

LINEE GUIDA SULL'ICTUS

Confronto analitico delle principali raccomandazioni

a cura di Francesco Nonino, Luca Vignatelli, Nicola Magrini

Ce.V.E.A.S. – Centro per la valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria - Azienda USL di Modena

Pubblicazione novembre 2010 - Ricerca bibliografica aggiornata a giugno 2010

Gli operatori sanitari avvertono frequentemente la necessità di disporre rapidamente di una sintesi affidabile e di un confronto ragionato delle principali linee guida (LG) presenti sulla scena internazionale. Per questo motivo il Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG) dell'Istituto Superiore di Sanità sta realizzando una banca dati di sintesi e confronto delle principali LG internazionali riguardanti argomenti rilevanti. Entro il 2010 è previsto lo sviluppo dei seguenti argomenti: diabete, ipertensione, esami pre-operatori, BPCO, osteoporosi, ipercolesterolemia, screening del tumore al polmone, screening del tumore alla prostata, ictus. La metodologia si basa su una ricerca sistematica dei documenti, impiegando criteri espliciti e strumenti validati per la loro classificazione e valutazione qualitativa ed una presentazione in forma tabulata per facilitare il confronto tra le raccomandazioni delle diverse LG sullo stesso argomento.

Lo scopo del documento analitico qui presentato è confrontare le raccomandazioni contenute nelle principali LG internazionali per evidenziarne il grado di omogeneità sulla base delle evidenze a supporto o, in presenza di sostanziale eterogeneità, spiegare le diverse interpretazioni degli studi disponibili. Data la vastità dell'argomento "ictus" si è deciso di individuare alcuni aspetti sostanziali su cui esiste maggior dibattito nella comunità scientifica e sui quali non vi è completa concordanza tra le raccomandazioni delle varie linee guida disponibili.



INTRODUZIONE

Il presente documento ha come oggetto il

confronto di una selezione di 6 tra le più recenti LG (pubblicate tra il 2007 e il giugno 2010) riguardanti la gestione dell'ictus in fase acuta e degli attacchi ischemici transitori (TIA). L'obiettivo, mediante una sintesi critica delle raccomandazioni su alcuni argomenti, è di consentirne una valutazione comparativa, individuando ed enfatizzando gli aspetti maggiormente rilevanti per gli utilizzatori. In particolare è stato svolto un confronto analitico delle raccomandazioni riguardanti alcuni aspetti di terapia medica dell'ictus in fase acuta e in prevenzione secondaria.

METODI DI REPERIMENTO E SELEZIONE DELLE LINEE GUIDA

Le LG sono state reperite mediante una ricerca sistematica della letteratura con consultazione delle principali banche dati biomediche e di LG e disamina dei siti internet di agenzie sanitarie governative e società scientifiche. La selezione dei documenti è avvenuta sulla base dei seguenti criteri predefiniti: a) presenza di raccomandazioni esplicite e ben riconoscibili nel testo; b) presenza di almeno una delle seguenti caratteristiche: panel multidisciplinare, ricerca sistematica della letteratura, sistema di *grading* per la formulazione delle raccomandazioni; c) pubblicazione negli ultimi 5 anni.

Sono state considerate le linee guida mediche (non infermieristiche) che coprono tutti gli aspetti assistenziali dei pazienti adulti con ictus ischemico acuto, TIA o emorragia intraparenchimale spontanea, escludendo la emorragia subaracnoidea da rottura di a-

neurisma del circolo cerebrale.

Sono state escluse le linee guida focalizzate esclusivamente su aspetti specifici dell'ictus o su sottopopolazioni specifiche di pazienti con ictus (ictus emorragico, ictus pediatrico, TIA, riabilitazione a lungo termine, terapie specifiche o test diagnostici specifici, organizzazione dell'assistenza dei servizi sanitari).

La valutazione della qualità metodologica delle LG è stata effettuata applicando la versione italiana dello strumento AGREE (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation, http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/collana_dossier/doss060.htm).

Il confronto delle LG, disponibile sul sito internet del SNLG, è stato realizzato mediante tabelle sinottiche riguardanti sia la metodologia di produzione delle LG, sia i contenuti delle raccomandazioni, con traduzione del testo in italiano (vedi i dettagli della Metodologia sul sito www.snlg-iss.it/banca_dati_comparativa).

Nel presente documento alcune tra le principali raccomandazioni riguardanti la gestione dell'ictus sono state analizzate sia in relazione alle concordanze/discordanze, sia attraverso una analisi critica delle prove scientifiche utilizzate a supporto di ogni singola raccomandazione.



RISULTATI

Delle 740 voci bibliografiche reperite, 8 linee guida presentavano i criteri minimi di validità (vedi i dettagli sul documento di metodologia sul sito www.snlg-iss.it/banca_dati_comparativa).

Sintetizzare in tabelle tutti e 8 i documenti non consentiva di mantenere una adeguata leggibilità e confrontabilità delle raccomandazioni, stante la grande quantità di informazioni relativa all'argomento ictus. Inoltre la qualità media dei documenti reperiti è risultata particolarmente alta, e ciò rendeva difficile operare una selezione basata esclusivamente su criteri qualitativi come gli *items* dello strumento AGREE.

Si è quindi scelto di includere in questo rapporto 6 documenti:

1. la LG che in Italia è maggiormente conosciuta e implementata (SPREAD) - Stroke Prevention and Educational Awareness Diffusion. Ictus cerebrale: Linee guida italiane. 6° edizione. 2010;
2. la LG del *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE). NICE

clinical guideline 68 Stroke: diagnosis and initial management of acute stroke and transient ischaemic attack (TIA). 2008;

3. la LG del *Royal College of Physicians* (RCP) - Intercollegiate Stroke Working Party. National clinical guideline for stroke. Third edition. 2008;
4. la LG nordamericana della *American Heart Association/American Stroke Association* (AHA/ASA) - Adams H et al. Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke. *Stroke* 2007;38:1655-1711;
5. la LG dello *Scottish Intercollegiate Guideline Network* (SIGN). Management of patients with stroke or TIA: assessment, investigation, immediate management and secondary prevention. A national clinical guideline. 2008;
6. la LG europea della *European Stroke Organization* (ESO). Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack, 2008. Questa linea guida, pur mostrando una qualità metodologica complessiva scadente, costituisce la posizione di un gruppo di lavoro particolarmente rappresentativo a livello europeo nel campo dell'ictus.

La LG NICE e quella RCP, per aspetti metodologici e di contenuto, possono essere considerate un documento unico.

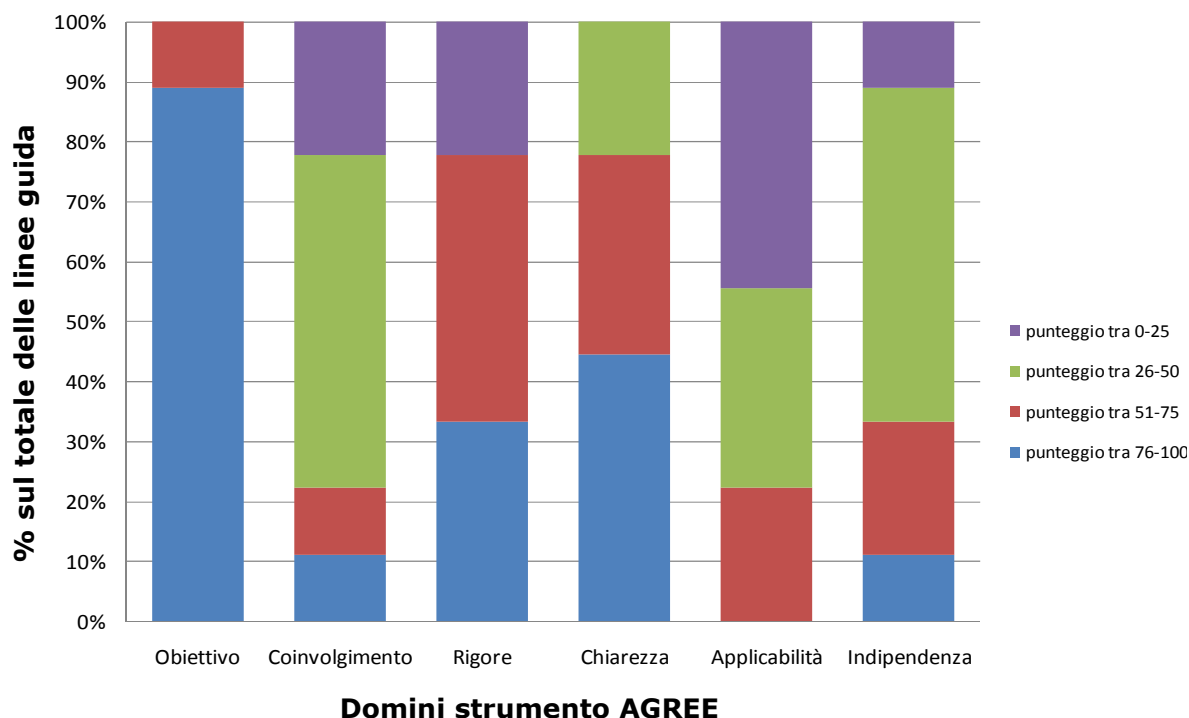
Le due restanti LG reperite mediante la revisione, prodotte dal *Canadian Stroke Network* e dalla *National Stroke Foundation* of Australia, pur rappresentando un esempio di alta qualità metodologica non sono state incluse nelle sinossi, allo scopo, già menzionato precedentemente, di mantenere una leggibilità e una confrontabilità all'interno della banca dati. La prima presenta numerose raccomandazioni tratte da altre linee guida, molte delle quali incluse in questa revisione. Anche la seconda ricalca in gran parte le raccomandazioni contenute nelle altre LG, e la sua peculiarità sta essenzialmente nel considerare le particolarità assistenziali relative alla minoranza etnica aborigena.



QUALITÀ METODOLOGICA DELLE LINEE GUIDA

Tutte le 8 LG reperite sono state valutate mediante lo strumento AGREE, mostrando una qualità metodologica nel complesso

Figura 1. Sintesi della qualità delle linee guida sull'ictus secondo i punteggi dei 6 domini dello strumento AGREE. Sull'asse verticale è riportata la percentuale cumulata di linee guida che ricade in uno dei 4 ranghi di punteggio (punteggio tra 0-25; punteggio tra 26-50; punteggio tra 51-75; punteggio tra 76-100). Il punteggio minimo è 0 (nessuno parametro del dominio è soddisfatto dalla linea guida), quello massimo è 100 (tutti i parametri del dominio sono soddisfatti).



buona (vedi figura 1 e documento AGREE sul sito del SNLG per i dettagli delle singole LG). I domini che mostrano un livello di qualità maggiormente variabile riguardano l'applicabilità/trasferibilità delle raccomandazioni e l'indipendenza editoriale

CARATTERISTICHE GENERALI DELLE LINEE GUIDA SELEZIONATE

AHA/ASA (2007)

Questa LG è stata prodotta dalla *American Heart Association (AHA)* (la *American Stroke Association*, ne rappresenta un settore). I finanziamenti provengono per lo più da fondazioni e società private (tra cui industrie farmaceutiche e di strumenti di laboratorio e tecnologici). Gli scopi della AHA sono il finanziamento della ricerca clinica, il supporto informativo alla popolazione in campagne di sensibilizzazione sulle malattie cardiovascolari e l'ictus (con particolare attenzione alle donne), e la documentazione dei medici coinvolti nella gestione dell'ictus e delle malattie

cardiovascolari. Per questo ultimo obiettivo è stato sviluppato un notevole numero di LG, pubblicato sul sito internet della AHA e disponibile gratuitamente. In particolare, sull'ictus, oltre alla LG qui presentata che affronta globalmente la gestione diagnostico-terapeutica dell'ictus acuto, la AHA ha prodotto numerosi altri documenti focalizzati su problematiche specifiche riguardanti diagnosi e terapie farmacologiche e non. L'organo ufficiale della AHA/ASA sono rispettivamente le riviste *Circulation* e *Stroke*. La presente LG non adotta una chiara metodologia di ricerca sistematica, tuttavia il panel degli autori è multidisciplinare e le raccomandazioni sono accompagnate da uno schema di *grading*. La gestione del conflitto di interessi dei componenti del panel è sufficientemente esplicita.

ESO (2007)

La *European Stroke Organisation* (fino al 2007 EUSI, *European Stroke Initiative*), è una società scientifica europea con lo scopo di diffondere tra i professionisti e la popolazione generale maggiore

consapevolezza e conoscenza riguardo alle problematiche assistenziali dei pazienti con ictus. Ogni anno ESO organizza la *European Stroke Conference*, congresso internazionale sull'ictus, assieme ad altre iniziative formative per professionisti (master e workshop). I finanziamenti provengono per lo più da industrie farmaceutiche e di strumenti di laboratorio e tecnologici. Le LG qui presentate vengono regolarmente aggiornate e pubblicate sulla rivista *Cerebrovascular Diseases*, e sono anche disponibili gratuitamente sul sito della società. Tra le LG reperite, quella della ESO presenta la qualità metodologica più scadente, in quanto il gruppo produttore è a forte deriva specialistica, non viene adottata una chiara metodologia di ricerca sistematica, e la indipendenza da potenziali conflitti di interesse è dubbia. Le raccomandazioni sono accompagnate da uno schema di *grading*.

NICE (2008)

La LG del *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), organizzazione indipendente che ha il compito di fornire LG di prevenzione e trattamento nel Regno Unito, si avvale di personale e finanziamenti del Sistema Sanitario Nazionale britannico. Il documento è frutto di una prima elaborazione nel 2004 da parte del *Intercollegiate Stroke Working Party* (ICSWP), di cui questa versione rappresenta un aggiornamento. Le LG sono focalizzate sulla gestione del paziente adulto nelle prime 48 ore dopo un ictus acuto, e vanno considerate nell'ambito del programma *National Stroke Strategy* del ministero della salute britannico, che comprende anche un periodico *audit* organizzativo e clinico coinvolgente tutte le strutture sanitarie della Inghilterra e Galles. Le raccomandazioni contenute nella LG del NICE corrispondono, per la parte relativa alla fase acuta, a quelle contenute nella LG (descritta di seguito) prodotta in contemporanea dallo *Intercollegiate Stroke Working Party* sotto l'egida del *Royal College of Physicians* (RCP), che copre tutte le fasi di diagnosi e cura del percorso assistenziale del paziente con ictus. Il livello di qualità metodologica della LG NICE misurato mediante lo strumento A-GREE è alto, sia per quanto riguarda la validità interna, sia riguardo alla applicabilità e agli strumenti forniti per la implementazione e il monitoraggio delle raccomandazioni. La metodologia seguita è la

stessa del documento del RCP, e prevede un *grading* delle prove di efficacia (riportato solo nella versione *in extenso* della LG RCP), ma non una graduazione della forza delle raccomandazioni (vedi metodologia della linea guida RCP).

RCP (2008)

Il *Royal College of Physicians* britannico è una istituzione pubblica impegnata in numerose iniziative volte a migliorare la qualità dell'assistenza sanitaria in Gran Bretagna e nel mondo. Tra queste vi è la produzione di linee guida fortemente improntate alla implementazione nel sistema assistenziale britannico, e dotate quindi di strumenti volti alla loro applicazione e monitoraggio. Per quanto concerne l'ictus, da diversi anni il RCP produce una LG le cui raccomandazioni servono da riferimento per un audit nazionale (clinico e organizzativo) coinvolgente tutte le strutture di Inghilterra e Galles che accolgono pazienti colpiti da ictus. Nel 2010 il *National Stroke Audit* è alla sua settima edizione. La LG sull'ictus, alla sua terza edizione nel 2008, è prodotta da un gruppo di lavoro multidisciplinare (*Intercollegiate Stroke Working Party*) con il supporto metodologico e organizzativo del *Clinical Effectiveness and Evaluation Unit* (CEEU), che collabora a sua volta con altre organizzazioni governative sanitarie, tra cui il NICE. La metodologia seguita prevede una revisione sistematica della letteratura e un *grading* delle prove di efficacia (riportato solo nella versione *in extenso* della linea guida RCP) mediante strumenti valutativi validati, mentre non include una graduazione della forza delle raccomandazioni. Sono state comunque identificate 20 raccomandazioni prioritarie, tra le circa 300 che compongono il documento, mediante un metodo di consenso formale tra i membri del gruppo di lavoro e tutti revisori esterni al gruppo che hanno valutato la LG prima della sua pubblicazione. Il CEEU è una organizzazione indipendente che si auto-finanzia con denaro pubblico (organizzazioni facenti parte del sistema sanitario britannico) e privato (*Royal College of Physicians* ed enti di beneficenza).

SIGN (2008)

Lo *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) è un organismo scozzese di produzione di LG facente parte del servizio

sanitario pubblico britannico (NHS). La LG qui analizzata affronta il *management* diagnostico-terapeutico dell'ictus (ischemico ed emorragico, con esclusione della emorragia subaracnoidea) e del TIA nell'adulto focalizzandosi sulla diagnosi in acuto nel paziente con sospetto ictus, sulla terapia farmacologia della fase acuta e sulla prevenzione secondaria. La gestione della disfagia e la riabilitazione del paziente con ictus sono oggetto di altre due LG (SIGN 78 e SIGN 74, rispettivamente) che fungono da complemento alla presente, e che non sono incluse nella presente analisi. Dal punto di vista metodologico il documento è caratterizzato da un chiaro procedimento sistematico di produzione da parte di un gruppo multidisciplinare, e da una notevole chiarezza nella presentazione delle raccomandazioni, formulate attraverso un esplicito metodo di *grading*.

SPREAD (2010)

Lo *Stroke Prevention and Educational Awareness Diffusion* (SPREAD) è un gruppo multidisciplinare italiano nato dalla collaborazione di diverse società scientifiche e associazioni di pazienti, che dal 1999 produce una LG riguardante tutte le dimensioni assistenziali del paziente con ictus (ischemico o emorragico, inclusa la emorragia subaracnoidea da rottura di aneurisma del circolo cerebrale) o TIA. La versione pubblicata nel 2010 rappresenta il 6° aggiornamento. Il documento contiene oltre 300 raccomandazioni espresse mediante un *grading* che definisce formalmente sia la qualità delle prove, sia la forza delle raccomandazioni. Il progetto SPREAD è finanziato da una industria che produce farmaci per la terapia dell'ictus.



CONFRONTO DELLE RACCOMANDAZIONI

La vastità dell'argomento ictus e la enorme rilevanza delle sue implicazioni sul piano clinico, organizzativo e socio-assistenziale rendono impossibile analizzare in un documento come questo tutte le principali problematiche affrontate dalle raccomandazioni contenute nelle LG qui prese in esame. Si è quindi deciso di realizzare un confronto analitico delle principali raccomandazioni contenute nelle LG focalizzandosi su due problematiche di terapia che rivestono una importanza centrale nel percorso di cura

del paziente con ictus: la strategia terapeutica medica dell'ictus ischemico acuto e i farmaci antiaggreganti utilizzati nella prevenzione secondaria dell'ictus ischemico.

Quale è la strategia terapeutica medica dell'ictus ischemico acuto?

In tutte le LG la trombolisi mediante inibitore tissutale del plasminogeno (r-tPA) endovena e l'aspirina (ASA) vengono considerate tra le terapie farmacologiche principali dell'ictus in fase acuta.

Trombolisi endovenosa

Tutte le LG concordano nel raccomandare l'utilizzo di r-tPA (alteplase) endovena e l'esecuzione della procedura nell'ambito di un *setting* assistenziale dedicato (*stroke unit* o *stroke service*), con professionalità sanitarie addestrate alla gestione delle problematiche dei pazienti con ictus acuto.

La principale discordanza che si rileva tra le diverse LG riguarda la *finestra temporale* entro la quale deve essere somministrato il farmaco. Se da un lato tutte le LG concordano sull'opportunità di iniziare la trombolisi il più presto possibile, in quanto i benefici sono inversamente proporzionali al tempo intercorso tra l'esordio dei sintomi e l'inizio della terapia, esistono invece raccomandazioni diverse tra LG riguardo all'intervallo di tempo dopo l'esordio dei sintomi entro il quale va somministrato il farmaco. In accordo con la tempistica adottata nello studio registrativo statunitense NINDS (NINDS 1995) e con le indicazioni registrate del farmaco, le LG AHA/ASA, raccomandano di eseguire il trattamento con r-tPA entro 3 ore dall'esordio dei sintomi. Anche le LG NICE/RCP, pur non fornendo raccomandazioni specifiche su modi e tempi di somministrazione dell'alteplase, rimandano a uno specifico documento di *technology assessment* e alle indicazioni registrate del farmaco che indica una finestra temporale di 3 ore.

Le LG SIGN, SPREAD e ESO invece, valorizzando i risultati dello studio ECASS III (Hacke 2008) e di una metanalisi sui trattamenti trombolitici nell'ictus acuto (Wardlaw 2005) raccomandano un uso *off-label* dell'alteplase, indicando una finestra temporale di 4 ore e mezza dall'esordio per l'esecuzione della trombolisi.

La linea guida SPREAD, in particolare, fornisce due raccomandazioni discordanti (10.2a e 10.2b nel documento originale) che suggeriscono rispettivamente di somministrare r-tPA entro 3 ore ed entro 4,5

ore dall'esordio. Successivamente, nella discussione delle evidenze riportata a corollario delle raccomandazioni, lo studio ECASS III (finestra terapeutica di 4,5 ore) viene solo citato ma non discusso, e si afferma che "L'insieme degli studi commentati porta ad una chiara indicazione alla trombolisi e.v. entro 3 ore dall'esordio dei sintomi di un ictus ischemico".

Terapia antiaggregante

In tutte le LG viene raccomandato di utilizzare ASA come terapia dell'ictus ischemico acuto, a un dosaggio di 300 mg (NICE/RCP, SIGN e SPREAD) o di 325 mg (AHA/ASA), o a dosaggi compresi tra 160 e 325 mg (ESO). Per tutte le LG le prove di riferi-

Lo studio ECASS III (Hacke 2008) prevedeva la randomizzazione a 0.9mg/Kg di alteplase o placebo di pazienti con ictus ischemico acuto entro 4 ore dall'esordio dei sintomi. Dopo l'inclusione di 228 pazienti il protocollo è stato modificato, estendendo la finestra terapeutica a 4,5 ore. Le motivazioni dell'emendamento dichiarate dagli autori comprendevano la recente pubblicazione di una metanalisi (il cui primo autore è anche il principal investigator dello studio) che suggeriva un possibile vantaggio anche per i pazienti sottoposti a trombolisi oltre le 3 ore (Hacke 2004), e la necessità di avviare a un reclutamento troppo lento. (Hacke 2008) I risultati mostrano che alteplase somministrato entro un tempo medio di 3 ore e 59 minuti produce un miglioramento modesto ma significativo senza che, rispetto alla somministrazione entro 3 ore, aumentino in modo significativo gli eventi emorragici. Risultati simili sono stati ottenuti in uno studio controllato non randomizzato che ha confrontato una coorte di pazienti trattati entro 3 ore con una coorte trattata entro 4,5 ore. (Wahlgren 2008)

Tabella 1. Sinossi delle raccomandazioni riguardanti la *finestra terapeutica* per la somministrazione della trombolisi nell'ictus acuto.

	AHA/ASA	ESO	Nice/RCP	SIGN	SPREAD
Raccomandazioni	rtPA endovena (0.9 mg/kg, dose max 90 mg) è raccomandata in casi selezionati che possono essere trattati entro 3 ore dall'esordio di un ictus ischemico acuto (Classe I, LdP A)	La somministrazione di rtPA (0,9 mg/kg di peso corporeo, dose massima 90 mg), con il 10% della dose somministrato in bolo seguito da una infusione di un'ora, è indicata entro 3 ore dall'esordio di un ictus ischemico (Classe I, Livello A).	-	I pazienti con ictus ricoverati entro 4 ore e mezza dall'esordio definito dei sintomi, considerabili come candidabili alla trombolisi, dovrebbero essere trattati con 0.9 mg/kg (fino a un massimo di 90 mg) di rtPA endovena. A	Il trattamento con r-tPA e.v. (0,9 mg/kg, dose massima 90 mg, il 10% della dose in bolo, il rimanente in infusione di 60 minuti) è indicato entro tre ore dall'esordio di un ictus ischemico nei casi eleggibili secondo quanto riportato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto. Grado A Il trattamento con r-TPA e.v. (0,9 mg/kg, dose massima 90 mg, il 10% della dose in bolo, il rimanente in infusione di 60 minuti) è indicato fra le 3 e le 4.5 ore dall'esordio di un ictus ischemico nei casi eleggibili secondo quanto riportato nei criteri di inclusione ed esclusione dei pazienti nel trial ECASS III , anche se il trattamento fra le 3 e le 4.5 ore per ora non è previsto nella licenza Europea. Grado A
Bibliografia (citata nelle LG)	Clark 1999 Hacke 1998 Hacke 2004 Kaste 1995 Kwiatkowski 1999 Kwiatkowski 2005 Marler 2000 NINDS 1995 Steiner 1998 Wardlaw 2002	Albers 2006 Hacke 1995 Hacke 1998 Hacke 2004 Hacke 2008 Kane 2007 Köhrmann 2006 NINDS 1995 Schellinger 2007 von Kummer 2001 Wahlgren 2008 Wardlaw 2003	-	Hacke 2004 Hacke 2008 Wardlaw 2005	Albers 2000 Clark 1999 Graham 2003 Hacke 1995 Hacke 1998 Hacke 2004 Hill 2005 NINDS 1995 Wahlgren 2007 Wardlaw 1999

mento sono costituite da due grandi studi che avevano arruolato circa 20.000 pazienti ciascuno (IST 1997, CAST 1997), da una successiva analisi cumulativa dei risultati di entrambi (Chen 2000), e da una metanalisi di tutti gli studi in cui ASA è stata utilizzata come terapia specifica dell'ictus acuto (Sandercock 2008), mostrando un modesto ma significativo beneficio di un trattamento tempestivo con ASA sulla mortalità, sulla disabilità e sulla probabilità di recidiva di ictus.

L'inizio della terapia con ASA è raccomandato entro 24 ore dopo l'esordio dell'ictus

da parte di alcune LG (NICE/RCP, SPREAD), entro 24-48 ore da parte della LG AHA/ASA e entro 48 ore da parte delle restanti LG. Sia lo studio CAST che lo studio IST prevedevano una finestra temporale di 48 ore per l'inizio di terapia con ASA (CAST 1997, IST 1997).

Quali farmaci antiaggreganti utilizzare nella prevenzione secondaria dell'ictus ischemico?

Escludendo i pazienti con fibrillazione atriale non valvolare, riguardo a questo argomento solo 5 delle 6 LG incluse nelle sinus-

Tabella 2. Sinossi delle raccomandazioni riguardanti la *terapia specifica* dell'ictus acuto mediante antiaggreganti.

	AHA/ASA	ESO	Nice/RCP	SIGN	SPREAD
Raccomandazioni	<p>La somministrazione orale di aspirina (dose iniziale 325 mg) tra le 24 e le 48 ore dopo l'esordio dell'ictus è raccomandata per la maggioranza dei pazienti (Classe I, LdP A)</p> <p>L'aspirina non deve essere considerata un sostituto per altri interventi in acuto dell'ictus, inclusa la somministrazione di rtPA (Classe III, LdP B)</p> <p>La somministrazione di aspirina come terapia aggiuntiva entro 24 ore dalla somministrazione di rtPA non è raccomandata (Classe III, LdP A)</p> <p>la somministrazione di clopidogrel, da solo o in associazione con aspirina, non è raccomandata per la terapia dell'ictus ischemico acuto (Classe III, LdP C)</p>	<p>Il trattamento con aspirina (160-325 mg) in dose di carico) e indicato entro 48 ore dall'ictus ischemico (Classe I, Livello A).</p>	<p>In tutti i casi di ictus ischemico acuto ed esclusione di emorragia intracerebrale primaria mediante indagini neuroradiologiche va somministrato al più presto, e comunque entro 24 ore: aspirina 300 mg per os se non vi è disfagia, o aspirina 300 mg per via rettale o mediante sondino naso-gastrico se vi è disfagia</p> <p>I pazienti con sospetto TIA, e con alto rischio di ictus (punteggio ABCD2 ≥ 4) dovrebbero:</p> <ul style="list-style-type: none"> - iniziare subito un trattamento con aspirina 300 mg/die <p>Successivamente aspirina 300 mg deve essere continuata per 2 settimane dopo l'esordio dell'ictus, dopo le quali va iniziata una terapia antitrombotica a lungo termine. I pazienti dimessi prima di 2 settimane devono iniziare la terapia antitrombotica a lungo termine prima della dimissione.</p> <p>A tutti i pazienti con ictus ischemico acuto allergici o realmente intolleranti* all'aspirina va offerto in alternativa un altro agente antiaggregante</p> <p>* L'intolleranza all'aspirina è definita nel NICE <i>technology appraisal guidance 90</i> (www.nice.org.uk/TA090) come una delle condizioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ipersensibilità provata ai farmaci contenenti aspirina • storia di grave dispepsia indotta da aspirina a basse dosi 	<p>L'aspirina a 300mg/die dovrebbe essere iniziata entro 48 ore dall'ictus ischemico e continuata almeno per 14 giorni. A</p> <p>L'aspirina andrebbe evitata nelle 24 ore successive al trattamento trombolitico endovenoso o intra-arterioso. GPP</p>	<p>L'ASA (160-300 mg/die)* è indicato in fase acuta per tutti i pazienti ad esclusione di quelli candidati al trattamento trombolitico (nei quali può essere iniziato dopo 24 ore) o anticoagulante. Grado A</p> <p>* Il gruppo SPREAD ritiene più adeguato il dosaggio di 300 mg. GPP</p>
Bibliografia (citata nelle LG)	Albers 2004 CAST 1997 Harrington 2004 IST 1997 Qureshi 2000	CAST 1997 IST 1997	Sandercock 2003	Sandercock 2008	CAST 1997 Chen 2000 IST 1997 Sandercock 2000

si formulano raccomandazioni, in quanto la LG AHA/ASA si focalizza solamente sulla fase acuta, riservando un documento a sé stante per quanto concerne le strategie di prevenzione secondaria (Adams 2008). Tale documento, essendo focalizzato su un aspetto specifico dell'assistenza all'ictus, non è stato incluso nella presente revisione di LG. Per consentire un raffronto più completo dell'argomento si è tuttavia deciso di includere nella tabella che segue anche le raccomandazioni contenute nel documento sopra citato.

Mentre tutte le LG concordano nel raccomandare un farmaco antiaggregante per la prevenzione secondaria dell'ictus ischemico, esiste una notevole disomogeneità per quanto concerne la specifica molecola da utilizzare tra le varie alternative disponibili. Le LG NICE/RCP, AHA e SIGN raccomandano ASA (50-300mg) associata a dipiridamolo a rilascio modificato (DP) come terapia standard in prevenzione secondaria. Come terapie antiaggreganti nella prevenzione secondaria dell'ictus la LG SPREAD raccomanda sia ASA in monoterapia al dosaggio di 100mg/die (raccomandazione 12.3a, grado A, nel documento originale) sia, più oltre, (raccomandazione 12.4a, grado A, nel documento originale) l'associazione ASA (50mg/die) + DP (400mg/die), in quanto più efficace della sola ASA alla dose di 75 mg/die. La LG ESO infine raccomanda in alternativa per la prevenzione secondaria dell'ictus ASA+DP, clopidogrel o triflusal, un antiaggregante registrato nel nostro Paese in fascia C, con indicazione "nella malattia tromboembolica arteriosa".

Solamente le LG AHA e NICE/RCP prendono in considerazione specificamente le possibili alternative alla ASA in caso di intolleranza. La LG AHA raccomanda il clopidogrel come alternativa nei pazienti allergici all'ASA, mentre la LG NICE definisce con precisione la intolleranza all'ASA e consiglia genericamente un altro antiaggregante in alternativa. Le altre LG, pur considerando la possibilità di ricorrere a un agente antiaggregante alternativo in caso di intolleranza all'ASA, non ne specificano le caratteristiche.

Il caso di un paziente in cui si verifica un evento ischemico cerebrale mentre è già in corso una terapia antiaggregante con ASA

viene affrontato da due LG: SPREAD e AHA, che raccomandano come possibili alternative uno qualsiasi degli altri antiaggreganti disponibili.

Tutte le LG concordano nel non raccomandare l'associazione di ASA e clopidogrel.



DISCUSSIONE

L'ictus acuto è un argomento vasto, riguardante numerose dimensioni assistenziali, non solo cliniche ma anche organizzative, e comprende diverse condizioni cliniche (ischemia cerebrale, emorragia intraparenchimale, emorragia subaracnoidea, TIA) che implicano percorsi assistenziali diversi. Esistono quindi numerosissime LG che affrontano l'argomento, e molte di esse sono focalizzate su aspetti specifici della patologia. Poiché lo scopo della banca dati di LG del SNLG è di affrontare argomenti clinici rilevanti e di comune riscontro, in questo documento si è deciso di focalizzare l'attenzione sulle LG le cui raccomandazioni riguardano tutto il percorso assistenziale del paziente con ictus o TIA, selezionandole sulla base di criteri di ordine metodologico e di rilevanza per la realtà assistenziale del nostro Paese. Non ostante siano stati adottati criteri di selezione relativamente restrittivi, i documenti reperiti sono numerosi e presentano una qualità metodologica mediamente buona.

Linee guida: concordanze e discordanze

Terapia farmacologia in fase acuta

Confrontando le raccomandazioni relative alla terapia farmacologica dell'ictus ischemico in fase acuta, si notano alcune discordanze relative alla finestra temporale utile per eseguire la trombolisi endovenosa e alla tempistica di somministrazione di antiaggreganti nelle prime ore dopo l'evento (*vedi tabella 4*).

Commento: la base di prove utilizzata da tutte le LG è costituita sostanzialmente da due RCT (NINDS 1995, Hacke 2008), da uno studio osservazionale (Wahlgren 2008) e da una metanalisi di RCT (Wardlaw 2005). Una LG (SPREAD) non è chiara su questo punto, in quanto raccomanda la somministrazione entro 3 ore, ma allo stes-

1. Almeno una metanalisi, revisione sistematica, o RCT classificato di livello 1++ condotto direttamente sulla popolazione bersaglio; oppure revisione sistematica di RCT o un insieme di evidenze costituito principalmente da studi classificati di livello 1+, consistenti tra loro, e applicabile direttamente alla popolazione bersaglio

Tabella 3. Sinossi delle raccomandazioni riguardanti la *terapia antiaggregante in prevenzione secondaria dell'ictus acuto.*

AHA/ASA	ESO	Nice/RCP	SIGN	SPREAD
<p>Aspirina (50 – 325 mg/die) in monoterapia, l'associazione di aspirina e dipiridamolo a rilascio prolungato e clopidogrel in monoterapia sono tutte opzioni accettabili per una terapia iniziale di prevenzione secondaria (Classe I, Livello A).*</p> <p>* Non vi sono evidenze che aumentare la posologia della aspirina produca un beneficio ulteriore in pazienti che presentano un evento ischemico cerebrovascolare durante terapia con aspirina. Nessuno degli antiaggreganti disponibili è stato adeguatamente studiato in questi casi, anche se spesso, nei pazienti con ictus ischemico a genesi non cardioembolica, viene spesso considerato un agente antiaggregante alternativo.</p> <p>La combinazione di aspirina e dipiridamolo a rilascio prolungato è raccomandabile rispetto alla aspirina da sola (Classe I, Livello B).</p> <p>La monoterapia con clopidogrel può essere considerata rispetto a quella con aspirina sulla base di studi di confronto diretto (Classe IIb, Livello B).</p> <p>Clopidogrel è una alternativa ragionevole in pazienti allergici ad aspirina (Classe IIa, Livello B)</p> <p>L'aggiunta di aspirina al clopidogrel aumenta il rischio di emorragia. La terapia di associazione di aspirina e clopidogrel non è raccomandata di routine in pazienti con ictus ischemico o TIA a meno che non sussistano specifiche indicazioni per tale terapia (ad es. stent coronarico o sindrome coronarica acuta) (Classe III, Livello A).</p>	<p>Quando possibile dovrebbe essere somministrata aspirina e dipiridamolo o clopidogrel da solo. Alternativamente, aspirina o triflusal in monoterapia, potrebbero essere utilizzati per la prevenzione secondaria (Classe I, Livello A)</p> <p>L'associazione ASA e clopidogrel non è raccomandata in pazienti con ictus ischemico recente, eccetto che in pazienti con indicazioni specifiche (angina instabile, infarto non-Q o <i>stenting</i> recente); il trattamento dovrebbe essere somministrato per almeno 9 mesi dopo l'evento (Classe I, Livello A)</p> <p>La combinazione di aspirina e clopidogrel non è indicata in pazienti con ictus ischemico recente, eccetto nei pazienti con specifiche indicazioni (p.e. angina instabile o IMA non-Q, <i>tentino</i> recente); il trattamento dovrebbe essere somministrato fino a 9 mesi dopo l'evento (Classe I, Livello A)</p>	<p>Aspirina e dipiridamolo dovrebbero essere la terapia standard di prevenzione secondaria dopo ictus ischemico:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● la dose giornaliera di aspirina dovrebbe variare tra 50 mg e 300 mg di aspirina e 200 mg x2die di dipiridamolo a rilascio modificato; ● nei pazienti che non tollerano il dipiridamolo, è appropriata la aspirina da sola; ● nei pazienti che non tollerano l'aspirina il clopidogrel 75 mg /die è una alternativa ragionevole 	<p>Dopo un ictus ischemico o un TIA per la prevenzione secondaria di eventi vascolari dovrebbero essere prescritti aspirina a bassa dose (75 mg/die) con dipiridamolo (200 mg a rilascio modificato due volte al di). A</p> <p>Clopidogrel (75mg al di) in monoterapia dovrebbe essere considerato come alternativa alla combinazione aspirina-dipiridamolo dopo un ictus ischemico o un TIA per la prevenzione secondaria di eventi vascolari. A</p> <p>I pazienti con documentata intolleranza alla aspirina dovrebbero ricevere un trattamento con clopidogrel in monoterapia. GPP</p> <p>I pazienti intolleranti alla combinazione aspirina-dipiridamolo o alla monoterapia con clopidogrel dovrebbero ricevere una terapia con aspirina o con dipiridamolo in monoterapia. GPP</p> <p>La combinazione aspirina-clopidogrel non è raccomandata per la prevenzione secondaria a lungo termine di ictus ischemico e TIA. A</p>	<p>Nei TIA e nell'ictus ischemico non cardioembolico è indicato il trattamento antiaggregante con ASA 100-325 mg/die. Grado A</p> <p>Per il trattamento prolungato il gruppo SPREAD raccomanda 100 mg/die. GPP</p> <p>In pazienti con ictus conseguente a patologia aterotrombotica dei vasi arteriosi extracranici che già assumevano ASA prima dell'evento, qualora l'opzione scelta sia di sostituire l'ASA con un altro antiaggregante piastrinico è indicato somministrare ticlopidina 250 mgx2/die (eseguendo almeno due controlli dell'emocromo al mese per i primi tre mesi) o clopidogrel 75 mg/die, o dipiridamolo a lento rilascio 200 mg e ASA 25 mgx2/die. Grado D</p> <p>Nei TIA e nell'ictus ischemico non cardioembolico è indicato il trattamento antiaggregante con clopidogrel 75 mg/die. Grado A</p> <p>Clopidogrel è indicato come alternativa nel caso ASA sia inefficace o non tollerato. GPP</p> <p>Nei TIA e nell'ictus ischemico non cardioembolico è indicato il trattamento antiaggregante con ticlopidina 500 mg/die, che però presenta un profilo di sicurezza meno favorevole in confronto al clopidogrel e quindi richiede il controllo dell'emocromo ogni due settimane per i primi tre mesi. Grado A</p> <p>Nel caso si debba prescrivere una tienopiridina, secondo il gruppo SPREAD è indicato il clopidogrel. GPP</p> <p>L'associazione ASA 50 mg/die più dipiridamolo a lento rilascio 400 mg/die è più efficace (NNT=100) di ASA da sola, somministrata a dosi inferiori ai 75 mg/die. Tale associazione, quindi, è indicata nei TIA e nell'ictus ischemico non cardioembolico Grado A</p> <p>L'associazione di ASA e clopidogrel non è indicata per la prevenzione delle recidive di ictus ischemico, perché comporta un aumento dei rischi emorragici senza aumento dei benefici presumibili. Grado D</p>
<p>Bhatt 2006; Chang 2006 ; Diener 2004; ESPRIT 2006; Lindgren 2004</p>	<p>Algra 1996; Antithrombotic Trialists' Collaboration 2002; Bhatt 2006; Campbell 2007; Chang 2006; Chimowitz 2005; Costa 2005; Diener 2007; Diener 2004; ESPRIT 2006; Farrell 1991; The Dutch TIA Trial Study Group 1991; Yusuf 2001</p>	<p>Antithrombotic Trialists' Collaboration 2002 De Schryver 2007 ESPRIT 2006 Hankey 2000 NICE 2008 Saxena 2004</p>	<p>Bhatt 2004 Bhatt 2006 CAPRIE 1996 Chan 2005 Chang 2006 Costa 2005 De Schryver 2005 Diener 2004 Diener 2007 ESPRIT 2006 Hankey 2005</p>	<p>Albers 2001; Algra 1996; Antithrombotic Trialists' Collaboration 2002; Barnett 1995; Barnett 1996; Bhatt 2002; Bhatt 2006; Canadian Cooperative 1978; CAPRIE 1996; Diener 1996; Diener 2004; Dyken 1992; ESPRIT 2006; Farrell 1991; Feinberg 1994; Gent 1989; Goldstein 1995; Gorelick 2003; Halkes 2008; Hankey 2000; Harrison 1971; Hass 1989; Leonardi 2005; Oster 1994; Ringleb 2004; Sacco 2008; Sherman 1995; The Dutch TIA Trial Study Group 1991; The SALT Collaborative Group 1991;</p>

so tempo definisce come “indicata” la somministrazione entro 4,5 ore. La scelta tra queste due finestre temporali è sostanziale,

sia sotto il profilo normativo (le indicazioni registrate europee per l'alteplase nell'ictus acuto prevedono una finestra temporale di

3 ore), sia sotto il profilo clinico. Il beneficio terapeutico della trombolisi nel paziente con ictus consiste in una riduzione di mortalità e disabilità, che si è mostrata inversamente correlata al tempo intercorso tra esordio clinico e trombolisi. Il numero di pazienti da trattare (NNT) per ottenere un esito favorevole in termini di disabilità o morte è di 2 se la trombolisi viene somministrata entro 90 minuti, entro 3 ore sale a 8, e tra le 3 e le 4,5 ore diventa 12 (Hacke 2008, ESO 2009). Per quanto invece concerne i rischi non sembrano esserci differenze in termini di mortalità tra trombolisi e placebo, mentre la probabilità di emorragia intracranica sintomatica è maggiore tra i pazienti sottoposti a trombolisi (una ogni 17 pazienti trattati entro 3 ore e una ogni 47 pazienti trattati tra le 3 e le 4,5) (NINDS 1995, Hacke 2008). I dati dello studio ECASS III mostrano che la probabilità di raggiungere l'outcome primario dello studio (punteggio 0 o 1 alla scala Rankin modificata) è significativamente a favore dell'alteplase, rispetto al placebo, anche tra 3 e 4 ore mezza (OR, 1.34; CI 95%, 1.02-1.76; RR, 1.16; IC 95% 1.01-1.34; P = 0.04) (Hacke 2008). E' attualmente in corso uno studio volto a verificare la prognosi dell'ictus in pazienti trattati con trombolisi endovenosa entro 6 ore dall'esordio dei sintomi. (Sandercock 2008a)

Raccomandare l'esecuzione della trombolisi entro 3 o entro 4,5 ore ha inoltre rilevanti ricadute sul piano organizzativo e logistico (basti pensare all'organizzazione dei servizi territoriali di emergenza-urgenza per il trasporto dei pazienti nelle strutture sanitarie) e sul piano della equità dell'offerta di cura (una differenza di un'ora e mezza, rapportata alle tempistiche di trasporto in ospedale, può rappresentare un fattore discriminante sostanziale per i pazienti residenti in aree territoriali disagiate o comunque più lontane dalle strutture ospedaliere in grado di erogare la trombolisi).

Tempistica di somministrazione di antiaggreganti nelle prime ore dopo l'evento (vedi tabella 5)

Commento: la discordanza nelle indicazioni

riguardo alla tempistica di somministrazione dell'ASA, forse poco rilevante sotto il profilo clinico, stupisce sotto il profilo metodologico, in quanto la base di prove scientifiche è costituita per tutte le LG dagli stessi 2 RCT (CAST 1997, IST 1997) e da due metanalisi (Chen 2000, Sandercock 2008). Questi studi hanno dimostrato che somministrazione ASA (160-300mg) entro 48 ore da un ictus ischemico è significativamente superiore al placebo nel migliorare la prognosi a lungo termine (odds ratio 0.95, IC 95% 0.91-0.99), evitando un decesso o disabilità ogni 79 pazienti trattati (Sandercock 2008). E' sorprendente notare una disomogeneità nella formulazione delle raccomandazioni anche a fronte di una base di prove omogenea e coerente a supporto di un intervento terapeutico molto semplice.

Antiaggreganti in prevenzione secondaria - ictus non cardioembolico (vedi tabella 6)

Commento: nell'affrontare il tema della prevenzione secondaria con antiaggreganti tutte le LG fanno riferimento sostanzialmente alle stesse fonti, che però vengono interpretate in modo diverso dai diversi panel. Si nota in particolare che nel mondo anglosassone (AHA, NICE/RCP, SIGN) vengono particolarmente valorizzati i risultati degli studi (Diener 1996, ESPRIT 2006) e delle metanalisi (Halkes 2008, De Schriver 2005) che hanno valutato l'efficacia dell'associazione ASA+DP rispetto ad ASA in monoterapia in prevenzione secondaria dopo TIA o ictus ischemico. L'associazione ASA+DP viene raccomandata come prima opzione terapeutica seguita da ASA in monoterapia e da clopidogrel nei pazienti che non tollerano ASA.

Dalle raccomandazioni delle LG SPREAD invece, non è chiaro quale sia il farmaco antiaggregante di prima scelta nella prevenzione secondaria dell'ictus. Vengono infatti raccomandate con grado A (cioè il massimo livello di forza) sia ASA in monoterapia alla dose di 100 mg, sia l'associazione ASA+DP, descritta come più efficace dell'ASA in monoterapia a dosaggi inferiori a 75 mg. Come alternativa terapeutica, nei

Tabella 4. Finestra temporale utile per eseguire la trombolisi endovenosa con r-tPa (alteplase).

	AHA/ASA	ESO	Nice/RCP	SIGN	SPREAD
Raccomandazioni	< 3 ore	> 3 ore	Non specificato	< 4,5 ore	Non chiaro

pazienti colpiti da ictus mentre erano già in trattamento con ASA, vengono indicati a pari merito tutti gli altri antiaggreganti disponibili.

Un commento a parte merita inoltre la LG ESO (metodologicamente più debole delle altre) che, mettendoli sullo stesso piano, raccomanda come prima scelta praticamente tutti gli antiaggreganti disponibili a eccezione della ticlopidina, incluso il triflusal (Triflux® commercializzato nel nostro Paese in fascia C). Anche la LG SIGN considera il triflusal tra le possibili alternative in prevenzione secondaria, analizzando la stessa bibliografia citata dalla LG ESO (Costa 2005), ma giungendo a conclusioni opposte. Mentre infatti le LG enfatizzano l'utilità del triflusal nel "ridurre le recidive di ictus con efficacia simile all'ASA, e minori eventi avversi", la LG SIGN sottolinea come la metanalisi di Costa non ha mostrato differenze significative tra ASA e triflusal, sebbene gli intervalli di confidenza siano ampi e quindi non possano essere escluse differenze a favore di uno o dell'altro farmaco, ne' sotto il profilo dell'efficacia, ne' sotto quello della sicurezza. Questa ultima, cauta affermazione corrisponde con le conclusioni degli stessi autori della metanalisi.

La variabilità con cui i dati disponibili sull'associazione ASA+DP sono stati interpretati da parte di diversi gruppi di produzione di LG può essere in parte spiegata considerando alcune limitazioni degli studi sopra citati riguardanti l'associazione ASA+DP, che sono stati oggetto di dibattito e

di numerose critiche. In particolare, lo studio ESPS-2 (in doppio cieco, con confronti tra: placebo, DP a dose massima, DP+ASA a bassa dose e ASA a bassa dose) ha mostrato differenze significative a favore del DP solo considerando l'endpoint ictus o morte/ictus, ma non quando si considerino come endpoint la morte o gli ictus fatali (Diener 1996). Anche il più recente studio ESPRIT (ESPRIT 2006) che ha confrontato DP+ASA con ASA in prevenzione secondaria dell'ictus è stato criticato per essere stato eseguito in aperto e per alcuni sbilanciamenti tra i due bracci che potrebbero avere distorto i risultati osservati. In particolare: nel braccio ASA+DP si è avuta sia una maggiore quota di pazienti trattati con dosi più elevate di ASA (46% vs 42%), sia un maggior numero di pazienti che hanno sospeso il trattamento per l'effetto avverso cefalea rispetto al braccio ASA (34% vs. 13%). Poiché l'endpoint primario composito comprendeva morte da qualsiasi causa vascolare, ictus non fatale, infarto miocardico non fatale e evento emorragico maggiore, la differenza osservata nell'analisi "intention-to-treat" potrebbe essere spiegata non tanto da una differenza in termini di efficacia tra i due trattamenti, quanto dalla diversa incidenza di un effetto collaterale (emorragie) in due popolazioni diversamente esposte al fattore di rischio (assunzione di ASA). Inoltre, le differenze osservate in questi studi hanno ricadute cliniche modeste: secondo i risultati dello studio ESPS-2 bisogna trattare con DP+ASA 67 pazienti per due anni

Tabella 5. Somministrazione di ASA in fase acuta

	AHA/ASA	ESO	Nice/RCP	SIGN	SPREAD
Raccomandazioni	24-48 ore	< 48 ore	< 24 ore	< 48 ore	> 24 ore

Tabella 6. Antiaggreganti in prevenzione secondaria (ictus non cardioembolico) - raccomandazioni

	AHA/ASA	ESO	Nice/RCP	SIGN	SPREAD
I scelta	ASA+dipiridamolo	ASA+dipiridamolo, clopidogrel (75mg)	ASA+dipiridamolo	ASA+dipiridamolo	ASA (100mg)
Alternative	ASA (clopidogrel se intolleranza a ASA)	ASA Triflusal	ASA (se intolleranza a dipiridamolo), Clopidogrel (se intolleranza a ASA)	Clopidogrel	ASA+dipiridamolo (più efficace di ASA 75mg) Ticlopidina, clopidogrel o ASA+dipiridamolo (in pazienti con recidiva di ictus che già assumevano ASA)

(IC 95% 15-230) per evitare un evento in più rispetto a una monoterapia con ASA, mentre lo studio ESPRIT suggerisce che bisognerebbe trattarne 104 all'anno (IC 95% 55-1006) per evitare un evento ischemico vascolare o un sanguinamento maggiore.



CONCLUSIONI

Le scelte terapeutiche per i pazienti con ictus acuto in Italia riguardano circa 186.000 pazienti all'anno, e le implicazioni cliniche, organizzative ed economiche di tali scelte relative alla trombolisi e ai farmaci da utilizzare in prevenzione secondaria sono estremamente rilevanti. Le LG per la pratica clinica dovrebbero avere lo scopo di guidare e facilitare le scelte dei medici basandosi sulle migliori evidenze scientifiche che, in questo caso, sono abbondanti e di buona qualità. Ne è la prova il fatto che principali raccomandazioni su questi argomenti riportano il livello di prova massimo in tutte le LG qui esaminate. Ciò nonostante si notano discrepanze, talvolta sostanziali, tra quanto raccomandato in LG diverse, anche nel caso di documenti prodotti da istituzioni di riconosciuta autorevolezza. A fronte di una generale concordanza sugli aspetti assertivi generali ("fare" o "non fare"), esistono numerose differenze riguardo ad aspetti specifici sul "come fare" e sul "quando fare" che – nel caso di argomenti di terapia farmacologica come quelli considerati in questo documento – portano a disomogeneità riguardo al tipo di farmaci e alle dosi da utilizzare. Esaminando la bibliografia a supporto delle raccomandazioni si nota che tale disomogeneità non deriva da una eterogeneità dei riferimenti bibliografici, in quanto tutte le LG citano sostanzialmente gli stessi studi. Per trovare una spiegazione alla variabilità tra le LG qui considerate, che rappresentano una selezione dei migliori documenti a disposizione dei clinici, bisogna quindi considerare aspetti metodologici relativi alla loro produzione, e in particolare alla interpretazione delle prove da parte dei membri dei diversi gruppi produttori, all'interno di ciascuno dei quali molteplici fattori possono condizionare la traduzione delle evidenze in raccomandazioni. Sebbene la maggioranza delle LG qui esaminate soddisfino i requisiti metodologici essenziali, solo alcune di esse descrivono come sono state reperite,

selezionate e valutate le prove scientifiche utilizzate come base di evidenza per formulare le raccomandazioni, e solo una (RCP) fornisce qualche elemento per capire come il gruppo produttore ha interpretato le prove reperite per tradurle in raccomandazioni.

Il processo di produzione delle LG potrebbe divenire più chiaro e coerente adottando metodi espliciti per la valutazione delle prove scientifiche, come ad esempio il metodo GRADE (Atkins 2004), già adottato da parte di diverse istituzioni che producono LG, come l'American College of Chest Physicians e il NICE (Guyatt 2006, NICE 2010). La valutazione critica della letteratura scientifica disponibile e una bilanciata valutazione di benefici e rischi associati alla adozione o meno di determinate linee di comportamento potrebbero condurre a una maggiore concordanza tra raccomandazioni prodotte da gruppi diversi, o quanto meno a rendere trasparenti i motivi che hanno spinto gli autori di una linea guida ad adottare determinate scelte.



BIBLIOGRAFIA

Trombolisi

- Albers 2000 - Albers GW, Bates VE, Clark WM, Bell R, Verro P, Hamilton SA. Albers GW, Bates VE, Clark WM, Bell R, Verro P, Hamilton SA: Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke: the Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) study. JAMA 2000; 283:1145-50.
- Albers 2006 - Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, Kemp S, Schlaug G, Skalabrin E, Bammer R, Kakuda W, Lansberg MG, Shuaib A, Coplin W, Hamilton S, Moseley M, Marks MP: Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. Ann Neurol 2006;60:508-517
- Clark 1998 - Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S. Recombinant tissue-type plasminogen activator (alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset: the ATLANTIS Study: a randomized controlled trial: Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. JAMA 1999;282: 2019–26
- Graham 2003 - Graham GD, Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke in Clinical Practice A Meta-analysis of Safety Data. Stroke 2003; 34: 2847-50
- Hacke 1995 - Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, Boysen G, Bluhmki E, Höxter G, Mahagne MH, Hennerici M: Intravenous Thrombolysis With Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Acute Stroke. JAMA 1995;274:1017-25

- Hacke 1998 - Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, Larrue V, Bluhmki E, Davis S, Donnan G, Schneider D, Diez-Tejedor E, Trouillas P; Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet* 1998;352:1245–51
- Hacke 2004 - Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, Brott T, Frankel M, Grotta JC, Haley EC Jr, Kwiatkowski T, Levine SR, Lewandowski C, Lu M, Lyden P, Marler JR, Patel S, Tilley BC, Albers G, Bluhmki E, Wilhelm M, Hamilton S; ATLANTIS Trials Investigators, ECASS Trials Investigators, NINDS rt-PA Study Group Investigators. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet*. 2004;363:768–74
- Hacke 2008 - Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008;359(13):1317-29
- Kane 2007 - Kane I, Sandercock P, Wardlaw J: Magnetic resonance perfusion diffusion mismatch and thrombolysis in acute ischaemic stroke: A systematic review of the evidence to date. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:485-90
- Kaste 1995 - Kaste M, Hacke W, Fieschi C, et al. Results of the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *Cerebrovasc Dis*. 1995;5:225.
- Köhrmann 2006 - Köhrmann M, Jüttler E, Fiebach JB, Huttner HB, Siebert S, Schwark C, Ringel PA, Schellinger PD, Hacke W: MRI versus CT-based thrombolysis treatment within and beyond the 3 h time window after stroke onset: a cohort study. *Lancet Neurol* 2006;5:661-7
- Kwiatkowski 1999 - Kwiatkowski TG, Libman RB, Frankel M, Tilley BC, Morgenstern LB, Lu M, Broderick JP, Lewandowski CA, Marler JR, Levine SR, Brott T; National Institute of Neurological Disorders and Stroke Recombinant Tissue Plasminogen Activator Stroke Study Group. Effects of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke at one year. *N Engl J Med*. 1999;340:1781–1787.
- Kwiatkowski 2005 - Kwiatkowski T, Libman R, Tilley BC, Lewandowski C, Grotta JC, Lyden P, Levine SR, Brott T; National Institute of Neurological Disorders and Stroke Recombinant Tissue Plasminogen Activator Stroke Study Group. The impact of imbalances in baseline stroke severity on outcome in the National Institute of Neurological Disorders and Stroke Recombinant Tissue Plasminogen Activator Stroke Study. *Ann Emerg Med*. 2005;45:377–84
- Marler 2000 - Marler JR, Tilley BC, Lu M, Brott TG, Lyden PC, Grotta JC, Broderick JP, Levine SR, Frankel MP, Horowitz SH, Haley EC Jr, Lewandowski CA, Kwiatkowski TP. Early stroke treatment associated with better outcome: the NINDS rt-PA stroke study. *Neurology* 2000;55:1649–55
- Hill 2005 - Hill M, Buchan A, and for The Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study (CASES) Investigators. Thrombolysis for acute ischemic stroke: results of the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *CMAJ* 2005;172:1307-12
- NINDS 1995 - The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995;333:1581–7
- Norris 1998 - Norris JW, Buchan A, Cote R, Hachinski V, Phillips SJ, Shuaib A, Silver F, Simard D, Teal P. Canadian guidelines for intravenous thrombolytic treatment in acute stroke. A consensus statement of the Canadian Stroke Consortium. *Can J Neurol Sci* 1998; 25: 257-9
- Sandercock 2008a - Sandercock P, Lindley R, Wardlaw J, et al.; IST-3 Collaborative Group. Third international stroke trial (IST-3) of thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Trials* 2008;9:37
- Schellinger 2007 - Schellinger PD, Thomalla G, Fiehler J, Kohrmann M, Molina CA, Neumann-Haefelin T, Ribo M, Singer OC, Zaro-Weber O, Sobesky J: MRI-based and CT-based thrombolytic therapy in acute stroke within and beyond established time windows: an analysis of 1210 patients. *Stroke* 2007;38:2640-5
- Steiner 1998 - Steiner T, Bluhmki E, Kaste M, Toni D, Trouillas P, von Kummer R, Hacke W; ECASS Study Group. The ECASS 3-hour cohort: secondary analysis of ECASS data by time stratification: European Cooperative Acute Stroke Study. *Cerebrovasc Dis*. 1998;8:198 –203
- von Kummer 1997 - von Kummer R, Allen KL, Holle R, Bozzao L, Bastianello S, Manelfe C, Bluhmki E, Ringel P, Meier DH, Hacke W. Acute stroke: usefulness of early CT findings before thrombolytic therapy. *Radiology*. 1997;205: 327–333.
- von Kummer 2001 - von Kummer R, Bourquain H, Bastianello S, Bozzao L, Manelfe C, Meier D, Hacke W: Early prediction of irreversible brain damage after ischemic stroke at CT. *Radiology* 2001;219:95-100.
- Wahlgren 2007 - Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, Hennerici MG, Kaste M, Kuelkens S, Larrue V, Lees KR, Roine RO, Soenne L, Toni D, Vanhooren G; SITS-MOST investigators Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 2007; 369: 275-82
- Wahlgren 2008 - Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Hacke W, Millán M, Muir K, Roine RO, Toni D, Lees KR; SITS investigators. Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet* 2008;372:1303-9
- Wardlaw 1999 - Wardlaw JM, del Zoppo G, Yamaguchi T. Thrombolysis for acute ischaemic stroke (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 1999.
- Wardlaw 2002 - Wardlaw JM, Lindley RI, Lewis S. Thrombolysis for acute ischemic stroke: still a treatment for the few by the few. *West J Med*. 2002;176:198–9
- Wardlaw 2003 - Wardlaw JM, del Zoppo G, Yamaguchi T, Berge E: Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD000213
- Wardlaw 2005 - Wardlaw JM, del Zoppo G, Yamaguchi T, Berge E. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *The Cochrane Library*. 2005; (ID #CD000213)

ASA in acuto

- Albers 2004 - Albers GW, Amarenco P, Easton JD, Sacco RL, Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126(suppl):483S–512S.
- CAST 1997 - CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997;349:1641–9
- Chen 2000 - Chen ZM, Sandercock P, Pan HC, Counsell C, Collins R, Liu LS, Xie JX, Warlow C, Peto R. Chen Z, Sandercock P, Pan H, Counsell C, Collins R, Liu L, Xie J, Warlow C, Peto R. Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke : A combined analysis of 40 000 randomized patients from the chinese

acute stroke trial and the international stroke trial. *Stroke* 2000;31:1240-9

- Harrington 2004 - Harrington RA, Becker RC, Ezekowitz M, Meade TW, O'Connor CM, Vorchheimer DA, Guyatt GH. Antithrombotic therapy for coronary artery disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(suppl):513S-548S
- IST 1997 - International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial: a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997;349:1569-81
- Qureshi 2000 - Qureshi AI, Luft AR, Sharma M, Guterman LR, Hopkins LN. Prevention and treatment of thromboembolic and ischemic complications associated with endovascular procedures, part I: pathophysiological and pharmacological features. *Neurosurgery* 2000;46:1344-59
- Sandercock 2003 - Sandercock P, Gubitz G, Foley P et al. Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003;CD000029
- Sandercock 2008 - Sandercock PA, Counsell C, Gubitz GJ, Tseng MC. Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008; CD000029

Prevenzione secondaria

- Adams 2008 - Adams R, Albers G, Alberts M, Benavente O, Furie K, et al. Update to the AHA/ASA Recommendations for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack. *Stroke* 2008;39:1647-52
- Albers 2001 - Albers GW, Amarenco P, Easton JD, Sacco RL, Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke. *Chest* 2001;115: 300S-320S.
- Algra 1006 - Algra A, van Gijn J. Algra A, van Gijn J. Aspirin at any dose above 30 mg offers only modest protection after cerebral ischaemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:197-9
- Antithrombotic Trialists' Collaboration 2002 - Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324: 71-86
- Barnett 1995 - Barnett HJ, Eliasziw M, Meldrum HE. Barnett HJM, Eliasziw M, Meldrum HE. Drugs and surgery in the prevention of ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;332: 238-48
- Bhatt 2002 - Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002; 90: 625-628.
- Bhatt 2004 - Bhatt DL, Topol EJ. Clopidogrel added to aspirin versus aspirin alone in secondary prevention and high-risk primary prevention: rationale and design of the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial. *Am Heart J* 2004;148(2):263-8.
- Bhatt 2006 - Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Flather MD, Haffner SM, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhilb SR, Weber MA, Brennan DM, Fabry-Ribaudo L, Booth J, Topol EJ; CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354(16):1706-17
- Campbell 2007 - Campbell CL, Smyth S, Montalescot G, Steinhilb SR: Aspirin dose for the prevention of cardio-

vascular disease: a systematic review. *JAMA* 2007;297:2018-24

- Canadian Cooperative Study Group 1978 - Canadian Cooperative Study Group. A randomised trial of aspirin and sulfinpyrazone in threatened stroke. *N Engl J Med* 1978;299:53-9
- CAPRIE 1996 - CAPRIE Steering Committee: A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-39
- Chan 2005 - Chan FK, Ching JY, Hung LC, Wong VW, Leung VK, Kung NN, et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005;352:238-44
- Chang 2006 - Chang YJ, Ryu SJ, Lee TH. Dose titration to reduce dipyridamole related headache. *Cerebrovascular Diseases* 2006;22:258-62
- Chimowitz 2005 - Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, Frankel MR, Levine SR, Chaturvedi S, Kasner SE, Benesch CG, Sila CA, Jovin TG, Romano JG: Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2005;352:1305-16
- Costa 2005 - Costa J, Ferro JM, Matias-Guiu J, Alvarez-Sabin J, Torres F: Triflusal for preventing serious vascular events in people at high risk. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD004296
- De Schryver 2005 - De Schryver ELL, Algra A, van Gijn J. Dipyridamole for preventing stroke and other vascular events in patients with vascular disease. *The Cochrane Library*. 2005
- De Schryver 2007 - De Schryver ELL, Algra A, van Gijn J. Dipyridamole for preventing stroke and other vascular events in patients with vascular disease. *The Cochrane Library*. 2007
- Diener 1996 - Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study (ESPS-2) Working Group. Secondary stroke prevention: aspirin/dipyridamole combination is superior to either agent alone and to placebo. *J Neurol Sci* 1996; 143: 1-13.
- Diener 2004 - Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9431):331-7.
- Diener 2007 - Diener HC, Sacco R, Yusuf S, Steering C, Group PRS. Rationale, design and baseline data of a randomized, double-blind, controlled trial comparing two anti-thrombotic regimens (a fixed-dose combination of extended-release dipyridamole plus ASA with clopidogrel) and telmisartan versus placebo in patients with strokes: the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes Trial (PROFESS). *Cerebrovascular Diseases* 2007;23(5-6):368-80.
- Diener 2007 - Diener H, Davidai G: Dipyridamole and headache. *Future Neurology* 2007;2:279-283.
- Dyken 1992 - Dyken ML, Barnett HJ, Easton JD, Fields WS, Fuster V, Hachinski V, Norris JW, Sherman DG. Low-dose aspirin and stroke. "It ain't necessarily so". *Stroke* 1992;23:1395-99
- ESPRIT 2006 - ESPRIT Study Group, Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A. The ESPRIT study group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischemia of arterial origin (ESPRIT): randomized controlled trial. *Lancet* 2006;367:1665-73
- Farrell 1991 - Farrell B, Godwin J, Richards S, Warlow C. UK-TIA Study Group. The United Kingdom transient

ischemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54:1044-54

- Feinberg 1994 - Feinberg WM, Albers GW, Barnett HJM, Biller J, Caplan LR, Carter LP, Hart RG, Hobson RW, Kronmal RA, Moore WS, Robertson JT, Adams HP, Mayberg M. Guidelines for the management of transient ischemic attacks, From the ad hoc committee on guidelines for the management of transient ischemic attacks of the stroke council of the American heart association. *Stroke* 1994;25:1320-35
- Gent 1989 - Gent M, Blakely JA, Easton JD, Ellis DJ, Hachinski VC, Harbison JW, Panak E, Roberts RS, Sicurella J, Turpie AG. The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in the thromboembolic stroke. *Lancet* 1989; i: 1215-20.
- Goldstein 1995 - Goldstein LB, Bonito AJ, Matchar DB, Duncan PW, DeFries GH, Oddone EZ, Paul JE, Akin DR, Samsa GP. Goldstein LB, Bonito AJ, Matchar DB, Duncan PW, DeFries GH, Oddone EZ, Paul JE, Akin DR, Samsa GP. US national survey of physician practices for the secondary and tertiary prevention of ischemic stroke. Design, service availability, and common practices. *Stroke* 1995;26:1607-15
- Gorelick 2003 - Gorelick PB, Richardson D, Kelly M, Ruland S, Hung E, Harris Y, Kittner S, Leurgans S; African American Antiplatelet Stroke Prevention Study Investigators. Gorelick PB, Richardson D, Kelly M, Ruland S, Hung E, Harris Y, Kittner S, Leurgans S for the African American Antiplatelet Stroke Prevention Study investigators. Aspirin and ticlopidine for prevention of recurrent stroke in black patients: a randomized trial. *JAMA* 2003; 298: 2947-57
- Halkes 2008 - Halkes PHA, Gray LJ, Bath PMW. et al. Dipyridamole plus aspirin versus aspirin alone in secondary prevention after TIA or stroke: a meta-analysis by risk. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:1218-23
- Hankey 2000 - Hankey GJ, Sudlow CL, Dunbabin DW. Hankey GJ, Sudlow CLM, Dunbabin DW. Thienopyridine derivatives (ticlopidine, clopidogrel) versus aspirin for preventing stroke and other serious vascular events in high vascular risk patients. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000;(2):CD001246
- Hankey 2005 - Hankey GJ. Secondary prevention of recurrent stroke. *Stroke*. Vol. 2005;36(2):218-21
- Harrison 1971 - Harrison MJG, Marshall J, Meadows JC, Russell RWR. Effect of aspirin in amaurosis fugax. *Lancet* 1971; ii:743-4
- Hass 1989 - Hass WK, Easton JD, Adams HP Jr, Pryse-Phillips W, Molony BA, Anderson S, Kamm B. Hass WK, Easton JD, Adams HP Jr, Pryse-Phillips W, Molony BA, Anderson S, Kamm B. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. Ticlopidine Aspirin Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1989;321: 501-7
- Leonardi-Bee 2005 - Leonardi-Bee J, Bath PM, Boussier MG, Davalos A, Diener HC, Guiraud-Chaumeil B, Sivenius J, Yatsu F, Dewey ME; Dipyridamole in Stroke Collaboration (DISC). Dipyridamole for preventing recurrent ischemic stroke and other vascular events: a meta-analysis of individual patient data from randomized controlled trials. *Stroke* 2005; 36: 162-168.
- Lindgren 2004 - Lindgren A, Husted S, Staaf G, Ziegler B. Dipyridamole and headache: a pilot study of initial dose titration. *J Neurol Sci*. 2004;223:179-84
- NICE 2008 - National Institute for Health and Clinical Excellence (2008). *Stroke: national clinical guideline for diagnosis and initial management of acute stroke and transient ischaemic attack (TIA)*. London: NICE
- Oster 1994 - Oster G, Huse DM, Lacey MJ, Epstein AM. Oster G, Huse DM, Lacey MJ, Epstein AM. Cost effectiveness of ticlopidine in preventing stroke in high-risk patients. *Stroke* 1994; 25: 1149-56
- Ringleb 2004 - Ringleb PA, Bhatt DL, Hirsch AT, Topol EJ, Hacke W; Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events Investigators. Ringleb PA, Bhatt DL, Hirsch AT, Topol EJ, Hacke W; Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events Investigators. Benefit of clopidogrel over aspirin is amplified in patients with a history of ischemic events. *Stroke* 2004; 35: 528-32
- Sacco 2008 - Sacco RL, Diener HC, Yusuf S. et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 2008;359
- Saxena 2004 - Saxena R, Koudstaal PJ Anticoagulants for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischaemic attack, *The Cochrane Library* no. 2, 2004
- Sherman 1995 - Sherman DG, Dyken ML, Gent M, Harrison MJG, Hart RG, Mohr JP. Antithrombotic therapy for cerebrovascular disorders: an update. Fourth American College of Chest Physicians Consensus Conference on Antithrombotic therapy. *Chest* 1995; 108 (suppl): 444S-456S.
- The Dutch TIA Trial Study Group 1991 - The Dutch TIA Trial Study Group. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack of minor ischemic stroke. *N Engl J Med* 1991;325:1261-66
- The SALT Collaborative Group 1991 - The SALT Collaborative Group. Swedish aspirin low-dose trial (SALT) of 75 mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischaemic events. *Lancet* 1991;338:1345-49
- Yusuf 2001 - Yusuf S, Zhao F, Mehta S, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox K, and the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators: Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndroms without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502

Metodologia

- Atkins 2004 - Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P, Mrukowicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schünemann HJ, Edejer TT, Varonen H, Vist GE, Williams JW Jr, Zaza S; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;328:1490-8
- Guyatt 2006 - Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an American college of chest physicians task force. *Chest* 2006;129:174-81
- NICE, National Institute for Health and Clinical Excellence. The guidelines manual 2009 - Chapter 9: Developing and wording guideline recommendations. http://www.nice.org.uk/media/68D/3C/The_guidelines_manual_2009_-_Chapter_9_Developing_and_wording_guideline_recommendations.pdf (accesso 7 ottobre 2010)