

ANCHE NELLA RIVASCOLARIZZAZIONE DELL'ICTUS NON SI PUÒ PERDERE TEMPO: IL DOOR-TO-NEEDLE TIME. "TIME IS BRAIN"

A. Pieroni, D. Toni

**Unità di Trattamento Neurovascolare,
Dipartimento di Neurologia e Psichiatria,
Università degli Studi "La Sapienza", Roma.**

Evoluzione temporale del danno cerebrale ischemico

Il tessuto nervoso viene rapidamente ed irrimediabilmente perso nel corso dell'ischemia e solo una rapida rivascolarizzazione del territorio colpito può fermare un processo che è destinato a raggiungere un punto di non ritorno oltre il quale ogni intervento terapeutico risulta vano. Tradizionalmente, nell'ictus si distinguono due regioni: una dove i processi di danno cellulare risultano irreversibili, nota come core ischemico e che appare coincidere con l'area a diffusività ristretta visibile nelle sequenze DWI (Diffusion-Weighted Imaging) di Risonanza Magnetica (RM); l'altra, nota come penombra ischemica, nella quale il tessuto nervoso risulta sofferente per l'ipossia ma ancora in grado di recuperare la sua funzione. Quest'ultimo territorio corrisponde grossolanamente all'area nella quale il deficit di flusso ematico documentabile nelle sequenze in perfusione (PWI, Perfusion-Weighted Imaging) non si sovrappone alla zona iperintensa nelle sequenze DWI (mismatch DWI-PWI). Il ripristino di un adeguato apporto ematico determina un buon esito funzionale ed una minore mortalità rispetto alla mancata riperfusione del territorio ischemico ¹.

L'entità del danno neurologico in relazione al tempo può essere ottenuta calcolando la quantità di questo tessuto potenzialmente salvabile che viene progressivamente perduta nel corso dell'ischemia, fino al punto in cui la penombra viene ad essere "sostituita" completamente dal core ischemico. Partendo da studi stereologici condotti su campioni autoptici di tessuto cerebrale, negli anni '90 è stato stimato un numero medio di neuroni della neocortex umana di 19 miliardi nella donna e 23 miliardi nell'uomo. In questi studi, che hanno preso in esame soggetti dai 20 ai 90 anni, è stata calcolata la perdita, per fisiologico invecchiamento, di circa 31 milioni di neuroni della neocortex ogni anno, in entrambi i sessi, pari al 10% del totale nel corso della vita ². Nel 2006 J.L. Saver ha pubblicato i risultati di uno studio nel quale ha quantifica-

to la perdita media di tessuto nervoso nel corso dell'ischemia cerebrale. La curva di crescita dell'infarto è stata calcolata mediante una funzione lineare dividendo il volume finale del tessuto danneggiato per il tempo impiegato a raggiungerlo. Pur presentando delle differenze rispetto all'andamento reale dell'espansione del danno tissutale, tale curva permette di utilizzare un semplice calcolo matematico per quantificare il tessuto perduto in funzione del tempo. Nello studio è stato considerato come modello l'ischemia da occlusione dei grossi vasi arteriosi del territorio sovratentoriale ed è stato stimato un tempo medio di evoluzione dell'ictus, dall'esordio dei sintomi alla stabilizzazione del danno, di 10 ore ed un volume finale medio di circa 54 ml. Partendo da un numero di elementi cellulari dell'encefalo pari a 22 miliardi di neuroni, 157 trilioni di sinapsi e 135.000 km di fibre mieliniche, il calcolo realizzato ha evidenziato che ogni minuto che passa dall'esordio dell'ictus vengono persi circa 1.9 milioni di neuroni, 13.8 miliardi di sinapsi e 12 km di fibre mieliniche³. Pertanto, ogni ora di ritardo nel trattamento comporta una perdita di neuroni pari a quella stimata in 3.6 anni di fisiologico invecchiamento e quindi, un'ischemia dei grossi vasi in territorio sovratentoriale determina in media un'accelerazione dell'invecchiamento di ben 36 anni.

I numeri riportati, che sono il substrato della disabilità e mortalità conseguente al danno neurologico, rimarcano l'importanza della corsa contro il tempo nella gestione acuta dell'ictus, ampiamente enfatizzata nelle campagne informative e di sensibilizzazione nell'opinione pubblica e a livello di policy sanitaria, promosse dalle varie associazioni di operatori e pazienti. Gli autori dello studio Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST)⁴, basandosi sui dati di incidenza dell'ictus in Europa, sulla percentuale di pazienti che arrivano nei pronto soccorso entro 3 ore dall'esordio dei sintomi e sulla percentuale di pazienti eleggibili per la trombolisi, hanno calcolato che soltanto il 2% degli aventi diritto ha beneficiato del trattamento trombolitico durante lo studio. Percentuali analoghe sono riportate per gli Stati Uniti (1.8-2.1%)⁵, dove è stato stimato che, accorciando i tempi necessari a raggiungere le strutture ospedaliere, si potrebbe efficacemente trattare fino al 24% dei pazienti colpiti da ictus⁶. Gli autori dello studio ritengono che tale ritardo sia principalmente dovuto alla latenza di attivazione dei servizi di emergenza da parte dei pazienti, il che sottolinea la necessità di campagne informative sui sintomi di presentazione dell'ictus e sugli immediati provvedimenti da prendere. D'altra parte, un'indagine condotta dall'EUSI (EUropean Stroke Initiative), ha dimostrato che meno del 10% degli ospedali cui si rivolgono pazienti colpiti da ictus sia dotato di strutture e di un'organizzazione adatta alla gestione di questi pazienti⁷.

Nel 2004, l'American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA) ha lanciato lo slogan "time lost is brain lost", promuovendo tra la popolazione l'educazione al riconoscimento dei più comuni sintomi dell'ictus e la necessità di ricorrere con immediatezza ai servizi di pronto soccorso. Questa chiamata alle armi nell'ambito della patologia cerebrovascolare è stata incoraggiata anche dalla campagna per il rapido riconoscimento e trattamento dell'infarto miocardico acuto, per il quale i trials hanno dimostrato una riduzione della mortalità tanto più significativa, quanto più precoci risultano gli interventi di rivascolarizzazione. Pertanto, sul modello del "time is muscle", "time is brain" diviene la parola d'ordine nella gestione della patologia cerebro-

vascolare dagli anni '90, e imprime uno slancio alla riorganizzazione dei piani sanitari dei vari paesi ed alla ricerca scientifica, come testimoniato dai numerosi studi clinici, alcuni dei quali tuttora in corso, che hanno avuto ed hanno come principale target quello di incrementare l'efficacia e la sicurezza della trombolisi per il maggior numero possibile di pazienti.

La trombolisi endovenosa nell'ictus cerebrale

L'utilizzo dell'attivatore ricombinante tissutale del plasminogeno (Recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA, alteplase) è stato autorizzato per la trombolisi endovenosa per la prima volta nel nord America nel 1996, per l'utilizzo entro 3 ore dall'esordio dell'ictus, dopo la pubblicazione dei risultati del trial del National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) ⁸. Lo studio, condotto su 624 pazienti, ha dimostrato, nonostante la presenza di complicanze emorragiche, un esito clinico favorevole a 3 mesi nei pazienti trattati con rt-PA entro le 3 ore dall'inizio dei sintomi verso i pazienti trattati con placebo. Ad una successiva analisi dei dati è emerso come i pazienti trattati entro 90 minuti (circa la metà dei soggetti arruolati) mostrassero un miglioramento più significativo a 24 ore ed un esito clinico più favorevole a 3 mesi, rispetto a quelli trattati tra i 90 ed i 180 minuti, denotando come la trombolisi endovenosa perda efficacia con il passare del tempo, durante le prime 3 ore ⁹.

Nel 2004 è stata pubblicata una prima pooled analysis dei principali studi sull'alteplase ^{8,10-13} dalla quale è emerso, a conferma di precedenti evidenze, una maggior efficacia dell'rt-PA quanto prima questo viene somministrato, specialmente entro i 90 minuti dall'esordio dei sintomi. I risultati mostrano che l'Odds Ratio (OR) per esito clinico favorevole dei pazienti trattati verso controlli è 2.81 entro 90 minuti, 1.55 nell'intervallo 91-180 minuti e 1.40 nell'intervallo 181-270 minuti, suggerendo un'estensione del beneficio del trattamento oltre le 3 ore. L'efficacia della trombolisi, pertanto, si riduce progressivamente col passare del tempo fino a perdersi dopo i 270 minuti dall'esordio dei sintomi. Tale dato non sembra tuttavia connesso alla presenza di complicanze emorragiche ma, suggeriscono gli autori, alla progressiva riduzione della penombra ischemica, che rende vana la riperfusione del tessuto oltre un determinato limite temporale ¹⁴. A favore di tali evidenze, gli autori riportano i risultati dello studio di Christou I. e coll. nel quale, in pazienti sottoposti a trombolisi endovenosa, viene correlato il recupero funzionale neurologico a 24 ore con la ricanalizzazione del vaso occluso, diagnosticata mediante doppler transcranico. Nei pazienti in cui l'occlusione persiste oltre 300 minuti, la somministrazione di rt-PA non risulta efficace, mentre il risultato migliore è ottenuto con la trombolisi realizzata entro 60 minuti dall'esordio dei sintomi ¹⁵. Dalla pooled analysis emerge un altro interessante risultato, secondo il quale i pazienti più gravi (punteggio NIHSS più alto) arrivano prima in pronto soccorso ed hanno un OTT time (Onset To Treatment) più basso. Gli autori, pertanto, concludono che il trattamento con rt-PA risulta tanto più efficace quanto minore è l'OTT, beneficio che si mantiene fino a 6 ore, pur tuttavia non raggiungendo una significatività statistica nell'intervallo 3-6 ore ¹⁴. L'efficacia e la sicurezza del trattamento trombolitico entro le 3 ore vengono confermate

successivamente nel SITS–MOST, studio osservazionale richiesto dall'European Medicines Agency (EMA) come condizione all'approvazione, data nel 2002, all'utilizzo dell'rt-PA entro le 3 ore ⁴.

Sulla base di tali premesse, nell'ottica di confermare la possibilità di estendere la finestra terapeutica a 4.5 ore, ha preso il via lo studio ECASS III, nel quale vengono arruolati 821 pazienti colpiti da ictus ischemico, randomizzati al trattamento con rt-PA o placebo nell'intervallo 3-4.5 ore (OTT medio 3 ore e 59 minuti). Lo studio ha dimostrato un significativo miglioramento nell'esito clinico dei pazienti sottoposti a trombolisi endovenosa tra le 3 e le 4.5 ore. Similmente a quanto riportato nella pooled analysis precedentemente descritta, nello studio ECASS III l'OR per esito clinico favorevole tra 181 e 270 minuti si conferma a 1.34 ¹⁵. Gli autori, tuttavia, ricordano come mantenere il più breve possibile l'intervallo tra esordio dei sintomi e trattamento rimanga un fattore decisivo per un migliore esito clinico del paziente. Peraltro, dallo studio emerge una maggiore incidenza di emorragie intracerebrali nel gruppo di trattamento, senza tuttavia un significativo incremento della mortalità. L'incidenza delle complicanze emorragiche appare sovrapponibile a quanto rilevato nello studio SITS-MOST che, come già ricordato, prende in esame pazienti trattati in un intervallo temporale inferiore a quello dell'ECASS III ¹⁶. Contestualmente, nel 2008, sono stati pubblicati i risultati dello studio condotto sul registro SITS-ISTR (Safe Implementation of Treatments in Stroke - International Stroke Thrombolysis Registry), ottenuti confrontando l'esito clinico di pazienti trattati entro 3 ore con quelli trattati tra 3 e 4.5 ore dall'esordio dei sintomi. Dall'analisi non appaiono significative differenze di esito clinico per emorragia cerebrale sintomatica, mortalità ed indipendenza tra i due gruppi in esame, confermando la sicurezza del trattamento con alteplase fino alle 4.5 ore ¹⁷, come successivamente confermato anche dalla meta-analisi dei dati di pazienti arruolati negli studi ECASS (I-II-III) e ATLANTIS ¹⁸.

È possibile andare oltre le 4.5 ore?

Il limite delle 4.5 ore è stato visto da molti ricercatori come troppo stretto, per cui sono proseguiti gli studi finalizzati ad una sua ulteriore estensione. Un primo tentativo, utilizzando come criterio la presenza di un mismatch DWI-PWI in RM, è stato fatto nello studio di fase II EPITHET (EchoPlanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial), con la randomizzazione al trattamento con rt-PA verso placebo, nell'intervallo 3-6 ore. I risultati mostrano nei pazienti trombolisati una tendenza alla minore crescita delle dimensioni dell'area ischemica e un maggior tasso di ricanalizzazione. La riperfusione del tessuto ischemico risulta, inoltre, significativamente correlata ad una minor crescita dell'infarto e ad un migliore esito clinico neurologico ¹⁹.

Nel 2010 è stata condotta una seconda pooled analysis che aggiunge ai dati elaborati nella precedente del 2004 ¹⁴, quelli dell'ECASS III e dell'EPITHET, per un totale di 3.670 pazienti. Lo studio conferma la relazione tra OTT ed esito clinico favorevole (mRS 0-1) secondo la quale il beneficio del trattamento decresce con il passare del tempo, e appare significativo fino a 4.5 ore, non mostrando più un netto beneficio oltre questo limite. Dall'analisi emerge inoltre che la mortalità incrementa significativamente all'aumentare dell'OTT nel gruppo di trattamento rispetto al gruppo di controllo, in partico-

lare oltre le 4.5 ore. L'incidenza di complicanze emorragiche, comunque maggiore nel gruppo di trattamento, non presenta tuttavia una relazione con l'OTT²⁰.

Il trial più importante che ha valutato una finestra terapeutica di 6 ore è lo studio IST-III (Third International Stroke Trial) iniziato nell'anno 2000. Lo studio, chiuso dopo l'arruolamento di 3.035 pazienti, dei quali il 53% ultraottantenni, esclusi nei precedenti trials e dalle linee guida sulla trombolisi, ha dimostrato che il trattamento risulta efficace entro le 6 ore senza però ottenere una significatività statistica. L'analisi ordinale dell'Oxford Handicap Score dimostra che i pazienti trattati presentano un esito clinico migliore a 6 mesi, con un significativo trend di riduzione della disabilità. Lo studio ha messo in evidenza, inoltre, che pazienti ultraottantenni beneficiano del trattamento con alteplase entro le 3 ore, in maniera analoga a quanto emerso per i pazienti più giovani, mentre l'efficacia sembra ridursi oltre tale intervallo temporale²¹.

A seguito della pubblicazione dei risultati dell'IST-III, è stata pubblicata una meta-analisi su 7.012 pazienti di 12 trials che ha mostrato come il trattamento con rt-PA entro 6 ore determini, rispetto al gruppo di controllo, un significativo incremento dei pazienti vivi ed indipendenti (mRS 0-2) al follow-up. La mortalità complessiva al follow-up, pur apparendo maggiore nel gruppo di trattamento, non mostra tuttavia differenze significative tra i due gruppi. Analizzando i risultati in funzione dell'OTT, nel gruppo trattato entro le 3 ore le percentuali di esito clinico favorevole (mRS 0-1) appaiono significativamente maggiori rispetto al gruppo controllo. Analogamente, la percentuale di pazienti con mRS 0-2 al follow-up è risultata maggiore nel gruppo trattamento rispetto ai controlli, sia entro le 3 ore che tra 3 e 6 ore, tuttavia con una differenza significativa a favore dei pazienti trattati più precocemente, ad ulteriore conferma dell'importanza decisiva del trattamento precoce. Non sono state invece rilevate differenze per quanto riguarda l'incidenza di complicanze emorragiche in base all'OTT. Infine, a conferma dei risultati dell'IST-III, il trattamento dei pazienti ultraottantenni entro le 3 ore mostra un'efficacia simile a quella dei pazienti più giovani, che si riduce drasticamente tra le 3 e le 6 ore, dimostrando una considerevole influenza del fattore tempo in questa fascia di età²².

È possibile estendere la finestra terapeutica oltre le 6 ore?

La possibilità di somministrare la terapia trombolitica in modo sicuro ed efficace solo entro un determinato range temporale, preclude la possibilità di trattamento dei pazienti con sintomi focali al risveglio, per i quali non è possibile stabilire con certezza l'ora di esordio dell'ischemia. Lo studio EXTEND (EXtending the time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits), attualmente in corso, tenta di dare una risposta a questo problema, randomizzando pazienti con evidenza di una penombra ischemica alle neuroimmagini, al trattamento con alteplase verso placebo fino alle 9 ore dall'esordio dei sintomi, includendo anche i cosiddetti "wake up stroke". Per questi ultimi pazienti, il range temporale viene calcolato a partire dall'ora media tra addormentamento e risveglio²³.

La sperimentazione di nuovi agenti trombolitici rappresenta una possibilità ulteriore per estendere la finestra terapeutica del trattamento. Lo studio DIAS (Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke study) è stato il primo trial a

portare questo intervallo fino alle 9 ore dall'esordio dei sintomi, randomizzando al trattamento con desmoteplase (recombinant D rotundus Salivary Plasminogen Activator, rDSPA) tra 3 e 9 ore, pazienti ischemici con l'evidenza di un mismatch DWI/PWI alla RM. I risultati hanno dimostrato un elevato tasso di ricanalizzazione, correlato ad un esito clinico favorevole, nei pazienti trattati verso placebo²⁴. Anche nel successivo studio DEDAS (Dose Escalation study of Desmoteplase in Acute ischemic Stroke) è stata confermata la superiorità del trattamento entro le 9 ore verso placebo per quanto riguarda la ricanalizzazione del vaso occluso²⁵. Basato su questi promettenti risultati, il successivo studio DIAS II ha utilizzato i medesimi criteri di eleggibilità dei precedenti studi, ad eccezione dell'entità della penombra ischemica rilevata alla RM. Purtroppo, i risultati non hanno evidenziato una differenza significativa dell'esito clinico tra i gruppi di trattamento, a fronte di una mortalità più elevata nel gruppo trattato alla dose di farmaco più alta²⁶. Attualmente sono in corso due trial di fase III (DIAS III e DIAS IV), nei quali il desmoteplase alla dose di 90 µg/kg i.v in bolo singolo, viene somministrato a pazienti con ictus acuto da stenosi o occlusione di grossi vasi cerebrali, randomizzati tra 4.5 e 9 ore dall'esordio dei sintomi²⁷.

Conclusioni

Una delle limitazioni più importanti per la somministrazione della terapia trombolitica nell'ictus ischemico è rappresentata dalla finestra temporale a disposizione per un intervento efficace. La possibilità di garantire al più ampio numero di soggetti colpiti da ictus un adeguato trattamento resta, a tutt'oggi, strettamente legata al "fattore tempo", quindi alla sollecitazione tempestiva dei soccorsi ed alla successiva attivazione di percorsi "privilegiati" che assicurino al paziente di giungere al più vicino centro ictus entro un tempo, stabilito secondo le attuali linee guida europee, di 4.5 ore²⁸. Tuttavia, la ricerca di nuovi agenti trombolitici meno dannosi per le strutture vascolari dell'area ischemica, e quindi con minor rischio di complicanze emorragiche, e l'individualizzazione di tempi e modalità del trattamento in base alle caratteristiche del singolo paziente definite con le neuroimmagini avanzate, potranno verosimilmente comportare un uso più esteso e sicuro di tali trattamenti.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Rha JH, Saver JL*. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: A meta-analysis. *Stroke* 2007; 38:967-973
- 2) *Pakkenberg B, Gundersen HJ*. Neocortical neuron number in humans: Effect of sex and age. *J Comp Neurol* 1997; 384:312-320
- 3) *Saver JL*. Time is brain-quantified. *Stroke* 2006; 37:263-266
- 4) *Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, et al*. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the safe implementation of thrombolysis in stroke-monitoring study (sits-most): An observational study. *Lancet* 2007; 369:275-282
- 5) *Kleindorfer D, Lindsell CJ, Brass L, Koroshetz W, Broderick JP*. National us estimates of recombinant tissue plasminogen activator use: Icd-9 codes substantially

- underestimate. *Stroke* 2008; 39:924-928
- 6) *Boode B, Welzen V, Franke C, van Oostenbrugge R.* Estimating the number of stroke patients eligible for thrombolytic treatment if delay could be avoided. *Cerebrovasc Dis* 2007; 23:294-298
 - 7) *Leys D, Ringelstein EB, Kaste M, Hacke W.* Initiative ECotES: Facilities available in european hospitals treating stroke patients. *Stroke* 2007; 38:2985-91
 - 8) Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The national institute of neurological disorders and stroke rt-pa stroke study group. *N Engl J Med* 1995; 333:1581-87
 - 9) *Marler JR, Tilley BC, Lu M, et al.* Early stroke treatment associated with better outcome: The ninds rt-pa stroke study. *Neurology* 2000; 55:1649-55
 - 10) *Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al.* Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The european cooperative acute stroke study (ecass). *Jama* 1995; 274:1017-25
 - 11) *Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al.* Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ecass II). Second european-australasian acute stroke study investigators. *Lancet* 1998; 352:1245-51
 - 12) *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
 - 13) *Clark WM, Albers GW, Madden KP, Hamilton S.* The rtpa (alteplase) 0- to 6-hour acute stroke trial, part a (a0276g): Results of a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. Thrombolytic therapy in acute ischemic stroke study investigators. *Stroke* 2000; 31:811-816
 - 14) *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
 - 15) *Christou I, Alexandrov AV, Burgin WS, et al.* Timing of recanalization after tissue plasminogen activator therapy determined by transcranial doppler correlates with clinical recovery from ischemic stroke. *Stroke* 2000; 31:1812-16
 - 16) *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; 359:1317-29
 - 17) *Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, et al.* Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (sits-istr): An observational study. *Lancet* 2008; 372:1303-09
 - 18) *Lansberg MG, Bluhmki E, Thijs VN.* Efficacy and safety of tissue plasminogen activator 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke: A metaanalysis. *Stroke* 2009; 40:2438-41
 - 19) *Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, et al.* Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the echoplanar imaging thrombolytic evaluation trial (epithet): A placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol* 2008; 7:299-309
 - 20) *Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, et al.* Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: An updated pooled analysis of ecass, atlantis, ninds, and epithet trials. *Lancet* 2010; 375:1695-1703
 - 21) *Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI, et al.* The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [ist-3]): A randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 379:2352-63
 - 22) *Wardlaw JM, Murray V, Berge E, et al.* Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: An updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012; 379:2364-72

- 23) *Ma H, Parsons MW, Christensen S, et al.* A multicentre, randomized, double-blinded, placebo-controlled phase iii study to investigate extending the time for thrombolysis in emergency neurological deficits (EXTEND). *Int J Stroke* 2012; 7:74-80
- 24) *Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y, et al.* The desmoteplase in acute ischemic stroke trial (DIAS): A phase ii mri-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. *Stroke* 2005; 36:66-73
- 25) *Furlan AJ, Eyding D, Albers GW, et al.* Dose escalation of desmoteplase for acute ischemic stroke (DEDAS): Evidence of safety and efficacy 3 to 9 hours after stroke onset. *Stroke* 2006; 37:1227-31
- 26) *Hacke W, Furlan AJ, Al-Rawi Y, et al.* Intravenous desmoteplase in patients with acute ischaemic stroke selected by mri perfusion-diffusion weighted imaging or perfusion ct (DIAS-2): A prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol* 2009; 8:141-150
- 27) *von Kummer R, Albers GW, Mori E, Committees DS.* The desmoteplase in acute ischemic stroke (DIAS) clinical trial program. *Int J Stroke* 2012; 7:589-596
- 28) *Eso guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack - update january 2009*