

# CONTROVERSIE NELLE URGENZE NEUROLOGICHE

## La trombolisi sistemica negli ultraottantenni

**Franco Galati**

**Domenico Consoli**

**Vibo Valentia**

**III CONGRESSO NAZIONALE  
ANEU**

(Associazione Neurologia d'Emergenza Urgenza)

Bologna, 8-10 marzo 2018

*AC Hotel - Via S. Serlio, 28*

*Circa 30 % dei pazienti con stroke ischemico acuto ed eleggibile alla trombolisi in PS ha > 80 aa*

Sposanik et al. Stroke 2009;40:3328–3335. Investigators of the Registry of the Canadian Stroke Network (RCSN)

*Circa i due terzi di tutti gli stroke a maggiore comorbilità e mortalità si verificano negli ultraottantenni*

Fonarow GC, Reeves MJ, Zhao X, et al. Age-related differences in characteristics, performance measures, treatment trends, and outcomes in patients with ischemic stroke  
Circulation 2010;121:879–891.

## European Alteplase license

### **Additional contraindications in acute ischaemic stroke:**

- symptoms of ischaemic attack beginning **more than 4.5 hours** prior to infusion start or symptoms for which the onset time is unknown and could potentially be more than 4.5 hours ago (see section 5.1)
- minor neurological deficit or symptoms rapidly improving before start of infusion
- severe stroke as assessed clinically (e.g. NIHSS>25) and/or by appropriate imaging techniques
- seizure at onset of stroke
- evidence of intracranial haemorrhage (ICH) on the CT-scan
- symptoms suggestive of subarachnoid haemorrhage, even if CT-scan is normal
- administration of heparin within the previous 48 hours and a thromboplastin time exceeding the upper limit of normal for laboratory
- patients with any history of prior stroke and concomitant diabetes
- prior stroke within the last 3 months
- platelet count of below 100,000/mm<sup>3</sup>
- systolic blood pressure > 185 or diastolic BP > 110 mm Hg, or aggressive management (intravenous pharmacotherapy) necessary to reduce BP to these limits
- blood glucose < 50 or > 400 mg/dl.

### Use in children and adolescents

Actilyse is not indicated for the treatment of acute stroke in paediatric patients under 18 years.

### **Use in elderly patients**

**Actilyse is not indicated for the treatment of acute stroke in adults over 80 years of age.**

## **AHA/ASA Scientific Statement**

### **Scientific Rationale for the Inclusion and Exclusion Criteria for Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association**

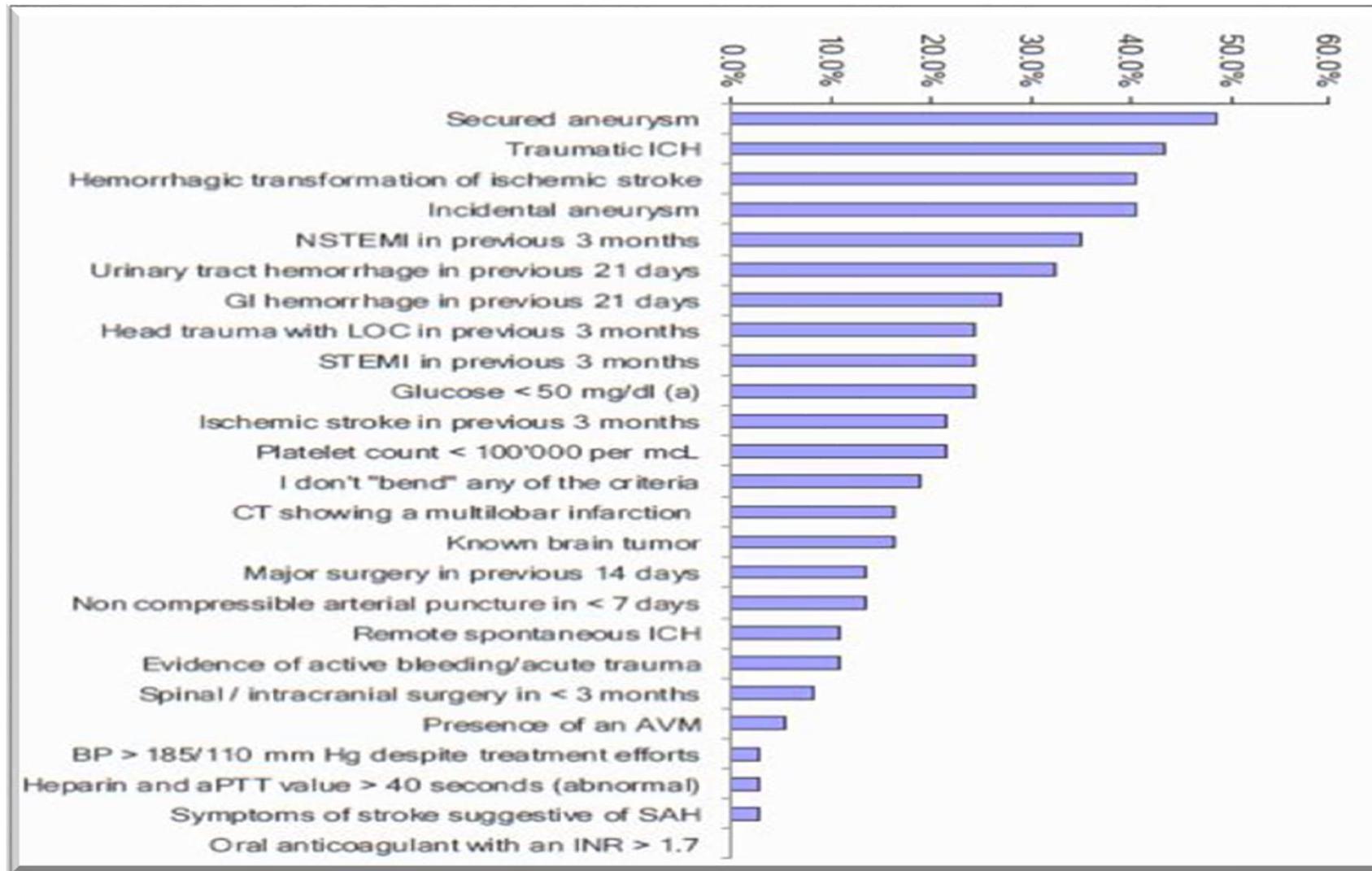
*The American Academy of Neurology affirms the value of this statement  
as an educational tool for neurologists.*

*Endorsed by the American Association of Neurological Surgeons and  
Congress of Neurological Surgeons*

Bart M. Demaerschalk, MD, MSc, FRCPC, FAHA, Chair;  
Dawn O. Kleindorfer, MD, FAHA, Vice-Chair; Opeolu M. Adeoye, MD, MS, FAHA;  
Andrew M. Demchuk, MD; Jennifer E. Fugate, DO; James C. Grotta, MD;  
Alexander A. Khalessi, MD, MS, FAHA; Elad I. Levy, MD, MBA, FAHA;  
Yuko Y. Palesch, PhD; Shyam Prabhakaran, MD, MS, FAHA;  
Gustavo Saposnik, MD, MSc, FAHA; Jeffrey L. Saver, MD, FAHA;  
Eric E. Smith, MD, MPH, FAHA; on behalf of the American Heart Association  
Stroke Council and Council on Epidemiology and Prevention

**Stroke. 2016 Feb;47(2):581-641.**

Sondaggio tra **medici americani esperti di stroke** sulla loro **disponibilità** a trattare con trombolisi nel setting di ciascun criterio di esclusione

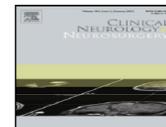




Contents lists available at ScienceDirect

# Clinical Neurology and Neurosurgery

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/clineuro](http://www.elsevier.com/locate/clineuro)

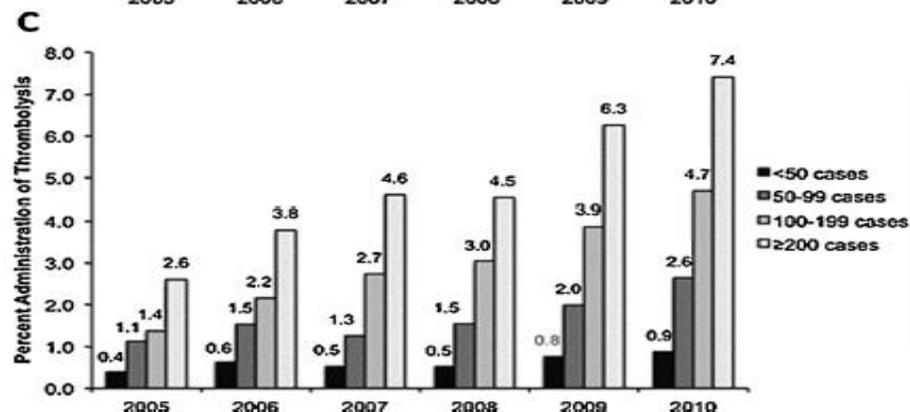
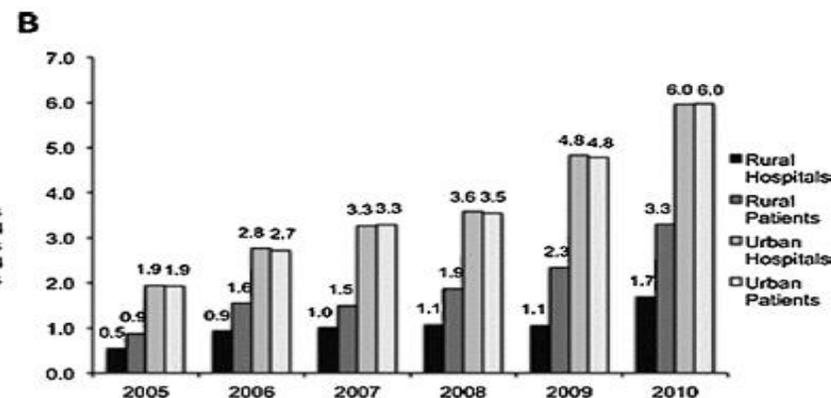
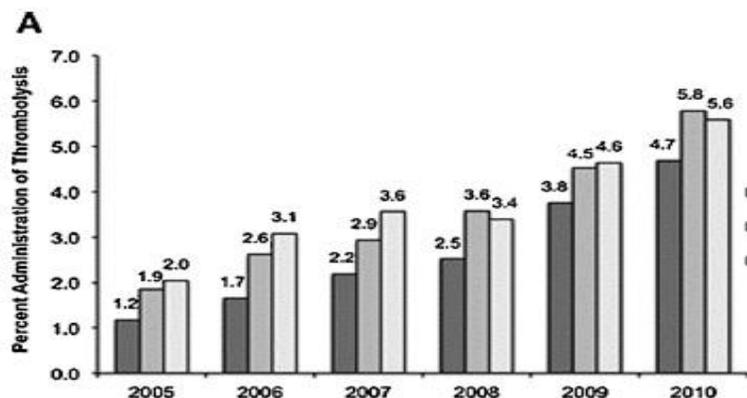


## United States trends in thrombolysis for older adults with acute ischemic stroke<sup>☆</sup>



Benjamin P. George<sup>a,b</sup>, Anthony O. Asemota<sup>b</sup>, E. Ray Dorsey<sup>c</sup>, Adil H. Haider<sup>d</sup>, Blair J. Smart<sup>b</sup>, Victor C. Urrutia<sup>c</sup>, Eric B. Schneider<sup>b,d,\*</sup>

<sup>a</sup> University of Rochester School of Medicine and Dentistry, Rochester, NY, United States



Il numero di trombolisi cresce progressivamente nei grandi adulti soprattutto nei grandi anziani .

Aumenta soprattutto negli ospedali dei centri più grandi e negli H ad alto volume

## **Criteri di esclusione**

*Raccomandazioni basate sui criteri degli studi NINDS 1996 o su opinioni di esperti, non su evidenze scientifiche*

*Minime variazioni negli anni*

*Criteri iniziali mutuati dalla letteratura di area cardiologica e da altre pubblicazioni di scienza di base, restrittivi rispetto a dati SITS-MOST, ECASS, IST 3*

*Dalla controversia su alcune di esse è derivata la dicotomia “controindicazioni assolute / relative”*

## **Gli ultraottantenni nei trial autorizzativi**

La trombolisi è stata sistematicamente poco studiata nell'anziano

La maggior parte dei trial sulla trombolisi escludono i grandi anziani

2 RCTs con streptokinasi *includono* pazienti anziani

(SK; multicenter acute stroke trial-Europe (MAST-E) e (MAST-I)

MAST-I 622 pazienti, ictus entro le **sei ore** 1.5 MU SK - 300 mg ASA 10gg

212 pazienti **in MAST-I  $\geq 75$  aa** (di questi **117 trattati con SK**).

**Mortalità a 10 gg 35% vs. 10.5%** (gruppo di controllo con ASA)

**Onset TT, non l'età, fattore predittivo** indipendente per **mortalità precoce**

**In MAST-E età avanzata predittore indipendente per emorragie gruppo SK**

## Gli ultraottantenni nei trial autorizzativi

*National Institute of Neurological Disorders NINDs*

*( 42 ≥80 aa . Stop dopo 188 arruolati )*

*Stroke recombinant tissue plasminogen activator (rtPA) Stroke Trial*

*(trial randomizzati in doppio cieco rtPA vs. placebo entro tre ore dall'onset )*

*2 parti :*

*Gruppo 1 (291 arruolati ) con valutazione clinico-funzionale a 24 ore*

*Gruppo 2 (333 arruolati ) con valutazione dell'outcome clinico a tre mesi .*

*Non significative differenze nel NINDs a 24 ore tra ≥ 80 aa e ≤ 80 aa*

**Beneficio** *per 4 parametri a tre mesi per i trombolisati*

*In analisi post -hoc di risultati combinati ( parte 1 e 2 )*

*il trattamento t- PA fu indipendentemente e fortemente associato a probabilità di*

**outcome favorevole** *a tre mesi nei due gruppi*

*Miglioramento punteggi a 24 h e tre mesi ( Glasgow, NIHSS, Barthel . mRS )*

## Gli ultraottantenni nei trial autorizzativi

**ATLANTIS \*. ECASS I\*\*, II\*\*\*, III\*\*\*\*** : pazienti tra 18 – 80 aa

\*entro 3h \*\* rtPA 1.1mg/Kg \*\*\* 3-6 h \*\*\*\* 3-4.5 h

L'aumento dell'età associata a **lieve incremento di sICH** (OR) 1.04), P 0.04)

Nel 19.7% di pazienti tra 71 - 80 aa (i.v.) tPA **emorragia** al follow up TC vs 2.5% dei pazienti di pari età in placebo

**età meno consistente rispetto a scompenso congestizio** o ad altri fattori

**ECASS III outcome efficace** (mRS 0–1) negli anziani trattati ( $\geq 65$ , OR = 1.15 (0.8–1.64)) **quasi quanto nei giovani** ( $< 65$  years, OR = 1.61 (1.05–2.48); P 0.23

**ECASS II e III** :  $\geq 65$  aa **rtPA predittore indipendente di Emorragia** ( $< 65$  years: 0.74, 0.28–1.96;  $\geq 65$  years: 5.79, 2.18–15.39; P = 0.004)

**La licenza per alteplase in Europa prevede pazienti  $\leq 80$  aa**  
**Le LLGG Americane non prevedono un limite superiore**

## Stato dell'arte

**LL GG ISO-SPREAD** : Il trattamento con r-tPA e.v. è indicato entro 4.5 ore dall'esordio di un ictus ischemico **senza limiti superiori di età e di gravità**



Le **LLGG Europee** raccomandano l'uso di IVT entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi **anche nell'anziano**.

Le **LLGG Americane** non raccomandano l'uso di IVT tra 3- to 4.5 ore in pazienti di **età > 80 aa**

In **scheda tecnica AIFA** : Actilyse **non è indicato** nel trattamento dell'ictus acuto nei pazienti adulti di **età maggiore di 80 anni**. Il trattamento deve essere iniziato il prima possibile **entro 4,5 ore** dall'insorgenza dei sintomi dell'ictus

Le Principali **Agenzie Europee regolatrici del Farmaco** non hanno approvato la commercializzazione e l'utilizzo di **Actilyse** nello stroke ischemico acuto in **paz > 80 aa**

L'**Agenzia regolatoria Americana** consente la promozione di IVT in pazienti di **età > 80 aa** entro le 3 ore



The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial

*The IST-3 collaborative group\**

**A 6 mesi** ogni 1000 pazienti trattati con rt-PA **tra 0-6 h**  
**indipendentemente dall'età**

**14** In **più vivi** ed indipendenti (NS)

**29** In più **'outcome favorevole'** ( $p=0.018$ )

Favorevole shift in OHS ( $p=0.001$ )

**Non differenze nella mortalità**

**Pazienti di età > 80 aa** trattati **tra 0-6 h**

**38** In più vivi ed indipendenti

In pazienti di **ogni età < 3 h**

**80** in più vivi ed indipendenti

➔ @<sup>+</sup> The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial

*The IST-3 collaborative group\**

**Implicazioni per la pratica IST-3 :** *autorizza il clinico a*

✓ **Considerare il trattamento trombolitico per** *una più larga* **tipologia di pazienti**, Particolarmente **gli ultraottantenni**

✓ Ribadisce la necessità di produrre ogni sforzo per trattare i pazienti quanto **più precocemente possibile**

✓ Rassicura circa **la sicurezza** del trattamento .

**La mortalità non viene incrementata dalla terapia**

# studi di coorte- prospettici – retrospettivi

International Journal of Gerontology 9 (2015) 20–23



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Gerontology

journal homepage: [www.ijge-online.com](http://www.ijge-online.com)



Original article

## Intravenous Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke in the Elderly: An Italian Cohort Study in a “Real World” Setting<sup>☆</sup>



Paolo Immovilli<sup>1</sup>, Eugenia Rota<sup>1\*</sup>, Nicola Morelli<sup>1</sup>, Paola De Mitri<sup>1</sup>, Fabiola Magnifico<sup>1</sup>, Andrea Mascolo<sup>1</sup>, Emilio Terlizzi<sup>1</sup>, Ilaria Iafelice<sup>1</sup>, Andrea Magnacavallo<sup>2</sup>, Emanuele Michieletti<sup>3</sup>, Donata Guidetti<sup>1</sup> **Piacenza**

<sup>1</sup> Neurology Unit, <sup>2</sup> Emergency Department Unit, <sup>3</sup> Radiology Unit, Guglielmo da Saliceto Hospital, Piacenza, Italy

**79 Pazienti**

**No *significant* differenze fra <80 aa e ≥ 80 aa nella percentuale di mortalità ( $p \frac{1}{4} 0.1$ ), emorragia totale o sintomatica ( $p \frac{1}{4} 0.52$   $p \frac{1}{4} 0.085$ , rispettivamente), la disabilità a tre mesi, invece, è più alta negli ultraottantenni ( $p \frac{1}{4} 0.004$ ).**

Feature	Total sample	<80 y group	≥80 y group	p
Average age (yr ± SD)	75.1 (11.9)	67.9	84.9	
Females	51.9	40.7	67.1	<0.000
Atrial fibrillation	30.1	18.7	45.6	<0.001
Diabetes	21	27.1	12.7	0.02
Hypercholesterolemia	25.3	31.8	16.5	0.03
Hypertension	66.7	62.6	72.2	0.21
Smoking habit	16.1	19.6	11.4	0.16
Previous TIA/stroke	14.6	15	14.1	1
Anticoagulants	2.7	1.9	3.8	0.65
Antiplatelets	32.8	35.5	29.1	0.43
NIHSS (± SD)	12 (6.14)	10.9	13.5	0.004
Door-to-needle time (min ± SD)	97.9 (38)	98.7	96.7	0.71
Onset-to-treatment time (min ± SD)	161.2 (44.28)	160.9	161.7	0.91

# *studi di coorte- prospettici – retrospettivi*

Age and Ageing 2013; 42: 240–245  
doi: 10.1093/ageing/afs167  
Published electronically 22 November 2012

© The Author 2012. Published by Oxford University Press on behalf of the British Geriatrics Society.  
All rights reserved. For Permissions, please email: journals.permissions@oup.com

## **Stroke thrombolysis in England: an age stratified analysis of practice and outcome**

BENJAMIN D. BRAY<sup>1</sup>, JAMES CAMPBELL<sup>2</sup>, ALEX HOFFMAN<sup>2</sup>, PIPPA J. TYRRELL<sup>3</sup>, CH  
ANTHONY G. RUDD<sup>5</sup>

Parte del SINAP ( Stroke Improvement  
National Audit Programme)

**Anni 2010-2011 : 37,151** stroke ischemici , **3,374 (9.1%)** rt-PA. **>80 21% dei trombolisati** , **4.8% dei trombolisati più anziani TACI** . Meno funzionalmente indipendenti pre-stroke

*Analoga percentuale di complicanze post-trombolisi tra > 80 aa e più giovani .*

**Mortalità più alta nei > 80 aa sia trattati con rt-PA o non trattati**

**Conclusioni:** *il trattamento con rt-PA esclude, spesso, gli ultraottantenni, nonostante le complicanze post trombolisi non differiscano per incidenza rispetto ai più giovani .*

**La mortalità nei > 80 aa è più alta per motivi facilmente intuibili sia nei trattati con rt-PA che nei non trattati**

# Registri

Niaz Ahmed, MD, PhD  
Kennedy R. Lees,  
MD, FRCP  
Peter A. Ringleb, MD  
Christopher Bladin, MD  
David Collas, MD, FRCP  
Danilo Toni, MD, PhD  
Gary A. Ford, MD, FRCP  
And the SITS  
Investigators

Ahead of Print on September 8, 2017 as 10.1212/WNL.0000000000004499

Outcome after stroke thrombolysis in  
patients >80 years treated within 3 hours  
vs >3–4.5 hours

*We used the SITS-ISTR to determine the outcomes and risks of IVT that are achieved in routine practice in patients >80 years of age in the >3- to 4.5-hour time window compared to within 3 hours.*

14240 pazienti >80 aa (dal 2003 al 2015) con stroke ischemico trattati IVT ≤ 4.5 ore (3558 >3-4.5 ore)  
8658 pazienti ( 2157 in >3-4.5 ore ) trattati in difformità al Sommario Europeo delle caratteristiche del prodotto ( EU SmPC )

**Figure 3** Distribution of mRS scores at 3 months in all patients >80 years and in patients >80 years old treated according to other EU SmPC criteria categorized by stroke OTT

Le minime differenze riguardano la precocità del trattamento ,  
**lievemente peggio e più emorragie** nei trattamenti **più tardivi** .  
**Conclusioni** : ai più anziani **non dovrebbe essere negata IVT**  
anche **dopo le tre ore solo per l'età** in assenza di altre  
controindicazioni

Distribution of mRS (%)

# Registri

Niaz Ahmed, MD, PhD  
Kennedy R. Lees,  
MD, FRCP  
Peter A. Ringleb, MD  
Christopher Bladin, MD  
David Collas, MD, FRCP  
Danilo Toni, MD, PhD  
Gary A. Ford, MD, FRCP  
And the SITS  
Investigators

Ahead of Print on September 8, 2017 as 10.1212/WNL.0000000000004499

Outcome after stroke thrombolysis in  
patients  $>80$  years treated within 3 hours  
vs  $>3-4.5$  hours

*We used the SITS-ISTR to determine the outcomes and risks of IVT that are achieved in routine practice in patients  $>80$  years of age in the  $>3$ - to 4.5-hour time window compared to within 3 hours.*

*14240 pazienti  $>80$  aa (dal 2003 al 2015) con stroke ischemico trattati IVT  $\leq 4.5$  ore (3558  $>3-4.5$  ore)  
8658 pazienti (2157 in  $>3-4.5$  ore) trattati in difformità al Sommario Europeo delle caratteristiche del prodotto (EU SmPC)*

**La differenza di complicanze emorragiche fra i gruppi è modesta**  
( 1.1% vs 1.8% in dipendenza della definizione di SICH )

**Tali differenze possono non avere significatività se comparate all'outcome meno favorevole dei pazienti più anziani non trattati.**

**Conclusioni : perché negare la trombolisi ai paz  $> 80$  aa ?**

### Intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke in the elderly: data from the **Baden-Wuerttemberg** stroke registry

B. Reuter<sup>a,b</sup>, C. Gumbinger<sup>c</sup>, T. Sauer<sup>a</sup>, H. Wiethölter<sup>d</sup>, I. Bruder<sup>e</sup>, S. Rode<sup>e</sup>, P. A. Ringleb<sup>c</sup>, R. Kern<sup>a</sup>,  
W. Hacke<sup>c</sup> and M. G. Hennerici<sup>a</sup> Stroke Working Group of Baden-Wuerttemberg\*

<sup>a</sup>Department of Neurology, Universitätsmedizin Mannheim, University of Heidelberg, Mannheim; <sup>b</sup>Department of Neurology, University Hospital Freiburg, University of Freiburg, Freiburg; <sup>c</sup>Department of Neurology, University of Heidelberg, Heidelberg; <sup>d</sup>Department of Neurology, Bürgerhospital, Stuttgart; and <sup>e</sup>Office for Quality Assurance in Hospitals (GeQIK), Baden-Wuerttembergische Hospital Association, Stuttgart, Germany

101 349 da gennaio 2008 a Dicembre 2012. 38 575 (38%) ≥80 aa  
10 286 (10.1%) IVT. La più alta % IVT 15% in <50 aa , la più bassa 8% in ≥90 aa

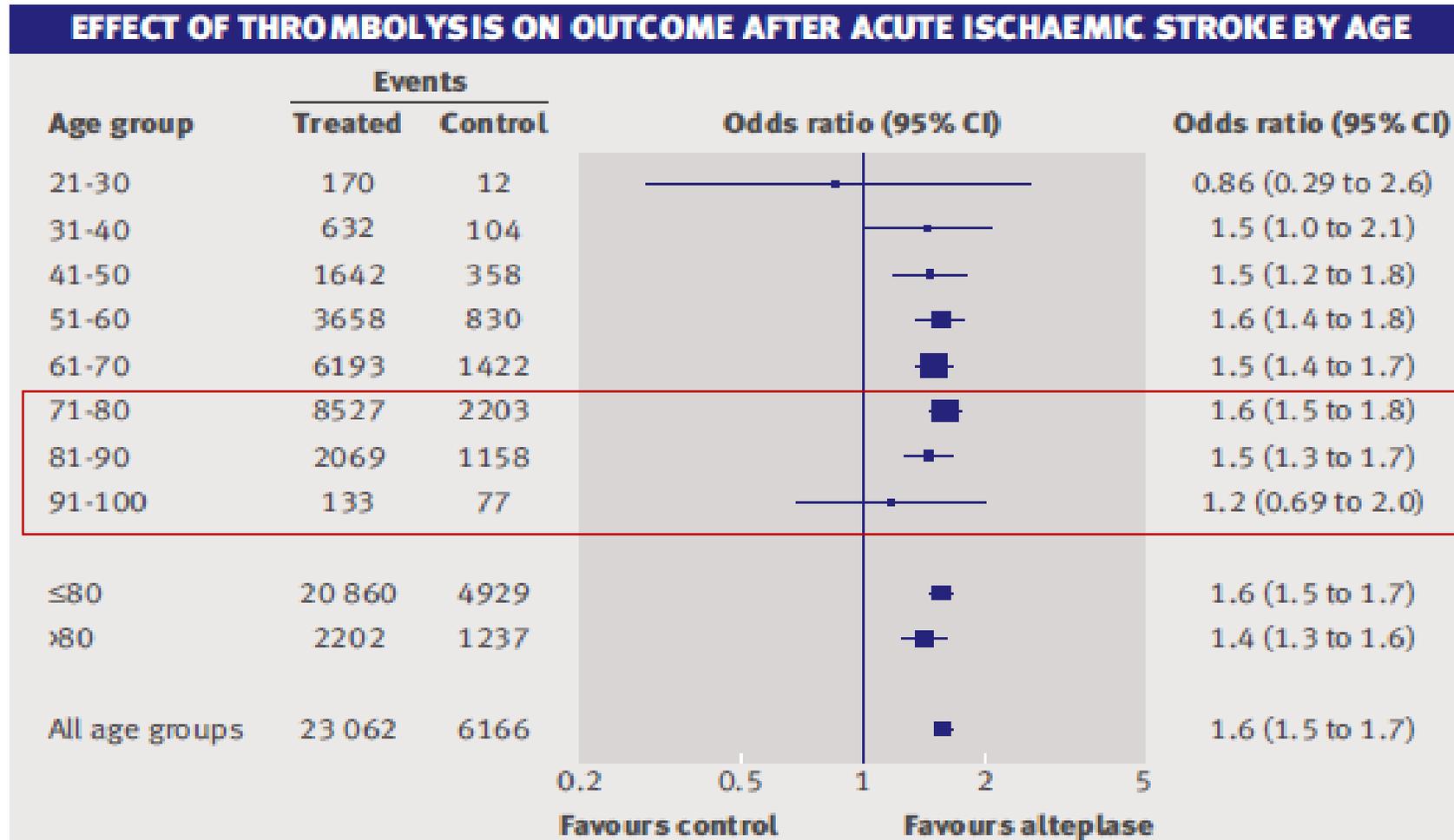
Outcome favorevole : mRS ≤1 non peggioramento alla dimissione

OR per 80–89 aa 2.20 (1.95–2.47) (P < 0.0001) ed 1.25 (0.88–1.78) (P = 0.21) per  
pazienti >90 aa vs a pazienti della stessa decade di età e non trattati con IVT

La trombolisi ev è sicuramente efficace anche per pazienti fra 80 ed 89 aa di età  
e può essere considerata una corretta opportunità terapeutica anche dopo 90 aa

## Thrombolysis in very elderly people: controlled comparison of SITS International Stroke Thrombolysis Registry and Virtual International Stroke Trials Archive

Nishant K Mishra,<sup>1</sup> Niaz Ahmed,<sup>2</sup> Grethe Andersen,<sup>3</sup> José A Egado,<sup>4</sup> Perttu J Lindsberg,<sup>5</sup> Peter A Ringleb,<sup>6</sup> Nils G Wahlgren,<sup>2</sup> Kennedy R Lees,<sup>1</sup> for the VISTA and SITS collaborators



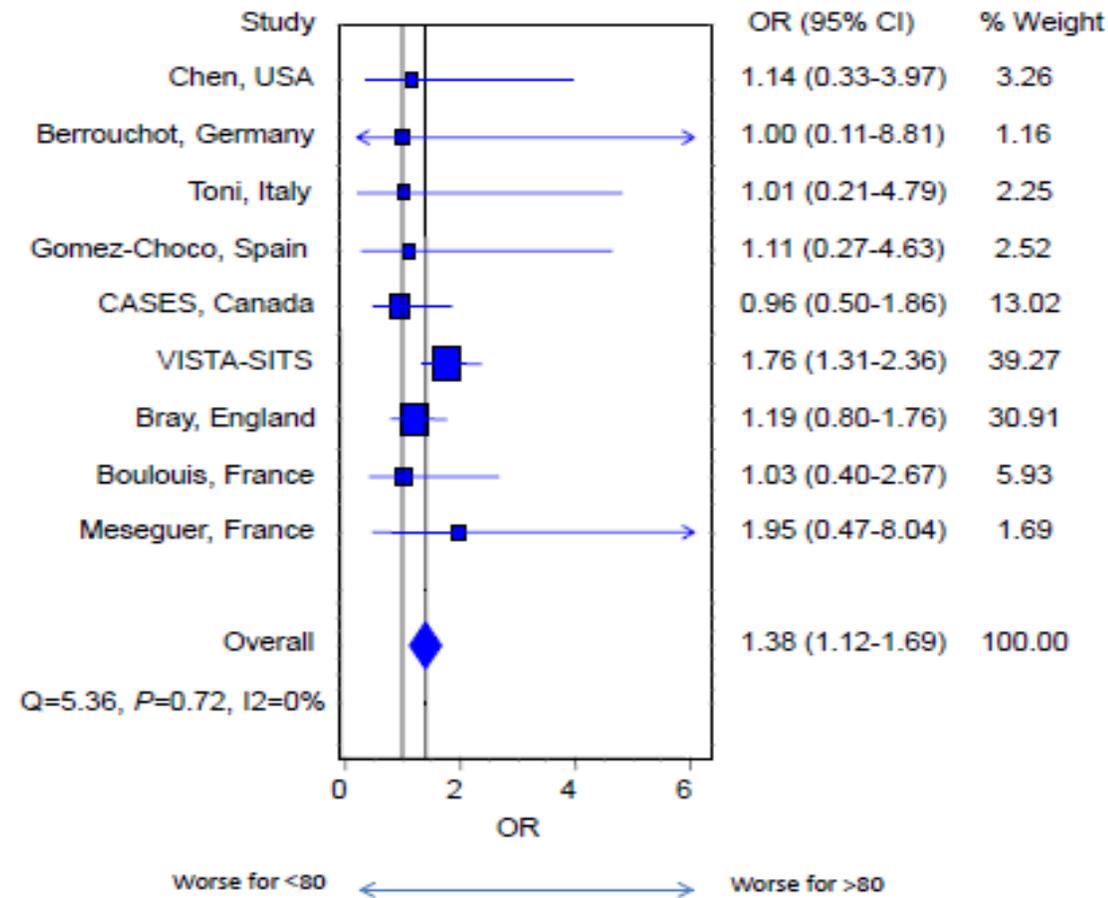
# rischio emorragico

Una questione più rilevante riguarda il rischio di emorragia cerebrale (ICH) dopo trombolisi nei  $\geq 80$  anni paragonati con i più giovani.

Una metanalisi di studi che paragonano il rischio di sICH in pazienti trombolisati di età  $>80$  aa vs  $<80$  aa dimostrava non esserci differenza statisticamente significativa tra i due gruppi. (OR, 1.31; 95% CI, 0.93–1.84)

sICH  $\geq 80$  aa

Symptomatic ICH based on ECASS definition

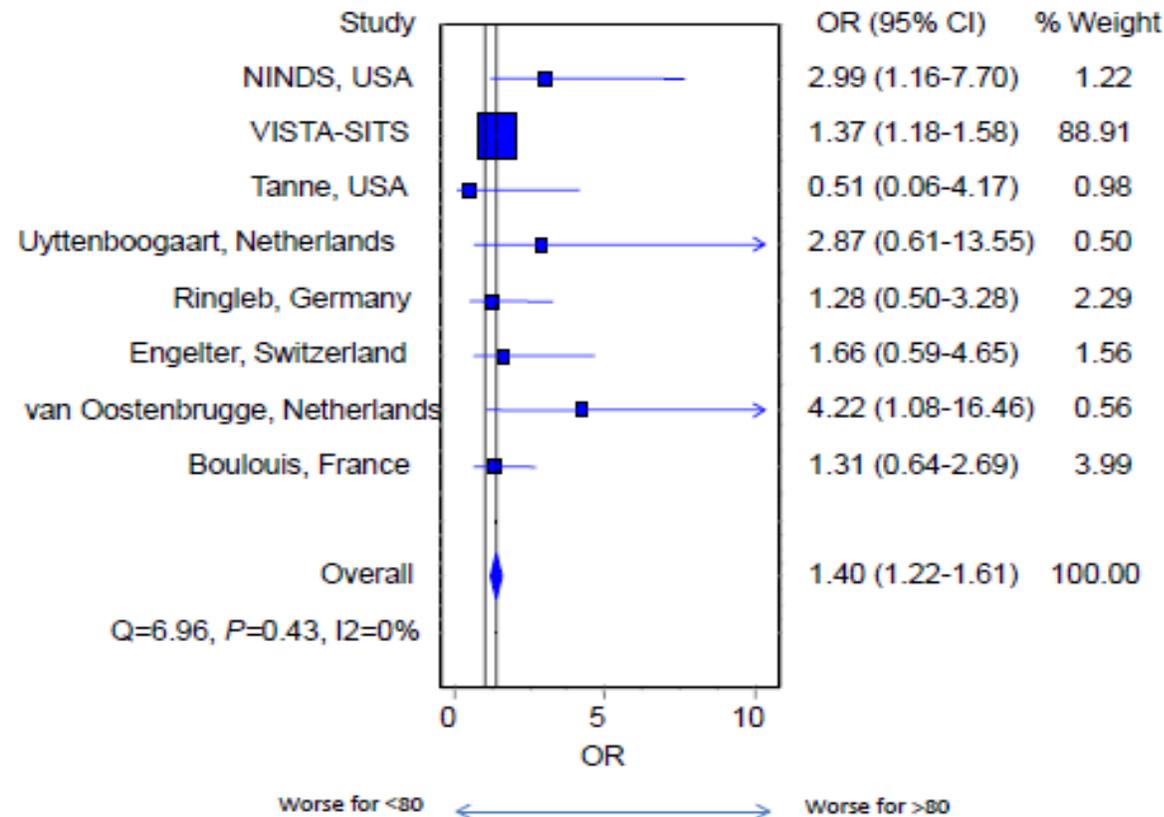


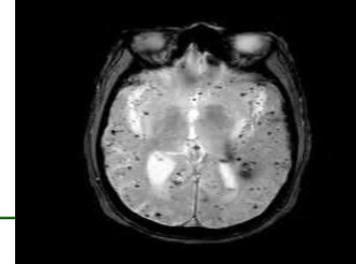
## rischio emorragico

Una analisi dei soli studi con campione maggiore di 100 pazienti ha mostrato un aumento del rischio di sanguinamento per >80 aa definizione ECASS , OR, 1.38; 95% CI, 1.12–1.69; n=28 560) o NINDS (OR, 1.40; 95% CI, 1.22–1.61; n=24 327) di ICH

**Il beneficio della trombolisi rimaneva in questo gruppo a dispetto del più alto rischio di sanguinamento**

Symptomatic ICH based on NINDS definition

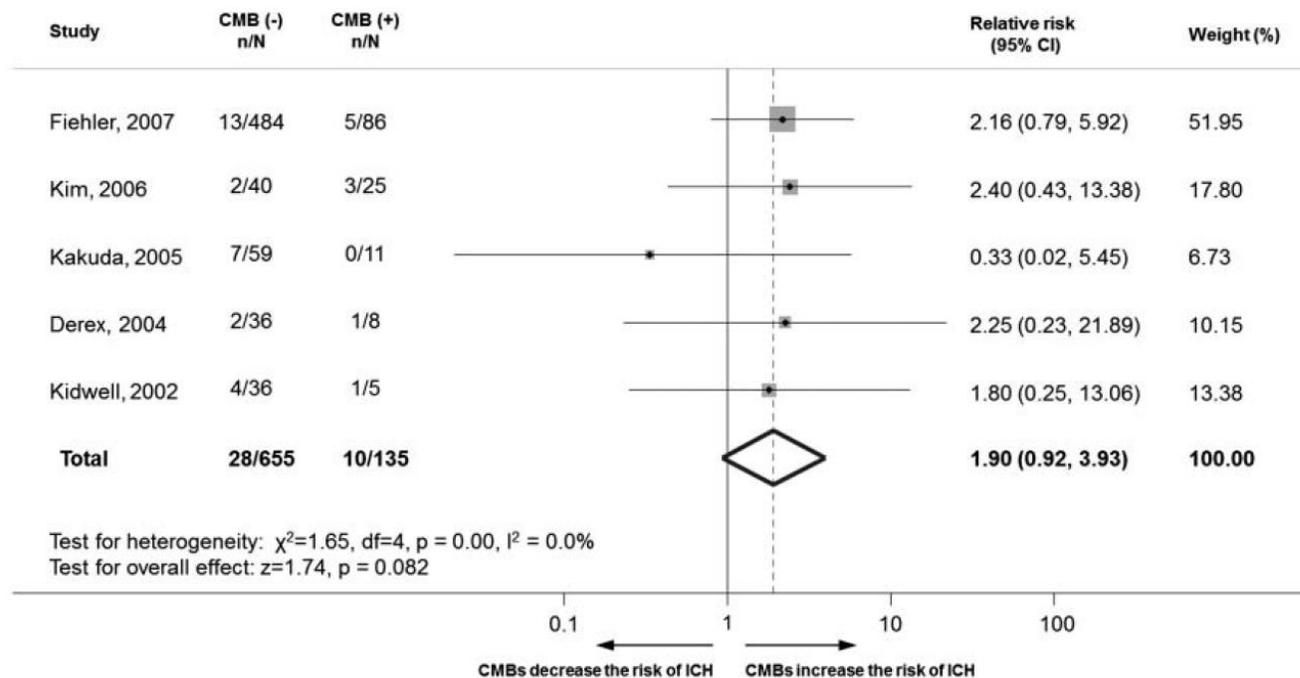




SHORT REPORT

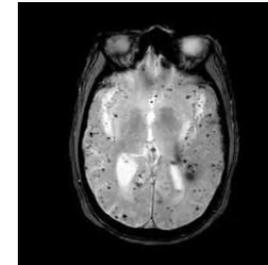
# Cerebral microbleeds and the risk of intracerebral haemorrhage after thrombolysis for acute ischaemic stroke: systematic review and meta-analysis

Andreas Charidimou,<sup>1</sup> Puneet Kakar,<sup>2</sup> Zoe Fox,<sup>3,4</sup> David J Werring<sup>1</sup>



**Figure 1** Meta-analysis of the association between intracerebral haemorrhage (ICH) risk in patients with acute ischaemic stroke treated with thrombolysis, in relation to the presence of cerebral microbleeds (CMBs) on pretreatment MRI scans.

# Postthrombolysis intracranial hemorrhage risk of cerebral microbleeds in acute stroke patients: a systematic review and meta-analysis



Ashkan Shoamanesh<sup>1\*</sup>, Chun Shing Kwok<sup>2</sup>, Patricia Annabelle Lim<sup>3</sup>, and Oscar R. Benavente<sup>4</sup>

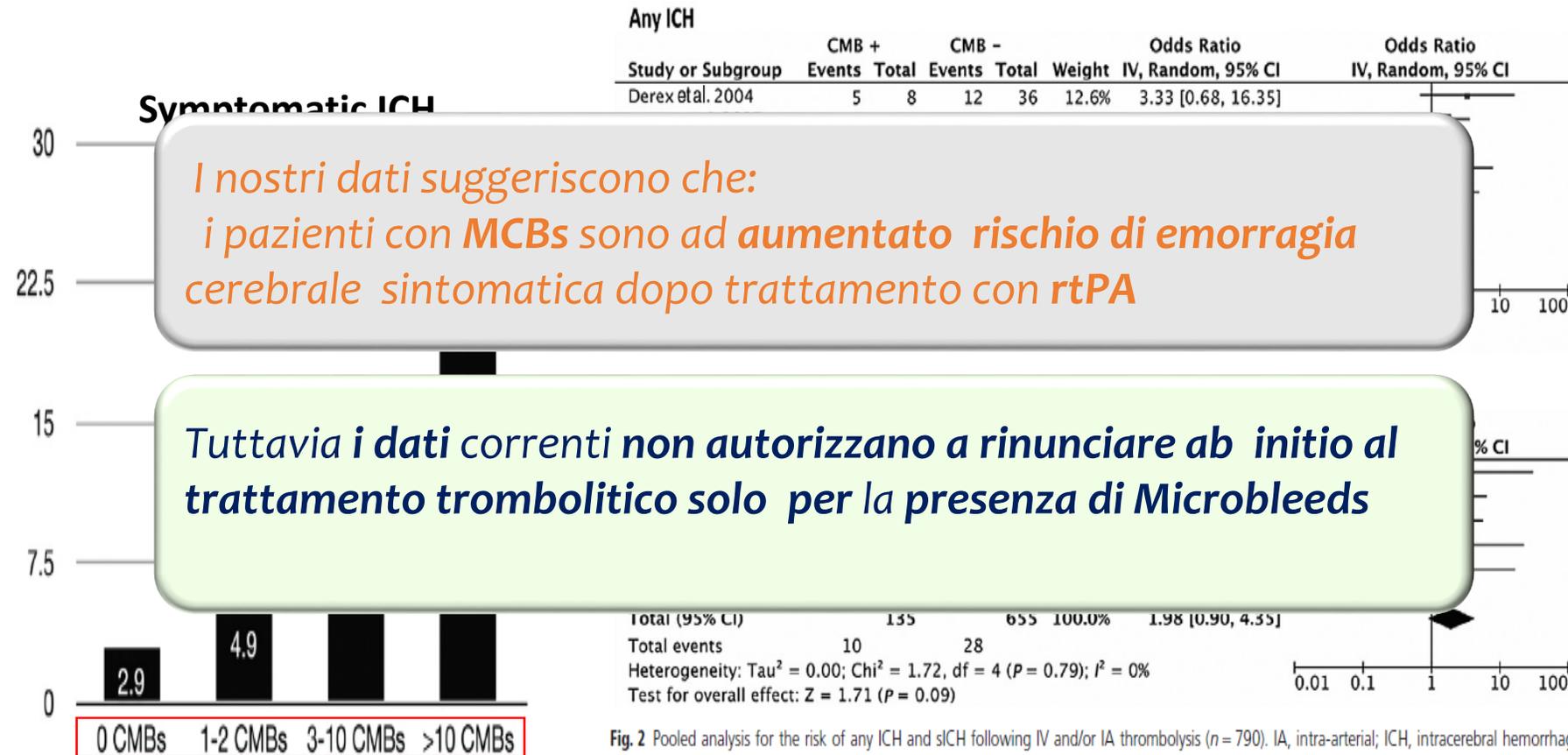


Fig. 2 Pooled analysis for the risk of any ICH and sICH following IV and/or IA thrombolysis (n = 790). IA, intra-arterial; ICH, intracerebral hemorrhage; IV, intravenous; sICH, symptomatic ICH.

REVIEW

# The impact of cerebral microbleeds on intracerebral hemorrhage and poor functional outcome of acute ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis: a systematic review and meta-analysis

Received: 26 September 2016 / Revised: 7 November 2016 / Accepted: 8 November 2016  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Shuang Wang<sup>1,2</sup> · Yan Lv<sup>1,2</sup> · Xin Zheng<sup>1</sup> · Jing Qiu<sup>2</sup> · Hui-Sheng Chen<sup>1,2</sup>

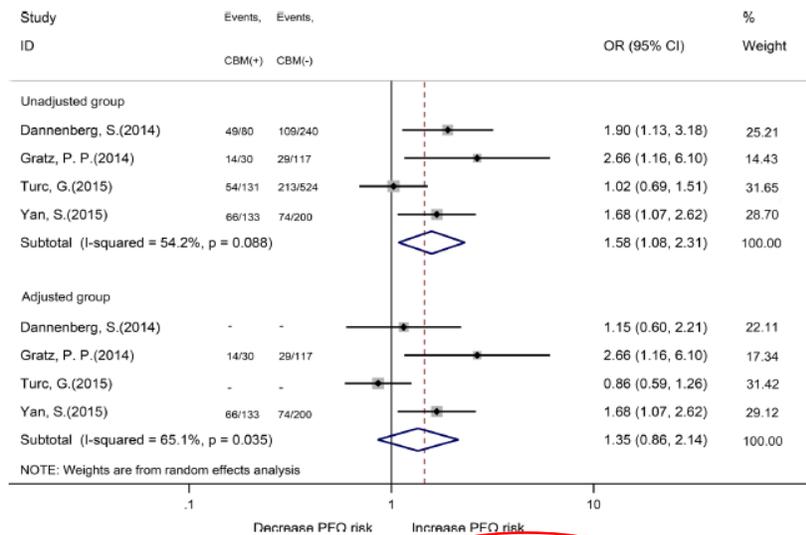
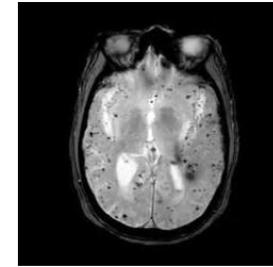


Fig. 6 Forest plot showing the impact of cerebral microbleeds on poor functional outcome

after IVT. However, the results also demonstrated that CMBs presence increased the risks of 3-month PFO, PH and any ICH after IVT. Due to a small number of included studies and methodological limitations, the results of this meta-analysis should be interpreted cautiously. CMBs presence should not be a contraindication to IVT for AIS patients based on the existing evidence.

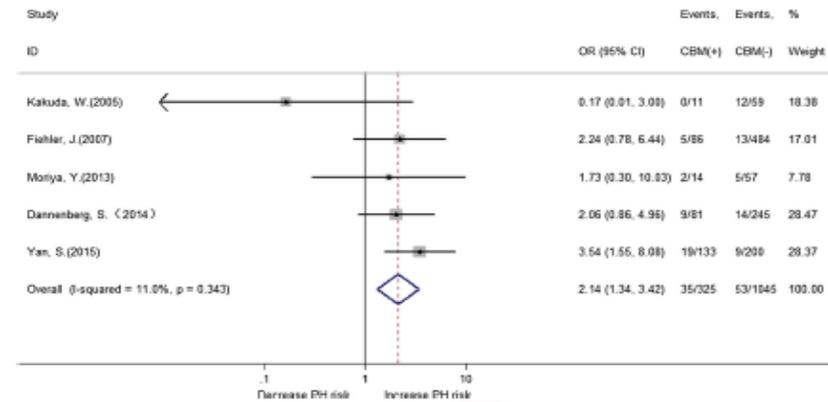


Fig. 7 Forest plot showing the impact of cerebral microbleeds on parenchymal hemorrhage

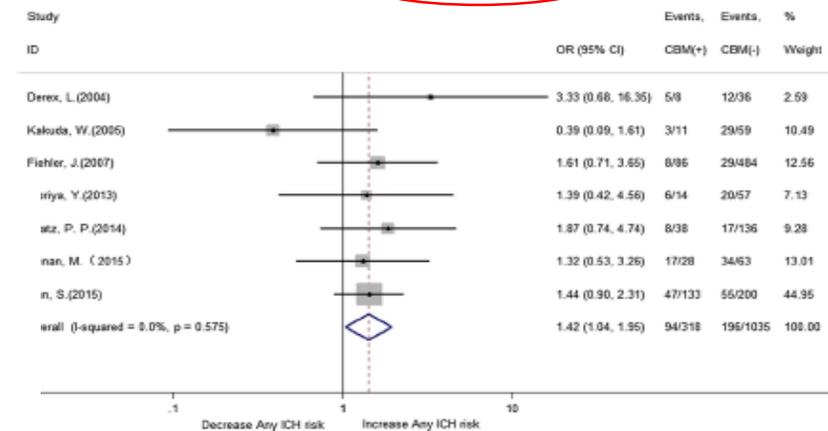
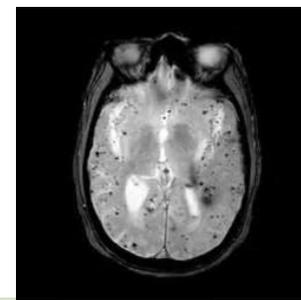


Fig. 8 Forest plot showing the impact of cerebral microbleeds on any intracranial hemorrhage

# Symptomatic Intracranial Hemorrhage after Stroke Thrombolysis: The SEDAN Score

ANN NEUROL 2012;71:634-641



## SEDAN Score (0-6 punti)

Glicemia fino a 145	1 p
Glicemia >246	2p
Segni precoci NRD	1p
Iperdensità ACM	1p
Età >75aa	1p
NIHSS >10	1p

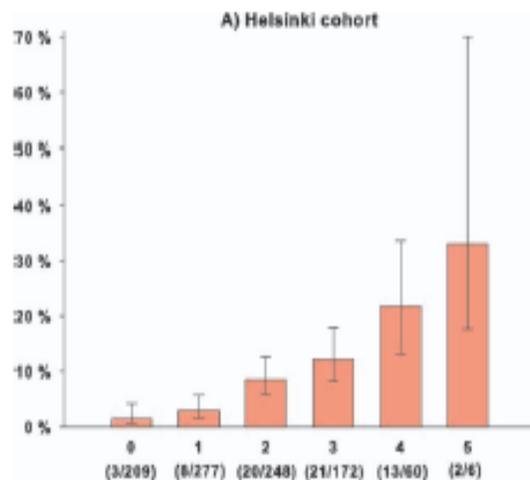
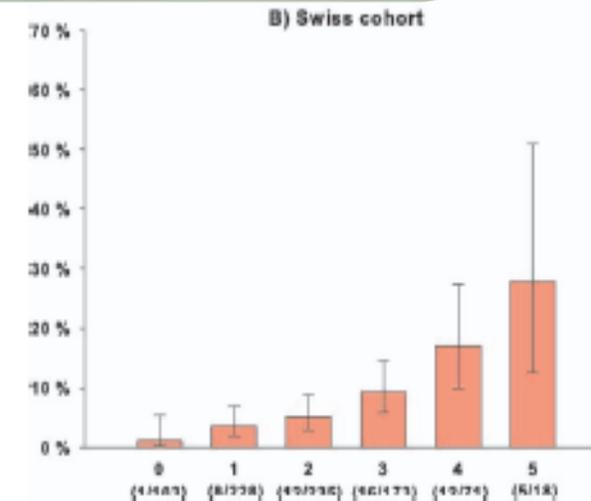


FIGURE: Proportion of symptomatic intracranial hemorrhage (sICH) per increasing points of the SEDAN score in the (A) derivation and (B) validation cohorts. Numbers in parentheses are absolute numbers of sICH cases per total number of patients with each particular SEDAN score. No patient had the worst score of 6. [Color figure can be viewed in the online issue, which is available at [annalsofneurology.org](http://annalsofneurology.org).]



# Caratteristiche della popolazione generale dei pazienti sottoposti a trombolisi per via venosa Vibo Valentia

**637 pazienti**

Parameters		Centre	Country	All centres
Age	Mean	<b>73</b>	70	68
Gender				
Male	Percent	53%	54%	55%
Female	Percent	47%	45%	45%
Rankin before stroke onset				
-1 Not known	Percent	0%	0%	0%
0 No symptoms at all	Percent	66%	81%	76%
1 No significant disabling symptoms	Percent	27%	10%	11%
2 Slight disability	Percent	6%	5%	7%
3 Moderate disability	Percent	1%	3%	4%
4 Moderate severe disability	Percent	1%	1%	1%
5 Severe disability	Percent	0%	0%	1%
Risk factors				
Hypertension	Percent	<b>76%</b>	66%	67%
Diabetes	Percent	<b>21%</b>	17%	20%
Hyperlipidaemia	Percent	18%	28%	29%
Current smoker	Percent	8%	17%	17%
Previous smoker	Percent	8%	14%	12%
Previous clin. diag. ischaemic stroke (earlier than 3 m)	Percent	9%	8%	11%
Previous clin. diag. ischaemic stroke (within 3 m)	Percent	2%	1%	2%
Atrial fibrillation	Percent	17%	13%	17%
Congestive heart failure	Percent	<b>15%</b>	7%	10%

Baseline NIHSS				
Median NIHSS	Median	8.0	11.0	10.0
NIHLEVEL07	Percent	46%	31%	36%
NIHLEVEL814	Percent	29%	32%	32%
NIHLEVEL15PLUS	Percent	25%	37%	33%

Caratteristiche di popolazione **81-90 aa** dei  
 pazienti sottoposti a **trombolisi** per via venosa  
 Vibo Valentia

Parameters		Centre	Country	All centres
Age	Mean	<b>85</b>	84	84
Gender				
Male	Percent	38%	39%	39%
Female	Percent	62%	61%	61%
Rankin before stroke onset				
-1 Not known	Percent	0%	0%	0%
0 No symptoms at all	Percent	40%	63%	57%
1 No significant disabling symptoms	Percent	48%	17%	18%
2 Slight disability	Percent	<b>3%</b>	11%	13%
3 Moderate disability	Percent	3%	6%	9%
4 Moderate severe disability	Percent	1%	2%	3%
5 Severe disability	Percent	0%	0%	1%
Risk factors				
Hypertension	Percent	<b>88%</b>	81%	78%
Diabetes	Percent	<b>26%</b>	18%	20%
Hyperlipidaemia	Percent	14%	28%	29%
Current smoker	Percent	2%	4%	3%
Previous smoker	Percent	3%	11%	11%
Previous clin. diag. ischaemic stroke (earlier than 3 m)	Percent	11%	10%	14%
Previous clin. diag. ischaemic stroke (within 3 m)	Percent	3%	2%	2%
Atrial fibrillation	Percent	<b>26%</b>	18%	27%
Congestive heart failure	Percent	<b>22%</b>	10%	14%

**183 pazienti 28.7%**

**NIHSS basale 81-90 aa**

Baseline NIHSS				
Median NIHSS	Median	11.0	14.0	12.0
NIHLEVEL07	Percent	32%	25%	28%
NIHLEVEL814	Percent	31%	29%	31%
NIHLEVEL15PLUS	Percent	37%	46%	41%

Caratteristiche di popolazione **ultra novantenni**  
 pazienti sottoposti a **trombolisi** per via venosa  
 Vibo Valentia

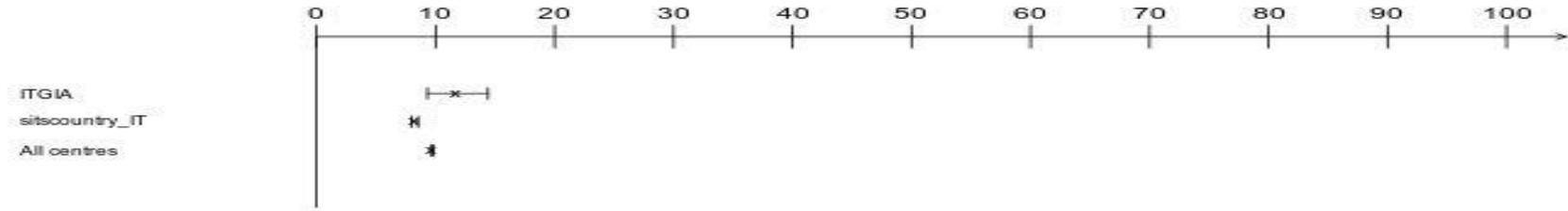
Parameters		Centre	Country	All centres
Age	Mean	93	93	93
Gender				
Male	Percent	26%	24%	27%
Female	Percent	74%	76%	73%
Rankin before stroke onset				
-1 Not known	Percent	0%	0%	0%
0 No symptoms at all	Percent	37%	48%	39%
1 No significant disabling symptoms	Percent	47%	20%	20%
2 Slight disability	Percent	16%	16%	18%
3 Moderate disability	Percent	0%	12%	17%
4 Moderate severe disability	Percent	0%	4%	5%
5 Severe disability	Percent	0%	1%	1%
Risk factors				
Hypertension	Percent	<b>89%</b>	78%	73%
Diabetes	Percent	5%	13%	14%
Hyperlipidaemia	Percent	11%	17%	20%
Current smoker	Percent	0%	1%	1%
Previous smoker	Percent	0%	6%	6%
Previous clin. diag. ischaemic stroke (earlier than 3 m)	Percent	5%	8%	14%
Previous clin. diag. ischaemic stroke (within 3 m)	Percent	0%	1%	2%
Atrial fibrillation	Percent	<b>26%</b>	18%	30%
Congestive heart failure	Percent	<b>16%</b>	14%	15%

**20 pazienti 3.3%**

**NIHSS basale ultranovantenni**

Baseline NIHSS				
Median NIHSS	Median	12.0	16.0	14.0
NIHLEVEL07	Percent	21%	17%	24%
NIHLEVEL814	Percent	42%	26%	27%
NIHLEVEL15PLUS	Percent	37%	57%	49%

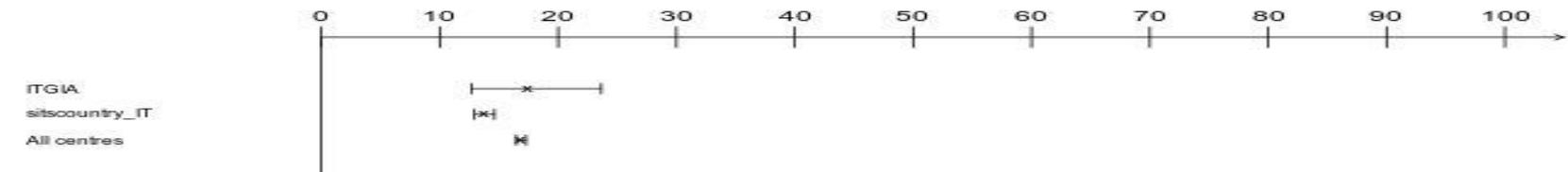
Variable: Dead within 3 months



## Mortalità a tre mesi su **tutta la popolazione dei trattati**

	N	Dead within 3 months	Not dead within 3 months	Missing values	Proportion Dead (pct.)	Lower confidence limit (pct.)	Upper confidence limit (pct.)
ITGIA	611	71	540	0	11.6	9.3	14.4
siscountry_IT	39288	3239	36049	0	8.2	8	8.5
All centres	196937	19142	177795	0	9.7	9.6	9.9

Variable: Dead within 3 months



## Mortalità a tre mesi sulla **popolazione 80-90 aa**

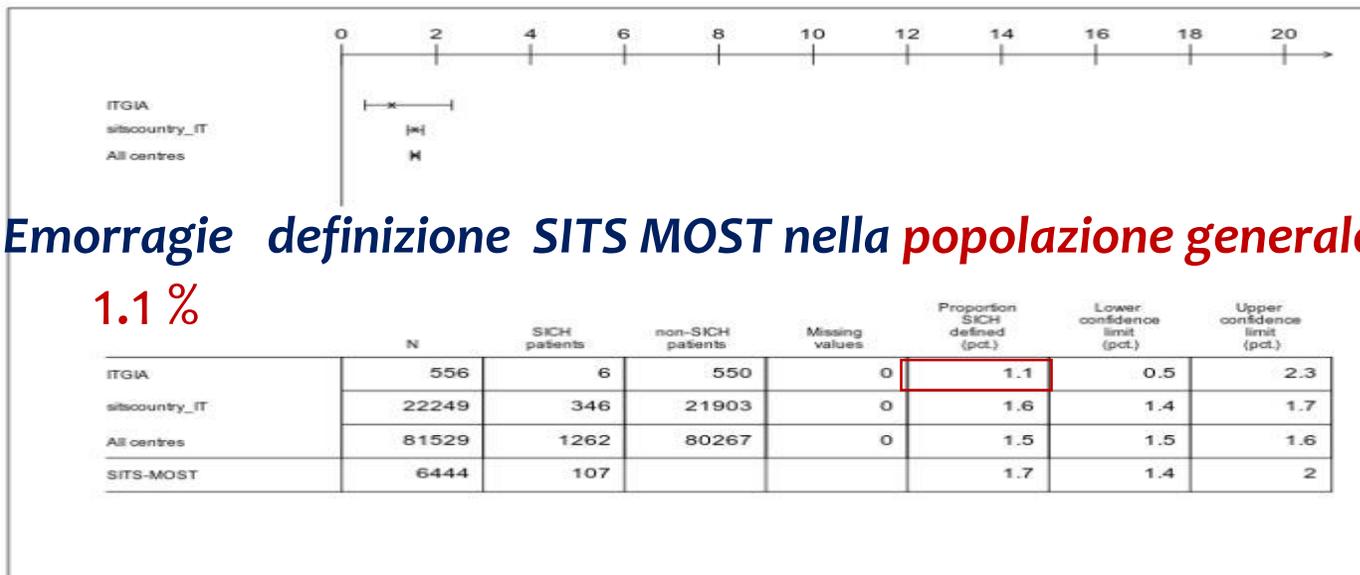
	N	Dead within 3 months	Not dead within 3 months	Missing values	Proportion Dead (pct.)	Lower confidence limit (pct.)	Upper confidence limit (pct.)
ITGIA	183	32	151	0	17.5	12.7	23.6
siscountry_IT	6440	886	5554	0	13.8	12.9	14.6
All centres	31855	5377	26478	0	16.9	16.5	17.3

**30% nei >90 aa**

### SICH SITS-MOST

Symptomatic Intracerebral Haemorrhage (SICH) per SITS-MOST definition (local or remote parenchymal haemorrhage type 2 on the 22-36 h post-treatment imaging scan, combined with a neurologic deterioration of 4 points or more compared to baseline NIHSS or the lowest NIHSS value between baseline and 24 h

SICH SITS-MOST REPORT



Emorragie definizione SITS MOST nella popolazione generale

1.1 %

### SICH SITS-MOST

Symptomatic Intracerebral Haemorrhage (SICH) per SITS-MOST definition (local or remote parenchymal haemorrhage type 2 on the 22-36 h post-treatment imaging scan, combined with a neurologic deterioration of 4 points or more compared to baseline NIHSS or the lowest NIHSS value between baseline and 24 h

SICH SITS-MOST REPORT



Emorragie definizione SITS MOST nella popolazione 81-90 aa

1.8 % e 0 % nei >90 aa

### FUNCTIONAL INDEPENDENCE AT 3 MONTHS

Measured by modified Rankin Scale (mRS) score 0-2

Variable: Independence ( mRankin = 0-2 ) at 3 months

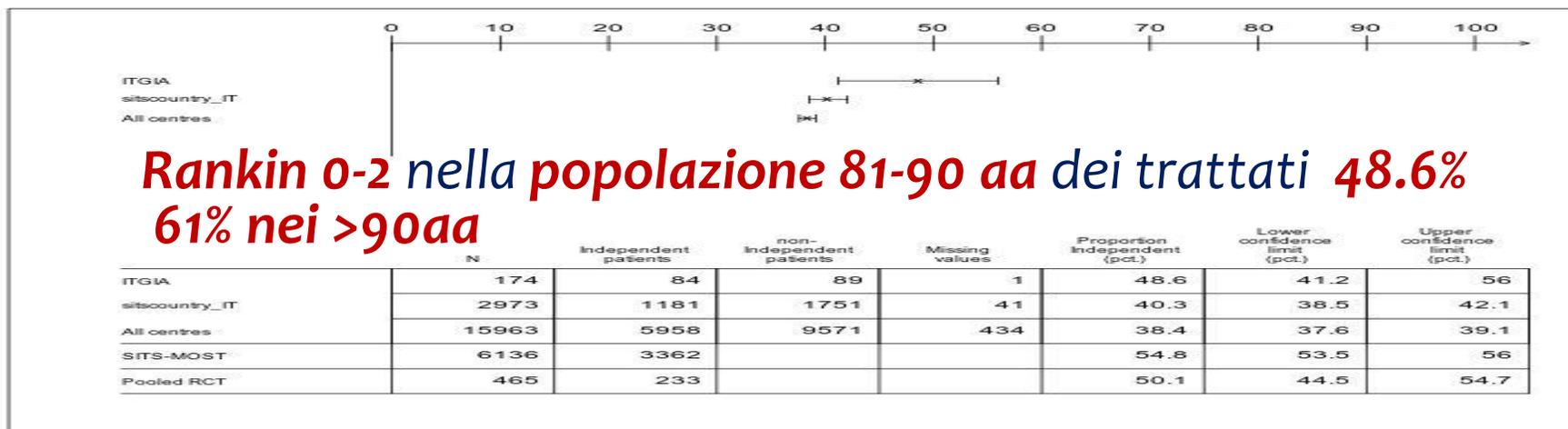


Supplementary search criteria: None

### FUNCTIONAL INDEPENDENCE AT 3 MONTHS

Measured by modified Rankin Scale (mRS) score 0-2

Variable: Independence ( mRankin = 0-2 ) at 3 months



I nostri dati, pur evidenziando un outcome lievemente peggiore negli ultraottantenni ed un più modesto incremento delle emorragie non scoraggiano l'uso del trattamento trombolitico negli anziani se rapportati ai risultati dei pazienti di pari età non trattati con rtPA

## Conclusioni

**NEGLI ULTRAOTTANTENNI: tanti fattori che contribuiscono negativamente alla prognosi degli anziani**

- ✓ **Stroke più severi**
- ✓ **Problemi medici associati ( FA ,Ipertensione , Dislipidemia ,Diabete )**
- ✓ **Maggiore disabilità pre-stroke**
- ✓ **Maggior frequenza di declino cognitivo ( 70% in  $\geq 75$  aa vs 59% in 55-70 aa**
- ✓ **La più alta età di esordio in ♀ (+ 50% vs ♂  $\geq 75$  aa) correla alla peggior prognosi**
- ✓ **Atteggiamento terapeutico meno aggressivo**
- ✓ **Di norma esclusi per timore di una prognosi peggiore**
- ✓ **Paura delle complicanze emorragiche**

**Ma... in  $\geq 80$  e  $\geq 90$  ( effetto sopravvivenza) diminuzione di FR tradizionali**

**e.... magari ....60 aa in cui fumo, acool e FR voluttuari sono prevalenti**

Review Risks and benefits of thrombolysi in the elderly Negar Asdaghi et al. University of Calgary, Canada

## Conclusioni

I dati derivanti da trial e registri sono eterogenei per :

- ✓ OTT ( 0-6 ore , 0-4.5 , 0-3 ore )
  - ✓ Tipologia di farmaco (inizialmente Streptochinasi, Urokinasi , Attivatore tissutale del plasminogeno tPA –actilyse , Desmoteplase etc .)
  - ✓ Posologia actilyse ( 1.1 mg/ Kg - 0.9mg/ Kg –max 90 mg )
  - ✓ Segni precoci TC – ASPECT
  - ✓ Selezione dei pazienti
- ✓ Nel tempo si è standardizzato un trattamento su una serie di certezze acquisite con l'esperienza derivata dai trial ma anche e soprattutto dal mondo reale

Tutte queste condizioni possono ricondursi ad un denominatore comune ?

**Mismatch ? Circoli collaterali ? e/o anche Occlusione grossi vasi fino ad M1 ,M2 ?**

L'età è una variabile indipendente di outcome ? Predittore indipendente per ICH?

Non appare più ragionevole pensare ad una terapia "individualizzata"?

D'altra parte ... ..

