



Azienda Ospedaliera  
Niguarda Ca' Granda di Milano  
Dipartimento di Scienze Neurologiche

**SYNTHESIS Expansion**

# **SYNTHESIS Expansion**

Studio randomizzato di confronto fra trombolisi intra-arteriosa locoregionale (IA) ed endovenosa sistemica (EV) con Alteplasi nell'ictus ischemico acuto

**Sperimentatore principale:**

Alfonso Ciccone

Stroke Unit, Dipartimento di Neuroscienze

Ospedale Niguarda Ca'Granda P.zza Ospedale Maggiore 3

20162 Milano

Tel: ++39 02 64442348 (segreteria)

Fax: ++39 02 64442819

E-mail: [alfonso.ciccone@ospedaleniguarda.it](mailto:alfonso.ciccone@ospedaleniguarda.it)



### INDICE

<b>1. SINOSI</b>	4
<b>2. RAZIONALE</b>	7
<b>3. FASE DI START-UP/FATTIBILITÀ E FASE DI ESPANSIONE</b>	9
<b>4. OBIETTIVI</b>	9
4.1 Obiettivo primario	9
4.2 Obiettivi secondari	9
<b>5. DISEGNO DELLO STUDIO</b>	10
5.1 Schema dello studio - FLOW CHART	11
<b>6. ELEGGIBILITÀ DEI PAZIENTI</b>	12
6.1 Criteri clinici di inclusione	12
6.2 Criteri clinici e di laboratorio di esclusione	12
6.3 Criteri radiologici (TC) di esclusione	13
6.4 Principio di incertezza terapeutica e selezione del paziente	13
6.5 Pazienti eleggibili non randomizzati	13
<b>7. RANDOMIZZAZIONE</b>	13
<b>8. TRATTAMENTI IN STUDIO</b>	14
8.1 Descrizione delle procedure in studio	14
8.1.1 Trombolisi IA	14
8.1.2 Trombolisi EV	16
8.2 Terapie associate	16
8.3 Violazioni del protocollo	17
<b>9. VALUTAZIONE POST RANDOMIZZAZIONE</b>	17
9.1 Valutazione durante il ricovero	17
9.2 Valutazione a lungo termine	17
<b>10. VALUTAZIONE DELLE NEUROIMMAGINI</b>	18
<b>11. METODI STATISTICI</b>	18
11.1. Calcolo della dimensione campionaria	18
11.2 Analisi statistica	18
11.2.1 Analisi primaria	19
11.2.2 Analisi secondaria	19
11.3 Ulteriori considerazioni statistiche	20
11.4 Sicurezza ed analisi ad interim	20
<b>12. ORGANIZZAZIONE DELLO STUDIO</b>	21
12.1 Comitato direttivo ed organizzativo	21
12.2 Centri partecipanti	21
12.3 Ufficio gestione dati	21
12.4 Comitato monitoraggio dati	21
12.5 Comitato Neuroradiologico	21
<b>13. ASPETTI ETICI</b>	21
13.1 Consenso informato	22
<b>14. CONTRIBUTI E CONFLITTO DI INTERESSE</b>	22



## SYNTHESIS Expansion

<b>15. FONTI DEI CONTRIBUTI</b> .....	22
<b>16. REPORT FINALE E PUBBLICAZIONE DEI RISULTATI</b> .....	22
<b>17. BIBLIOGRAFIA</b> .....	23
<b>ALLEGATO B: CRF- POST-RANDOMIZZAZIONE</b> .....	30
<b>Allegato C: Scheda pazienti eleggibili al trattamento trombolitico entro 4 ore e mezza ma non randomizzati</b> .....	35
<b>ALLEGATO D: Dati accessibili dal medico autorizzato ad eseguire il follow-up a 90 giorni</b> .....	36
<b>ALLEGATO E: Glossario per la CRF</b> .....	37
<b>TC encefalo</b> .....	37
<b>Diagnosi eziologica</b> .....	37
<b>Eventi intercorrenti durante il ricovero e cause di decesso</b> .....	37
<b>ALLEGATO F: Gestione nei primi 7 giorni</b> .....	39
<b>Componenti dell'assistenza dopo l'ingresso in Ospedale</b> .....	39
<b>Trattamento dell'ipertensione arteriosa in fase acuta</b> .....	39
<b>Terapia anticoagulante in fase acuta</b> .....	40
<b>Trattamento dell'ipertensione endocranica (edema cerebrale, effetto massa, idrocefalo)</b> .....	40
<b>Trattamento dell'emorragia intracranica conseguente a trombolisi</b> .....	40
<b>ALLEGATO G: Requisiti dei centri partecipanti</b> .....	42
<b>ALLEGATO H: Elenco dei Centri</b> .....	43



## SYNTHESIS Expansion

### 1. SINOSI

<b>Titolo</b>	Studio randomizzato di confronto fra trombolisi intra-arteriosa locoregionale (IA) ed endovenosa sistemica (EV) con Alteplasi nell'ictus ischemico acuto.
<b>Obiettivi dello studio</b>	<b>Primario:</b> valutare se la trombolisi IA, a confronto con la somministrazione di Alteplasi EV, aumenti la sopravvivenza in condizioni di autonomia (punteggio alla scala Rankin modificata di 0 o 1) a 3 mesi <b>Secondari:</b> Valutare nei due gruppi di trattamento: <ul style="list-style-type: none"><li>• il deficit neurologico a 7 giorni dopo trombolisi;</li><li>• la sicurezza della procedura sulla base di eventi riportati nell'arco dei 7 giorni successivi alla trombolisi: emorragia cerebrale sintomatica, ictus fatale e non-fatale, morte da ogni causa, peggioramento neurologico</li></ul>
<b>Disegno dello studio</b>	Trial clinico randomizzato, controllato, multicentrico, condotto in aperto con follow up in cieco. Studio di fase III.
<b>Popolazione in studio</b>	Pazienti con ischemia cerebrale acuta, sintomatica, dimostrata alla TC, per i quali sussistono le seguenti condizioni: <ol style="list-style-type: none"><li>1. possibilità di iniziare a somministrare l'Alteplasi EV entro 4 ore e mezza dall'esordio dell'ictus;</li><li>2. possibilità di effettuare la trombolisi IA entro 6 ore dall'esordio dell'ictus;</li><li>3. incertezza nella scelta dell'approccio più appropriato.</li></ol>
<b>Criteri di inclusione</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Deficit neurologico ad esordio acuto attribuibile ad ictus cerebrale.</li><li>• Ora di esordio dei sintomi chiaramente definita, tale da consentire l'inizio del trattamento EV entro 4 ore e mezza e quello IA entro 6 ore dall'esordio dei sintomi.</li><li>• Età compresa fra i 18 e gli 80 anni.</li><li>• Disponibilità di un neuroradiologo interventista.</li></ul>
<b>Criteri di esclusione</b>	I criteri di esclusione coincidono esattamente con quelli della scheda tecnica dell'Alteplasi ( <i>cfr. protocollo per dettagli</i> ). Ad essi sono stati aggiunti: <ul style="list-style-type: none"><li>• Allergia nota al mezzo di contrasto</li><li>• Donne potenzialmente in gravidanza o in allattamento</li><li>• Prognosi infausta nonostante la terapia (sopravvivenza di pochi mesi)</li><li>• Disabilità precedente l'ictus cerebrale (es. scala Rankin modificata &gt; 1)</li><li>• Improbabile disponibilità per il follow up (es. soggetti senza fissa dimora, turisti stranieri)</li><li>• Rifiuto del consenso</li><li>• Qualunque altra condizione che lo sperimentatore ritenga possa costituire un pericolo in termini di rischio/beneficio per il paziente, o qualora la terapia risulti impraticabile</li></ul>
<b>Criteri radiologici (TC) di esclusione</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Neoplasie intracraniche, eccetto piccoli meningiomi</li><li>• Emorragia cerebrale di qualsiasi entità</li></ul> Ipodensità da ischemia acuta (potendo essere indicativa di un tempo di esordio dei sintomi non corretto).



## SYNTHESIS Expansion

<b>Schemi di trattamento</b>	<p><b>Braccio sperimentale:</b> trombolisi IA con Alteplasi fino a 0.9 mg/Kg (max 90 mg), somministrato tramite microcatetere introdotto preferibilmente per via femorale e/o con <i>device</i> meccanici (frammentazione/retrazione/aspirazione). Il neuroradiologo ha la possibilità di scegliere la procedura che ritiene migliore nelle circostanze in cui si trova e di somministrare una dose di Alteplasi IA inferiore alla massima consentita, in caso di ricanalizzazione del vaso. La procedura IA deve iniziare il più rapidamente possibile e non oltre 6 ore dall'esordio dell'ictus.</p> <p><b>Braccio di controllo:</b> Alteplasi alla dose di 0,9 mg/kg peso corporeo (massimo di 90 mg), somministrata come infusione endovenosa della durata di 60 minuti, con il 10 % della dose complessiva somministrata come bolo endovenoso iniziale</p>
<b>Calcolo della dimensione campionaria</b>	<p>La stima delle dimensioni del campione per l'<i>outcome</i> primario è basata su un test standard su due campioni per differenze nelle proporzioni binomiali (test a due code), con <math>\alpha=5\%</math> e potenza <math>=80\%</math>. Lo studio è volto a verificare o smentire una differenza assoluta di circa il 15% nella percentuale di pazienti con <i>outcome</i> favorevole tra i due gruppi di trattamento. Almeno 172 pazienti per braccio dovrebbero essere arruolati, assumendo che il 40% dei pazienti trattati con Alteplasi EV (stima basata sui pazienti trattati con Alteplasi in altri studi) dovrebbe presentare un <i>outcome</i> favorevole.</p>
<b>Analisi statistiche</b>	<p>Un'analisi "intention to treat" sarà utilizzata per tutta la durata dello studio. Le analisi verranno effettuate dallo statistico in cieco rispetto al trattamento che sarà codificato "A" o "B".</p> <p>Il protocollo prevede due analisi separate: analisi primaria ed analisi secondaria. L'<u>analisi primaria</u> valuterà l'effetto della trombolisi IA rispetto a quello dell'Alteplasi EV sulla sopravvivenza e sull'autonomia a 90 giorni. Si considerano autonomi i pazienti con punteggio alla scala Rankin modificata di 0 o 1 e non autonomi o deceduti gli altri (2, 3, 4, 5 o 6 alla scala Rankin modificata). L'analisi statistica verrà condotta utilizzando come <i>endpoint</i> dello studio il punteggio binario 0 o 1 della scala Rankin sopra specificata. Tale punteggio verrà tabulato in funzione del tipo di trattamento (IA o EV). Il risultato della cross-tabulazione sarà valutato con test esatto di Fisher a due code, in parallelo al calcolo dell'odds ratio di Mantel-Haenszel <math>\psi</math> e del suo intervallo di confidenza <math>\psi_{95\%}</math>.</p> <p>L'<u>analisi secondaria</u> comprende le seguenti sottoanalisi: a) analisi della proporzione di pazienti con punteggio alla scala NIHSS <math>\leq 6</math> in settimana giornata dopo trombolisi nei due gruppi di trattamento, che sarà effettuata con Fisher's exact test; 2) valutazione del numero di emorragie sintomatiche intracraniche, di ictus fatali and non-fatali, di decessi per ogni causa, di casi di peggioramento neurologico, nei due gruppi di trattamento, che verrà confrontata con Fisher's exact test e test binomiale.</p> <p>Verranno infine effettuate analisi di sottogruppo in funzione delle principali variabili prognostiche di base (età, gravità del deficit neurologico, tempo</p>



## SYNTHESIS Expansion

	trascorso tra l'esordio dei sintomi e la randomizzazione, quadro TC, fibrillazione atriale, diabete mellito, ipertensione arteriosa e classificazione eziopatologica dell'ictus) ( <i>vedi protocollo</i> ).
<b>Sicurezza ed analisi ad interim</b>	Durante il periodo del reclutamento sono programmate due analisi ad interim: la prima dopo i primi 100 pazienti randomizzati e la seconda dopo i secondi 100 pazienti (cioè al 200-esimo paziente randomizzato). Il Comitato di sicurezza e monitoraggio sospenderà lo studio qualora venisse constatato uno squilibrio statistico e clinico nel rapporto tra i rischi ed i benefici.
<b>Centri partecipanti</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- STROKE UNIT, DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE – A.O. OSPEDALE NIGUARDA CA' GRANDA, MILANO (Centro coordinatore)</li><li>- STROKE UNIT - IRCCS DI DIRITTO PRIVATO OSPEDALE SAN RAFFAELE, MILANO</li><li>- NEURORADIOLOGIA - AZIENDA OSPEDALIERA SPEDALI CIVILI DI BRESCIA - UNIVERSITÀ DI BRESCIA, BRESCIA</li><li>- DIPARTIMENTO DI NEUROLOGIA - OSPEDALE "VALDUCE", COMO</li><li>- STROKE UNIT - DIPARTIMENTO DI MEDICINA INTERNA OSPEDALE SILVESTRINI - UNIVERSITÀ DI PERUGIA, PERUGIA</li><li>- STROKE UNIT - ISTITUTO CLINICO HUMANITAS, ROZZANO (MI)</li><li>- STROKE UNIT - AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA "SAN MARTINO", GENOVA</li><li>- STROKE UNIT - AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA OSPEDALE DI CATTINARA, TRIESTE</li><li>- DIPARTIMENTO DI NEUROLOGIA - OSPEDALE "A. MANZONI" , LECCO</li><li>- NEURORADIOLOGIA -POLICLINICO DI BARI, BARI</li><li>- RADIODIAGNOSTICA - IRCCS POLICLINICO SAN MATTEO, PAVIA</li><li>- DIPARTIMENTO DI NEUROLOGIA – FONDAZIONE OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO, MILANO</li><li>- STROKE UNIT - ARCISPEDALE S.MARIA NUOVA, REGGIO EMILIA</li><li>- STROKE UNIT - AZIENDA OSPEDALIERA "G.BROTZU", CAGLIARI</li></ul> <p>(<i>se necessario potrebbero essere aggiunti altri centri nel corso dello studio</i>).</p>
<b>Durata dello studio</b>	L'inizio dello studio è previsto per ottobre 2007 e la sua conclusione per il mese di dicembre 2009. Data inizio reclutamento: ottobre 2007. Data fine reclutamento: settembre 2009.



### 2. RAZIONALE

L'ictus cerebrale è un rilevante problema di sanità pubblica in Italia, dove la sua incidenza risulta approssimativamente di 155.000 nuovi casi (e 39.000 ricorrenze) per anno. Esso rappresenta la terza causa di morte dopo le patologie cardiovascolari e neoplastiche ed è responsabile del 10-12% di tutte le morti per anno. La mortalità nella fase acuta (a 30 giorni) per ictus cerebrale è stata valutata pari al 20% di tutti i casi in Italia, mentre nell'arco del primo anno è stimabile pari al 30%. Un anno dopo un ictus cerebrale, un terzo dei soggetti sopravvissuti presenta un elevato grado di disabilità, sufficiente a determinare una totale dipendenza<sup>1</sup>.

Allo stato attuale delle conoscenze la trombolisi EV è l'unico trattamento efficace dell'ictus cerebrale ischemico nelle prime ore dall'esordio dei sintomi. I rischi ed i benefici della trombolisi sono stati riassunti nella revisione sistematica dei *trial* randomizzati e controllati (RCT) redatta dalla Cochrane Collaboration: grazie alla terapia trombolitica con Alteplasi EV, trattamento approvato per l'ictus cerebrale ischemico entro 3 ore dall'esordio dei sintomi in diversi paesi, 103 pazienti in più ogni 1000 trattati sopravvivono all'ictus in condizioni di indipendenza<sup>2</sup>. Una successiva meta-analisi ha mostrato che l'Alteplasi EV è ancora efficace nella finestra terapeutica compresa fra le 3 e le 4 ore e mezza, seppur in misura minore rispetto a quando viene somministrato prima delle 3 ore dall'esordio dei sintomi<sup>3</sup>. Tale dato è stato recentemente confermato dai risultati un RCT ad hoc sui pazienti trattati fra le 3 e le 4 ore e mezza<sup>4</sup>.

D'altro canto per oltre 25 anni alcuni neuroradiologi interventisti hanno trattato questo gruppo di pazienti con successo per via IA. Sono tuttavia ancora necessarie ulteriori evidenze per supportare l'impressione clinica che il trattamento IA, che richiede più tempo ed è più complesso, conduca veramente ad un esito migliore rispetto all'approccio EV<sup>5,6</sup>.

- *Pro e contro della trombolisi IA*

La trombolisi IA potrebbe offrire diversi vantaggi rispetto alla trombolisi EV: la possibilità di titolare il dosaggio dell'agente fibrinolitico, assicurare un'elevata concentrazione di farmaco localmente ed una bassa concentrazione a livello sistemico, favorire la ricanalizzazione mediante trombolisi meccanica ed estendere la finestra terapeutica. Tuttavia, rispetto alla trombolisi EV, la strategia IA richiede tecnologie più avanzate e maggiori risorse umane ed è conseguentemente limitata a centri altamente specializzati.

Inoltre la trombolisi IA non implica soltanto la necessità di un'esperienza neuro-interventistica, ma anche un'organizzazione che assicuri la pronta disponibilità del neuroradiologo interventista, di uno *stroke team* ed un accesso rapido alla sala angiografica.

- *Prove di efficacia*

La revisione Cochrane<sup>2</sup> ha identificato solo due RCT sulla trombolisi IA per l'ictus cerebrale ischemico in fase acuta: PROACT<sup>7</sup> e PROACT II<sup>8</sup>. In entrambi gli studi è stato proposto il confronto tra l'uso della pro-urokinasi ricombinante (r-pro-UK) IA associata all'eparina con la sola eparina EV, in pazienti con occlusione dell'arteria cerebrale media, randomizzati entro 6 ore dall'esordio dei sintomi. La meta-analisi dei due *trial* mostra come il trattamento IA aumenti il rischio di emorragia intracranica sintomatica (incremento del rischio assoluto pari al 7% -un simile rischio è osservato con l'Alteplasi EV-), ma riduca la percentuale dei decessi e



## SYNTHESIS Expansion

dei soggetti dipendenti a lungo termine (riduzione del rischio assoluto pari al 13%). Questo risultato complessivo di efficacia ha tuttavia un ampio limite di confidenza, dovuto all'esiduo campione studiato, compatibile anche con la possibilità che il trattamento IA possa prevenire 1 solo caso di invalidità o decesso ogni 100 pazienti trattati. Dopo l'ultimo aggiornamento della Cochrane review, altri due RCT sono stati pubblicati sulla trombolisi IA. In un primo studio<sup>9</sup> 16 pazienti con ictus cerebrale e documentazione angiografica di occlusione nel circolo posteriore sono stati randomizzati a trattamento con UK entro 24 ore dall'esordio dell'ictus o a non trattamento (controllo). Tutti i pazienti sono stati scoagulati in fase acuta. Quattro degli otto pazienti che hanno ricevuto UK IA e sette degli otto del gruppo di controllo alla valutazione a 6 mesi risultavano deceduti o disabili, inoltre si sono verificati quattro decessi in ciascun gruppo di trattamento. Questo piccolo RCT, interrotto prima del raggiungimento dei 200 pazienti previsti, a causa del lento reclutamento e del ritiro dal commercio dell'UK, non ha potuto fornire risultati definitivi e la minima differenza osservata sull'*outcome* tra i due gruppi rimane attribuibile al caso. Il secondo studio<sup>10</sup>, che ha confrontato l'UK EV con l'UK IA entro 6 ore dall'ictus, è anch'esso terminato prematuramente per il verificarsi di 7 decessi: 4 nel gruppo dei 14 trattati EV e 3 nel gruppo dei 13 trattati con l'approccio IA. Sebbene in questo studio i pazienti trattati con la terapia IA siano migliorati precocemente ed in misura maggiore, non è stata rilevata alcuna differenza negli *outcome* primari e secondari fra i due gruppi.

- *Conclusion*

L'evidenza per il trattamento dell'ictus cerebrale acuto con trombolisi IA rimane scarsa, ed è disponibile un solo RCT di confronto tra i due approcci IA ed EV interrotto precocemente. Inoltre i precedenti RCTs si erano proposti di valutare l'efficacia di uno specifico farmaco fibrinolitico piuttosto che del complessivo approccio IA. Infatti, ad esempio, i pazienti venivano randomizzati dopo l'angiografia, (l'angiografia ed i rischi associati non venivano considerati come parte integrante dell'approccio IA) e la procedura di trombolisi IA era strettamente standardizzata (l'utilizzo di *device* meccanici non era consentito).

- *Novità del SYNTHESIS rispetto a studi precedenti*

Lo studio SYNTHESIS, è un RCT pragmatico, che tiene conto delle considerazioni sopracitate e si propone di confrontare l'approccio IA ed EV nella pratica clinica:

1. i criteri di inclusione ed esclusione si basano su quelli utilizzati per la trombolisi EV con Alteplasi;
2. i pazienti vengono considerati eleggibili per lo studio qualora sussista incertezza sull'appropriatezza dei due approcci;
3. i pazienti vengono randomizzati prima dell'angiografia, considerata come parte integrante dell'approccio IA;
4. i pazienti randomizzati a ricevere Alteplasi EV sono trattati entro 4 ore e mezza dall'esordio dell'ictus;
5. i pazienti randomizzati a ricevere trombolisi IA devono essere trattati il prima possibile, ma possono essere trattati anche dopo le 4 ore e mezza dall'esordio dei sintomi (ma mai oltre le 6 ore), poiché il tempo necessario per l'approccio IA è considerato parte integrante del trattamento stesso;
6. la trombolisi IA può essere sia farmacologica che meccanica riflettendo ciò che i neuroradiologi fanno nella pratica clinica (la scelta della procedura utilizzata dal



## SYNTHESIS Expansion

neuroradiologo interventista dipenderà dal tipo di occlusione, dalle circostanze e dall'esperienza personale);

7. la dimensione del campione è stata stimata tenendo conto che solo una chiara superiorità della trombolisi IA su quella EV ne giustificherebbe l'impiego, trattandosi di una procedura complessa ed implicante maggiori risorse.

- **Possibile impatto della trombolisi IA nella pratica clinica**

Il numero di centri in grado di eseguire trombolisi IA è inadeguato rispetto al carico di pazienti con ictus cerebrale ma è probabilmente sufficiente per collaborare in un trial multicentrico volto a chiarire il ruolo della trombolisi IA come trattamento dell'ictus cerebrale ischemico in fase acuta. Un risultato a favore della trombolisi IA potrebbe giustificare un indirizzo delle risorse in tale direzione ed un più diffuso utilizzo di questo approccio. Se la trombolisi IA si dimostrasse infatti così efficace rispetto alla trombolisi EV, dovrebbe divenire disponibile per la maggior parte dei pazienti e non soltanto per quei pochi ricoverati in centri di riferimento specializzati.

### 3. FASE DI START-UP/FATTIBILITÀ E FASE DI ESPANSIONE

L'attuale fase di espansione dello studio *SYNTHESIS*, detta *SYNTHESIS Expansion*, fa seguito allo studio *SYNTHESIS*, iniziato nel Gennaio 2004 e tuttora in corso, che si concluderà con l'avvio del presente protocollo. Lo studio *SYNTHESIS*, che ha coinvolto il Dipartimento di Neuroscienze dell'Azienda Ospedaliera Niguarda Ca' Granda come centro coordinatore e altri 3 centri lombardi (*Spedali Civili* di Brescia, *Ospedale S. Raffaele* di Milano, *Ospedale Valduce* di Como), ha dimostrato la fattibilità dello studio. La fase di fattibilità è stata monitorata dal Comitato di Monitoraggio e Sicurezza composto dalla Prof. Livia Candelise, Università di Milano, dal Prof. Peter Sanderkock, Università di Edinburgo, e dal Prof. Gregory del Zoppo, Università di Washington in Seattle.

L'attuale fase di espansione dello studio prevede il coinvolgimento di 10-20 centri con esperienza di interventi endovascolari e dotati di Stroke Unit per reclutare 350 pazienti in due anni. Il protocollo *SYNTHESIS Expansion* è stato modificato rispetto al precedente *SYNTHESIS*. La modifica più rilevante consiste nell'aver ampliato le possibilità di intervento endovascolare lasciando ampia discrezionalità di scelta nell'approccio da utilizzare. Sicché lo studio ora non è più un confronto fra Alteplasi EV e Alteplasi IA ma fra Alteplasi EV e intervento endovascolare. In sostanza la domanda fondamentale a cui lo studio vuole rispondere è se sia meglio affidare il paziente al neuroradiologo interventista piuttosto che trattarlo con Alteplasi EV, secondo un approccio pragmatico che rifletta ciò che accade nella realtà e le modifiche nel campo dell'interventistica endovascolare degli ultimi anni. Il neuroradiologo interventista è quindi libero di utilizzare anche *device* meccanici per frantumare, sciogliere o estrarre il trombo.

### 4. OBIETTIVI

#### 4.1 Obiettivo primario

Valutare se la trombolisi IA, a confronto con la somministrazione di Alteplasi EV, aumenti la sopravvivenza in condizioni di autonomia (punteggio alla modified Rankin scale di 0 o 1) a 3 mesi.

#### 4.2 Obiettivi secondari

Valutare nei due gruppi di trattamento:

*Prot. SYNTHESIS Expansion\_07 – Versione 2.0 Dicembre 08*

9 di 44



## **SYNTHESIS Expansion**

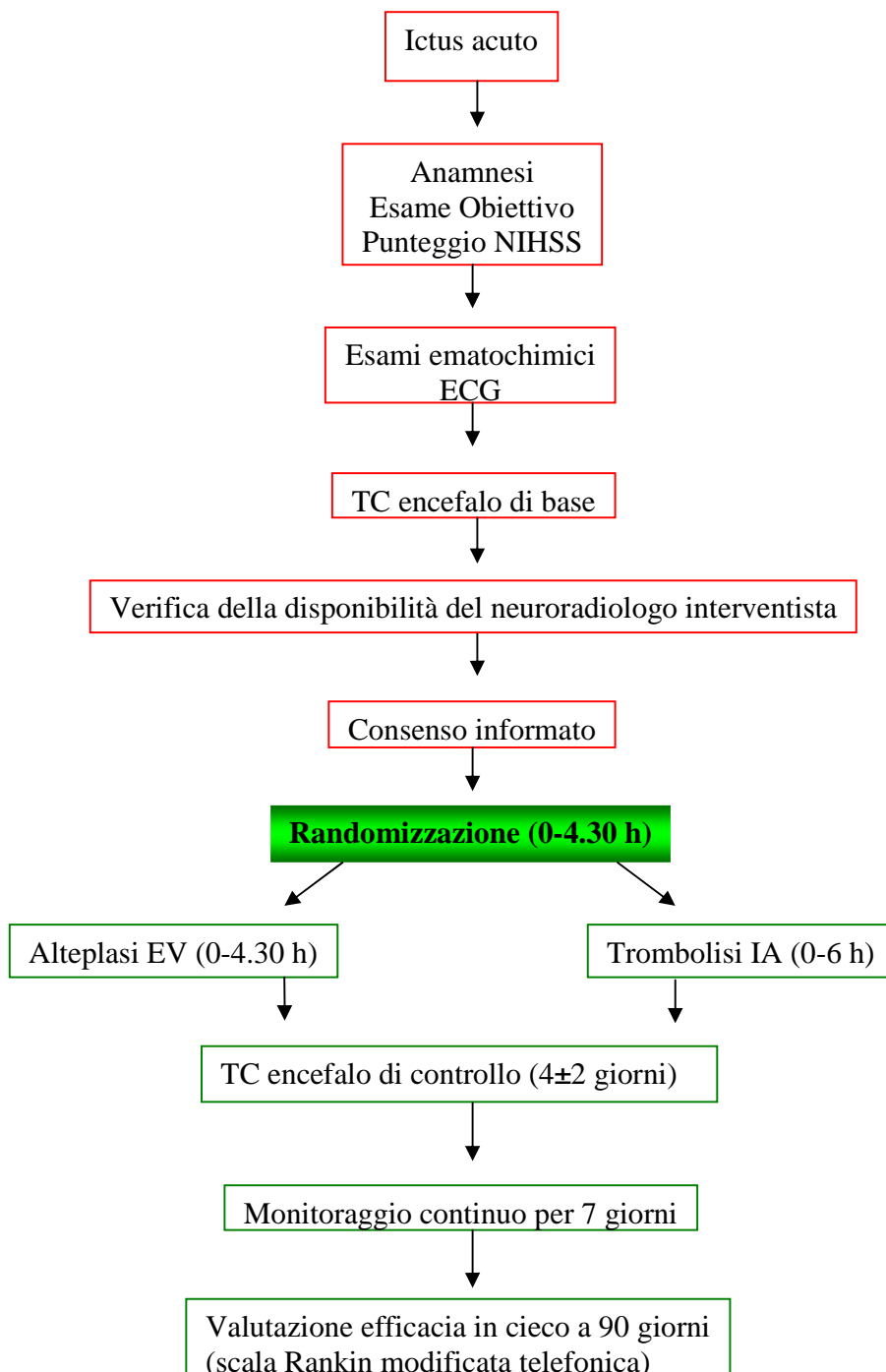
1. il deficit neurologico a 7 giorni dopo trombolisi.
2. la sicurezza della procedura sulla base di eventi riportati nell'arco dei 7 giorni successivi alla trombolisi: emorragia cerebrale sintomatica, ictus fatale e non-fatale, morte da ogni causa, peggioramento neurologico.

### **5. DISEGNO DELLO STUDIO**

*SYNTHESIS Expansion* è un trial clinico randomizzato, controllato, multicentrico, condotto in aperto, con follow up in cieco, che si propone di verificare se la trombolisi IA, a confronto con la trombolisi EV con Alteplasi, entro 4 ore e mezza dall'esordio di un ictus cerebrale ischemico, aumenta il numero di pazienti autonomi a 90 giorni.



### 5.1 Schema dello studio - FLOW CHART





### 6. ELEGGIBILITÀ DEI PAZIENTI

Sono eleggibili i pazienti con ischemia cerebrale acuta, sintomatica, dimostrata alla TC, per i quali sussistono le seguenti condizioni:

1. possibilità di iniziare a somministrare l' Alteplasi EV entro 4 ore e mezza dall'esordio dell'ictus;
2. possibilità di effettuare la trombolisi IA entro 6 ore dall'esordio dell'ictus;
3. incertezza nella scelta dell'approccio più appropriato.

#### 6.1 Criteri clinici di inclusione

- Deficit neurologico ad esordio acuto attribuibile ad ictus cerebrale.
- Ora di esordio dei sintomi chiaramente definita, tale da consentire l'inizio del trattamento EV entro 4 ore e mezza e quello IA entro 6 ore dall'esordio dei sintomi.
- Età compresa fra i 18 e gli 80 anni.
- Disponibilità di un neuroradiologo interventista.

#### 6.2 Criteri clinici e di laboratorio di esclusione

- Ictus cerebrale di grave entità, sulla base di valutazioni cliniche (es. NIHSS>25) e/o di adeguate tecniche di imaging
- Rapido miglioramento di deficit neurologico minore
- Presentazione clinica suggestiva per emorragia subaracnoidea (anche se TC encefalo negativa)
- Crisi comiziali all'esordio
- Coma all'esordio
- Ictus cerebrale nei 3 mesi precedenti
- Qualsiasi storia di ictus cerebrale e diabete mellito concomitante
- Intervento chirurgico maggiore o trauma grave negli ultimi 3 mesi
- Sanguinamento recente o in atto, grave o pericoloso
- Diatesi emorragica nota
- Pazienti in trattamento con anticoagulanti orali e allungamento del PT (INR>1.6)
- Somministrazione di eparina entro le 48 ore precedenti ed un PTT eccedente il normale limite superiore per il laboratorio
- Recente (<10 giorni) massaggio cardiaco esterno, parto, o puntura di un vaso sanguigno non comprimibile (arteria o v.giugulare, v. succlavia)
- Storia di emorragia intracranica nota o sospetta
- Storia di danni al SNC (neoplasia, aneurisma, intervento chirurgico cerebrale)
- Malattia ulcerosa del tratto gastrointestinale documentata negli ultimi 3 mesi, varici esofagee
- Grave epatopatia, insufficienza epatica, cirrosi, ipertensione portale (varici esofagee) ed epatite attiva
- Aneurisma arterioso, malformazioni vascolari
- Neoplasia con aumentato rischio di emorragie
- Endocardite batterica, pericardite
- Pancreatite acuta



## SYNTHESIS Expansion

- Ipertensione arteriosa severa: PAS >185 mmHg o PAD >110 mmHg non controllata o necessitante terapia EV continua
- Glicemia basale <50 mg/dL (2.75 mmol/L) o >400 mg/dL (22 mmol/L)
- Conta piastrinica < 100.000/mm<sup>3</sup>
- Allergia nota al mezzo di contrasto
- Donne potenzialmente in gravidanza o in allattamento
- Prognosi infausta nonostante la terapia (sopravvivenza di pochi mesi)
- Disabilità precedente l'ictus cerebrale (es. scala Rankin modificata > 1)
- Improbabile disponibilità per il follow up (es. soggetti senza fissa dimora, turisti stranieri)
- Rifiuto del consenso
- Qualunque altra condizione che lo sperimentatore ritenga possa costituire un pericolo in termini di rischio/beneficio per il paziente, o qualora la terapia risulti impraticabile

### 6.3 Criteri radiologici (TC) di esclusione

- Neoplasie intracraniche, eccetto piccoli meningiomi
- Emorragia cerebrale di qualsiasi entità
- Ipodensità da ischemia acuta (potendo essere indicativa di un tempo di esordio dei sintomi non corretto).

### 6.4 Principio di incertezza terapeutica e selezione del paziente

Lo sperimentatore per poter randomizzare si deve trovare in una condizione di incertezza sul trattamento migliore da somministrare (IA o EV). Per la decisione terapeutica non si esclude la possibilità di considerare accertamenti non invasivi per visualizzare il vaso occluso (quali angio RM, angioTC o ecodoppler) o l'area cerebrale compromessa (quali studi di diffusione in RMN e/o studi di perfusione con TC/RMN). Tuttavia poiché vi è incertezza nell'utilità della selezione del paziente alla terapia trombolitica con le metodiche sopramenzionate, tali esami non sono stati ritenuti indispensabili per questo studio. Essi possono quindi essere utilizzati a discrezione dello sperimentatore purché il loro utilizzo sia segnalato nella CRF pre-randomizzazione (allegato A).

### 6.5 Pazienti eleggibili non randomizzati

Verrà tenuto un registro per i pazienti non randomizzati, che includa le iniziali del paziente, il sesso, l'età, la data di osservazione e la ragione dell'esclusione (cfr. "Scheda pazienti eleggibili al trattamento trombolitico entro 4 ore e mezza ma non randomizzati" in allegato C). Tali pazienti non verranno seguiti al follow up.

## 7. RANDOMIZZAZIONE

Lo studio prevede una randomizzazione semplice che verrà eseguita *on line* in modo centralizzato previa compilazione, sempre *on line*, dei dati della "CRF prima della randomizzazione" (allegato A). La randomizzazione sarà eseguita dal neurologo o dal medico d'urgenza che visita il paziente in pronto soccorso. Essa sarà effettuata con tecnica hardware e software, utilizzando un computer che monta il sistema operativo GNU/Linux, equipaggiato con connessioni ad una serie di dispositivi radio



## SYNTHESIS Expansion

(www.random.org). Queste sono sintonizzate su differenti frequenze (in banda dove non sono presenti segnali artificiali), in modo da captare il rumore bianco generato nell'atmosfera. Il rumore è campionato con opportuni algoritmi a segnale a 8 bit e 8 khz, che viene filtrato e convertito in sequenza di cifre binarie ad elevata entropia.

I numeri generati sono sottoposti a test secondo le raccomandazioni dell'US National Institute of Standards and Technology (NIST). In particolare, prima di essere assegnato ad un trattamento od all'altro (Alteplase IA o Alteplase IV), la sequenza 0/1 dei bit di randomizzazione verrà testata con il calcolo dell'integrale

$$\operatorname{erfc} \frac{dS_n}{\sqrt{2}} = p = \frac{2}{S\sqrt{2}} \int_0^x e^{-t^2} dt$$

in cui  $S = b_1 + b_2 + \dots + b_n$  è la somma della sequenza dei bit. La sequenza verrà accettata come random solo se risulterà  $p < 0.05$ .

### 8. TRATTAMENTI IN STUDIO

Lo studio prevede il confronto di due trattamenti:

- *Trattamento sperimentale (trombolisi IA)*: Alteplasi fino a 0.9 mg/Kg (max 90 mg), somministrato per via IA, tramite microcatetere introdotto preferibilmente per via femorale e/o trombolisi meccanica (frammentazione/retrazione/aspirazione). Il neuroradiologo ha la possibilità di scegliere la procedura che ritiene migliore nelle circostanze in cui si trova e di somministrare una dose di Alteplasi IA inferiore alla massima consentita, in caso di ricanalizzazione del vaso. La procedura IA deve iniziare il più rapidamente possibile e non oltre 6 ore dall'esordio dell'ictus.
- *Trattamento standard (trombolisi EV)*: la dose raccomandata è di 0,9 mg di Alteplasi/kg peso corporeo (massimo di 90 mg) somministrata come infusione endovenosa della durata di 60 minuti con il 10 % della dose complessiva somministrata come bolo endovenoso iniziale.

#### 8.1 Descrizione delle procedure in studio

##### 8.1.1 Trombolisi IA

- *Premessa*

Si riconosce il fatto che la procedura IA può variare in base alle circostanze, al tipo di occlusione e all'esperienza dell'operatore. Pur tenendo conto di ciò si intende stabilire una certa omogeneità nel trattamento IA fra le varie unità partecipanti sia attraverso le indicazioni che seguono, sia attraverso un continuo confronto fra gli sperimentatori dello studio. Variazioni della procedura sono ammesse purché documentate nell'apposita scheda di raccolta dati.

- *Timing*

La procedura IA deve essere realizzata il prima possibile dopo la randomizzazione e, in ogni caso, il suo inizio deve essere ritenuto prevedibile (tenuto conto anche di possibili impedimenti tipo le difficoltà di cateterismo o la necessità di sedazione anestesiológica) entro 6 ore dall'esordio dei sintomi.



## SYNTHESIS Expansion

- *Assistenza anestesiologicala*

Si consiglia di valutare la disponibilità di assistenza anestesiologicala alla randomizzazione. Il ricorso alla sedazione anestesiologicala per la realizzazione della procedura è discrezionale e da segnalare nella CRF post-randomizzazione (Allegato B).

- *Arteriografia cerebrale*

L'arteriografia precede la fase terapeutica e deve essere mirata all'acquisizione dei dati indispensabili alle scelte terapeutiche endovascolari.

La profilassi anticoagulante, anche se consigliata, viene eseguita a discrezione degli operatori secondo gli standard in vigore presso i singoli centri ed è da segnalare nella CRF post-randomizzazione (Allegato B). Nel caso di utilizzo di profilassi anticoagulante si consiglia inizialmente di somministrare 5000 UI di eparina EV in bolo, seguite da 500UI/h in infusione fino al termine dell'angiografia.

Una volta acquisite le informazioni diagnostiche (la sede dell'occlusione, il circolo cerebrale e i circoli collaterali), l'operatore può considerare diverse strategie terapeutiche che includono sia la trombolisi farmacologica che quella meccanica.

- *Trombolisi farmacologica*

Un microcatetere di infusione (<3.0 F) verrà posizionato in prossimità, all'interno e/o oltre il trombo utilizzando una microguida orientabile. Qualora il posizionamento del microcatetere all'interno del trombo non risultasse eseguibile, l'apice del microcatetere dovrà essere posizionato il più vicino possibile alla superficie prossimale del trombo, per la somministrazione locale di Alteplasi. Un'angiografia superselettiva attraverso il microcatetere sarà eseguita per documentarne il corretto posizionamento. L'infusione di Alteplasi verrà quindi avviata, ad un dosaggio di circa 90 mg/h, mentre il catetere viene progressivamente ritratto dalla superficie prossimale del trombo. Se non si ottiene la ricanalizzazione, potrebbe essere necessaria l'iniezione di potenziali vasi collaterali. La terapia fibrinolitica IA dovrebbe essere effettuata entro 1 ora e la dose complessiva di infusione di Alteplasi non dovrebbe superare 0.9 mg/Kg (max 90mg in caso di peso corporeo  $\geq$  100 Kg). Se si ottiene invece una completa ricanalizzazione, l'infusione di Alteplasi potrà essere interrotta prima del raggiungimento della dose massima.

- *Trombolisi meccanica*

L'opzione di una trombolisi con mezzi meccanici per ottenere una disgregazione/dislocazione/fissurazione meccanica del trombo e/o una retrazione/aspirazione può essere considerata sulla base del tipo, della sede e delle caratteristiche dell'occlusione. Tale scelta può comportare semplicemente l'utilizzo della microguida come mezzo meccanico per favorire la disgregazione del trombo, l'uso di sistemi di cattura del trombo per la sua estrazione, o sistemi più complessi per frantumare ed aspirare il trombo. Poiché la complessità di alcuni di questi *device* è notevole e richiede un *training* specifico, non si forniscono linee guida in merito in questo *trial* e l'utilizzo e la scelta di tali *device* viene lasciato all'esperienza e alla competenza dei singoli operatori.

- *Il caso dell'angiografia negativa*

Nel caso in cui l'esame angiografico non dimostrasse alcuna occlusione congrua con la sintomatologia del paziente la trombolisi IA verrà eseguita comunque se il deficit è ancora presente, nell'ipotesi di occlusione di un piccolo vaso, infondendo l'Alteplasi nel territorio arterioso presumibilmente interessato. Se il paziente non ha più alcun deficit non è indicata la somministrazione di Alteplasi.



## SYNTHESIS Expansion

- *Il caso della stenosi residua*

Nel caso che la risoluzione di un quadro di occlusione dischiuda la presenza di una stenosi residua il suo trattamento, laddove possibile, è ritenuto parte della procedura se la stenosi è reputata come direttamente all'origine di una residua sintomatologia clinica. Laddove, la stenosi, rappresenti fattore di rischio a recidive tromboemboliche, il suo trattamento come prevenzione secondaria in fase acuta è lasciato all'arbitrio dell'operatore.

- *Trombolisi EV e bridging*

Per i pazienti appartenenti al gruppo IA, la trombolisi EV potrebbe essere considerata nei seguenti casi:

- a randomizzazione avvenuta sopraggiunge un impedimento o una stima di ritardo indesiderato alla realizzazione della procedura endovascolare; in questo caso l'operatore potrà valutare se iniettare EV l'intera dose di fibrinolitico o parte di essa (*bridging*);
- il cateterismo selettivo risulta non praticabile con sufficienti margini di sicurezza;
- dalla rivalutazione diagnostica emerge un margine di beneficio irrilevante dall'iniezione selettiva endoarteriosa del fibrinolitico rispetto a quella endovenosa sistemica.

Poiché scopo dello studio è confrontare la trombolisi IA con quella EV, l'utilizzo di trombolisi EV nei pazienti randomizzati a trattamento IA è considerato una violazione di protocollo.

- *Formazione in itinere*

E' specificamente richiesta agli operatori di trombolisi IA e ai clinici la partecipazione a incontri di formazione in itinere. Tali incontri saranno organizzati all'inizio e durante lo studio, e prevederanno la discussione di casi o problematiche controverse incontrate dagli stessi in modo tale da garantire un'esposizione reciprocamente uniforme degli operatori ai contenuti di valore didattico emersi e la standardizzazione dei comportamenti .

### 8.1.2 Trombolisi EV

La terapia trombolitica viene iniziata subito dopo la randomizzazione, entro 4 ore e mezza dall'esordio dei sintomi. L'Alteplasi EV viene somministrato ad un dosaggio di 0.9 mg/Kg (max 90 mg), di cui il 10% somministrato in bolo, seguito dal rimanente 90% in infusione continua in 60 minuti.

Per i pazienti appartenenti a questo gruppo, la trombolisi IA è considerata una violazione di protocollo.

## 8.2 Terapie associate

Tutti i pazienti di entrambi i gruppi di trattamento riceveranno la più appropriata terapia medica.

- Evitare antiaggreganti per 24h dall'esordio dei sintomi.
- Basse dosi di eparina non frazionata (5000 IU sottocute) o, preferibilmente, eparina a basso peso molecolare a dosi profilattiche (4000 UI sottocute) possono essere utilizzate per pazienti ad alto rischio di trombosi venose profonde (e.g. obesità, immobilizzazione).
- Dosi piene di anticoagulanti orali o, preferibilmente, di eparina non frazionata (con PT, INR > 1.5 per anticolagulant orali o aPTT >1.2 volte il valore normale per eparina non frazionata) possono essere impiegate in caso di fonti emboliche ad alto rischio (e.g. protesi valvolare meccanica), previa esclusione di emorragia intracranica.
- L'impiego di qualunque agente antiaggregante o anticoagulante nella prima settimana dovrà essere registrato all'interno della CRF post-randomizzazione (allegato B).
- Tutti i pazienti dovrebbero assumere a lungo termine, come prevenzione secondaria dell'ictus cerebrale, un antiaggregante, o un anticolagulante qualora indicato.



### 8.3 Violazioni del protocollo

L'impiego di procedure non previste, come farmaci favorenti la ricanalizzazione diversi dall'Alteplase (con l'eccezione dell'eparina utilizzata nel corso dell'angiografia) o l'utilizzo di trombolisi EV per pazienti nel gruppo IA e viceversa, verrà considerato come violazione del protocollo ed annotato all'interno del CRF post-randomizzazione.

## 9 VALUTAZIONE POST RANDOMIZZAZIONE

Schema raccolta delle informazioni post randomizzazione:

↓

	Basale	Follow up	
Tempo (giorni)	0 giorni	7 giorni esordio ictus	90 giorni
	<b>Randomizzazione</b> al trattamento	Durante ricovero <i>CRF post</i> <i>randomizzazione</i>	Durante degenza domiciliare <i>Intervista telefonica</i>

### 9.1 Valutazione durante il ricovero

Il medico che segue il paziente durante la fase intraospedaliera dopo la randomizzazione dovrà compilare on line la "CRF post randomizzazione" (allegato B) a 7 giorni dall'esordio dell'ictus o alla dimissione o al trasferimento in altro ospedale o al decesso, a seconda di ciò che si verifica prima. La compilazione di questa parte della CRF prevede anche che il medico compili la scheda "Dati accessibili solo al medico autorizzato ad eseguire il follow-up a 90 giorni in cieco" in allegato D, fornendo il nome ed il cognome del paziente, l'indirizzo completo di numeri telefonici, dati del medico di medicina generale e di familiari o persone vicine al paziente. L'accesso a tali dati nel corso di tutto lo studio sarà consentito soltanto alla dr.ssa Anna Teresa Cantisani, Neurologo presso l'Ospedale Silvestrini di Perugia, che deve effettuare il follow-up a 90 giorni in cieco rispetto al trattamento.

### 9.2 Valutazione a lungo termine

Le condizioni cliniche del paziente devono essere valutate, mediante intervista telefonica, 90 giorni dopo la randomizzazione, da parte di un esaminatore esperto, in cieco rispetto al braccio terapeutico cui il paziente appartiene (dr.ssa Anna Teresa Cantisani, Neurologo presso l'Ospedale Silvestrini di Perugia). L'esaminatore utilizzerà una lista di attività quotidiane come guida del colloquio con il paziente<sup>11,12</sup>. Nel caso in cui il paziente non fosse in grado di rispondere, un parente potrà essere intervistato al suo posto.

La cecità dell'esaminatore sarà controllata per ogni paziente valutato a 90 giorni.

I seguenti aspetti saranno esaminati con la *scala Rankin modificata* suddivisa in 6 categorie:

#### 0. Asintomatico

1. *Disabilità non significativa nonostante i sintomi* : il paziente è in grado di svolgere tutti i compiti e le abituali attività quotidiane
2. *Disabilità lieve*: il paziente è incapace di svolgere tutte le precedenti attività, ma è in grado di sbrigare le proprie faccende senza aiuto



## SYNTHESIS Expansion

3. *Disabilità moderata*: il paziente ha necessità di assistenza, tuttavia è in grado di camminare senza aiuto

4. *Disabilità moderata-grave*: il paziente è incapace di camminare da solo e di provvedere alle proprie necessità senza aiuto

5. *Disabilità grave*: paziente è allettato e incontinente e necessita costantemente di cure e di attenzione

6. *Decesso*

La concordanza inter-osservatore per differenze di 2 punti alla scala Rankin modificata è di 0.91<sup>12</sup> e il suo utilizzo appare affidabile anche per via telefonica<sup>11</sup>.

Verranno inoltre valutate la comparsa di nuovi eventi vascolari (ricorrenza di ictus cerebrale, infarto miocardio - la diagnosi sarà definita con le informazioni disponibili-) e le cause dell'eventuale decesso.

### 10. VALUTAZIONE DELLE NEUROIMMAGINI

Tutti i soggetti inclusi nello studio, prima della randomizzazione, devono essere sottoposti ad un'indagine TC cerebrale. Una TC encefalo di controllo è prevista in 4 giornate ( $\pm 2$ ). I soggetti randomizzati a trattamento IA effettuano il trattamento sotto controllo angiografico. Inoltre è prevista la possibilità di effettuare accertamenti non invasivi per visualizzare il vaso occluso (angioTC/angioRM) o l'area cerebrale compromessa (studi diffusione in RMN e/o studi di perfusione con TC/RMN) nella fase di decisione terapeutica.

Per ogni singolo paziente randomizzato nello studio, le immagini delle indagini neuroradiologiche TC/RM e delle procedure angiografiche nei soggetti randomizzati nel braccio di trattamento IA, verranno inviate per posta su formato CD al Centro Coordinatore dello studio Synthesis Expansion, dove verranno rese anonime per l'archiviazione ed la lettura centralizzata da parte del Comitato Neuroradiologico.

### 11. METODI STATISTICI

#### 11.1. Calcolo della dimensione campionaria

La stima delle dimensioni del campione per l'*outcome* primario è basata su un test standard su due campioni per differenze nelle proporzioni binomiali (test a due code), con  $\alpha=5\%$  e potenza  $=80\%$ . Lo studio è volto a verificare o smentire una differenza assoluta di circa il 15% nella percentuale di pazienti con *outcome* favorevole tra i due gruppi di trattamento. Almeno 172 pazienti per braccio dovrebbero essere arruolati, assumendo che il 40% dei pazienti trattati con Alteplasi EV (stima basata sui pazienti trattati con Alteplasi negli altri *trial*<sup>2</sup>) dovrebbe presentare un *outcome* favorevole.

#### 11.2 Analisi statistica

Un'analisi "intention to treat" sarà utilizzata per tutta la durata dello studio. Le analisi verranno effettuate dallo statistico in cieco rispetto al trattamento che sarà codificato "A" o "B".

L'analisi dei dati relativi ai 50 pazienti trattati nella fase di fattibilità sarà mantenuta separata e verrà effettuata una *pooled analysis* fra questi pazienti e quelli reclutati nella fase di espansione dello studio.

Il protocollo prevede due analisi separate: analisi primaria ed analisi secondaria.



### 11.2.1 Analisi primaria

L'analisi primaria valuterà l'effetto della trombolisi IA rispetto a quello dell'Alteplasi EV sulla sopravvivenza e sull'autonomia a 90 giorni. Si considerano autonomi i pazienti con con punteggio alla scala Rankin modificata di 0 o 1 e non autonomi o deceduti gli altri (2, 3, 4, 5 o 6 alla scala Rankin modificata). L'analisi statistica verrà condotta utilizzando come *endpoint* dello studio il punteggio binario 0 o 1 della scala Rankin sopra specificata. Tale punteggio verrà tabulato in funzione del tipo di trattamento (IA o EV). Il risultato della cross-tabulazione sarà valutato con test esatto di Fisher a due code, in parallelo al calcolo dell'odds ratio di Mantel-Haenszel  $\psi$  e del suo intervallo di confidenza  $\psi_{95\%}$ .

### 11.2.2 Analisi secondaria

L'analisi secondaria comprende le seguenti sottoanalisi: a) analisi della proporzione di pazienti con punteggio alla scala NIHSS  $\leq 6$  in settima giornata dopo trombolisi nei due gruppi di trattamento, che sarà effettuata con Fisher's exact test; 2) valutazione del numero di emorragie sintomatiche intracraniche, di ictus fatali and non-fatali, di decessi per ogni causa, di casi di peggioramento neurologico, nei due gruppi di trattamento, che verrà confrontata con Fisher's exact test e test binomiale.

Verranno infine effettuate analisi di sottogruppo in funzione delle principali variabili prognostiche di base (età, gravità del deficit neurologico, tempo trascorso tra l'esordio dei sintomi e la randomizzazione, quadro TC, fibrillazione atriale, diabete, ipertensione arteriosa e classificazione eziopatologica dell'ictus).

Tutte le variabili di interesse verranno sottoposte ad analisi grafica esplorativa per osservare possibili pattern latenti. Verrà quindi effettuata l'analisi descrittiva di ciascuna variabile, utilizzando media e deviazione standard o mediana e range, sulla base della specifica distribuzione, che verrà valutata per mezzo dei test di Shapiro-Wilk e di Kolmogorov-Smirnov, utilizzati simultaneamente. Una variabile verrà considerata di tipo gaussiano solo se risulterà  $p > 0.05$  con ambedue i test.

Si calcolerà successivamente la matrice di correlazione per valutare possibili relazioni insistenti tra le variabili indipendenti, per giudicare l'opportunità della presenza simultanea in un medesimo modello lineare generalizzato (GLM) multivariato. Se verrà trovata una correlazione significativa tra variabili (valutata con il coefficiente  $r$  seguito da test esatto di Fisher), si utilizzerà quella biologicamente più rilevante, oppure, in caso di ulteriore dubbio od in assenza di chiara gerarchia biologica, quella che compare per prima in sequenza temporale rispetto all'evento.

La risposta positiva (con codice 0/1, come descritto precedentemente) verrà quindi utilizzata come variabile dipendente categorica in un set di GLM (sia univariati, sia multivariati) aventi forma matriciale  $\mathbf{y} = \mathbf{X}\boldsymbol{\beta} + \boldsymbol{\varepsilon}$ , dove  $\mathbf{y}$  è il vettore degli *endpoint* osservati,  $\mathbf{X}$  la matrice disegno,  $\boldsymbol{\beta}$  il vettore dei coefficienti incogniti, e  $\boldsymbol{\varepsilon}$  il vettore degli errori. Dato che l'*endpoint* è binario, il modello logistico appare il più adatto allo scopo.

Il vettore degli *endpoint*  $\mathbf{y}$  verrà calcolato, utilizzando il modello di Pregibon, per mezzo della matrice di proiezione generalizzata  $\mathbf{H}_w = \mathbf{W}^{1/2} \mathbf{X} (\mathbf{X}^T \mathbf{W} \mathbf{X})^{-1} \mathbf{X}^T \mathbf{W}^{1/2}$ , così da avere  $\mathbf{y} = \mathbf{H}_w \mathbf{y}$ , ed in cui  $\mathbf{W}$  rappresenta la matrice diagonale correttiva, da utilizzare non essendo possibile dimostrare l'omogeneità delle varianze, mentre l'esponente T apposto ad una matrice indica che se ne utilizzerà la forma hermitiana corrispondente. Ovviamente, verrà verificato che  $\mathbf{X}^T \mathbf{W} \mathbf{X}$  e  $\mathbf{X}^T \mathbf{X}$  siano invertibili.



## SYNTHESIS Expansion

I modelli verranno fittati con analisi univariata, che selezionerà tutti i possibili *confounders* ed i regressori per i quali risulterà  $p < 0.20$  al test di Wald. Nel tentativo di semplificare il modello, per tutte le variabili continue, il GLM verrà seguito da un'analisi ROC (*Receiver Operating Characteristics*), per la ricerca di possibili valori di *cutoff* della variabile medesima, per i quali verranno determinati sensibilità, specificità, valore predittivo positivo (PPV) e valore predittivo negativo (NPV) rispetto all'*endpoint*; oltre ad i valori assoluti, saranno calcolati anche i rispettivi intervalli di confidenza al 95%.

Dopo la selezione delle variabili più significative, verranno fittati i modelli multivariati; i migliori di questi verranno scelti sulla base della plausibilità biologica e per mezzo delle seguenti caratteristiche:

- likelihood ratio test (LR test) per il modello, così che soltanto i modelli significativi saranno presi in considerazione
- LR test per il *nesting* dei modelli
- valore dello pseudo- $R^2$  di McFadden, che sarà utilizzato per stimare la varianza spiegata dal modello
- test di Wald per ogni singolo regressore

A parità di plausibilità tra due o più modelli, verrà considerato migliore il modello più economico.

Saranno eventualmente utilizzate le metodiche stepwise forward e backward per la selezione dei modelli multivariati.

Ogni modello sarà sottoposto ad opportune diagnostiche post-hoc tramite *sensitivity analysis* e *goodness-of-fit* test secondo Hosmer e Lemeshow. Inoltre, verranno graficati i plot delle curve sperimentali e del modello, si calcoleranno i valori di VIF (variance inflating factor) per le variabili indipendenti, e verranno cercati i possibili *outlier* tra gli elementi diagonali della matrice hat generalizzata  $\mathbf{H}_w$  di Pregibon. Questi ultimi verranno eventualmente enucleati dall'analisi.

### 11.3 Ulteriori considerazioni statistiche

Ove non diversamente specificato (vedi paragrafo successivo), la significatività statistica verrà assunta tutte le volte in cui risulterà  $p < 0.05$ , indipendentemente dal test utilizzato. In caso si dovesse ricorrere a test multipli per singolo *endpoint*, la soglia della significatività verrà ridotta utilizzando il criterio standard di Bonferroni.

Tutti i calcoli statistici saranno effettuati utilizzando il software StataSE 10 (The Stata Corporation, College Station, TX), od una sua nuova release, se resa disponibile durante lo svolgimento delle operazioni connesse al protocollo.

### 11.4 Sicurezza ed analisi ad interim

Durante il periodo del reclutamento sono programmate due analisi ad interim: la prima dopo i primi 100 pazienti randomizzati e la seconda dopo i secondi 100 pazienti (cioè al 200-esimo paziente randomizzato).

Si assume che l'errore di primo tipo nella prima interim analysis sia  $\alpha_{i1} = 0.0001$  e nella seconda interim analysis sia  $\alpha_{i2} = 0.001$ , in modo che il loro errore cumulativo sia pari a  $\alpha_i = 0.0011$ : in tal modo, l'errore finale di primo tipo diventa  $\alpha_f = 0.049946$  (con target  $\alpha_f < 0.05$ ), e quindi la significatività statistica del test finale si assume solo a partire da  $p < 0.0489$ .

Il Comitato di sicurezza e monitoraggio sospenderà lo studio qualora venisse constatato uno squilibrio statistico e clinico nel rapporto tra i rischi ed i benefici.



### 12. ORGANIZZAZIONE DELLO STUDIO

La Commissione Scientifica dello studio comprende i seguenti gruppi:

#### 12.1 Comitato direttivo ed organizzativo

Questo comitato è responsabile del disegno del protocollo e rivaluta periodicamente la progressione dello studio e il livello operativo. Esso si occupa infatti di tutti i rilevanti aspetti riguardanti la progressione e lo stato dello studio ed è responsabile della coordinazione del lavoro clinico così come della raccolta ed elaborazione di tutti i dati ricevuti dai centri partecipanti.

#### 12.2 Centri partecipanti

Essi sono responsabili del reclutamento, della terapia somministrata e della raccolta dei dati. I centri partecipanti devono essere dotati di una stroke unit ed un servizio di neuroradiologia interventistica (cfr. allegato G sui requisiti dei centri partecipanti).

#### 12.3 Ufficio gestione dati

Esso ha la completa responsabilità del disegno dello studio, del controllo della qualità e delle analisi statistiche.

L'impiego corretto dei criteri di inclusione, delle procedure terapeutiche ed il monitoraggio durante il ricovero verranno controllati da un Monitor Clinico mediante verifica dei dati forniti nelle CRF elettroniche dai singoli centri. In caso di dati contraddittori, non chiari o non corretti, è previsto un contatto telefonico e/o visita diretta del centro interessato, a seconda della gravità del vizio. In ogni caso, almeno tre visite dirette del Monitor sono previste per ciascun centro durante lo studio.

#### 12.4 Comitato monitoraggio dati

Questo comitato è composto da membri permanenti neurologi esperti ed epidemiologi (Prof. Livia Candelise, Università di Milano, Prof. Peter Sanderkock, Università di Edinburgo, Prof. Gregory del Zoppo, Università di Washington in Seattle), non implicati nello svolgimento del *trial*. I membri di tale gruppo approvano il protocollo finale, periodicamente rivalutano i dati di sicurezza sugli eventi intercorrenti durante l'ospedalizzazione e svolgono le due analisi ad interim previste. Essi possono rivolgere rilevanti raccomandazioni per la condotta dello studio al Comitato direttivo ed organizzativo.

#### 12.5 Comitato Neuroradiologico

Il Comitato Neuroradiologico è composto da esperti neuroradiologi nel campo delle malattie cerebrovascolari e dell'interventistica neurovascolare. Tale comitato contribuisce alla formazione e all'omogeneizzazione degli interventisti coinvolti nello studio e rivaluta tutte le neuroimmagini dei pazienti randomizzati.

### 13. ASPETTI ETICI

Il trial verrà avviato in accordo alle Linee Guida ICH Harmonised Tripartite for Good Clinical Practice ed alla Dichiarazione di Helsinki e suoi successivi emendamenti di Tokio 1975, Venezia 1983, Hong Kong 1989. Il protocollo è inoltre in conformità con tutte le normative nazionali e comunitarie applicabili agli studi clinici ed ai principi etici e deontologici che ispirano l'attività medica.



## **SYNTHESIS Expansion**

L'approvazione del Comitato Etico Locale (o un equivalente) è necessaria per ogni centro partecipante prima che il reclutamento possa cominciare.

### **13.1 Consenso informato**

Ad ogni paziente verrà fornito un opuscolo informativo a supporto del consenso informato. In generale, si richiederà la firma di un consenso informato. Qualora il paziente non fosse in grado di fornire un consenso scritto il centro coordinatore dovrebbe richiedere indicazioni al proprio comitato etico. E' considerato eticamente accettabile registrare un consenso verbale in presenza di un testimone, se il paziente in grado di esprimere un consenso ma non è in grado di scrivere, ad esempio a causa di ipostenia della mano, di aprassia o atassia<sup>13,14</sup>. Se il paziente risulta cognitivamente non in grado di fornire un consenso, per alterazioni delle funzioni superiori legate all'ictus cerebrale (es. afasia, inattenzione, sonnolenza), questo verrà ottenuto dal parente più prossimo disponibile<sup>13,14</sup>. Qualora non vi fossero parenti disponibili, l'esonero dal consenso informato potrà essere ottenuto seguendo le Linee Guida della US Food and Drug Administration e del Department of Health and Human Services che consente di ovviare al consenso informato in determinante situazioni di emergenza<sup>15</sup>.

### **14. CONTRIBUTI E CONFLITTO DI INTERESSE**

Alfonso Ciccone ha concepito e scritto questo protocollo. Hanno collaborato per i paragrafi sull'analisi statistica e sulla randomizzazione il Dr Michele Nichelatti, specialista in statistica medica, Dipartimento di Oncologia ed Ematologia, A.O. Niguarda Ca' Granda, e per il paragrafo sulla descrizione della trombolisi intra-arteriosa il dr Luca Valvassori, Neuroradiologo Interventista presso lo stesso Ospedale e il dr. Francesco Scomazzoni Neuroradiologo Interventista presso l'Ospedale S. Raffaele di Milano.

Nessun contributo ha avuto un ruolo nella preparazione di questo protocollo.

### **15. FONTI DEI CONTRIBUTI**

Questo trial è stato concepito indipendentemente da ogni organizzazione commerciale e sarà coordinato, gestito e analizzato in forma indipendente. L'espansione dello studio (SYNTHESIS Expansion) è stata resa possibile da parte di un finanziamento dell'Agenzia Italiana del Farmaco.

### **16. REPORT FINALE E PUBBLICAZIONE DEI RISULTATI**

In accordo alle ICH-GCP, il Coordinatore Scientifico si impegna, in collaborazione con sperimentatori, a produrre un Clinical Study Report, pubblicare tutti i dati derivanti dallo studio clinico come descritto nel Protocollo e a garantire che i dati siano riportati responsabilmente e coerentemente.

Resta inteso che i risultati dello studio potranno essere divulgati dai singoli Sperimentatori, previo accordo tra i Centri partecipanti.



### 17. BIBLIOGRAFIA

- (1) Gandolfo C, Carolei A, Ciccone A et al. Epidemiologia. In: SPREAD Group, ed. *SPREAD. Stroke Prevention And Educational Awareness Diffusion. Ictus cerebrale: linee guida italiane di prevenzione e trattamento*. IV Edizione ed. Milano, Italy: Pubblicazioni Catel - Hyperphar Group SpA; 2005:41-8.
- (2) Wardlaw JM, Zoppo G, Yamaguchi T, Berge E. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(3):CD000213.
- (3) Hacke W, Donnan G, Fieschi C et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet*. 2004;363:768-774.
- (4) Hacke W, Kaste M, Bluhmki E et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008;359:1317-1329.
- (5) Ciccone A, Valvassori L, Gasparotti R, Scomazzoni F, Ballabio E, Sterzi R. Debunking 7 myths that hamper the realization of randomized controlled trials on intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke*. 2007;38:2191-2195.
- (6) Ciccone A, Scomazzoni F. Intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke*. 2006;37:1962.
- (7) 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.
- (8) 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;282:2003-2011.
- (9) Macleod MR, Davis SM, Mitchell PJ et al. Results of a multicentre, randomised controlled trial of intra-arterial urokinase in the treatment of acute posterior circulation ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2005;20:12-17.
- (10) Ducrocq X, Bracard S, Taillandier L et al. Comparison of intravenous and intra-arterial urokinase thrombolysis for acute ischaemic stroke. *J Neuroradiol*. 2005;32:26-32.
- (11) Candelise L, Pinardi G, Aritzu E, Musicco M. Telephone interview for stroke outcome assessment. *Cerebrovasc Dis*. 1994;4:341-343.



## **SYNTHESIS Expansion**

- (12) van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. 1988;19:604-607.
- (13) Ciccone A, Bonito V. Thrombolysis for acute ischemic stroke: the problem of consent. *Neurol Sci*. 2001;22:339-351.
- (14) Ciccone A. Consent to thrombolysis in acute ischaemic stroke: from trial to practice. *Lancet Neurol*. 2003;2:375-378.
- (15) Wichman A, Sandler AL. Research involving critically ill subjects in emergency circumstances: new regulations, new challenges. *Neurology*. 1997;48:1151-1155.



### ALLEGATO A: CRF prima della randomizzazione

(valutazione in Pronto Soccorso)

Ospedale \_\_\_\_\_

Provincia \_\_\_\_\_

ID SOGGETTO		

#### Dati anagrafici del paziente:

Cognome e Nome (iniziali) \_\_\_\_\_

ID \_\_\_\_\_

Data di nascita (gg/mm/aaaa) \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Sesso (M/F) \_\_\_\_\_

Paziente eleggibile randomizzabile

**Si No**

Se sì, procedere alla compilazione della CRF

Se no, compilare la scheda pazienti eleggibili alla trombolisi entro 4 ore e mezza ma non randomizzati (link)

#### Timing:

Data di esordio dei sintomi dell'ictus cerebrale \_\_\_/\_\_\_

Ora di esordio dei sintomi dell'ictus cerebrale \_\_\_/\_\_\_

Data di arrivo nel primo Ospedale \_\_\_/\_\_\_

Ora di arrivo nel primo Ospedale \_\_\_/\_\_\_

Data di arrivo nell'Ospedale trattante (se diverso dal precedente) \_\_\_/\_\_\_

Ora di arrivo nell'Ospedale trattante (se diverso dal precedente) \_\_\_/\_\_\_

Data di esecuzione TC encefalo \_\_\_/\_\_\_

Ora di esecuzione TC encefalo \_\_\_/\_\_\_

#### Dati clinici:

Peso corporeo stimato (Kg) \_\_\_\_\_

PAS all'ingresso (mmHg) \_\_\_\_\_

PAD all'ingresso (mmHg) \_\_\_\_\_

Fibrillazione atriale all'ingresso (ECG)

**Si No**





## SYNTHESIS Expansion

1=Perdita lieve/moderata  
2=Perdita grave

### Disartria

0=Assente  
1=Lieve/moderata  
2=Grave  
NT=Paziente incubato o muto

1=Afasia lieve/moderata  
2=Afasia grave  
3=Paziente muto

### Emidisattenzione

0=Assente  
1=Parziale  
2=Completa

### Linguaggio

0=Normale

Score TOTALE = \_\_\_\_\_ Data (gg/mm/aaaa) \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Ora/minuti (24ore) \_\_\_/\_\_\_

### Criteria di inclusione (devono essere tutti sì)

- |   |    |    |                          |
|---|----|----|--------------------------|
| A) Deficit neurologico ad esordio acuto attribuibile ad ictus cerebrale | Sì | No | <input type="checkbox"/> |
| B) Età compresa fra i 18 e gli 80 anni                                  | Sì | No | <input type="checkbox"/> |
| C) E' possibile iniziare il trattamento EV entro 4 ore e mezza          | Sì | No | <input type="checkbox"/> |
| D) E' possibile iniziare il trattamento IA entro 6ore                   | Sì | No | <input type="checkbox"/> |
| E) Il paziente può essere randomizzato entro 4 ore e mezza              | Sì | No | <input type="checkbox"/> |
| F) E' disponibile un neuroradiologo interventista                       | Sì | No | <input type="checkbox"/> |

### Criteria di esclusione (devono essere tutti no)

- |  |    |    |                          |
|--|----|----|--------------------------|
| • Ictus cerebrale di grave entità, sulla base di valutazioni cliniche (es. NIHSS>25)<br>e/o di adeguate tecniche di imaging                        | Sì | No | <input type="checkbox"/> |
| • Rapido miglioramento di deficit neurologico minore   | Sì | No | <input type="checkbox"/> |
| • Presentazione clinica suggestiva per emorragia subaracnoidea<br>(anche se TC encefalo negativa)  | Sì | No | <input type="checkbox"/> |
| • Crisi comiziali all'esordio  | Sì | No | <input type="checkbox"/> |
| • Coma all'esordio   | Sì | No | <input type="checkbox"/> |
| • Ictus cerebrale nei 3 mesi precedenti  | Sì | No | <input type="checkbox"/> |
| • Qualsiasi storia di ictus cerebrale e diabete mellito concomitante   | Sì | No | <input type="checkbox"/> |
| • Intervento chirurgico maggiore o trauma grave negli ultimi 3 mesi  | Sì | No | <input type="checkbox"/> |
| • Sanguinamento recente o in atto, grave o pericoloso  | Sì | No | <input type="checkbox"/> |
| • Diatesi emorragica nota  | Sì | No | <input type="checkbox"/> |
| • Pazienti in trattamento con anticoagulanti orali e INR > 1.6   | Sì | No | <input type="checkbox"/> |
| • Somministrazione di eparina entro le 48 ore precedenti ed un PTT eccedente<br>il normale limite superiore per il laboratorio                     | Sì | No | <input type="checkbox"/> |
| • Recente (<10 giorni) massaggio cardiaco esterno, parto, o puntura di un vaso<br>sanguigno non comprimibile (arteria o v.giugulare, v. succlavia) | Sì | No | <input type="checkbox"/> |
| • Storia di emorragia intracranica nota o sospetta   | Sì | No | <input type="checkbox"/> |



## SYNTHESIS Expansion

- Storia di danni al SNC (neoplasia, aneurisma, intervento chirurgico cerebrale) **Si**  **No**
- Malattia ulcerosa del tratto gastrointestinale documentata negli ultimi 3 mesi, varici esofagee **Si**  **No**
- Grave epatopatia, insufficienza epatica, cirrosi, ipertensione portale (varici esofagee) ed epatite attiva **Si**  **No**
- Aneurisma arterioso, malformazioni vascolari **Si**  **No**
- Neoplasia con aumentato rischio di emorragie **Si**  **No**
- Endocardite batterica, pericardite **Si**  **No**
- Pancreatite acuta **Si**  **No**
- Ipertensione arteriosa severa: PAS >185 mmHg o PAD >110 mmHg non controllata o necessitante terapia EV continua **Si**  **No**
- Glicemia basale <50 mg/dL (2.75 mmol/L) o >400 mg/dL (22 mmol/L) **Si**  **No**
- Conta piastrinica < 100.000/mm<sup>3</sup> **Si**  **No**
- Allergia nota al mezzo di contrasto **Si**  **No**
- Donne potenzialmente in gravidanza o in allattamento **Si**  **No**
- Prognosi infausta nonostante la terapia (sopravvivenza di pochi mesi) **Si**  **No**
- Disabilità precedente l'ictus cerebrale (es. scala Rankin modificata > 1) **Si**  **No**
- Improbabile disponibilità per il follow up (es. soggetti senza fissa dimora, turisti stranieri) **Si**  **No**
- Rifiuto di partecipare allo studio **Si**  **No**
- Qualunque altra condizione che lo sperimentatore ritenga possa costituire un pericolo in termini di rischio/beneficio per il paziente, o qualora la terapia risulti impraticabile **Si**  **No**

### Criteria radiologici (TC) di esclusione:

- Emorragia cerebrale di qualsiasi entità **Si**  **No**
- Neoplasie intracraniche (eccetto piccoli meningiomi) **Si**  **No**
- Ipodensità da ischemia acuta (potendo essere indicativa di un tempo di esordio dei sintomi non corretto). **Si**  **No**

### Eventuali ulteriori esami neuro-radiologici utilizzati per selezionare il paziente:

- |                |   |                |   |
|----------------|---|----------------|---|
| Angio TAC      | <b>Si</b> <input type="checkbox"/> <b>No</b> <input type="checkbox"/> | Angio RM       | <b>Si</b> <input type="checkbox"/> <b>No</b> <input type="checkbox"/> |
| Ecodoppler TSA | <b>Si</b> <input type="checkbox"/> <b>No</b> <input type="checkbox"/> | TCCD           | <b>Si</b> <input type="checkbox"/> <b>No</b> <input type="checkbox"/> |
| RMN diffusione | <b>Si</b> <input type="checkbox"/> <b>No</b> <input type="checkbox"/> | RMN perfusione | <b>Si</b> <input type="checkbox"/> <b>No</b> <input type="checkbox"/> |
| TAC perfusione | <b>Si</b> <input type="checkbox"/> <b>No</b> <input type="checkbox"/> |                |   |

### Modalità di consenso informato

(Crociare una sola casella)

- Firma del paziente
- Consenso verbale del paziente
- Assenso del parente
- Firma del medico (consenso/assenso impossibili)



## SYNTHESIS Expansion

### Assegnazione della terapia

(Crociare una casella)

- Alteplasi EV
- Trombolisi IA

**Data della randomizzazione** (gg/mm/aaaa) \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_ (in automatico)

**Ora della randomizzazione** (24ore) \_\_\_/\_\_\_ (in automatico)

Medico che ha eseguito la randomizzazione

**Cognome** \_\_\_\_\_ **Nome** \_\_\_\_\_



## SYNTHESIS Expansion

### ALLEGATO B: CRF- POST-RANDOMIZZAZIONE

(da completare a 7 giorni o alla dimissione/trasferimento in altro Ospedale/decesso, qualora avvenissero prima)

ID SOGGETTO		

**Trombolisi effettuata** Sì  No   
Se *No*, specificare la ragione \_\_\_\_\_

**Trombolisi interrotta precocemente** Sì  No   
Se *Sì*, specificare la ragione \_\_\_\_\_

**Dose totale di Alteplase somministrato (mg):** \_\_\_\_\_  
N° lotto del farmaco: \_\_\_\_\_

Data trombolisi (gg/mm/aaaa) \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
Ora di inizio della terapia (24ore) \_\_\_/\_\_\_  
Ora di fine della terapia (24ore) \_\_\_/\_\_\_  
Ora di inizio dell'angiografia (24ore) \_\_\_/\_\_\_

**Trombolisi meccanica** Sì  No

Se *sì*, uso di:

(Crociare una casella per ogni riga)

Angioplastica	Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Frammentazione	Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Embolectomia	Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Aspirazione	Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Stent	Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Altro	Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>

Tipo di *device* utilizzato (se utilizzato): \_\_\_\_\_

**Deviazioni di protocollo: specificare se uso di**

- Antiaggregante entro 24 ore dalla trombolisi Sì  No
- Trombolisi IA in pz. randomizzati per ricevere Alteplase EV Sì  No
- Alteplase EV (*bridging*) in pz. randomizzati per ricevere Trombolisi IA Sì  No
- Abciximab Sì  No
- Tirofiban Sì  No
- Altro Sì  No  *Se sì*  
specifiare \_\_\_\_\_

**Altre terapie/procedure associate alla trombolisi**

- Eparina EV Sì  No
- Sedazione Sì  No
- Intubazione Sì  No
- Ipotensivi EV Sì  No



## SYNTHESIS Expansion

- Altro  Sì  No  Se sì specificare \_\_\_\_\_

### Terapie durante il ricovero, dopo la trombolisi

- Glicerolo EV  Sì  No
- Mannitolo EV  Sì  No
- Furosemide EV  Sì  No
- Labetalolo EV  Sì  No
- Nitroprussiato EV  Sì  No
- Basse dosi di eparina/eparinoidi (aPTT ≤1.2 volte il valore normale)  Sì  No
- Dosi piene di eparina non frazionata (aPTT >1.2 volte il valore normale)  Sì  No
- Dosi piene di anticoagulanti orali (INR > 1.5)  Sì  No
- Aspirina  Sì  No
- Altro antiaggregante diverso dall'aspirina  Sì  No

### TC encefalo di controllo:

Data \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

### Esito TC encefalo di controllo:

(Crocicare una casella)

- Normale
- Ischemia cerebrale
- Infarto emorragico
- Emorragia intracerebrale
- Altre emorragie intracraniche
- Altro

Se Altro specificare \_\_\_\_\_

### Diagnosi finale dell'iniziale evento randomizzato

(utilizzando tutti i dati clinici e/o radiologici disponibili)

(Crocicare una casella per ogni riga)

Ischemia cerebrale definita  Sì  No

Se sì, Specificare localizzazione:

-Circolazione anteriore  Sì  No

-Circolazione posteriore  Sì  No

Infarto emorragico  Sì  No

Evento non cerebrovascolare  Sì  No

Se sì, Specificare:

-Neoplasia cerebrale  Sì  No

-Emicrania  Sì  No

-Crisi comiziale  Sì  No

Altro  Sì  No

Se sì specificare: \_\_\_\_\_



## SYNTHESIS Expansion

### Diagnosi eziologica dell'ischemia cerebrale definita

(Crociare una SOLA casella)

- Malattia aterosclerotica dei grossi vasi
- Ischemia cerebrale cardio-embolica
- Malattia dei piccoli vasi
- Dissezione
- Altre cause
- Cause non note

### EVENTI intercorrenti durante il ricovero

(Crociare una casella per ogni riga)

- |   |   |
|---|---|
| Complicanze peri-angiografiche            | <b>Sì</b> <input type="checkbox"/> <b>No</b> <input type="checkbox"/> <i>Se sì, Specificare data (gg/mm/aaaa) ___/___/___</i> |
| Ematoma in sede di iniezione angiografica | <b>Sì</b> <input type="checkbox"/> <b>No</b> <input type="checkbox"/> <i>Se sì, Specificare data (gg/mm/aaaa) ___/___/___</i> |
| Ischemia arto inferiore                   | <b>Sì</b> <input type="checkbox"/> <b>No</b> <input type="checkbox"/> <i>Se sì, Specificare data (gg/mm/aaaa) ___/___/___</i> |
| Emorragia intracranica sintomatica        | <b>Sì</b> <input type="checkbox"/> <b>No</b> <input type="checkbox"/> <i>Se sì, Specificare data (gg/mm/aaaa) ___/___/___</i> |
| Nuovo evento ischemico cerebrale          | <b>Sì</b> <input type="checkbox"/> <b>No</b> <input type="checkbox"/> <i>Se sì, Specificare data (gg/mm/aaaa) ___/___/___</i> |
| Edema cerebrale                           | <b>Sì</b> <input type="checkbox"/> <b>No</b> <input type="checkbox"/> <i>Se sì, Specificare data (gg/mm/aaaa) ___/___/___</i> |
| Sanguinamento extra-cranico lieve         | <b>Sì</b> <input type="checkbox"/> <b>No</b> <input type="checkbox"/> <i>Se sì, Specificare data (gg/mm/aaaa) ___/___/___</i> |
| Sanguinamento extra-cranico grave         | <b>Sì</b> <input type="checkbox"/> <b>No</b> <input type="checkbox"/> <i>Se sì, Specificare data (gg/mm/aaaa) ___/___/___</i> |
| Infarto miocardico                        | <b>Sì</b> <input type="checkbox"/> <b>No</b> <input type="checkbox"/> <i>Se sì, Specificare data (gg/mm/aaaa) ___/___/___</i> |
| Tromboembolia polmonare                   | <b>Sì</b> <input type="checkbox"/> <b>No</b> <input type="checkbox"/> <i>Se sì, Specificare data (gg/mm/aaaa) ___/___/___</i> |
| Edema polmonare                           | <b>Sì</b> <input type="checkbox"/> <b>No</b> <input type="checkbox"/> <i>Se sì, Specificare data (gg/mm/aaaa) ___/___/___</i> |
| Trombosi venosa profonda                  | <b>Sì</b> <input type="checkbox"/> <b>No</b> <input type="checkbox"/> <i>Se sì, Specificare data (gg/mm/aaaa) ___/___/___</i> |
| Shock anafilattico                        | <b>Sì</b> <input type="checkbox"/> <b>No</b> <input type="checkbox"/> <i>Se sì, Specificare data (gg/mm/aaaa) ___/___/___</i> |
| Decesso                                   | <b>Sì</b> <input type="checkbox"/> <b>No</b> <input type="checkbox"/> <i>Se sì, Specificare data (gg/mm/aaaa) ___/___/___</i> |

### Verosimile causa del decesso

(Crociare una SOLA casella)

- Edema cerebrale provocato dall'iniziale ictus cerebrale con o senza evidenza di emorragia intracranica
- Ischemia cerebrale ricorrente di tipo non noto
- Emorragia intracranica
- Emorragia extra-cranica
- Infarto cardiaco
- Morte improvvisa
- Edema polmonare
- Tromboembolia polmonare
- Polmonite
- Causa non specificata
- Altre cause di morte

*Se Altre cause, specificare:* \_\_\_\_\_



## SYNTHESIS Expansion

Se il paziente è ancora in vita, completare le parti seguenti a 7 giorni oppure alla dimissione/trasferimento in altro Ospedale, qualora avvenissero prima (*valutare ogni punto*):

### NIH STROKE SCALE

#### Livello di coscienza

- 0=Vigile
- 1=Sonnolento
- 2=Stuporoso
- 3=Coma

#### Risposta alle domande

- 0=Risponde correttamente a 2 domande
- 1=Risponde correttamente a 1 domanda
- 2=Risposte inesatte

#### Comandi

- 0=Esegue correttamente 2 ordini
- 1=Esegue correttamente 1 ordine
- 2=Non esegue gli ordini

#### Sguardo

- 0=Normale
- 1=Deviazione parziale non forzata
- 2=Deviazione forzata (paralisi totale)

#### Campo visivo

- 0=Normale
- 1=Emianopsia parziale
- 2=Emianopsia completa
- 3=Emianopsia bilaterale (cecità)
- 3=Emianopsia bilaterale (cecità)

#### Paralisi facciale

- 0=Normale
- 1=Minima
- 2=Parziale
- 3=Completa

#### Motilità Arto Sup e Inf(dx/sn)

- 0=Normale
- 1=Lieve slivellamento(dopo 10 sec)
- 2=Qualche movimento contro gravità
- 3=Assenza di movimento contro gravità
- 4=Nessun movimento
- NT=Amputazione

#### Atassia

- 0=Assente
- 1=Presente in un arto
- 2=Presente in due arti

#### Sensibilità

- 0=Normale
- 1=Perdita lieve/moderata
- 2=Perdita grave

#### Disartria

- 0=Assente
- 1=Lieve/moderata
- 2=Grave
- NT=Paziente incubato o muto

#### Linguaggio

- 0=Normale
- 1=Afasia lieve/moderata
- 2=Afasia grave
- 3=Paziente muto

#### Emidisattenzione

- 0=Assente
- 1=Parziale
- 2=Completa

Score TOTALE = \_\_\_\_\_ Data (gg/mm/aaaa) \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Ora/minuti (24ore)\_\_\_/\_\_\_

Compilare scheda "Dati accessibili solo dal medico autorizzato ad eseguire il follow-up a 90 giorni"  
(Link)



## **SYNTHESIS Expansion**

**Data compilazione CRF post randomizzazione (gg/mm/aaaa) \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_** (in automatico)

**Ora compilazione CRF post randomizzazione (24ore)\_\_\_/\_\_\_** (in automatico)

Medico che ha eseguito la compilazione CRF post randomizzazione

**Cognome** \_\_\_\_\_ **Nome** \_\_\_\_\_



## SYNTHESIS Expansion

### Allegato C: Scheda pazienti eleggibili al trattamento trombolitico entro 4 ore e mezza ma non randomizzati

Ospedale \_\_\_\_\_

Provincia \_\_\_\_\_

#### Dati anagrafici del paziente:

Cognome e Nome (iniziali) \_\_\_\_\_

ID \_\_\_\_\_

Data di nascita (gg/mm/aaaa) \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Sesso (M/F) \_\_\_\_\_

Data dell'esordio dell'ictus (gg/mm/aaaa) \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

#### Ragione dell'esclusione:

- Neuroradiologo interventista non disponibile
- Sala angiografica non disponibile
- Trasporto in sala angiografica impossibile
- Il paziente rifiuta il consenso
- I familiari rifiutano l'assenso
- Sistema di randomizzazione non funzionante
- Disabilità importante precedente l'ictus
- Altro (specificare) \_\_\_\_\_



## SYNTHESIS Expansion

### ALLEGATO D: Dati accessibili dal medico autorizzato ad eseguire il follow-up a 90 giorni

(da compilare a cura del medico che compila la CRF post-randomizzazione)

Ospedale \_\_\_\_\_

Provincia \_\_\_\_\_

#### Dati anagrafici del paziente:

Cognome e Nome (per esteso) \_\_\_\_\_

ID \_\_\_\_\_

Data di nascita (gg/mm/aaaa) \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Sesso (M/F) \_\_\_\_\_

#### Indirizzo completo del paziente alla dimissione:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

CAP \_\_\_\_\_ Tel (fisso e  
mobile) \_\_\_\_\_

#### Dati del medico di famiglia:

Nome del medico di famiglia \_\_\_\_\_

Indirizzo del medico di famiglia: \_\_\_\_\_

CAP \_\_\_\_\_ Tel. \_\_\_\_\_

#### Indicare il nome di una persona di fiducia contattabile:

Nome della persona di fiducia: \_\_\_\_\_

Grado di parentela (se parente): \_\_\_\_\_

Indirizzo: \_\_\_\_\_

CAP \_\_\_\_\_ Tel. \_\_\_\_\_

Modulo compilato da \_\_\_\_\_

il (gg/mm/aaaa) \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_



### ALLEGATO E: Glossario per la CRF

#### TC encefalo

**Ischemia cerebrale** : area ipodensa dovuta alla recente lesione ischemica a sede congrua con il deficit neurologico.

**Infarto emorragico**: una o più aree di ipedensità dovute alla presenza di sangue, con aspetto eterogeneo e a margini indefiniti, nel contesto dell'area di ridotta densità rappresentata dall'ischemia o dall'edema.

**Emorragia intracerebrale**: area omogeneamente iperdensa, a margini distinti, con o senza effetto massa, comprendente tutta o la maggior parte dell'area infartuata.

**Altre emorragie intracraniche**: emorragie intraparenchimali non correlate alla precedente ischemia, o ematoma subdurale o emorragia subaracnoidea.

#### Diagnosi eziologica

**Ictus cardioembolico**: l'occlusione arteriosa è presumibilmente dovuta ad un embolo originante dal cuore in presenza di una delle seguenti fonti cardiache ad elevato rischio embolico: protesi valvolare meccanica, fibrillazione atriale con o senza patologia valvolare, stenosi mitralica reumatica, trombo flottante in atrio, cardiomiopatia dilatativa, mixoma atriale, recente infarto miocardico con ischemia della parete anteriore e/o acinesia di un segmento e/o presenza di un trombo intraventricolare. Indagini diagnostiche devono escludere una dissezione quale possibile causa di ischemia cerebrale.

**Dissezione**: evidenza angiografica di una stenosi lunga e affusolata, possibilmente con occlusione completa del lume e/o con segni di flap intimale, pseudoaneurisma (i.e. un aneurisma aggettante dalla parete avventiziale al falso lume) o doppio canale.

**Malattia aterosclerotica dei grossi vasi**: evidenza angiografica di una stenosi >50% o di una occlusione di un vaso cerebrale portante o di un ramo corticale, presumibilmente legato ad aterosclerosi. Una storia di claudicatio intermittente, TIAs nello stesso territorio vascolare, ridotti polsi periferici, supporta la diagnosi clinica.

Indagini diagnostiche dovrebbero escludere potenziali fonti cardioemboliche, dissezioni e altre cause di ischemia cerebrale.

**Malattia dei piccoli vasi**: evidenza alla TC encefalo di controllo di infarti sottocorticali  $\leq 1.5$ cm di diametro o TC encefalo normale E una sindrome lacunare congrua (ictus motorio e/o sensitivo puro, emiparesi atassica; in assenza di disturbi del campo visivo, o di deficit a carico delle funzioni nervose superiori di nuova insorgenza, o di alterazioni a livello del tronco encefalico, nel momento di peggiore deficit neurologico).

**Altre cause**: indagini diagnostiche identificano eventuali altre eziologie, quali: vasculopatie non aterosclerotiche, stati di ipercoagulabilità e disordini dell'emostasi. Occorre sempre escludere fonti cardioemboliche e dissezioni come possibili cause di ischemia cerebrale.

**Cause non note**: dopo aver escluso aterosclerosi, fonti cardioemboliche, dissezioni ed altre cause di trombo-embolia cerebrale.

#### Eventi intercorrenti durante il ricovero e cause di decesso

**Emorragia intracranica sintomatica**: improvviso peggioramento del quadro neurologico dopo un periodo di stabilità o miglioramento delle condizioni cliniche, con emorragia intracranica documentata



## SYNTHESIS Expansion

alla TC encefalo o ad un riscontro autoptico. Il peggioramento del quadro neurologico viene definito secondo uno o più dei seguenti criteri:

1. importante aggravamento del livello di coscienza
2. modifica sostanziale della gravità del deficit motorio
3. deficit neurologici di nuova insorgenza clinicamente significativi e persistenti.

**Sanguinamento extracranico:** è classificato come lieve se il sanguinamento non richiede emotrasfusione, grave se richiede emotrasfusione.

**Nuovo evento ischemico cerebrale:** improvviso peggioramento del quadro neurologico (vedi emorragia intracranica) dopo un periodo di stabilità o miglioramento delle condizioni cliniche, senza evidenza alla TC encefalo di emorragia intracranica o edema cerebrale legato alla precedente lesione ischemica.

**Edema cerebrale:** peggioramento del quadro neurologico, come descritto sopra, dopo un periodo di stabilità o miglioramento delle condizioni cliniche, dovuto allo sviluppo di significativo effetto massa della lesione recente, con shift della linea mediana.

**Infarto miocardio:** almeno due dei seguenti criteri: storia tipica di angina, onde Q alterate all'ECG di recente riscontro, elevato valore degli enzimi di necrosi miocardica (due volte superiore ai livelli normali).

**Tromboembolia polmonare:** comparsa improvvisa di dispnea con o senza dolore toracico. Il sospetto diagnostico deve essere confermato da TAC polmonare con mezzo di contrasto o autopsia.

**Edema polmonare:** comparsa improvvisa di dispnea con rantoli crepitanti inspiratori su tutti i campi polmonari, tachicardia, ipertensione arteriosa, contrazione della diuresi e radiografia del torace compatibile con quadro di congestione polmonare.

**Shock anafilattico:** improvvisa insorgenza di dispnea, con orticaria o angioedema, seguita da ipotensione arteriosa (PAS <90 mmHg) ed oliguria (<20 ml/h), persistente per più di un'ora ed insorta entro le 12 ore dalla terapia.



### ALLEGATO F: Gestione nei primi 7 giorni

#### Componenti dell'assistenza dopo l'ingresso in Ospedale

- Riposo a letto e progressivo recupero della piena attività come tollerato
  - Assistenza ai pazienti allettati
  - Cura della cute e precauzione nella mobilità delle articolazioni
  - Monitoraggio e gestione delle vie aeree
  - Prestare attenzione ad un aggravamento del quadro neurologico o ad ipotensione durante la mobilizzazione
- Valutare i segni vitali e neurologici:
  - Peggioramento neurologico
  - Febbre
  - Iperensione o ipotensione arteriosa
- Monitoraggio cardiaco durante le prime 24 ore
- Testare la deglutizione prima di avviare l'introito per os di liquidi o solidi; dieta completa quando tollerata
- Fluidi intravenosi per evitare la disidratazione
- Sondino naso-gastrico per pazienti disfagici
- Evitare se possibile catetere vescicale a dimora
- Terapia sintomatica del dolore, nausea, agitazione
- Trattare le complicanze mediche o neurologiche
- Trattare patologie cardiache o altre comorbidità
- Profilassi per trombosi venose profonde

#### Trattamento dell'ipertensione arteriosa in fase acuta

- Trattare ansia, dolore, nausea, vomito
- Trattare l'ipertensione endocranica
- Non è indicato trattare in fase acuta un picco ipertensivo
- Se possibile, somministrare farmaci per os o i medesimi farmaci assunti dal paziente prima dell'ictus cerebrale
- Abbassare gradualmente la pressione arteriosa
- Settare il monitor per valutazione dei valori pressori almeno ogni 30 min per 2h:
  1. Se PAS > 180 mmHg e/o PAD è compresa tra 105 e 140 mmHg in due separate misurazioni eseguite ad intervallo di 5-10 minuti:
    - somministrare Labetalolo IV, 10 mg in bolo in 1-2min.
    - monitorare i valori pressori ogni 15 min durante il trattamento con Labetalolo e segnalare l'eventuale insorgenza di ipotensione.
    - il dosaggio di Labetalolo può essere ripetuto o raddoppiato ogni 10-20 minuti fino ad un dosaggio massimo di 150mg.
  2. Se PAD è > 140 mmHg in due separate misurazioni eseguite ad intervallo di 5-10 minuti o se la terapia precedente non ha portato ad un beneficio soddisfacente
    - iniziare l'infusione continua EV di Nitroprussiato di sodio (da 0.5 a 1 mg/Kg/min)
    - monitorare i valori pressori ogni 15 min durante l'infusione di Nitroprussiato e segnalare l'eventuale insorgenza di ipotensione.



## SYNTHESIS Expansion

Se PAS<180mmHg e/o PAD<105mmHg, la terapia antiipertensiva non è usualmente indicata.

Il riscontro di una trasformazione emorragica richiede invece un trattamento più aggressivo dell'ipertensione rispetto ai limiti indicati in precedenza, ai fini di ridurre il rischio di sanguinamento continuo o di risanguinamento.

### Terapia anticoagulante in fase acuta

- Possibili indicazioni: fonte embolica ad alto rischio (es. protesi valvolare meccanica), embolia polmonare, o "documentata" trombosi venosa profonda.
- Non trattare con dosi piene di anticoagulante o di eparina non frazionata (e.g. con PT, INR > 1.5 per l'anticoagulante orale; con aPTT >1.2 volte al valore normale per l'eparina non frazionata) se il paziente presenta alla TC encefalo un'area ischemica estesa oltre il 33% del territorio della MCA, o in ogni caso di emorragia intracranica, a meno che il paziente non sia a rischio di vita (e.g. embolia polmonare).
- Sono consigliate per il paziente a rischio di trombosi venosa profonda (e.g. plegia, obesità, allettamento) basse dosi di eparina non frazionata (5000 unità sottocute ogni 8-12 ore), o (preferibilmente) eparina a basso peso molecolare a dosi profilattiche (4000 unità sottocute). In alternativa, è raccomandata la prevenzione con l'uso di calze elastiche e mediante mobilizzazione.
- La somministrazione di eparina non frazionata deve essere iniziata con un bolo in funzione del peso del paziente, quindi corretta in accordo al nomogramma basato sul peso, fino a quando viene raggiunto il livello terapeutico (secondo il valore dell'aPTT).
- Normalmente si somministra un iniziale bolo EV di eparina non frazionata pari a 5000-10,000 unità, seguito da un'infusione continua di circa 900 unità/h o 10-15 unità/Kg/h per mantenere un valore di aPTT 2-2.50 volte più elevato del valore di base.

### Trattamento dell'ipertensione endocranica (edema cerebrale, effetto massa, idrocefalo)

#### *Profilassi generale*

- Controllare febbre, agitazione, nausea e vomito, ipossia, ipercapnia
- Lieve restrizione di liquidi EV (approssimativamente 1.5- 2 L/die)
- Evitare liquidi EV potenzialmente ipo-osmolari
- Sollevare la testata del letto per favorire il drenaggio venoso (30°)

#### *Interventi in fase acuta*

- Mannitolo 0.5 g/Kg in soluzione al 18-20% in 20-30 minuti
- quindi ripetere la somministrazione al dosaggio di 0.25 g/Kg ogni 6 ore se necessario
- massima dose giornaliera 2g/Kg
- rimpiazzare la perdita di liquidi
- Furosemide EV 20 to 40 mg

### Trattamento dell'emorragia intracranica conseguente a trombolisi

- Sospendere ogni farmaco antiaggregante, anticoagulante, trombolitico
- Valutare emoglobina, ematocrito, PT, aPTT, conta piastrinica e fibrinogeno
- Tipizzare ed eseguire il cross match di 4 unità di sangue
- Somministrare 4-6 unità di crioprecipitati per raggiungere livelli di fibrinogeno>150 mg/dl
- Rivalutare i livelli di fibrinogeno dopo 4 h e ritrasfondere con crioprecipitati per mantenere il fibrinogeno a livelli>150 mg/dl



## **SYNTHESIS Expansion**

- L'alterazione dell'emostasi deve essere corretta prima di qualunque atto chirurgico
- L'ipertensione arteriosa deve essere trattata aggressivamente per l'elevato rischio di continuo sanguinamento o di risanguinamento.



### ALLEGATO G: Requisiti dei centri partecipanti

I centri partecipanti devono essere dotati di una stroke unit e devono avere un servizio di neuroradiologia interventistica.

**Stroke Unit:** almeno 4 letti dedicati alla cura dell'ictus. Si privilegiano i centri che hanno partecipato al SITS-MOST o che hanno esperienza di trial sulla trombolisi.

**Servizio di Radiologia Interventistica:** disponibilità un'équipe di lavoro formata in urgenza di un anestesista per assistere la procedura se il paziente richiede la sedazione per essere trattato, un'operatore angiografista-interventista, un'infermiera di sala angiografica, un tecnico. L'operatore angiografista deve avere esperienza di cateterizzazione di vasi intracranici e deve aver effettuato almeno 10 interventi di trattamento endovascolare cerebrale (aneurismi, malformazioni endovascolari, stent o trombolisi).



## SYNTHESIS Expansion

### ALLEGATO H: Elenco dei Centri

1. AZIENDA OSPEDALIERA "NIGUARDA CA' GRANDA"  
Dr ROBERTO STERZI  
Dipartimento di Neurologia  
Piazza Ospedale Maggiore 3  
Milano MI  
Tel: +39 02 64442348  
Fax: +39 02 64442819  
Email: roberto.sterzi@ospedaleniguarda.it  
Web Site: [WWW.OSPEDALENIGUARDA.IT](http://WWW.OSPEDALENIGUARDA.IT)
2. OSPEDALE "A. MANZONI"  
Dr. ELIO AGOSTONI  
Divisione di Neurologia  
Via Dell'Eremo 9/11 Lecco LC  
Tel: 0341.489111  
Fax: 0341.489000  
Email: e.agostoni@ospedale.lecco.it  
Web Site: [HTTP://WWW.OSPEDALE.LECCO.IT/](http://WWW.OSPEDALE.LECCO.IT/)
3. OSPEDALE SAN RAFFAELE  
Dr.ssa MARIA SESSA  
STROKE UNIT  
Via Olgettina 48 Milano MI  
Tel: +39.02.2643.2831/2939  
Fax: +39.02.2643.2277  
Email: maria.sessa@hsr.it  
Web Site: [WWW.FONDAZIONESANRAFFAELE.IT](http://WWW.FONDAZIONESANRAFFAELE.IT)
4. POLICLINICO DI BARI  
Prof. ARISTIDE CARELLA  
Servizio di Neuroradiologia  
Piazza G. Cesare 11 Bari BA  
Tel: 080-5593053  
Fax: 080-5592038  
Email: neurorad@cimedoc.uniba.it  
Web Site: [HTTP://WWW.NEURORAD.CIMEDOC.UNIBA.IT/](http://WWW.NEURORAD.CIMEDOC.UNIBA.IT/)
5. AZIENDA OSPEDALIERA SPEDALI CIVILI DI BRESCIA -  
UNIVERSITÀ DI BRESCIA  
Prof. ROBERTO GASPAROTTI  
Servizio di Neuroradiologia  
Piazza Spedali Civili 1 Brescia BS  
Tel: 030-395900 o 030-3995525  
Fax: 030 3399897  
Email: gasparo@med.unibs.it  
Web Site: [HTTP://WWW.SPEDALICIVILI.BRESCIA.IT/](http://WWW.SPEDALICIVILI.BRESCIA.IT/)
6. IRCCS POLICLINICO SAN MATTEO  
Prof. FEDERICO ZAPPOLI THYRION  
Servizio di Radiodiagnostica  
Via Camillo Golgi 2 Pavia PV  
Tel: 0382 502 744  
Fax: 0382 503139  
Email: f.zappoli@smatteo.pv.it  
Web Site: [HTTP://WWW.SANMATTEO.ORG/DS.HTML](http://WWW.SANMATTEO.ORG/DS.HTML)
7. OSPEDALE "VALDUCE"  
Dr. MARIO GUIDOTTI  
Divisione di Neurologia  
Via Dante 11 Como CO  
Tel: 031.324163  
Fax: 031.308047  
Email: mguidotti@valduce.it  
Web Site: [HTTP://WWW.VALDUCE.IT/](http://WWW.VALDUCE.IT/)
8. OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO  
Prof. LIVIA CANDELISE  
Clinica Neurologica  
Address Via F. Sforza 35 Milano MI  
Tel: +39 02 55033830  
Fax: +39 02 50320430  
Email: livia.candelise@unimi.it  
Web Site: [HTTP://WWW.POLICLINICO.MI.IT/](http://WWW.POLICLINICO.MI.IT/)
9. OSPEDALE SILVESTRINI UNIVERSITÀ DI PERUGIA  
Prof. GIANCARLO AGNELLI  
STROKE UNIT - DIPARTIMENTO DI MEDICINA INTERNA  
Address San'Andrea delle Fratte Perugia PG  
Tel: +390755784309  
Fax: +390755784309  
Email: agnelli@unipg.it  
Web Site: [HTTP://WWW.UNIPG.IT/](http://WWW.UNIPG.IT/)
10. ARCSPEDEALE S.MARIA NUOVA  
Dr. GIOVANNI MALFERRARI  
STROKE UNIT  
Address Viale Risorgimento 57 Reggio Emilia RE  
Tel: 0522 296274 - 296519 -296362  
Fax: 0522 296319  
Email: Malferrari.Giovanni@asmn.re.it  
Web Site: [HTTP://WWW.ASMN.RE.IT/](http://WWW.ASMN.RE.IT/)
11. ISTITUTO CLINICO HUMANITAS  
Dr. GIUSEPPE MICIELI  
STROKE UNIT  
Address Via Manzoni 56 Rozzano MI  
Tel: 02.82244698  
Fax: 02.82244693  
Email: giuseppe.micieli@humanitas.it  
Web Site: [HTTP://WWW.HUMANITAS.IT/ICH/](http://WWW.HUMANITAS.IT/ICH/)
12. AZIENDA OSPEDALIERA G.BROTZU  
Dr. MAURIZIO MELIS  
STROKE UNIT  
Address Piazzale Ricchi Cagliari CA  
Tel: 070/539750  
Fax: 070/539416  
Email: mauriziomelis@aob.it  
Web Site: [HTTP://WWW.AOB.IT/](http://WWW.AOB.IT/)
13. AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA "SAN  
MARTINO"  
Prof. CARLO GANDOLFO  
STROKE UNIT  
Address Via A. De Toni 5 Genova GE  
Tel: 010-3537052  
Fax: 010-3537011
14. OSPEDALE DI CIRCOLO DI VARESE  
Prof. GIORGIO BONO  
STROKE UNIT  
Address: Viale Borri, 57 Varese VA  
Tel: 0332-278.111  
Fax: 0332-261.440  
Email: giorgio.bono@uninsubria.it



Azienda Ospedaliera  
Niguarda Ca' Granda di Milano  
Dipartimento di Scienze Neurologiche

## SYNTHESIS Expansion

**Email:** [cgandolfo@neurologia.unige.it](mailto:cgandolfo@neurologia.unige.it)

**Web Site:** [HTTP://WWW.HSANMARTINO.IT](http://www.hsanmartino.it)

15. AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA OSPEDALE DI  
CATTINARA  
Dr. FABIO CHIODO GRANDI  
STROKE UNIT

**Address** Via Strada di Fiume 447 Trieste TS

**Tel:** 040 -3994282

**Fax:** 040 - 399 2436

**Email:** [fabio.chiodograndi@aots.sanita.fvg.it](mailto:fabio.chiodograndi@aots.sanita.fvg.it)

**Web Site:** [HTTP://WWW.AOTS.SANITA.FVG.IT/](http://www.aots.sanita.fvg.it/)

**Web Site:** <http://www.ospedale.varese.it/>

16. AZIENDA SANITARIA OSPEDALIERA MOLINETTE S.  
GIOVANNI BATTISTA  
Dr PAOLO CERRATO  
Stroke Unit

**Address:** Corso Bramante 88/90 Torino

**Tel:** 0116335248

**Fax:**

**Email:** [paolo\\_cerrato@yahoo.com](mailto:paolo_cerrato@yahoo.com)

**Web site:** <http://www.molinette.piemonte.it/>