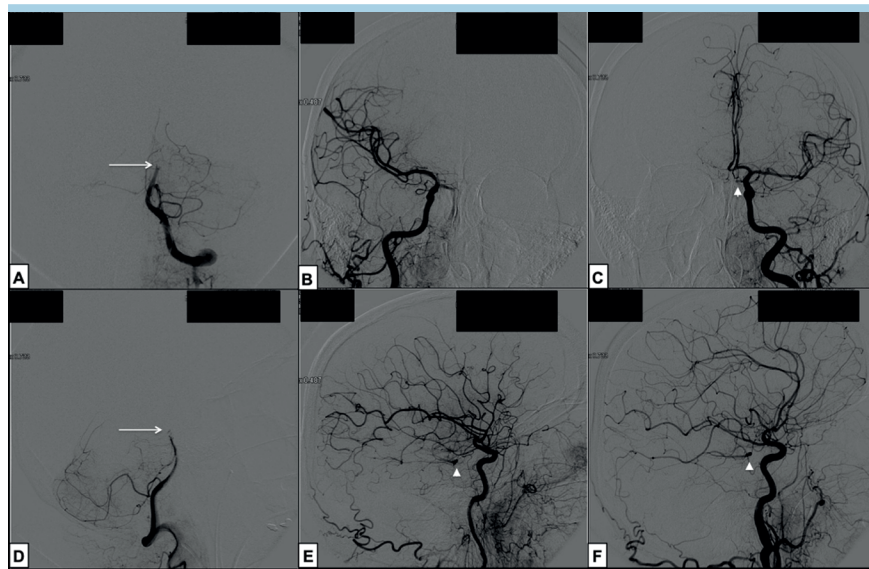


Figura 14. Caso 4. L'angiografia cerebrale tramite iniezione dell'arteria vertebrale sinistra conferma l'occlusione del terzo superiore del tronco dell'arteria basilare (freccie) in proiezione postero-anteriore (A) e laterale (D). Le iniezioni di contrasto in carotide interna destra (B ed E) e sinistra (C e F) mostrano circoli collaterali piali per il territorio delle arterie cerebrali posteriori derivanti da rami corticali delle arterie cerebrali medie (linee tratteggiate) e la visualizzazione parziale dell'apice dell'arteria basilare (punta di freccia) tramite arterie comunicanti posteriori.

entro 6 h dall'esordio per un outcome primario stabilito con mRS <3.

Il trial BEST (Acute Basilar artery occlusion: Endovascular interventions versus Standard medical Treatment)⁴⁵, che confronta il trattamento endovascolare con quello medico nelle occlusioni dell'arteria basilare entro 8 h dall'esordio, è attualmente in corso in Cina.

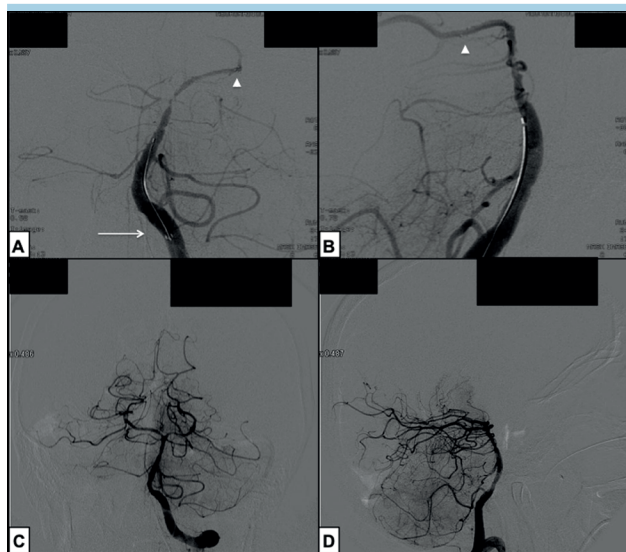


Figura 15. Caso 4. Trombectomia meccanica con tecnica combinata stentriever posizionato dalla cerebrale posteriore sinistra al tronco della basilare, che permette passaggio di mezzo di contrasto al suo interno (estremo distale indicato dalle punte di freccia) in associazione a catetere di aspirazione distale (estremo distale indicato dalla freccia) in proiezione postero-anteriore (A) e laterale (B), con ricanalizzazione completa del circolo posteriore visualizzabile nelle due proiezioni (C e D).

RICANALIZZAZIONE E RIPERFUSIONE

Il fenomeno delle cosiddette "ricanalizzazioni futili" nei pazienti con ictus ischemico sta ad indicare quei casi in cui alla disostruzione dell'arteria cerebrale occlusa non consegue un buon outcome clinico-radiologico. Questo fenomeno prima dei moderni criteri di selezione poteva raggiungere anche il 50% dei casi⁴⁶. I meccanismi fisiopatologici che portano a una mancata riperfusione capillare non sono stati ancora completamente chiariti ma le possibilità sono molteplici ed interconnesse quali: scarsità dei circoli collaterali, limitata penombra ischemica, alterata autoregolazione del sistema neurovascolare e compromissione del microcircolo dovuta a fenomeni trombotici e alterazione dell'endotelio⁴⁷. Questo porta a differenziare tra ricanalizzazione, che tiene conto di fattori di tipo fluidodinamico, e riperfusione, che tiene conto anche del tessuto cerebrale a valle dell'arteria colpita da occlusione.

Per valutare la ricanalizzazione nell'ictus ischemico sono state proposte nel tempo varie scale a partire dalla scala TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) utilizzata per valutare la ricanalizzazione coronarica⁴⁸. La scala più utilizzata è la mTICI (modified Thrombolysis in Cerebral Infarction), che si divide in 4 gradi: 0= nessuna ricanalizzazione; 1= minima ricanalizzazione lenta anterograda oltre l'occlusione iniziale; 2= ricanalizzazione parziale, il contrasto passa oltre il punto inizialmente occluso ma il circolo distale risulta lento o incompleto, a sua volta diviso in 2a se il territorio rivascolarizzato è <50% o 2b se è ≥50%; 3= ricanalizzazione completa dell'arteria con normale riempimento di tutti i rami distali. I gradi mTICI 2b e 3 sono solitamente considerati come ricanalizzazioni buone nei disegni degli studi e nella pratica clinica, in quanto maggiormente associati a buone prognosi; tuttavia, alcune revisioni recenti della letteratura e dei dati degli ultimi trial pubblicati suggeriscono che il grado 2b, includendo tutte le ricanalizzazioni ≥50% del territorio dell'arteria occlusa, rappresenti un'aggregazione di risultati molto eterogenei e pertanto difficilmente equiparabili. È stato

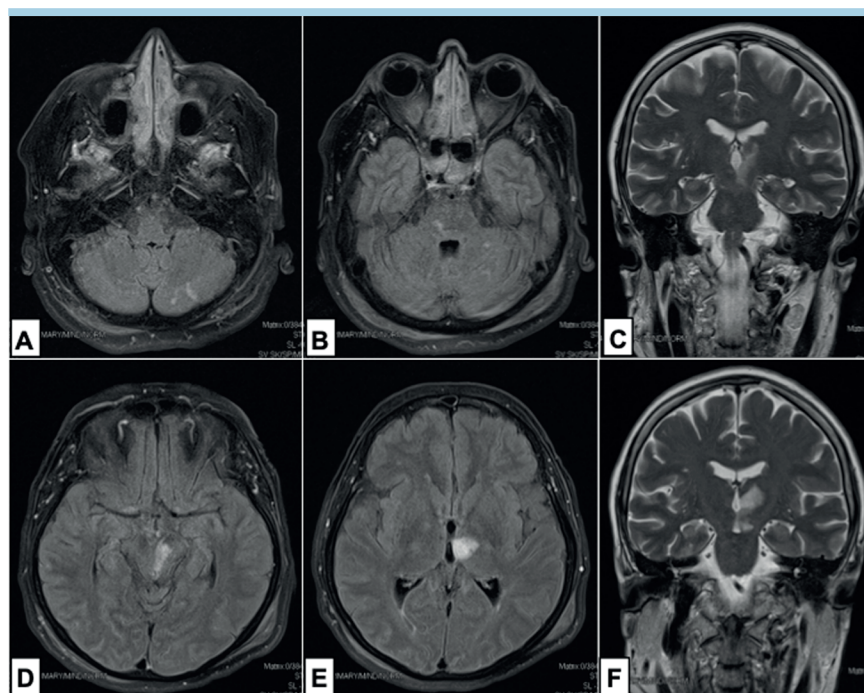


Figura 16. Caso 4. La risonanza magnetica eseguita in prima giornata post-trombectomia nelle sequenze FLAIR assiale (A, B, D ed E) e T2WSE coronale (C e F), mostrano alcune puntiformi lesioni ischemiche cerebellari emisferiche sinistre (A) e pontine (B) e un'ischemia talamo-mesencefalica sinistra parziale (C-F) a carico dei territori di alcune arterie perforanti del terzo superiore dell'arteria basilare.

pertanto proposta una scala rTICI (revised TICI), che distingue anche un grado 2c in cui la ricanalizzazione è pressoché completa eccetto per la presenza di flusso lento o piccoli emboli in alcuni rami corticali distali^{49,50}. È stato dimostrato che l'outcome dei pazienti con grado rTICI 2c è analogo a quelli con ricanalizzazione completa (rTICI 3) e quindi questi gradi dovrebbero rappresentare l'obiettivo del trattamento endovascolare⁵¹.

COMPLICANZE DELLA TROMBECTOMIA

Le complicanze correlate alla procedura di trattamento endovascolare dell'ictus ischemico possono essere correlate alla somministrazione di mezzo di contrasto o alle manovre endovascolari. Nei maggiori trial clinici positivi recenti erano riportate in circa il 15% delle procedure, ma molte di queste non hanno influito sull'outcome clinico. Le complicanze osservate più frequentemente sono state⁵²: perforazioni vascolari (0.9-4.9%), emorragie intracraniche sintomatiche (3.6-9.3%), emorragie subaracnoidee (0.6-4.9%), dissezioni arteriose (0.6-3.9%), vasospasmo e complicanze a carico del sito di accesso vascolare. Il rischio totale di emorragie intracraniche dopo trattamento endovascolare risulta aumentato rispetto alla sola terapia medica, tuttavia il tasso di emorragie clinicamente significative risulta simile tra i due gruppi⁵³.

Particolare attenzione va riservata alle cosiddette "embolie in nuovi territori" riportate in circa 2-8.6% dei casi nei trial, che sono dovute all'embolizzazione di materiale trombotico in arterie che prima della procedura erano pervie provocata dalle manovre endovascolari. Tuttavia, sarebbe più corretto limitarsi a considerare gli "infarti in nuovi territori" rilevati alle indagini di imaging (TC o RM) di follow-up; sono questi, più degli emboli di per se stessi, che possono portare a conseguenze cliniche. Nel trial ESCAPE gli infarti in nuovi territori sono stati riportati nel

4.5% dei casi, con una maggiore sensibilità della RM rispetto alla TC nel rilevarli, e sono risultati correlati ad outcome peggiori⁵⁴.

La principale strategia per minimizzare il numero di complicanze raccomandata dalle linee guida internazionali è quella di eseguire il trattamento endovascolare dell'ictus ischemico solo in centri ad alto volume, da parte di medici esperti nelle procedure neuroradiologiche interventistiche. In caso di complicanze, la disponibilità immediata di una terapia intensiva, preferibilmente ad indirizzo neuro-anestesiologico, e in alcuni casi anche di un'unità di neurochirurgia sono necessarie e possono salvare la vita del paziente.

ANESTESIA GENERALE E SEDAZIONE

L'assistenza anestesiológica in sala angiografica è fondamentale per il monitoraggio dei parametri vitali durante la procedura, in pazienti spesso anziani e con multiple comorbidità, e per attuare le procedure necessarie alla protezione delle vie aeree, al trattamento tempestivo in caso di complicanze cardiache o stati ipertensivi ed alla neuroprotezione del paziente in caso di rapido decadimento dello stato cognitivo dovuto ad eventi avversi intraprocedurali.

L'anestesista inoltre ha il compito di favorire le manovre endovascolari limitando quanto più possibile i movimenti del paziente durante la procedura al fine di ridurre i tempi di intervento e di limitare il rischio di complicanze delle manovre endovascolari intracraniche. Per fare ciò possono essere impiegate l'anestesia generale o la sedazione cosciente. Se da un lato l'anestesia generale può prolungare maggiormente il tempo prima dell'inizio della procedura, dall'altro garantisce una migliore immobilità del paziente rispetto alla sedazione cosciente. Il rischio di indurre uno stato ipotensivo associato all'anestesia generale, inoltre, se non controllato può portare al fallimento

dei circoli collaterali per il territorio ischemico e di conseguenza ad una più rapida trasformazione dell'area di penombra in core ischemico. Infatti diversi studi osservazionali avevano riportato peggiori outcome in pazienti sottoposti ad anestesia generale durante il trattamento⁵⁵, tuttavia questi risultati potevano essere correlati al mancato controllo dei parametri pressori e al fatto che spesso sono i pazienti con stati clinici più gravi quelli per i quali si deve ricorrere all'intubazione in anestesia generale. Tre studi randomizzati controllati monocentrici hanno comparato l'anestesia generale con la sedazione cosciente per la trombectomia con protocolli specifici per evitare l'ipotensione indotta dall'anestesia: SIESTA (Sedation vs Intubation for Endovascular Stroke Treatment)⁵⁶, AnStroke (Anesthesia during Stroke)⁵⁷, and GOLIATH (General or Local Anesthesia in Intra-Arterial Therapy)⁵⁸. Nessuno di questi studi ha dimostrato la superiorità di una delle due tecniche rispetto all'altra in termini di outcome.

Da una metanalisi HERMES⁵⁹, che ha preso in considerazione i dati dei singoli pazienti, aggiustandoli in base ai quadri clinici di esordio, è emerso che i peggiori outcome erano associati all'anestesia generale, pure essendo comunque migliori rispetto alla sola terapia medica massimale. Questo dato supporterebbe l'indicazione a preferire la sedazione cosciente all'anestesia generale quando possibile. Tuttavia, in considerazione dei risultati dei trial monocentrici sopracitati, il tipo di anestesia praticata deve tenere

conto anche dei protocolli e dell'esperienza dei singoli centri, in attesa di trial randomizzati controllati multicentrici.

RIASSUNTO

Il trattamento endovascolare dell'ictus ischemico acuto ha introdotto alcuni cambiamenti nei paradigmi della terapia dell'occlusione delle arterie cerebrali. Fino a pochi anni fa la terapia endovenosa con attivatore tissutale del plasminogeno ricombinante era l'unica opzione terapeutica dimostrata. Alcuni trial pubblicati recentemente hanno dimostrato la sicurezza e l'efficacia del trattamento endovascolare e nuovi studi clinici stanno espandendo sempre di più le indicazioni per questo approccio terapeutico. Una rivascolarizzazione rapida ed efficace è il perno del trattamento dell'ictus ischemico acuto. La trombectomia con stent retriever o tromboaspirazione è attualmente raccomandata come standard terapeutico per l'ictus ischemico acuto con occlusione prossimale di arterie cerebrali associata a specifici criteri di selezione basati sulle caratteristiche del paziente, presentazione clinica, timing e neuroimaging. In questa rassegna vengono esaminati i maggiori elementi delle evidenze scientifiche attuali e dello stato dell'arte della terapia endovascolare dell'ictus ischemico, che deve essere eseguita da neurointerventisti specificamente addestrati al fine di garantire l'efficacia e la sicurezza dimostrate per questo trattamento.

Parole chiave. Ictus; Riperfusione; Stent retriever; Terapia endovascolare; Trombectomia; Tromboaspirazione.

BIBLIOGRAFIA

1. ISO-SPREAD. Ictus cerebrale: linee guida italiane di prevenzione e trattamento. Raccomandazioni e Sintesi. VIII edizione; 2016.
2. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2018;49:e46-e110.
3. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581-7.
4. del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, Pessin MS, Rowley HA, Gent M. PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. PROACT Investigators. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*. *Stroke* 1998;29:4-11.
5. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*. *JAMA* 1999;282:2003-11.
6. IMS Study Investigators. Combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke: the Interventional Management of Stroke Study. *Stroke* 2004;35:904-11.
7. IMS II Trial Investigators. The Interventional Management of Stroke (IMS) II Study. *Stroke* 2007;38:2127-35.
8. Smith WS, Sung G, Starkman S, et al. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke* 2005;36:1432-8.
9. Smith WS, Sung G, Saver J, et al. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. *Stroke* 2008;39:1205-12.
10. Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators. The penumbra pivotal stroke trial: safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease. *Stroke* 2009;40:2761-8.
11. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, et al.; Interventional Management of Stroke (IMS) III Investigators. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med* 2013;368:893-903.
12. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, et al.; SYNTHESIS Expansion Investigators. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013;368:904-13.
13. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, et al.; MR RESCUE Investigators. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013;368:914-23.
14. Pierot L, Gralla J, Cognard C, White P. Mechanical thrombectomy after IMS III, synthesis, and MR-RESCUE. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013;34:1671-3.
15. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, et al.; MR CLEAN Investigators. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:11-20.
16. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al.; ESCAPE Trial Investigators. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:1019-30.
17. Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al.; EXTEND-IA Investigators. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 2015;372:1009-18.
18. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al.; SWIFT PRIME Investigators. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med* 2015;372:2285-95.
19. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al.; REVASCAT Trial Investigators. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:2296-306.
20. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet* 2016;387:1723-31.
21. Rodrigues FB, Neves JB, Caldeira D, Ferro JM, Ferreira JJ, Costa J. Endovascular treatment versus medical care alone for ischaemic stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016;353:i1754.
22. Qureshi AI, Ishfaq MF, Rahman HA, Thomas AP. Endovascular treatment versus best medical treatment in patients with acute ischemic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Neuroradiol* 2016;37:1068-73.
23. Ragooschke-Schumm A, Walter S.

DAWN and DEFUSE-3 trials: is time still important? *Radiologe* 2018;58(Suppl 1):20-3.

24. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al.; DAWN Trial Investigators. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N Engl J Med* 2018;378:11-21.

25. Kamal N, Majmundar N, Damadorra N, et al. Mechanical thrombectomy – is time still brain? *The DAWN of a new era*. *Br J Neurosurg* 2018;32:245-9.

26. Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al.; DEFUSE 3 Investigators. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *N Engl J Med* 2018;378:708-18.

27. IST-3 Collaborative Group. Association between brain imaging signs, early and late outcomes, and response to intravenous alteplase after acute ischaemic stroke in the third International Stroke Trial (IST-3): secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2015;14:485-96.

28. Patel SC, Levine SR, Tilley BC, et al. Lack of clinical significance of early ischemic changes on computed tomography in acute stroke. *JAMA* 2001;286:2830-8.

29. Pexman JH, Barber PA, Hill MD, et al. Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for assessing CT scans in patients with acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:1534-42.

30. Wardlaw J, Brazzelli M, Miranda H, et al. An assessment of the cost-effectiveness of magnetic resonance, including diffusion-weighted imaging, in patients with transient ischaemic attack and minor stroke: a systematic review, meta-analysis and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2014;18:1-368.

31. Brazzelli M, Sandercock PA, Chappell FM, et al. Magnetic resonance imaging versus computed tomography for detection of acute vascular lesions in patients presenting with stroke symptoms. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD007424.

32. Menon BK, d'Este CD, Qazi EM, et al. Multiphase CT angiography: a new tool for the imaging triage of patients with acute ischemic stroke. *Radiology* 2015;275:510-20.

33. Menon BK, Qazi E, Nambiar V, et al. Differential effect of baseline computed tomographic angiography collaterals on clinical outcome in patients enrolled in the Interventional Management of Stroke III Trial. *Stroke* 2015;46:1239-44.

34. Berkhemer OA, Jansen IGH, Beumer D, et al. Collateral status on baseline computed tomographic angiography and intra-arterial treatment effect in patients with proximal anterior circulation stroke. *Stroke* 2016;47:768-76.

35. Haussen DC, Nogueira RG, DeSousa KG, et al. Transradial access in acute ischemic stroke intervention. *J Neurointerv Surg* 2016;8:247-50.

36. Jadhav AP, Ribo M, Grandhi R, et

al. Transcervical access in acute ischemic stroke. *J Neurointerv Surg* 2014;6:652-7.

37. Gory B, Armoiry X, Sivan-Hoffmann R, et al. A direct aspiration first pass technique for acute stroke therapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol* 2018;25:284-92.

38. Lapergue B, Blanc R, Gory B, et al. Effect of endovascular contact aspiration vs stent retriever on revascularization in patients with acute ischemic stroke and large vessel occlusion: the ASTER randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318:443-52.

39. Maus V, Behme D, Kabbasch C, et al. Maximizing first-pass complete reperfusion with SAVE. *Clin Neuroradiol* 2018;28:327-338.

40. Heck D V, Brown MD. Carotid stenting and intracranial thrombectomy for treatment of acute stroke due to tandem occlusions with aggressive antiplatelet therapy may be associated with a high incidence of intracranial hemorrhage. *J Neurointerv Surg* 2015;7:170-5.

41. Eker OF, Bühlmann M, Dargazanli C, et al. Endovascular treatment of atherosclerotic tandem occlusions in anterior circulation stroke: technical aspects and complications compared to isolated intracranial occlusions. *Front Neurol* 2018;9:1046.

42. Wilson MP, Murad MH, Krings T, et al. Management of tandem occlusions in acute ischemic stroke – intracranial versus extracranial first and extracranial stenting versus angioplasty alone: a systematic review and meta-analysis. *J Neurointerv Surg* 2018;10:721-8.

43. Mak CH, Ho JW, Chan KY, Poon WS, Wong GK. Intra-arterial revascularization therapy for basilar artery occlusion – a systematic review and analysis. *Neurosurg Rev* 2016;39:575-80.

44. Pallesen LP, Khomenko A, Dzialowski I, et al. CT-angiography source images indicate less fatal outcome despite coma of patients in the Basilar Artery International Cooperation Study. *Int J Stroke* 2017;12:145-51.

45. Liu X, Xu G, Liu Y, et al. Acute basilar artery occlusion: Endovascular Interventions versus Standard Medical Treatment (BEST) Trial – design and protocol for a randomized, controlled, multicenter study. *Int J Stroke* 2017;12:779-85.

46. Hussein HM, Georgiadis AL, Vazquez G, et al. Occurrence and predictors of futile recanalization following endovascular treatment among patients with acute ischemic stroke: a multicenter study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010;31:454-8.

47. Nie X, Pu Y, Zhang Z, Liu X, Duan W, Liu L. Futile recanalization after endovascular therapy in acute ischemic stroke. *Biomed Res Int* 2018;2018:1-5.

48. Zaidat OO, Lazzaro MA, Liebeskind DS, et al. Revascularization grading in endovascular acute ischemic stroke therapy. *Neurology* 2012;79(Suppl 1):S110-6.

49. Tung EL, McTaggart RA, Baird GL, et al. Rethinking thrombolysis in cerebral infarction 2b: which thrombolysis in cerebral infarction scales best define near complete recanalization in the modern thrombectomy era? *Stroke* 2017;48:2488-93.

50. Goyal M, Fargen KM, Turk AS, et al. 2C or not 2C: defining an improved revascularization grading scale and the need for standardization of angiography outcomes in stroke trials. *J Neurointerv Surg* 2014;6:83-6.

51. Kaesmacher J, Maegerlein C, Zibold F, Wunderlich S, Zimmer C, Friedrich B. Improving mTICI2b reperfusion to mTICI2c/3 reperfusion: a retrospective observational study assessing technical feasibility, safety and clinical efficacy. *Eur Radiol* 2018;28:274-82.

52. Evans MRB, White P, Cowley P, Werring DJ. Revolution in acute ischaemic stroke care: a practical guide to mechanical thrombectomy. *Pract Neurol* 2017;17:252-65.

53. Hao Y, Zhang Z, Zhang H, et al. Risk of intracranial hemorrhage after endovascular treatment for acute ischemic stroke: systematic review and meta-analysis. *Interv Neurol* 2017;6:57-64.

54. Ganesh A, Al-Ajlan FS, Sabiq F, et al. Infarct in a new territory after treatment administration in the ESCAPE randomized controlled trial (Endovascular Treatment for Small Core and Anterior Circulation Proximal Occlusion With Emphasis on Minimizing CT to Recanalization Times). *Stroke* 2016;47:2993-8.

55. Brinjikji W, Murad MH, Rabinstein AA, Cloft HJ, Lanzino G, Kallmes DF. Conscious sedation versus general anesthesia during endovascular acute ischemic stroke treatment: a systematic review and meta-analysis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2015;36:525-9.

56. Schönenberger S, Uhlmann L, Hacke W, et al. Effect of conscious sedation vs general anesthesia on early neurological improvement among patients with ischemic stroke undergoing endovascular thrombectomy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;316:1986-96.

57. Löwhagen Hendén P, Rentzos A, Karlsson JE, et al. General anesthesia versus conscious sedation for endovascular treatment of acute ischemic stroke. *Stroke* 2017;48:1601-7.

58. Simonsen CZ, Yoo AJ, Sørensen LH, et al. Effect of general anesthesia and conscious sedation during endovascular therapy on infarct growth and clinical outcomes in acute ischemic stroke: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2018;75:470-7.

59. Campbell BC, van Zwam WH, Goyal M, et al. Effect of general anaesthesia on functional outcome in patients with anterior circulation ischaemic stroke having endovascular thrombectomy versus standard care: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Neurol* 2018;17:47-53.