

forward 20
1997/2017

SPREAD

Stroke Prevention And Educational Awareness Diffusion

VIII Edizione Ictus cerebrale: linee guida italiane di prevenzione e trattamento Raccomandazioni e Sintesi

Ictus cerebrale:
linee guida italiane di prevenzione e trattamento - VIII Edizione

Stesura del 21 luglio 2016

Con la collaborazione di:

Associazione Italiana di Aritmologia e Cardiostimolazione (AIAC)	Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa (SIA)
Associazione Italiana Fisioterapisti (AIFI)	Società Italiana di Medicina di Emergenza-Urgenza (SIMEU)
Associazione Italiana Medici di Famiglia (AIMEF)	Società Italiana di Medicina Fisica e Riabilitativa (SIMFER)
Associazione Italiana di Neuroradiologia Diagnostica e Interventistica (AINR)	Società Italiana di Medicina Generale e delle cure primarie (SIMG)
Associazione Medici Diabetologi (AMD)	Società Italiana di Medicina Interna (SIMI)
Associazione Nazionale Cardiologi Extraospedalieri (ANCE)	Società Italiana di Neurologia (SIN)
Associazione Italiana di Neurologia dell'Emergenza Urgenza (ANEU)	Società Italiana di Neonatologia (SIN)
Associazione Nazionale Dietisti (ANDID)	Società Italiana di Neurochirurgia (SINch)
Associazione Nazionale Infermieri Neuroscienze (ANIN)	Società Italiana di NeuroSonologia ed Emodinamica Cerebrale (SINSEC)
Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO)	Società Italiana di Nutrizione Umana (SINU)
Associazione per la Patologia Cardiovascolare Italiana (APCI)	Società Italiana di Anestesia Analgesia Rianimazione e Terapia Intensiva (SIARTI)
Associazioni Regionali Cardiologi Ambulatoriali (ARCA)	Società Italiana Interdisciplinare per le Cure Primarie (SIICP)
Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti (FADOI)	Società Italiana per lo Studio della Patologia Carotidea e la Prevenzione dell'Ictus Cerebrale (SIPIC)
Federazione Italiana Medici di Medicina Generale (FIMMG)	Società Italiana per la Prevenzione Cardiovascolare (SIPREC)
Federazione Logopedisti Italiani (FLI)	Società Italiana di Riabilitazione di Alta Specializzazione (SIRAS)
Società Italiana di Cardiologia Interventistica (GISE)	Società Italiana di Riabilitazione Neurologica (SIRN)
Società Italiana di Angiologia e Patologia Vascolare (SIAPAV)	Società Italiana Sistema 118 (SIS 118)
Società Italiana di Chirurgia Vascolare ed Endovascolare (SICVE)	Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi (SISSET)
Società Italiana di Cardiologia (SIC)	Società Nazionale di Aggiornamento per il Medico di Medicina Generale (SNAMID)
Società Italiana Cardiologia Ospedalità Accreditata (SICOA)	Scienze Neurologiche Ospedaliere (SNO)
Società Italiana di Diabetologia (SID)	Società degli Psicologi dell'Area Neuropsicologica (SPAN)
Società Italiana di Ecografia Cardiovascolare (SIEC)	The Italian Stroke Organization (ISO)
Società Italiana di Farmacologia (sezione di farmacologia clinica) (SIF)	
Società Italiana di Gerontologia e Geriatria (SIGG)	

e di:

Associazione per la Lotta all'Ictus Cerebrale (ALICE)

Associazione per la Lotta alla Trombosi (ALT)

Cittadinanzattiva

Federanziani - Senior Italia

Ictus cerebrale:

linee guida italiane di prevenzione e trattamento

Raccomandazioni e Sintesi

Stesura del 21 luglio 2016

Con la collaborazione di:

Associazione Italiana di Aritmologia e Cardioritmo (AIAC)	Società Italiana di Gerontologia e Geriatria (SIGG)
Associazione Italiana Fisioterapisti (AIFI)	Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa (SIIA)
Associazione Italiana Medici di Famiglia (AIMEF)	Società Italiana di Medicina di Emergenza-Urgenza (SIMEU)
Associazione Italiana di Neuroradiologia Diagnostica e Interventistica (AINR)	Società Italiana di Medicina Fisica e Riabilitativa (SIMFER)
Associazione Medici Diabetologi (AMD)	Società Italiana di Medicina Generale e delle cure primarie (SIMG)
Associazione Nazionale Cardiologi Extraospedalieri (ANCE)	Società Italiana di Medicina Interna (SIMI)
Associazione Italiana di Neurologia dell'Emergenza Urgenza (ANEU)	Società Italiana di Neurologia (SIN)
Associazione Nazionale Dietisti (ANDID)	Società Italiana di Neonatologia (SIN)
Associazione Nazionale Infermieri Neuroscienze (ANIN)	Società Italiana di Neurochirurgia (SINch)
Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO)	Società Italiana di NeuroSonologia ed Emodinamica Cerebrale (SINSEC)
Associazione per la Patologia Cardiovascolare Italiana (APCI)	Società Italiana di Nutrizione Umana (SINU)
Associazioni Regionali Cardiologi Ambulatoriali (ARCA)	Società Italiana di Anestesia Analgesia Rianimazione e Terapia Intensiva (SIARTI)
Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti (FADOI)	Società Italiana Interdisciplinare per le Cure Primarie (SIICP)
Federazione Italiana Medici di Medicina Generale (FIMMG)	Società Italiana per lo Studio della Patologia Carotidea e la Prevenzione dell'Ictus Cerebrale (SIPIC)
Federazione Logopedisti Italiani (FLI)	Società Italiana per la Prevenzione Cardiovascolare (SIPREC)
Società Italiana di Cardiologia Interventistica (GISE)	Società Italiana di Riabilitazione di Alta Specializzazione (SIRAS)
Società Italiana di Angiologia e Patologia Vascolare (SIAPAV)	Società Italiana di Riabilitazione Neurologica (SIRN)
Società Italiana di Chirurgia Vascolare ed Endovascolare (SICVE)	Società Italiana Sistema 118 (SIS 118)
Società Italiana di Cardiologia (SIC)	Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi (SISSET)
Società Italiana Cardiologia Ospedaliera Accreditata (SICOA)	Società Nazionale di Aggiornamento per il Medico di Medicina Generale (SNAMID)
Società Italiana di Diabetologia (SID)	Scienze Neurologiche Ospedaliere (SNO)
Società Italiana di Ecografia Cardiovascolare (SIEC)	Società degli Psicologi dell'Area Neuropsicologica (SPAN)
Società Italiana di Farmacologia (sezione di farmacologia clinica) (SIF)	The Italian Stroke Organization (ISO)

e di:

Associazione per la Lotta all'Ictus Cerebrale (ALICE)

Associazione per la Lotta alla Trombosi (ALT)

Cittadinanzattiva

Federanziani - Senior Italia

Copia fuori commercio
riservata ai Signori Medici
Il Progetto Linee Guida Italiane sull'Ictus Cerebrale è reso possibile
grazie ad un contributo di



Science For A Better Life

stesura 21 luglio 2016

Indice

Autori	5
--------------	---

RACCOMANDAZIONI E SINTESI

Introduzione	9
Metodologia	11
Glossario	33
Epidemiologia	39
Inquadramento diagnostico clinico	43
Fattori di rischio	57
Prevenzione primaria	61
Ictus acuto:	
fase preospedaliera e ricovero	73
Ictus acuto:	
fase di ospedalizzazione	79
Ictus acuto:	
monitoraggio e complicanze nella fase di stato	93
Prevenzione secondaria	105
Terapia chirurgica	117
Prognosi ed organizzazione dell'assistenza post-acuzie	125
Riabilitazione	133
Complicanze psico-cognitive dell'ictus	147
Ictus pediatrico giovanile e da cause rare	163
Medicina di genere	209
Nutrizione e Ictus	225
La ricerca nell'ictus	245
Analisi e confronto con altre linee guida	273
Processi gestionali basati sull'evidenza	291

Autori

Hanno collaborato alla stesura di queste linee guida i seguenti esperti:

Coordinatore

Gensini GF

Co-coordinatore

Il Presidente pro tempore ISO - Carolei A

Vice-coordinatore

Zaninelli A

Struttura e metodologia; Introduzione

Ricci S, Mazzoli T, Padiglioni C, Patoia L, Quaglini S, Reboldi G

Basi epidemiologiche ed inquadramento diagnostico

Gandolfo C, Baracchini C, Bastianello S, Beghi E, Beltramello A, Bruno C, Carletti M, Carolei A, Cerrato P, Ciccone A, Del Sette M, Federico F, Finocchi C, Giugni E, Malferrari G, Meneghetti G, Ottonello GA, Pantano P, Sacco S, Strano S

Ictus pediatrico, giovanile e da cause rare

Cerrato P, Agostini M, Agostoni EC, Burlina A, Del Sette M, Magoni M, Mazzucco S, Molinari AC, Motto C, Musolino R, Nencini P, Pantoni L, Perrone S, Pezzini A, Prisco D, Ramenghi L, Rasura M, Sacco S, Saracco P, Sterzi R, Suppiej A, Toso V

Fattori di rischio, prevenzione primaria

Sterzi R, Abbate R, Anticoli S, Barba G, Cairella G, Candido R, Carolei A, Cipollone F, Ferri C, Giorda CB, Guidetti D, Lettino M, Mancuso M, Marini C, Mugelli A, Neri G, Nobili L, Pezzella FR, Sacco S, Santilli I, Stramba-Badiale M, Vidale S

Ictus acuto

Toni D, Agostoni EC, Bergui M, Bovi P, Carlucci G, Caso V, Cavallini A, Cenciarelli S, Cerrato P, Ciccone A, Consoli A, Consoli D, Corti G, Guidetti D, Inzitari D, Limbucci N, Lorenzano S, Mangiafico S, Micieli G, Prisco D, Provinciali L, Re G, Ricci S, Serrati C, Toso V, Vallone S, Zaninelli A, Zini A

Prevenzione secondaria

Toso V, Baracchini C, Bottacchi EF, Bovi P, Chiodo Grandi F, Cimminiello C, Coccheri S, Contursi V, Dentali F, Gensini GF, Melis M, Paciaroni M, Stramba-Badiale M, Turinese E, Zedde ML

Terapia chirurgica

Lanza G, Castelli P, Cremonesi A, Lorenzano S, Novali C, Pratesi C, Ricci S, Santalucia P, Setacci C, Speciale F

Trattamento riabilitativo e continuità dell'assistenza

Provinciali L, Bottini G, Cappa S, Ceravolo MG, Coccia M, Consolmagno P, Corea F, Di Bari M, Flosi C, Frediani R, Gandolfi M, Masotti G, Mezzarobba S, Paolucci S, Pasotti F, Salina M, Smania N, Stramba-Badiale M, Zampolini M, Zaninelli A

Complicanze psico-cognitive e comportamentali dell'ictus

Micieli G, Appollonio I, Bottini G, Cavallini A, Consoli D, Del Sette M, Di Piero V, Ferrarese C, Gandolfo C, Pantoni L, Paolucci S, Pasotti F, Pezzella FR, Scarpini E, Sgoifo A, Sterzi R, Zarcone D

Nutrizione e ictus

Strazzullo P, Biffi B, Cairella G, Casini A, Garbagnati F, Gensini GF, Giacco R, Iacoviello L, Luisi MLE, Pinto A, Rendina D, Sabino P, Salvia A, Sandri G, Savini I, Scalfi L, Scognamiglio U

Ricerca

Prisco D, Ageno W, Appollonio I, Bastianello S, Beghi E, Beretta S, Bovi P, Bucci M, Cairella G, Cerbai E, Cipollone F, Coccia M, Ferrarese C, Grifoni E, Limbucci N, Marcucci R, Mazzucco S, Meneghetti G, Mugelli A, Pappadà GB, Parenti A, Pellegrini GD, Pezzella FR, Pezzini A, Raimondi L, Sartiani L, Setacci C, Sofi F, Zamboni M

Bioetica e tutela del cittadino

Gensini GF, Ciccone A, Zaninelli A

Processi gestionali basati sull'evidenza ed economia sanitaria

Inzitari D, Agostoni EC, Arba F, Consoli D, Micieli G, Piccardi B, Ricci S

Analisi e confronto con altre Linee Guida

Carolei A, Borghi C, Caso V, Del Sette M, Degan D, Desideri G, Paciaroni M, Tiseo C

Medicina di Genere

Abbate R, Acciaresi M, Anticoli S, Caso V, Giugni E, Paciaroni M, Pezzella FR, Pezzini A, Sacco S, Santalucia P, Sessa M, Stramba-Badiale M, Vadalà R, Zedde ML

Gruppo di Editing e di Revisione Metodologica dei testi

Gensini GF, Alderighi C, Consoli A, Padiglioni C, Rasoini R, Ricci S, Zaninelli A

Ringraziamenti

Il contributo alla revisione dei Dottori Galati F, Degan D, Tiseo C e Ornello R è stato grandemente apprezzato

Segreteria Organizzativa**Regia Congressi srl**

Via A. Cesalpino 5/B - 50134 Firenze

Tel.: +39 055 795421 - Fax: +39 055 7954280

E-mail: info@regiacongressi.it

SPREAD – Stroke Prevention and Educational Awareness Diffusion
Ictus cerebrale: Linee guida italiane di prevenzione e trattamento

Raccomandazioni e Sintesi

VIII edizione

INTRODUZIONE

La definizione corretta di Medicina Basata sull'Evidenza (EBM) è la seguente: "l'uso giudizioso, coscienzioso ed esplicito della migliore evidenza disponibile nel prendere decisioni relative alla cura di singoli pazienti".

Perché ciò avvenga, è necessario che la pratica sanitaria sia basata sui seguenti tre aspetti:

- 1) La migliore evidenza disponibile dalla ricerca
- 2) L'esperienza clinica del professionista
- 3) Le opinioni, le preferenze e le considerazioni dei pazienti.

Questi 3 aspetti hanno assolutamente pari dignità e sta al clinico gestirne l'embricazione nella sua attività quotidiana. Il che, pare ovvio, richiede ampia e critica conoscenza della letteratura scientifica, nel senso che non si deve accettare passivamente un risultato o una conclusione, ma leggere il lavoro e saperlo interpretare e criticare, fino anche, se opportuno, ad ignorarne i risultati perché non applicabili alla propria realtà o perché troppo incerti.

Le linee guida nascono appunto come strumento per praticare la EBM, e quindi raccolgono le prove scientifiche più attuali relative alle procedure diagnostiche ed alle misure terapeutiche ed offrono al clinico sintesi delle evidenze e raccomandazioni operative.

Sta ovviamente al clinico, quando possibile di concerto con il paziente, saper gestire ed integrare queste informazioni nella propria pratica medica quotidiana.

Le raccomandazioni sono graduate in vario modo nelle linee guida di diversi Paesi, ma il gruppo ISO-SPREAD ha da tempo deciso di adottare la metodologia del SIGN, perché ritenuta più pratica e di più facile applicabilità alla realtà operativa della Sanità del nostro Paese.

In questa edizione viene adottato il nuovo sistema SIGN, con il quale si sottolinea ancor più chiaramente che per raccomandare una procedura non basta la valutazione statistico-metodologica della stessa, che è e rimane fondamentale e giova sottolinearlo con forza, ma occorre considerare la validità esterna del risultato e quindi gli ostacoli alla implementazione, nonché la diffusione e la plausibilità della procedura.

Nel capitolo della metodologia saranno descritti i principali aspetti procedurali delle linee guida ISO-SPREAD, il cui scopo è, come per le precedenti edizioni, quello di fornire al clinico, che si confronta a vario titolo con il problema delle malattie cerebrovascolari,

uno strumento di riferimento, di supporto, di facile consultazione, aggiornato, valido e credibile sul piano scientifico.

L'adesione formale al progetto ISO-SPREAD di 46 Società Scientifiche Nazionali, a vario titolo coinvolte nella prevenzione e nella cura dell'ictus cerebrale e di 4 Associazioni di Pazienti sono testimonianza della valenza nazionale di questo lavoro e della sua accettazione nella Comunità clinico-scientifica Italiana.

METODOLOGIA

Il gruppo Spread ha deciso di adottare la metodologia SIGN diversi anni fa. Ciò ha consentito di utilizzare il giudizio ponderato, ovvero una valutazione della qualità e della importanza degli studi (e non solo della significatività statistica del risultato) e di introdurre le GPP, molto rilevanti in un campo come il nostro.

Il SIGN ha peraltro recentemente (ottobre 2014) deciso di abbandonare il tradizionale metodo di gradazione delle raccomandazioni (ABCD), in favore del metodo GRADE. Il grado di raccomandazione (nell'approccio "ABCD") era fortemente correlato al tipo di studio relativo all'argomento in esame, con gli RCT che determinavano la scelta del punteggio più alto. Col passare del tempo, però, molti Autori di Linee guida ed esperti in metodologia si sono resi conto che l'approccio "ABCD" non tiene conto adeguatamente di tutti i fattori che hanno a che fare con le raccomandazioni di una linea guida. Ad esempio, il tipo di studio che supporta una raccomandazione può non riflettere necessariamente l'importanza clinica dell'argomento. In alcune aree, gli RCT sono difficili o impossibili da realizzare per ragioni etiche o pratiche. Per esempio, il settore della diagnosi o la chirurgia sono aree dove gli RCT sono rari, ma che sono estremamente importanti in termini clinici. Un ulteriore problema è rappresentato dal modo di tenere conto delle evidenze che non nascono da RCT; l'approccio tradizionale del SIGN dava la precedenza agli studi caso-controllo e di coorte; in pratica, c'è un'ampia gamma di altri tipi di studio, che può risultare più appropriate per specifici problemi. Per riassumere, l'approccio "ABCD" viene considerato come una sorta di "camicia di forza" con la quale è sempre più difficile trovare un'appropriata collocazione per tutte le evidenze, man mano che la ricerca e la sua interpretazione divengono più sofisticate; ad esempio, mal si adatta alla classificazione ABCD l'uso delle network meta-analyses o del propensity score.

Il SIGN, quindi, dall'anno scorso ha abbandonato il sistema ABCD ed adottato una variante semplificata del GRADE (riconoscendo l'eccessiva difficoltà dell'approccio completo GRADE), con raccomandazioni "forti" o "condizionali" (quest'ultimo termine da noi tradotto come "deboli").

La nostra interpretazione di questa variante si declina nei seguenti possibili livelli di raccomandazione:

Gli svantaggi sono chiaramente superiori ai possibili benefici:

Raccomandazione forte a sfavore

Gli svantaggi sono probabilmente superiori ai possibili benefici:

Raccomandazione debole a sfavore

Incertezza nel bilanciamento tra benefici e svantaggi:

Raccomandazione per ulteriore ricerca e possibile raccomandazione condizionale per uso nei trials

I possibili benefici sono probabilmente superiori agli svantaggi:

Raccomandazione debole a favore

I possibili benefici sono chiaramente superiori agli svantaggi:

Raccomandazione forte a favore

Miglior pratica raccomandata sulla base dell'esperienza clinica del gruppo che redige le linee guida:

GPP (Buona Pratica Clinica raccomandata dal gruppo SPREAD)

Si rimanda al sito del SIGN (<http://www.sign.ac.uk>, cliccando su “methodology”) per ulteriori delucidazioni.

Di seguito, si riporta in italiano il seguente materiale:

- percorso logico di formulazione delle raccomandazioni
- definizione di PICO
- checklist per le revisioni sistematiche e meta-analisi
- checklist per studi clinici randomizzati
- checklist per studi di coorte
- checklist per studi caso-controllo
- modulo del giudizio ponderato e brevi indicazioni per la sua compilazione
- tabella dei livelli di evidenza
- formulazione delle raccomandazioni.

Percorso di formulazione delle raccomandazioni

1. Formulazione del quesito (key question) a cui rispondere (PICO – Pazienti, Intervento, Confronto o Comparatore, Outcome, vedi paragrafo seguente)
2. Ricerca delle evidenze e valutazione attraverso le checklist: checklist per revisioni sistematiche, checklist per studi randomizzati, checklist per studi osservazionali, caso-controllo, eventuali ulteriori checklist riportate sul sito SIGN
3. Tabella delle evidenze che riporta, per ogni articolo scientifico considerato per la “key question”, i dettagli necessari al successivo giudizio ponderato, quali il livello di evidenza dello studio, la descrizione dell'intervento, della popolazione, i risultati, gli eventuali limiti, etc.
4. Giudizio ponderato, che include l'assegnazione del livello di evidenza ai vari sotto-quesiti in cui può essere scomposta la key-question
5. Bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli, qualità dell'evidenza, valori e preferenze (dei pazienti, dei familiari, dei sanitari), costi ed utilizzo delle risorse
6. Stesura del testo della raccomandazione e assegnazione del livello

PICO

I quesiti chiave da prendere in considerazione saranno stabiliti sotto la responsabilità del gruppo che redige le linee guida, che può contribuire con le sue conoscenze ed esperienza a garantire che le risposte ai quesiti stessi vengano trasformate in raccomandazioni. Inoltre il gruppo garantirà che i quesiti rispondano in modo appropriato alle problematiche identificate attraverso la consultazione dei pazienti.

I quesiti chiave dovranno essere formulati attraverso lo schema PICO:

P) Pazienti o popolazione cui si riferisce il quesito chiave (definiti attraverso la presenza di particolari condizioni)

I) Intervento (o test diagnostico, fattore di rischio, ecc.) che deve essere preso in considerazione in relazione ai pazienti considerati.

C) Confronto, tra chi riceve l'intervento ed un altro gruppo che non lo riceve.

O) Outcome, cioè l'esito da utilizzare per stabilire la dimensione di qualsiasi effetto causato dall'intervento.

CHECKLIST per Revisioni Sistematiche e Metanalisi		
Da SIGN e basato su: <i>Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C., et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Medical Research Methodology 2007, 7:10 doi:10.1186/1471-2288-7-10. Available from http://www.biomedcentral.com/1471-2288/7/10 [cited 10 Sep 2012]</i>		
IDENTIFICATIVO DELLO STUDIO (autore, titolo del lavoro, anno di pubblicazione, nome della rivista, pagine)		
ARGOMENTO LINEA GUIDA:		QUESITO CLINICO:
PRIMA DI COMPLETARE LA CHECKLIST SOTTOSTANTE : Lo studio è rilevante per il quesito clinico? Per rispondere utilizza l'acronimo PICO (Paziente, Intervento, Comparatore, Outcome). Se la risposta è NO rifiuta. Se è SI completa la checklist.		
Checklist completata da:		
Sezione 1: Validità Interna		
In una revisione sistematica ben fatta :		Lo studio lo fa ?
1.1	Lo studio affronta un quesito clinico ben definito e riporta i criteri di inclusione/esclusione ¹	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Se no, rifiuta lo studio
1.2	E' stata effettuata una ricerca bibliografica esaustiva ²	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NON APPLICABILE <input type="checkbox"/> Se no, rifiuta lo studio
1.3	Gli studi sono stati selezionati da almeno due ricercatori ³	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NON SO <input type="checkbox"/>
1.4	I dati sono stati estratti da almeno due ricercatori ⁴	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NON SO <input type="checkbox"/>
1.5	Lo stato della pubblicazione non è stato usato come criterio di inclusione ⁵	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
1.6	Sono elencati gli studi che sono stati esclusi ⁶	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
1.7	Sono fornite le caratteristiche rilevanti degli studi inclusi ⁷	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
1.8	La qualità scientifica degli studi inclusi è stata valutata e riportata ⁸	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
1.9	La qualità scientifica degli studi inclusi è stata usata in modo appropriato ⁹	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
1.10	Sono stati usati metodi appropriati per combinare i risultati dei singoli studi ¹⁰	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NON SO <input type="checkbox"/> NON APPLICABILE <input type="checkbox"/>
1.11	La probabilità di bias di pubblicazione è stata valutata in modo appropriato ¹¹	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NON SO <input type="checkbox"/> NON APPLICABILE <input type="checkbox"/>
1.12	E' stata dichiarata la presenza/assenza del conflitto di interesse ¹²	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>

Sezione 2: Valutazione complessiva		
2.1	Qual è la valutazione complessiva della qualità metodologica di questa revisione?	Alta qualità (++) <input type="checkbox"/> Accettabile (+) <input type="checkbox"/> Bassa qualità (-) <input type="checkbox"/> Irrilevante/ da non considerare (0) <input type="checkbox"/>
2.2	I risultati di questa revisione sono direttamente applicabili ai pazienti cui si riferiscono queste Linee Guida?	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
2.3	Eventuali note di commento	

Note per la Checklist per Revisioni Sistematiche e Metanalisi

1. L'articolo deve mostrare chiaramente di aver adottato la metodologia PICO, anche se non esplicitamente dichiarato. Il quesito di ricerca e i criteri di inclusione dovrebbero essere stabiliti prima che la revisione sia condotta.
2. Devono essere state impiegate almeno due fonti elettroniche rilevanti di letteratura scientifica. Devono essere riportati i database utilizzati (ad esempio, Central, EMBASE, MEDLINE). Il registro Cochrane / Central contano come due sorgenti, una ricerca di letteratura in area "grigia" conta come supplementare, PubMed MEDLINE contano come un unico database. Parole chiave e/o termini MESH devono essere indicati e, se fattibile, occorre indicare la strategia di ricerca. Dovrebbe essere fornito l'intervallo temporale usato per la ricerca.

Il paragrafo precedente è il requisito minimo.

Tutte le ricerche dovrebbero essere integrate attraverso la consultazione di contenuti attuali, recensioni, libri di testo, registri specializzati, e/o gli esperti nel particolare campo di studi, e consultando i riferimenti negli studi trovati.

Il paragrafo precedente è un criterio di qualità che incide sul punteggio complessivo della revisione.

Questo criterio non si applica nel caso di meta-analisi prospettiche - ovvero quando la meta-analisi si basa su studi pre-selezionati identificati per l'inclusione prima che i risultati di questi studi siano noti. Tali meta-analisi devono dichiarare di essere di tipo prospettico.

3. Almeno due persone devono selezionare i documenti. Ci dovrebbe essere un processo di consenso per risolvere qualsiasi divergenza
4. Almeno due persone dovrebbero estrarre i dati e devono riferire che un consenso stato raggiunto. Un procedimento accettabile è che una persona controlli che l'estrazione dei dati effettuata da un'altra persona sia accurata.
5. Gli autori dovrebbero dichiarare che hanno cercato i documenti a prescindere dal loro status di pubblicazione. Gli autori dovrebbero dichiarare se hanno o meno escluso alcuni documenti (dalla revisione sistematica), in base al loro stato di pubblicazione. Se la revisione indica che c'è stata una ricerca di "letteratura grigia" o "letteratura inedita," indicare "si". Il database SIGLE, dissertazioni, atti di convegni, e registri di trial sono tutti considerati letteratura "grigia" per questo scopo. Se si usa una fonte

che contiene sia grigio e non grigio, si deve indicare se si stava cercando il grigio/inedito

6. Limitarsi a citare in bibliografia gli studi esclusi è accettabile.
7. I dati provenienti dagli studi originali dovrebbero essere presentati in forma aggregata, ad esempio una tabella che riporta partecipanti, interventi e risultati. Si dovrebbero riportare i range delle caratteristiche dei pazienti in tutti gli studi inclusi, ad esempio età, razza, sesso, dati socioeconomici rilevanti, stato di malattia, durata, gravità, comorbidità. (Si noti che un formato diverso dalla tabella è accettabile, purchè fornisca le informazioni sopra indicate). L'assenza di questi dati rende impossibile formulare le raccomandazioni della linee guida. Vanno segnati come (-) gli articoli originali che non necessitano di essere esaminati.
8. Può includere l'uso di un tool o di una checklist per il controllo di qualità, ad esempio per valutare il rischio di bias, o una descrizione di varie caratteristiche di qualità, con un qualche tipo di risultato per ogni studio ("basso" o "alto" va bene, a patto che sia chiaro quali studi hanno ottenuto "basso" e quali hanno ottenuto "alto"; non è invece accettabile una sintesi dei punteggi ottenuta aggregando tutti gli studi). L'assenza di questo renderà impossibile formulare le raccomandazioni delle linee guida. (Segna come (-))
9. Esempi possono essere analisi di sensitività sulla base della qualità degli studi, l'esclusione degli studi di scarsa qualità, e affermazioni come 'i risultati devono essere interpretati con cautela a causa della scarsa qualità degli studi inclusi'. Il rigore metodologico e la qualità scientifica devono essere considerati nell'analisi e nelle conclusioni della revisione, ed esplicitamente dichiarati nel formulare raccomandazioni. Si noti che è impossibile rispondere "sì" a questa domanda se è stato risposto "no" alla domanda 1.8.
10. Gli studi che sono molto eterogenei clinicamente non dovrebbero essere combinati in una meta-analisi. Guardate il forest-plot: i risultati sono simili fra i vari studi? Per il risultato cumulativo dovrebbe essere fatto un test per valutare l'eterogeneità statistica, ossia il Chi-quadro per l'omogeneità e/o il test I² per l'inconsistenza. Se risulta un'eterogeneità significativa, gli autori dovrebbero aver esplorato possibili spiegazioni utilizzando metodi come l'analisi di sensibilità o meta-regressione. Un'analisi dei "random effects" può essere utilizzata per tenere conto delle variazioni tra studi, ma non è una 'soluzione' per l'eterogeneità. Le analisi di sottogruppo devono essere state pre-pianificate e devono essere in numero limitato, perché condurre molte analisi di sottogruppo aumenta la probabilità di ottenere un risultato statisticamente significativo dovuto al caso. Le conclusioni basate su analisi di sottogruppi post-hoc devono essere interpretate con cautela. Si noti che è impossibile rispondere "sì" a questa domanda se è stato risposto "no" alla domanda 1.8.
11. La possibilità di bias di pubblicazione deve essere valutata, se possibile. Questo viene fatto comunemente con l'ispezione visiva di un "funnel plot" corredato da un test statistico per asimmetria (ad esempio, test di regressione di Egger), anche se altri approcci statistici e di modellazione possono essere usati. L'assenza di tali analisi non significa che la probabilità di bias di pubblicazione non sia stata valutata in modo appropriato (ci sono altri metodi); si consideri che il numero minimo di studi per un funnel plot è 10, altrimenti il plot sarebbe di scarsa utilità.
12. Le potenziali fonti di supporto devono essere chiaramente segnalate sia nella revisione sistematica sia negli studi inclusi.

Checklist per Studi Randomizzati Controllati

IDENTIFICATIVO DELLO STUDIO (autore, titolo del lavoro, anno di pubblicazione, nome della rivista, pagine)

ARGOMENTO DELLA LINEA GUIDA

QUESITO CLINICO (KEY QUESTION)

COMPILATA DA

Prima di riempire la checklist considerate le seguenti due domande:

- 1) Si tratta di uno studio randomizzato controllato o di uno studio clinico controllato? Nel caso di dubbi, utilizzare l'algoritmo sui disegni degli studi per verificare che si stia usando la checklist appropriata. Se si tratta di uno studio clinico controllato, le domande 1.2, 1.3 e 1.4 non sono rilevanti, e lo studio non può avere un punteggio superiore a 1+
- 2) Lo studio è rilevante per la domanda in esame? Si richiede di analizzarlo utilizzando le domande PICO (pazienti, intervento, comparatore, outcome). Se si conclude per la non rilevanza, lo studio va scartato, e i motivi riportati di seguito. Se si conclude per la rilevanza, occorre proseguire con la checklist

Motivi per cui lo studio è stato scartato:

- a) non è rilevante per la domanda in esame
- b) altri motivi (specificare)

Prima Parte: Validità interna

	In un RCT ben condotto...	E in questo studio
1.1	Lo studio affronta un problema appropriato e chiaramente identificato ^a	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Non so <input type="checkbox"/>
1.2	L'assegnazione dei pazienti ai trattamenti è randomizzata ^b	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Non so <input type="checkbox"/>
1.3	Viene usato un metodo adeguato per nascondere l'assegnazione ^c	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Non so <input type="checkbox"/>
1.4	I pazienti e i ricercatori sono in cieco rispetto all'assegnazione del trattamento ^d	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Non so <input type="checkbox"/>
1.5	I gruppi di trattamento e controllo sono simili all'inizio dello studio ^e	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Non so <input type="checkbox"/>
1.6	L'unica differenza tra i gruppi è il trattamento oggetto di studio ^f	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Non so <input type="checkbox"/>
1.7	Tutti gli outcome rilevanti sono misurati in modo standardizzato, valido e affidabile ^g	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Non so <input type="checkbox"/>
1.8	Quale percentuale dei pazienti (o cluster) reclutati in ciascun braccio di trattamento ha abbandonato lo studio prima della fine ? ^h	%: ____ <input type="checkbox"/> Non so <input type="checkbox"/>
1.9	Tutti i pazienti sono analizzati nel gruppo al quale erano stati assegnati al momento della randomizzazione (cosiddetta analisi "per intenzione di trattare") ⁱ	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Non so <input type="checkbox"/> Non applicabile <input type="checkbox"/>
1.10	Se lo studio è stato condotto in più centri, i risultati sono comparabili per tutti i centri ^j	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Non so <input type="checkbox"/> Non applicabile <input type="checkbox"/>

Seconda Parte: Valutazione complessiva dello studio

2.1	Quanto correttamente è stato svolto lo studio per minimizzare i bias? ^k	Alta qualità (++) Accettabile (+) Inaccettabile, da scartare (0)
2.2	Tenendo presenti considerazioni di carattere clinico, la vostra valutazione della metodologia usata, e la potenza statistica dello studio, siete certi che l'effetto osservato sia dovuto all'intervento oggetto di studio?	Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
2.3	I risultati di questo studio sono direttamente applicabili ai pazienti per la cui patologia sono scritte queste linee guida?	Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
2.4	Nota: riassumete le conclusioni degli autori, e aggiungete ogni commento sulla vostra valutazione dello studio, in particolare descrivendo quanto i risultati offrono una risposta al vostro quesito, riportando ogni area di incertezza precedentemente segnalata	

Note per la Checklist per Studi Randomizzati Controllati:

- a) A meno che non sia specificata una domanda chiara e ben definita, sarà difficile valutare se e quanto lo studio ha raggiunto i suoi obiettivi, e quanto rilevante è per la domanda a cui si cerca di rispondere sulla base delle sue conclusioni
- b) L'assegnazione randomizzata dei pazienti all'uno o all'altro trattamento (o a trattamento o placebo) è fondamentale per questo tipo di studio
- c) L'"allocazione nascosta" fa riferimento al metodo usato per essere certi che i ricercatori non possano sapere a quale gruppo i pazienti saranno assegnati al momento dell'ingresso nello studio. Vi sono studi che hanno dimostrato come, in caso di inadeguata "allocazione nascosta" i ricercatori possano sovrastimare l'effetto fino al 40% in più.
- d) Il termine "in cieco" fa riferimento al processo mediante il quale i ricercatori non possono conoscere il trattamento a cui è assegnato un singolo paziente quando ne valutano l'outcome. Ci sono tre possibili livelli: cieco singolo (il paziente non conosce il trattamento che sta ricevendo); doppio cieco: né il clinico né il paziente conoscono il trattamento; in casi piuttosto rari, è presente una tripla cecità (paziente, clinico, analizzatore dei dati). In linea teorica, più alto è il livello di cecità, minore è il rischio di bias dello studio
- e) I pazienti selezionati per partecipare ad uno studio devono essere il più possibile simili fra loro. E' necessario che venga riferita qualsiasi differenza significativa nella composizione dei gruppi oggetto di studio, relativamente a sesso, età, grado di malattia (quando appropriato), background sociale, origine etnica, comorbidità. Questi fattori possono essere considerati nei criteri di inclusione ed esclusione, piuttosto che essere descritti direttamente. L'assenza di riferimento a questo problema, o l'uso di gruppi inappropriati, deve portare all'abbassamento della valutazione dello studio
- f) Se alcuni pazienti ricevono trattamenti addizionali, anche di natura minore o non fisici, ma basati su consigli e counseling, questo fatto può potenzialmente influenzare il risultato e invalidarlo. Se i gruppi non sono trattati nello stesso modo, lo studio

dovrebbe essere scartato, a meno che non costituisca l'unica evidenza disponibile. Ove lo si usi come unica evidenza, occorre comunque cautela.

- g) La misura primaria di outcome deve essere chiaramente definita nello studio. Se ciò non avviene, o lo studio basa le sue conclusioni principali sugli outcome secondari, lo studio andrebbe scartato. Quando le misure di outcome richiedono un certo grado di soggettività, deve essere fornita prova che le misure stesse sono affidabili e che sono state validate prima del loro uso in questo studio
- h) Il numero di pazienti che abbandona lo studio può essere motivo di preoccupazione se è molto alto. Convenzionalmente, si accetta una percentuale del 20%, ma questo valore può variare. Occorre prestare attenzione ai motivi dell'abbandono, oltre che al numero. Ci si aspetta che la frequenza di abbandono sia superiore negli studi che durano molti anni; un tasso elevato di abbandono porta ad un abbassamento della valutazione, ma non alla decisione di scartare lo studio.
- i) Nella pratica, è raro che tutti i pazienti assegnati al gruppo di trattamento lo ricevano, o tutti i pazienti assegnati a controllo non lo ricevano. I pazienti possono rifiutare il trattamento, o possono emergere controindicazioni che determinano il passaggio all'altro gruppo. Se va mantenuta la comparabilità dei gruppi attraverso la randomizzazione, l'outcome dei pazienti deve essere analizzato in accordo al gruppo al quale essi erano stati originariamente assegnati, senza tener conto del trattamento che attualmente ricevono. (questo processo è noto come analisi per intenzione di trattamento). Se è chiaro che l'analisi non è stata basata su questo principio, lo studio va scartato. Se manca altra evidenza disponibile, lo studio può essere incluso, ma valutato come se fosse uno studio di coorte non randomizzato.
- j) Negli studi multicentrici, la convinzione sulla veridicità dei risultati può essere aumentata, se si dimostra che nei vari centri sono stati ottenuti risultati simili
- k) Classificate la qualità metodologica complessiva dello studio, usando come guida lo schema seguente:
 - a. Alta qualità (++); la maggior parte dei criteri sono rispettati, il rischio di bias è scarso o assente; e' improbabile che futuri studi modifichino i risultati raggiunti.
 - b. Accettabile (+); molti criteri sono rispettati, vi sono però alcuni limiti nello studio, che portano a rischio di bias; è possibile che le conclusioni siano modificate da futuri studi
 - c. Bassa qualità (0); o la maggior parte dei criteri non è rispettata, o vi sono importanti limiti relativi ad aspetti chiave del disegno dello studio. E' molto probabile che le conclusioni siano modificate da futuri studi

Checklist per studi di coorte		
Identificazione dello studio (inserisci: primo autore, titolo, anno di pubblicazione, rivista, pagine)		
Argomento della linea guida:	Domanda chiave:	Revisore:
PRIMA di completare questa checklist, considera:		
<ol style="list-style-type: none"> Lo studio è veramente di coorte? Se hai dubbi, verifica l'algoritmo sul disegno dello studio disponibile da SIGN e assicurati che tu abbia adottato la checklist corretta per il tipo di studio. Lo studio è rilevante per la domanda chiave? Analizzalo utilizzando l'acronimo PICO (Pazienti o Popolazione, Intervento, Comparazione, Outcome): SE NON E' RILEVANTE ELIMINALO (dai le ragioni qui sotto). SE E' RILEVANTE completa la checklist. 		
Ragioni per l'eliminazione: 1. Studio non rilevante per la domanda chiave 2. Altre ragioni (specificare): TENERE PRESENTE CHE AD UNO STUDIO RETROSPETTIVO (ad es. un database o uno studio di registro) NON PUO' ESSERE ATTRIBUITO UN PUNTEGGIO SUPERIORE A: +.		
Sezione 1 : Validità interna		
Uno studio ben condotto		Lo studio fa questo ?
1.1 Lo studio affronta un quesito appropriato e chiaramente formulato (I) .		SÌ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NON SO <input type="checkbox"/>
Selezione dei partecipanti		
1.2 I due gruppi studiati sono selezionati da popolazioni che sono simili per tutte le caratteristiche tranne che per il fattore oggetto di studio (II):		SÌ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NON SO <input type="checkbox"/> NON APPLICABILE <input type="checkbox"/>
1.3 Lo studio indica quanti dei pazienti eligibili in ciascun gruppo hanno accettato di partecipare allo studio (III).		SÌ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NON APPLICABILE <input type="checkbox"/>
1.4 La probabilità che alcuni dei soggetti eligibili possano avere l'esito di interesse al momento dell'arruolamento è stata stimata e presa in considerazione nell'analisi (IV).		SÌ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NON SO <input type="checkbox"/> NON APPLICABILE <input type="checkbox"/>
1.5 Qual è la percentuale di individui o di sottogruppi reclutati in ogni braccio di studio che è uscita dallo studio prima del completamento (V).		%; _____
1.6 E' stata effettuata una comparazione, in ambedue i bracci, tra tutti i partecipanti che hanno completato lo studio e quelli persi al follow up (VI).		SÌ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NON SO <input type="checkbox"/> NON APPLICABILE <input type="checkbox"/>
VALUTAZIONE		
1.7 Gli esiti sono definiti in maniera chiara (VII).		SÌ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NON SO <input type="checkbox"/>
1.8 La valutazione dell'esito è stata effettuata "in cieco" rispetto al fattore di esposizione. Se lo studio è retrospettivo questo può non essere applicabile (VIII).		SÌ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NON SO <input type="checkbox"/> NON APPLICABILE <input type="checkbox"/>
1.9 Laddove non è possibile il "cieco", ci sono indizi che la conoscenza del fattore di esposizione potrebbe avere influenzato la valutazione dell'esito (IX).		SÌ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NON SO <input type="checkbox"/>

1.10 Il metodo di valutazione del tipo di esposizione è attendibile (X).	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NON SO <input type="checkbox"/>
1.11 Sono stati utilizzate evidenze da altri studi per dimostrare che il metodo di valutazione dell'esito è valido e attendibile (XI).	SÌ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NON SO <input type="checkbox"/> NON APPLICABILE <input type="checkbox"/>
1.12 Il livello di esposizione o il fattore prognostico è stato misurato più di una volta nel corso dello studio (XII).	SÌ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NON SO <input type="checkbox"/> NON APPLICABILE <input type="checkbox"/>
FATTORI DI CONFONDIMENTO	
1.13 Sono stati identificati e tenuti in considerazione sia nel disegno che nell'analisi i più importanti fattori di confondimento potenziali (XIII).	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NON SO <input type="checkbox"/>
ANALISI STATISTICA	
1.14 Sono riportati gli intervalli fiduciali? (XIV)	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
Sezione 2: VALUTAZIONE GLOBALE DELLO STUDIO	
2.1 Quale è la valutazione delle caratteristiche dello studio volte a minimizzare il rischio di errori sistematici o di fattori di confondimento ? (XV)	Elevata qualità (++) Accettabile qualità (+) Non accettabile - da rifiutare 0
2.2 Tenendo in conto le considerazioni di ordine clinico, la vostra valutazione della metodologia utilizzata e la potenza statistica dello studio, ritenete che ci sia una evidenza chiara di associazione tra esposizione ed esito ?	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NON SO <input type="checkbox"/>
2.3 I risultati di questo studio sono applicabili direttamente ai pazienti cui è rivolta questa linea guida ?	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
2.4 Nota. Riassumere la conclusioni degli autori. Aggiungere ogni commento sulla vostra valutazione dello studio e su quanto lo studio risponde al quesito chiave e citare le aree di incertezza evidenziate nei punti qui sopra.	

Note per la Checklist Studi di Coorte

I. A meno che nel rapporto della revisione non sia stato specificato un quesito chiaro e ben definito, sarà difficile valutare se lo studio ha centrato gli obiettivi o quanto è rilevante per il quesito cui si sta cercando di rispondere in base alle conclusioni.

II. Questo si riferisce al "selection bias" (errore sistematico nell'estrazione del campione dalla popolazione dovuto all'assenza di randomizzazione). E' importante che i due gruppi selezionati per la comparazione siano il più simili possibile in tutte le caratteristiche, fatta eccezione per l'esposizione al fattore sperimentale o per la presenza di fattori prognostici specifici o di marcatori prognostici rilevanti per lo studio in oggetto.

III. Questo si riferisce al "selection bias" (errore sistematico nell'estrazione del campione dalla popolazione dovuto all'assenza di randomizzazione). Il tasso di partecipazione è definito come il rapporto tra il numero dei soggetti partecipanti allo studio ed il numero dei soggetti eligibili, e dovrebbe essere calcolato separatamente per ogni braccio dello studio. Una differenza rilevante nel tasso di partecipazione tra i due bracci del studio indica che può essersi verificato un bias di selezione di grado significativo e che quindi i risultati dello studio dovrebbero essere considerati con molta cautela.

IV. Se in un certo numero di soggetti eligibili, specie se appartenenti al gruppo non esposto al fattore sperimentale, l'esito di interesse si verifica all'inizio dello studio, allora il risultato finale sarà soggetto al "performance bias" (un errore sistematico dovuto a differenze tra i due gruppi nel tipo di trattamenti - intesi in senso lato come terapie , procedure diagnostiche, procedure di follow-up, controlli o comunque esposizione a fattori diversi da quello oggetto di studio). Uno studio ben condotto tenderà di stimare la probabilità del performance bias e di tenerne conto nell'analisi dei dati tramite l'utilizzo di studi di sensibilità o di altri metodi.

V. Questo aspetto si riferisce al rischio di "attrition bias" (un bias dovuto alla perdita, "attrition", dei soggetti, prima del termine dello studio). Il numero di pazienti che escono prematuramente dallo studio (dropout) dovrebbe essere motivo di preoccupazione se il numero è molto alto. Per convenzione, una percentuale di soggetti "dropout" fino al 20% è ritenuta accettabile, ma negli studi osservazionali di lunga durata ci si può attendere una percentuale superiore. Il giudizio di degradare o rigettare lo studio per l'elevato numero di soggetti che lo hanno prematuramente interrotto deve tenere conto delle ragioni dei dropout e di valutare se i tassi di dropout sono comparabili tra il gruppo degli esposti e quello dei non esposti. Se nello studio vengono riportate le modalità con cui sono stati seguiti nel tempo i soggetti dopo l'uscita prematura dallo studio, questo può essere considerato come un indicatore di studio ben condotto.

VI. Per considerare validi i risultati dello studio, è essenziale che i partecipanti siano realmente rappresentativi della popolazione da cui provengono. E' sempre possibile che i partecipanti che escono prematuramente dallo studio differiscano in qualche aspetto significativo da quelli che rimangono nello studio. In uno studio ben condotto si cercherà di identificare queste differenze, sia nel gruppo degli esposti che in quello dei non esposti. Questo aspetto si riferisce al rischio di "attrition bias" (un bias dovuto alla perdita, "attrition", dei soggetti, prima del termine dello studio). Ogni differenza non spiegata dovrebbe condurre ad utilizzare con cautela i risultati dello studio.

VII. Questo si riferisce al rischio di "**detection bias**" (un bias dovuto alla differenza sistematica con cui viene misurato l'esito). Una volta arruolati nello studio i soggetti dovrebbero essere seguiti fino a che non si verifica l'esito o l'evento specificato. Ad esempio, in uno studio sugli effetti dell'esercizio fisico sulla mortalità per cause cardiovascolari negli uomini di mezza età, i partecipanti dovrebbero essere seguiti fino alla morte o fino al raggiungimento di una età prespecificata. **Se gli esiti ed i criteri per misurarli non sono ben definiti, lo studio dovrebbe essere rifiutato.**

VIII. Questo si riferisce al rischio di "**detection bias**" (un bias dovuto alla differenza sistematica con cui viene misurato l'esito).

Se il valutatore è "in cieco" rispetto a quali soggetti sono esposti al fattore sperimentale e a quali non lo sono, la probabilità che i risultati siano esenti da errori sistematici è aumentata significativamente. Pertanto, gli studi in cui viene adottato questo accorgimento dovrebbero essere considerati di valore superiore a quelli in cui non lo è, o non lo è in misura adeguata.

IX. Questo si riferisce al rischio di "**detection bias**" (un bias dovuto alla differenza sistematica con cui viene misurato l'esito).

Il cieco non è possibile in molti studi. Al fine di valutare l'entità del rischio di bias di qualsiasi tipo, potrebbe essere utile comparare le modalità di valutazione degli effetti utilizzate nei due gruppi. Ad esempio: . la frequenza con cui vengono effettuate le osservazioni nei gruppi, chi effettua le osservazioni, il grado di dettaglio e di completezza delle osservazioni. Se le modalità di valutazione degli effetti sono comparabili tra i due gruppi, i risultati possono esser considerati con maggiore fiducia.

X. Questo si riferisce al rischio di “**detection bias**” (un bias dovuto alla differenza sistematica con cui viene misurato l’esito).

Un studio ben condotto dovrebbe riportare come è stato misurato il grado di esposizione ai fattori prognostici, o la loro presenza o la presenza di marcatori prognostici. Di qualsiasi tipo siano le misure utilizzate, dovrebbero comunque essere sufficienti a stabilire con chiarezza se i partecipanti hanno o non hanno ricevuto il fattore sperimentale e l’intensità di tale esposizione, o se hanno o non hanno un particolare fattore o marcatore prognostico. Se le misure utilizzate sono attendibili e descritte in maniera chiara, la fiducia nella qualità dello studio dovrebbe aumentare.

XI. Questo si riferisce al rischio di “**detection bias**” (un bias dovuto alla differenza sistematica con cui viene misurato l’esito).

Le misure utilizzate per l’outcome primario dovrebbero essere riportate con chiarezza nello studio. **Se le misure utilizzate per l’outcome non sono definite o se lo studio basa le sue conclusioni principali su outcome secondari, lo studio dovrebbe essere rifiutato.** Negli studi in cui le misure dell’outcome sono soggettive, anche in parte molto limitate, dovrebbero essere riportate le evidenze che dimostrano che le misure utilizzate sono attendibili e sono state validate prima dell’utilizzo nel studio in oggetto.

XII. Questo si riferisce al rischio di “**detection bias**” (un bias dovuto alla differenza sistematica con cui viene misurato l’esito).

La fiducia nella qualità dei dati dovrebbe essere incrementata se il livello di esposizione al fattore sperimentale è stato misurato più di una volta nel corso dello studio. E’ preferibile che la valutazione indipendente sia stata effettuata da più di un investigatore.

XIII. Un fattore di confondimento è la distorsione della relazione tra l’esposizione e l’esito, provocata da un altro fattore che è associato sia con l’esposizione che con l’outcome. La possibile presenza di fattori di confondimento è una delle ragioni principali per cui gli studi osservazionali non sono graduati come fonti di valore più elevato nella graduatoria delle fonti di evidenze. Il rapporto dello studio dovrebbe indicare quali potenziali fattori di confondimento sono stati presi in considerazione, e come sono stati misurati o presi in esame nell’analisi dei dati. In base alla valutazione clinica si dovrebbe giudicare se sono stati presi in considerazione tutti i probabili fattori di confondimento.

Se le misure utilizzate per valutare i fattori di confondimento sono considerate inadeguate, lo studio dovrebbe essere degradato o rifiutato, in base a quanto si ritiene grave il rischio di fattori di confondimento. **Uno studio che non prende in considerazione la possibilità di fattori di confondimento dovrebbe essere rifiutato.**

XIV. I limiti fiduciali sono il metodo preferito per indicare la precisione dei risultati statistici, e possono essere utilizzati per differenziare uno studio non conclusivo da uno studio che non dimostra effetti. Gli studi che riportano un valore singolo senza misurazione della precisione dovrebbero essere considerati con estrema cautela.

XV. Misurare la qualità metodologica complessiva dello studio utilizzando il seguente sistema:

Elevata Qualità (++): soddisfatta la maggioranza dei criteri. Poco o nessuno rischio di bias. Risultati difficilmente modificabili da ricerche future.

Accettabile (+): soddisfatta la maggioranza dei criteri. Alcuni difetti nello studio, con associato rischio di errori sistematici. Le conclusioni potrebbero essere modificate da studi futuri.

Bassa qualità (0): o la maggioranza dei criteri non è soddisfatta, o difetti importanti correlati ad aspetti chiave del disegno dello studio. E’ probabile che le conclusioni verranno modificate da studi futuri.

Checklist per Studi Caso-Controllo		
Identificazione dello studio (Includere autore, titolo, anno di pubblicazione, rivista, pagine)		
Topic della linea guida:	Quesito chiave:	Revisore (gruppo):
Prima di completare questa checklist, considerare se il lavoro è rilevante relativamente al quesito chiave. Analizzare utilizzando PICO (Paziente/Popolazione, Intervento, Confronto, Outcome) . SE NO elimina lo studio (dare ragione di seguito). SE SI completare la lista di controllo.		
Motivo per l'eliminazione dello studio:		
1. studio non rilevante per il quesito chiave 2. Altro motivo (specificare):		
Sezione 1: validità Interna		
In uno studio caso-controllo ben condotto:		Lo studio in esame lo fa?
1.1	Lo studio valuta una domanda appropriata e chiaramente focalizzata	Sì <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NON SO <input type="checkbox"/>
SELEZIONE DEI PAZIENTI		
1.2	Casi e controlli provengono da popolazioni confrontabili. ²	Sì <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NON SO <input type="checkbox"/>
1.3	Sono utilizzati gli stessi criteri di esclusione per i casi e per i controlli. ³	Sì <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NON SO <input type="checkbox"/>
1.4	Percentuale di partecipanti in ciascun gruppo (casi e controlli) ^{2,4}	% Casi: % Controlli:
1.5	Si fa un confronto fra partecipanti e non partecipanti per stabilirne similarità e differenze ⁵	Sì <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NON SO <input type="checkbox"/>
1.6	I casi sono chiaramente definite e differenziati dai controlli. ⁶	Sì <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NON SO <input type="checkbox"/>
1.7	E' asserito in modo chiaro che i controlli sono non-casi. ⁷	Sì <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NON SO <input type="checkbox"/>
VALUTAZIONE		
1.8	Sono state adottate misure per impedire che la conoscenza sull'esposizione primaria influenzi l'accertamento dei casi ⁸	Sì <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NON SO <input type="checkbox"/> NON APPLICABILE <input type="checkbox"/>
1.9	Lo stato di esposizione è misurato in maniera standard, affidabile e valida? ⁹	Sì <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NON SO <input type="checkbox"/>
CONFONDIMENTO		
1.10	I principali fattori di confondimento sono identificati e presi in considerazione nel disegno dello studio e in fase di analisi ¹⁰	Sì <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NON SO <input type="checkbox"/>
ANALISI STATISTICA		
1.11	Lo studio fornisce gli intervalli di confidenza ¹¹	Sì <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>

SEZIONE 2: VALUTAZIONE GLOBALE DELLO STUDIO		
2.1	Quanto bene è stato lo studio per quanto riguarda la minimizzazione del rischio di bias o di confondimento?	Alta qualità (++) Accettabile (+) Inaccettabile – rifiuta 0
2.2	Tenuto conto di considerazioni cliniche, la tua valutazione della metodologia utilizzata, e la potenza statistico dello studio, pensi che ci sia chiara evidenza di un'associazione tra l'esposizione e l'esito?	Sì <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NON SO <input type="checkbox"/>
2.3	I risultati dello studio sono direttamente applicabili alla popolazione di pazienti a cui questa linea-guida si riferisce?	Sì <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
2.4	Note. Riassumi le conclusioni degli autori. Aggiungi qualunque tuo altro commento sulla valutazione dello studio, dichiara in quale misura lo studio risponde alla tua domanda e menziona qualunque area di incertezza che hai rilevato.	

Note per la Checklist Caso-Controllo

1. A meno che nel rapporto della revisione non sia stato specificato un quesito chiaro e ben definito, sarà difficile valutare se lo studio ha centrato gli obiettivi o quanto è rilevante per il quesito cui si sta cercando di rispondere in base alle conclusioni.
2. I partecipanti allo studio possono essere scelti dalla popolazione target (tutti gli individui a cui potrebbero essere applicati i risultati dello studio), la popolazione di origine (un sottoinsieme definito della popolazione target da cui vengono selezionati i partecipanti), o da un pool di soggetti eligibili (un gruppo ben definito e contato scelto dalla popolazione di origine). Se lo studio non include chiare definizioni della popolazione di origine deve essere rifiutato.
3. Tutti i criteri di selezione e di esclusione dovrebbero essere applicati allo stesso modo ai casi e controlli. In caso contrario si può introdurre un grado significativo di distorsione nei risultati dello studio.
4. Le differenze tra la popolazione eligibile e i partecipanti sono importanti, in quanto possono influenzare la validità dello studio. Un tasso di partecipazione può essere calcolato dividendo il numero dei partecipanti allo studio per il numero di soggetti ammissibili. È più utile se calcolato separatamente per casi e controlli. Se il tasso di partecipazione è basso, o vi è una grande differenza tra i due gruppi, i risultati dello studio potrebbero essere invalidati a causa di differenze tra i partecipanti e non partecipanti. In queste circostanze, lo studio dovrebbe essere declassato, e rifiutato se le differenze sono molto grandi.
5. Anche se i tassi di partecipazione sono comparabili e accettabili, è ancora possibile che i partecipanti selezionati per fungere da casi o controlli possono differire da altri membri della popolazione di origine in qualche modo significativo. Uno studio caso-controllo ben condotto esaminerà i campioni dei non partecipanti tra la popolazione di

6. Il metodo di selezione dei casi è di importanza fondamentale per la validità dello studio. I ricercatori devono essere certi che i casi sono veramente casi, ma devono bilanciare questo con la necessità di garantire che i casi ammessi nello studio sono rappresentativi della popolazione eligibile. I problemi coinvolti nella selezione dei casi sono complessi, e dovrebbero idealmente essere valutati da esperti nel progetto di studi caso-controllo. Se lo studio non fa commenti su come sono stati selezionati i casi, è probabilmente più sicuro rifiutarlo come fonte di evidenza.
7. Così come è importante assicurarsi che i casi sono veri casi, è importante assicurarsi che i controlli non abbiano l'esito in esame. I soggetti di controllo dovrebbero essere scelti in modo che le informazioni sullo stato di esposizione possa essere ottenuta o valutata in modo simile a quello utilizzato per la selezione dei casi. Se i metodi di selezione dei controlli non sono descritti, lo studio dovrebbe essere respinto. Se si utilizzano diversi metodi di selezione per i casi e controlli lo studio dovrebbe essere valutato da un esperto nel progetto di studi caso-controllo.
8. Se c'è una possibilità che la valutazione dei casi possa essere influenzata dalla conoscenza dello stato di esposizione, la valutazione di qualsiasi associazione rischia di avere un bias. Uno studio ben condotto dovrebbe tenere conto di questo nella fase di progettazione.
9. Le misure di outcome primari utilizzate devono essere chiaramente indicate nello studio. Se le misure di outcome non sono indicate, oppure lo studio basa le sue conclusioni sui risultati secondari, lo studio dovrebbe essere respinto. Qualora le misure di outcome richiedano un certo grado di soggettività, andrebbe dimostrato che le misure utilizzate sono affidabili e che sono state convalidate prima del loro utilizzo nello studio.
10. Il confondimento è la distorsione di un legame tra l'esposizione e l'esito dovuta ad un altro fattore che è associato sia all'esposizione che all'esito. L'eventuale presenza di fattori di confondimento è uno dei principali motivi per cui gli studi osservazionali non sono più ben valutati come fonte di prova. Lo studio dovrebbe indicare quali potenziali fattori confondenti sono stati considerati, e il modo in cui sono stati valutati nell'analisi. Un giudizio clinico dovrebbe essere applicato per valutare se tutti i probabili fattori confondenti sono state considerati. Se le misure utilizzate per affrontare il confondimento sono considerate insufficienti, lo studio dovrebbe essere declassato o respinto. Uno studio che non affronta la possibilità di fattori di confondimento dovrebbe essere respinto.
11. I limiti di confidenza sono il metodo preferito per indicare la precisione dei risultati statistici, e possono essere utilizzati per distinguere tra uno studio inconcludente e uno studio che non mostra alcun effetto. Gli studi che riportano un singolo valore, senza valutazione della precisione, devono essere trattati con estrema cautela.
12. Valutare la qualità metodologica generale dello studio, utilizzando il seguente schema come guida: alta qualità (++) : La maggior parte dei criteri sono soddisfatti. Poco o nessun rischio di bias. E' improbabile che i risultati cambieranno con ulteriori ricerche. Accettabile (+) : La maggior parte dei criteri soddisfatti. Alcuni difetti nello

studio con un rischio associato di bias, le conclusioni potrebbero cambiare alla luce di ulteriori studi. Bassa qualità (0): o la maggior parte dei criteri non soddisfatti, o difetti significativi nella progettazione di studio. Conclusioni che possono cambiare alla luce di ulteriori studi.

13. Indicazioni per la compilazione del giudizio ponderato e delle raccomandazioni.

La valutazione dell'insieme delle evidenze va completata prima di decidere in merito alle raccomandazioni. Il giudizio ponderato tiene conto delle caratteristiche del complesso delle evidenze disponibili (parte A del modulo), rispondendo ai seguenti quesiti:

1) Quanto sono affidabili gli studi che contribuiscono al complesso delle evidenze?

Occorre considerare il rischio di bias di ogni singolo studio, con i metodi indicati nei moduli dedicati

2) I risultati degli studi sono concordi?

Questo aspetto, noto anche come valutazione della eterogeneità, è relativo alla valutazione di un outcome particolare, che può essere indicato come raggiunto o meno dai singoli studi. Se vi sono ragioni cliniche per spiegare l'eterogeneità dei risultati, esse vanno esplicitate. L'eterogeneità statistica è eventualmente esprimibile mediante i dati delle meta analisi.

3) Gli studi sono rilevanti per la popolazione che dovremo trattare?

Questo aspetto, definito come validità esterna dei risultati, può dipendere da numerosi fattori, tra cui: variazioni nel rischio di base, nelle caratteristiche genetiche, negli stili di vita, nella disponibilità di risorse e tecnologie, nelle modalità di organizzazione del sistema sanitario, nella scelta e valutazione della rilevanza degli outcomes; inoltre occorre considerare l'uso di outcome surrogati e di confronti solo indiretti.

4) Quale grado di certezza abbiamo circa l'ampiezza dell'effetto del trattamento?

La precisione della stima dell'effetto può essere espressa come intervalli di confidenza al 95% del risultato

5) Siamo certi di disporre di tutte le evidenze disponibili?

Il bias di pubblicazione non può mai essere completamente escluso, ma se ne può stimare la probabilità.

A questo punto viene riempita la parte B del modulo relativo al giudizio ponderato, per facilitare il passaggio dalle evidenze alle raccomandazioni.

1) Bilancio dei benefici e dei danni.

Quali benefici avrà l'intervento proposto? E quali i possibili effetti indesiderati rilevanti?

2) Qual è l'opinione dei pazienti sui diversi outcomes?

3) L'intervento è fattibile nel contesto ove si useranno le linee guida?

Le raccomandazioni sono formulate su due livelli: forte e debole. Di norma, una evidenza di alta qualità derivata da studi ben condotti porta ad una raccomandazione forte, ma può accadere che, valutando le differenze tra la popolazione studiata e quella che si presume di trattare, i costi e l'accettabilità da parte dei pazienti, la raccomandazione venga indicata

come “debole”. Viceversa, vi possono essere circostanze in cui l’evidenza è tecnicamente modesta, ma non ci sono aspetti negativi o controversi del trattamento e l’importanza clinica dell’argomento è tale da far comunque formulare una raccomandazione forte. I punti di buona pratica clinica (GPP) servono a supportare le decisioni degli utilizzatori delle LG, offrendo “consigli” in assenza di evidenze a supporto, ma su questioni ritenute rilevanti per la pratica.

Giudizio ponderato	
Quesito:	
A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi ? Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
punto 1	1++ 1+ 1- 2++ 2+ 2- 3 4 (vedi significato dei livelli nella tabella sotto, intitolata "livelli di evidenza")
punto 2	
...	
punto n .	
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? Ad esempio, gli studi: <ul style="list-style-type: none"> • includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame? • argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target? • utilizzano risultati indiretti (surrogati)? • utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati? 	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.	
B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.	

<p>Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</p>	
<p>6. Impatto sui pazienti Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso). Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</p>	
<p>7. Fattibilità L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine? Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</p>	
<p>8. Raccomandazione</p>	
<p>Quale/i raccomandazione/i il gruppo di sviluppo delle linee guida ritiene opportune sulla base di questa evidenza?</p> <p>Raccomandazioni 'Forti' (Strong) devono essere fatte quando si ritiene che, per la stragrande maggioranza dei pazienti, l'intervento comporterà maggior beneficio che danno (o più danno che beneficio). La raccomandazione deve dare un'indicazione chiara e includere la frase "è indicato / non è indicato".</p> <p>Le raccomandazioni 'Deboli' (Conditional), devono essere fatte quando l'intervento darà più beneficio che danno, per la maggior parte dei pazienti, ma possono includere caveat ad esempio sulla qualità o quantità dell'evidenza o sulle preferenze del paziente. Le raccomandazioni deboli devono includere la frase "potrebbe essere indicato"</p>	<p>Raccomandazione forte contro</p> <p>Raccomandazione debole contro</p> <p>Raccomandazione per la ricerca e per l'uso limitato all'interno di trial</p> <p>Raccomandazione debole a favore</p> <p>Raccomandazione forte a favore</p> <p>Punto di Buona Pratica Clinica (Gpp)</p>
<p>Giustifica brevemente la forza della raccomandazione</p>	
<p>9. Raccomandazioni per la ricerca Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.</p>	

LIVELLI DI EVIDENZA	
1++	Metanalisi di alta qualità, revisioni sistematiche di trial clinici randomizzati, trial clinici randomizzati con un bassissimo rischio di bias
1+	Metanalisi ben condotte, revisioni sistematiche, trial clinici randomizzati con basso rischio di bias
1-	Metanalisi, revisioni sistematiche, trial clinici randomizzati con alto rischio di bias
2++	Revisioni sistematiche di alta qualità, relative a studi caso-controllo o di coorte Studi caso-controllo o di coorte di alta qualità con un rischio molto basso di confondimento o bias ed una elevata probabilità che la relazione sia causale
2+	Studi caso-controllo o di coorte ben condotti con un rischio basso di confondimento o bias ed una moderata probabilità che la relazione sia causale
2-	Studi caso-controllo o di coorte con un rischio alto di confondimento o bias ed un rischio significativo che la relazione non sia causale
3	Studi non analitici, ad es. case report e/o serie di casi clinici
4	Parere degli esperti

GRADI DI RACCOMANDAZIONE	
Giudizio	Raccomandazione
Gli effetti indesiderati superano chiaramente gli effetti desiderati	Raccomandazione forte contro
Gli effetti indesiderati superano probabilmente gli effetti desiderati	Raccomandazione debole contro
Il bilancio tra effetti indesiderati ed effetti desiderati è in stretto equilibrio o è incerto	Raccomandazione per la ricerca e per l'uso limitato all'interno di trial
Gli effetti desiderati superano probabilmente gli effetti indesiderati	Raccomandazione debole a favore
Gli effetti desiderati superano chiaramente gli effetti indesiderati	Raccomandazione forte a favore
Miglior pratica raccomandata sulla base dell'esperienza clinica del gruppo SPREAD che redige le linee guida	Punto di Buona Pratica Clinica (Gpp)

GLOSSARIO

Afasia: disturbo della formulazione e della comprensione di messaggi linguistici che consegue a lesioni focali cerebrali in persone che avevano acquisito un uso normale del linguaggio. Il deficit consegue generalmente ad una lesione dell'emisfero cerebrale sinistro e coinvolge diverse unità del linguaggio (deficit a livello fonemico, lessicale e morfo-sintattico, deficit di produzione e comprensione), sia a livello orale che scritto. Le attuali classificazioni puntano sulla contrapposizione fluente/non fluente.

Agnosia: disturbo della capacità di identificare immagini, non riconducibile a un difetto elementare di sensibilità, a deficit di vigilanza e della capacità di esplorare l'ambiente. Riguarda in genere una sola modalità sensoriale (visiva, uditiva, tattile) ed esclude che dipenda da una perdita di conoscenza concettuale sull'oggetto stesso o da un deficit di recupero lessicale.

Aprassia: deficit primitivo dell'attività motoria che compare specificamente durante l'esecuzione intenzionale di un movimento finalizzato. Il deficit nell'esecuzione di gesti si dice aprassico se non è attribuibile ad un disordine di input (sensoriale) né a deficit di output (motorio primario). Si contraddistingue per il fenomeno della dissociazione automatico-volontaria. Si può distinguere in base al distretto corporeo interessato: aprassia buccofacciale, del tronco, degli arti.

By-pass carotideo: sostituzione del segmento arterioso con materiale autologo (vena) o sintetico (dacron, PTFE), tecnica difficilmente di prima scelta, si esegue per estensione distale o prossimale della placca.

CHA2DS2-VASc (Congestive heart failure, Hypertension, Age \geq 75 years (doubled), Diabetes mellitus, Prior Stroke or TIA or thromboembolism (doubled), Vascular disease, Age 65–74 years, Sex category): punteggio clinico per stimare il rischio annuale di ictus in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare e definire la necessità di terapia anticoagulante orale.

Demenza: conseguenza cognitivo-comportamentale di una patologia acquisita ad andamento ingravescente in cui il declino delle funzioni cognitive interferisce con lo svolgimento delle attività della vita quotidiana. Si possono distinguere due quadri di esordio: disturbi di memoria seguiti da deficit di tipo afasico, aprassico ed agnosico, con compromissione cioè delle funzioni "strumentali"; una prevalente compromissione delle funzioni esecutive o di "controllo", come motivazione, attenzione, capacità di inibizione. Nel primo caso sono interessate prevalentemente le regioni retrorolandiche (temporo-parietali), nel secondo caso le regioni prefrontali.

EBM: Evidence Based Medicine, è l'uso coscienzioso esplicito e giudizioso delle migliori evidenze aggiornate dalla letteratura per prendere decisioni riguardo alla cura dei singoli pazienti, tenendo conto che le migliori evidenze devono essere integrate con la competenza clinica individuale ("expertise") e con le preferenze del paziente. Aree di applicazione: le macrodecisioni di sanità pubblica o riguardanti gruppi omogenei di popolazione e la pratica medica sul paziente individuale.

ECST: trial pubblicato nel 1998 che ha riportato i risultati dell'intervento chirurgico di TEA nella stenosi carotidea sintomatica valutata con la metodica angiografica. Da tale trial deriva il metodo di misurazione del grado di stenosi carotidea, che è il seguente: diametro originale della carotide interna nel punto di stenosi –

diametro residuo/diametro della carotide interna x 100.

Emorragia subaracnoidea: sanguinamento spontaneo negli spazi subaracnoidei per rottura di un vaso vicino alla superficie dell'encefalo.

Endoarteriectomia carotidea (TEA): l'intervento di tromboendoarteriectomia carotidea consiste nella rimozione della placca ateromasica localizzata alla biforcazione/primo tratto della carotide interna, al fine di rimuovere la potenziale fonte emboligena ed eventualmente ristabilire una normale emodinamica cerebrale.

Endpoint: si intende l'esito rilevato al completamento dello studio, ad es. nell'ultimo follow-up. E' importante che negli studi di efficacia siano rilevati esiti clinicamente importanti, cioè relativi alla qualità di vita dei pazienti, e non solo esiti riguardanti modificazioni patologiche e fisiologiche.

Esito: o "outcome", indica gli esiti finali presi in considerazione in uno studio di efficacia. Sono esiti finali le modificazioni delle condizioni di salute dovute agli interventi sanitari; in senso positivo, prolungamento della vita, riduzione della sofferenza e della disabilità, miglioramenti della qualità di vita, o, per gli interventi preventivi, riduzione della incidenza delle malattie; in senso negativo, complicazioni e effetti iatrogeni. Con esiti intermedi si intendono modificazioni delle caratteristiche biologiche, fisiologiche e comportamentali dei pazienti sicuramente connesse con gli esiti finali, ad esempio controllo dell'ipertensione arteriosa, aumento dell'ampiezza di un movimento articolare, cessazione del fumo, acquisizione di una dieta equilibrata. E' importante che negli studi di efficacia siano rilevati esiti clinicamente importanti, cioè relativi alla qualità di vita dei pazienti, e non solo esiti riguardanti modificazioni patologiche (ad esempio dimensioni della massa tumorale) e fisiologiche (ad esempio miglioramento delle capacità cognitive che non diano luogo a maggiore autonomia).

Fibrillazione atriale non valvolare: fibrillazione atriale in pazienti che non presentano le caratteristiche specificate per la fibrillazione atriale valvolare.

Fibrillazione atriale valvolare: fibrillazione atriale in pazienti portatori di protesi valvolare cardiaca o affetti da stenosi valvolare mitralica su base reumatica.

HAS-BLED (Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/alcohol concomitantly): punteggio clinico per stimare il rischio annuale di emorragie maggiori in pazienti con fibrillazione atriale.

Ictus cerebrale: sindrome clinica caratterizzata da comparsa improvvisa di un deficit neurologico focale (talora globale), che persiste per più di 24 ore o porta a morte, che è causato da infarto o emorragia in un territorio dell'encefalo. Le caratteristiche cliniche che permettono la diagnosi clinica di ictus sono: inizio improvviso, perdita di una funzione focale, sintomi e segni che raggiungono il massimo livello entro pochi secondi o minuti e persistono per più di 24 ore. Il limite di 24 ore è arbitrario e, secondo alcune definizioni, andrebbe sostituito con un dato di neuroimmagine (cioè se è visibile un'area lesionale si tratterà di un ictus anche se i sintomi hanno avuto durata inferiore a 24 ore).

Ictus emorragico: un ictus cerebrale causato da una emorragia in un territorio vascolare dell'encefalo.

Ictus ischemico: un ictus cerebrale causato da una ischemia in un territorio vascolare dell'encefalo.

MCI: Mild Cognitive Impairment (deterioramento cognitivo lieve), è una sindrome neurologica caratterizzata da un deficit cognitivo lieve, tuttavia maggiore rispetto a quanto statisticamente atteso in base all'età e alla scolarità, ma che non inficia lo svolgimento delle attività della vita quotidiana per cui il paziente affetto è funzionalmente autonomo.

Metanalisi: tecnica clinico-statistica che permette di analizzare gli studi condotti sullo stesso argomento, consentendo una sintesi quantitativa dei risultati. La metanalisi risulta utile quando i risultati dei singoli studi sono discordanti e gli studi sono effettuati su pochi pazienti e ritenuti scarsamente affidabili (potenza ridotta). Vantaggi: fornisce un quadro riassuntivo dell'argomento, consente di aumentare la dimensione campione (maggiore potenza) e dà la possibilità di effettuare analisi di sottogruppi. Svantaggi: publication bias, selection bias, eterogeneità degli studi. Le fasi principali sono: fase "clinica" e fase "statistica". La prima consiste in: definire un protocollo con criteri d'inclusione/esclusione ed end-point, recensione e selezione articoli, raccolta e tabulazione dati. La seconda consiste in: analisi dei singoli studi, analisi complessiva ed in eventuali sottogruppi.

NASCET: trial pubblicato nel 1999 che ha riportato i risultati dell'intervento di TEA nella stenosi carotidea sintomatica valutata con la metodica angiografica. Da tale trial deriva il metodo di misurazione del grado di stenosi carotidea, che è il seguente: diametro distale - diametro residuo/diametro distale della carotide interna x 100. Il metodo NASCET dà valori % di stenosi inferiori rispetto al metodo ECST. Esiste una tabella di conversione dei due metodi.

Negligenza personale unilaterale (personal neglect) o emisomatoagnosia: tendenza del paziente ad ignorare la parte del proprio corpo dal lato opposto alla lesione. In alcuni pazienti i segni di negligenza riguardano prevalentemente la componente motoria (negligenza motoria), per cui tendono a non utilizzare gli arti controlesionali pur in assenza di un deficit motorio completo.

Negligenza spaziale unilaterale: disordine associato a lesioni corticali o sottocorticali di un emisfero; nella maggioranza dei casi la lesione è localizzata nell'emisfero destro e il deficit riguarda la parte sinistra dello spazio. E' definita come l'incapacità o la difficoltà del paziente di: riferire verbalmente o con altra modalità di comunicazione esplicita la presenza di stimoli visivi, somato-sensoriali o uditivi nella parte dello spazio controlaterale alla lesione; eseguire azioni dirette verso quella parte dello spazio che non viene esplorata. Non è determinata in primo luogo da deficit sensoriali o motori primari, che riguardano il lato sinistro del corpo e dello spazio.

NNH: Number Needed to Harm (numero necessario da trattare per ottenere un effetto avverso), è la stima del numero di pazienti da sottoporre al trattamento, nell'ambito di uno studio sperimentale, per ottenere un evento avverso rispetto al trattamento di confronto.

NNT: Number Needed to Treat, (numero necessario da trattare), è la stima del numero di pazienti da sottoporre al trattamento, nell'ambito di uno studio sperimentale, per ottenere un'unità di vantaggio rispetto al trattamento di confronto o quanti pazienti trattare perché uno di essi ne tragga beneficio. E' calcolabile in ogni trial i cui esiti siano espressi da risultati binari (guarigione/malattia, sopravvivenza/morte, ecc.). Un trattamento è tanto più efficace quanto più basso è l'NNT. Il valore di NNT è pari al reciproco della riduzione assoluta del rischio ($NNT = 1/ARR$ oppure $NNT = 100/ARR$ se espresso come percentuale e non come proporzione).

Outcome funzionale: nei trial sull'ictus acuto, l'outcome funzionale (morte, disabilità residua, autonomia) viene valutato con scale ordinali. Quelle più in uso sono la scala di Rankin modificata (mRS) e la Oxford Handicap Scale (OHS). La valutazione dell'outcome funzionale può essere effettuata mediante dicotomizzazione della scala di outcome (analisi dicotomica o binaria), per cui ad esempio l'outcome dello studio sarà favorevole se il punteggio della mRS è 0-2 e sarà sfavorevole se il punteggio è 3-6. Questo tipo di analisi riduce la complessità dei calcoli statistici, ma trascurando informazioni di outcome sostanziali, valuta come significativo soltanto un singolo passaggio all'interno della scala e spesso riduce il potere

dello studio. In alternativa, con l'**ordinal shift analysis** viene valutato l'intero range della scala di outcome, per cui si considera favorevole anche il passaggio, grazie all'effetto del trattamento, da un grado all'altro della scala; ad esempio risulta significativo il passaggio da un punteggio mRS 4 (paziente che necessita di assistenza per tutte le principali attività quotidiane) ad un punteggio mRS 3 (paziente che deambula con appoggio). Quest'ultimo tipo di analisi permette di cogliere tutto lo spettro delle informazioni fornito dalle scale di outcome e, in generale, tende a migliorare il potere dello studio. Tuttavia, a seconda dell'intervento e degli effetti del trattamento, l'uno o l'altro tipo di analisi risulterà essere più efficiente. Nei modelli di neuroprotezione, la shift analysis risulta più sensibile nel cogliere gli effetti del trattamento. Nei modelli di ricanalizzazione precoce le due analisi sono simili, mentre nei modelli di ricanalizzazione tardiva l'analisi dicotmica è più performante. L'ordinal shift analysis è particolarmente vantaggiosa quando il trattamento conferisce un beneficio lieve ma uniforme in tutti gli stadi di gravità dell'ictus, oppure conferisce benefici in termini di transizione ad uno stato di salute inaspettato ma clinicamente rilevante.

PHASES (population, hypertension, age, size of aneurysm, earlier subarachnoid hemorrhage from another aneurysm, site of aneurysm): punteggio che predice il rischio assoluto di rottura di aneurismi intracranici.

Prevenzione: insieme di misure di profilassi mediche, ma anche di tipo sociale o economico, rivolte ad evitare l'insorgenza di una malattia in una popolazione sana o a limitare la progressione e la gravità di una malattia, adottate allo scopo finale di eliminarla. L'“Organizzazione Mondiale della Sanità” (World Health Organization, WHO) ha definito 3 livelli di prevenzione della malattia dell'uomo: prevenzione primaria, prevenzione secondaria, prevenzione terziaria.

In queste LG, peraltro, viene utilizzata la comune definizione clinica di prevenzione primaria (prevenzione dell'ictus in soggetti che non hanno mai presentato eventi cerebrovascolari) e prevenzione secondaria (prevenzione della recidiva di evento cerebrovascolare).

Prevenzione primaria: (rivolta alla popolazione sana), è volta a ridurre la incidenza di una patologia e si attua rimuovendo i determinanti (fattori di rischio) che la causano. Gli strumenti atti a tale scopo sono i seguenti: informare la popolazione; fornire supporti educativi; creare riferimenti per la popolazione a rischio.

Prevenzione secondaria: (rivolta alla popolazione con fattori di rischio noti), è volta ad identificare la patologia precocemente, ad esempio mediante campagne di screening.

Prevenzione terziaria: (rivolta ai pazienti che hanno presentato un evento), è volta a ridurre la gravità e le complicazione di malattie ormai instaurate.

RCT: Randomized Controlled Trial (studio controllato randomizzato), tipologia di studio sperimentale prospettico che permette di valutare l'efficacia di uno specifico trattamento in una determinata popolazione. Con il termine trattamento si intende non solo le terapie, ma tutti gli interventi (diagnostici, di *screening*, di educazione sanitaria).

Revisione sistematica: progetto di ricerca che sintetizza e valuta criticamente gli esiti di tutti gli studi sperimentali condotti riguardo un determinato e ben definito quesito clinico o intervento sanitario. Per ridurre al minimo i rischi di distorsione ci si avvale di una metodologia scientifica standardizzata. Le principali tappe sono: formulazione di un chiaro quesito clinico; ricerca esaustiva e riproducibile di tutte le informazioni rilevanti (studi pubblicati e non) riguardanti la problematica in esame; selezione sistematica, in base a criteri di inclusione predefiniti, degli studi eleggibili; analisi della qualità metodologica degli studi inclusi; sintesi quantitativa o qualitativa delle informazioni, a seconda di natura, complessità del quesito e della disponibilità di dati; discussione delle ragioni di concordanza e discordanza tra i risultati dei diversi studi. Nell'ambito di una revisione sistematica, se sussistono le condizioni di similarità tra tipi di pazienti e di trattamenti indagati,

può essere realizzata una metanalisi, cioè una combinazione quantitativa dei risultati dei singoli studi. Se invece è prevalente un alto grado di eterogeneità degli studi può essere fuorviante sviluppare una metanalisi e la revisione dovrebbe privilegiare un approccio qualitativo.

Rischio cardiovascolare: si riferisce alla probabilità di un individuo di andare incontro ad un evento cardiovascolare di natura aterosclerotica in un determinato periodo di tempo. Il “rischio globale” implica una stima del rischio che tenga conto degli effetti dei maggiori fattori di rischio, vale a dire età, sesso, abitudine al fumo, pressione arteriosa e livelli lipidici. Il sistema SCORE consente di stimare il rischio a 10 anni di un primo evento cardiovascolare fatale, sia esso un arresto cardiaco, un ictus, un aneurisma aortico, o altro e comprende tutti i codici ICD (Classificazione Internazionale delle Malattie) potenzialmente riconducibili ad aterosclerosi. Un rischio di mortalità cardiovascolare a 10 anni $\geq 5\%$ è stato arbitrariamente definito come alto rischio. Un rischio di mortalità cardiovascolare del 5% valutato con la carta SCORE corrisponde ad un rischio di mortalità cardiovascolare totale del 10-25% in base all'algoritmo di Framingham, a seconda di quale funzione di rischio sia stata selezionata.

SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network, è un ente scozzese che ha elaborato oltre 75 LG evidence-based (www.sign.ac.uk); ha inoltre contribuito notevolmente all'evoluzione dei metodi per la stesura delle LG. Le LG SIGN sono sviluppate utilizzando una metodologia esplicita basata su tre principi fondamentali: 1) il lavoro è svolto da gruppi multidisciplinari, rappresentativi a livello nazionale; 2) una revisione sistematica è condotta per identificare e valutare criticamente le prove (gli studi clinici); 3) le raccomandazioni sono esplicitamente collegate alla prove a sostegno. Anche se questi principi fondamentali rimangono invariati, il modo in cui si riflettono nella pratica si è sviluppato e modificato nel corso degli anni. L'ultimo sviluppo importante è stata l'implementazione del metodo GRADE. Nell'ambito delle modifiche relative alla gradazione delle raccomandazioni, dal 2013 SIGN ha deciso di non proseguire con la classificazione ABCD in uso dal 2001. Una descrizione dettagliata della metodologia SIGN è riportata nel manuale indicato come SIGN50. Il manuale viene aggiornato regolarmente per tener conto di eventuali cambiamenti nella metodologia (<http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50.pdf>). Il gruppo ISO-SPREAD ha deciso di adottare la metodologia SIGN aggiornata nell'elaborazione della versione aggiornata delle LG italiane sull'ictus cerebrale.

Stenosi carotidea: riduzione del lume dell'arteria carotide alla biforcazione e comunque con interessamento della carotide interna nel tratto extracranico, dovuta alla presenza di placca aterosomatica complicata o non complicata. Trattasi di una definizione restrittiva dovuta al fatto che gli studi di validazione dei criteri diagnostici di stenosi carotidea hanno quasi esclusivamente valutato la regione della biforcazione carotidea ed origine della carotide interna. Da ciò deriva che per il riscontro di stenosi in altri segmenti dei tronchi sovra-aortici extracranici non esistono criteri standardizzati.

- **Grado:** il grado di riduzione del lume a livello di stenosi è espresso in percentuale rispetto al diametro del vaso. Le metodiche per lo studio della stenosi carotidea sono l'AGF, l'Angio-TC, l'Angio-RM e l'EcocolorDoppler, quest'ultima di scelta per lo screening e la diagnosi. In relazione alla riduzione del diametro, alla velocità di picco sistolico (PSV) e alla velocità di telediastole (EDV) sono stati identificati diversi gradi di stenosi. Il criterio velocimetrico è il più attendibile: PSV < 125 cm/sec: stenosi fino al 49%; PSV > 125 cm/sec: stenosi del 50%-79%; EDV > 140 cm/sec: stenosi > 80%. Altri metodi usati sono il metodo NASCET (diametro distale della carotide interna - diametro residuo/diametro distale) x 100 e il metodo ECST (diametro della carotide interna nel punto di stenosi - diametro residuo/diametro della carotide interna) x 100.
- **Sintomatica:** qualsiasi lesione di una carotide interna extracranica che si esprime con meccanismo embolico e/o emodinamico con sintomi ascrivibili ad ischemia emisferica e/o retinica omolaterali alla lesione (da non più di 6 mesi, secondo la definizione dei trial degli anni '90; oggi vi è la tendenza a ridurre a 3 mesi questo limite). Qualora la lesione, asintomatica sul piano clinico, sia

associata a lesioni parenchimali emisferiche territoriali (non lacunari) omolaterali obiettivate alle neuro-immagini, il significato è analogo a quello della stenosi sintomatica.

- **Asintomatica:** quando la lesione non rientra nella definizione di sintomatica.

Studio caso-controllo: studio osservazionale retrospettivo controllato in cui si confrontano gruppi che differiscono per l'effetto in esame (ad esempio gruppi di malati e non malati, di soggetti con o senza complicazioni) al fine di valutare come differiscono per caratteristiche ed esperienze precedenti. Sono l'opposto degli studi di coorte. Talora negli studi caso-controllo si procede all'appaiamento (*matching*): ogni caso viene appaiato con uno o più controlli che abbiano le sue stesse caratteristiche in modo da rendere più confrontabili i due gruppi.

Studio di coorte: o longitudinale, è uno studio osservazionale prospettico in cui gruppi di persone sottoposte a trattamenti diversi o a "esposizione" diverse (ad esempio con diverse abitudini alimentari o rischi ambientali) vengono seguiti nel tempo per accertare in che misura vanno incontro a esiti diversi.

TEA con patch: ricostruzione della sutura mediante apposizione di materiale sintetico (dacron, ptfe), autologo (vena safena) o omologo (pericardio bovino, collagene ovino), per diametro della carotide inferiore a 5 mm.

TEA per eversione: sezione della carotide interna all'origine ed asportazione della placca mediante eversione con successivo reimpianto della ICA sulla CCA; permette di correggere eventuali plicature, sembra correlata ad una minore incidenza di ristrenosi.

TEA standard: rimozione della placca mediante arteriotomia longitudinale e sutura diretta per placche limitate al bulbo, con diametro della carotide interna superiore a 5 mm.

TIA (Transient Ischemic Attack): sindrome clinica caratterizzata da comparsa improvvisa di un deficit focale cerebrale o retinico attribuibile a ischemia, di durata inferiore a 24 ore. Il limite temporale di 24 ore è arbitrario; la maggior parte dei TIA si risolve in meno di un'ora; nei TIA di durata superiore a un'ora si evidenzia spesso una lesione alle neuroimmagini. Esiste una differenza qualitativa in termini di etiologia e prognosi tra TIA ed ictus ischemico lieve.

Trattamento endovascolare della carotide: l'intervento di PTA (angioplastica percutanea) + stent carotideo consiste nella dilatazione della stenosi carotidea con un palloncino e/o nel posizionamento di uno stent, anche in questo caso allo scopo di bloccare la potenziale fonte emboligena.

VCI: Vascular Cognitive Impairment, definisce i casi caratterizzati da deficit cognitivi che si ritengano espressione di danno vascolare, pur non raggiungendo i criteri clinici necessari per la diagnosi di demenza vascolare.

EPIDEMIOLOGIA

Sintesi 4.1

L'ictus cerebrale costituisce la seconda causa di morte e la terza causa di disabilità a livello mondiale, e la prima causa di disabilità negli anziani. Nel 35% dei pazienti colpiti da ictus, globalmente considerati, residua una disabilità grave.

Sintesi 4.2

La prevalenza dell'ictus cerebrale aumenta con l'età. Dal 1990 al 2010 la prevalenza dell'ictus cerebrale ha subito un progressivo aumento; i dati più recenti, riferiti all'anno 2013, indicano, a livello mondiale, una prevalenza di 4,9% per l'ictus ischemico e di 1,9% per l'ictus emorragico. In Italia, la prevalenza generale dell'ictus cerebrale è pari a 6,5%.

Sintesi 4.3

L'incidenza dell'ictus cerebrale aumenta con l'età. I soggetti neri, afroamericani ed asiatici hanno un rischio di ictus maggiore rispetto ai soggetti di razza bianca. I tassi di incidenza grezzi a livello mondiale oscillano tra 144 e 373/100.000/anno. In Italia, l'incidenza grezza oscilla tra 144 e 293/100.000/anno. L'incidenza dell'ictus globalmente considerato nell'età giovanile (età inferiore a 45 anni) è pari a circa 7/100.000/anno.

Sintesi 4.4

L'ictus cerebrale si colloca tra le prime tre cause di morte nei paesi industrializzati e costituisce la principale causa di morte cardiovascolare in quasi tutti i paesi, compresa l'Italia. La mortalità risulta più alta per le emorragie subaracnoidee ed intraparenchimali rispetto agli ictus ischemici. La mortalità acuta nell'ictus lacunare è bassa.

Sintesi 4.5

L'ictus ischemico è il principale sottotipo di ictus (80% dei casi); le emorragie intraparenchimali costituiscono meno del 20% dei casi e le emorragie subaracnoidee meno del 5% del totale. Nei soggetti asiatici la frequenza percentuale dell'emorragia cerebrale è quasi doppia rispetto a quella osservata nei caucasici. L'età media all'esordio dell'ictus è globalmente più elevata per gli ictus ischemici; le emorragie subaracnoidee si verificano in età più giovanile e le emorragie intraparenchimali si situano in una posizione intermedia. La distribuzione delle diverse forme di ictus cerebrale varia con l'età. Nei soggetti di età inferiore ai 45 anni è caratterizzata da una maggior percentuale (40-45%)

di ictus emorragici. Gli infarti cerebrali e le emorragie intraparenchimali sono leggermente più frequenti nei maschi, mentre l'emorragia subaracnoidea prevale nelle femmine, con rapporto M:F pari a 0,87.

Sintesi 4.6

I tassi grezzi annui di incidenza per 100.000 abitanti dell'ictus cerebrale ischemico in Italia oscillano tra 106 e 313/100.000/anno. L'ictus ischemico su base aterotrombotica costituisce tra 11% e 15% degli ictus ischemici globalmente considerati. La frequenza percentuale dell'ictus cardioembolico è pari a 35% circa e quella dell'ictus lacunare a 15% circa del totale degli ictus ischemici. Negli ultimi anni si è verificata una riduzione della frequenza percentuale dell'ictus su base atero-trombotica ed arteriolo-sclerotica, mentre la frequenza percentuale dell'ictus cardioembolico è aumentata.

Sintesi 4.7

L'emorragia intracerebrale costituisce il 6-20% di tutti gli ictus cerebrali. Le emorragie primitive costituiscono il 78% circa della totalità delle emorragie intracerebrali, mentre le forme secondarie il restante 22%; le emorragie primitive sono più frequenti delle secondarie a tutte le età con l'eccezione dei giovani; l'incidenza delle emorragie primitive è pari a 19/100.000/anno, mentre l'incidenza delle emorragie secondarie è pari a 6/100.000/anno. Circa l'80% delle emorragie intracerebrali primitive è attribuibile a compromissione dei piccoli vasi cerebrali. L'età media all'esordio dell'emorragia intracerebrale, secondo dati recenti, è maggiore per le emorragie lobari rispetto a quelle in sede profonda (79 vs 76 anni). In Italia i tassi grezzi annui di incidenza dell'emorragia intracerebrale oscillano tra 25 e 43/100.000/anno. L'emorragia cerebrale parenchimale comporta una mortalità acuta nettamente più alta rispetto alle forme ischemiche globalmente considerate (40%-50% circa ad 1 mese).

Sintesi 4.8

L'emorragia subaracnoidea è responsabile del 5% circa di tutti gli ictus. La principale causa di emorragia subaracnoidea è la rottura di un aneurisma intracranico, responsabile dell'80% circa dei casi. L'età media all'esordio è pari a 50 anni. L'incidenza di emorragia subaracnoidea è maggiore nelle femmine e l'appartenenza a razze diverse da quella bianca sembra costituire un fattore di rischio. In Italia i tassi grezzi annui di incidenza dell'emorragia subaracnoidea oscillano tra 4 e 17/100.000/anno. Il tasso di mortalità è pari a 33% a 48 ore dall'esordio dei sintomi ed a 40-50% a 30 giorni. 12% circa dei pazienti decede prima di aver ricevuto attenzione medica. 50% dei sopravvissuti è affetto da disabilità permanenti.

Sintesi 4.9

Gli eventi cerebrovascolari mal definiti per mancata esecuzione di adeguati esami diagnostici e/o documentazione autoptica sono più frequenti nei soggetti in età avanzata e costituiscono circa il 5% di tutti gli ictus cerebrali. Hanno una prognosi peggiore in termini di disabilità e di mortalità rispetto agli altri sottotipi di ictus ischemico. In Italia i tassi grezzi annui di incidenza degli eventi cerebrovascolari mal definiti oscillano tra 4 e

40/100.000/anno. L'incidenza degli eventi cerebrovascolari mal definiti in Italia mostra un trend in riduzione, forse dovuto ad una maggiore ospedalizzazione dei soggetti in età avanzata.

Sintesi 4.10

Complessivamente, dal 1990 al 2013 l'incidenza dell'ictus ischemico (standardizzata per età) si è ridotta, passando da 128 a 114/100.000/anno. Dal 2000 al 2010 l'incidenza dell'ictus ischemico si è ridotta significativamente nei soggetti di età ≥ 60 anni soprattutto grazie al controllo dei fattori di rischio, mentre è rimasta sostanzialmente imm modificata in quelli di età compresa tra i 45 ed i 59 anni. Complessivamente, dal 1990 al 2013 l'incidenza dell'ictus emorragico è risultata stabile (53 vs 54 casi per 100.000 all'anno). La prevalenza dell'ictus cerebrale è quasi raddoppiata dal 1990 al 2010, passando da 2,7% a 4,9% per l'ictus ischemico e da 1,0% a 1,9% per l'ictus emorragico. Nello stesso periodo la mortalità globale per ictus (standardizzata per età) si è ridotta del 20% nell'ictus ischemico e del 25% nell'ictus emorragico. L'ictus cerebrale determina a livello mondiale l'11,1% di tutte le morti. Complessivamente, dal 1990 al 2010 la mortalità per ictus ischemico si è ridotta del 37% nei paesi ad alto reddito e del 14% in quelli a basso e medio reddito e la mortalità per ictus emorragico si è ridotta del 38% nei paesi ad alto reddito e del 23% in quelli a basso e medio reddito.

Sintesi 4.11

L'incidenza grezza dell'attacco ischemico transitorio (TIA) nei paesi occidentali, secondo la definizione tradizionale, oscilla tra 29 e 61/100.000/anno. Il rischio di ictus post-TIA a due giorni è pari a 3-10% ed a 90 giorni a 9-17%, mentre tale rischio varia tra 7% e 12% nel corso del primo anno e tra 4% e 7% per anno nei primi 5 anni dopo l'evento iniziale.

Sintesi 4.12

La trombosi venosa cerebrale rappresenta l'1,8% di tutti gli eventi cerebrovascolari ed è più frequente nelle femmine (80% circa), soprattutto in età giovanile. L'età media di esordio è pari a 43 anni. In rapporto allo sviluppo delle neuroimmagini (che consentono una diagnosi più precoce e precisa) la percentuale dei soggetti a prognosi infausta si è notevolmente ridotta nel tempo ed è attualmente a 14%.

INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO CLINICO

Raccomandazione 5.1.a **Forte a favore**

Nella fase acuta dell'ictus è raccomandato effettuare una diagnosi differenziale tra forme emorragiche ed ischemiche, per le ovvie ricadute terapeutiche, più precocemente possibile.

Raccomandazione 5.1.b **Forte a favore**

In caso di occorrenza di TIA è raccomandata l'acquisizione di una TC o di una RM dell'encefalo per una corretta diagnosi differenziale ed in particolare per escludere infarti cerebrali, ematomi sub-durali, lesioni tumorali, emorragie cerebrali, malformazioni vascolari, ecc.

Raccomandazione 5.1.c **Forte a favore**

Nella fase acuta del TIA e dell'ictus ischemico è raccomandato determinare precocemente l'eziologia dell'evento per indirizzare correttamente la profilassi secondaria precoce.

Raccomandazione 5.1.d **Forte contro**

E' raccomandato non considerare come TIA manifestazioni accessuali come perdita di coscienza, vertigini, amnesia globale transitoria, drop attack, astenia generalizzata, stato confusionale, incontinenza sfinterica, sintomi lipotimici, disturbi di equilibrio, acufeni (vedi testo per elenco completo), quando si presentino isolatamente.

Raccomandazione 5.1.e **Forte a favore**

In caso di attacco ischemico transitorio è sempre raccomandato il rapido invio al pronto soccorso di un ospedale dotato di unità neurovascolare per valutazione diagnostica ed eventuale ricovero.

Raccomandazione 5.1.f **GPP**

In pazienti con TIA a rischio moderato-alto di ictus (ABCD2 score ≥ 4) e/o fibrillazione atriale e/o stenosi carotidea emodinamica è opportuno il ricovero urgente ospedaliero.

Raccomandazione 5.1.g **GPP**

E' suggerito l'utilizzo dell'ABCD2 score che è un punteggio validato, predittivo del rischio

precoce di ictus in pazienti con attacco ischemico transitorio (TIA), costituito dalla somma di punti assegnati a 5 fattori clinici, indipendentemente associati al rischio di ictus:

A (age): età \geq 60 anni	1
B (blood pressure): pressione arteriosa sistolica \geq 140 e/o diastolica \geq 90 mm Hg.....	1
C (clinical features): caratteristiche cliniche	
debolezza monolaterale	2
disturbi della parola senza debolezza	1
altro	0
D (duration): durata dei sintomi in minuti	
\geq 60.....	2
10-59.....	1
$<$ 10.....	0
D2 (diabetes): storia di diabete.....	1

Nei pazienti con TIA, l'ABCD2 score classifica il rischio di ictus a 2 giorni come: basso = score $<$ 4; medio = score 4-5; alto = score 6-7.

E' opportuno che le indagini strumentali di base (ECG, ecocardiogramma, ecocolordoppler dei tronchi sovra-aortici, routine ematochimica) vengano effettuate durante l'osservazione in pronto soccorso, nel corso delle prime 24 ore; le altre, a seconda del punteggio all'ABCD2 score e delle condizioni cliniche, potranno essere effettuate con tempi rapidi (entro 1 settimana) in regime ambulatoriale ovvero mediante il ricovero.

Raccomandazione 5.1.h

GPP

E' suggerito l'utilizzo di sistemi di classificazione eziologica che considerano aspetti clinici, evidenza di fattori di rischio e causali, risultati di esami strumentali (TOAST, CCS, ASCO, ASCOD) al fine di stimolare una particolare attenzione all'individuazione della causa di un TIA o ictus ischemico, con intuitive ricadute positive sul corretto approccio terapeutico ed ai fini della formulazione della prognosi.

Raccomandazione 5.2.a

Forte a favore

E' raccomandato eseguire una TC cerebrale o una RM encefalo, in emergenza, per distinguere l'ictus emorragico da quello ischemico; la TC è considerata l'esame di primo livello nella fase acuta.

Raccomandazione 5.2.b

Forte a favore

Prima di ogni trattamento specifico per l'ictus ischemico è raccomandata l'esecuzione in emergenza dell'imaging cerebrale. Nella maggior parte dei casi, un esame TC eseguito in condizioni basali, senza somministrazione del contrasto, fornirà le informazioni necessarie per prendere decisioni circa la gestione dell'emergenza.

Raccomandazione 5.2.c

Forte a favore

Nei pazienti eleggibili alla terapia trombolitica per via endovenosa con r-tPA o al trattamento endovascolare è raccomandato completare l'imaging cerebrale con uno

studio di imaging vascolare non invasivo prima dell'inizio del trattamento. L'esame dovrebbe essere effettuato più rapidamente possibile senza, comunque, ritardare l'inizio della terapia.

Raccomandazione 5.2.d**PER ULTERIORE RICERCA**

La TC e la RM con le tecniche di diffusione e perfusione non hanno attualmente dimostrato chiari vantaggi nella selezione dei pazienti potenzialmente eleggibili per la terapia endovascolare. Ulteriori studi randomizzati controllati potranno essere utili per determinare se paradigmi di imaging avanzato con TC (angio-TC e perfusione) e la RM con perfusione e diffusione, comprese la valutazione del core ischemico, la penombra e lo stato dei circoli collaterali, potranno essere da raccomandare nella selezione dei pazienti da sottoporre alla terapia endovascolare entro 6 ore dall'insorgenza dei sintomi e che hanno un ASPECTS \leq 6 o oltre 6 ore dall'inizio dei sintomi.

Raccomandazione 5.2.e**Forte contro**

L'uso routinario di RM o di TC multimodali non è raccomandato per la selezione di pazienti da sottoporre a trombolisi e.v. entro le 4.5 ore dall'esordio dei sintomi.

Raccomandazione 5.2.f**Debole a favore**

L'angiografia digitale sottrattiva del circolo intracranico è indicata per lo studio della patologia aneurismatica cerebrale responsabile di emorragia subaracnoidea, rappresentando il "gold standard". È quindi indicata in tutti i pazienti con emorragia subaracnoidea candidati ad un intervento endovascolare. E' altresì indicata in caso di malformazioni artero-venose e fistole durali, prima delle procedure interventistiche endovascolari. In caso di indicazione all'intervento neurochirurgico, sentito il parere dell'operatore, può essere sufficiente lo studio vascolare intracranico con tecniche non invasive (angio-TC o angio-RM)

Raccomandazione 5.2.g**GPP**

La TC e la RM sono suggerite per il monitoraggio della lesione ischemica nelle fasi subacuta e cronica in quanto sono in grado di definire l'entità e l'estensione della sofferenza cerebrale e l'eventuale presenza di patologie collaterali, informazioni necessarie ai fini prognostici e riabilitativi. Entrambe sono in grado di evidenziare l'eventuale presenza di un infarcimento emorragico della lesione ischemica in fase sub-acuta mentre la sola RM è in grado di evidenziarlo nella fase cronica.

Raccomandazione 5.2.h**GPP**

La TC e la RM sono suggerite per il monitoraggio della lesione emorragica nelle fasi subacuta e cronica. La RM, in particolare se effettuata con la somministrazione del contrasto, può evidenziare un'eventuale causa secondaria dell'emorragia. L'applicazione delle sequenze gradient echo è in grado di obiettivare gli esiti emoderinici in fase sub-acuta e cronica anche a distanza di anni dall'evento, in quanto l'emosiderina rimane per un tempo indefinito nel tessuto, per cui risulta un marker stabile di pregressa emorragia.

Raccomandazione 5.2.i**GPP**

In caso d'emorragie lobari, in persone di età inferiore ai 65 anni, prive di fattori di rischio noti per emorragia intracranica, è suggerita l'esecuzione di una RM cerebrale, meglio se a distanza di tempo dall'evento acuto e con mezzo di contrasto, per individuare eventuali cause secondarie d'emorragie o la presenza di angiomi cavernosi.

Raccomandazione 5.2.j**GPP**

In caso di emorragia cerebrale, l'utilizzo della TC con mezzo di contrasto o dell'angio-TC è suggerito per la ricerca di eventuali anomalie strutturali sottostanti il sanguinamento.

Sintesi 5.2.a

L'evidenza alle neuroimmagini di anomalie sottostanti ad una emorragia intraparenchimale cerebrale correlano con il rischio d'espansione dell'emorragia, mortalità e disabilità.

Sintesi 5.2.b

L'esecuzione in acuto di angio-TC, angio-TC multifase, o di TC perfusionale può consentire di valutare siti di sanguinamento attivo (spot sign), che sembrano correlare con il rischio d'espansione dell'emorragia, mortalità e disabilità.

Raccomandazione 5.2.k**GPP**

La TC e la RM sono suggerite al fine di evidenziare la leucoaraiosi. E' opportuno valutare tale condizione, anche se asintomatica, in quanto la leucoaraiosi non è da considerare una condizione benigna, ma è correlata ad un aumento del rischio di disabilità, di demenza, di depressione, di ictus, di emorragia dopo trombolisi e.v., ed in generale di maggior morbilità e mortalità.

Raccomandazione 5.2.l**Debole a favore**

La RM encefalica è indicata per evidenziare la presenza di infarti silenti che, come è noto, rappresentano un marker di rischio per ictus. Gli effetti cumulativi degli infarti silenti nel tempo potrebbero, inoltre, contribuire in maniera specifica a determinare un successivo declino cognitivo.

Raccomandazione 5.2.m**GPP**

La RM con la tecnica gradient echo è suggerita per evidenziare la presenza dei piccoli e pregressi microsanguinamenti (microbleeds), reperto non specifico anche se più frequentemente osservato in pazienti con fattori di rischio per malattie cerebrovascolari.

Raccomandazione 5.2.n **Forte a favore**

Nelle emorragie lobari, se vi è il sospetto di amiloidosi cerebrale, è raccomandato l'utilizzo di sequenze in gradient echo T2 o SWI per il riscontro di pregresse lesioni emorragiche subcliniche.

Raccomandazione 5.2.o **GPP**

La RM con le sequenze angiografiche del circolo venoso intracranico è suggerita per evidenziare gli infarti venosi con l'eventuale identificazione dell'occlusione venosa, in quanto, per questa indicazione, è superiore alla TC.

Sintesi 5.2.c

Nel decidere il miglior approccio terapeutico per l'aneurisma cerebrale non rotto debbono essere tenuti in considerazione: dimensioni, sede e morfologia dell'aneurisma, crescita dell'aneurisma, età del paziente, pregressa ESA, anamnesi familiare positiva per aneurisma cerebrale, presenza di aneurismi multipli, presenza di patologie concomitanti (per esempio malformazione artero-venosa) o di patologie ereditarie che possono esporre il paziente a un più elevato rischio di emorragia cerebrale.

Raccomandazione 5.2.p **Forte a favore**

Nei pazienti con aneurisma cerebrale non sottoposto a correzione neurochirurgica o endovascolare è raccomandato il follow-up neuroradiologico per identificare eventuali modificazioni volumetriche o morfologiche.

Sintesi 5.2.d

Per il follow-up neuroradiologico degli aneurismi non rotti, la scelta di eseguire angio-RM o angio-TC può essere basata sulle caratteristiche del paziente (età, comorbidità, grado di collaborazione, controindicazioni) e dell'aneurisma (sede, morfologia, dimensioni).

Raccomandazione 5.2.q **GPP**

In presenza di aspetti clinici o radiologici negli esami di base tali da porre il sospetto di trombosi venosa cerebrale è suggerita l'esecuzione di una RM encefalo con sequenze T1, gradient echo T2 o SWI e di una angio-RM venosa.

Raccomandazione 5.2.r **GPP**

L'angiografia cerebrale è opportuna in caso di malformazioni vascolari come aneurismi, malformazioni artero-venose o fistole durali, prima dell'intervento chirurgico o delle procedure interventistiche endovascolari.

Raccomandazione 5.2.s **Debole a favore**

In pazienti con storia familiare di ESA (almeno un parente di primo grado, ovvero due casi in una famiglia) è indicato uno screening con tecniche non invasive dei parenti di primo grado.

Raccomandazione 5.2.t **GPP**

Nei pazienti con storia di ESA da rottura di aneurisma o nei portatori di aneurismi incidentalmente per i quali sussista indicazione al trattamento, è opportuna una sorveglianza periodica con tecniche neuroradiologiche non invasive.

Raccomandazione 5.2.u **Forte a favore**

In caso di residuo di malformazione vascolare dopo trattamento neurochirurgico o endovascolare è raccomandata la sorveglianza periodica con tecniche neuroradiologiche.

Raccomandazione 5.2.v **Forte a favore**

Nel sospetto di ESA è raccomandato eseguire una TC dell'encefalo senza mdc in emergenza.

Raccomandazione 5.2.w **Debole a favore**

L'angio-TC è indicata nella valutazione iniziale dei pazienti con ESA per individuare un aneurisma e decidere la migliore strategia terapeutica, tuttavia in caso di angio-TC negativa è comunque indicata l'angiografia.

Raccomandazione 5.2.x **Forte a favore**

L'angiografia in urgenza è raccomandata nei pazienti con ESA non traumatica.

Sintesi 5.2.e

La TC perfusionale è utile per identificare aree ischemiche a rischio di ischemia cerebrale secondaria nei pazienti con vasospasmo.

Sintesi 5.2.f

Nell'ictus emorragico, la diagnosi di sede con neuroimmagini è fondamentale per distinguere le emorragie cerebrali primarie dell'iperteso a sede tipica dalle emorragie lobari che possono richiedere accertamenti ulteriori per la possibilità di altre eziologie.

Raccomandazione 5.2.y **GPP**

Per la diagnosi di stenosi carotidea sembra opportuno limitare l'uso dell'angiografia convenzionale a casi dubbi molto selezionati ed in vista di un'eventuale correzione

chirurgica, quando vi sia discordanza tra ecocolordoppler dei tronchi sovraortici e angio-RM con mezzo di contrasto o angio-TC, oppure quando non sia possibile ricorrere a queste due metodiche e non sia sufficiente quella con ultrasuoni.

Raccomandazione 5.3.a **Forte a favore**

Lo studio ecocolordoppler dei tronchi sovra-aortici è raccomandato nei soggetti con TIA o ictus ischemico recente per un migliore inquadramento eziopatogenetico.

Raccomandazione 5.3.b **Forte a favore**

Lo studio ecocolordoppler dei tronchi sovra-aortici è raccomandato nella valutazione della stenosi carotidea ai fini della scelta terapeutica in senso chirurgico, quale indagine conclusiva e quindi sostitutiva dell'angiografia, dopo averne verificato l'accuratezza, eventualmente completata con i dati di altre tecniche non invasive di neuroimmagine (angio-RM; angio-TC).

Sintesi 5.3.a

La stima del grado di stenosi carotidea con l'ecocolordoppler può presentare scarsa uniformità tra diversi operatori. L'Intersocietal Accreditation Commission ha raccomandato nel 2014 l'impiego dei criteri della "Consensus" del 2003 della "Society of Radiologists in Ultrasound" per la stima della stenosi carotidea. Adeguarsi ad una scelta del genere costituirebbe una spinta verso l'opportuna uniformità di comportamento diagnostico ecografico delle stenosi carotidee.

Raccomandazione 5.3.c **Debole a favore**

È indicato eseguire, oltre all'ecocolordoppler dei tronchi sovra-aortici, anche una angio-RM con mezzo di contrasto oppure, in mancanza di questa, una angio-TC, purché validata, nel paziente:

- a. con TIA o ictus minore verificatosi oltre l'ultima settimana e con stenosi carotidea congrua tra 50 e 69% (equivalente a metodo NASCET);
- b. in cui sia dubbio il grado di stenosi carotidea, specialmente se asintomatica;
- c. in cui si sospetti una lesione alta o bassa nel collo o lesioni multiple dei tronchi sovraortici.

Sintesi 5.3.b

L'esame angiografico trova maggiori indicazioni rispetto allo studio neurosonologico nei pazienti in età pediatrica o giovanile con ischemia cerebrale per la prevalenza in questi casi di una eziologia arteritica intracranica rispetto alla eziologia aterosclerotica sovra-aortica.

Sintesi 5.3.c

I dati disponibili sembrano supportare una certa affidabilità degli esami non invasivi (ecocolordoppler dei tronchi sovra-aortici, angio-TC, angio-RM e angio-RM con mezzo di contrasto), purché usati da esperti, per diagnosticare una stenosi carotidea tra il 70% e il 99% (equivalente a metodo NASCET). Non vi sono dati sufficienti e servono maggiori conferme da ulteriori studi sull'affidabilità di tali metodiche per diagnosticare una stenosi carotidea tra il 50% e il 69% (equivalente a metodo NASCET). Mancano inoltre studi accurati e sufficienti che confrontino più metodiche non invasive con l'angiografia tradizionale. L'angio-RM con mezzo di contrasto sembra avere un profilo di sensibilità e specificità migliore dell'ecocolordoppler, dell'angio-TC e dell'angio-RM senza contrasto (che sono sostanzialmente sovrapponibili). Tuttavia, la validità esterna di questi risultati, tratti da studi selezionati, potrebbe essere modesta; infatti l'applicabilità delle metodiche non invasive varia da centro a centro, sia in termini di disponibilità di apparecchiature che di presenza di operatori esperti; è possibile quindi che in un determinato centro una metodica diversa dalla angio-RM con mezzo di contrasto offra migliori garanzie di accuratezza diagnostica.

Raccomandazione 5.3.d

Forte a favore

Lo studio ecocolordoppler dei tronchi sovra-aortici è raccomandato nei pazienti che devono subire un intervento di chirurgia cardiovascolare maggiore, quale studio preliminare per la valutazione del rischio di eventi ischemici cerebrali in rapporto alla presenza di stenosi carotidee.

Raccomandazione 5.3.e

Debole a favore

Lo studio ecocolordoppler dei tronchi sovra-aortici è indicato nei pazienti operati di tromboendoarteriectomia carotidea prima della dimissione, entro i primi tre mesi dall'intervento, a nove mesi ed in seguito annualmente, per la valutazione della recidiva di stenosi. In caso di restenosi superiore al 50% ovvero di stenosi carotidea controlaterale superiore al 50% è indicata una frequenza di controlli maggiore.

Raccomandazione 5.3.f

Forte a favore

Lo studio ecocolordoppler dei tronchi sovra-aortici in soggetti asintomatici è raccomandato:

- quando vi sia un reperto di soffio sui vasi sovra-aortici di genesi non cardiaca;
- in soggetti appartenenti a popolazioni con elevata probabilità di stenosi carotidea come arteriopatici con claudicatio intermittens, coronaropatici documentati, soggetti di età superiore a 65 anni con multipli fattori di rischio aterotrombotico.

Sintesi 5.3.d

La misurazione dell'ispessimento carotideo intima media fornisce informazioni supplementari indicative di maggior rischio vascolare.

Sintesi 5.3.e

L'angiografia nei pazienti con sospetta vasculite intracranica o con sospetta patologia non aterosclerotica di tronchi epiaortici (dissecazione, malformazioni vascolari, varianti anatomiche) sembra consentire una migliore accuratezza diagnostica rispetto alle tecniche neurosonologiche.

Raccomandazione 5.3.g**Debole a favore**

Lo studio con doppler transcranico è indicato nei pazienti con TIA o ictus ischemico recente perché integrativo per una miglior documentazione di stenosi dei vasi intracranici, di processi di ricanalizzazione, di circoli collaterali intracranici, della riserva cerebrovascolare e di placche embolizzanti.

Sintesi 5.3.f

Lo studio di una stenosi carotidea ai fini della valutazione chirurgica o di terapia endovascolare deve essere affidata in prima istanza a metodiche non invasive (ecotomografia carotidea, angio-RM, angio-TC). Lo studio angiografico può essere opportuno in caso di discordanza tra i risultati forniti dalle metodiche non invasive, quando esista il sospetto di una prevalente patologia aterosclerotica a carico delle principali arterie intracraniche ed in particolare del circolo vertebro-basilare (esame velocitometrico doppler transcranico, angio-RM), quando esami angio-RM o angio-TC risultino viziati da artefatti o siano di difficile esecuzione.

Sintesi 5.3.g

Lo studio con doppler transcranico è suggerito come integrativo nei pazienti candidati alla endoarteriectomia carotidea per la valutazione preoperatoria ed il monitoraggio intraoperatorio. Lo studio della reattività vasomotoria con doppler transcranico può differenziare il rischio ischemico nei soggetti con stenosi carotidea di grado elevato.

Sintesi 5.3.h

La trombolisi e.v., nell'occlusione dell'arteria cerebrale media entro 3 ore dall'esordio, sembra favorita dalla contemporanea esposizione del vaso occluso agli ultrasuoni, a frequenze abitualmente utilizzate a scopo diagnostico nel doppler transcranico.

Raccomandazione 5.3.h**Forte a favore**

Lo studio con doppler transcranico con m.d.c. gassoso è raccomandato, come esame preliminare, nei soggetti con sospetto shunt cardiaco interatriale destro-sinistro, in attesa dell'esecuzione dell'ecocardiografia transesofagea, per l'identificazione di tale condizione.

Raccomandazione 5.3.i**GPP**

Lo studio con doppler transcranico è suggerito nei soggetti con emorragia subaracnoidea per la valutazione di eventuali fenomeni di vasospasmo.

Raccomandazione 5.3.j**Forte a favore**

Lo studio con doppler transcranico è raccomandato nei bambini con anemia falciforme neurologicamente asintomatici per selezionare i sottogruppi ad elevato rischio cerebrovascolare ischemico che richiedono l'avvio della terapia trasfusionale cronica. Il monitoraggio del doppler transcranico consente di guidare la terapia trasfusionale e di stabilire il timing della sospensione.

Raccomandazione 5.3.k**Debole a favore**

La coronarografia è indicata nei pazienti candidati all'endoarteriectomia carotidea con evidenza clinica o strumentale non invasiva di coronaropatia ad alto rischio.

Raccomandazione 5.3.l**Debole a favore**

Nel paziente candidato a rivascolarizzazione carotidea per stenosi sintomatica con coesistente coronaropatia sintomatica, confermata ai test strumentali non invasivi, è indicata la scelta delle modalità e del timing del trattamento in entrambi i distretti condivisa mediante approccio interdisciplinare tra neurologo, cardiologo, e chirurgo vascolare/endovascolare, dando comunque la precedenza al distretto più compromesso sul piano clinico e prognostico

Raccomandazione 5.3.m**PER ULTERIORE RICERCA**

Le indagini ultrasonore con mezzi di contrasto offrono interessanti prospettive di ricerca nell'imaging molecolare della placca carotidea per il riconoscimento di specifici siti recettoriali e per la caratterizzazione dei polimorfismi genetici della placca stessa.

Sintesi 5.3.i

I mezzi di contrasto ecografici possono meglio caratterizzare la placca carotidea a rischio embolico.

Sintesi 5.3.j

Nei pazienti con stenosi carotidea il monitoraggio transcranico dei microemboli (monitoraggio in corrispondenza dell'arteria cerebrale media per la durata di un'ora) contribuisce alla stratificazione del rischio di macro-embolia.

Sintesi 5.3.k

Quando non sia possibile effettuare angio-TC, l'esame doppler transcranico consente di diagnosticare la presenza di occlusione dell'arteria cerebrale media con elevata sensibilità e specificità.

Sintesi 5.4.a

L'esecuzione di ecocardiografia transtoracica nei pazienti con pregresso infarto miocardico è utile per evidenziare il grado della disfunzione sistolica dei ventricoli, lo stato del pericardio, eventuali patologie valvolari e possibili trombosi all'apice del ventricolo sinistro.

Sintesi 5.4.b

L'esecuzione di ecocardiografia transtoracica nei pazienti con cardiomiopatia dilatativa idiopatica e/o secondaria è utile per evidenziare il grado della disfunzione sistolica dei ventricoli e l'eventuale presenza di trombosi apicale del ventricolo sinistro.

Sintesi 5.4.c

L'esecuzione di ecocardiografia transtoracica nei pazienti con fibrillazione atriale o flutter atriale e ictus cardioembolico può evidenziare eventuali patologie cardiache associate.

Sintesi 5.4.d

L'ecocardiogramma transesofageo è più sensibile dell'ecocardiogramma transtoracico per la dimostrazione della presenza di forame ovale pervio, ma non dovrebbe essere utilizzato in prima battuta se l'immagine all'ecocardiogramma transtoracico risulta di buona qualità tecnica.

Sintesi 5.4.e

L'ecocardiogramma transtoracico con finestra sovrasternale o l'ecocardiogramma transesofageo, se le immagini del primo non sono adeguate, possono dimostrare la presenza di placche dell'arco aortico, definire le caratteristiche dell'ateroma ed evidenziare l'eventuale presenza di dissecazione.

Sintesi 5.4.f

L'ecocardiogramma transtoracico è in grado di dimostrare la presenza di eventuali masse cardiache; l'ecocardiogramma transesofageo è in grado di definire meglio masse di piccole dimensioni o di dubbia natura.

Sintesi 5.4.g

L'ecocardiogramma transtoracico e, in caso di negatività di questo e forte sospetto

clinico, l'ecocardiogramma transesofageo (anche ripetuti a distanza di 7-10 giorni), sono in grado di dimostrare la presenza di endocardite infettiva, anche su protesi valvolare.

Sintesi 5.4.h

L'ecocardiogramma transtoracico e, in caso di negatività di questo e forte sospetto clinico, l'ecocardiogramma transesofageo, sono in grado di dimostrare la presenza di eventuale endocardite o trombosi a livello di una protesi valvolare. Tali indagini diagnostiche, inoltre, sono utili a verificare l'efficacia della terapia fibrinolitica o anticoagulante sulla trombosi valvolare.

Sintesi 5.4.i

L'ecocardiogramma transtoracico nei pazienti con ictus ischemico/TIA, eseguito nella fase acuta/subacuta dell'evento, consente di ottenere un bilancio vascolare più accurato, anche se non sono disponibili ancora dati sicuri da RCT sulla riduzione del rischio di recidive o sul miglior esito. Il risultato è una migliore definizione dei sottotipi eziopatogenetici dell'ictus/TIA, in particolare con la dimostrazione di una sorgente cardioembolica nel 20% dei casi. Il beneficio risulta inferiore nei pazienti con diagnosi eziologica alternativa certa (ad es. dissecazione dei tronchi sovra-aortici).

Sintesi 5.4.j

L'ecocardiogramma transtoracico nel paziente con ictus ischemico/TIA è utile a prescindere dall'età, dalla presenza di specifici fattori di rischio vascolare e dall'anamnesi positiva per cardiopatia.

Sintesi 5.4.k

L'ecocardiogramma transtoracico eseguito di routine nei pazienti con ictus ischemico/TIA ha mostrato, in una recente revisione sistematica dei dati provenienti dalle stroke unit del servizio sanitario inglese, un favorevole rapporto costo-beneficio, rispetto all'ecocardiogramma transesofageo.

Raccomandazione 5.4.a

Forte a favore

L'ecocardiogramma transtoracico è raccomandato precocemente in tutti i pazienti con ictus ischemico/TIA, a parte quelli con diagnosi eziologica alternativa certa, in cui è differibile, per la dimostrazione di una possibile eziologia cardioembolica. Va eseguito durante la fase di ospedalizzazione, più precocemente possibile, in rapporto alla disponibilità.

Sintesi 5.4.l

L'ecocardiogramma transtoracico eseguito di routine nei pazienti con ictus criptogenetico evidenzia solo in 1/3 dei casi elementi che portano a introdurre la TAO.

Sintesi 5.4.m

L'ecocardiogramma transeosfageo sembra essere di maggiore utilità nei pazienti più giovani (<55 anni).

Sintesi 5.4.n

L'ecocardiogramma transeosfageo nei pazienti con sospetto ictus cardioembolico comporta una modifica della terapia in circa 1/6 dei casi, anche se per la maggioranza (71%), si tratta della prevenzione dell'embolia paradossa in presenza di forame ovale pervio.

Raccomandazione 5.4.b **Forte a favore**

L'ecocardiogramma transeosfageo è raccomandato nei pazienti, in particolare <55 anni, con ictus ischemico/TIA criptogenetico e/o dove si sospetti una eziologia cardioembolica non chiarita all'ecocardiogramma transtoracico.

Raccomandazione 5.4.c **Forte a favore**

Il monitoraggio ECG continuo ambulatoriale è raccomandato per ricercare la presenza di fibrillazione atriale parossistica nei pazienti con un precedente ictus ischemico criptogenetico, mediante loop recorder impiantabile, ovvero mediante sistemi di monitoraggio ECG non invasivi, con una preferenza verso le registrazioni continue di 30 giorni con apparecchi esterni (event recorder).

Sintesi 5.4.o

Per ricercare la presenza di fibrillazione atriale parossistica in pazienti con ictus ischemico criptogenetico, in caso di indisponibilità di loop recorder impiantabile e di sistemi di registrazione continua di 30 giorni con event recorder, monitoraggi ECG Holter di 7 giorni effettuati con periodicità trimestrale possono essere una valida alternativa.

Raccomandazione 5.4.d **Forte a favore**

Nei pazienti portatori di PMK o ICD ed ictus ischemico di qualsiasi tipo etiologico o TIA, l'interrogazione del device è raccomandata per identificare episodi di tachiaritmie atriali subcliniche. Tale procedura è altrettanto utile nei pazienti ad alto rischio di ictus.

Sintesi 5.4.p

Un'analisi del ritmo cardiaco mediante tecniche di monitoraggio prolungato può rivelare la presenza di condizioni potenzialmente emboligene quali ad esempio una fibrillazione atriale parossistica.

Sintesi 5.4.q

Rispetto al rischio emboligeno il flutter atriale assume la stessa valenza della fibrillazione atriale.

Sintesi 5.4.r

Gli elementi di sospetto per un cardioembolismo secondario ad una tachiaritmia atriale si fondano anche sul quadro neuroradiologico, sui dati anamnestici (storia di cardiopalmo), clinici (età, ipertensione arteriosa, diabete mellito, cardiopatia ischemica, cardiopatie valvolari, scompenso cardiaco, obesità, abuso di alcol), strumentali (ingrandimento atriale sinistro, ridotta frazione di eiezione, ipertrofia ventricolare sinistra, difetti del setto interatriale) e di laboratorio (PCR o BNP aumentati).

Sintesi 5.4.s

Una storia di cardiopalmo iniziato in epoca precedente all'evento acuto cerebrovascolare è un dato anamnestico importante ma non necessariamente presente nei pazienti con episodi di fibrillazione atriale parossistica, perché questa aritmia è molto spesso silente.

Sintesi 5.4.t

Il monitoraggio ECG Holter di 24 ore ha una sensibilità molto bassa e non può essere consigliato per l'identificazione della fibrillazione atriale nei pazienti con ictus criptogenetico. E' preferibile usare metodiche con monitoraggio più prolungata. Peraltro il valore predittivo negativo varia dall'82% all'85% per tutte le strategie di monitoraggio ECG ambulatoriale continuo non invasivo (a breve termine e periodico a lungo termine).

Raccomandazione 5.4.e**PER ULTERIORE RICERCA**

I sistemi di monitoraggio ECG ambulatoriale invasivo e non invasivo potrebbero risultare utili per l'identificazione della fibrillazione atriale parossistica anche nei pazienti con un primo ictus ischemico aterotrombotico o lacunare, al fine di ottimizzare le strategie terapeutiche di prevenzione secondaria, qualora vengano individuati fattori di rischio o condizioni che aumentano la probabilità di una fibrillazione atriale.

FATTORI DI RISCHIO

Sintesi 6.1

Gli studi epidemiologici hanno individuato molteplici fattori che aumentano il rischio di ictus. Alcuni di questi fattori non possono essere modificati, principalmente l'età, ma costituiscono tuttavia importanti indicatori per definire le classi di rischio. Altri fattori possono essere modificati con strategie non farmacologiche o farmacologiche.

Il loro riconoscimento costituisce la base della prevenzione sia primaria sia secondaria dell'ictus.

Sintesi 6.2.a

Per l'ischemia cerebrale i fattori di rischio:

Non modificabili:

- Età
- Fattori genetici
- Fattori etnici
- Storia di gravidanza patologica per eventi ostetrici negativi placentati (preeclampsia e/o disturbi ipertensivi in gravidanza, perdite fetali, ridotto peso alla nascita e parto pretermine, diabete gestazionale)
- Menopausa precoce

Modificabili: ben documentati

- Ipertensione arteriosa
- Fibrillazione atriale
- Altre cardiopatie (infarto miocardico acuto; cardiomiopatie, valvulopatie, forame ovale pervio e aneurisma del setto interatriale, placche arco aortico)
- Ipertrofia ventricolare sinistra
- Diabete mellito
- Dislipidemia
- Obesità
- Iperomocisteinemia
- Stenosi carotidea
- Fumo di sigaretta
- Eccessivo consumo di alcool
- Ridotta attività fisica
- Dieta
- Anemia a cellule falciformi

Sintesi 6.2.b

Il profilo dei fattori di rischio cerebrovascolare differisce a seconda dei diversi sottotipi di ictus ischemico. La fibrillazione atriale e la cardiopatia ischemica sono prevalenti nei pazienti con ictus cardioembolico, l'ipertensione e il diabete nei pazienti con ictus lacunare, l'arteriopatia periferica, l'ipertensione, il diabete, un precedente attacco ischemico transitorio nei pazienti con ictus aterotrombotico.

Sintesi 6.3

Gli attacchi ischemici transitori costituiscono un fattore di rischio ben documentato per ictus cerebrale ischemico, soprattutto nelle prime ore successive all'evento.

Sintesi 6.4

Sono stati descritti altri fattori che probabilmente aumentano il rischio di ictus ma che al momento non appaiono completamente documentati come fattori indipendenti di rischio.

Fra questi:

- Eemicrania
- Sindrome metabolica
- Sindrome delle apnee ostruttive da sonno
- Insonnia
- Uso di contraccettivi orali
- Terapia ormonale sostitutiva
- Anticorpi antifosfolipidi
- Aumento dell'apoB/apoA1 ratio
- Aumento della lipoproteina (a) e della Lp-PLA2
- Alterazioni dei fattori dell'emostasi
- Infiammazione e infezioni
- Malattie infiammatorie intestinali
- Uso di droghe
- Inquinamento atmosferico
- Lesioni vascolari neuroradiologicamente evidenti ma clinicamente silenti
- Iperuricemia
- Eccessivo stress
- Orari di lavoro eccessivi (>55 ore/settimana)
- Basso livello di istruzione
- Condizioni socio-economiche povere
- Depressione

Sintesi 6.5

L'età è il maggiore fattore di rischio per l'ictus. L'incidenza di ictus aumenta con l'età e, a partire dai 55 anni, raddoppia per ogni decade. La maggior parte degli ictus si verifica dopo i 65 anni.

Sintesi 6.6.a

Per l'emorragia cerebrale i fattori di rischio sono:

- non modificabili: età; razza non caucasica;
- modificabili: ipertensione arteriosa, eccessiva assunzione di alcool, fumo.

Sintesi 6.6.b

La terapia trombolitica e la terapia anticoagulante nella fase acuta e nella prevenzione dell'ictus ischemico aumentano il rischio di emorragia cerebrale, in modo non significativo nei fibrillanti. La terapia antiaggregante ne aumenta solo modestamente il rischio.

Sintesi 6.6.c

I microsanguinamenti individuati alla RM in gradient-echo sono un indicatore di danno dei piccoli vasi cerebrali possibilmente correlabile ad un elevato rischio di emorragia cerebrale parenchimale.

Sintesi 6.7

È possibile che venga ereditata una predisposizione ad essere colpiti da ictus. Il ruolo dei fattori genetici nella determinazione del rischio di ictus non è tuttora completamente definito.

Sintesi 6.8

I fattori di rischio interagiscono in modo fattoriale e il rischio di ictus aumenta più che proporzionalmente al numero dei fattori presenti, anche quando il rischio attribuibile a ciascuno di essi sia limitato (purché statisticamente significativo). Non vi sono studi adeguati sull'interazione tra i fattori di rischio vascolare.

Sintesi 6.9

Sono state ampiamente documentate differenze di genere nei fattori di rischio vascolare per l'ictus (vedi capitolo 17).

PREVENZIONE PRIMARIA

Raccomandazione 7.1

Forte a favore

La cessazione del fumo di sigaretta riduce il rischio di ictus ed è pertanto raccomandata nei soggetti di qualsiasi età e sesso e per i fumatori sia moderati che forti.

Sintesi 7.1.a

L'uso di tecniche multimodali per la cessazione del fumo di sigaretta, inclusi il counseling, i sistemi di sostituzione della nicotina, i farmaci orali per l'interruzione del fumo, può risultare utile nel contesto di una strategia globale per la cessazione stessa.

Raccomandazione 7.2

Forte a favore

Lo svolgimento di una regolare attività fisica è raccomandato per la prevenzione dell'ictus anche in considerazione degli effetti protettivi verso lo sviluppo di malattie metaboliche e cardiovascolari.

Raccomandazione 7.3

Forte a favore

E' raccomandato limitare l'eventuale consumo voluttuario giornaliero di bevande alcoliche a non più di 1 unità alcolica per le donne (12 g equivalenti a 125 ml di vino a media gradazione) e 2 unità per l'uomo (24 g equivalenti a 250 ml di vino a media gradazione).

Raccomandazione 7.4.a

Forte a favore

È raccomandato mantenere il peso corporeo entro l'intervallo di normalità (BMI 18,5-25), prestando una specifica attenzione all'accumulo di grasso viscerale.

Raccomandazione 7.4.b

Forte a favore

E' raccomandato un apporto di fibra alimentare di almeno 25 g/die attraverso il consumo di un'adeguata varietà di alimenti di origine vegetale quali frutta, verdura, cereali integrali e legumi.

Raccomandazione 7.4.c

Forte a favore

È raccomandato seguire una dieta a ridotto carico glicemico.

Raccomandazione 7.4.d **Forte a favore**

È raccomandato mantenere un consumo di sale inferiore a 5 g/die (sodio < 2 g/die) e un apporto di potassio uguale o superiore a 4 g/die.

Raccomandazione 7.4.e **Forte a favore**

È raccomandato mantenere un'assunzione adeguata di calcio e di magnesio con la dieta in relazione all'età (vedi LARN).

Raccomandazione 7.4.f **Forte contro**

Il ricorso alla supplementazione di calcio non è raccomandato eccetto che in casi particolari, come l'ipoparatiroidismo e l'ipocalcemia sintomatica (cioè con parestesie, contrazioni muscolari anomale, alterazioni elettrocardiografiche tipiche).

Raccomandazione 7.4.g **Forte a favore**

È raccomandato integrare la carenza di vitamina D diagnosticata sulla base del riscontro di basse concentrazioni plasmatiche di 25-idrossicolecalciferolo.

Raccomandazione 7.4.h **Forte a favore**

È raccomandato il consumo di almeno cinque porzioni di frutta e verdura come fonte di fibra alimentare, di minerali (potassio, magnesio), di vitamine (acido folico, vitamina C) e di altre sostanze nutritive.

Raccomandazione 7.4.i **Forte a favore**

E' raccomandato il consumo regolare di frutta secca a guscio (20-30 g/die).

Raccomandazione 7.4.j **Forte a favore**

È raccomandato consumare con regolarità cereali integrali come fonte di fibra alimentare, vitamine, minerali e altre sostanze nutritive.

Raccomandazione 7.4.k **Forte a favore**

È raccomandato limitare nella dieta il consumo di carne rossa e carni trasformate.

Raccomandazione 7.4.l **Forte a favore**

E' raccomandato un regolare consumo di latte e derivati del latte, anche in ragione del contenuto di calcio, preferendo i prodotti a ridotto contenuto di grassi e di sale.

Raccomandazione 7.4.m **Forte a favore**

È raccomandato consumare almeno due volte a settimana pesce grasso o semigrasso, anche per gli effetti globalmente favorevoli sulla prevenzione cardiovascolare.

Raccomandazione 7.4.n **Forte a favore**

L'olio extravergine d'oliva è raccomandato come principale condimento per l'effetto protettivo legato soprattutto al contenuto in polifenoli.

Sintesi 7.1.b

Una recente metanalisi ha valutato se la sostituzione di acidi grassi saturi con olio vegetale ricco in acido linolenico avesse effetto sulla riduzione di mortalità cardiovascolare o totale grazie ad un abbassamento del colesterolo. La metanalisi è negativa per qualsiasi vantaggio in termini di mortalità coronarica e/o totale legata all'assunzione di olio verso grassi saturi.

Raccomandazione 7.4.o **Forte a favore**

È raccomandato preferire il consumo voluttuario di tè (soprattutto tè verde), caffè o cioccolato fondente a quello di bevande zuccherate.

Raccomandazione 7.4.p **Forte a favore**

È raccomandato preferire un modello alimentare di tipo mediterraneo, ricco di frutta, verdura, cereali non raffinati, con moderate quantità di latte e derivati a basso contenuto di grassi e di sale, olio extravergine come condimento, frutta secca a guscio, pesce azzurro, poche carni rosse o trasformate, e un moderato consumo di vino ai pasti.

Raccomandazione 7.5.a **Forte a favore**

È raccomandato effettuare screening regolare per il riconoscimento dell'ipertensione arteriosa sia sistolica che diastolica e instaurare un appropriato trattamento, che includa le modificazioni dello stile di vita.

Raccomandazione 7.5.b **Debole a favore**

L'obiettivo indicato del trattamento antipertensivo è di raggiungere valori di pressione arteriosa sistolica <140 mmHg; nei pazienti anziani fragili il trattamento è indicato se i valori di pressione sistolica sono \geq 160 mmHg con un obiettivo tra 150 e 140 mmHg.

Raccomandazione 7.5.c **Forte a favore**

Nell'ambito della terapia antipertensiva è raccomandato l'uso di diuretici, beta bloccanti, calcio antagonisti, ACE inibitori e antagonisti recettoriali dell'angiotensina II, da soli o in particolari combinazioni.

Raccomandazione 7.5.d**Debole contro**

L'associazione fra ACE inibitore e antagonista recettoriale dell'angiotensina II non è indicata.

Raccomandazione 7.5.e**Forte a favore**

Nei pazienti anziani con ipertensione sistolica isolata è raccomandato l'impiego di tutti i farmaci anti-ipertensivi con tuttavia una preferenza per diuretici e calcio antagonisti.

Sintesi 7.2

Lo studio SPRINT ha randomizzato 9361 pazienti con valori di pressione arteriosa sistolica > 130 mmHg e < 180 mmHg ad un target di trattamento antipertensivo inferiore a 120 mmHg (intensivo) o inferiore a 140 mmHg (standard). I criteri di inclusione erano la presenza di almeno un fattore fra malattia cardiovascolare clinica o subclinica, insufficienza renale cronica (filtrato glomerulare stimato fra 20 e 60 mL/min), rischio cardiovascolare a 10 anni > 15% secondo lo score Framingham, età > 75 anni. Tra i criteri di esclusione vi erano la presenza di diabete o pregresso ictus cerebrale. Lo studio è stato interrotto prematuramente per una minore incidenza dell'endpoint primario composito (infarto miocardico, altre sindromi coronariche acute, ictus, morte cardiovascolare e scompenso cardiaco) nel gruppo trattato intensivamente. Tuttavia, tale effetto è stato guidato da una riduzione di morte cardiovascolare e scompenso cardiaco, mentre non è emerso alcun effetto sull'incidenza di ictus. Gravi eventi avversi (ipotensione, sincope, insufficienza renale) erano più frequenti in modo significativo nel gruppo trattato intensivamente. I risultati dello studio SPRINT possono essere rilevanti per la riduzione di eventi cardiovascolari e mortalità, ma non di ictus cerebrale, in pazienti con le caratteristiche cliniche dei soggetti inclusi nel trial, la cui prevalenza è stata stimata dell'8% della popolazione generale e 16% della popolazione di ipertesi trattati.

Sintesi 7.3.a

Una metanalisi ha evidenziato un moderato incremento del rischio di ictus (HR 1,17 95% CI 1,07–1,28) in relazione alla variabilità visita-visita della pressione arteriosa della quale si deve quindi tener conto nella messa a punto della terapia.

Raccomandazione 7.6**Forte a favore**

Nel paziente con fibrillazione atriale associata a stenosi mitralica reumatica è raccomandata la terapia anticoagulante orale con farmaci AVK mantenendo un INR tra 2 e 3 indipendentemente da altri fattori di rischio.

Raccomandazione 7.7.a**Forte a favore**

Nel paziente con fibrillazione atriale non valvolare è raccomandato stratificare il rischio di ictus con il punteggio CHA₂DS₂-VASc.

Raccomandazione 7.7.b **Forte a favore**

Nel paziente con fibrillazione atriale non valvolare ad alto rischio di ictus (punteggio $CHA_2DS_2-VASc > 2$) è raccomandata la terapia anticoagulante orale con NAO o AVK (per AVK mantenendo l'INR tra 2 e 3).

Raccomandazione 7.7.c **Debole a favore**

Nel paziente con fibrillazione atriale non valvolare a rischio moderato di ictus (punteggio $CHA_2DS_2-VASc = 1$) e basso rischio emorragico è indicata la terapia anticoagulante orale con NAO o AVK (per AVK mantenendo l'INR tra 2 e 3). Nei pazienti che rifiutano di assumere l'anticoagulante o per i quali si ravvisano limitazioni all'uso, è indicato scegliere tra la terapia con ASA 100 mg + clopidogrel 75 mg o la sola terapia antiaggregante con ASA 325 mg die (meno efficace).

Raccomandazione 7.7.d **Debole contro**

Nel paziente con fibrillazione atriale non valvolare a basso rischio di ictus (punteggio $CHA_2DS_2-VASc = 0$) non è indicata la terapia antitrombotica.

Raccomandazione 7.7.e **Debole a favore**

Nel paziente con fibrillazione atriale non valvolare in terapia anticoagulante orale con AVK non in grado di mantenere l'INR nel range terapeutico è indicata la terapia con NAO.

Raccomandazione 7.7.f **Forte contro**

Nel paziente con fibrillazione atriale non valvolare non è indicata la terapia con dabigatran o rivaroxaban se la clearance della creatinina è al di sotto di 30 mL/min e con apixaban se la clearance della creatinina è al di sotto di 25 mL/min.

Raccomandazione 7.7.g **Forte a favore**

Nel paziente con fibrillazione atriale non valvolare e insufficienza renale non grave è raccomandato il dosaggio ridotto di NAO come segue:

- rivaroxaban 15 mg una volta al giorno se clearance della creatinina 30-49 ml/min
- apixaban 2,5 mg 2 volte al giorno se creatininemia 1,5-2,5 mg/dl (ma clearance della creatinina > 25 ml/min) e almeno uno tra:
 - età ≥ 80 anni,
 - peso < 60 Kg

Debole a favore

- dabigatran 110 mg due volte al giorno se clearance della creatinina 30-49 ml/min e almeno uno tra:
 - elevato rischio emorragico (HASBLED ≥ 3)
 - età > 75 anni.

Sintesi 7.3.b

Gli RCT che hanno valutato l'impiego dei NAO in pazienti con Fibrillazione Atriale Non Valvolare hanno escluso pazienti con clearance della creatinina al di sotto dei 30 ml/min (25 ml/min per apixaban). L'impiego di rivaroxaban in pazienti con clearance della creatinina 15-29 ml/min e di apixaban in pazienti con clearance della creatinina 15-24 ml/min è stato approvato sulla base di dati farmacocinetici. Dabigatran non è indicato in pazienti con clearance della creatinina al di sotto di 30 ml/min.

Raccomandazione 7.7.h **Forte a favore**

Nel paziente con fibrillazione atriale non valvolare con indicazione a TAO e con grave insufficienza renale è raccomandato l'impiego di AVK mantenendo l'INR tra 2 e 3.

Raccomandazione 7.7.i **Debole a favore**

Nel paziente con fibrillazione atriale non valvolare ad alto rischio di ictus in cui la terapia anticoagulante orale a lungo termine è controindicata può essere indicata la chiusura percutanea dell'auricola dell'atrio sinistro in centri qualificati.

Raccomandazione 7.7.j **Forte a favore**

E' raccomandato che la scelta della terapia antitrombotica non cambi nei sottotipi di fibrillazione atriale (permanente, persistente, parossistica).

Raccomandazione 7.7.k **Debole a favore**

E' indicato che la scelta della terapia antitrombotica nel paziente con flutter atriale sia basata sugli stessi criteri decisionali adottati nel paziente con fibrillazione atriale.

Raccomandazione 7.8.a **Forte a favore**

Nei pazienti con protesi valvolari cardiache meccaniche è raccomandata la terapia anticoagulante con AVK con INR target differenziato sulla base della sede della protesi, della sua trombogenicità e della presenza di eventuali fattori di rischio tromboembolico (es. per protesi valvolare aortica meccanica con bassa trombogenicità in assenza di ulteriori fattori di rischio tromboembolico il target INR è 2,5).

Raccomandazione 7.8.b **Debole a favore**

Nei pazienti asintomatici con infarto miocardico e acinesia apicale e/o trombo intraventricolare è indicata la terapia anticoagulante orale con AVK la cui durata va valutata tenendo conto del quadro ecocardiografico e clinico.

Raccomandazione 7.9.a **Forte a favore**

Agli effetti della prevenzione primaria dell'ictus è raccomandato il trattamento dell'ipercolesterolemia con le statine, in aggiunta alle modifiche dello stile di vita, nei pazienti coronaropatici o in presenza di altre comorbidità ad alto rischio, quali ad esempio il diabete.

Raccomandazione 7.9.b **Forte a favore**

Agli effetti della prevenzione primaria dell'ictus, il trattamento con statine ad alta intensità (atorvastatina 40 mg o rosuvastatina 20 mg) è raccomandato nei pazienti ad alto rischio per patologie vascolari.

Raccomandazione 7.9.c **Forte a favore**

Agli effetti della prevenzione dell'ictus, il trattamento con statine a media intensità (simvastatina 20-40 mg, atorvastatina 10-20 mg o rosuvastatina 5-10 mg) è raccomandato nei pazienti a moderato rischio per patologie vascolari.

Raccomandazione 7.9.d **Debole a favore**

Se la terapia con statine a dosaggio pieno non è in grado di raggiungere valori ottimali di colesterolo LDL, è indicata l'associazione con ezetimibe.

Raccomandazione 7.10.a **Debole a favore**

La diagnosi e la terapia del diabete mellito, unitamente al miglior controllo della glicemia a digiuno e post-prandiale, sono indicati per la riduzione del rischio di ictus.

Sintesi 7.4

Il follow-up a lungo termine degli studi DCCT/EDIC e UKPDS suggerisce che un trattamento volto a ottenere valori di HbA1c stabilmente inferiori a 53 mmol/mol (7,0%) subito dopo la diagnosi di diabete è associato con una riduzione a lungo termine del rischio di complicanze macrovascolari. Un obiettivo di HbA1c pari o inferiore a 53 mmol/mol (7,0%) è generalmente consigliabile per i soggetti adulti con diabete per prevenire l'incidenza e la progressione delle complicanze macrovascolari.

Raccomandazione 7.10.b **Forte a favore**

Obiettivi di compenso glicemico meno stringenti (HbA1c ≤ 64 mmol/mol [$\leq 8,0\%$]) sono raccomandati in pazienti con diabete di lunga durata (>10 anni) soprattutto con precedenti di malattie cardiovascolari o una lunga storia di inadeguato compenso glicemico o fragili per età e/o comorbidità. L'approccio terapeutico deve essere mirato alla prevenzione delle ipoglicemie.

Raccomandazione 7.10.c**Debole contro**

La terapia antiaggregante con ASA in prevenzione primaria non è indicata nei diabetici a rischio cardiovascolare basso.

Raccomandazione 7.10.d**Debole a favore**

La terapia antiaggregante con ASA 100 mg al giorno è indicata in prevenzione cardiovascolare primaria nei diabetici con elevato rischio cardiovascolare (con fattori di rischio multipli).

Raccomandazione 7.10.e**Forte a favore**

Un intervento intensivo e multifattoriale teso all'ottimizzazione di tutti i fattori di rischio cardiovascolare mediante modifiche dello stile di vita e idonea terapia farmacologica è raccomandato in tutti i pazienti con diabete di tipo 2.

Raccomandazione 7.11.a**Debole a favore**

L'uso di ASA 75-100 mg al giorno per la prevenzione primaria di eventi cardiovascolari è indicato per i soggetti con positività ad anticorpi antifosfolipidi.

Raccomandazione 7.11.b**Debole a favore**

La terapia anticoagulante nei pazienti con anticorpi antifosfolipidi è indicata solo in presenza di pregressi eventi su base trombotica.

Raccomandazione 7.12**Debole contro**

Per quanto la presenza isolata di placche dell'arco aortico sia da considerare un fattore di rischio per l'ictus, in mancanza di prove di efficacia al momento attuale non è indicato alcun trattamento antitrombotico.

Raccomandazione 7.13.a**Forte contro**

La terapia ormonale sostitutiva non è raccomandata nelle donne dopo la menopausa per la prevenzione dell'ictus cerebrale, in quanto può aumentare il rischio di ictus.

Raccomandazione 7.13.b**Debole contro**

L'uso di contraccettivi orali non è indicato nelle donne di età superiore ai 35 anni, in particolare se ipertese, fumatrici e di etnia asiatica.

Raccomandazione 7.14.a**Forte contro**

L'uso di ASA per la prevenzione primaria di eventi cardiovascolari non è raccomandato per i soggetti a basso rischio.

Raccomandazione 7.14.b **Forte a favore**

L'uso di ASA 100 mg al giorno per la prevenzione primaria di eventi cardiovascolari è raccomandato per i soggetti con rischio stimato a 10 anni di eventi cardiovascolari superiore a 10%, nei quali il beneficio è ritenuto sufficientemente elevato rispetto al rischio derivante dal trattamento, tenendo anche conto dei possibili benefici addizionali relativi all'effetto protettivo sullo sviluppo di neoplasie.

Raccomandazione 7.15 **Debole a favore**

Nei soggetti con altri fattori di rischio vascolare, in particolare obesità, ipertensione, cardiopatie, è indicata la ricerca sia anamnestica che con le opportune indagini diagnostiche della sindrome delle apnee ostruttive del sonno.

Raccomandazione 7.16.a **Forte a favore**

E' raccomandato il trattamento dell'ipertensione arteriosa per ridurre il rischio di emorragia cerebrale, in quanto tale rischio risulta aumentato da 3,5 a 9 volte in soggetti con valori pressori elevati.

Raccomandazione 7.16.b **Forte a favore**

E raccomandata la sospensione del fumo per la prevenzione dell'emorragia cerebrale, in quanto il fumo è correlato ad un aumentato rischio sia di emorragia subaracnoidea che di emorragia intracerebrale.

Raccomandazione 7.16.c **Forte a favore**

E' raccomandata la sospensione o la riduzione dell'apporto giornaliero di alcol per la prevenzione dell'emorragia cerebrale, in quanto l'assunzione di una dose giornaliera maggiore di 60 gr di alcol (625 ml) è correlata ad un aumentato rischio di emorragia cerebrale.

Raccomandazione 7.16.d **Forte a favore**

E' raccomandata, per la prevenzione dell'emorragia cerebrale, l'astensione dall'uso di droghe ed in particolare di anfetamine e di cocaina, che espongono ad un alto rischio per questa patologia.

Sintesi 7.5.a

Non vi sono evidenze riguardanti la possibile relazione tra bassi livelli di colesterolo ed aumento del rischio di emorragia cerebrale. Due meta-analisi hanno dimostrato rispettivamente OR 1,08 (95% CI 0,88–1,32) e RR 1,10 (95% CI 0,86–1,41). Inoltre, non vi sono certezze riguardanti la possibile relazione tra l'uso di statine ad alte dosi ed aumentato rischio di emorragia cerebrale.

Raccomandazione 7.16.e**Forte a favore**

Uno stile di vita atto alla prevenzione del diabete è fortemente raccomandato anche per la prevenzione dell'emorragia cerebrale, in quanto il diabete comporta un significativo aumento del rischio di sviluppare emorragia cerebrale.

Sintesi 7.5.b

Il diabete mellito, con un RR di 1,6 (CI 95% 1,2-2,1), ma anche la microalbuminuria e la macroalbuminuria, con un RR rispettivamente di 4,9 e di 3,2, sono da considerarsi fattori di rischio per l'emorragia cerebrale.

Sintesi 7.5.c

L'insufficienza renale è un fattore di rischio per emorragia cerebrale e lo stadio terminale di tale patologia ne aumenta significativamente il rischio.

Sintesi 7.5.d

A differenza del caso dell'ictus ischemico, non è stata dimostrata una relazione tra la presenza di emicrania in genere ed emicrania con aura e un aumento del rischio di sviluppare emorragia cerebrale.

Sintesi 7.5.e

L'angiopatia amiloide cerebrale è il principale fattore di rischio per le emorragie lobari. Si stima esserne la causa nel 50% dei casi, specialmente nelle fasce più alte d'età.

Sintesi 7.5.f

Le microemorragie visualizzabili alla RM in gradient Echo o SW sono correlate alla patologia cerebrale dei piccoli vasi ed all'amiloidosi cerebrale. Una localizzazione profonda delle microemorragie è prevalentemente associata alla patologia dei piccoli vasi ad eziologia ipertensiva, mentre una localizzazione lobare è maggiormente associata ad amiloidosi cerebrale. La sede lobare e la numerosità elevata delle microemorragie correlano con un aumentato rischio di emorragia cerebrale in sede lobare.

Sintesi 7.5.g

L'1% della popolazione dei paesi occidentali assume terapia anticoagulante orale e questa percentuale è in aumento. Si calcola che il 5-12% delle emorragie cerebrali sia correlato alla terapia anticoagulante. Gli anticoagulanti AVK hanno un'incidenza di emorragie intracraniche dello 0,3% anno, 7-10 volte superiore rispetto alla popolazione non trattata, ed il rischio è più elevato negli ultra 85enni (2,5%), e nei pazienti con patologia cerebrovascolare ischemica (2-13%). I nuovi anticoagulanti orali hanno come maggior vantaggio una riduzione del rischio emorragico cerebrale, stimato intorno a 0,1%, con differenze nei diversi studi dovute alla diversa casistica trattata.

Sintesi 7.5.h

Si stima che fattori genetici-ereditari concorrano all'insorgenza di emorragia cerebrale nel 45% dei casi. Tra questi sono importanti le mutazioni dei fattori della coagulazione (V, VII, X, XI e XIII) per le emorragie dell'infanzia; le apolipoproteine E2/4 per le emorragie lobari; e la presenza di rene policistico, malattia di Ehlers-Danlos tipo IV e displasia fibromuscolare per l'emorragia subaracnoidea da aneurismi.

Sintesi 7.5.i

La prevalenza media di aneurismi cerebrali non rotti è 3,2% in soggetti sani di età media 50 anni, ed è incrementata in presenza di tumore cerebrale (3,6%), adenoma ipofisario (2,0%) e sesso femminile con età superiore ai 50 anni. Nel 66% dei casi sono di dimensioni inferiori a 5 mm, nel 27% sono 5-9 mm e nel 7% dei casi risultano superiori a 10mm. Nel 42% dei casi sono situati a livello di carotide interna e comunicante posteriore, nel 35% a livello delle cerebrali medie, nel 18% a livello delle arterie cerebrali anteriori, nel 5% a livello di vertebrali e basilare.

Sintesi 7.5.j

Il rischio di rottura per aneurismi <7 mm è vicino a 0/anno, per aneurismi <10 mm è 0,05%/anno, per aneurismi di 10-15 mm è 3,3%/anno, per aneurismi di 16-25 mm è 5,6%/anno, per aneurismi >25 mm è 8,9%/anno. Vi è maggior rischio per il circolo posteriore rispetto all'anteriore. Il rischio di rottura è stato stratificato mediante lo score PHASES in base non solo alle dimensioni dell'aneurisma, ma anche all'età del paziente, storia di ipertensione, sede dell'aneurisma e precedente ESA.

Raccomandazione 7.16.f

Forte a favore

Per la decisione relativa al trattamento mediante intervento di clipping o la chiusura per via endovascolare nel caso di aneurismi cerebrali non rotti è raccomandato considerare non solo le dimensioni dell'aneurisma, che correlano col rischio di rottura, ma anche altri aspetti (sede, morfologia, caratteristiche anagrafiche e cliniche del paziente, ecc.).

Raccomandazione 7.16.g

Forte a favore

Per i pazienti portatori di aneurisma cerebrale non rotto è raccomandato eseguire un'angioRM o un'angioTC ad intervalli congrui con le caratteristiche del paziente e dell'aneurisma, per monitorarne l'eventuale aumento di dimensioni.

Raccomandazione 7.16.h

Forte a favore

Nel caso di ESA spontanea è raccomandato lo screening con angioRM o angioTC per la ricerca di aneurismi nei parenti di primo grado solo quando in una famiglia si siano verificati almeno due casi di ESA o siano stati diagnosticati almeno due casi di aneurisma non rotto.

Sintesi 7.6

Il ruolo della medicina generale, attraverso pratiche di intervento diretto o di opportunità, è fondamentale nella prevenzione primaria dell'ictus, attraverso la diffusione di stili sani di vita (cessazione del fumo, riduzione del consumo di alcool, promozione dell'attività fisica e di sane abitudini dietetiche) e l'individuazione dei principali fattori di rischio nelle fasce di età più esposte, attraverso il controllo della pressione arteriosa, della glicemia e dei lipidi e l'individuazione della fibrillazione atriale.

ICTUS ACUTO: FASE PREOSPEDALIERA E RICOVERO

Raccomandazione 8.1	Forte a favore	Grado B
----------------------------	-----------------------	----------------

Una campagna sistematica di informazione sull'ictus cerebrale rivolta alla popolazione generale e, in particolare, a gruppi di soggetti a rischio, è raccomandata mediante l'uso di mezzi di comunicazione di massa sia tradizionali (televisione, radio, quotidiani, opuscoli, riunioni) che attraverso i social media (facebook, twitter od altri).

Raccomandazione 8.2	Forte contro	Grado B
----------------------------	---------------------	----------------

In attesa dei mezzi di soccorso non è raccomandato alcun intervento terapeutico domiciliare, se non – nei casi che lo richiedano – per favorire la pervietà delle vie aeree e la normale respirazione.

Raccomandazione 8.3	Forte contro	
----------------------------	---------------------	--

Non è raccomandato praticare i seguenti interventi terapeutici:

- la somministrazione di ipotensivi, specie quelli ad azione rapida; **Grado B**
 - la somministrazione di soluzioni glucosate, a meno che vi sia ipoglicemia. **Grado B**
- Inoltre, il Gruppo ISO-SPREAD suggerisce di evitare:
- la somministrazione di sedativi, se non strettamente necessario; **GPP**
 - l'infusione di eccessive quantità di liquidi.

Raccomandazione 8.4	GPP	GPP
----------------------------	------------	------------

Per il trasporto mediante 118 in Ospedale dotato di Unità Neurovascolare, il Gruppo ISO-SPREAD suggerisce l'attivazione del Codice Ictus in presenza delle condizioni temporali e cliniche favorevoli all'esecuzione di procedure di rivascolarizzazione.

Sintesi 8.1

Il Codice Ictus è definito da:

- esordio dei sintomi da non oltre 4 ore;
- età superiore ai 18 anni;
- Cincinnati Pre-hospital Stroke Scale positiva (CPSS).

Sintesi 8.2

In Italia le Stroke Unit sono state denominate come tali ovvero con diversi termini italiani: Centro Ictus, Unità di Trattamento Neurovascolare, Unità Ictus, Unità Cerebrovascolare.

In queste linee guida viene adottato il termine Unità Neurovascolare (Stroke Unit).

Raccomandazione 8.5	Forte a favore	Grado A
----------------------------	-----------------------	----------------

Nel sospetto clinico di ictus è raccomandato, indipendentemente dalla gravità del quadro clinico, il trasporto immediato al Pronto Soccorso dell’Ospedale dotato di Unità Neurovascolare (Stroke Unit) più vicino.

Raccomandazione 8.6	Forte a favore	Grado B
----------------------------	-----------------------	----------------

È raccomandato che il personale della Centrale Operativa del 118 sia addestrato ad identificare, al triage telefonico, un sospetto ictus e, in presenza di indicazioni cliniche alla trombolisi, a gestirlo come un’emergenza medica da trattarsi con Codice Ictus

Sintesi 8.3

L’ictus è una emergenza medica che richiede il ricovero immediato nel Centro Ictus dell’Ospedale più vicino, come indicato da Consensus e Linee Guida. Il paziente con ictus va sempre ricoverato, perché è solo con le indagini eseguibili in regime di ricovero che si può rapidamente diagnosticare sede e natura del danno cerebrale, oltre che prevenire e curare eventuali complicanze cardiache, respiratorie e metaboliche ed iniziare precocemente un appropriato programma riabilitativo, laddove richiesto.

Raccomandazione 8.7	Forte a favore	Grado B
----------------------------	-----------------------	----------------

È raccomandato che il personale dei mezzi di soccorso riceva uno specifico addestramento, con aggiornamenti continui, sul riconoscimento precoce dei segni dell’ictus e sulla gestione del paziente durante il trasporto.

Raccomandazione 8.8	Forte a favore	Grado B
----------------------------	-----------------------	----------------

È raccomandato che il personale dei mezzi di soccorso rilevi eventuali traumi, escluda condizioni a rischio per la sopravvivenza del paziente ed esegua un primo inquadramento diagnostico, effettuando le seguenti valutazioni:

- ABC (airway, breathing, circulation);
- Parametri vitali (respiro, polso arterioso, PA, saturazione O₂);
- Glasgow Coma Scale (GCS);
- Cincinnati Prehospital Stroke Scale (CPSS).

Raccomandazione 8.9	Forte a favore	Grado B
----------------------------	-----------------------	----------------

Nel caso in cui il paziente sia in condizioni gravi (con particolare riguardo allo stato di coscienza – GCS score <9), è raccomandato che il primo approccio assistenziale da parte del personale dei mezzi di soccorso sia:

- assicurare la pervietà delle vie aeree;
- somministrare ossigeno e cristalloidi, se necessario, e procedere, nei casi che lo richiedano, all’intubazione tracheale per proteggere le vie aeree dall’aspirazione

polmonare dei contenuti gastrici e garantire una ventilazione e ossigenazione adeguata;
 - proteggere le estremità paralizzate, per evitare traumi durante il trasporto.

Raccomandazione 8.10

GPP

Il Gruppo ISO-SPREAD suggerisce che il personale dei mezzi di soccorso preavvisi il Pronto Soccorso o direttamente il medico dell'Unità Neurovascolare (Stroke Unit) dell'imminente arrivo di un paziente con sospetto ictus.

Raccomandazione 8.11

Forte a favore

Grado B

In caso di attacco ischemico transitorio è raccomandato il rapido invio al Pronto Soccorso di Ospedale dotato di Unità Neurovascolare (Stroke Unit) per valutazione diagnostica ed eventuale ricovero.

Raccomandazione 8.12

GPP

In pazienti con TIA a rischio moderato-alto di ictus (ABCD2 score ≥ 4) e/o fibrillazione atriale e/o stenosi carotidea, il Gruppo ISO-SPREAD suggerisce il ricovero ospedaliero.

Sintesi 8.4

L'Unità Neurovascolare (Stroke Unit) costituisce l'elemento centrale della catena assistenziale all'ictus cerebrale acuto, rappresentando la struttura dedicata all'interno della quale:

- a) si sviluppino operativamente le competenze sulla patologia vascolare cerebrale in fase acuta;
- b) si intraprendono quelle più propriamente riabilitative il più precocemente possibile;
- c) si stabiliscono le basi per l'inizio di quel fondamentale processo che va sotto la comune definizione di prevenzione secondaria, la quale rappresenta lo strumento più idoneo attualmente conosciuto per la riduzione delle recidive.

Essa interagisce, relativamente all'accesso dei pazienti, con l'organizzazione sanitaria del territorio sulla base di modelli operativi condivisi con:

- a) il Pronto Soccorso dell'Ospedale nel quale è collocato e degli Ospedali della stessa area che non ne siano provvisti;
- b) il Servizio di emergenza/urgenza 118, al quale è demandata la responsabilità dell'arrivo il più precoce possibile dalla sede dell'evento acuto all'Ospedale dotato di Pronto Soccorso e di Unità Neurovascolare (Stroke Unit).

Sintesi 8.5

In numerose occasioni, i limiti di tempo legati al non tempestivo arrivo dei pazienti con ictus acuto in Ospedale rendono necessaria l'esecuzione delle attività diagnostiche (TC o RM, Angio-TC o eventuale Angio-RM o Ecodoppler TSA, routine ematochimica, valutazione clinica e somministrazione della scala NIHSS) e terapeutiche (trombolisi sistemica e, ove possibile trattamento endovascolare) nell'ambito del DEA, dove lo specialista dell'Unità Neurovascolare (Stroke Unit) dell'Ospedale (per lo più un neurologo) garantisce l'espletamento di queste attività, coordinandosi con gli altri operatori coinvolti.

Raccomandazione 8.13**Forte a favore****Grado A**

È raccomandato che tutti i pazienti con ictus acuto siano ricoverati presso una struttura di degenza rappresentata dall'Unità Neurovascolare (Stroke Unit).

Sintesi 8.6

L'Unità Neurovascolare(Stroke Unit) di I Livello si caratterizza per la presenza, in area di degenza dedicata per pazienti con ictus, di:

- competenze multidisciplinari (compreso personale specializzato per l'erogazione di procedure neuronologiche di eco-colorDoppler dei tronchi sovraortici e dei vasi intracranici e di procedure ecocardiografiche, incluse o esistenti nel contesto della struttura);
- di norma almeno un neurologo dedicato per turno lavorativo e personale infermieristico esperto;
- possibilità di monitoraggio di almeno un posto letto;
- riabilitazione precoce (fisioterapia, logopedia, terapia occupazionale);
- terapia fibrinolitica endovenosa;
- pronta disponibilità neurochirurgica (anche in altra sede con supporto tecnologico telediagnostico);
- disponibilità h24 di TC cerebrale e/o angio-TC con apparecchio volumetrico multistrati ad almeno 16 strati e/o RM encefalo, RM DWI, angio-RM;
- collegamento operativo con le SU di I e II livello per invio immagini e consultazione (telemedicina);
- collegamento operativo (protocolli condivisi di valutazione del danno e della disabilità, di indicatori di processo riabilitativo e di esito) con il territorio e con una o più strutture riabilitative.

Sintesi 8.7

L'Unità Neurovascolare (Stroke Unit) di II livello deve trattare almeno 500 casi/anno di ictus e, oltre a quanto previsto per i centri ictus di I livello, deve garantire i seguenti standard:

- unità di norma a conduzione neurologica;
- personale dedicato h24;
- neuroradiologia h24/7 con: TC volumetrica multistrato a 64 strati, con programmi di ricostruzione angiografica e perfusionale; apparecchio da 1,5 Tesla per RM, RM-DWI, RM-PWI e angio-RM con pacchetto per rapida effettuazione;
- interventistica endovascolare con camera con angiografo digitale con arco a C e con Flat Pannel (h24/7 o reperibilità);
- neurochirurgia (h24/7 o reperibilità);
- chirurgia vascolare (24/7 o reperibilità);
- trombectomia meccanica (urgenza), stent extra- ed intracranico;
- embolizzazione di malformazioni AV, aneurismi (urgenza ed elezione);
- endoarterectomia (urgenza);
- craniotomia decompressiva;
- clipping degli aneurismi.

Sintesi 8.8

Ad oggi esistono 3 principali modelli organizzativi di telemedicina:

- 1 “Hospital-based Hub-and-Spoke model”: in questo modello l’esperto di teleconsulto è affiliato con l’ospedale “Hub” che riceve le richieste di consultazione.
- 2 “For-profit, telemedicine company-based, Hub-and-Spoke model”: lo specialista del teleconsulto è affiliato alla compagnia “For-profit telemedicine” e non con l’ospedale “Hub”.
3. “Hub-less private practice physician model”: l’esperto è un neurologo indipendente, non affiliato all’ospedale “Hub”. Non sono ad oggi disponibili dati a favore della maggior efficacia di uno di questi modelli rispetto agli altri due.

Sintesi 8.9

Gli elementi cardine di un percorso diagnostico-terapeutico per l’ictus acuto, attualizzato rispetto alle più recenti acquisizioni dai trial clinici, sono:

- il precoce riconoscimento dell’ictus da parte del personale di soccorso;
- un triage che valorizzi la severità del quadro clinico ed il tempo di esordio dei sintomi;
- l’attivazione di un team comprendente il neurologo e il neuroradiologo interventista (dove disponibile);
- l’esecuzione di neuroimmagini del parenchima e dei vasi cerebrali e del trattamento trombolitico endovenoso, se praticabile;
- il trasferimento del paziente nel Centro presso il quale è effettuabile l’eventuale trattamento endovascolare.

Sintesi 8.10

È auspicabile che in un ospedale dotato di Unità Neurovascolare (Stroke Unit) di I livello gli esami di laboratorio e lo studio radiologico con TC e/o RM siano effettuati entro il tempo massimo di 60 minuti dal ricovero.

È inoltre auspicabile che siano disponibili gli interventi terapeutici con trombolitici per via generale o locoregionale entro 4,5 ore dall’esordio dei sintomi, e sia possibile la consulenza, anche per via telematica, di una équipe neurochirurgica reperibile.

Sintesi 8.11

Nella logica di un sistema di servizi in rete, il trasferimento da Ospedale con Unità Neurovascolare (Stroke Unit) di I livello ad Ospedale con Unità Neurovascolare (Stroke Unit) di II livello, deve essere attivato qualora si intenda sottoporre il paziente con ictus acuto al trattamento endovascolare. In questo senso devono essere ottemperati alcuni criteri:

- L’inizio del trattamento endoarterioso (puntura dell’arteria femorale) nella sala angiografica della struttura di II livello dovrebbe avvenire entro e non oltre il tempo massimo di 30 minuti dal termine della trombolisi e.v.
- La procedura di trasferimento deve essere effettuata solo se sono assicurati tempi che consentano l’inizio della procedura endovascolare entro i limiti della finestra terapeutica (in caso contrario la stessa deve essere annullata).

- Il trasporto deve essere effettuato con ambulanza medicalizzata.
- La contemporanea somministrazione di trombolitico e.v. non controindica il trasporto.
- Una volta stabilizzato il paziente può essere reinviato alla Unità Neurovascolare (Stroke Unit di I livello) di provenienza.

Sintesi 8.12

L'identificazione e definizione degli indicatori di struttura e/o di processo è necessaria per:

- rendere omogenee e allineate a linee guida condivise le prestazioni ed i comportamenti di ogni operatore, per migliorare la qualità del processo di cura;
- definire una misura di ciò che si fa e degli standard di confronto;
- identificare le ragioni per cui non si è raggiunto lo standard definito (indicatori di ridotta performance).

Essi vengono identificati da gruppi di esperti nell'ambito di "domini" (organizzazione, terapia trombolitica, valutazione in emergenza, gestione complicanze in emergenza, prevenzione delle complicanze, procedure diagnostiche, prevenzione secondaria) che esprimono, di solito, tutti gli ambiti assistenziali dell'evento acuto e non. L'identificazione e la regolare valutazione di questi indicatori rappresentano le modalità attraverso le quali, non solo si possono definire i criteri di "riconoscimento" delle strutture dedicate alla cura dell'ictus, ma è possibile verificare la reale esecuzione di piani o percorsi terapeutici che le varie strutture (compreso il centro ictus) condividono nel contesto della continuità assistenziale al paziente colpito da ictus.

ICTUS ACUTO: FASE DI OSPEDALIZZAZIONE

Raccomandazione 9.1	Forte a favore	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 raccomandato entro 4.5 ore dall'esordio di un ictus ischemico senza limiti superiori di età e di gravità. È comunque indicato che il trattamento sia effettuato il più precocemente possibile.

Raccomandazione 9.2	Forte a favore	Grado B
----------------------------	-----------------------	----------------

Il trattamento con r-tPA e.v. entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi è raccomandato in pazienti con deficit lieve o in rapido miglioramento ma ancora rilevabile al momento di iniziare il trattamento.

Raccomandazione 9.3	Debole a favore	Grado D
----------------------------	------------------------	----------------

Il trattamento con r-tPA e.v. è indicato in pazienti con ora di insorgenza dell'ictus non nota o ictus presente al risveglio, qualora le neuroimmagini avanzate (RM DW e PW o pTC) definiscano una zona di mismatch tessutale e/o consentano di datare l'evento almeno entro le 3 ore (confronto MR DW con MR FLAIR).

Sintesi 9.1

Serie cliniche hanno riportato sicurezza ed efficacia della trombolisi e.v. in pazienti con ictus al risveglio selezionati in base a presenza ed estensione dei segni precoci di infarto alla TC.

Raccomandazione 9.4	GPP
----------------------------	------------

In pazienti con deficit neurologico focale esordito con crisi epilettica, il Gruppo ISO-SPREAD suggerisce il trattamento con r-tPA e.v. entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi quando ci siano evidenze cliniche, eventualmente supportate con neuroimmagini, che il deficit neurologico residuo non è un deficit post-critico ma sia attribuibile ad ischemia cerebrale.

Raccomandazione 9.5	Forte a favore	Grado B
----------------------------	-----------------------	----------------

Il trattamento con r-tPA e.v. entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi è raccomandato in pazienti con storia di pregresso ictus e diabete.

Raccomandazione 9.6**GPP**

In pazienti con glicemia <50 mg/dl e deficit neurologico che permane invariato anche dopo il ripristino di una glicemia normale, il Gruppo ISO-SPREAD suggerisce il trattamento con r-tPA e.v. entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi.

Raccomandazione 9.7**GPP**

In pazienti con glicemia >400 mg/dl che, trattata con insulina rapida s.c. o in infusione e.v. scende sotto i 200 mg/dl, il Gruppo ISO-SPREAD suggerisce il trattamento con r-tPA e.v. entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi.

Raccomandazione 9.8**GPP**

In pazienti con pregresso ictus negli ultimi 3 mesi il Gruppo ISO-SPREAD suggerisce il trattamento con r-tPA e.v. entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, tenendo in considerazione: estensione della lesione e intervallo temporale dal primo ictus (rischio di emorragia maggiore per lesioni più estese e più recenti); età del paziente (rischio di emorragia potenzialmente maggiore con età più avanzata e rapporto rischio/beneficio in funzione dell'aspettativa di vita); gravità potenziale del nuovo evento (definibile anche con tecniche di neuroimmagini come MR DW/PW o pTC).

Raccomandazione 9.9**GPP**

In pazienti con ipertensione arteriosa grave, il Gruppo ISO-SPREAD suggerisce il trattamento con r-tPA e.v. entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi una volta raggiunto il range pressorio PAS <185 e PAD <110, che dovrà essere mantenuto anche nelle 24 ore successive alla terapia trombolitica.

Sintesi 9.2

Pazienti con segni precoci di lesione visibili alla TC possono trarre beneficio dalla trombolisi e.v. Tuttavia, quando sono molto estesi (>1/3 del territorio dell'arteria cerebrale media o ASPECTS score <7), il rapporto rischi/benefici del trattamento diviene meno favorevole.

Raccomandazione 9.10**Debole a favore****Grado D**

Il trattamento con r-tPA e.v. entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi è indicato in pazienti in terapia anticoagulante orale con farmaci aVK ed INR ≤ 1.7.

Sintesi 9.3

La letteratura suggerisce la possibilità di prendere in considerazione la trombolisi e.v. in pazienti trattati con farmaci anticoagulanti orali diretti con verosimile effetto sub-terapeutico, evidenziato dalla storia clinica (dose e intervallo temporale dall'ultima assunzione, funzionalità renale) e da test specifici e standardizzati (Tempo di Trombina, Tempo di Ecarina o Hemoclot per il dabigatran, anti-Xa per il rivaroxaban o l'apixaban).

Sintesi 9.4 (vedi anche Sintesi 9.23)

I pochi dati disponibili mostrano un aumento di rischio di emorragia sintomatica e di esito clinico negativo quando si trattano con trombolisi e.v. pazienti che avevano ricevuto una dose profilattica o terapeutica di EBPM da 6 a 24 ore prima. Tuttavia il numero limitato di casi non consente di valutare se tempi di somministrazione e dosaggi diversi comportino sempre lo stesso aumento di rischio.

Sintesi 9.5

La terapia antiaggregante precedente l'ictus ed in particolare una doppia antiaggregazione, comporta un incremento del rischio emorragico da trombolisi e.v., malgrado la quale l'efficacia del trattamento si conferma.

Sintesi 9.6

Pazienti con storia di patologie del SNC come neoplasia, intervento chirurgico cerebrale o midollare, non sembrano avere un rischio maggiore di esito clinico peggiore o di complicanza emorragica se trattati con trombolisi e.v.

Sintesi 9.7

Pazienti con aneurismi cerebrali non rotti non sembrano avere un rischio maggiore di emorragia cerebrale se trattati con trombolisi e.v.

Sintesi 9.8

I casi riportati in letteratura di pazienti con malformazioni artero-venose sottoposti a trombolisi e.v. sono troppo pochi per poter esprimere un'indicazione.

Sintesi 9.9

In pazienti con storia di emorragia intracranica (parenchimale o subaracnoidea), la letteratura suggerisce di valutare il rapporto rischio/beneficio del trattamento trombolitico e.v. In presenza di microemorragie, grave leucoaraiosi o angiopatia amiloide, ben evidenziabili con RM multimodale, il rischio di complicanze emorragiche è molto elevato.

Sintesi 9.10

La patologia cerebrovascolare acuta rappresenta una emergenza, anche in gravidanza. Per tale ragione l'utilizzo della diagnostica neuroradiologica è giustificato e non rimandabile, minimizzando secondo i protocolli indicati dalle linee guida gli effetti potenziali sull'embrione e sul feto, ad esempio tramite un corretto posizionamento della paziente ed una idonea collimazione del fascio per la TC cerebrale. Ad oggi non ci sono dati certi del potenziale danno al feto conseguente all'esposizione a campi magnetici; non esistono pertanto raccomandazioni specifiche applicabili alla RMN cerebrale.

Sintesi 9.11

Il r-tPA non ha effetti teratogeni poiché non passa la placenta. Tuttavia, in donne in gravidanza, sussiste il rischio potenziale di travaglio prematuro, distacco della placenta o morte del feto, anche se i casi clinici riportati in letteratura si sono risolti il più spesso in maniera positiva.

Qualora non presenti altre controindicazioni assolute, la terapia trombolitica in gravidanza va considerata bilanciando i benefici attesi rispetto ai potenziali rischi per il feto e per la paziente e va discussa con la paziente e/o i familiari.

Sintesi 9.12

In pazienti con mestruazione il trattamento con trombolisi e.v. può comportare un incremento del flusso, che raramente può richiedere una trasfusione, in particolare all'inizio della mestruazione o in pazienti con storia di dismenorrea.

Sintesi 9.13

Serie di casi di pazienti con ictus ischemico acuto e intervento chirurgico maggiore o trauma maggiore non cranico recente (<14 giorni secondo le linee guida AHA, <3 mesi secondo la licenza EMA) suggeriscono la possibilità di somministrare la trombolisi e.v.

Sintesi 9.14

In pazienti di età superiore a 70 anni con STEMI occorso nelle ultime 6-7 settimane, considerando i tempi e le caratteristiche del processo di riparazione di un focus ischemico cardiaco, il trattamento con trombolisi e.v. può comportare rischio potenziale di emopericardio o rottura di cuore.

Sintesi 9.15

In pazienti con ictus da dissecazione arteriosa sottoposti a trombolisi e.v., recupero funzionale, mortalità e rischio di trasformazione emorragica sintomatica sono sovrapponibili a quelli di pazienti con ictus da cause diverse trattati con trombolisi.

Sintesi 9.16

In pazienti con disabilità precedente l'ictus (mRS >2), con demenza, con anamnesi positiva per neoplasia maligna a non elevato rischio di sanguinamento o con età <18 anni, va considerata la possibilità di effettuare la trombolisi e.v., tenendo conto del rapporto rischio/beneficio e della prognosi in assenza di trattamento.

Raccomandazione 9.11

Forte contro**Grado A**

In pazienti eleggibili alla trombolisi e.v., trattamenti di riperfusione endoarteriosa non sono raccomandati in alternativa a questa.

Raccomandazione 9.12**Forte a favore****Grado B**

Le tecniche di trombectomia meccanica sono raccomandate entro 6 ore dall'esordio dei sintomi in pazienti con occlusione di carotide interna intra-cranica, arteria cerebrale media tratti M1-M2, arteria cerebrale anteriore tratto A1, che non rispondono o che non possono essere sottoposti alla trombolisi e.v.

Raccomandazione 9.13**GPP**

In pazienti con occlusione di arteria vertebrale, basilare o cerebrale posteriore tratto P1, che non rispondono o che non possono essere sottoposti alla trombolisi e.v., il Gruppo ISO-SPREAD suggerisce il ricorso a tecniche di trombectomia meccanica entro 6 ore dall'esordio dei sintomi.

Sintesi 9.17

La trombolisi e.v. in caso di occlusione di arteria carotide interna extra-cranica, come in generale per tutte le occlusioni di grossi tronchi arteriosi, non consente di raggiungere alte percentuali di ricanalizzazione. Comunque, un esito clinico favorevole si ottiene in circa un quarto dei casi.

Sintesi 9.18

Pazienti con ictus esordito oltre le 4.5 ore possono trarre giovamento dalla trombectomia meccanica primaria, in particolare se iniziata entro 5 ore dall'esordio dei sintomi. In caso di intervallo inizio sintomi-inizio trattamento endovascolare superiore alle 5 ore, la ricerca di mismatch alla RM DW-PW o alla pTC fornisce informazioni utili alla scelta terapeutica.

Sintesi 9.19

Pazienti con ictus da occlusione di rami arteriosi distali possono trarre giovamento dal ricorso ad agenti trombolitici per via intra-arteriosa.

Sintesi 9.20

Pazienti con ictus ischemico acuto ed intervento chirurgico maggiore o trauma maggiore non cranico recente (<14 giorni secondo le linee guida AHA, < 3 mesi secondo la licenza EMA), possono trarre giovamento dalla trombectomia meccanica, dopo valutazione clinica e del rischio emorragico.

Sintesi 9.21

Pazienti in terapia anticoagulante orale con farmaci aVK con INR >1.7 possono trarre giovamento dalla trombectomia meccanica, previa valutazione del rapporto rischio/beneficio.

Sintesi 9.22

L'intervento endoarterioso meccanico può essere preso in considerazione, previa valutazione del rapporto rischi/benefici, in pazienti trattati con anticoagulanti diretti e con alto rischio di emorragia, definito dai test di laboratorio specifici (o dall'impossibilità della loro esecuzione) e dal tempo dell'ultima assunzione, in quanto non sembra associato a un incremento del rischio di complicanze emorragiche.

Sintesi 9.23 (vedi anche Sintesi 9.4)

In pazienti in terapia con eparine a basso peso molecolare con qualunque dose prima dell'ictus, la letteratura suggerisce il ricorso a intervento endoarterioso meccanico primario.

Sintesi 9.24

Non esistono dati di letteratura su trattamenti endoarteriosi in pazienti con: neoplasia con aumentato rischio emorragico; storia di emorragia cerebrale o subaracnoidea; grave epatopatia, compresa insufficienza epatica, cirrosi, ipertensione portale (varici esofagee), epatite attiva; retinopatia emorragica; alto rischio emorragico per comorbidità; recenti (<10 giorni) massaggio cardiaco esterno traumatico, parto, puntura di vaso sanguigno non comprimibile (es. vena succlavia o giugulare); malattia ulcerosa del tratto gastroenterico (<3 mesi). Tuttavia, è ragionevole valutare individualmente il rapporto rischio/benefico di un intervento endoarterioso meccanico che come tale comporta un limitato rischio emorragico.

Raccomandazione 9.14**Forte contro****Grado A**

In pazienti con ictus ischemico acuto, candidati alla trombolisi per via venosa, non è raccomandato l'uso di trombolitici diversi dal r-tPA.

Sintesi 9.25

Altri farmaci trombolitici diversi dal r-tPA sono usati all'interno di studi clinici controllati.

Raccomandazione 9.15**Forte contro****Grado A**

In pazienti con ictus ischemico acuto, candidati alla trombolisi per via venosa, non è raccomandato l'uso di dosi diverse di r-tPA (rispetto allo standard 0,9 mg/Kg).

Sintesi 9.26

Lo studio clinico ENCHANTED pubblicato a maggio 2016 sul NEJM, ha confrontato la dose bassa di r-tPA (0,6 mg/kg) con la dose standard (0,9 mg/kg), arruolando 3310 pazienti candidati alla fibrinolisi e.v. entro 4.5 ore dall'esordio dell'ictus ischemico. Il 63% dei pazienti era di etnia asiatica. La dose bassa di r-tPA non ha raggiunto la non inferiorità rispetto alla dose standard per quanto riguarda l'outcome primario di morte

e disabilità a 90 giorni, valutato con la scala Rankin (0-1 vs 2-6). Relativamente agli outcomes secondari, la dose bassa di r-tPA è risultata non inferiore alla dose standard analizzando l'outcome funzionale con l'ordinal shift analysis. Inoltre, gli eventi fatali entro 7 giorni e le emorragie intracerebrali sintomatiche sono risultati meno frequenti, in misura statisticamente significativa, nel gruppo trattato con la dose bassa di r-tPA. La mortalità a 90 giorni non è risultata differente nei due gruppi di trattamento. Non ci sono sostanziali differenze nei risultati in relazione a età, sesso, gruppo etnico, finestra terapeutica, NIHSS al baseline, sottotipo eziologico dell'ictus.

In una analisi di sottogruppo prespecificata è stato dimostrato, relativamente all'outcome funzionale (valutato tenendo conto dei vari gradi della scala Rankin), un risultato a favore della dose bassa di r-tPA nel gruppo pretrattato con antiplagastinici rispetto al gruppo dei non trattati con antiaggreganti ($p=0.02$).

Raccomandazione 9.16

Forte contro

Non è indicata la somministrazione della dose bassa di r-tPA (0,6 mg/kg) nella generalità dei pazienti con ictus ischemico acuto.

Raccomandazione 9.17

GPP*

Il Gruppo ISO-SPREAD suggerisce la possibilità di ricorrere alla dose bassa di r-tPA (0,6 mg/kg e.v., di cui il 15% della dose totale in bolo e il rimanente in infusione in 60 minuti) nei pazienti in trattamento con antiaggreganti piastinici, in particolare in caso di doppia antiaggregazione.

*Questo Good Practice Point è da considerarsi provvisorio. Al momento di andare in stampa non sono ancora state pubblicate le analisi conclusive dello studio ENCHANTED su coloro che assumevano antiplagastinici prima della trombolisi. Dati preliminari evidenziano che per ogni 1000 pazienti che assumevano antiplagastinici, trattati con la dose bassa di r-tPA, si hanno 44 pazienti in più con outcome favorevole (Rankin 0-1), 50 morti in meno e 23 emorragie sintomatiche in meno. Tali dati hanno portato alla formulazione di una proposta di utilizzo della dose bassa in tutti i pazienti candidati alla trombolisi che siano in trattamento con antiplagastinici. Si rimanda alla consultazione del portale www.iso-spread.it, per un aggiornamento nel breve termine, subito dopo la pubblicazione ufficiale dei dati.

Raccomandazione 9.18

Forte contro

Grado A

In pazienti con ictus ischemico acuto, l'uso degli ultrasuoni per potenziare l'effetto della trombolisi e.v. non è raccomandato routinariamente.

Sintesi 9.27

Gli ultrasuoni per potenziare l'effetto della trombolisi e.v. sono usati all'interno di studi clinici controllati, con particolare riferimento a pazienti con occlusione dei grossi vasi intracranici.

Raccomandazione 9.19**Forte a favore****Grado A**

L'ASA (160 o 300 mg/die)* è raccomandato in fase acuta per tutti i pazienti ad esclusione di quelli candidati al trattamento trombolitico (nei quali può essere iniziato dopo 24 ore) o con indicazione al trattamento anticoagulante.

*** GPP**

Il gruppo SPREAD suggerisce come più adeguato il dosaggio di 300 mg.

Raccomandazione 9.20**Forte contro****Grado A**

L'uso sistematico di eparina non frazionata, eparina a basso peso molecolare, eparinoidi, non è raccomandato come terapia specifica dell'ictus ischemico.

Raccomandazione 9.21**Forte a favore****Grado B**

Il trattamento anticoagulante con eparina non frazionata o eparina a basso peso molecolare è raccomandato in pazienti con trombosi dei seni venosi.

Sintesi 9.28

Nei pazienti con trombosi dei seni venosi, la trombolisi selettiva è un trattamento opzionale da considerarsi in caso di inefficacia della terapia anticoagulante con eparina e.v.

Raccomandazione 9.22**Forte contro****Grado A**

L'uso di farmaci neuroprotettori non è raccomandato nel trattamento dell'ictus ischemico acuto.

Raccomandazione 9.23**Forte contro****Grado A**

I corticosteroidi non sono raccomandati nel trattamento dell'ictus ischemico acuto.

Raccomandazione 9.24**Forte contro****Grado A**

I diuretici osmotici (mannitolo, glicerolo) non sono raccomandati nel trattamento sistematico dell'ictus ischemico acuto, ma si rimanda alla raccomandazione 11.32.c per quanto concerne il trattamento dell'edema cerebrale.

Sintesi 9.29

Nei pazienti asiatici con stenosi intracraniche, di età medio avanzata e ictus in progressione o ictus recidivanti in fase acuta, la terapia con eparina a basso peso molecolare a dosi doppie rispetto alle dosi preventive delle TVP, ha dimostrato efficacia rispetto all'ASA, specialmente nelle stenosi del circolo posteriore. L'uso nei casi di stenosi subocclusiva del circolo anteriore o basilare, o di occlusione di basilare, che non siano trattabili con

trombolisi e.v. o con metodiche endovascolari, comporta modesti risultati clinici.

Sintesi 9.30

Il controllo e l'adeguato trattamento di ipertermia ed iperglicemia ed il trattamento dell'edema cerebrale sono interventi di routine nella prevenzione e nel trattamento dell'ictus in progressione (a tal proposito, si rimanda alle relative sintesi e raccomandazioni nel Capitolo 11).

Raccomandazione 9.25**GPP**

Nei pazienti con emorragia cerebrale il Gruppo ISO-SPREAD suggerisce di iniziare il trattamento dell'ipertensione ed il reversal delle eventuali terapie anticoagulanti sin dall'arrivo in Pronto Soccorso.

Raccomandazione 9.26**Forte a favore (vedi anche Raccomandazione 10.7)**

In pazienti con emorragia cerebrale, è raccomandato il trattamento intensivo della pressione arteriosa per raggiungere rapidamente e mantenere valori di pressione sistolica inferiori a 140 mmHg.

Sintesi 9.31

Il trial INTERACT2 pubblicato a giugno 2013 ha dimostrato, nei casi di emorragia cerebrale spontanea, che il trattamento intensivo della pressione arteriosa (abbassamento della PA sistolica al di sotto di 140 mmHg entro un'ora, mantenendo tale target per 7 giorni) migliora l'outcome funzionale – valutato con l'ordinal shift analysis- in maniera significativa rispetto al trattamento conservativo (abbassamento della PA sistolica al di sotto di 180 mmHg). Inoltre, il trattamento intensivo è risultato sicuro, verificandosi la stessa incidenza di eventi avversi seri nei due gruppi confrontati.

Una revisione sistematica e metanalisi, pubblicata su Neurology ad ottobre 2014, che analizza i risultati di 4 studi clinici (3.315 soggetti) condotti sul trattamento della pressione arteriosa nella fase acuta dell'emorragia cerebrale spontanea, ha confermato i risultati dell'INTERACT2: 1) il trattamento intensivo della pressione arteriosa tende ad essere associato ad una più bassa mortalità o dipendenza (mRS 3-6) rispetto al trattamento conservativo; 2) il trattamento intensivo è associato con una maggiore riduzione dell'espansione dell'ematoma a 24 ore.

Raccomandazione 9.27**Forte a favore**

Nei pazienti con emorragia cerebrale e piastrinopenia <50.000, è raccomandata la trasfusione di piastrine.

Raccomandazione 9.28**Forte a favore**

Nei pazienti con emorragia cerebrale avvenuta in corso di terapia eparinica, è raccomandata la somministrazione di protamina solfato.

Raccomandazione 9.29**Forte a favore**

In caso di emorragia cerebrale in corso di terapia con anticoagulanti anti-vitamina K, è raccomandato il reversal mediante la somministrazione di vitamina K associata a concentrati protrombinici (PCC).

L'uso di plasma fresco congelato è da considerarsi solo in mancanza di PCC.

Sintesi 9.32

Il trial clinico INCH, terminato a febbraio 2016 e i cui risultati sono stati pubblicati a maggio 2016 su *Lancet Neurology*, ha dimostrato nei casi di emorragia intracranica in corso di terapia anticoagulante con aVK che il trattamento con concentrati protrombinici (PCC) a 4 fattori è risultato superiore al trattamento con plasma fresco congelato nella normalizzazione dell'INR. La più rapida normalizzazione dell'INR sembra associarsi ad una minor espansione dell'ematoma.

Sintesi 9.33

In caso di emorragia cerebrale sintomatica in corso di terapia con r-tPA non ci sono interventi terapeutici di dimostrata efficacia. La letteratura suggerisce il ricorso a acido ϵ -aminocaproico, acido tranexamico, fattore VII, o PCC, ma con aumentato rischio trombotico certo per il fattore VII e dubbio per l'acido tranexamico.

Raccomandazione 9.30**GPP**

In caso di emorragia cerebrale in corso di terapia con dabigatran, il Gruppo ISO-SPREAD suggerisce la somministrazione di carbone attivo se l'assunzione è avvenuta entro 2-3 ore, ed è indicata successivamente la somministrazione di PCC a 3 o 4 fattori o di FEIBA o di fattore VII, quest'ultimo con un aumentato rischio trombotico.

Inoltre suggerisce, anche se poco attuabile nella pratica clinica, l'esecuzione di una emodialisi d'urgenza.

Sintesi 9.34

A settembre 2015 l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha espresso parere favorevole all'immissione in commercio di idarucizumab (frammento di anticorpo monoclonale umanizzato) come antidoto specifico per l'anticoagulante dabigatran, quando è richiesta una rapida inversione dei suoi effetti.

Raccomandazione 9.31**Forte a favore**

Attualmente la somministrazione di idarucizumab è raccomandata per pazienti in trattamento con dabigatran etexilato che debbano sottoporsi a interventi chirurgici di emergenza o in caso di emorragia cerebrale o di sanguinamento incontrollato.

Sintesi 9.35

Uno studio prospettico, in aperto, non randomizzato, non controllato (RE-VERSE AD) è attualmente in corso per valutare il trattamento dei pazienti adulti che presentano sanguinamento correlato a dabigatran, potenzialmente fatale o non controllato (Gruppo A) o per i quali si rendono necessari interventi chirurgici di emergenza o procedure d'urgenza (Gruppo B). L'endpoint primario è la percentuale massima di inattivazione dell'effetto anticoagulante di dabigatran nelle 4 ore successive alla somministrazione di idarucizumab, sulla base della determinazione del tempo di trombina su plasma diluito (dTT) o del tempo di ecarina (ECT). Un endpoint secondario rilevante è il ripristino dell'emostasi. Un'analisi ad interim comprendeva i dati relativi a 123 pazienti: 66 pazienti con sanguinamento grave (Gruppo A) e 57 che necessitavano di una procedura d'urgenza (Gruppo B). Circa il 68% dei pazienti nel Gruppo A e il 63% dei pazienti nel Gruppo B erano stati trattati con dabigatran 110 mg due volte al giorno. I risultati delle valutazioni del laboratorio centrale erano disponibili per un sottogruppo di 90 pazienti (51 nel Gruppo A, 39 nel Gruppo B). La maggior parte dei pazienti (>89%), in entrambi i Gruppi ha raggiunto l'inattivazione completa dell'effetto anticoagulante di dabigatran misurata mediante dTT o ECT nelle prime 4 ore successive alla somministrazione di 5 g di idarucizumab. Gli effetti inattivanti erano evidenti immediatamente dopo la somministrazione.

Raccomandazione 9.32

GPP

In caso di emorragia cerebrale in pazienti in terapia con anticoagulanti anti-fattore X, il Gruppo ISO-SPREAD suggerisce la somministrazione di PCC a 4 fattori o a 3 fattori, o di FEIBA o di fattore VII.

Sintesi 9.36

E' stato testato con successo su volontari sani un antidoto per gli inibitori diretti del fattore Xa, l'andexanet, in grado di inibirne l'azione nel giro di alcuni minuti. Studi clinici non sono ancora iniziati.

Sintesi 9.37

L'efficacia della trasfusione di piastrine nei pazienti con emorragia cerebrale spontanea in corso di terapia antiaggregante non è certa. Lo studio PATCH, trial randomizzato in aperto, multicentrico, i cui risultati sono stati pubblicati a giugno 2016 su Lancet, ha arruolato 190 pazienti con emorragia cerebrale sovratentoriale in trattamento con antiaggreganti piastrinici da almeno 7 giorni. Lo scopo primario dello studio era di verificare se le trasfusioni piastriniche associate alla terapia standard dell'emorragia cerebrale sono efficaci nel ridurre la morte o la dipendenza a 3 mesi dall'evento, rispetto alla sola terapia standard. La probabilità di morte e dipendenza a 3 mesi è risultata più elevata nel gruppo sottoposto alle trasfusioni di piastrine rispetto al gruppo trattato con la sola terapia standard (OR 2.05, 95% IC 1.18-3.56, p=0.00114). Il 42% dei pazienti che trattati con trasfusioni di piastrine ha riportato eventi avversi gravi durante il periodo di ospedalizzazione contro il 29% del gruppo sottoposto a terapia standard.

Raccomandazione 9.33**Debole contro**

Non è indicata la trasfusione di piastrine nell'emorragia cerebrale spontanea che si verifica in corso di terapia antiaggregante.

Raccomandazione 9.34**Forte contro**

Nonostante l'efficacia nel ridurre l'espansione dell'ematoma, il fattore VII attivato non è raccomandato nel trattamento dei pazienti con emorragia cerebrale spontanea, a causa dell'elevato rischio di eventi avversi trombotici.

Sintesi 9.38

I pazienti con GCS ≤ 8 ed evidenza clinica di iniziale ernia transtentoriale o significativo idrocefalo possono essere considerati per il monitoraggio della pressione intracranica. Una pressione di perfusione cerebrale tra 50 e 70 mmHg è considerata sufficiente a mantenere l'autoregolazione del flusso cerebrale.

Sintesi 9.39

In caso di emorragia intraventricolare la somministrazione di r-TPA intraventricolare appare, da piccole esperienze, avere minori complicanze rispetto alla sola derivazione ventricolare, ma tale trattamento è da considerarsi ancora da verificare.

Sintesi 9.40

L'efficacia del trattamento endoscopico dell'emorragia endoventricolare è ancora incerta.

Raccomandazione 9.35**Forte contro**

Il trattamento chirurgico tramite craniectomia degli ematomi intracerebrali non superficiali non è raccomandato. Il trattamento è da considerarsi solo come salvavita, in pazienti giovani con deterioramento clinico progressivo, che non abbiano giovato dei trattamenti atti alla riduzione della pressione intracranica.

Raccomandazione 9.36**Debole a favore**

Il trattamento chirurgico tramite craniectomia è indicato per ematomi superficiali, con profondità inferiore ad 1 cm dalla corteccia cerebrale.

Raccomandazione 9.37**Forte a favore**

Il trattamento chirurgico è raccomandato in pazienti con ematoma cerebellare di dimensioni superiori ai 3-4 cm, che abbiano in atto un deterioramento clinico neurologico, una compressione sul tronco dell'encefalo e/o un idrocefalo da ostruzione del IV ventricolo.

Sintesi 9.41

L'asportazione mininvasiva del coagulo intraparenchimale mediante ogni tecnica, con o senza utilizzo di farmaci trombolitici, non ha al momento dati certi, anche se esistono numerose piccole casistiche in aperto, favorevoli a questi trattamenti.

Sintesi 9.42

La craniectomia decompressiva nei pazienti con ematomi sovratentoriali di grosso volume con shift della linea mediana, CGS <8, valori elevati d'ipertensione endocranica insensibili ai trattamenti medici può ridurre la mortalità.

Raccomandazione 9.38**Forte a favore**

Il rischio di risanguinamento di un aneurisma è maggiore nelle prime ore dopo l'esordio clinico, pertanto è raccomandato che la valutazione clinica e strumentale dei pazienti con sospetto di ESA sia affrontata in regime di urgenza con percorsi dedicati.

Sintesi 9.43

Il trattamento precoce con farmaci antifibrinolitici, in pazienti con ESA da aneurisma, può essere utile per ridurre il rischio di risanguinamento nel caso in cui la chiusura dell'aneurisma non venga eseguita precocemente.

Raccomandazione 9.39**Forte a favore**

Nel periodo intercorrente tra l'esordio dell'ESA e la chiusura dell'aneurisma, è raccomandato il controllo dell'ipertensione arteriosa.

Raccomandazione 9.40**Debole a favore**

È indicato che, quando possibile, i pazienti con aneurismi cerebrali che abbiano sanguinato vengano trattati presso centri ad alto volume, esperti sia nelle tecniche endovascolari che neurochirurgiche.

Raccomandazione 9.41**Forte a favore**

È raccomandato che la scelta tra trattamento endovascolare o clipping sia discussa e concordata tra neurochirurgo e neuroradiologo interventista.

Raccomandazione 9.42**Forte a favore**

È raccomandato che l'intervento endovascolare o neurochirurgico venga effettuato quanto prima possibile, e comunque entro 72 ore dall'esordio dell'ESA.

Raccomandazione 9.43**Forte a favore**

La completa chiusura dell'aneurisma rotto è raccomandata, quando tecnicamente possibile.

Raccomandazione 9.44**Forte a favore**

In caso di aneurisma rotto, qualora questo sia giudicato trattabile sia per via endovascolare che neurochirurgica, il trattamento endovascolare è raccomandato come scelta primaria.

Raccomandazione 9.45**Forte a favore**

È raccomandato somministrare nimodipina (per via orale o endovenosa) a tutti i pazienti con ESA per prevenire l'insorgenza di ischemia cerebrale secondaria.

Raccomandazione 9.46**Debole a favore**

Per la prevenzione dell'ischemia cerebrale secondaria nei pazienti con vasospasmo è indicato mantenere una condizione di euvolemia.

Sintesi 9.44

L'ipertensione arteriosa terapeutica è utile nei pazienti con vasospasmo e ischemia cerebrale secondaria, salvo i casi in cui esistano controindicazioni di tipo cardiovascolare o neurologico.

Raccomandazione 9.47**Debole a favore**

Il trattamento endovascolare con farmaci vasodilatatori e/o con angioplastica cerebrale è indicato nei pazienti con vasospasmo sintomatico resistenti alla terapia medica o nei pazienti sedati con vasospasmo documentato dagli esami strumentali e resistente alla terapia medica.

ICTUS ACUTO: MONITORAGGIO E COMPLICANZE NELLA FASE DI STATO

Nota: tutte le raccomandazioni e sintesi valgono sia per gli ictus ischemici che per quelli emorragici, ove non sia ulteriormente specificato

Raccomandazione 10.1	Debole a favore	Grado C
-----------------------------	------------------------	----------------

Nelle prime 48 ore dall'esordio di un ictus è indicato il monitoraggio delle funzioni vitali e dello stato neurologico. Questo va proseguito in caso di instabilità clinica.

Raccomandazione 10.2	Debole a favore	Grado D
-----------------------------	------------------------	----------------

Laddove sia disponibile, il monitoraggio ECG continuo è indicato nelle prime 48 ore dall'esordio di un ictus, in particolare nei pazienti con una delle seguenti condizioni: cardiopatie preesistenti, storia di aritmie, pressione arteriosa instabile, elementi clinici suggestivi di insufficienza cardiaca, alterazioni dell'ECG di base e nei casi in cui siano coinvolti i territori profondi dell'arteria cerebrale media e in particolare la corteccia insulare. In caso di instabilità clinica il monitoraggio va proseguito oltre le 48 ore.

Raccomandazione 10.3	Debole a favore	Grado D
-----------------------------	------------------------	----------------

Qualora non sia disponibile la strumentazione per il monitoraggio continuo, sono indicati controlli ECG ripetuti almeno nelle prime 24 ore. In caso di insufficienza cardiaca clinicamente conclamata è indicata l'esecuzione precoce dell'ecocardiogramma transtoracico.

Raccomandazione 10.4.c	Debole a favore	Grado D
-------------------------------	------------------------	----------------

Il monitoraggio, continuo o discontinuo, dello stato di ossigenazione ematica è indicato almeno nelle prime 24 ore dall'esordio di un ictus medio-grave. In caso di anomalie va proseguito fino alla stabilizzazione del quadro respiratorio.

Raccomandazione 10.5.a	Debole contro	Grado D
-------------------------------	----------------------	----------------

Nella fase di stato la somministrazione routinaria di ossigeno non è indicata nei pazienti con ictus acuto.

Raccomandazione 10.5.b	Debole a favore	Grado D
-------------------------------	------------------------	----------------

Nella fase di stato la somministrazione di ossigeno è indicata nei pazienti con SaO₂ <94%.

Raccomandazione 10.5c**Debole a favore****Grado D**

La effettuazione di un esame emogasanalitico è indicata sulla base delle condizioni cliniche del paziente.

Raccomandazione 10.6**Debole a favore****Grado D**

Per il trattamento di emergenza dell'ipertensione nei pazienti con ictus ischemico acuto è indicato il seguente algoritmo (da Stroke Coding Guide of the American Academy of Neurology, Table 1. Algorithm for emergency treatment of blood pressure in patients with ischemic stroke, marzo 2015, modificata):

1. Lo sfigmomanometro automatico dovrebbe essere verificato contro uno di tipo manuale.
2. Se i valori di pressione diastolica, in due misurazioni successive a distanza di 5 minuti, superano i 140 mm Hg, iniziare l'infusione continua e.v. di un agente antipertensivo come la nitroglicerina o il nitroprussiato di sodio (0,5-1,0 mg/kg/min), di cui però va attentamente monitorizzato il rischio di edema cerebrale, particolarmente nei grandi infarti, data la loro capacità di aumentare la pressione intracranica. Pazienti con tali rilievi non sono candidati al trattamento trombolitico con t-PA.
3. Se i valori di pressione sistolica sono >220 mm Hg, o la pressione diastolica è tra 121-140 mm Hg, o la pressione arteriosa media è >130 mm Hg in due misurazioni successive a distanza di 20 minuti, somministrare un farmaco antipertensivo facilmente dosabile come il labetalolo, 10 mg e.v. in 1-2 minuti. Tale dose può essere ripetuta o raddoppiata ogni 10-20 minuti fino ad un dosaggio cumulativo di 300 mg. Successivamente a tale approccio iniziale, il labetalolo può essere somministrato ogni 6-8 ore se necessario.

Il labetalolo è sconsigliato nei pazienti con asma, scompenso cardiaco o gravi turbe della conduzione. In questi casi può essere usato l'urapidil (10-50 mg in bolo, ovvero infusione 0,15-0,5 mg/min). I pazienti che richiedono più di due dosi di labetalolo o altri farmaci antipertensivi per ridurre la pressione arteriosa sistolica <185 mm Hg o diastolica <110 mm Hg, non sono generalmente candidati alla terapia trombolitica.

4. Se il valore di pressione sistolica è di 185-220 mm Hg o diastolica di 105-120 mm Hg, la terapia d'emergenza dovrebbe essere rimandata, se non coesiste una insufficienza ventricolare sinistra, una dissecazione aortica o un infarto miocardico acuto. Pazienti candidati alla terapia con t-PA, che presentano persistenti valori pressori elevati, sistolici >185 mm Hg o diastolici >110 mm Hg, possono essere trattati con piccole dosi di antipertensivo e.v. per mantenere i valori di PA giusto al di sotto di tali limiti.

Tuttavia la somministrazione di più di due dosi di antipertensivo per mantenere sotto controllo la PA rappresenta una controindicazione relativa alla terapia trombolitica.

5. Non è indicato l'uso di calcio-antagonisti per via sublinguale per la rischiosa rapidità d'azione di questo tipo di somministrazione.
6. La correzione della pressione arteriosa tramite agenti antipertensivi nella fase acuta dell'ictus dovrebbe essere associata ad un attento monitoraggio dello stato neurologico per rilevare prontamente la comparsa di deterioramento.
7. Nei pazienti con ictus ischemico acuto e pressione sistolica <185 mm Hg o diastolica <105 mm Hg, la terapia antipertensiva non è usualmente indicata.

8. Sebbene non vi siano dati per definire una soglia per il trattamento dell'ipotensione arteriosa nei pazienti con ictus acuto, questo viene raccomandato in caso di segni di disidratazione e/o di valori pressori significativamente inferiori a quelli usuali per il dato paziente. Le opzioni terapeutiche prevedono la somministrazione di fluidi e.v., il trattamento dello scompenso cardiaco congestizio e della bradicardia, ed eventualmente agenti vasopressori quali la dopamina.

Raccomandazione 10.7 **Forte a favore (vedi anche Raccomandazione 9.26)**

Per il trattamento in acuto dell'ipertensione arteriosa nei pazienti con ictus emorragico è raccomandato il trattamento intensivo della pressione arteriosa al fine di raggiungere rapidamente (possibilmente entro un'ora) e di mantenere (per almeno 24 ore e preferibilmente per i primi 7 giorni) valori di pressione sistolica inferiori a 140 mmHg. I farmaci da utilizzare sono gli stessi indicati per il trattamento acuto dell'ipertensione arteriosa nell'ictus ischemico. La scelta e la modalità di somministrazione dipendono dai valori di pressione arteriosa e dalla disponibilità locale dei farmaci anti-ipertensivi.

Raccomandazione 10.8 **Debole a favore** **Grado D**

Nei pazienti con ictus acuto è indicato il mantenimento di una adeguata volemia, calcolando la quantità di fluidi da somministrare sulla base di un accurato bilancio idrico.

Raccomandazione 10.9 **Debole contro** **Grado D**

Nei pazienti con ictus acuto la somministrazione di soluzioni ipotoniche (NaCl 0,45%, glucosio 5%) non è indicata per il rischio di incremento dell'edema cerebrale.

Raccomandazione 10.10 **Debole contro** **Grado D**

Le soluzioni contenenti glucosio non sono indicate dati gli effetti sfavorevoli dell'iperglicemia sull'esito neurologico.

Raccomandazione 10.11 **Debole a favore** **Grado D**

Nei pazienti con ictus acuto la soluzione fisiologica è indicata quale cristalloide di scelta per fluidoterapia.

Sintesi 10.1

Dati sia sperimentali che clinici indicano che l'ipertermia è dannosa a livello della lesione ischemica ed è associata sia ad un peggioramento clinico che ad un peggior esito funzionale. L'ipotermia ha un effetto neuroprotettivo. Circa il 50% dei pazienti con ictus cerebrale presenta ipertermia nell'arco delle 48 ore dall'insorgenza dell'evento.

Raccomandazione 10.12**Debole a favore****Grado D**

Nei pazienti con ictus acuto è indicata la correzione farmacologica dell'ipertermia, preferibilmente con paracetamolo, mantenendo la temperatura al di sotto di 37°C.

Raccomandazione 10.13**Debole a favore****Grado D**

In presenza di febbre in pazienti con ictus acuto è indicata l'immediata ricerca della sede e della natura di una eventuale infezione finalizzata ad un trattamento antibiotico adeguato. In attesa degli esami colturali è indicata una terapia antibiotica empirica basata sul sospetto diagnostico più probabile.

Raccomandazione 10.14**Debole contro****Grado D**

In pazienti immunocompetenti non è indicata l'attuazione di profilassi antibiotica.

Sintesi 10.2

L'infezione delle vie urinarie, il cui rischio dipende sostanzialmente dalla durata della cateterizzazione, è la più comune complicanza infettiva nel paziente con ictus acuto. La terapia iniziale è empirica e basata sulla prescrizione di una penicillina semisintetica protetta o, in pazienti allergici, di un fluorochinolone (tenendo conto del rischio convulsivo associato); nei casi gravi si potrà associare un aminoglicoside. Il trattamento antibiotico potrà essere modificato sulla base dei risultati dell'urinocoltura e relativo antibiogramma. Patogeni multiresistenti potranno essere trattati con carbapenemici (bacilli gram-negativi), glicopeptidi (cocchi gram-positivi), echinocandine (miceti).

Sintesi 10.3

La polmonite, che include la polmonite da aspirazione, è la seconda più frequente complicanza infettiva nel paziente con ictus acuto. La terapia sarà almeno inizialmente empirica e basata, nelle forme precoci, su un'aminopenicillina protetta, una cefalosporina di II o III generazione, un carbapenemico (ertapenem) o, in pazienti allergici alle beta-lattamine, un fluorochinolone (tutte queste molecole in associazione ad un agenteantianaerobio). Nelle polmoniti ad esordio tardivo si dovrà impiegare una monoterapia con meropenem o un'associazione tra il cefepime ed un aminoglicoside. Considerato il possibile ruolo eziologico di *S.aureus* e la sua frequente meticillino-resistenza, può essere opportuno aggiungere alla terapia un glicopeptide o, meglio, il linezolid. Il trattamento antibiotico, da effettuare per 7-14 giorni a seconda dell'agente isolato e da protrarre per 14-21 giorni in caso di coinvolgimento multilobare, cavitazioni o gravi condizioni di fondo, potrà essere modificato sulla base dei risultati di colture e relativi antibiogrammi.

Sintesi 10.4

Poiché il principale fattore di rischio di batteriemia è rappresentato dalla presenza di cateteri vascolari, è indicata un'adeguata gestione di tali presidi medico-chirurgici, compresa la loro rimozione in caso di batteriemia accertata. La terapia iniziale è empirica

e basata sull'associazione di una beta-lattamina anti-*Pseudomonas* e di un amino glucoside (o un carbapenemico in monoterapia), insieme con un glicopeptideo con la daptomicina. Il trattamento antibiotico potrà essere modificato sulla base dei risultati delle emocolture e relativo antibiogramma. Il sempre più frequente isolamento di bacilli gram-negativi multiresistenti (ad esempio, *Klebsiella pneumoniae* "KPC") richiederà l'utilizzo di una molecola potenzialmente nefrotossica quale la colistina associata ad altri antibiotici (gentamicina, tigeciclina) secondo antibiogramma. La terapia di un'eventuale fungemia potrà giustificare l'impiego di un'echinocandina, stante l'aumentata prevalenza di ceppi di *Candida non-albicans*, generalmente resistente ai triazolici.

Sintesi 10.5

Le piaghe da decubito rappresentano una grave complicanza dell'ictus acuto associata ad un'aumentata mortalità e ad un peggior andamento clinico e funzionale. Il rischio di piaghe da decubito è più alto nei pazienti obesi, nei diabetici e nei pazienti iponutriti. La terapia antibiotica è indicata solo in presenza di un'estesa cellulite, di segni e sintomi di sepsi e di positività delle emocolture e dovrà essere ad amplissimo spettro, includendo un antibiotico attivo verso i cocchi gram-positivi "difficili" (linezolid, tigeciclina, daptomicina) se dalle indagini microbiologiche emergessero stafilococchi meticillino-resistenti od enterococchi vancomicino-resistenti.

Raccomandazione 10.15

Debole a favore

Grado D

Nei pazienti con ictus acuto è indicata la prevenzione delle piaghe da decubito basata sul cambiamento di posizione del paziente, con intervallo variabile da 1 a 4 ore a seconda dei fattori di rischio per lesioni da decubito, su una minuziosa igiene e sull'uso di un materasso ad aria o ad acqua.

Raccomandazione 10.16

Forte a favore

Grado A

Nella gestione sia medica che infermieristica dei pazienti con ictus acuto, al fine di limitare la diffusione di infezioni batteriche crociate, in particolare da patogeni resistenti e multiresistenti agli antibiotici, è raccomandata un'accurata igiene delle mani, mediante il lavaggio delle stesse con acqua e sapone o con disinfettanti alcolici e/o mediante l'eventuale impiego di guanti.

Sintesi 10.6

La disfagia è una conseguenza frequente dell'ictus con ricadute negative sull'esito clinico e funzionale, sulla mortalità e sui tempi di degenza. Oltre alla malnutrizione, possibili complicanze determinate dalla disfagia sono: l'aspirazione di materiale estraneo con conseguente broncopneumopatia ab ingestis, la disidratazione e l'emoconcentrazione con effetti secondari negativi sulla perfusione cerebrale e sulla funzione renale.

Raccomandazione 10.17 **Forte a favore (vedi anche raccomandazione 14.23) Grado D**

Un monitoraggio standardizzato della funzione deglutitoria è indicato al fine di prevenire le complicanze secondarie alla disfagia.

Raccomandazione 10.18 **Forte a favore (vedi anche Raccomandazione 14.24) Grado D**

Una valutazione clinica standardizzata del rischio di disfagia (usando il BSA: Bedside Swallowing Assessment) e un test semplice, quale il test della deglutizione di acqua, sono raccomandati in tutti i pazienti con ictus acuto. In centri specializzati possono essere utilizzati approcci più sofisticati, quali un esame condotto dal logopedista o dal foniatra o la video-fluoroscopia.

Sintesi 10.7

L'iperglicemia è associata ad una maggiore gravità della lesione ischemica cerebrale e ad una aumentata morbosità e mortalità sia in condizioni sperimentali che nell'uomo, indipendentemente dalla diagnosi precedente di diabete. Nel paziente diabetico lo scompenso del metabolismo glucidico rappresenta una grave complicanza. L'ipoglicemia può essere un fattore aggravante del danno ischemico cerebrale.

Raccomandazione 10.19 **Debole a favore** **Grado D**

In pazienti con ictus acuto e glicemia >180 mg/dL, è indicata la correzione dell'iperglicemia con terapia insulinica.

Raccomandazione 10.20 **Debole a favore** **Grado D**

In pazienti con ictus acuto e ipoglicemia è indicata la pronta correzione tramite infusione di glucosio in bolo e.v., associando tiamina 100 mg in caso di malnutrizione o di abuso di alcool.

Sintesi 10.8

L'ictus cerebrale si accompagna frequentemente a disfunzioni vescicali, la cui entità e natura sono correlate alla sede ed entità del danno cerebrale. La presenza di un'incontinenza urinaria nella fase acuta dell'ictus è un fattore prognostico indipendente di morte e disabilità residua grave.

La ritenzione e il residuo post-minzionale si associano frequentemente a infezioni del tratto urinario, a loro volta causa di ulteriori complicazioni del quadro clinico.

Raccomandazione 10.21 **Debole a favore** **Grado D**

Il posizionamento a dimora di un catetere vescicale è indicato solo nei pazienti con grave disfunzione vescicale.

Raccomandazione 10.22	Debole a favore	Grado D
------------------------------	------------------------	----------------

Nei pazienti senza apparenti disfunzioni vescicali è indicato controllare periodicamente l'esistenza di residuo post-minzionale e, qualora se ne verifichi la presenza, praticare la cateterizzazione sterile intermittente.

Raccomandazione 10.23	Forte contro	Grado D
------------------------------	---------------------	----------------

È raccomandato evitare il cateterismo vescicale quando non è necessario.

Raccomandazione 10.24	Forte a favore	Grado B
------------------------------	-----------------------	----------------

Per la prevenzione delle trombosi venose profonde in pazienti a rischio elevato (pazienti plegici e con alterazione dello stato di coscienza e/o obesi e/o con pregressa patologia venosa agli arti inferiori) è raccomandato l'uso di eparina a dosi profilattiche (eparina calcica non frazionata 5-000 UIx2 o eparine a basso peso molecolare nel dosaggio suggerito come profilattico per le singole molecole, (dalteparina 5000UI/die, enoxaparina 4000UI /die, nadroparina 3800 UI /die), da iniziare nell'ictus ischemico al momento dell'ospedalizzazione ed in quello emorragico tra il I ed il IV giorno dall'esordio e dopo la cessazione della attività di sanguinamento.

Raccomandazione 10.25	Debole a favore	Grado D
------------------------------	------------------------	----------------

La mobilizzazione precoce ed una adeguata idratazione sono sempre indicate per la prevenzione delle trombosi venose profonde.

Raccomandazione 10.26	Forte contro (vedi anche Raccomandazione 14.3a)	Grado A
------------------------------	--	----------------

L'uso di calze elastiche a compressione graduata non è raccomandato per la profilassi della trombosi venosa profonda (TVP) in pazienti con ictus.

Sintesi 10.9

In pazienti non a rischio elevato di trombosi venose profonde, il ricorso sistematico all'eparina comporta un bilancio inaccettabile fra beneficio e rischio di complicanze emorragiche intracerebrali e/o sistemiche.

Raccomandazione 10.27	Forte a favore (vedi anche Raccomandazione 14.3b)	Grado B
------------------------------	--	----------------

I devices a compressione graduale intermittente sono raccomandati in pazienti selezionati, come alternativa al trattamento medico se considerato a rischio, in particolare in quelli emorragici.

Sintesi 10.10

La valutazione della probabilità clinica di trombosi venosa profonda (TVP) secondo criteri standardizzati può essere utile nella valutazione dei pazienti con ictus in cui si sospetti una TVP al fine di programmare il successivo iter diagnostico.

Raccomandazione 10.28	Debole a favore	Grado D
------------------------------	------------------------	----------------

Nel sospetto di TVP agli arti inferiori in un paziente con ictus è indicata l'ecografia venosa.

Raccomandazione 10.29	Debole contro	Grado D
------------------------------	----------------------	----------------

La determinazione del D-dimero non è indicata nella diagnostica della TVP in pazienti con ictus cerebrale ospedalizzati, in quanto poco specifica.

Raccomandazione 10.30	Forte a Favore
------------------------------	-----------------------

In caso di TVP e/o embolia polmonare (EP) è raccomandato il posizionamento di un filtro cavale o, se possibile, l'inizio di una terapia anticoagulante. La scelta tra le due possibilità va considerata caso per caso e in caso di pazienti con emorragia cerebrale si basa su tempo trascorso tra evento emorragico ed esordio della TVP e/o EP, cause dell'emorragia e condizioni cliniche del paziente.

Raccomandazione 10.31.a	Debole a favore	Grado D
--------------------------------	------------------------	----------------

La somministrazione parenterale di furosemide (40 mg e.v.) è indicata in emergenza in caso di rapido deterioramento clinico.

Raccomandazione 10.31.b	Debole contro	Grado D
--------------------------------	----------------------	----------------

La somministrazione parenterale di furosemide (40 mg e.v.) non è indicata nel trattamento a lungo termine.

Raccomandazione 10.31.c	Debole a favore	Grado D
--------------------------------	------------------------	----------------

Nel trattamento farmacologico prolungato dell'edema cerebrale sono indicati i diuretici osmotici quale il glicerolo*.

***GPP**

Il Gruppo ISO-SPREAD suggerisce la possibilità di utilizzare anche mannitolo.

Sintesi 10.11

Non esistono evidenze certe su quale sia il miglior trattamento dell'ipertensione endocranica in corso di emorragia cerebrale spontanea. La maggior parte delle indicazioni sono derivate dalle evidenze relative all'emorragia cerebrale post-traumatica. Per il trattamento dell'ipertensione endocranica in corso di emorragia cerebrale spontanea può essere ragionevole mantenere la testa del paziente sollevata di 30°, l'uso di agenti osmotici quali mannitolo e glicerolo, l'infusione di soluzione salina ipertonica, l'iperventilazione, la sedazione fino al coma barbiturico.

Raccomandazione 10.32	Debole contro	Grado D
------------------------------	----------------------	----------------

L'uso continuativo dei barbiturici a breve durata d'azione non è indicato per la mancanza di efficacia a fronte di effetti negativi a lungo termine.

Sintesi 10.12

Non sono disponibili prove da RCT o da grandi studi osservazionali sull'efficacia della terapia osmotica, dell'iperventilazione o dell'ipotermia in pazienti con infarto cerebrale o cerebellare occupanti spazio.

Raccomandazione 10.33	Forte contro	Grado A
------------------------------	---------------------	----------------

Non è raccomandato l'uso di corticosteroidi in pazienti con infarti occupanti spazio emisferico.

Raccomandazione 10.34	Debole contro
------------------------------	----------------------

Non è indicato l'uso di corticosteroidi nel trattamento dell'ipertensione endocranica secondaria a emorragia cerebrale spontanea.

Raccomandazione 10.35	Forte a favore	Grado A
------------------------------	-----------------------	----------------

L'intervento di emicraniectomia decompressiva in pazienti adulti precedentemente autosufficienti, di età inferiore a 60 anni con una diagnosi clinica e radiologica di infarto cerebrale maligno sovratentoriale, è raccomandato entro 48 ore dall'esordio dell'ictus, a prescindere dalla presenza di afasia.

Sintesi 10.13

Dopo 48 ore dall'esordio dell'ictus, in pazienti adulti di età inferiore a 60 anni con una diagnosi clinica e radiologica di infarto cerebrale maligno sovratentoriale, la decompressione chirurgica diminuisce di efficacia ma può ancora essere effettuata.

Sintesi 10.14

Nei pazienti precedentemente autosufficienti di età superiore a 60 anni con una diagnosi clinica e radiologica di infarto maligno trattati entro 48 ore dall'esordio dell'ictus, l'intervento di decompressione chirurgica ha consentito un incremento della sopravvivenza con mRS ≤ 4 .

Sintesi 10.15

La decisione di effettuare il trattamento di decompressione chirurgica dovrebbe tener conto dei criteri di inclusione e di esclusione delle prove cliniche rilevanti e in linea di principio essere preceduta da una attenta discussione dei benefici e dei rischi della chirurgia.

Sintesi 10.16

L'esame EEG ha poco valore diagnostico, e per la prognosi gli studi sono insufficienti. È invece utile per la diagnosi differenziale tra eventi focali non vascolari ed eventi critici.

Raccomandazione 10.36**Debole contro****Grado D**

La terapia antiepilettica a scopo profilattico non è indicata nei pazienti con ictus in assenza di crisi epilettiche.

Raccomandazione 10.37.a**Forte contro****Grado D**

La terapia antiepilettica non è raccomandata in caso di crisi epilettiche isolate.

Raccomandazione 10.37.b**Forte a favore****Grado D**

La terapia antiepilettica è raccomandata in caso di crisi ripetute, ricercando eventuali crisi subcliniche mediante esecuzione di EEG, in caso di peggioramento clinico non giustificato da altre cause. La scelta del farmaco antiepilettico deve essere effettuata sulla base delle caratteristiche cliniche e delle comorbidità del paziente.

Raccomandazione 10.38**Debole a favore****Grado D**

Nello stato di male epilettico associato ad ictus cerebrale acuto non vi sono evidenze a favore di un trattamento specifico per cui è indicato il trattamento standard, monitorandone attentamente gli effetti collaterali più probabili nello specifico contesto clinico.

Raccomandazione 10.39**Forte a favore****Grado A**

Nei pazienti con ictus è raccomandato integrare fin dalla fase acuta l'attività di prevenzione della disabilità (mobilizzazione ed interventi riabilitativi precoci) con il programma diagnostico ed il trattamento di emergenza.

Sintesi 10.17 (vedi anche Sintesi 14.1)

Lo studio AVERT (randomizzato, in singolo cieco) ha confrontato un trattamento riabilitativo definito "ad alta intensità" con un trattamento di controllo definito "usuale". Lo studio ha concluso per una minor probabilità di prognosi favorevole nei pazienti del gruppo "ad alta intensità". Occorre peraltro sottolineare che il tempo mediano alla prima mobilizzazione nel gruppo di controllo dell'AVERT è stato entro le 24 ore (differenza con il gruppo "intensivo" di 5 ore), ed il 93% dei pazienti del gruppo di controllo era stato mobilizzato entro 48 ore; il tempo mediano alla mobilizzazione nel gruppo di controllo si è ridotto di 28 minuti per anno dello studio (dato statisticamente significativo). La prognosi complessiva nello studio AVERT è stata favorevole per oltre il 50% dei pazienti, nonostante l'età media elevata ed il tasso di ictus gravi; è possibile che la mancata dimostrazione di una riduzione delle complicazioni legate all'immobilità nel gruppo trattato (come suggerito dagli Autori) sia dovuta al progressivo incremento dell'intervento precoce nel gruppo di

controllo. Infatti, solo il 7% dei pazienti nel gruppo di controllo è restato a letto per più di 48 ore dopo l'ictus.

Raccomandazione 10.40	Forte a favore	Grado A
------------------------------	-----------------------	----------------

In pazienti con ictus è raccomandato, già dalle prime 24 ore, attuare interventi di mobilizzazione e attività riabilitative (non ad elevata intensità), se non sussistono controindicazioni al programma.

Raccomandazione 10.41	Debole a favore	Grado D
------------------------------	------------------------	----------------

È indicata la mobilizzazione degli arti del paziente con ictus per almeno 3-4 volte al giorno.

Raccomandazione 10.42	Debole a favore	Grado D
------------------------------	------------------------	----------------

È indicato stimolare ed incoraggiare i pazienti con ictus alla partecipazione alle attività quotidiane.

Raccomandazione 10.43	Debole a favore	Grado D
------------------------------	------------------------	----------------

Nei pazienti con ictus è indicato selezionare i farmaci utilizzati per evitare interferenze negative con il recupero.

Raccomandazione 10.44	Debole a favore	Grado D
------------------------------	------------------------	----------------

Nei pazienti con ictus è indicato favorire la comunicazione con il paziente ed i familiari anche al fine di indicare e far apprendere le modalità di partecipazione al processo assistenziale.

PREVENZIONE SECONDARIA

Raccomandazione 11.1.a	Debole a favore	Grado D
-------------------------------	------------------------	----------------

In pazienti con ictus conseguente a patologia aterotrombotica che già assumevano ASA prima dell'evento, qualora l'opzione scelta sia di sostituire l'ASA con un altro antiaggregante piastrinico è indicato somministrare clopidogrel 75 mg/die o dipiridamolo a lento rilascio 400 mg/die e ASA \geq 50 mg/die.

Sintesi 11.1.a

La molecola cilostazolo, con attività antiaggregante piastrinica e vasodilatatrice, è stata usata nella prevenzione secondaria dell'ictus solo in cittadini giapponesi, coreani e cinesi. Nella revisione Cochrane del 2011, relativa a due studi su 3477 casi, i pazienti trattati con cilostazolo in confronto ad ASA hanno mostrato un minor rischio di eventi vascolari globali (NNT 38) e di ictus emorragico (NNT 66) a dispetto di un numero maggiore di eventi avversi minori (NNH 31), includenti cefalea, intolleranza gastrointestinale, palpitazioni, vertigini, tachicardia.

In data 22 Marzo 2013 l'agenzia EMA (98571/2013) ha invitato a non somministrare il cilostazolo ai pazienti che hanno sofferto di gravi tachiaritmie, di recente angina instabile, di attacchi cardiaci e ricevuto bypass coronarici.

Raccomandazione 11.1.b	Forte a favore	Grado A
-------------------------------	-----------------------	----------------

Nei pazienti con TIA e ictus ischemico non cardioembolico è raccomandato il trattamento antiaggregante con ASA 100-325 mg/die rispetto a nessuna terapia*.

*GPP

Per il trattamento prolungato, il gruppo ISO-SPREAD suggerisce 100 mg/die.

Raccomandazione 11.1.c	Forte a favore	Grado A
-------------------------------	-----------------------	----------------

Nei pazienti con TIA e ictus ischemico non cardioembolico è raccomandato il trattamento con l'associazione ASA 50 mg/die e dipiridamolo a lento rilascio 400 mg/die (NNT 100 rispetto ad ASA a dosaggio mediamente inferiore a quello raccomandato da queste linee guida).

Sintesi 11.1.b

Nella metanalisi ATC (Antithrombotic Trialist Collaboration) dosaggi di ASA inferiori a 75 mg non raggiungono la significatività statistica per l'end point di riduzione degli eventi cardiovascolari. Ciò ha portato ad ipotizzare che il vantaggio dell'associazione ASA+dipiridamolo rispetto ad ASA da sola fosse almeno in parte dovuto al fatto che i pazienti trattati con ASA avevano assunto dosi inferiori a 75 mg (tipicamente 50mg); è stato perciò suggerito di utilizzare comunque (anche in associazione a dipiridamolo) almeno 100 mg di ASA.

Raccomandazione 11.1.d**Forte a favore****Grado A**

Nei pazienti con TIA e ictus ischemico non cardioembolico è raccomandato il trattamento antiaggregante con clopidogrel 75 mg/die* (NNT 200 rispetto ad ASA).

***GPP**

Il gruppo ISO-SPREAD suggerisce clopidogrel rispetto a ticlopidina in considerazione del profilo di sicurezza meno favorevole di quest'ultima.

Sintesi 11.1.c

Lo studio MATCH, su 7600 pazienti con recente TIA o ictus ischemico e precedenti eventi ischemici miocardici, cerebrali, periferici o diabete, ha dimostrato che l'associazione di ASA 75 mg e clopidogrel 75 mg vs clopidogrel 75 mg da solo, riduce in misura non significativa gli eventi ischemici e determina dopo tre mesi di terapia un aumento delle complicanze emorragiche maggiori e a rischio per la vita.

Analogamente, lo studio SPS3, condotto su pazienti con ictus lacunare recente, non ha mostrato un vantaggio derivante dalla terapia protratta di combinazione clopidogrel 75 mg + ASA 325 mg rispetto a solo ASA 325 mg e le complicanze emorragiche maggiori sono risultate significativamente aumentate con la doppia terapia.

Lo studio CHARISMA ha concluso che non si ha significativo beneficio, ma neppure differenze di rischio, con la terapia di associazione di clopidogrel e ASA nella prevenzione degli eventi aterotrombotici in un'ampia casistica includente casi di prevenzione sia primaria che secondaria.

Lo studio controllato e randomizzato CHANCE, pubblicato nel 2013, ha confrontato in 5.170 pazienti con ictus minore o TIA il trattamento con clopidogrel -300 mg in prima giornata e 75 mg nei giorni successivi- associato a 75 mg di aspirina con aspirina 75 mg associata a placebo per i primi ventuno giorni dopo l'evento. A novanta giorni di distanza l'ictus ischemico o emorragico si è verificato nell'8,2% dei pazienti in terapia duale in confronto all'11,7% dei pazienti in terapia con la sola aspirina per un HR di 0,68 (95% CI 0,57-0,81; p<0,001). I sanguinamenti maggiori, compresi quelli intracranici, sono risultati 0,3% in entrambi i gruppi. In un editoriale di accompagnamento allo studio, Graeme Hankey del Royal Perth Hospital (Australia) ha avvertito che i risultati dello studio non sono generalizzabili a tutti i pazienti, dal momento che più di 41.561 persone sono state sottoposte a screening per ottenere una coorte di 5.170 individui. Lo studio ha escluso i pazienti con grave ictus ischemico, che sono a più alto rischio di trasformazione

emorragica, ed i pazienti con attacchi ischemici transitori manifestatisi con sindromi sensoriali, visive, o vertiginose isolate, che sono a basso rischio di recidiva.

Lo studio controllato FASTER, con disegno fattoriale, ha randomizzato entro 24 ore dall'insorgenza dei sintomi, 392 pazienti con TIA o minor stroke ad una terapia con clopidogrel (300 mg in prima giornata seguito da 75 mg; 198 pazienti) o con placebo (194 pazienti); e con simvastatina 40 mg al giorno (199 pazienti) o placebo (193 pazienti). A tutti i pazienti è stata somministrata anche ASA (81 mg al giorno con in più una dose di carico di 162 mg se il paziente non assumeva ASA in precedenza) e sono stati seguiti per 9033 giorni con l'obiettivo di rilevare le recidive di ictus nei singoli gruppi. Lo studio è stato interrotto precocemente per la difficoltà di arruolare pazienti che non fossero in terapia con statine. Le differenze nella recidiva di ictus a 90 giorni nei gruppi in terapia con clopidogrel e simvastatina non sono risultate statisticamente significative rispetto a quelle dei gruppi placebo.

Indipendentemente dalla strategia terapeutica, anche la modalità e la tempistica di trattamento sembrano costituire un fattore prognostico: lo studio prospettico EXPRESS, condotto su 1278 pazienti con TIA o minor stroke ha mostrato una differenza significativa nella recidiva di ictus a 90 giorni nel gruppo sottoposto a ricovero ospedaliero (2,1%) verso il gruppo con percorso di cura extra-ospedaliero (10,3%). (Adjusted hazard ratio 0.20, 95% CI 0.08-0.49; p=0.0001).

Sintesi 11.1.d

Lo studio PRoFESS, che ha incluso 20.332 pazienti con pregresso TIA o ictus cerebrale ischemico, non ha evidenziato sostanziali differenze nella prevenzione delle recidive ictali nei pazienti trattati con l'associazione di aspirina e dipiridamolo a lento rilascio rispetto a clopidogrel, pur in presenza di un lieve aumento delle emorragie intracraniche nel gruppo trattato con l'associazione.

Raccomandazione 11.1.e **Debole a favore**

In pazienti con TIA o ictus minore di origine aterotrombotica, giudicati ad alto rischio di recidive (ad esempio per la presenza di microemboli derivanti da placca carotidea alla monitoraggio con doppler transcranico, o per la presenza di documentata stenosi intracranica), è indicato il trattamento per 1-3 mesi con la doppia antiaggregazione ASA 100 mg + clopidogrel 75 mg.

Raccomandazione 11.1.f **Forte contro** **Grado A**

Il trattamento prolungato - oltre i 90 giorni dall'esordio clinico - con l'associazione di ASA e clopidogrel non è raccomandato per la prevenzione delle recidive di ictus ischemico, perchè comporta un aumento dei rischi emorragici.

Raccomandazione 11.1.g **Forte contro** **Grado A**

Nell'ictus ischemico e TIA di origine arteriosa non è raccomandato l'uso di anticoagulanti orali, in quanto equivalenti agli antiaggreganti nel beneficio per INR tra 2-3, ma con rischio di complicanze emorragiche che aumenta progressivamente con valori di INR da 2 a 4.5.

Sintesi 11.1.e

Le placche presenti a livello dell'arco aortico sono un predittore importante dell'insorgenza di ictus. La presenza di ateroma \geq a 4 mm nell'arco aortico, la mobilità di placca e l'estensione ateromatosa al tronco brachiocefalico destro e alla carotide comune di sinistra (valutati con metodica ecocardiografica transesofagea) sono elementi che incrementano progressivamente il rischio di ictus.

Sintesi 11.1.f

Non ci sono al momento attuale dati sufficienti per raccomandare terapia antiaggregante ovvero anticoagulante ovvero con statine in pazienti con placche dell'arco aortico. A tali pazienti peraltro vanno applicate le raccomandazioni di prevenzione secondaria di eventi cerebrovascolari riguardo all'impiego delle stesse terapie.

Sintesi 11.1.g

Un RCT con disegno PROBE di confronto tra ASA (75-150 mg) + clopidogrel 75 mg vs warfarin (INR 2-3) in pazienti con ictus, TIA o embolia periferica e placca aortica \geq 4 mm (senza altra fonte embolica identificata) è stato interrotto a 349 casi per il lento arruolamento nel periodo di otto anni e tre mesi, senza dimostrare la superiorità di uno dei due trattamenti. Lo studio è ritenuto inconclusivo poiché sottodimensionato.

Sintesi 11.1.h

Un lavoro del 2001 su 162 casi di stenosi della carotide (sintomatica nel 59% del totale) sottoposti a stenting ha dimostrato che nei trenta giorni successivi l'uso di ASA 325 mg + tienopiridina era superiore all'ASA 325 mg da sola nel controllo della trombosi dello stent e nella comparsa di complicanze emorragiche.

I segnali microembolici rilevati con TCD sono considerati un marker surrogato di rischio di ictus. 100 pazienti con stenosi di carotide e cerebrale media sintomatiche e segni microembolici sono stati trattati con ASA 75-160 mg + clopidogrel 75 mg oppure ASA 75-160 mg da sola entro sette giorni dall'inizio dell'ischemia cerebrale. Controllando dopo 2 giorni la terapia duale riduceva del 42,4% la presenza di microemboli in confronto all'ASA da sola.

Nell'intento di posticipare, senza rischi, l'intervento chirurgico su stenosi sintomatiche della carotide è stato fatto un confronto prospettico su popolazione con la terapia medica migliore (aspirina/clopidogrel/statina) per la comparsa entro 90 giorni di recidive neurologiche. Nei pazienti che arrivavano all'intervento chirurgico, la terapia associata ha dato un calo evidente delle recidive pari a 2,5% vs 29% ($p < 0,00001$) senza differenze per la distanza in giorni tra l'esordio dei sintomi e l'esecuzione della endoarteriectomia carotidea.

Sintesi 11.1.i

Lo studio SAMMPRIS di confronto tra terapia medica e angioplastica con stenting in casi di stenosi sintomatica di grado elevato (70-90%) di una arteria intracranica è stato interrotto dopo 451 casi (59% dei previsti) per la netta prevalenza (14% vs 5,8%) di ictus cerebrale o decesso nei 30 giorni dall'arruolamento nei casi trattati con stenting.

Sintesi 11.1.j

Per ridurre il rischio precoce di ictus, di TIA o di morte in pazienti con dissezione delle arterie carotidi o vertebrali l'efficacia e la tollerabilità del trattamento antiplastrinico non è diversa da quello del trattamento anticoagulante orale con AVK nel tempo di osservazione di tre mesi.

Sintesi 11.1.k

La complessità delle numerose analisi statistiche derivate dagli studi pubblicati sui farmaci antiaggreganti piastrinici, impiegati sia da soli sia in associazione, fa rilevare come, a fronte delle diverse situazioni cliniche presentate dal paziente, sempre più il medico debba individualizzare le scelte. Sebbene l'ASA rimanga il farmaco più usato nella prevenzione secondaria degli eventi cerebrovascolari, è doveroso prendere in considerazione la terapia con clopidogrel in pazienti con intolleranza o documentata resistenza all'ASA, e che abbiano comunque presentato un nuovo evento in corso di trattamento con ASA o con l'associazione tra dipiridamolo ed ASA. Una revisione sistemica associata ad una analisi economica, pubblicata nel 2011 suggerisce che anche l'analisi costi/efficacia può aiutare nella scelta della terapia antiaggregante, nelle diverse situazioni cliniche. Lo studio afferma che nel TIA/ictus clopidogrel è superiore a dipiridamolo+ASA e ASA da sola. Nell'infarto miocardico ASA è superiore a clopidogrel e nell'arteriopatia periferica clopidogrel è superiore ad ASA.

Raccomandazione 11.2.a

Forte a favore

Grado A

Nei pazienti con ictus ischemico o TIA criptogenetico associati a forame ovale pervio (FOP) che non abbiano altre indicazioni a terapia anticoagulante è raccomandato il trattamento con ASA 100- 325 mg/die.

Raccomandazione 11.2.b

Forte a favore

Grado A

Nei pazienti con ictus ischemico o TIA criptogenetico associati a FOP che abbiano altre indicazioni alla TAO, quali evidenza di TVP o embolia polmonare, è raccomandato il trattamento con terapia anticoagulante.

Raccomandazione 11.2.c

Debole a favore

Grado D

Nei pazienti con recidiva di ictus ischemico o TIA associati a FOP pur in trattamento con antiaggreganti o con TAO, dopo una rivalutazione multidisciplinare del caso ed in accordo con il paziente, è indicata la chiusura del FOP.

Sintesi 11.2.a

Tre RCT hanno confrontato la terapia medica a base di antitrombotici, a scelta libera degli sperimentatori, con gli interventi di chiusura percutanea del FOP usando il device amplatzer (499 casi-RESPECT, 204 casi-PC) o STARFlex (447 casi-CLOSURE) in pazienti con ictus ischemici criptogenetici. I tre studi hanno concluso che non c'è alcun guadagno in termini di mortalità e morbilità nella chiusura del FOP rispetto alla terapia antitrombotica.

Raccomandazione 11.2.d**Forte contro****Grado A**

I risultati dei tre studi CLOSURE, RESPECT e PC di confronto tra terapia medica e chiusura percutanea del FOP in ictus ischemici criptogenetici permettono di concludere che non è raccomandato ricorrere, in prima scelta, alla chiusura percutanea.

Sintesi 11.2.b

La metanalisi degli studi CLOSURE, RESPECT e PC ha confermato che nei casi di ictus criptogenetico associato a FOP la chiusura percutanea del FOP non dà risultati superiori a quelli della terapia medica antitrombotica.

Le argomentazioni a favore della superiorità del device Amplatzer ricavate dallo studio RESPECT rappresentano solo un suggerimento per altri studi, essendo il risultato di analisi diverse da quella basata sulla 'intenzione a trattare'.

Sintesi 11.2.c

Nell'ictus criptogenetico associato a FOP bisogna considerare che l'associazione di altre anomalie del setto (aneurisma, shunt destra-sinistra a riposo, valvola di Eustachio >4 mm, rete di Chiari, lungo tunnel nel contesto del PFO, PFO >4 mm) potrebbero aumentare il ruolo patogenetico (verso ruolo incidentale) della sola comunicazione interatriale nella genesi dell'ictus.

Raccomandazione 11.3**Forte a favore****Grado B**

Nei pazienti con pregresso ictus o TIA è raccomandato il migliore controllo possibile dell'ipertensione arteriosa, usando preferibilmente farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina, calcio antagonisti e diuretici.

Sintesi 11.3.a

Lo studio clinico PROGRESS ha randomizzato 6015 pazienti ipertesi o non ipertesi con pregresso ictus o TIA a trattamento anti ipertensivo (n=3051) con perindopril 4 mg più indapamide (aggiunto a discrezione del curante) o placebo (n=3054). Dopo 4 anni di follow up 307 pazienti assegnati al gruppo di trattamento hanno manifestato un evento cerebrovascolare verso 420 pazienti assegnati al gruppo placebo (RRR 28% [95% CI 17-38] p< 0,0001).

Sintesi 11.3.b

Lo studio PROfESS ha dimostrato che in pazienti con recente ictus ischemico l'aggiunta del sartanico telmisartan ad una terapia antipertensiva efficace con altre molecole, non comporta una riduzione di nuovi ictus, di ischemie maggiori e di comparsa di diabete.

Sintesi 11.3.c

Lo studio SPS3, effettuato su circa 3000 pazienti con ictus ischemico lacunare, ha documentato una riduzione non significativa di recidive quando veniva raggiunta una pressione sistolica < 130 mmHg, rispetto a quando i valori erano < 140 mmHg. Non vi sono allo stato attuale sufficienti evidenze per stabilire quale sia l'ideale obiettivo di valori di pressione arteriosa da raggiungere in pazienti con ictus cerebrale.

Sintesi 11.4.a

In pazienti ad elevato rischio cardiovascolare lo studio HPS ha mostrato un effetto benefico addizionale nella riduzione della mortalità cardiovascolare con simvastatina 40 mg/die indipendentemente dal valore iniziale di colesterolemia.

Sintesi 11.4.b

Lo studio SPARCL ha incluso 4.731 pazienti con TIA o ictus non cardioembolici, colesterolo LDL tra 100 e 190 mg/dL ed esenti da malattia coronarica. Dopo 4,9 anni di trattamento con atorvastatina 80 mg vs placebo, la riduzione del rischio assoluto di ictus e TIA è stata del 2,2% e quella di eventi cardiovascolari del 3,5% a favore dei trattati.

Sintesi 11.4.c

Numerose sub-analisi dello studio SPARCL hanno confermato la sicurezza ed efficacia di atorvastatina 80 mg/die per ridurre le recidive di ictus e TIA non cardioembolici ed eventi vascolari cardiaci, anche al di sopra dei 65 anni, indipendentemente dal sottotipo di ictus. Più bassi sono i livelli di LDL-C maggiore è la riduzione del rischio di ictus ischemico.

Sintesi 11.4.d

Nonostante i due studi che hanno arruolato più pazienti, SPARCL e HPS, abbiano mostrato un piccolo aumento assoluto delle emorragie cerebrali nel gruppo trattato con statine, una meta-analisi di 31 studi randomizzati controllati non ha dimostrato differenze nell'incidenza di emorragia cerebrale in 91.588 pazienti in trattamento con statine rispetto a 91.215 controlli (OR 1,08, 95% CI 0,88-1,31). La stessa meta-analisi non ha dimostrato relazione tra il rischio emorragico e la concentrazione, o la riduzione di colesterolo LDL.

Raccomandazione 11.4**Forte a favore****Grado A**

Nei casi di ictus e TIA di natura non cardioembolica, non necessariamente con colesterolo elevato ma con livello di LDL superiore a 100 mg/dL, è raccomandato l'utilizzo di statine perché determinano una riduzione degli eventi ischemici maggiori.

Sintesi 11.4.e

Le statine riducono il colesterolo LDL, le placche coronariche, carotidee e quelle dell'aorta toracica. Lo studio EPISTEME, condotto su pazienti giapponesi con ictus ischemico e placca dell'arco aortico ≥ 4 mm valutata mediante ecodoppler cardiaco transesofageo, ha mostrato una riduzione nel volume e composizione lipidica della placca, valutata mediante RMN, nei pazienti trattati per 6 mesi con rosuvastatina 5 mg al giorno rispetto ai controlli. Tale studio ha mostrato anche una correlazione lineare tra riduzione di LDL e riduzione della placca.

Raccomandazione 11.5.a**Debole a favore****Grado B**

In caso di ictus cardioembolico o TIA attribuibile a cardiomiopatia dilatativa, associata o no a FA o trombo ventricolare, è indicata l'anticoagulazione con farmaci AVK, mantenendo INR tra 2 e 3.

Sintesi 11.5.a

I pazienti arruolati nello studio ROCKET-AF erano per il 63% affetti da scompenso cardiaco. Pertanto, in caso di ictus cardioembolico o TIA in pazienti con FANV e scompenso cardiaco, il rivaroxaban è risultato non inferiore al warfarin nella prevenzione degli eventi cardioembolici con un profilo di sicurezza superiore.

Raccomandazione 11.5.b**Forte a favore****Grado C**

In caso di ictus ischemico o TIA attribuibile a FA associata a stenosi mitralica medio-grave o a protesi valvolare meccanica è raccomandato il trattamento anticoagulante con AVK mantenendo INR tra 2,5-3,5.

Raccomandazione 11.5.c**Debole a favore****Grado D**

In caso di ictus ischemico o TIA in pazienti con protesi valvolare meccanica, con o senza FA, e in terapia anticoagulante con AVK ben condotta, è indicata l'associazione di ASA (≤ 100 mg/die) tenendo conto dell'aumento del rischio emorragico.

Raccomandazione 11.5.d**Forte a favore****Grado A**

In caso di ictus ischemico o TIA attribuibile a FANV in pazienti che non assumevano terapia antitrombotica è raccomandato l'impiego di anticoagulanti orali (NAO o AVK)*.

***GPP**

Soprattutto nei pazienti con un maggior rischio di sanguinamento intracranico, il gruppo ISO-SPREAD suggerisce la terapia con NAO per il miglior profilo di sicurezza.

Raccomandazione 11.5.e	Forte contro	Grado A
-------------------------------	---------------------	----------------

In caso di ictus ischemico o TIA attribuibile a FANV, non è raccomandato, come prima scelta, il ricorso ad antiaggreganti piastrinici, associati o in monoterapia.

Raccomandazione 11.5.f	Forte a favore	Grado A
-------------------------------	-----------------------	----------------

In caso di ictus ischemico o TIA attribuibile a FANV è raccomandato l'utilizzo dei NAO per la loro almeno uguale efficacia e per la loro maggiore sicurezza in confronto alla terapia con anticoagulanti AVK*.

***GPP**

La decisione è indipendente dal risultato di CHA₂DS₂-VASc e di HAS-BLED e interessa tutti i pazienti compresi quelli già in trattamento con antiaggreganti piastrinici e AVK.

Raccomandazione 11.5.g	Forte contro	Grado A
-------------------------------	---------------------	----------------

In caso di ictus ischemico o TIA attribuibile a FANV non è indicata la terapia con dabigatran o rivaroxaban se la clearance della creatinina è al di sotto di 30 mL/min e non è indicata la terapia con apixaban se la clearance della creatinina è al di sotto di 25 mL/min.

Raccomandazione 11.5.h	Forte a favore	Grado B
-------------------------------	-----------------------	----------------

In caso di ictus ischemico o TIA attribuibile a FANV e insufficienza renale non grave è raccomandato il dosaggio ridotto di NAO come segue:

- rivaroxaban 15 mg una volta al giorno se clearance della creatinina 30-49 mL/min
- apixaban 2,5 mg 2 volte al giorno se creatininemia 1,5-2,5 mg/dL (ma clearance della creatinina > 25 mL/min) e almeno uno tra:
 - età ≥ 80 anni
 - peso < 60 Kg

Debole a favore

- dabigatran 110 mg due volte al giorno se clearance della creatinina 30-49 mL/min e almeno uno tra:
 - elevato rischio emorragico (HASBLED ≥ 3)
 - età > 75 anni.

Sintesi 11.5.b

Gli RCT che hanno valutato l'impiego dei NAO in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare hanno escluso pazienti con clearance della creatinina al di sotto dei 30 mL/min (solo per l'apixaban sotto 25 mL/min). L'impiego dei NAO, ed in particolare di rivaroxaban, in pazienti con clearance della creatinina 15-30 mL/min è stato approvato sulla base di

dati farmacocinetici.

Raccomandazione 11.5.i	Forte a favore	Grado A
-------------------------------	-----------------------	----------------

In caso di ictus ischemico o TIA attribuibile a FANV in pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina < 30 mL/min), è raccomandata la terapia anticoagulante orale con AVK mantenendo l'INR tra 2 e 3.

Raccomandazione 11.5.j	Debole contro	Grado C
-------------------------------	----------------------	----------------

In caso di ictus ischemico in pazienti in trattamento dialitico non è indicato l'utilizzo di warfarin per la prevenzione secondaria perché aumenta notevolmente il rischio emorragico senza ridurre quello ischemico in confronto al placebo.

Sintesi 11.5.c

Dato che nei pazienti con insufficienza renale grave (clearance creatinina < 30 mL/min) e FANV non esistono dati sull'efficiacia e sicurezza dei NAO, il warfarin resta al momento la terapia di prima scelta in questo sottogruppo.

Raccomandazione 11.5.k	Debole a favore	Grado C
-------------------------------	------------------------	----------------

In caso di ictus ischemico o TIA attribuibile a FANV in pazienti con coronaropatia acuta o con recente intervento percutaneo coronarico o carotideo è indicato associare ai NAO la terapia antiaggregante del caso, valutando il rischio emorragico, e per il minor tempo possibile.

Raccomandazione 11.5.l	Forte a favore	Grado A
-------------------------------	-----------------------	----------------

In caso di ictus emorragico in pazienti trattati con AVK o antiaggreganti per FANV, dopo aver valutato con attenzione la necessità della ripresa del trattamento anticoagulante mediante CHA₂DS₂-VASc, è raccomandato scegliere un NAO per il netto guadagno, in complicità emorragiche intracraniche, rispetto alla terapia con AVK*.

***GPP**

Nei casi con rischio tromboembolico ed emorragico elevati, il gruppo ISO-SPREAD ritiene opportuno considerare la chiusura percutanea dell'auricola sinistra.

Sintesi 11.5.d

In caso di ictus emorragico in pazienti con FANV il trattamento anticoagulante orale, preferibilmente condotto con NAO per il miglior profilo di sicurezza in questa tipologia di pazienti, va iniziato o ripreso non appena possibile.

Per la ripresa del trattamento anticoagulante in pazienti con pregressa emorragia cerebrale va tenuto conto che:

A) il rischio emorragico è del 2,1%- 3,7 % annuo.

B) la ripresa della terapia anticoagulante aumenta il rischio di sanguinamento cerebrale di cinque volte ma riduce il rischio di eventi ischemici del 90%.

- Controindicazioni assolute alla ripresa della TAO: emorragia lobare correlabile ad angiopatia amiloidea
- Ripresa della TAO dopo tre settimane: nel paziente a rischio tromboembolico elevato per: $CHA_2DS_2-VASc \geq 5$ o $CHADS_2 \geq 4$, protesi valvolare meccanica mitralica, trombosi delle camere cardiache, tromboembolismo venoso e arterioso < 30 giorni
- Ripresa della TAO dopo la trentesima settimana: pazienti ad alto rischio emorragico per: microbleeds multiple alla RM-gradient ECHO, leucoaraiosi, emorragie lobari non correlabili ad angiopatia amiloidea
- In tutti gli altri casi ripresa della TAO tra la decima e la trentesima settimana.

Sintesi 11.5.e

In caso di ictus ischemico attribuibile a FANV, il trattamento anticoagulante orale con i NAO va iniziato o ripreso prima possibile. La scelta del timing si basa sulla gravità clinica dell'ictus, sulla estensione e sulle caratteristiche della lesione cerebrale all'imaging, sul calcolo individuale del rischio tromboembolico ed emorragico. Nel caso di TIA il trattamento può essere ripreso subito.

Sintesi 11.5.f

L'introduzione della terapia anticoagulante orale in caso di ictus ischemico o TIA attribuibile a FA non necessita del bridging con ASA o EBPM se si adoperano i NAO e i dati di letteratura tendono a evitare il bridging, per la mancanza di efficacia e di sicurezza, se si usano gli anticoagulanti AVK.

Sintesi 11.5.g

In condizioni di in cui sia necessario contrastare l'azione anticoagulante dei NAO per la presenza di emorragia a rischio di vita, oltre alla sospensione del farmaco e a misure di supporto emodinamico ed emostatico, è possibile ricorrere alla immediata somministrazione di complesso protrombinico concentrato, contenente tre o meglio quattro fattori coagulativi.

Sintesi 11.6

In caso di recidiva di evento ischemico cerebrale in pazienti già in terapia con ASA, è opportuno:

- rivalutare l'eziopatogenesi dell'evento;
- verificare la compliance del paziente ed eventuali interazioni negative (p.es. uso concomitante di FANS);
- proseguire con ASA, intensificando le altre misure di prevenzione secondaria (p.es. introducendo una statina) oppure utilizzare un farmaco diverso o un'associazione di farmaci.

TERAPIA CHIRURGICA

Raccomandazione 12.1

GPP

Per convenzione derivata dagli studi clinici, una stenosi carotidea si definisce sintomatica se l'ultimo episodio ischemico cerebrale o retinico congruo si è verificato nei 6 mesi precedenti. Sulla base di recenti revisioni degli stessi studi il gruppo ISO-SPREAD ritiene opportuno ridurre tale intervallo a non più di 3 mesi.

Raccomandazione 12.2

Forte a favore

L'endoarteriectomia carotidea è raccomandata nella stenosi sintomatica uguale o maggiore del 70% (equivalente a metodo NASCET) se il rischio perioperatorio (fino a 1 mese dall'intervento) di morte e ogni tipo di ictus è inferiore a 6%.

Raccomandazione 12.3

Forte contro

L'endoarteriectomia carotidea non è raccomandata nella stenosi sintomatica inferiore al 50% (equivalente a metodo NASCET) oppure in caso di occlusione cronica o di near occlusion della carotide interna.

Raccomandazione 12.4

Forte a favore

L'endoarteriectomia carotidea è raccomandata nella stenosi sintomatica compresa fra il 50% ed il 69% (equivalente a metodo NASCET) nel paziente con almeno una delle seguenti condizioni se il rischio perioperatorio (fino a 1 mese dall'intervento) di morte e ogni tipo di ictus è inferiore a 6%:

- ischemia recente (< 2 mesi dal sintomo)
- sintomo cerebrale e non oculare
- placca ulcerata – vulnerabile
- sesso maschile
- assenza di diabete

Raccomandazione 12.5

Forte a favore

In caso di stenosi carotidea sintomatica con indicazione a endoarteriectomia è raccomandato eseguire la procedura chirurgica entro le prime due settimane dall'evento ischemico indice.

Raccomandazione 12.6**GPP**

In caso di stenosi carotidea sintomatica con indicazione a endoarteriectomia, il gruppo ISO-SPREAD ritiene opportuno eseguire la procedura chirurgica entro la prima settimana dall'evento ischemico indice.

Raccomandazione 12.7**Debole a favore**

In caso di stenosi carotidea sintomatica con indicazione chirurgica è indicato considerare il punteggio di rischio di ictus del paziente se trattato con sola terapia medica (e quindi il potenziale beneficio della terapia chirurgica). Nel paziente con elevato punteggio di rischio, ≥ 4 secondo il modello ricavato dalle revisioni degli studi NASCET ed ECST, il beneficio dell'endoarteriectomia è massimo (NNT 3), mentre nel paziente con basso punteggio di rischio, < 4 secondo il suddetto modello, il beneficio è minimo (NNT 100).

Il punteggio viene così assegnato:

1 punto	per evento cerebrale piuttosto che oculare
1 punto	per irregolarità di superficie della placca ateromastica carotidea
1 punto	per eventi negli ultimi due mesi
1 punto	per ogni decile di stenosi da 70% a 99%
-0,5 punto	per sesso femminile
-0,5 punto	per malattia vascolare periferica
-0,5 punto	per pressione arteriosa sistolica > 180 mmHg

Raccomandazione 12.8**Debole a favore**

Per meglio valutare l'indicazione all'endoarteriectomia in caso di stenosi carotidea sintomatica è indicato tener conto dei seguenti fattori predittivi di più alto rischio periprocedurale: evento ischemico cerebrale e non oculare, lesione ischemica ipsilaterale alla TC o RM, occlusione della carotide controlaterale, placca carotidea irregolare o ulcerata.

Raccomandazione 12.9**Debole a favore**

L'intervento di endoarteriectomia, in caso di stenosi carotidea asintomatica uguale o maggiore al 70% (equivalente a metodo NASCET), è indicato solo se l'aspettativa di vita del paziente è di almeno 3 anni e se il rischio perioperatorio (fino a 1 mese dall'intervento) di complicanze (morte e ogni tipo di ictus) è inferiore a 3%, con vantaggio dell'intervento tanto maggiore quanto minore è tale rischio.

Sintesi 12.1

Le attuali evidenze sul beneficio dell'endoarteriectomia nella stenosi carotidea asintomatica sottolineano l'importanza di valutare il vantaggio della terapia chirurgica nei confronti della miglior terapia medica. Il rischio di ictus nei pazienti trattati con la miglior terapia medica risulta oggi mediamente inferiore all'1% per anno (cioè inferiore al rischio della procedura chirurgica nell'ACAS e nell'ACST), pertanto l'intervento non può essere raccomandato di routine, ma indicato solo in pazienti selezionati, e in centri specialistici con documentato rischio perioperatorio di ictus/morte più basso possibile, inferiore a 2% e ancora meglio se inferiore a 1%.

Alcuni studi indicano sottogruppi di pazienti a più netto beneficio dall'intervento in quanto a maggior rischio di ictus se non operati, quali pazienti con pregressi infarti alla TC encefalo, più alto grado di stenosi carotidea o più rapida progressione di stenosi, presenza di occlusione carotidea controlaterale, morfologia di placca ulcerata o irregolare agli ultrasuoni o all'RM e/o presenza di segnali microembolici omolaterali all'ecodoppler transcranico. Altri studi indicano viceversa sottogruppi di pazienti a più scarso o senza beneficio dall'intervento in quanto a maggior rischio di complicanze se operati. Sono auspicabili quindi altre revisioni sistematiche e ulteriori studi che stratifichino i vari fattori di rischio medico e chirurgico, onde specificare meglio le indicazioni o controindicazioni all'intervento.

Raccomandazione 12.10**Debole a favore**

In caso di stenosi carotidea asintomatica l'endoarteriectomia, comportando un beneficio modesto rispetto alla miglior terapia medica, è indicata nel paziente che è considerato "a rischio" se trattato solo con terapia medica e che presenta quindi almeno una di queste condizioni: pregresso infarto anche silente alla TC/RM encefalo, placca vulnerabile o ulcerata o a rapida crescita, stenosi pre-occlusiva, stenosi tra 70-80% (equivalente a metodo NASCET) con occlusione della carotide controlaterale o con presenza all'ecodoppler transcranico di segnali microembolici omolaterali. E' invece indicata la sola miglior terapia medica nel paziente con aspettativa di vita inferiore a quella presunta per ottenere il beneficio dall'endoarteriectomia, quale il paziente ultraottantenne o con diabete insulino-dipendente o cardiopatia grave o broncopatia grave o insufficienza renale cronica in trattamento dialitico.

Raccomandazione 12.11**Debole a favore**

In caso di stenosi carotidea asintomatica, ai fini della valutazione del rischio/beneficio della procedura chirurgica, è indicato considerare il punteggio predittivo di rischio periprocedurale di complicanze maggiori (morte, ictus, infarto miocardico). Secondo modelli più recenti, nel paziente con basso punteggio, <4 (corrispondente a rischio periprocedurale <3%), il beneficio atteso dell'endoarteriectomia risulta essere più netto, nel paziente con punteggio intermedio, 4-7 (corrispondente a rischio periprocedurale 3-6%), il beneficio atteso risulta essere marginale, nel paziente con punteggio alto, >7 (corrispondente a rischio periprocedurale >6%), non vi sarebbe alcun beneficio dalla terapia chirurgica per cui sarebbe indicata la sola miglior terapia medica.

Il punteggio viene così assegnato:

- età < 60 anni: 0 punti
- età 60-69 anni: 1 punto
- età 70-79 anni: -1 punto
- età ≥ 80 anni: 2 punti
- dispnea: 2 punti
- broncopatia cronica ostruttiva: 3 punti
- precedente rivascolarizzazione degli arti inferiori o amputazione d'arto: 3 punti
- angina pectoris nel mese precedente: 4 punti
- stato di totale dipendenza per attività quotidiane: 5 punti.

Raccomandazione 12.12**Debole a favore**

Nel paziente candidato a rivascolarizzazione carotidea per stenosi asintomatica con coesistente coronaropatia sintomatica, confermata ai test strumentali non invasivi, è indicata prima della procedura carotidea l'esecuzione di coronarografia con eventuale PTCA/stent coronarico qualora indicato.

Raccomandazione 12.13**Debole a favore**

Nel paziente candidato a rivascolarizzazione carotidea per stenosi sintomatica con coesistente coronaropatia sintomatica, confermata ai test strumentali non invasivi, è indicata la scelta delle modalità e del timing del trattamento in entrambi i distretti condivisa mediante approccio interdisciplinare tra neurologo, cardiologo, e chirurgo vascolare/endovascolare, dando comunque la precedenza al distretto più compromesso sul piano clinico e prognostico.

Raccomandazione 12.14**Debole a favore**

Nel paziente candidato a rivascolarizzazione carotidea e a by pass aorto-coronarico è indicato scegliere tra chirurgia simultanea combinata o chirurgia sequenziale nei due

distretti seguendo un modello di approccio interdisciplinare tra neurologo, cardiologo, cardiocirurgo, chirurgo vascolare/endovascolare e anestesista.

Raccomandazione 12.15 **Debole a favore**

In caso di stenosi carotidea sintomatica, nelle decisioni sull'indicazione e sul timing della chirurgia è indicato tenere in considerazione sia le caratteristiche dell'evento ischemico che i reperti della TC o RM dell'encefalo.

Raccomandazione 12.16 **Forte contro**

In caso di ictus maggiore disabilitante non è raccomandata la chirurgia carotidea.

Raccomandazione 12.17 **Forte a favore**

Per l'endoarteriectomia carotidea è raccomandato un monitoraggio cerebrale intraoperatorio di affidabilità controllata mediante anestesia loco regionale oppure, in caso di anestesia generale, mediante EEG o potenziali evocati somatosensoriali o monitoraggio clinico a paziente collaborante. Non esistendo differenze significative in termini prognostici tra le suddette metodiche é raccomandato scegliere sulla base della preferenza del paziente e dell'esperienza dell'operatore e del centro.

Raccomandazione 12.18 **Debole a favore**

L'ecodoppler transcranico e/o l'ossimetria cerebrale transcranica sono indicate come metodiche complementari nel monitoraggio cerebrale perioperatorio carotideo.

Raccomandazione 12.19 **Debole a favore**

In corso di endoarteriectomia carotidea è indicato l'uso selettivo dello shunt temporaneo intraluminale ai fini della protezione cerebrale.

Sintesi 12.2

Nonostante la tendenza, in studi randomizzati, a favore del patch in corso di endoarteriectomia carotidea a cielo aperto, per l'associata riduzione di ictus e morte perioperatoria e di trombosi o restenosi, a tutt'oggi non é possibile fornire raccomandazioni conclusive. Sono necessarie maggiori evidenze da studi controllati di confronto tra sutura diretta e uso del patch non solo di routine ma anche selettivo, per il quale uso non è possibile fornire ad oggi precise indicazioni. Pertanto la scelta tra sutura diretta, patch di routine e patch selettivo e le indicazioni in caso di uso selettivo sono a discrezione dell'esperienza del centro e dell'operatore.

Raccomandazione 12.20**Forte a favore**

Le evidenze hanno finora dimostrato una certa equivalenza o non inferiorità dello stenting carotideo rispetto all'endoarteriectomia solo in centri di eccellenza e sono necessarie ulteriori evidenze, per cui ad oggi è raccomandata di scelta l'endoarteriectomia nella correzione chirurgica della stenosi carotidea. Pertanto lo stenting carotideo, come alternativa all'endoarteriectomia, dovrebbe essere eseguito solo all'interno di sperimentazioni cliniche controllate o in centri e con operatori a casistica controllata per quanto riguarda il rischio periprocedurale che deve essere per lo meno non superiore a quello dell'endoarteriectomia.

Raccomandazione 12.21**Forte a favore**

Lo stenting carotideo, con adeguato livello di qualità procedurale e appropriata protezione cerebrale, è raccomandato in caso di significativa comorbidità cardiaca e/o polmonare o in condizioni quali la paralisi del nervo laringeo controlaterale, la stenosi ad estensione craniale o claveare, la restenosi, una precedente tracheotomia/chirurgia/radioterapia al collo.

Per convenzione, per importanti comorbidità cardiache si intendono:

- a) scompenso cardiaco congestizio e/o disfunzione ventricolare sinistra
- b) intervento cardiocirurgico nelle sei settimane precedenti
- c) infarto miocardico nelle quattro settimane precedenti
- d) angina instabile

Raccomandazione 12.22**Debole a favore**

In caso di paziente ultrasessantenne e in assenza di importanti comorbidità è indicato preferire l'endoarteriectomia allo stenting nella correzione chirurgica della stenosi carotidea, in particolare se questa è sintomatica e nel caso di chirurgia precoce.

Raccomandazione 12.23**Debole contro**

Lo stenting carotideo non è indicato in presenza di sospetto materiale trombotico o tromboembolico endoluminale carotideo o in presenza di anatomia particolarmente sfavorevole dei tronchi sovraortici.

Raccomandazione 12.24**GPP**

Quando l'indicazione alla rivascolarizzazione carotidea e la scelta tra endoarteriectomia e stenting non sono nette, il gruppo ISO-SPREAD ritiene opportuno:

- un approccio integrato interdisciplinare tra specialisti con competenze in malattia cerebrovascolare, cardiovascolare, in diagnostica per immagini, in procedure chirurgiche sia tradizionali che endovascolari e anestesilogiche;
- tener conto dell'esperienza del centro e degli operatori coinvolti;
- adottare delle procedure operative standard locali concordate, coordinate e condivise;
- considerare l'opzione della sola miglior terapia medica, specie in caso di paziente con stenosi carotidea asintomatica e/o alto rischio chirurgico;

- considerare l'arruolamento del paziente in uno studio prospettico controllato di confronto.

Raccomandazione 12.25 **Debole a favore**

Per meglio valutare l'indicazione allo stenting carotideo è indicato tener conto dei seguenti fattori predittivi di più alto rischio peri-procedurale di complicanze maggiori (ictus, morte, infarto miocardico): cardiopatia ischemica o dilatativa, diabete mellito, stenosi sintomatica, placca carotidea calcifica e/o ulcerata, lunghezza della stenosi >65% del diametro della carotide comune, arco aortico bovino o di tipo III, calcificazioni dell'arco aortico, stenosi preocclusiva, importanti lesioni della sostanza bianca alla TC o RM encefalica.

Raccomandazione 12.26 **Forte a favore**

Per l'endoarteriectomia carotidea è raccomandata la tecnica a cielo aperto oppure quella per eversione, purchè siano a parità di rischio di complicanze perioperatorie maggiori (morte, ictus) nello specifico ambiente clinico.

Raccomandazione 12.27 **Debole a favore**

È indicato che ogni centro valuti e renda nota la propria incidenza di complicanze maggiori (morte, ictus, infarto miocardico) perioperatorie dopo endoarteriectomia e dopo stenting carotideo, in quanto il rischio di tali complicanze può condizionare l'indicazione all'intervento in particolare nel caso di stenosi carotidea asintomatica.

Raccomandazione 12.28 **Debole a favore**

In caso di endoarteriectomia o stenting carotideo è indicato il controllo di qualità di risultato e l'identificazione e riparazione di eventuali difetti tecnici operatori, che possano essere responsabili di complicanze peri e post operatorie, compresa la restenosi e l'ictus a distanza.

Raccomandazione 12.29 **Forte a favore**

Sia in attesa che dopo endoarteriectomia carotidea è raccomandata, in assenza di controindicazioni, la monoterapia antiaggregante piastrinica.

Raccomandazione 12.30 **Forte a favore**

Dopo stenting carotideo, almeno per i primi tre mesi, è raccomandata, in assenza di controindicazioni, la doppia terapia antiaggregante piastrinica, mentre in seguito è raccomandata la monoterapia.

Raccomandazione 12.31 **Debole a favore**

La terapia con statina e il controllo della pressione arteriosa, con eventuale terapia antiipertensiva, sono indicati prima e dopo la procedura di endoarteriectomia o di stenting carotideo.

Raccomandazione 12.32 **Debole a favore**

La correzione della restenosi o della recidiva di restenosi carotidea è indicata quando questa è di grado elevato o subocclusiva, e comunque in caso di sintomatologia neurologica chiaramente correlata.

Raccomandazione 12.33 **GPP**

Nel paziente con stenosi di grado elevato o trombosi acuta della carotide interna extracranica e pervietà della cerebrale media, con sintomi correlati quali TIA subentranti o recidivanti oppure ictus a coscienza conservata, anche con area ischemica cerebrale purché inferiore a 2.5 cm circa di diametro alla RM o TC perfusionale cerebrale, il gruppo ISO-SPREAD ritiene possa essere opportuna in fase acuta la procedura di tromboendoarteriectomia oppure di stenting carotideo, con o senza trombolisi intraarteriosa, purché la gestione del paziente avvenga nell'ambito o in rete con un'Unità Neurovascolare dedicata e purché il centro chirurgico sia di eccellenza e abbia una documentata esperienza in chirurgia carotidea.

PROGNOSI E ORGANIZZAZIONE DELL'ASSISTENZA POST-ACUZIE

Sintesi 13.1

Il Progetto Riabilitativo Individuale che occorre definire dopo un ictus richiede il contributo di operatori diversi, in base agli obiettivi consentiti dalle condizioni cliniche, ambientali e delle risorse assistenziali disponibili. In fase precoce l'intervento riabilitativo ha contenuti principalmente assistenziali per lasciar poi campo all'esercizio terapeutico.

Sintesi 13.2

La definizione del progetto riabilitativo da parte del team dovrebbe essere guidata dalla valutazione globale del paziente, dalla prognosi funzionale, dalle esigenze del paziente e/o del caregiver e dalle caratteristiche operative della struttura assistenziale.

Sintesi 13.3

L'International Classification of Functioning and Disability (ICF) è stato definito dall'Organizzazione Mondiale della Sanità come lo schema di riferimento per classificare lo stato di salute. La perdita della salute è definibile come disabilità per la quale l'ICF identifica i problemi costituenti per ogni singolo paziente.

Raccomandazione 13.1

Forte a favore

Fin dalla fase acuta dell'ictus è raccomandato che il Progetto Riabilitativo Individuale sia realizzato in strutture specializzate da parte di un team interdisciplinare con esperienza specifica che applichi programmi riabilitativi e assistenziali in accordo con obiettivi definiti.

Raccomandazione 13.2

Debole a favore

Nella elaborazione del progetto riabilitativo, è indicato effettuare un bilancio funzionale, utilizzando scale di valutazione diffuse e validate che considerino elementi specifici (es. Controllo del Tronco), anche come indicatori di prognosi funzionale. Lo schema concettuale di riferimento dovrebbe essere quello dell'International Classification of Functioning and Disability (ICF).

Raccomandazione 13.3a

Forte a favore

Nella pianificazione degli interventi riabilitativi è raccomandato definire obiettivi riabilitativi a lungo, medio, breve termine con un approccio centrato sul paziente che coinvolgano

sia funzioni di tipo motorio che cognitivo-linguistiche, tenendo conto delle esigenze a lungo termine del soggetto colpito dall'evento cerebrovascolare.

Raccomandazione 13.3.b**Forte a favore**

È raccomandato definire obiettivi clinicamente rilevanti, e comunque raggiungibili, misurabili, secondo una definita sequenza temporale.

Sintesi 13.4

In generale gli obiettivi sono rivolti al raggiungimento della massima autonomia possibile nelle attività principali della vita quotidiana e, ove possibile, al recupero di abilità che permettano di contenere e/o superare lo svantaggio sociale. Nei casi più severi, gli obiettivi del trattamento sono rappresentati dal contenimento della richiesta di assistenza per le attività della vita quotidiana.

Raccomandazione 13.4**Debole a favore**

È indicato che il progetto riabilitativo sia il prodotto dell'interazione tra il paziente, il *caregiver* ed il team interdisciplinare coordinato da un esperto della riabilitazione dell'ictus. Il team deve riunirsi periodicamente per definire gli obiettivi riabilitativi, identificare i problemi aperti, valutare i progressi e pianificare le caratteristiche della continuità assistenziale

Raccomandazione 13.5**Debole a favore**

È indicato, un triage del percorso riabilitativo, che permetta l'identificazione precoce dei fattori prognostici funzionali per pianificare adeguatamente il percorso riabilitativo in accordo al progetto riabilitativo per ottimizzare le risorse e garantire l'appropriatezza.

Sintesi 13.5

I due più potenti predittori di recupero funzionale ed eventuale dimissione a domicilio sono la gravità iniziale dell'ictus e l'età del paziente. La gravità iniziale è di gran lunga il più importante. Solo questi due indicatori hanno un ruolo determinante nella determinazione del triage riabilitativo nel paziente con ictus, anche se non si esclude l'utilizzo di altri fattori.

Raccomandazione 13.6**Debole contro**

Non è indicato considerare l'età avanzata come fattore di esclusione dal progetto riabilitativo. Nel paziente anziano occorre considerare per questo la disabilità premorbosa e le eventuali comorbilità interagenti.

Sintesi 13.6

Il sesso femminile rappresenta un blando fattore prognostico sfavorevole sul recupero. È descritto anche un più elevato rischio di istituzionalizzazione in soggetti di sesso

femminile, rispetto ai maschi coniugati, ma l'esistenza di una correlazione causale tra questi due fattori non è supportata da alcuno studio controllato.

Raccomandazione 13.7**Debole a favore**

Nella valutazione dell'approccio riabilitativo è indicato considerare la gravità del quadro clinico dell'ictus (coma all'esordio, alterazione del controllo sfinterico, persistenza di gravi deficit motori) e funzionale (controllo del tronco, disabilità globale misurata con l'Indice di Barthel – BI e con la Functional Independence Measure – FIM) e la presenza di condizioni in grado di influenzare negativamente il recupero dell'autonomia (alterazioni gravi del tono muscolare, disfagia, emi-inattenzione, afasia globale).

Sintesi 13.7

Il coma all'esordio, la perdita di controllo sfinterico, la severità della disfagia e la persistenza della plegia rappresentano indicatori predittivi sfavorevoli nei confronti del recupero dell'autonomia.

Sintesi 13.8

Una persistente flaccidità od una grave spasticità rappresentano condizioni in grado di influenzare negativamente il recupero della motilità.

Sintesi 13.9

I pazienti disfagici presentano un rischio di polmonite oltre 3 volte maggiore rispetto ai non disfagici, mentre tale rischio diventa altissimo nei pazienti con aspirazione.

Sintesi 13.10

Le lesioni totali del circolo anteriore, siano esse destre o sinistre, definite secondo la classificazione di Bamford, correlano con una più elevata probabilità di disabilità residua grave, mentre non vi sono differenze apprezzabili fra gli altri sottotipi, in termini di esito funzionale.

Sintesi 13.11

Le tecniche di Risonanza Magnetica Funzionale consentono di valutare l'attivazione di alcune aree cerebrali nella riorganizzazione funzionale che si realizza dopo l'ictus e di registrare le variazioni indotte dagli approcci riabilitativi.

Sintesi 13.12

Una grave afasia condiziona negativamente il recupero dell'autonomia nelle attività quotidiane.

Sintesi 13.13

L'emi-inattenzione spaziale influenza negativamente il recupero funzionale.

Sintesi 13.14

L'aprassia rappresenta un fattore prognostico negativo sul recupero funzionale.

Sintesi 13.15

Alla luce dei servizi garantiti dal Servizio Sanitario Nazionale, l'estrazione socioeconomica del soggetto colpito da ictus non dovrebbe rivestire un ruolo predittivo ai fini del recupero. La presenza di una rete di rapporti familiari e sociali favorisce il rientro a domicilio e previene il decadimento delle abilità funzionali nel lungo-termine. Il coinvolgimento del *caregiver* nella realizzazione di programmi terapeutici da realizzare dopo la dimissione e la disponibilità di una valida organizzazione sanitaria e sociale territoriale consentono di ridurre i tempi di degenza presso le strutture ospedaliere.

Sintesi 13.16

La gestione assistenziale-riabilitativa c/o le Unità Neurovascolari (Stroke Unit) influenza favorevolmente la prognosi funzionale dopo l'ictus.

Raccomandazione 13.8**Debole a favore**

Nella valutazione del paziente da sottoporre a trattamento riabilitativo è indicato verificare precocemente l'eventuale presenza di depressione del tono dell'umore, utilizzando sia la valutazione clinica multidimensionale che scale semi-quantitative per la valutazione e il monitoraggio dei sintomi, anche per limitare le possibili interferenze sfavorevoli sulla potenzialità del recupero.

Raccomandazione 13.9**Forte a favore**

È raccomandato programmare, in tutte le fasi dell'ictus, azioni dirette a favorire l'informazione, l'educazione e la partecipazione del paziente e del *caregiver* alle attività di cura e di riabilitazione.

L'informazione e l'educazione sulla malattia e sulle modalità operative da attuare, deve essere condotta con un linguaggio e con strumenti adeguati, in luoghi strutturati e con tempi programmati dal team interdisciplinare.

È indicato realizzare questo tipo di intervento nel tempo, con sedute periodiche.

Raccomandazione 13.10**GPP**

Si ritiene opportuno che le strutture ospedaliere che ricoverano i soggetti colpiti da ictus adottino protocolli e linee guida locali di dimissione che prevedano di allertare precocemente il centro di riabilitazione intensiva o il servizio territoriale di riferimento per facilitare la continuità assistenziale.

Raccomandazione 13.11 **Debole a favore**

Prima della dimissione dalla struttura ospedaliera è indicato assicurarsi che:

- 1) il paziente e la famiglia siano consapevoli dell'accaduto e pienamente coinvolti nella continuità assistenziale;
- 2) il medico di medicina generale, i distretti sanitari ed i servizi sociali siano informati al fine di garantire la prosecuzione dell'assistenza sul territorio senza ritardi;
- 3) paziente e familiari ricevano un'adeguata informazione sulla presenza di associazioni di supporto e gruppi di volontariato.

Sintesi 13.17

Le attività sanitarie di riabilitazione sono realizzabili in una rete di strutture assistenziali dedicate, differenziate in attività di riabilitazione intensiva ed estensiva in relazione alla tipologia ed all'intensità dell'intervento.

Raccomandazione 13.12 **Forte a favore**

È raccomandata la riabilitazione in unità di riabilitazione intensiva con competenze specifiche per l'ictus (Unità Ictus Riabilitative) solamente in ictus con disabilità moderata o grave, che necessitano di assistenza medica ed infermieristica continua, con prognosi funzionale favorevole, che non presentano demenza e che possono essere sottoposti a training intensivo (almeno 3 ore di attività riabilitativa individuale al giorno).

Sintesi 13.18

Il trasferimento in degenza riabilitativa entro i 30 giorni dall'evento acuto permette il raggiungimento di miglioramenti funzionali più significativi.

Raccomandazione 13.13 **Forte a favore**

Nei soggetti con disabilità residua medio-lieve, in alternativa al ricovero prolungato, è raccomandata la dimissione precoce dalla struttura ospedaliera riabilitativa se supportata da un team multidisciplinare esperto, operativo nella realtà territoriale, che agisca in sinergia o sia costituito dallo stesso team attivo nel reparto di degenza.

Raccomandazione 13.14 **Debole a favore**

È indicato programmare un Day-Hospital riabilitativo per i pazienti che richiedono la prosecuzione del trattamento con approccio intensivo e interdisciplinare (medico, fisioterapico, logoterapico, cognitivo e occupazionale), senza necessitare un'assistenza medica ed infermieristica continua.

Raccomandazione 13.15 **Debole a favore**

È indicata la prosecuzione del trattamento riabilitativo presso i centri ambulatoriali di riabilitazione per i pazienti nei quali è motivato l'intervento di un team interdisciplinare, ma

non è richiesto un approccio intensivo.

Raccomandazione 13.16 **Debole a favore**

Nei soggetti con ictus e lieve disabilità residua, è indicato pianificare l'attività di riabilitazione nelle strutture territoriali.

Raccomandazione 13.17 **Debole a favore**

È indicata la riabilitazione domiciliare quando si rende necessaria un'attività di addestramento rivolta al paziente ed al *caregiver* per esercizi e mobilizzazioni autogestiti, per l'educazione all'utilizzo di ausili e protesi o per forme di terapia occupazionale.

Raccomandazione 13.18 **Forte a favore**

È raccomandata la riabilitazione estensiva nei pazienti con disabilità residua e severa comorbidità che non possono sostenere un trattamento di tipo intensivo.

Raccomandazione 13.19 **Debole a favore**

È indicato il ricovero in Residenze Sanitarie Assistite (RSA) di pazienti con grave disabilità, scarsa possibilità di recupero e necessità assistenziali non gestibili a domicilio.

Raccomandazione 13.20 **Debole a favore**

Prima della dimissione dall'ospedale è indicato verificare le caratteristiche dell'abitazione del paziente, al fine di realizzare gli adattamenti adeguati.

Raccomandazione 13.21 **Debole a favore**

È indicato valutare la necessità di ausili sulla base del Progetto Riabilitativo Individuale. Gli ausili dovrebbero essere forniti prima possibile anche in base alle necessità del paziente e dei familiari, prevedendo un percorso educativo per il paziente ed il *caregiver*.

Sintesi 13.19

Fornire un recapito telefonico, gestito da operatori competenti, destinato ai malati ed ai familiari dei pazienti colpiti da ictus permette di realizzare interventi programmati e di fornire chiarimenti in caso di necessità.

Raccomandazione 13.22 **Debole a favore**

È indicato includere il tema del ritorno al lavoro nel progetto riabilitativo post-ictus; esso deve essere discusso esplicitamente dal team interdisciplinare con il paziente, il *caregiver* ed il datore di lavoro. Mancano tuttavia evidenze sulle strategie specifiche di approccio al problema.

Raccomandazione 13.23 **Debole a favore**

È indicato porre la valutazione della attitudine al ritorno alla guida nel programma riabilitativo. Devono tuttavia essere considerate le difficoltà della piena attuazione del programma (mancanza di scuole di guida specifiche) nella realtà italiana e i costi elevati.

Raccomandazione 13.24 **Debole a favore**

Entro un anno dall'ictus è indicata una valutazione dei pazienti che sono rientrati a domicilio, da parte di un team interdisciplinare, per l'eventuale riprogrammazione di un piano di trattamento riabilitativo.

Raccomandazione 13.25 **Debole a favore**

L'intervento riabilitativo a distanza dall'evento iciale è indicato in caso di deterioramento dello stato funzionale e deve essere indirizzato su specifici obiettivi riabilitativi.

Raccomandazione 13.26 **Debole a favore**

È indicato effettuare esercizi con supervisione in fase cronica per mantenere e migliorare le abilità acquisite. Anche l'esercizio autogestito senza supervisione ha una certa efficacia. Programmi di attività di gruppo identificati come attività fisica adattata possono essere utili per limitare la progressione della disabilità.

Raccomandazione 13.27 **Debole a favore**

È indicato attivare programma di terapia occupazionale a livello domiciliare al fine di limitare la progressione della disabilità e migliorare le attività della vita quotidiana.

Raccomandazione 13.28 **GPP**

Si ritiene opportuno educare i pazienti ed i *caregiver* ad un programma a lungo termine di realizzazione autonoma delle attività quotidiane, al fine di limitare il deterioramento del livello di autonomia raggiunto con la riabilitazione intensiva od estensiva.

Raccomandazione 13.29 **Debole a favore**

È indicato che i soggetti colpiti da ictus siano sottoposti a controlli periodici delle condizioni cardiocircolatorie e metaboliche, incluse le eventuali variazioni del peso, per il controllo dei fattori di rischio di danno cerebrovascolare ed adeguare il trattamento farmacologico alle variazioni del quadro clinico oltre che dei parametri di laboratorio.

Sintesi 13.20

L'ictus rappresenta una causa frequente di mortalità e disabilità in età avanzata. Nel paziente anziano, la disabilità secondaria all'ictus spesso si sovrappone a quella determinata dalla comorbidità.

Raccomandazione 13.30**Debole a favore**

È indicato che il team dedicato all'assistenza territoriale controlli periodicamente (ogni sei mesi) il mantenimento delle attività e la partecipazione sociale del soggetto anziano colpito da ictus.

Raccomandazione 13.31**Debole a favore**

È indicato creare opportunità di incontro fra pazienti anche nell'ambito di associazioni laiche e programmarne modalità e tempi sin dall'inizio della fase acuta e fino al reinserimento sociale favorendo lo svago, la discussione il confronto e la collaborazione.

RIABILITAZIONE

Raccomandazione 14.1

Forte a favore

Entro le prime 48 ore dal ricovero è raccomandato attivare il team a cui compete la presa in carico riabilitativa del paziente che ha subito un ictus.

Raccomandazione 14.2.a

Forte a favore

È raccomandato attivare tutte le procedure che possano condurre ad una precoce presa in carico riabilitativa già nelle fasi acute dell'ictus al fine di definire la prognosi funzionale, organizzare il percorso assistenziale, avviare attività di prevenzione di complicanze legate all'immobilità e promuovere il recupero funzionale.

Raccomandazione 14.2.b

Debole a favore

Nella fase acuta dell'ictus è indicato valutare lo stato di coscienza, le competenze deglutitorie, l'efficienza cognitiva e comunicativa, lo stato nutrizionale, il rischio di decubiti, il rischio di caduta, le esigenze del paziente in rapporto alle limitazioni dell'attività motoria, la disabilità globale e segmentaria attraverso strumenti di misura validati, il contesto socio-sanitario in cui è inserito.

Raccomandazione 14.2.c

Forte a favore

Nella fase acuta dell'ictus e durante tutta la degenza ospedaliera è raccomandato adottare tutte le procedure necessarie per promuovere:

- mobilizzazione precoce, corretto posizionamento, variazione delle posture a letto (igiene posturale);
- precoce recupero della stazione seduta, corretto allineamento posturale e progressiva verticalizzazione che dovrebbe attestarsi entro 3 giorni dall'evento, in ogni caso prima possibile compatibilmente con le condizioni cliniche generali del paziente;
- la partecipazione alle attività quotidiane.

Raccomandazione 14.2.d

Debole a favore

Nella elaborazione del progetto riabilitativo è indicato effettuare un bilancio funzionale, utilizzando scale di valutazione diffuse e validate che considerino elementi specifici (es. controllo del tronco), anche come indicatori di prognosi funzionale.

Lo schema concettuale di riferimento dovrebbe essere quello dell'International Classification of Functioning and Disability (ICF).

Sintesi 14.1 (vedi anche Sintesi 10.17)

Lo studio AVERT (randomizzato, in singolo cieco) ha confrontato un trattamento riabilitativo definito “ad alta intensità” con un trattamento di controllo definito “usuale”. Lo studio ha concluso per una minor probabilità di prognosi favorevole nei pazienti del gruppo “ad alta intensità”. Occorre peraltro sottolineare che il tempo mediano alla prima mobilitazione nel gruppo di controllo dell’AVERT è stato entro le 24 ore (differenza con il gruppo “intensivo” di 5 ore), ed il 93% dei pazienti del gruppo di controllo era stato mobilitato entro 48 ore; il tempo mediano alla mobilitazione nel gruppo di controllo si è ridotto di 28 minuti per anno dello studio (dato statisticamente significativo). La prognosi complessiva nello studio AVERT è stata favorevole per oltre il 50% dei pazienti, nonostante l’età media elevata ed il tasso di ictus gravi; è possibile che la mancata dimostrazione di una riduzione delle complicazioni legate all’immobilità nel gruppo trattato (come suggerito dagli Autori) sia dovuta al progressivo incremento dell’intervento precoce nel gruppo di controllo. Infatti, solo il 7% dei pazienti nel gruppo di controllo è restato a letto per più di 48 ore dopo l’ictus.

Raccomandazione 14.2.e **Forte a favore**

In pazienti con ictus è raccomandato già dalle prime 24 ore attuare interventi di mobilitazione e attività riabilitative (a intensità moderata), se non sussistono controindicazioni al programma.

Raccomandazione 14.2.f **Forte contro**

Nelle prime 24 ore dopo un ictus non sono raccomandati interventi di mobilitazione intensiva con precoce verticalizzazione, in particolare negli ictus severi e negli ictus emorragici.

Raccomandazione 14.3.a **Forte contro (vedi anche Raccomandazione 10.26)**

L’uso di calza elastica a compressione graduata non è raccomandato nella prevenzione delle trombosi venose profonde nel paziente con esiti di ictus.

Raccomandazione 14.3.b **Forte a favore (vedi anche Raccomandazione 10.27)**

L’utilizzo di dispositivi di compressione pneumatica intermittente è raccomandato nella prevenzione della trombosi venosa profonda, in particolare nei pazienti con controindicazione all’esecuzione di trattamenti farmacologici.

Raccomandazione 14.4 **Forte a favore**

In tutte le fasi dopo l’ictus è raccomandato un trattamento riabilitativo basato sui principi di intensità, ripetitività e “task-oriented” volto al recupero funzionale e al ricondizionamento allo sforzo. E’ indicato inoltre che tale trattamento coinvolga l’attenzione e l’interesse del paziente.

Raccomandazione 14.5**Forte a favore**

È raccomandato offrire al paziente livelli di intensità del trattamento riabilitativo adeguati alle condizioni cliniche ed alle potenzialità di recupero attraverso il Progetto Riabilitativo Individuale articolato in programmi applicati dalle figure professionali disponibili ed appropriate (medico, fisioterapista, logopedista, neuropsicologo, terapeuta occupazionale ed infermiere).

Raccomandazione 14.6**Debole contro**

L'utilizzo di farmaci psicostimolanti o dopaminergici, finalizzato al recupero motorio, non è indicato nel paziente che ha subito un ictus in quanto non vi sono prove di efficacia per proporre l'utilizzo.

Sintesi 14.2

Nei pazienti con esiti di ictus, la scelta dei farmaci, anche per la gestione delle comorbidità, deve tenere in considerazione il potenziale effetto negativo che alcuni di questi hanno sul processo di recupero funzionale.

Sintesi 14.3

Nella rieducazione del cammino in pazienti con esiti di ictus sono proposti approcci che comprendono il rinforzo muscolare, l'allenamento overground o su treadmill, con o senza sospensione di carico e dispositivi robotici. L'utilizzo del Bio-feedback elettromiografico e della stimolazione elettrica funzionale (FES) in combinazione con il trattamento convenzionale sono in grado di migliorare la forza muscolare e la velocità del cammino.

Sintesi 14.4

L'impiego della Motor Imagery nella riabilitazione del controllo posturale e del cammino non è ancora supportata da un sufficiente corpo di evidenze, pur dimostrando risultati positivi nel recupero di funzione. Il ruolo di sistemi di neurofeedback nel processo di riabilitazione e in particolare di tecniche di Brain Computer Interface è in corso di valutazione per la promettente azione di potenziamento al recupero funzionale dopo ictus.

Raccomandazione 14.7**Forte a favore**

È raccomandato che la rieducazione del cammino sia attuata entro i primi 30 giorni e comunque non oltre i 3 mesi dall'esordio con le tecniche strumentali e riabilitative disponibili senza documentata superiorità di una metodica rispetto all'altra. Allenamento su treadmill e strumenti robotici permettono di esercitare la deambulazione in condizioni sicure permettendo il training anche di pazienti con deficit grave.

Raccomandazione 14.8**Forte a favore**

È raccomandata l'esecuzione regolare di esercizi aerobici al fine di migliorare le abilità del cammino e la resistenza allo sforzo in persone con ictus lieve-moderato. I pazienti devono tuttavia essere sottoposti ad una competente valutazione al fine di impostare l'esercizio aerobico più adeguato alle condizioni cardiovascolari.

Raccomandazione 14.9**Debole a favore**

Nei pazienti con esiti di ictus è indicato valutare la possibilità di fornitura di ortesi per il cammino da parte di personale qualificato al fine di ottenere un immediato miglioramento sulla deambulazione e di controllo della distribuzione del carico durante la stazione eretta. Attualmente vi è insufficiente evidenza della maggior efficacia di una specifica tipologia di ortesi.

Raccomandazione 14.10**Debole a favore**

È indicato eseguire una valutazione della presenza di indici clinici prognostici del recupero dell'arto superiore sin dalla fase acuta dell'ictus e possibilmente entro le prime 72 ore. Tale valutazione può avvalersi successivamente anche di indagini strumentali quali la stimolazione magnetica transcranica e la risonanza magnetica in diffusione per valutare rispettivamente l'integrità funzionale e strutturale delle vie motorie discendenti.

Raccomandazione 14.11**Forte a favore**

È raccomandato attivare un programma di riabilitazione dell'arto superiore paretico precoce entro i primi 30 giorni e comunque non oltre i 3 mesi dall'esordio dell'ictus al fine di favorire il maggior grado di recupero funzionale e prevenire il fenomeno del "learned non-use".

Raccomandazione 14.12**Debole a favore**

L'impiego di protocolli di allenamento secondo il protocollo originale Constraint-Induced Movement Therapy (CIMT) o protocolli modificati (Modified CIMT) è indicato per migliorare la funzione e l'uso dell'arto affetto rispetto all'applicazione di soli trattamenti convenzionali a distanza di sei mesi dall'ictus cerebrale. Nelle fasi acute e sub-acute dell'ictus sembrano essere maggiormente efficaci protocolli CIMT con caratteristiche "low-intensity".

Raccomandazione 14.13**Debole a favore**

È indicato l'impiego di dispositivi robotici e/o elettromeccanici in associazione agli approcci neuromotori tradizionali per la riabilitazione dell'arto superiore al fine di migliorare la forza muscolare, il controllo motorio e promuovere il recupero funzionale dell'arto in pazienti selezionati.

Sintesi 14.5

Non esistono attualmente protocolli riabilitativi condivisi che ottimizzino l'utilizzo di dispositivi robotici e/o elettromeccanici nella riabilitazione del cammino e dell'arto superiore in pazienti con esiti di ictus.

Raccomandazione 14.14 **Debole a favore**

È indicato proporre approcci riabilitativi che incorporino la Motor Imagery, l'Action Observation e la Realtà Virtuale per migliorare la performance motoria dell'arto superiore paretico in pazienti selezionati.

Raccomandazione 14.15.a **Forte a favore**

È raccomandato valutare la disabilità del paziente prima e dopo il trattamento riabilitativo, mediante scale validate e di uso comune, come il Barthel Index (BI) e la Functional Independence Measure (FIM).

Raccomandazione 14.15.b **GPP**

Si ritiene opportuno che il paziente con esiti di ictus sia valutato in tutte le sue capacità legate alle attività della vita quotidiana con strumenti di valutazione specifici e standardizzati.

Raccomandazione 14.16 **Forte a favore**

In presenza di afasia è raccomandata la presa in carico logopedica al fine di garantire una dettagliata valutazione e un trattamento adeguato.

Raccomandazione 14.17 **GPP**

Si ritiene opportuno che le strutture ospedaliere si dotino di un protocollo standardizzato di screening per poter rilevare la presenza di afasia prima possibile, compatibilmente con le condizioni cliniche.

Raccomandazione 14.18 **Debole a favore**

Nella presa in carico logopedica della persona con afasia è indicato fornire indicazioni ai familiari/caregivers/componenti del team riabilitativo sulla natura del danno comunicativo e linguistico e sulle modalità comunicative e riabilitative più efficaci.

Raccomandazione 14.19 **Debole a favore**

In presenza di afasia è indicato un trattamento intensivo per brevi periodi, indipendentemente dalla fase, per tutti i soggetti che sono in grado di tollerarlo.

Raccomandazione 14.20**GPP**

Si ritiene opportuno che nella presa in carico logopedica del paziente con afasia si considerino i potenziali benefici di supporti, strategie, ausili a bassa o ad alta tecnologia per la comunicazione e che, per le persone selezionate che ne possono trarre beneficio, venga effettuato l'addestramento dei pazienti e dei loro familiari.

Raccomandazione 14.21**GPP**

Si ritiene opportuno che il trattamento logopedico sia condotto secondo l'approccio ritenuto più appropriato sulla base delle caratteristiche del paziente e delle competenze degli operatori.

Raccomandazione 14.22.a**Debole a favore**

In presenza di disartria sono indicati:

- una valutazione foniatrica e logopedica finalizzate alla definizione diagnostica e all'identificazione di obiettivi e strategie di trattamento;
- il trattamento logopedico finalizzato all'incremento dell'intelligibilità dell'eloquio o, ove ciò non avvenga, all'insegnamento di tecniche di comunicazione aumentativa alternativa.

Raccomandazione 14.22.b**GPP**

Si ritiene opportuno che in presenza di disartria il logopedista effettui counseling ai pazienti/familiari/caregivers allo scopo di informarli e indirizzarli alle modalità più efficaci di comunicazione.

Raccomandazione 14.23**Forte a favore (vedi anche Raccomandazione 10.17)**

Nelle prime 24 ore dall'ictus è raccomandata una tempestiva valutazione del rischio di aspirazione, mediante la somministrazione di un test di screening semplice, quale il test della deglutizione dell'acqua, da parte di personale addestrato, a tutti i pazienti vigili, collaboranti e in grado di mantenere la stazione seduta a letto con appoggio.

Raccomandazione 14.24**Forte a favore (vedi anche Raccomandazione 10.18)**

In presenza di un disturbo della deglutizione sono raccomandati una valutazione clinica standardizzata del rischio di disfagia (usando il BSA: Bedside Swallowing Assessment), l'intervento di un logopedista, l'adozione di misure idonee da parte del team assistenziale e, a seconda dei segni clinici, una valutazione strumentale più approfondita (FEES o VFS).

Raccomandazione 14.25**GPP**

Si ritiene opportuna una gestione standardizzata della funzione deglutitoria, al fine di prevenire le complicanze secondarie alla disfagia.

Raccomandazione 14.26**GPP**

In presenza di disfagia severa si ritiene opportuna la nutrizione artificiale attraverso un sondino naso-gastrico nelle prime 2-3 settimane dall'evento. Il posizionamento di gastrostomia percutanea endoscopica (PEG) è opportuno per quei pazienti che presentano disfagia severa post-ictus che si preveda non possa risolversi entro le successive 4-6 settimane.

Raccomandazione 14.27**Debole a favore**

È indicato un programma riabilitativo che includa esercizi per l'incremento della funzione motoria orofaringea in associazione alle tecniche specifiche (manovre di compenso posturali e di modificazioni reologiche del cibo).

Raccomandazione 14.28**GPP**

Si ritiene opportuno il monitoraggio del bilancio idrico e dell'apporto di nutrienti in tutti i pazienti ad elevato rischio di malnutrizione o malnutriti e/o con problemi di deglutizione.

Raccomandazione 14.29**Forte a favore**

La supplementazione con integratori dietetici o la nutrizione enterale sono raccomandati nei pazienti disfagici ad alto rischio nutrizionale in cui l'assunzione alimentare sia inadeguata.

Raccomandazione 14.30**Debole a favore**

È indicato valutare adeguatamente la tempistica dello svezzamento dalla nutrizione enterale nei soggetti con indici prognostici favorevoli ed eseguirlo con modalità standardizzata e con monitoraggio clinico, videofluoroscopico e/o endoscopico, eseguito da personale specializzato, meglio se congiuntamente al logopedista.

Raccomandazione 14.31**Debole a favore**

Nel soggetto disfagico in cui è appropriata l'alimentazione per via orale, è indicato l'impiego della dieta progressiva per la disfagia, che prevede quattro livelli: dieta omogeneizzata, dieta semi-solida, dieta solida morbida e dieta regolare.

Raccomandazione 14.32**GPP**

Si ritiene opportuno che a tutti i pazienti con ictus che non sono in grado di provvedere autonomamente, e specialmente a quelli con problemi di deglutizione, sia fornita regolarmente l'igiene del cavo orale, comprensiva della cura e del posizionamento di eventuale protesi dentaria.

Raccomandazione 14.33**GPP**

Si ritiene opportuno che gli operatori del servizio di ristorazione ospedaliera siano in grado di preparare cibi di consistenza modificata.

Raccomandazione 14.34**GPP**

Si ritiene opportuno informare i pazienti, i caregivers ed i familiari sulle modalità di gestione dell'alimentazione (modalità di preparazione ed arricchimento degli alimenti, tecniche posturali ottimali, specifici ausili per la somministrazione di alimenti).

Raccomandazione 14.35**GPP**

Per tutti i pazienti disfacici seguiti nella riabilitazione, si ritiene opportuno che la lettera di dimissione riporti le indicazioni relative alla dieta, ai compensi posturali e a tutti i provvedimenti da adottare durante i pasti per la sicurezza del paziente, così come l'eventuale indicazione di prosecuzione del trattamento riabilitativo.

Raccomandazione 14.36**GPP**

Prima di eseguire un programma di riabilitazione neuropsicologica si ritiene opportuno eseguire un corretto inquadramento diagnostico per le singole funzioni cognitive da parte del neuropsicologo mediante test psicometrici specifici e procedure di indagine clinica. La valutazione neuropsicologica deve essere inoltre corredata dal profilo emotivo e comportamentale del paziente.

Sintesi 14.6

È utile definire un sistema di comunicazione e condivisione della diagnosi neuropsicologica al team riabilitativo al fine di facilitare l'attuazione del progetto riabilitativo.

In questo ambito diviene indispensabile il colloquio con il *caregiver*: l'educazione al *caregiver* mediante specifici colloqui e il supporto psicologico permettono la riduzione del burden.

Sintesi 14.7

I deficit di attenzione sono uno dei deficit cognitivi più frequentemente osservati dopo l'ictus ed interferiscono in maniera significativa sulla partecipazione del paziente al trattamento motorio e cognitivo.

Il trattamento dei disturbi attentivi è mirato a recuperare l'efficienza attentiva, promuovere strategie di compenso, favorire l'autonomia nella vita quotidiana, educare i familiari all'utilizzo delle modalità più adeguate di gestione della disabilità emergente.

Raccomandazione 14.37**Debole a favore**

In presenza di disturbi dell'attenzione sono indicate strategie di potenziamento delle prestazioni attentive.

Sintesi 14.8

Il trattamento della Negligenza Spaziale Unilaterale è mirato a migliorare il livello di consapevolezza e di motivazione, a recuperare la capacità di esplorazione visuo-spaziale, a migliorare l'autonomia nella attività della vita quotidiana e il recupero motorio. Le modalità proposte sono: trattamenti di tipo top-down, trattamenti di tipo bottom-up, strategie di compenso, educazione dei familiari all'implementazione delle strategie proposte.

Raccomandazione 14.38**Debole a favore**

È indicato il trattamento della Negligenza Spaziale Unilaterale senza documentata superiorità di una metodica rispetto all'altra.

Sintesi 14.9

Il trattamento delle funzioni esecutive è mirato a potenziare il livello di consapevolezza e di motivazione, a favorire l'autonomia nella vita quotidiana, a recuperare abilità legate alle funzioni esecutive, a promuovere strategie di compenso, ad addestrare i familiari alla gestione della disabilità emergente.

Raccomandazione 14.39**Debole a favore**

Nei pazienti con esiti di ictus che presentano una sindrome disesecutiva sono indicati trattamenti mirati alla riabilitazione delle abilità di pianificazione delle attività quotidiane.

Sintesi 14.10

Il trattamento dei disturbi di memoria è mirato a potenziare il livello di consapevolezza e di motivazione, a favorire l'autonomia nella vita quotidiana attraverso il recupero dell'efficienza mnesica, a promuovere strategie di compenso atte a superare i disordini di memoria, ad educare i familiari alla sollecitazione ed all'utilizzo delle modalità più adeguate di compenso della disabilità emergente.

Raccomandazione 14.40**Debole a favore**

In presenza di disturbi di memoria insorti dopo l'ictus è indicato il ricorso ad ausili passivi ed attivi che facilitino le attività della vita quotidiana. Le evidenze a sostegno di programmi strutturati di riabilitazione cognitiva sono limitate.

Sintesi 14.11

Il trattamento dell'aprassia è mirato a recuperare la capacità di programmare il gesto, a promuovere l'autonomia nella vita quotidiana attraverso il recupero dell'attività gestuale, ad addestrare i familiari alla sollecitazione ed all'utilizzo del gesto.

Raccomandazione 14.41**Debole a favore**

Nei soggetti nei quali persiste un disturbo aprassico dopo la fase acuta, è indicato attuare un programma di trattamento riabilitativo specifico per l'aprassia degli arti e bucco-facciale.

Sintesi 14.12

La presenza di agnosia dopo un evento ictale costituisce un predittore negativo per il reinserimento lavorativo e sociale.

Raccomandazione 14.42**Debole a favore**

In pazienti con agnosia che persiste dopo la fase acuta di un ictus è indicato proporre un intervento riabilitativo mirato a fornire in particolare strategie di tipo compensatorio.

Raccomandazione 14.43.a**Forte a favore**

È raccomandato che il trattamento della spasticità sia parte integrante della presa in carico del paziente affetto da ictus, coinvolga un team multidisciplinare con specifiche competenze nella valutazione e nel trattamento della spasticità e che condivida comuni obiettivi clinicamente rilevanti per il paziente e il caregiver.

Sintesi 14.13

La presa in carico multidisciplinare del paziente con spasticità comprende la definizione della gravità della spasticità sia in condizioni statiche che dinamiche, la misurazione dei range di movimento attivi e passivi, la valutazione della presenza di clono, l'individuazione di comorbidità e di presenza di dolore e la determinazione delle conseguenze funzionali durante il movimento al fine di pianificare opportuni interventi terapeutici.

Raccomandazione 14.43.b**Forte a favore**

E' raccomandato il trattamento focale della spasticità mediante Tossina Botulinica per diminuire il tono muscolare, migliorare la funzione e contenere la disabilità del paziente. Nella spasticità multisegmentale va valutata l'integrazione con antispastici somministrati per via orale.

Raccomandazione 14.43.c**Forte a favore**

E' raccomandato che il trattamento con tossina botulinica sia parte integrante di un programma di cura in associazione a specifici interventi riabilitativi come casting, stretching, rinforzo muscolare, rieducazione funzionale e terapia occupazionale.

Sintesi 14.14

Una precisa valutazione dell'utilizzo della Tossina Botulinica riguarda non solo la dose, diluizione e la sede di inoculo ma anche la tecnica di inoculazione. L'uso di tecniche di inoculazione con guida strumentale (guida ecografica e/o elettrostimolazione e/o elettromiografica) migliora l'accuratezza e la sicurezza dell'infiltrazione.

Raccomandazione 14.43.d **Debole a favore**

In caso di spasticità di grado severo in cui trattamenti farmacologici non hanno dato i benefici attesi e/o in presenza di severe deformità è indicato considerare la possibilità di effettuare trattamenti di tipo chirurgico.

Raccomandazione 14.44.a **Forte a favore**

Tra i soggetti che hanno ripreso a camminare dopo un ictus, è raccomandato identificare i pazienti a rischio di cadute.

Raccomandazione 14.44.b **Forte a favore**

Per la gestione del rischio di cadute è raccomandato un approccio multidimensionale, considerando che non vi è sufficiente evidenza che un tipo di esercizio o strategia sia migliore di altri.

Sintesi 14.15

Non vi è sufficiente evidenza che il miglioramento dei soli aspetti motori porti a una riduzione delle cadute. Sono oggetto di valutazione tipologie di esercizi che comprendono anche il coinvolgimento degli aspetti di integrazione sensori motoria. In particolare il trattamento con Wii Fit e la pratica del Tai Chi hanno dimostrato una riduzione del rischio di cadute.

Raccomandazione 14.45.a **Debole a favore**

Nei pazienti con esiti di ictus è indicata una valutazione clinico-funzionale per l'inquadramento diagnostico delle alterazioni del controllo sfinterico e l'adozione di protocolli condivisi per la loro gestione.

Raccomandazione 14.45.b **Debole a favore**

È indicato includere la gestione delle problematiche sessuali nel programma riabilitativo post-ictus.

Raccomandazione 14.46 **Forte a favore**

Sia nelle fasi acute dell'ictus che sub-acute e croniche è raccomandato attivare tutte le

procedure necessarie per la prevenzione del dolore, indagare la presenza di sintomatologie dolorose, valutarne le specifiche caratteristiche ed intensità al fine di implementare specifici provvedimenti terapeutici farmacologici e/o non farmacologici in un contesto multidisciplinare ed interdisciplinare coinvolgendo tutte le figure professionali addette alla cura del paziente.

Raccomandazione 14.47.a **Debole a favore**

È indicato indagare la presenza di una Sindrome Dolorosa Centrale Post-Stroke (CPSP) sia nelle fasi acute che croniche dell'ictus, la cui diagnosi deve avvalersi della combinazione di dati anamnestici, segni clinici e neuroradiologici.

Raccomandazione 14.47.b **Debole a favore**

Nei casi di persistente Sindrome Dolorosa Centrale Post-Stroke (CPSP) è indicato un trattamento con antidepressivi triciclici (amitriptilina), farmaci antiepilettici (lamotrigina, gabapentin, pregabalin), oppioidi (tapentadolo, ossicodone), personalizzando il dosaggio.

Raccomandazione 14.48.a **Forte a favore**

È raccomandato che il trattamento della spalla dolorosa dell'emiplegico preveda una gestione multidisciplinare ed interdisciplinare con procedure farmacologiche e non farmacologiche quali il corretto posizionamento (sia nel paziente allettato che durante i trasferimenti), mobilizzazione dell'arto al fine di ottenere un miglioramento dell'escursione scapolo-omerale, trattamento dell'ipertono spastico del cingolo scapolo-omerale ove presente e terapie fisiche.

Raccomandazione 14.48.b **Debole a favore**

Nella spalla dolorosa dell'emiplegico è indicato l'utilizzo di stimolazione elettrica funzionale (FES) per mantenere il trofismo muscolare a livello del cingolo scapolo-omerale, prevenire la comparsa di sub-lussazione, migliorare il range di movimento articolare. Tale procedura potrebbe essere più efficace nelle fasi sub-acute dell'ictus rispetto alle fasi croniche.

Raccomandazione 14.48.c **Debole a favore**

Tra le metodiche farmacologiche utili per ridurre le sindromi dolorose alla spalla sono indicati infiltrazioni intraarticolari di steroidi, blocchi nervosi del nervo soprascapolare mediante metilprednisolone e bupivacaina.

Sintesi 14.16

Allo stato attuale non vi sono sufficienti evidenze per concludere che ortesi, ausili e sistemi di postura in carrozzina per la spalla possano prevenire la comparsa di sublussazione e prevenire o trattare sindromi dolorose.

Raccomandazione 14.49 **Debole a favore**

Sebbene non esistano criteri validati e specifici per l'ictus cerebrale, è indicato che i pazienti che presentano dolore continuo e non proporzionato alla condizione clinica ed almeno una delle seguenti tra alterazioni sensitive e/o vasomotorie, e/o sudorazione, e/o edema, e/o alterazioni trofiche e motorie siano indagati per la presenza di Complex Regional Pain Syndrome (CRPS).

Sintesi 14.17

Il trattamento delle sindromi CRPS è complesso e multidisciplinare. Esso può prevedere terapia farmacologica con antidepressivi, antiepilettici, oppioidi, corticosteroidi per os, blocco del simpatico. Le tecniche riabilitative prevedono, mobilizzazione, rinforzo muscolare, terapia occupazionale, MirrorTherapy.

Raccomandazione 14.50 **Debole a favore**

Nel paziente affetto da spasticità e dolore è indicata una specifica valutazione clinica utilizzando scale per valutare la spasticità e scale per la valutazione del dolore ed un'attenta analisi del pattern di movimento al fine di definire una diagnosi appropriata e pianificare opportuni trattamenti.

Sintesi 14.18 **Per la ricerca**

La dimostrazione del rationale di efficacia di nuovi approcci riabilitativi sviluppati alla luce delle attuali conoscenze sui meccanismi di neuroplasticità è uno dei principali argomenti su cui si sta concentrando la ricerca relativa alla riabilitazione dell'ictus.

Sulla scorta delle ampliate conoscenze dei meccanismi neurobiologici della plasticità cerebrale vengono attualmente privilegiati approcci che avvalorano l'intensità, la ripetitività, la significatività di un esercizio e la stimolazione multisensoriale. La realizzazione di questi presupposti avviene:

- mediante esecuzione reiterata, supportata da strumenti robotici;
- mediante un'esaltazione dell'informazione sensoriale di ritorno, prodotta da sistemi in realtà virtuale;
- mediante la realizzazione di un Ambiente Arricchito.

Raccomandazione 14.51 **Per la ricerca**

E'opportuno che siano condotte ulteriori ricerche per chiarire la possibilità di inserire nuovi approcci riabilitativi sviluppati alla luce delle attuali conoscenze sui meccanismi di neuroplasticità nel percorso riabilitativo del paziente con ictus, esplicando le modalità, i tempi, le caratteristiche dei soggetti che più beneficiano.

Sintesi 14.19 **Per la ricerca**

Le tecniche di Stimolazione Cerebrale Non Invasiva vengono utilizzate per modulare l'eccitabilità dei circuiti neuronali intracorticali ed offrono delle possibilità molto promettenti

nell'ambito della riabilitazione dell'ictus. Tuttora gli studi riportano risultati contrastanti, non riuscendo a fornire prove di efficacia convincenti e fruibili nella pratica clinica.

Raccomandazione 14.52**Per la ricerca**

E'opportuno che siano condotte ulteriori ricerche che possano individuare i fattori (carico lesionale, markers biologici, polimorfismi genetici) che in ciascun individuo consentono di prevedere la risposta ai diversi approcci terapeutici (modalità, tempi, tipologia di stimolazione) orientati a promuovere i processi di neuroplasticità.

Sintesi 14.20**Per la ricerca**

Negli ultimi anni l'intensità del trattamento riabilitativo è stata identificata come un elemento chiave in grado di influenzare l'outcome funzionale, ma studi che hanno valutato la ricaduta di approcci riabilitativi che includevano questo concetto nella pratica clinica ("Circuit Class Therapy" e "7-day week therapy") hanno dato risultati contrastanti.

Raccomandazione 14.53**Per la ricerca**

E'opportuno che nei prossimi anni siano condotti ulteriori studi per avere dati più accurati sulle modalità e ricaduta clinica dell'aumento dell'intensità dell'esercizio sull'outcome.

Raccomandazione 14.54**Per la ricerca**

Poiché la scelta delle misure di outcome per la valutazione dell'efficacia dei nuovi trattamenti costituisce ancora un elemento critico della riabilitazione dell'ictus, è opportuno che siano condotti ulteriori studi rivolti:

- alla identificazione di misure di outcome adeguate alla valutazione di efficacia di tecniche riabilitative con ausili tecnologici;
- alla valutazione dell'impatto della riabilitazione dell'ictus sulla partecipazione sociale e vocazionale del paziente.

COMPLICANZE PSICO-COGNITIVE DELL'ICTUS

Sintesi 15.1

Un episodio depressivo che insorge entro 2 mesi dopo un ictus è evento frequente. Si stima che un disturbo dell'umore si verifichi in circa un terzo dei sopravvissuti, anche se esiste una notevole variabilità fra studio e studio, legata a problematiche diagnostico-metodologiche.

Sintesi 15.2

Formulare una diagnosi di depressione post-ictus richiede attenzione, in quanto esiste un elevato rischio di sovrastima e di sottostima diagnostica, in parte attribuibile alla presenza di sintomi somatici ed in parte alle differenti modalità di approccio degli esaminatori.

Sintesi 15.3

L'eziopatogenesi della depressione post-ictus è verosimilmente multifattoriale. Le persone di sesso femminile, con precedenti psichiatriche e/o cerebrovascolari, con scolarità elevata, con marcata disabilità e con problematiche familiari e sociali sono più esposte al rischio di depressione. La probabilità di sviluppare depressione cresce in maniera esponenziale con l'aumentare del numero dei fattori di rischio.

Sintesi 15.4

Disturbi neuropsicologici quali afasia, anosognosia, emi-inattenzione e deterioramento cognitivo possono influire sia sulla possibilità di comunicazione sia sull'attendibilità delle risposte dei pazienti con depressione post-ictus.

D'altro canto, una stretta correlazione è dimostrata tra depressione ed alterazione delle funzioni cognitive, in particolare quelle esecutive e di working-memory.

Sintesi 15.5

Secondo metanalisi che peraltro risentono dell'estrema eterogeneità degli studi sull'argomento, il rischio di depressione post-ictus non è associato alla sede della lesione cerebrale. L'inclusione o meno dei pazienti afasici ha contribuito a fornire evidenze contrastanti.

Raccomandazione 15.1**Debole a favore****Grado C**

Per la diagnosi clinica di depressione post-ictus è indicato, oltre al riferimento ai manuali diagnostici DSM-IV e ICD-10, un approccio clinico multidimensionale (colloquio con il paziente, con i familiari, personale non medico, test e scale specifici).

Raccomandazione 15.2**Debole a favore****Grado C**

È indicato utilizzare le scale di valutazione di derivazione psichiatrica essenzialmente per la quantificazione ed il monitoraggio dei sintomi della depressione post-ictus.

Sintesi 15.6

Le comuni scale di derivazione psichiatrica si sono dimostrate equivalenti nel valutare la presenza di depressione post-ictus.

Raccomandazione 15.3**Debole a favore****Grado D**

È indicato ricercare la presenza di depressione post-ictus anche nei pazienti afasici, utilizzando criteri di valutazione clinica e strumenti non verbali.

Sintesi 15.7

Per la valutazione specifica della depressione post-ictus è stata validata la scala “post-stroke depression rating scale”.

Raccomandazione 15.4**GPP**

È opportuno ricercare la presenza di depressione post-ictus sia nella fase acuta che in quelle successive, allo scopo di ridurre la disabilità del soggetto, il carico sul caregiver e i costi della malattia.

Sintesi 15.8

L'individuazione di criteri diagnostici specifici costituisce la principale priorità di ricerca per il futuro utilizzo clinico routinario della categoria nosografica rappresentata dalla “depressione vascolare”.

Sintesi 15.9

La depressione post-ictus aumenta il rischio di mortalità sia a breve che a lungo termine dopo l'evento ictale.

Sintesi 15.10

La depressione post-ictus rappresenta un fattore prognostico sfavorevole sullo stato funzionale del paziente sia a breve che a lungo termine.

Sintesi 15.11

La depressione post-ictus aumenta il rischio di cadute del paziente e ne peggiora la qualità di vita.

Sintesi 15.12

La presenza di depressione post-ictus determina un incremento dei costi della ospedalizzazione.

Sintesi 15.13

I pazienti con depressione post-ictus presentano, rispetto a quelli con depressione funzionale, una minore melanconia ma più segni fisici di depressione (astenia, disturbi del sonno, di concentrazione, dell'appetito, ecc.). Inoltre essi generalmente lamentano molti più sintomi somatici rispetto ai pazienti con postumi di ictus ma non depressi.

Sintesi 15.14

La depressione post-ictus è tuttora un disturbo largamente non trattato, anche se ormai esistono evidenze favorevoli all'impiego dei farmaci antidepressivi.

Raccomandazione 15.5**Forte a favore****Grado C**

Qualora si evidenzi un quadro di depressione post-ictus, è raccomandato iniziare precocemente un trattamento antidepressivo, anche per ridurre l'impatto sfavorevole sull'attività riabilitativa.

Raccomandazione 15.6**Debole a favore****Grado C**

Per il trattamento farmacologico della depressione post-ictus è indicato utilizzare gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina per il loro miglior profilo di tollerabilità. In particolare, il citalopram e la sertralina sono preferibili per il minore rischio di interazioni farmacologiche.

Sintesi 15.15

L'utilizzo di inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina non è risultato associato ad un aumentato rischio di emorragia cerebrale.

Raccomandazione 15.7**GPP**

E' opportuno prolungare il trattamento farmacologico della depressione post-ictus per almeno 4-6 mesi.

Raccomandazione 15.8**Debole contro****Grado B**

L'impiego di benzodiazepine e neurolettici non è indicato, se non in casi selezionati, nel trattamento dei disturbi psichiatrici post-ictali, in quanto potrebbero condizionare sfavorevolmente il recupero funzionale.

Raccomandazione 15.9**Forte contro****Grado A**

Allo stato attuale non è raccomandato alcun trattamento farmacologico o psicoterapico per prevenire l'insorgenza della depressione post-ictus.

Sintesi 15.16

Un trattamento antidepressivo può influenzare positivamente il recupero funzionale, ma non annullare l'impatto sfavorevole della depressione post-ictus sullo stesso. In particolare i farmaci serotoninergici possono anche migliorare l'autonomia e contribuire a ridurre la compromissione neurologica, tuttavia l'eterogeneità degli studi ne limita l'indicazione all'uso in tutti i pazienti con ictus. Viceversa, i pazienti con depressione post-ictus non trattati con antidepressivi presentano una prognosi riabilitativa peggiore rispetto a quelli trattati.

Sintesi 15.17

In ambito terapeutico, un obiettivo prioritario per la ricerca nell'ambito della depressione post-ictus sarà quello di valutare l'utilità di interventi di tipo profilattico, in particolari tipologie di pazienti (afasici, aprosodici, anosognosici, dementi).

Raccomandazione 15.10**Debole a favore****Grado B**

Un trattamento riabilitativo intensivo è indicato sia per la prevenzione che per la riduzione dell'intensità dei sintomi depressivi, anche se i risultati non si mantengono stabili nel tempo.

Raccomandazione 15.11**Debole a favore****Grado D**

E' indicato l'uso di tecniche di prevenzione dello stato confusionale da ospedalizzazione che utilizzano la mobilitazione, tecniche di ri-orientamento, coinvolgimento in attività, mantenimento ritmo sonno-veglia, idratazione.

Raccomandazione 15.12**Debole a favore****Grado C**

L'uso di farmaci antipsicotici è indicato quando lo stato confusionale causa stress o pone i pazienti in situazioni di rischio o impedisce l'esecuzione di esami o trattamenti necessari per la patologia causa del ricovero.

Sintesi 15.18

Il rischio di demenza dopo un primo ictus è circa il doppio rispetto a soggetti di pari età e sesso, riscontrandosi in circa il 10% dei pazienti, in funzione di sede, volume, severità clinica e comparsa di complicanze post-ictus precoci (crisi epilettiche, delirium, ipossia, ipotensione). Nei pazienti con recidiva di ictus il rischio di demenza sale al 30% a prescindere dal numero e dalla severità dei fattori di rischio vascolare.

Sintesi 15.19

La demenza vascolare rappresenta la seconda più frequente forma di decadimento cognitivo cronico. Circa il 20-25% dei casi di demenza è dovuto alle malattie cerebrovascolari.

Sintesi 15.20

La genesi multi-infartuale rappresenta soltanto una delle possibili cause di demenza vascolare. Studi patologici su ampie coorti mostrano come la patologia vascolare sottocorticale, più che le lesioni infartuali maggiori, possa rappresentare la causa di molti casi di demenza vascolare

Sintesi 15.21

I dati di incidenza fanno ritenere che in Italia circa 40.000 nuovi soggetti si ammalino di demenza vascolare ogni anno. L'incidenza corretta per età è stimata pari al 14,6 per 1000 persone/anno.

Sintesi 15.22

I dati sulla prevalenza fanno ritenere che esistano attualmente, in Italia, circa 150.000 soggetti affetti da demenza di origine vascolare. La prevalenza della demenza raddoppia ogni 5 anni circa.

Sintesi 15.23

La demenza vascolare è un fattore prognostico fortemente sfavorevole, comportando un aumento del tasso di mortalità sia rispetto alla popolazione generale sia in confronto a soggetti affetti da demenza degenerativa.

Sintesi 15.24

Nell'ambito del deterioramento cognitivo globale post-ictale, mancano tuttora studi di follow-up a medio e lungo termine così come approfondimenti sul delirium susseguente a ictus.

Sintesi 15.25

Da un punto di vista nosografico è utile differenziare clinicamente la demenza vascolare nei seguenti sottotipi:

- demenza multininfartuale;
- demenza da singoli infarti strategici;
- demenza da malattia dei piccoli vasi cerebrali;
- demenza da ipoperfusione;
- demenza emorragica;
- demenza su base genetica.

Forme derivanti dalla combinazione di due o più dei quadri sopra elencati sono possibili. Più recentemente, inoltre, anche il sottotipo “malattia di Alzheimer con patologia cardiovascolare” è stato inserito tra le possibili cause di demenza vascolare in ragione della possibile coesistenza di elementi tipici della demenza di Alzheimer con i segni e le manifestazioni cliniche della patologia cardio e cerebrovascolare.

Sintesi 15.26

Per la forma di demenza cosiddetta “mista” (vascolare e degenerativa) sono auspicabili ulteriori studi volti a validare strumenti capaci di determinare il peso relativo delle due componenti e ad identificarne le fasi subclinica e preclinica.

Sintesi 15.27

Sono fattori neuroradiologici predittivi di demenza vascolare:

1. la presenza di infarti multipli bilaterali, localizzati nell’emisfero dominante e nelle strutture fronto- e meso- limbiche
2. le alterazioni della sostanza bianca con estensione delle lesioni periventricolari e confluenza di quelle profonde

Sintesi 15.28

La demenza vascolare sottocorticale è definita da:

1. presenza di una sindrome cognitiva, caratterizzata da sindrome disesecutiva e deficit della memoria
2. presenza di malattia cerebrovascolare evidente alle neuro immagini
3. presenza di segni neurologici di patologia cerebrovascolare progressiva (inclusi i disturbi della marcia)

Per quanto assolutamente appropriato quale criterio diagnostico per la malattia di Alzhemier, il deficit della memoria è presente in forma ed entità variabile nella demenza vascolare, per cui la sua presenza non viene considerata cruciale per la diagnosi.

Sintesi 15.29

Per i suoi aspetti di omogeneità e tendenza alla progressione, la varietà sottocorticale del deterioramento cognitivo vascolare continuerà a prestarsi in modo elettivo ad essere oggetto di trial clinici e terapeutici.

Raccomandazione 15.13**GPP**

Lo “Hachinski ischemic score” non è consigliato come strumento unico per la diagnosi di demenza vascolare.

Sintesi 15.30

La CADASIL è una malattia genetica che può evolvere verso una forma di demenza sottocorticale. E' la più frequente causa ereditaria di deterioramento cognitivo vascolare.

Sintesi 15.31

La CADASIL si caratterizza per:

1. presenza di manifestazioni cliniche quali: emicrania con aura, disturbi dell'umore, ictus ricorrenti o deterioramento cognitivo
2. presenza alle neuroimmagini di: estese alterazioni della sostanza bianca, infarti lacunari, microsanguinamenti e atrofia cerebrale
3. presenza, nella quasi totalità dei casi, di mutazione del gene NOTCH3

Sintesi 15.32

Nella CADASIL la presenza di fattori di rischio vascolare quali ipertensione arteriosa, elevati livelli di emoglobina A1c e il fumo possono favorire un peggioramento clinico e neuroradiologico.

Sintesi 15.33

Frequenze di mutazioni diverse a carico dei vari esoni del gene NOTCH3 sono state riportate in varie regioni italiane; nel nostro paese sembrano particolarmente frequenti quelle a carico degli esoni 11, 3, 4, 8, 6, 19. In tutti gli altri paesi le mutazioni prevalenti sono a carico degli esoni 4, 3, 11, e con frequenze diverse.

Sintesi 15.34

L'angiopatia amiloidea cerebrale è una patologia ereditaria relativamente comune, essendo presente in circa il 10-30% di autopsie su cervelli non selezionati e nell'80-100% dei casi con malattia di Alzheimer.

Raccomandazione 15.14**Forte a favore****Grado B**

E' raccomandato effettuare la ricerca della mutazione del gene NOTCH3 in pazienti con:

1. deterioramento cognitivo progressivo
2. neuroimmagini suggestive per patologia severa dei piccoli vasi cerebrali
3. anamnesi familiare suggestiva per un'ereditarietà autosomica dominante.

Raccomandazione 15.15**GPP**

L'uso della "CADASIL scale" è suggerito per selezionare al meglio i pazienti con più elevato sospetto di CADASIL e procedere con l'analisi del gene NOTCH3. Il punteggio cut-off di 14 ha una sensibilità del 96,7% e una specificità del 74,2% per la diagnosi di CADASIL, per cui i pazienti con punteggio >14 presentano un più elevato sospetto di malattia.

Raccomandazione 15.16**Forte a favore****Grado A**

La ricerca di una mutazione del gene NOTCH3 è raccomandata per la diagnosi di CADASIL.

Raccomandazione 15.17**Forte a favore****Grado B**

Nel sospetto clinico di CADASIL è raccomandata, nei pazienti di origine italiana, l'analisi di tutti gli esoni del gene NOTCH3 dal 2 al 24. L'analisi di singoli esoni (3, 4, 6, 8, 11, 19) come primo screening non è più raccomandata.

Sintesi 15.35

I criteri diagnostici per definire una sindrome cognitiva associata con una patologia vascolare devono essere basati sui due fattori seguenti:

1. dimostrazione della presenza di un disturbo cognitivo ai test neuropsicologici
2. storia clinica di ictus o presenza di patologia cerebrovascolare alle neuroimmagini, tale da suggerire una correlazione tra disturbo cognitivo e patologia vascolare.

Sintesi 15.36

Il declino cognitivo è probabilmente il fattore predisponente più importante del delirium, essendo quest'ultimo riscontrato nel 45% dei soggetti ospedalizzati con MMSE inferiore a 24. A sua volta, il delirium costituisce spesso un segno premonitore di demenza.

Raccomandazione 15.18**GPP**

Dopo un ictus la valutazione neuropsicologica è suggerita in presenza di un rilievo di disfunzionalità cognitiva, oltre che per l'identificazione di fattori predittivi precoci di disfunzione cognitiva e per la definizione del progetto di riabilitazione cognitiva.

Raccomandazione 15.19**GPP**

La valutazione neuropsicologica più approfondita è comunque consigliata se l'osservazione clinica in fase di screening suggerisce la presenza di più deficit cognitivi.

Raccomandazione 15.20**GPP**

Dopo un ictus è opportuno eseguire un controllo neuropsicologico longitudinale per la individuazione tempestiva dell'eventuale evoluzione in demenza vascolare.

Sintesi 15.37

La valutazione neuropsicologica è un'indagine diagnostica che esplora le componenti cognitive ed emozionali del comportamento e deve fornire, in un tempo ragionevolmente breve, informazioni quantitative e qualitative che consentano un adeguato inquadramento del paziente, della sua disabilità e della sua capacità residua, così da permettere la definizione di un possibile progetto di riabilitazione cognitiva.

Sintesi 15.38

La valutazione neuropsicologica deve considerare la frequenza delle associazioni tra sedi lesionali e funzioni compromesse e deve essere supportata da test specifici nelle fasi successive all'ictus al fine di indagare tutte le funzioni cognitive valutabili, ivi compreso l'impatto funzionale e psicologico.

Raccomandazione 15.21**GPP**

È opportuno che l'inquadramento neuropsicologico in fase acuta sia eseguito con test di rapida ed agevole somministrazione (possibile anche al letto del malato). Caratteristiche delle prove cognitive devono essere la taratura su popolazione italiana e la specificità.

Raccomandazione 15.22**GPP**

Il "Montreal cognitive assessment" (MoCA) ed il "mini mental state examination" (MMSE) sono suggeriti anche in fase acuta dell'ictus in quanto consentono di effettuare un primo screening neuropsicologico. Il MoCA mostra una lieve superiorità rispetto al MMSE e presenta alcuni vantaggi quali la disponibilità della versione italiana ed il libero accesso.

Sintesi 15.39

Il "mental performance in stroke" (MAPS), specificatamente validato per la fase acuta dell'ictus, richiede al momento ulteriori verifiche ed applicazioni nella pratica clinica

Sintesi 15.40

La presenza di afasia grave non permette la somministrazione dei test di screening (MMSE e MoCA); pertanto è necessario l'inquadramento diagnostico dedicato del disturbo afasico.

Raccomandazione 15.23**GPP**

In presenza di afasia è suggerito un primo inquadramento clinico-qualitativo o la somministrazione del test “esame del linguaggio al letto del malato”.

Sintesi 15.41

Nonostante i recenti progressi, sono necessari ulteriori studi per validare i migliori strumenti testistici di screening cognitivo nella fase acuta e post-acuta dell'ictus.

Sintesi 15.42

Il termine “depressione vascolare” denota i disturbi depressivi riscontrabili in pazienti anziani con segni di compromissione cerebrale vascolare.

Sintesi 15.43

Sintomi depressivi si riscontrano più frequentemente nei pazienti con demenza vascolare rispetto ai pazienti con demenza di Alzheimer.

Sintesi 15.44

Nella demenza vascolare, i pazienti di sesso femminile presentano più frequentemente quadri di allucinosi, dispercezioni e basse polarizzazioni dell'umore anche nelle fasi iniziali della malattia; l'apatia invece è più frequente negli uomini e si riscontra soprattutto nelle fasi medio-avanzate della demenza.

Raccomandazione 15.24**Forte a favore****Grado A**

Per la diagnosi di demenza vascolare è sempre raccomandato il ricorso ad una valutazione neuroradiologica preferibilmente con risonanza magnetica (sequenze standard, T1, T2 FLAIR) in quanto questa valuta meglio le lesioni vascolari e l'atrofia temporo-mesiale o, qualora questa non sia effettuabile, almeno con TC encefalo. Di norma, l'uso di mezzo di contrasto non appare necessario per alcuna delle due tecniche.

Raccomandazione 15.25**Forte a favore****Grado C**

E' raccomandato interpretare l'assenza di lesioni cerebrovascolari alla TC o alla RM come evidenza significativa contro una possibile diagnosi di demenza vascolare.

Raccomandazione 15.26**Forte a favore****Grado B**

In pazienti con deterioramento cognitivo progressivo è raccomandato utilizzare sequenze di risonanza magnetica gradient-echo T2 pesate per identificare lesioni emorragiche multiple strettamente lobari caratteristiche di una probabile angiopatia amiloidea cerebrale.

Sintesi 15.45

Nella diagnosi di demenza vascolare le tecniche di neuroimmagine possono risultare di particolare aiuto in quanto consentono di:

1. escludere alterazioni che depongano per una eziologia del deterioramento cognitivo diversa da quella vascolare (presenza di neoplasie, atrofia corticale marcata, idrocefalo, ecc.);
2. documentare la presenza di lesioni di natura vascolare;
3. classificare i sottotipi di demenza vascolare in base alla natura della alterazione rilevata;
4. fornire indicazioni per l'inclusione dei pazienti in studi clinici controllati

Sintesi 15.46

Non esistono dati che possano, in presenza di lesioni come infarti lacunari corticali, sottocorticali o di confine, infarti lacunari strategici, alterazioni estese della sostanza bianca, attribuire con sicurezza il processo dementigeno alla/e alterazione/i individuata/e dalle comuni tecniche neuroradiologiche di indagine. Fenomeni di tipo neurodegenerativo potrebbero essere concomitanti e non individuabili dalle tecniche di neuroimmagine routinarie.

Sintesi 15.47

L'applicazione delle più recenti metodiche di neuroimaging, strutturale e funzionale, potrebbe permettere di precisare meglio le basi fisiopatogenetiche e i meccanismi di riorganizzazione neurali sottostanti le molteplici varianti dei deficit cognitivi focali post-ictali (afasie, agnosie, aprassie, neglect).

Sintesi 15.48

Andrà valutato il ruolo del neuroimaging, strutturale e funzionale, come strumento surrogato d'identificazione delle fasi preclinica e subclinica del deterioramento cognitivo vascolare.

Raccomandazione 15.27**GPP**

L'ecocolordoppler dei tronchi sovra-aortici è suggerito nell'ambito dello studio dei fattori di rischio ed eziologici della demenza vascolare.

Raccomandazione 15.28**GPP**

Il doppler transcranico è suggerito solo come test diagnostico complementare.

Raccomandazione 15.29**GPP**

Esami sierici sono suggeriti nella demenza vascolare al fine di precisare il profilo dei fattori di rischio vascolare.

Raccomandazione 15.30**GPP**

SPECT o PET, esami elettrofisiologici o l'esame del liquido cerebrospinale nella diagnosi di demenza vascolare non sono suggeriti, se non limitatamente a scopi scientifici, ovvero per la stratificazione dei soggetti nel contesto di studi clinici.

Sintesi 15.49

Il termine "vascular cognitive impairment" (VCI) è usato per definire tutto lo spettro dei disordini cognitivi associati alla patologia cerebrovascolare, dalla franca demenza (VaD) al deficit cognitivo lieve (VaMCI).

Sintesi 15.50

Con il termine VCI si definisce una sindrome caratterizzata da:

1. evidenza clinica o subclinica di danno vascolare cerebrale
2. deficit cognitivo interessante almeno 1 dominio, di cui la forma più severa è la demenza vascolare (VaD).

Ad oggi non vi sono criteri neuropatologici in grado di confermare la diagnosi clinica di VCI.

Sintesi 15.51

I criteri diagnostici per definire i sottotipi di VCI non sono applicabili in:

1. soggetti con abuso/dipendenza da alcol o sostanze in atto
2. soggetti con delirium

Sintesi 15.52

Elementi chiave per definire il sottotipo di VCI sono:

1. Anamnesi ed esame neurologico
2. Test neuropsicologici
3. Neuroimmagini

Sintesi 15.53

Sono fattori di rischio non modificabili per VCI:

1. Et 
2. Fattori genetici

Sintesi 15.54

Sono fattori di rischio modificabili per VCI:

1. Stile di vita/fattori socio-culturali
 - Dieta
 - Attivit  fisica
 - Consumo di alcolici

- Peso corporeo
- Fumo
- Basso livello di scolarità

2. Comorbidità

- Ipertensione arteriosa
- Ipercolesterolemia
- Iperglicemia
- Diabete mellito
- Sindrome metabolica
- Insufficienza renale cronica moderata o severa
- Stato infiammatorio cronico (elevati livelli plasmatici di PCR)
- Patologie vascolari/cardiache clinicamente rilevanti:
 - a. Coronaropatia
 - b. Fibrillazione atriale
 - c. Scompenso cardiaco
 - d. Arteriopatia periferica

Raccomandazione 15.31

Forte contro

Grado B

Nei soggetti a rischio di VCI l'uso di antiossidanti e vitamina B non è raccomandato, in quanto non è di beneficio in base alle attuali evidenze.

Raccomandazione 15.32

Debole contro

Grado C

Nei soggetti a rischio di VCI, la supplementazione con vitamine non è indicata in quanto non si è dimostrata in grado di migliorare le funzioni cognitive, anche se i livelli di omocisteina ne sono positivamente influenzati.

Sintesi 15.55

Interventi di prevenzione delle patologie vascolari croniche potrebbero essere utili nel ridurre le dimensioni epidemiologiche del VCI e quindi della VaD.

Raccomandazione 15.33

Debole a favore

Grado C

Nei soggetti a rischio di VCI sono indicati:

1. l'adozione di una dieta di tipo mediterraneo
2. lo svolgimento di una attività fisica regolare
3. una assunzione solo moderata di alcol
4. un adeguato controllo del peso corporeo

Raccomandazione 15.34

Forte a favore

Grado B

Nei soggetti a rischio di VCI è raccomandata la sospensione del fumo.

Sintesi 15.56

Il termine VCI comprende tutte le forme di deterioramento cognitivo di origine vascolare dal MCI alla VaD. In particolare il VCI può essere classificato in:

1. Demenza vascolare (VaD)
2. Probabile VaD
3. Possibile VaD
4. MCI vascolare (VaMCI)
5. Probabile VaMCI
6. Possibile VaMCI
7. VaMCI instabile

Sintesi 15.57

Mancano al momento studi che valutino l'impatto prognostico sui principali esiti funzionali delle sequele neuropsicologiche mono- o plurisetoriali lievi (VaMCI) post-ictali, estremamente frequenti.

Raccomandazione 15.35**GPP**

Nei soggetti a rischio di VCI è suggerito il trattamento di:

1. ipercolesterolemia
2. iperglicemia

Raccomandazione 15.36**Forte a favore****Grado A**

Nei soggetti a rischio di VCI è raccomandato il trattamento dell'ipertensione arteriosa.

Raccomandazione 15.37**Debole a favore****Grado B**

In pazienti con ictus la riduzione dei valori di pressione è indicata per ridurre il rischio di deterioramento cognitivo vascolare.

Raccomandazione 15.38**GPP**

Nel sospetto di CADASIL è suggerito il trattamento dei fattori di rischio vascolare allo scopo di limitare, sia pure parzialmente, l'espressività della malattia.

Raccomandazione 15.39**GPP**

Nel sospetto di angiopatia amiloidea cerebrale è suggerito il trattamento dei fattori di rischio.

Sintesi 15.58

Attualmente non vi sono dati comparativi che indichino che una classe farmacologica antipertensiva sia più attiva delle altre nel prevenire lo sviluppo di VCI.

Raccomandazione 15.40**GPP**

L'endoarteriectomia carotidea o il by-pass arterioso extra-intra-cranico non sono consigliati per il trattamento dei disturbi cognitivi nell'ambito della demenza vascolare.

Sintesi 15.59

Gli interventi terapeutici nel campo del VCI possono essere distinti in:

1. interventi di prevenzione primaria su soggetti definiti a rischio senza alterazioni cognitive;
2. interventi di prevenzione secondaria su soggetti con alterazioni cognitive ma non ancora definibili come dementi;
3. interventi terapeutici e di prevenzione secondaria su soggetti già definibili come dementi;
4. interventi di prevenzione terziaria delle complicazioni in soggetti con demenza di grado avanzato, inclusi quelli rivolti al controllo dei disturbi comportamentali associati.

Sintesi 15.60

Vi sono ragionevoli evidenze che ridurre i valori di pressione arteriosa nei soggetti di età media e nei giovani-anziani può essere utile nel prevenire lo sviluppo di demenza in età avanzata. L'utilità di ridurre la pressione arteriosa in soggetti di età > 80 anni di età non è ben stabilita.

Sintesi 15.61

Nei soggetti a rischio di VCI non è dimostrata l'efficacia del trattamento dell'infiammazione o della terapia antiaggregante nel ridurre la probabilità di comparsa di un deterioramento cognitivo.

Sintesi 15.62

I dati tratti dagli studi clinici su farmaci suggeriscono che:

1. la nimodipina migliora alcune funzioni cognitive e l'impressione clinica globale rispetto ai controlli in pazienti con demenza vascolare;
2. gli inibitori dell'acetilcolinesterasi (donepezil, galantamina, rivastigmina) e la memantina hanno mostrato debole e incostante efficacia nel trattamento di popolazioni eterogenee di pazienti con demenza vascolare sia pura che associata a malattia di Alzheimer;
3. nessuno di questi farmaci modifica significativamente le prestazioni nelle attività della vita quotidiana.

Sintesi 15.63

È auspicabile che i futuri studi di prevenzione primaria delle patologie cerebrovascolari incorporino misure cognitive come endpoint primari o secondari.

Sintesi 15.64

Esistono ad oggi limitate evidenze a supporto dell'efficacia della terapia non farmacologica, inclusi riabilitazione cognitiva e agopuntura, nel trattamento della demenza vascolare per cui non è possibile fornire raccomandazioni formali.

Sintesi 15.65

La maggior parte dei caregiver dei pazienti con ictus presenta disturbi dell'umore, isolamento sociale ed un peggioramento della salute durante i tre anni successivi all'ictus. Ciò può avere un effetto negativo sul recupero funzionale, sulla salute del paziente e sulla qualità della vita di entrambi. Sono stati riconosciuti i seguenti fattori di rischio per il caregiver: caratteristiche personali, sintomi depressivi del caregiver, tempo trascorso nelle attività di cura e numero dei compiti assistenziali, assenza di supporto sociale, stato funzionale e cognitivo del paziente.

Raccomandazione 15.41**Forte a favore****Grado A**

Per migliorare i sintomi depressivi e la percezione di efficacia del caregiver, oltre che la qualità delle cure prestate al paziente sono raccomandati interventi di supporto al caregiver, durante il periodo di recupero/riabilitazione del paziente

Sintesi 15.66

Disturbi della sessualità nei pazienti con ictus e nei loro partner sono presenti in almeno il 30% dei casi, ma questo dato è probabilmente sottostimato. Il genere e l'emisfero colpito non sono stati associati a disfunzioni sessuali, mentre lo sono l'età del paziente, la presenza di disturbi dell'umore, le comorbidità, gli effetti indesiderati della terapia medica e le difficoltà del partner. Il benessere sessuale dei pazienti e dei loro partner, spesso il caregiver, dovrebbe essere un obiettivo da raggiungere e quindi oggetto di ricerca mirata.

Sintesi 15.67

La salute psicofisica del caregiver della persona con demenza vascolare è influenzata dai sintomi comportamentali e psicologici della demenza, i quali determinano un sovraccarico psicofisico significativo per la persona colpita e per il caregiver. Il sovraccarico del caregiver si presenta specialmente nella fase iniziale della malattia e quando si sommano insieme disabilità e sintomi neuropsichiatrici. Il caregiver è a rischio per depressione, ansia, disturbi del sonno, uso più frequente di farmaci psicotropi, minor numero di comportamenti protettivi per la salute, frequenza di malattia, mortalità. Fattori predittivi sono: essere femmina, essere figlio, la presenza di depressione oltre che di disturbi neuropsichiatrici, in particolare agitazione psicomotoria, nel paziente. Il sovraccarico del caregiver necessita di un intervento focalizzato e individuale che preveda anche il trattamento dei sintomi neuropsichiatrici per prevenire le crisi del paziente/caregiver. Sono necessari in questo campo ulteriori e specifici studi.

ICTUS PEDIATRICO GIOVANILE E DA CAUSE RARE

Sintesi 16.1

L'ictus ischemico perinatale include eventi cerebrovascolari ischemici di tipo arterioso o venoso che insorgono tra la 20^a settimana di vita fetale ed il 28° giorno di vita post-natale. L'ictus è definito come neonatale quando le manifestazioni cliniche si manifestano dalla nascita fino a 28 giorni di vita. L'ictus si considera fetale quando le lesioni vascolari vengono rilevate attraverso ecografie fetali in gravidanza fino al momento del parto. L'eziologia delle lesioni vascolari in tali epoche della vita è complessa e multifattoriale ed include fattori di rischio materni, intrapartum e neonatali mentre la patogenesi è riconducibile alla interruzione del flusso ematico cerebrale conseguente a trombosi o embolizzazione arteriosa o venosa.

Raccomandazione 16.1

Forte a favore

Grado D

In tutti i casi di ictus perinatale è raccomandato eseguire l'analisi istologica placentare in quanto alterazioni placentari, quali vasculopatia trombotica e corionamnionite, sono risultate essere associate sia a ictus arterioso che a trombosi dei seni venosi.

Raccomandazione 16.2

GPP

In tutti i casi di ictus perinatale è indicato eseguire un dettagliato screening trombofilico sia nel neonato che nella madre che includa la ricerca degli anticorpi antifosfolipidi, la lipoproteina (a) ed indagini atte ad escludere una trombofilia ereditaria in particolare il dosaggio di proteina C, proteina S, antitrombina III, mutazione del fattore V Leiden e della protrombina.

Sintesi 16.2

In epoca neonatale la diagnosi di vasculopatia cerebrale acuta di tipo arterioso o venoso e la diagnosi differenziale con altre cerebrolesioni si basa sulla risonanza magnetica nucleare, preferibile rispetto alla tomografia computerizzata per l'assenza di radiazioni e dei potenziali effetti collaterali.

Raccomandazione 16.3

GPP

In neonati con ictus ischemico arterioso, in presenza di cardiopatie emboligene ad alto rischio di recidiva o di grave condizione trombofilica, è indicato trattamento anticoagulante con eparina standard o eparine a basso peso molecolare.

Sintesi 16.3

Nei neonati la trombosi dei seni venosi cerebrali rappresenta una delle più rilevanti complicanze cerebrovascolari i cui fattori di rischio sono parzialmente differenti rispetto alle altre epoche della vita. L'approccio terapeutico è basato su un attento e tempestivo controllo dei fattori scatenanti, in modo particolare la disidratazione, e sulla terapia anticoagulante per 3- 6 settimane fino a un massimo di 3 mesi, con eparina standard per 5-10 giorni seguita da trattamento con eparina a basso peso molecolare (LMWH) oppure con l'impiego fin dall'inizio di LMWH. Se è presente una ischemia con significativa componente emorragica occorre eseguire un monitoraggio con neuroimmagini entro la prima settimana e procedere con la terapia anticoagulante solo in presenza di estensione della trombosi.

Sintesi 16.4

In età pediatrica e giovanile la malattia aterosclerotica ha scarso ruolo patogenetico ed inizia ad avere un certo peso a partire dalla 4a decade di vita. Alla patogenesi dell'ictus pediatrico e giovanile contribuisce l'interazione di fattori di rischio multipli quali condizioni trombofiliche e fattori di rischio non convenzionali da ricercare mediante un'accurata valutazione clinica e approfonditi accertamenti strumentali. L'anamnesi deve essere accurata, condotta mediante la ricerca di traumi cranio-cervicali recenti, febbre di origine sconosciuta o recenti infezioni (in particolare da virus varicella-zoster), anemia sideropenica, emopatie, cardiopatie congenite, malattie del collagene, familiarità per vasculopatia cerebrale giovanile o per malattie che comportino complicanze vascolari, assunzione di droghe ed estroprogestinici e storia di emicrania.

Sintesi 16.5

Una arteriopatia stenosante dei vasi cerebrali intracranici di grosso calibro è alla base di circa la metà dei casi di ictus ischemico in età prescolare e scolare. Si distinguono arteriopatie acute con decorso monofasico e assenza di evolutività dopo i primi 6 mesi (arteriopatia cerebrale transitoria) e forme croniche con andamento evolutivo quali la sindrome moyamoya, le forme associate con anemia a cellule falciformi e le arteriopatie associate a malattie del collagene e la vasculopatia associata a ridotta attività di ADA2 da mutazione del gene CECR1.

Sintesi 16.6

Nei bambini con anemia a cellule falciformi, stante l'alto rischio vascolare ad essa associato, ogni segno/sintomo neurologico di nuova insorgenza deve essere valutato come espressione di un possibile evento cerebrovascolare.

Sintesi 16.7

In età pediatrica e giovanile l'ictus cardioembolico rappresenta uno dei meccanismi più importanti. Rispetto all'adulto tuttavia lo spettro delle condizioni cardio-emboliche è differente in quanto sono meno rilevanti le turbe del ritmo e le patologie valvolari mentre

assumono maggior rilievo le cardiopatie congenite, i difetti del setto interatriale quali il forame ovale pervio, l'aneurisma del setto e rare condizioni cardioemboliche quali il mixoma, il fibroelastoma endocardico e la tasca atriale.

Sintesi 16.8

Nei bambini e nei neonati con cardiopatie congenite, nonostante la riduzione della mortalità grazie al miglioramento delle tecniche chirurgiche ed interventistiche, le complicanze neurologiche incluse quelle cerebrovascolari rappresentano tuttora un problema clinico rilevante ed una causa potenziale di ritardo psicomotorio, problemi comportamentali e di socializzazione.

Raccomandazione 16.4

GPP

Nei bambini con cardiopatie congenite, al fine di ridurre il ritardo diagnostico delle complicanze cerebrovascolari, il gruppo ISO-SPREAD suggerisce di implementare specifici programmi di informazione per i genitori e percorsi intraospedalieri finalizzati al rapido riconoscimento dei segni clinici dell'ictus per consentire una tempestiva diagnostica neuroradiologica e provvedere alle adeguate terapie di fase acuta.

Raccomandazione 16.5

Forte a favore

Grado D

Nei bambini affetti da malattie cardiache che hanno presentato ictus ischemico è raccomandato eseguire un ecocardiogramma transtoracico con particolare riferimento alla identificazione di trombi intracardiaci e fattori potenzialmente responsabili di un aumentato rischio di trombosi intracavitaria quali disfunzione ventricolare, stasi ematica, dilatazione delle camere cardiache o shunt destro-sinistro.

Raccomandazione 16.6

Debole a favore

Grado D

L'ecocardiografia transesofagea è indicata in tutti i soggetti con ictus criptogenetico in età pediatrica e giovanile se l'esame per via transtoracica è ritenuto non sufficientemente informativo. Tuttavia in età pediatrica occorre valutare attentamente le indicazioni all'ecocardiografia transesofagea considerando l'invasività della metodica e la necessità, nei bambini più piccoli o non collaboranti, di sedazione che può inficiare il risultato dell'esame.

Sintesi 16.9

Nei bambini con cardiopatie congenite la genesi degli eventi cerebrovascolari può essere multifattoriale per cui occorre ricercare condizioni aggiuntive di aumentato rischio trombotico quali deficit di alcuni fattori (proteina C, proteina S, Antitrombina III), elevati valori di lipoproteina (a) e omocisteinemia, anticorpi anti fosfolipidi, mutazione del fattore V "Leiden" e della protrombina G20210A. Alcune cardiopatie congenite possono associarsi inoltre ad arteriopatie dei vasi epiaortici che potrebbero rappresentare il determinante patogenetico alternativo al meccanismo cardioembolico, da ricercare con indagini angiografiche non invasive preferibilmente mediante angio-RM con mezzo di contrasto.

Sintesi 16.10

In età pediatrica le cardiopatie emboligene fonti di cardioembolismo sono in gran parte differenti rispetto a quelle dell'età adulta ed anziana. Distinguiamo cardiopatie congenite manifeste già alla nascita quali cardiopatie cianogene, diagnosticate spesso già in epoca prenatale tramite l'ecografia fetale e cardiopatie congenite che si possono manifestare nel corso degli anni quali la comunicazione interatriale. Altre cardiopatie possono manifestarsi nel corso degli anni quali complicazioni di malattie muscolari geneticamente determinate (malattie mitocondriali, diversi tipi di distrofia muscolare e miopatie congenite) o, raramente, conducono a cardiopatie dilatative quali conseguenza di miocarditi o al precoce verificarsi di infarto del miocardio in relazione a specifiche patologie (ipercolesterolemia familiare omozigote, poliarterite nodosa, malattia di Kawasaki). Altre cardiopatie emboligene sono rappresentate dalle valvulopatie acquisite quali, endocardite, protesi valvolari, malattia reumatica, degenerazione mixomatosa con prolasso e dai tumori cardiaci (mixoma, rai-domiosarcoma, fibroelastoma). Scarso ruolo hanno invece le aritmie quali la fibrillazione atriale a meno che non siano associate ad altre cardiopatie strutturali nel qual caso costituiscono un fattore aggravante il rischio embolico. Il ruolo eziologico del forame ovale pervio e dell'aneurisma del setto interatriale e le relative soluzioni terapeutiche, stante la loro elevata frequenza, vanno valutate caso per caso, analogamente alle altre epoche della vita, analogamente alle soluzioni terapeutiche.

Sintesi 16.11

Nei bambini con cardiopatie congenite complesse le complicanze neurologiche incluse quelle cerebrovascolari possono verificarsi sia nella fase pre-operatoria (ipossia cronica, ischemia acuta globale e focale conseguente a embolismo paradossale, embolizzazione diretta da trombo intra-cardiaco, trombosi venosa cerebrale, trombosi arteriosa in paziente cianotico con anemia, infezioni del sistema nervoso centrale) sia nella fase intra-operatoria (encefalopatia ipossico-ischemica, convulsioni post-operatorie, ictus, disordini del movimento).

Sintesi 16.12

La correzione chirurgica precoce delle cardiopatie congenite cianogene complesse riduce il rischio di ictus. La tetralogia di Fallot non corretta chirurgicamente, era riconosciuta come uno dei più importanti fattori di rischio in pazienti con ictus ischemico a causa dello shunt intracardiaco destro-sinistro.

Sintesi 16.13

L'intervento di Fontan, ideato negli anni '70 per il trattamento chirurgico della atresia della tricuspide, esteso successivamente al trattamento delle cardiopatie congenite cianogene con fisiologia univentricolare, indipendentemente dalla morfologia ventricolare, ha permesso la sopravvivenza di pazienti con cardiopatie congenite, quali la sindrome del cuore sinistro ipoplasico, altrimenti incompatibili con la vita. I pazienti sottoposti ad intervento di Fontan sono esposti ad un rischio di ictus elevato sia prima dell'intervento

di palliazione sia successivamente. Nella sindrome del cuore sinistro ipoplasico il trattamento chirurgico prevede 3 stadi: nel primo stadio definito procedura di Norwood, effettuata nell'immediato periodo post-neonatale, si viene a creare un passaggio fra il ventricolo destro e l'aorta. Nel secondo stadio, definito procedura di Glenn bidirezionale, eseguita a 6 mesi, si connettono la vena cava superiore all'arteria polmonare. Nel terzo stadio, procedura di Fontan, effettuata a 18 mesi si completa il flusso passivo dalle vene sistemiche ai polmoni con una connessione atriopulmonare quest'ultima abbandonata negli anni a favore di altre procedure quali il tunnel intra-atriale laterale o un condotto extracardiaco. Lo scopo dell'intervento di Fontan è quello di ottenere un flusso passivo dalle vene sistemiche ai polmoni, basato sul gradiente di pressione e una separazione tra il distretto venoso e quello arterioso, favorendo una condizione di normosaturazione e la riduzione di eventi tromboembolici con conseguente prolungamento della sopravvivenza.

Sintesi 16.14

Nei bambini operati con intervento di Fontan viene riportata una incidenza di complicanze cerebrovascolari dall'1,4 al 19% i cui meccanismi patogenetici sono costituiti da persistenza di shunt dx-sn con embolia paradossa e dalla comparsa di trombi intracavitari favoriti dall'insorgenza di fibrillazione atriale correlata alla dilatazione atriale e all'instaurarsi di una cardiopatia dilatativa.

Sintesi 16.15

Nei neonati e lattanti le cardiopatie congenite cianogene complesse con shunt destro-sinistro presentano un consistente rischio di eventi cerebrovascolari. In tali pazienti la risonanza magnetica dell'encefalo evidenzia lesioni ischemiche, generalmente silenti, sia in fase pre-operatoria (5-25% dei casi) sia in fase post-operatoria (0-19% dei casi).

Sintesi 16.16

Il rischio di ictus nei bambini cardiopatici aumenta in corso di procedure transcateretere e interventi cardiocirurgici con una incidenza nel primo caso di circa 1% in corso di cateterismo cardiaco, favorito da procedure di maggiore durata. In corso di interventi cardiocirurgici a cuore aperto l'incidenza di ictus è inferiore all'1% e correla con l'età più avanzata al momento dell'intervento, la durata dell'intervento e la necessità di ricorrere ad un reintervento.

Sintesi 16.17

I bambini cardiopatici in attesa di trapianto cardiaco sottoposti a circolazione assistita meccanicamente, quale l'ossigenazione extracorporea a membrane (ECMO) e l'assistenza ventricolare (VADs), sono esposti ad un rischio particolarmente elevato di ictus. L'incidenza stimata di ictus con ECMO (1-2 eventi per 100 giorni di supporto) è risultata significativamente più alta che con EXCOR (0,5 eventi per 100 giorni di supporto) ossia con l'unico tipo di apparecchiatura di assistenza ventricolare utilizzata in modo specifico nel bambino.

Sintesi 16.18

L'eterogeneità eziologica delle cerebrolesioni nel bambino con cardiopatia congenita richiede una accurata diagnosi differenziale attraverso l'impiego delle neuroimmagini, preferibilmente ricorrendo a metodiche di risonanza magnetica per l'assenza di radiazioni, con studio del parenchima cerebrale e dei vasi cerebrali extra ed intracranici. Numerose sindromi genetiche quali la sindrome di Down, la sindrome di Williams, la sindrome di Alagille e la sindrome PHACES possono presentare sia cardiopatie congenite sia alterazioni stenosanti delle arterie cerebrali, inclusa una arteriopatia moyamoya, che dilatazioni aneurismatiche dei vasi del circolo cerebrale extra ed intracranico. La precoce identificazione di queste sindromi consente una appropriata definizione delle complicanze cerebrovascolari nei bambini con cardiopatia congenita.

Sintesi 16.19

Nei bambino con ictus ischemico e cardiopatia nota l'ecocardiogramma transtoracico permette di evidenziare trombi intracardiaci o condizioni favorevoli alla formazione di trombi intracavitari quali disfunzione ventricolare, stasi ematica, dilatazione delle camere cardiache o shunt destro-sinistro. Nel bambino senza cardiopatia nota, l'ecocardiogramma transtoracico può occasionalmente evidenziare fonti cardioemboliche clinicamente ancora silenti. L'ecocardiogramma transesofageo non sembra modificare significativamente il numero di riscontri positivi rispetto al solo transtoracico.

Sintesi 16.20

Nell'ictus pediatrico e giovanile non vi sono studi che abbiano valutato l'efficacia di terapie preventive o di fase acuta per cui le raccomandazioni sono estrapolate da quelle riguardanti l'ictus in generale validate prevalentemente in età adulta e anziana. Come nell'adulto il trattamento si compone di aspetti organizzativi, misure di supporto generale e farmaci antitrombotici.

Raccomandazione 16.7**GPP**

In età pediatrica il gruppo ISO-SPREAD suggerisce che l'approccio terapeutico e riabilitativo avvenga in un ambiente idoneo all'età e al livello di sviluppo del bambino, da parte di un team multidisciplinare che ponga in primo piano i suoi bisogni sanitari, sociali ed emotivi e quelli della famiglia, bisogni che devono essere sistematicamente valutati, anche nella pianificazione del percorso successivo. Quando possibile, è preferibile coinvolgere il bambino nei processi.

Raccomandazione 16.8**GPP**

Nei bambini con ictus acuto il gruppo ISO-SPREAD suggerisce che siano gestiti dal punto di vista diagnostico e terapeutico con la supervisione di un pediatra esperto in malattie cerebrovascolari.

Sintesi 16.21

In età pediatrica, in mancanza di dati specifici, le raccomandazioni riguardanti l'approccio terapeutico in fase acuta vengono estrapolate in gran parte da quelle dell'adulto.

Raccomandazione 16.9**Debole a favore****Grado D**

Nell'ictus in età pediatrica, se si verificano crisi epilettiche è indicata la somministrazione precoce di farmaci anticonvulsivi per prevenire ulteriori crisi e minimizzare il danno ischemico conseguente a crisi epilettiche ripetute.

Sintesi 16.22

In epoca neonatale e pediatrica la prevenzione degli eventi tromboembolici differisce in relazione ai fattori predisponenti e al profilo di rischio del singolo paziente. Se vi sono condizioni predisponenti ben definite il trattamento deve essere protratto per almeno 3 mesi nel bambino e per almeno 6 settimane nel neonato mentre, in presenza di eventi trombotici idiopatici i pazienti devono essere trattati per un periodo più prolungato, di 6 mesi nel bambino e di 3 mesi nel neonato. In presenza di fattori di rischio persistenti quali la terapia con L-asparaginasi, la presenza di linee venose centrali o la sindrome da anticorpi antifosfolipidi, la profilassi secondaria dovrà proseguire fino a quando i fattori di rischio saranno rimossi.

Raccomandazione 16.10**Debole a favore****Grado D**

Nei bambini con ictus ischemico acuto in attesa di un chiarimento patogenetico, è indicata la somministrazione di ASA alla dose di 3-5 mg/kg/die, tranne che in presenza di cardiopatie emboligene ad alto rischio embolico e di anemia a cellule falciformi in cui sono indicate altre strategie terapeutiche quali la terapia anticoagulante e la trasfusione di emazie.

Raccomandazione 16.11**GPP**

Nei bambini che assumono ASA per la prevenzione dell'ictus, al fine di ridurre il rischio di malattia di Reye, il gruppo ISO-SPREAD suggerisce la somministrazione di vaccino per la varicella e la vaccinazione annuale antinfluenzale.

Raccomandazione 16.12**GPP**

Nei bambini che assumono ASA per la prevenzione dell'ictus, il gruppo ISO-SPREAD suggerisce la sospensione dell'ASA durante l'infezione da virus influenzale e durante la varicella.

Raccomandazione 16.13**Debole a favore****Grado D**

In bambini con ictus ischemico acuto associato a cardiopatie emboligene ad elevato rischio di riembolizzazione precoce è indicata la terapia anticoagulante con eparina in assenza

di estese lesioni a rischio di infarcimento emorragico o di specifiche controindicazioni.

Raccomandazione 16.14**Debole a favore****Grado D**

Nei pazienti in età pediatrica con ictus cardioembolico è indicato proseguire con eparina o con anticoagulanti orali antivitamina K per almeno 1 anno o finché la cardiopatia responsabile non sia stata corretta. Se il rischio di eventi tromboembolici viene giudicato elevato è indicato proseguire con la terapia anticoagulante a tempo indefinito.

Raccomandazione 16.15**Debole a favore****Grado D**

In bambini con lesioni ischemiche, anche se con componente emorragica, secondarie a trombosi dei seni venosi cerebrali è indicata la terapia anticoagulante con eparina in assenza di specifiche controindicazioni.

Raccomandazione 16.16**GPP**

In merito alla terapia eparinica, nei neonati che generalmente richiedono dosi più alte e che guadagnano rapidamente peso in poche settimane, il gruppo ISO-SPREAD suggerisce il monitoraggio della terapia con eparina a basso peso molecolare con le opportune metodiche quali il dosaggio della attività anti-fattore X attivato.

Raccomandazione 16.17**Debole a favore****Grado D**

Nei pazienti in età pediatrica con ictus ischemico e cardiopatie con difetto del setto interatriale maggiori quale verosimile causa dell'evento ischemico cerebrovascolare, diverse pertanto dal forame ovale pervio, è indicata la correzione chirurgica o endovascolare sia per ridurre il rischio di ictus che per prevenire le complicanze cardiache.

Raccomandazione 16.18**Debole a favore****Grado C**

Nei pazienti in età pediatrica con ictus ischemico e cardiopatie è indicato il trattamento dello scompenso cardiaco al fine di ridurre il rischio di ictus ed eventi cardioembolici sistemici.

Sintesi 16.23

La trombolisi endovenosa non è al momento approvata in età pediatrica in quanto i pazienti con ictus ed età inferiore ai 18 anni sono stati esclusi dagli studi. Peraltro numerosi case reports sul trattamento trombolitico precoce nell'ictus sono stati pubblicati soprattutto di bambini in età adolescenziale, con risultati in gran parte favorevoli. La trombolisi endovenosa potrebbe essere considerata nel bambino più grande in età adolescenziale che rientra nei criteri di elegibilità dell'adulto, all'interno delle linee guida previste per l'adulto ed in centri che dispongono di un percorso per la trombolisi e di uno stroke team pediatrico. La mancanza di dosaggi codificati del trombolitico endovenoso ed intra-arterioso nel bambino rappresenta un vantaggio teorico della trombectomia meccanica soprattutto nel bambino più piccolo. Le complicanze riportate in corso di trombolisi intra-

arteriosa rendono le tecniche endovascolari proponibili solo in centri specializzati nella cura del bambino con ictus che dispongono di qualificati neuroradiologi interventisti.

Raccomandazione 16.19

Debole a favore

Grado D

In età pediatrica in presenza di ictus ischemico con occlusione di un grosso vaso intracranico a rischio di grave disabilità o mortalità è indicata, in assenza di specifiche controindicazioni, una strategia terapeutica di tipo ripercussivo mediante somministrazione di rt-PA e/o trombectomia meccanica.

Sintesi 16.24

In età giovanile la percentuale relativa di ictus emorragico sul totale degli ictus è superiore rispetto ai soggetti più anziani ed il peso globale dell'emorragia cerebrale è in aumento soprattutto nei Paesi in via di sviluppo. I giovani di razza nera hanno un rischio maggiore di emorragia cerebrale rispetto ai bianchi.

Sintesi 16.25

L'eziologia dell'emorragia cerebrale nei soggetti giovani è più eterogenea rispetto a quella dei soggetti in età adulta e anziana; in particolare, svolgono un ruolo importante le malformazioni vascolari, le coagulopatie e l'abuso di sostanze quali la cocaina e le amine simpaticomimetiche.

La prognosi è migliore di quella degli anziani, senza sostanziali differenze di genere. La gravità dei sintomi all'esordio, la presenza di emorragia intraventricolare, di idrocefalo e di focolai emorragici multipli sono predittori di mortalità nel soggetto giovane.

Sintesi 16.26

Nei soggetti al di sotto dei 35-40 anni di età, le malformazioni vascolari sono una causa di emorragia cerebrale più frequente della vasculopatia ipertensiva, mentre al di sopra di tale età il rapporto si inverte. Peraltro l'ipertensione arteriosa, pur essendo meno frequente nel giovane rispetto all'anziano, aumenta il rischio di emorragia in misura maggiore.

Sintesi 16.27

L'abuso di sostanze esogene in modo particolare di amine simpatico-mimetiche quali la cocaina rappresenta un'importante causa di emorragia cerebrale nel soggetto giovane in relazione all'aumento dei valori pressori o tramite l'instaurarsi della sindrome da vasocostrizione reversibile.

Raccomandazione 16.20

Forte a favore

Grado C

Nel soggetto in età pediatrica e giovanile con emorragia cerebrale indipendentemente dalla sede (pertanto sia ematomi a sede tipica sia lobare atipica) è raccomandato escludere con la massima accuratezza possibile la presenza di una malformazione arterovenosa quale causa del sanguinamento. Se le indagini non invasive quali angio-RM e angio-CT sono

negative si deve eseguire una angiografia cerebrale con catetere che rappresenta tuttora il gold standard per lo studio dei vasi intracranici. L'angiografia cerebrale è indicata inoltre per dettagliare gli aspetti morfologici di malformazioni arterovenose diagnosticate con le metodiche non invasive, aspetti indispensabili per le successive soluzioni terapeutiche.

Sintesi 16.28

La diagnosi di malformazione arterovenosa si avvale dell'angiografia convenzionale con catetere in grado di definirne con la massima accuratezza le caratteristiche morfologiche. Sono fattori di rischio di emorragia da malformazione arterovenosa la sede profonda o infratentoriale, un diametro inferiore a 3 centimetri, la presenza di una vena drenante singola o in sede profonda, la presenza di un'arteria afferente singola e l'associazione con un aneurisma arterioso.

Sintesi 16.29

Le fistole arterovenose durali comportano un rischio sia di emorragia cerebrale che di trombosi venosa. La diagnosi si basa sulle metodiche non invasive quali angio-TC o angio-RM e viene completata mediante angiografia convenzionale in grado di valutarne il rischio di rottura in base al tipo di drenaggio venoso e alla direzione (anterograda o retrograda) del flusso.

Sintesi 16.30

Le malformazioni artero-venose normalmente si presentano isolate ma possono associarsi a specifiche entità sindromiche quali la sindrome PHACES, la malattia di Rendu-Osler-Weber, la malattia di Sturge Weber e la sindrome di Williams.

Sintesi 16.31

La sindrome PHACE come suggerisce l'acronimo (Posterior fossa brain malformations, Hemangiomas, Arterial anomalies, Coarctation of the aorta and cardiac defects, and Eye abnormalities) è caratterizzata da 1) malformazioni della fossa posteriore in particolare ipoplasia cerebellare, 2) emangioma faciale con possibile estensione al collo e alla regione orbitaria, 3) anomalie vascolari cerebrali di tipo congenito del sistema venoso (ipoplasie delle arterie e dei seno venosi), anomalie di origine e decorso dei vasi arteriosi (persistenza di anastomosi embrionarie quali la arteria trigeminale, l'arteria acustica, l'arteria ipoglossa e proatlantoidea) ipoplasia della a. carotide interna e del canale carotico, anomalie dei vasi del circolo di Willis e stenosi progressive a carico dei vasi del circolo cerebrale extra ed intracranico con possibile evoluzione in quadro moyamoya, 4) anomalie cardiache quali la tetralogia di Fallot, stenosi focale dell'arco aortico, stenosi tubulare dell'aorta discendente, atresia della arteria succlavia destra. Le complicanze ischemiche cerebrali possono pertanto conseguire alla arteriopatia o ad un meccanismo cardioembolico. Tali anomalie vascolari cerebrali normalmente si sviluppano dallo stesso lato dell'emangioma cutaneo e possono comportare sia lesioni vascolari di tipo ischemico sia danno neurologico evolutivo nei bambini affetti. 5) Le anomalie oftalmologiche comprendono il glaucoma, il coboloma, la macroftalmia, il criptoftalmo e l'ipoplasia dei nervi ottici.

Sintesi 16.32

La teleangectasia emorragica ereditaria (HHT) o malattia di Rendu-Osler-Weber è una malattia autosomica dominante caratterizzata da teleangectasie e malformazione artero-venose cutanee, mucose e viscerali. Dal punto di vista clinico si manifesta con epistassi ricorrenti spesso spontanee o scatenate da microtraumi nasali inapparenti, sanguinamenti gastrointestinali, e da malformazioni artero-venose epatiche (causa di ipertensione portale, colestasi e scompenso cardiaco ad alta portata), polmonari e cerebrali. Le MAV polmonari causando uno shunt destro-sinistro possono causare una condizione di ridotta ossigenazione cronica, emorragie bronchiali o pleuriche, e favorire embolie sistemiche e cerebrali e ascessi con un meccanismo di embolia paradossa analogamente a quanto si verifica in presenza di forame ovale pervio. Tali complicanze emboliche possono verificarsi indipendentemente dal grado di compromissione respiratoria. Le malformazioni artero-venose cerebrali sono presenti in circa il 10% dei casi e consistono in teleangectasie, malformazioni artero-venose, aneurismi o angiomi cavernosi. Mentre è indicata la ricerca e l'eventuale trattamento delle MAV polmonari esistono incertezze circa la necessità di ricercare MAV cerebrali e sulle successive opzioni terapeutiche ossia se trattare o meno le malformazioni vascolari eventualmente presenti.

Sintesi 16.33

La presenza di fistola o malformazione artero-venose polmonare isolata o associata a malattia di Rendu-Osler-Weber deve essere sospettata in tutti i pazienti con ictus giovanile criptogenetico o accesso cerebrale. Il sospetto è avvalorato dalla presenza degli altri segni della malattia e dalla presenza, al doppler transcranico o all'ecocardiografia transesofagea con contrasto gassoso, di uno shunt "tardivo" con passaggio di microbolle oltre i 6-7 battiti cardiaci ossia oltre il timing che si osserva in presenza di PFO. La presenza di un ictus ischemico in un paziente con malattia di Rendu-Osler deve porre precauzione alla somministrazione di rt-PA con strategia ripervasiva e consigliare un approccio mediante trombectomia meccanica. Come misura di prevenzione secondaria occorre considerare il trattamento per via endovascolare della MAV polmonare mentre è rischioso l'impiego di farmaci antiaggreganti e anticoagulanti.

Sintesi 16.34

Gli angiomi cavernosi sono malformazioni vascolari a basso flusso che possono manifestarsi con crisi epilettiche o emorragie cerebrali, normalmente di entità lieve-moderata e paucisintomatiche, oppure ingrandirsi lentamente a causa di piccoli sanguinamenti ricorrenti. Per la diagnosi di angioma cavernoso, la metodica di elezione è la risonanza magnetica con le sequenze sensibili all'emosiderina, quali le gradient-echo e a suscettibilità magnetica, che mostrano il tipico aspetto morulare o a "pop corn" oppure un meno tipico aspetto tondeggianti regolare. La somministrazione di mezzo di contrasto spesso mostra un arricchimento contrastografico delle lesioni anche a distanza dal sanguinamento. Gli angiomi cavernosi possono essere singoli o multipli essendo, in questo caso, associati a specifiche sindromi genetiche quali la caverno matosi multipla familiare, di cui sono note 3 varianti geneticamente definite (CCM 1, CCM 2 e CCM 3).

Sintesi 16.35

In età pediatrico-giovanile oltre alle malformazioni arterovenose vi sono alcune altre peculiari patologie che possono causare emorragia cerebrale intraparenchimale, subaracnoidea o mista (cerebromeningea) spesso atipiche per sede ed evoluzione quali la malattia moyamoya, la sindrome da vasocostrizione reversibile, l'endocardite batterica e la trombosi venosa cerebrale.

In pazienti con tali reperti neuroradiologici la presenza di una malattia moyamoya deve essere sospettata in presenza di stenosi bilaterale del segmento intracranico delle carotidi interne e dei vasi del poligono del Willis e dal tipico quadro neoangiogenetico all'angiografia convenzionale, mentre multiple stenosi o irregolarità di parete a livello delle arterie intracraniche di medio calibro o segni di vasospasmo al doppler transcranico in pazienti con cefalea ad esordio iperacuto di recente insorgenza e con tipici fattori scatenanti devono porre il sospetto di una sindrome da vasocostrizione cerebrale reversibile. Presenza di febbre e indici di infiammazione elevati, eventi embolici in altri distretti, emocolture positive per stafilococco aureo e vegetazioni valvolari all'ecocardiogramma devono porre il sospetto di una endocardite batterica mentre lesioni emorragiche singole o bilaterali con aspetto edemigeno associate o meno a soffiusioni subaracnoidea in un paziente con cefalea ingravescente devono porre il sospetto di trombosi dei seni venosi o di una singola vena cerebrale.

Sintesi 16.36

Nei pazienti con malformazioni vascolari cerebrali l'età pediatrica e giovanile gioca un ruolo favorevole all'approccio interventistico rispetto ad un atteggiamento di attesa che invece viene privilegiato in età avanzata. Tali approcci terapeutici nella maggior parte dei casi non rappresentano una misura di emergenza ed in linea di massima vengono presi in considerazione a distanza di 2-6 settimane dall'evento emorragico cerebrale.

Raccomandazione 16.21

GPP

Nei pazienti con malformazioni vascolari cerebrali il gruppo ISO-SPREAD suggerisce una valutazione ponderata di ogni singolo caso da parte di un team multiprofessionale in cui le diverse opzioni (chirurgica, endovascolare, radioterapica) o l'astensione da trattamenti invasivi vengano attentamente valutate tenendo conto dei criteri clinici, neuroradiologici e angiografici e del rapporto rischio-beneficio.

Sintesi 16.37

La gravidanza e il puerperio sono associati a un aumento del rischio di emorragia cerebrale associato a specifiche condizioni quali la vasculopatia ipertensiva da preeclampsia-eclampsia talora associata a sindrome da vasocostrizione reversibile, la rottura di malformazioni arterovenose e l'apoplezia ipofisaria. L'età superiore a 35 anni, la razza afroamericana, l'ipertensione, le coagulopatie e l'abuso di tabacco sono fattori predisponenti alle manifestazioni emorragiche durante la gravidanza.

Sintesi 16.38

Nell'emorragia cerebrale in età pediatrico-giovanile non ci sono dati di letteratura sufficienti per valutare l'efficacia di un approccio neurochirurgico. Rispetto all'età adulta e anziana tuttavia le lesioni vascolari incluse quelle emorragiche più facilmente tendono a provocare ipertensione endocranica maligna necessitante di intervento neurochirurgico evacuativo.

Sintesi 16.39

L'eziologia delle trombosi venose cerebrali riconosce un ampio spettro di fattori ed è spesso multifattoriale per cui viene richiesta un'approfondita analisi dei molteplici fattori di rischio e condizioni predisponenti. Nella donna le trombofilie genetiche e l'uso degli estrogeni rappresentano il principale fattore di rischio.

Sintesi 16.40

La presentazione clinica della trombosi dei seni e delle vene cerebrali è polimorfa e ingannevole. La cefalea rappresenta il sintomo principale sia all'esordio sia durante il decorso della malattia ma non presenta caratteristiche specifiche. La cefalea può essere ad esordio acuto, subacuto o cronico, può essere l'unica manifestazione di esordio, o associarsi a segni di ipertensione endocranica, deficit neurologici focali e crisi comiziali.

Sintesi 16.41

La RM dell'encefalo in grado di evidenziare il materiale trombotico nel seno occluso combinata con l'angio-RM per lo studio dei seni venosi cerebrali rappresentano le metodiche ottimali per la diagnosi e per il follow-up dei pazienti con trombosi venosa cerebrale. Se persistono incertezze o nei casi dubbi può essere giustificato il ricorso all'angiografia convenzionale. Al fine di un corretto inquadramento e per evitare improprie ripercussioni terapeutiche occorre sottolineare come la mancata visualizzazione del seno venoso, in modo particolare del seno trasverso-sigmoideo, potrebbe essere imputabile ad una semplice ipoplasia piuttosto che ad una occlusione trombotica.

Sintesi 16.42

Nel sospetto di trombosi venosa cerebrale con presenza di lesioni parenchimali, il valore di D-dimero è aumentato nella quasi totalità dei casi ed è dotato pertanto di un elevato valore predittivo negativo. Nei pazienti con trombosi venosa cerebrale con cefalea come unico sintomo e senza evidenza di lesioni parenchimali i valori di D-dimero sono invece normali in oltre un quarto dei casi. Inoltre il valore del D-dimero non è validato in età pediatrica.

Sintesi 16.43

La mortalità e la disabilità grave nei pazienti con trombosi venosa cerebrale è del 15%. Tra i fattori prognostici negativi si segnalano l'eziologia paraneoplastica o infettiva,

l'estensione della trombosi ai seni e al sistema venoso profondo, la presenza di emorragie intracraniche, l'età >37 anni, il sesso maschile, un punteggio GCS <9 e l'iperglicemia all'ingresso.

Raccomandazione 16.22	Forte a favore	Grado B
------------------------------	-----------------------	----------------

In pazienti con trombosi venosa cerebrale è raccomandata la terapia anticoagulante con eparina non frazionata o eparine a basso peso molecolare anche in presenza di ematomi intracranici o infarti a connotazione emorragica.

Raccomandazione 16.23	Forte a favore	Grado D
------------------------------	-----------------------	----------------

Nella trombosi venosa cerebrale ad eziologia settica è raccomandata la tempestiva somministrazione di antibiotici a largo spettro in attesa degli esami colturali. La terapia antibiotica mirata dovrebbe essere protratta per almeno due settimane dopo la scomparsa dei segni locali di infezione.

Raccomandazione 16.24	GPP	
------------------------------	------------	--

Nei pazienti con trombosi venosa cerebrale e segni di ipertensione endocranica il gruppo ISO-SPREAD suggerisce di implementare le usuali norme terapeutiche dell'ipertensione endocranica quali mantenere la testata del letto a 30°, l'iperventilazione con l'obiettivo di mantenere il valore di CO₂ fra 30-35 mmHg, la correzione di ipertemia e iposodiemia e la somministrazione endovenosa di diuretici osmotici.

Raccomandazione 16.25	Debole a favore	Grado D
------------------------------	------------------------	----------------

Nei pazienti con trombosi venosa cerebrale e segni di ipertensione endocranica è indicata la terapia con acetazolamide. In caso di ipertensione endocranica ingravescente nonostante la terapia medica è indicata l'esecuzione di rachicentesi evacuative e, in casi selezionati, lo shunt ventricolo peritoneale.

Raccomandazione 16.26	Debole a favore	Grado D
------------------------------	------------------------	----------------

Nei pazienti con trombosi venosa cerebrale con ipertensione endocranica, papilledema e progressione dei disturbi visivi è indicata da parte la defenestrazione del nervo ottico al fine di ridurre il rischio di ipovisione permanente.

Raccomandazione 16.27	Forte contro	Grado D
------------------------------	---------------------	----------------

Nei pazienti con trombosi venosa cerebrale non è raccomandata la somministrazione di steroidi in quanto potrebbero aggravare il processo trombotico in atto ed aggravare il quadro clinico. Fanno eccezione condizioni in cui lo steroide sia indicato per il trattamento di una specifica patologia predisponente quali le malattie infiammatorie croniche in fase attiva e la malattia di Behçet.

Raccomandazione 16.28	Debole a favore	Grado D
------------------------------	------------------------	----------------

Nei pazienti con trombosi venosa cerebrale è indicata la correzione delle condizioni di ipovolemia e di ipotensione arteriosa in quanto fattori aggravanti il processo trombotico, in modo particolare in età pediatrica e neonatale.

Raccomandazione 16.29	Debole a favore	Grado D
------------------------------	------------------------	----------------

Nei pazienti con trombosi venosa cerebrale, causata da voluminose lesioni ischemiche o emorragiche a rischio di erniazione o ipertensione endocranica maligna e in assenza di malattie sistemiche che ne condizionino negativamente la prognosi, quali ad esempio una trombofilia paraneoplastica, è indicata l'emicraniectomia decompressiva come misura salvavita.

Sintesi 16.44

In soggetti con trombosi venosa cerebrale, i benefici derivanti dall'utilizzo profilattico di farmaci antiepilettici non sono chiari. La terapia antiepilettica dovrebbe essere riservata ai soggetti con crisi epilettiche all'esordio e presenza di lesioni parenchimali ischemiche o emorragiche sopratentoriali che rappresentano gli unici predittori di crisi epilettiche precoci. Non vi sono dati relativi alla durata della terapia antiepilettica.

Sintesi 16.45

In soggetti con trombosi venosa cerebrale, la terapia anticoagulante orale dovrebbe essere embricata precocemente alla terapia con eparina non frazionata o eparine a basso peso molecolare, ma non è chiaro quale debba essere la durata del trattamento che dovrebbe essere protratto comunque per almeno 3 mesi monitorando con angio-RM o angio-CT l'eventuale ricanalizzazione e i circoli di compenso. Dopo tale periodo, in analogia a quanto si attua nelle trombosi venosa extracerebrale, quanto a lungo protrarre il trattamento anticoagulante dipende da una accurata valutazione dei fattori di rischio e dalle patologie predisponenti e se questi sono rimovibili o trattabili, minimizzando in tal modo il potere trombofilico. Le scelte terapeutiche devono basarsi su una discussione di ogni singolo caso con un medico esperto in patologie della coagulazione: un approccio ragionevole prevede una durata minima di 3-6 mesi in caso di fattori di rischio transitori o rimovibili, 6-12 mesi in caso di presenza di trombosi venosa idiopatica oppure a tempo indefinito in caso di trombofilia severa ad alto rischio di ricadute cerebrali o sistemiche.

Raccomandazione 16.30	Indicazione per la ricerca
------------------------------	-----------------------------------

Non vi sono dati di letteratura sufficienti per valutare l'efficacia degli anticoagulanti diretti anti fattore II o anti fattore X attivato nel trattamento della trombosi venosa cerebrale.

Raccomandazione 16.31	Debole a favore	Grado D
------------------------------	------------------------	----------------

Nei pazienti con trombosi venosa cerebrale con rapido deterioramento del quadro neurologico imputabile alla estensione/progressione della trombosi, nonostante la terapia

medica è indicato considerare il trattamento endovascolare con trombolisi locoregionale e/o trombectomia meccanica al fine di ottenere una ricanalizzazione del seno venoso occluso.

Sintesi 16.46

Numerose sono le cause rare che devono essere considerate nella diagnosi eziologica dell'ictus e delle lesioni cerebrovascolari silenti, soprattutto in età pediatrica e giovanile. Più raramente alcune malattie rare possono causare complicanze cerebrovascolari in età anziana quale ad esempio l'arterite di Horton. La diagnosi di una patologia rara causa di ictus cerebrale richiede una attenta valutazione anamnestica, un accurato esame clinico generale con la ricerca dei segni della malattia nelle sedi extracerebrali e una accurata valutazione dei reperti delle neuroimmagini. La gestione è spesso multidisciplinare e viene facilitata se i diversi specialisti sono organizzati in gruppi di lavoro o ambulatori dedicati.

Sintesi 16.47

La malattia di Fabry, è una malattia lisosomiale dovuta al deficit dell'enzima alfa-galattosidasi, il cui gene è localizzato sul cromosoma Xq22. Il deficit enzimatico comporta un accumulo di glicosfingolipidi, in particolare del globotriosilceramide (Gb3), in molti tessuti, tra i quali il sistema nervoso, l'endotelio vascolare, il cuore, il rene, l'occhio ed il tratto gastrointestinale. La presenza della malattia di Fabry deve essere sospettata in ogni paziente con TIA o ictus giovanile soprattutto se di tipo lacunare da coinvolgimento dei piccoli vasi. Il sospetto clinico viene avvalorato, oltre che dall'indagine anamnestica familiare, dalla presenza dei seguenti segni/sintomi neurologici e sistemici: dolore neuropatico, ipoacusia neurosensoriale, sonnolenza diurna eccessiva, disturbi gastrointestinali, angiocheratoma, cornea verticillata, albuminuria/proteinuria e cardiomiopatia ipertrofica. I seguenti segni neuroradiologici, soprattutto se tutti presenti alla RMN cerebrale ed all'Angio-RMN intracranica, sono di ulteriore ausilio diagnostico: dolicoectasia dell'arteria basilare, diametro della basilare superiore a 2,7 mm, iperintensità croniche della sostanza bianca, "segno del pulvinar" evidenziabile nelle sequenze T1. La diagnosi deve essere confermata nei maschi dal dosaggio dell'attività enzimatica e dal test molecolare, mentre nelle femmine, essendo la patologia legata al cromosoma X, deve essere effettuata direttamente l'analisi genetica.

Raccomandazione 16.32

Forte a favore

Grado C

Nei pazienti con malattia di Fabry è raccomandato instaurare tempestivamente la terapia enzimatica sostitutiva per ridurre le complicanze renali, cardiache e migliorare la sintomatologia legata agli altri distretti corporei anche se non vi sono ancora dati consistenti sulla riduzione delle complicanze cerebrovascolari.

Sintesi 16.48

L'omocistinuria è un disordine ereditario del metabolismo della metionina caratterizzata da elevate livelli di ematici di omocisteina e del suo metabolita metionina, caratterizzata dalla precoce comparsa di eventi trombotici venosi e arteriosi in diversi distretti vascolari.

L'omocistinuria classica presenta valori di omocisteina superiori a 100 $\mu\text{mol/L}$ e va distinta dalla semplice e frequente condizione di iperomocisteinemia in cui i valori sono compresi fra 20-100 $\mu\text{mol/L}$.

Sintesi 16.49

Nei pazienti in età pediatrica e giovanile con TIA, ictus ischemico, encefalopatia vascolare multifartuale o trombosi venosa cerebrale che presentino elevati valori plasmatici di omocisteina ($> 100 \text{ mmol/L}$) occorre valutare la presenza di omocistinuria. Il sospetto clinico viene avvalorato dalla presenza di alterazioni oculari (distacco del cristallino, miopia, glaucoma, cataratta, distacco di retina, atrofia ottica), anomalie osteoarticolari e scheletriche (osteoporosi precoce o, petto scavato o carinato, ginocchio valgo, scoliosi, aspetto "marfanoide"), alterazioni cutanee quali aree di ipopigmentazione, livedo reticularis. In base alla risposta alla somministrazione di vit-B6 vengono distinte forme piridossina sensibili da quelle non piridossina sensibili. La diagnosi è confermata dal riscontro di mutazione del gene della metionina beta-sintasi codificato sul cromosoma 21 per il quale sono descritte più di 150 mutazioni.

Raccomandazione 16.33

Forte a favore

Grado D

Per le forme di omocistinuria classica è raccomandato instaurare la terapia con betaina e vitamina B6 alla dose di 300-600 mg/die valutando se si tratta di una forma B6-responsiva o meno. La posologia della vitamina B6 deve essere mantenuta ai livelli più bassi possibili e sempre associata a folati (preferibilmente acido folinico o calcio folinato).

Raccomandazione 16.34

Forte a favore

Grado C

Nelle forme di omocistinuria classica sia B6 responsiva che non B6 responsiva è raccomandata una dieta a basso contenuto di metionina e la somministrazione di betaina.

Sintesi 16.50

La metilmalonico aciduria (MMA) ed il deficit di ornitina transcarbamilasi (OTC) sono le patologie più frequenti ad esordio in età adulta nel gruppo delle acidurie organiche e dei disturbi del ciclo dell'urea. MMA e OTC devono essere sospettate in pazienti con encefalopatia e/o episodi ictali che presentino acidosi metabolica ed iperammoniemia. Queste patologie si manifestano in età adulta con un quadro sintomatologico più sfumato e vanno ricercate attraverso un'attenta anamnesi quale ad esempio il rifiuto delle proteine animali sin dai primi anni di vita.

Sintesi 16.51

La presenza di una MELAS (Mitochondrial Encephalopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes) deve essere sospettata in pazienti giovani (< 40 anni) che presentino episodi simil-infartuali cerebrali, epilessia e acidosi lattica. Il sospetto clinico è avvalorato dalla presenza di declino cognitivo, epilessia, miopia con intolleranza all'esercizio fisico, ricorrenti episodi di cefalea, ipoacusia, bassa statura, diabete, atrofia ottica. La diagnosi

si basa sulla presenza di acidosi lattica nel sangue e nel liquido cerebrospinale, sulla misurazione del picco del lattato con la RMN cerebrale con spettroscopia protonica, sulla biopsia muscolare che mostra il tipico reperto delle “ragged red fibers” e, soprattutto, sull’analisi genetica con ricerca della mutazione sul DNA mitocondriale. La terapia è tuttora sintomatica; l’idebenone e la carnitina hanno mostrato risultati incoraggianti in alcuni pazienti mentre è controindicato l’uso del valproato come antiepilettico dati i suoi effetti dannosi sulla funzione mitocondriale.

Sintesi 16.52

La sindrome da anticorpi antifosfolipidi è una coagulopatia acquisita responsabile di eventi trombotici venosi e arteriosi polidistrettuali e aborti ricorrenti. Può essere primaria o associata a collagenopatie autoimmuni nel cui contesto rappresenta il principale meccanismo patogenetico delle complicanze cerebrovascolari.

Sintesi 16.53

Nei pazienti con ictus o trombosi venosa cerebrale in età pediatrico-giovanile deve essere esclusa la presenza di una sindrome da anticorpi antifosfolipidi soprattutto se vi è evidenza clinico-laboratoristica di una collagenopatia autoimmune, mixomatosi delle valvole cardiache all’ecocardiogramma o un inspiegato allungamento dell’aPTT. Il sospetto diagnostico è avvalorato dalla presenza in anamnesi di eventi trombotici in altri distretti vascolari o aborti ricorrenti di feto non malformato al III trimestre di gravidanza. La diagnosi viene confermata dalla positività per il fattore anticoagulante lupico o dalla presenza di anticorpi anticardiolipina o anti $\beta 2$ glicoproteina, preferibilmente di tipo IgG, a medio o elevato titolo; La positività per tali fattori deve essere confermata a 3 mesi di distanza per consentire una diagnosi di sindrome da anticorpi antifosfolipidi definita.

Raccomandazione 16.35

Forte a favore

Grado C

Nei pazienti con ictus ischemico, TIA o trombosi venosa cerebrale in presenza di una sindrome da anticorpi antifosfolipidi è raccomandata, in assenza di controindicazioni, la somministrazione a lungo termine di anticoagulanti AVK con l’indicazione a un valore INR compreso fra 2 e 3.

Raccomandazione 16.36

Forte a favore

Grado D

Nei pazienti con ictus ischemico o TIA e riscontro occasionale fattore anticoagulante lupico o anticorpi antifosfolipidi a basso titolo e senza i criteri diagnostici per la sindrome da anticorpi antifosfolipidi è raccomandata la terapia antiaggregante.

Sintesi 16.54

L’anemia a cellule falciformi (ACF) in forma omozigote è una delle cause più comuni di ictus in età pediatrica ed è il più frequente fattore di rischio per ictus nei bambini di razza nera. I bambini con ACF hanno un rischio di sviluppare un ictus di 200-400 volte maggiore rispetto ai controlli, con incidenza cumulativa di ictus dell’11 % e di infarti silenti

del 17-35 % entro i 18 anni di vita con una incidenza cumulativa del 24% a 45 anni. I fattori di rischio significativi per la comparsa di un primo evento cerebrovascolare sono rappresentati dalla elevata velocità di flusso (> 200 cm/sec) a livello dell'arteria cerebrale media determinata mediante doppler transcranico (TCD) e la presenza di infarti cerebrali silenti evidenziati mediante RMN, in particolare nella fascia di età < 5 anni. Pertanto l'identificazione mediante TCD eseguito da operatori esperti dei pazienti ad alto rischio ha dato l'opportunità di prevenzione primaria dell'ictus nei bambini con ACF: valori oltre 200 cm/sec indicano alto rischio di ictus mentre valori di 170-200 cm/sec indicano un rischio intermedio.

Raccomandazione 16.37**Forte a favore****Grado A**

Nei bambini dai 2 ai 16 anni con ACF è raccomandato l'impiego del TCD a cadenza almeno annuale con valutazione della velocità media a livello dell'arteria cerebrale media. Tale esame deve essere eseguito seguendo un preciso protocollo da personale opportunamente formato e addestrato, al fine di ottenere risultati attendibili e riproducibili.

Raccomandazione 16.38**Forte a favore****Grado C**

In caso di valori della velocità media a livello dell'arteria cerebrale media tra 170-200 cm/sec è raccomandato eseguire un controllo con TCD entro 3 mesi, in particolare nei bambini di età inferiore a 6 anni.

Raccomandazione 16.39**Forte a favore****Grado C**

Nei bambini con ACF in caso di impossibilità a disporre di un affidabile esame di TCD è raccomandata l'esecuzione di una RMN e di una angio-RM intracranica.

Raccomandazione 16.40**Forte a favore****Grado C**

Nei bambini con ACF in caso di conferma di TCD anomalo è raccomandata l'esecuzione di indagine RMN e angio-RM per valutare la eventuale presenza di lesioni ischemiche silenti.

Raccomandazione 16.41**Debole a favore****Grado C**

Nei bambini con ACF di età inferiore a 5 anni oltre al TCD è indicata una indagine diagnostica aggiuntiva mediante RMN dell'encefalo e angio-RM intracranica per valutare la presenza di lesioni ischemiche silenti.

Sintesi 16.55

Le terapie della ACF includono la trasfusione cronica, la somministrazione di idrossiurea, la trasfusione acuta e il trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE). La terapia trasfusionale cronica (trasfusioni semplici ripetute o eritrocitoafesi periodiche) rappresenta l'indicazione principale sia per la prevenzione primaria che secondaria

degli eventi cerebrovascolari. Il farmaco citostatico idrossiurea induce l'aumento della concentrazione di Hb fetale, la quale interferendo con la polimerizzazione della HbS ostacola la falcizzazione eritrocitaria ed è alternativo/complementare alla trasfusione cronica ai fini di ridurre le note complicanze (infettive, di immunizzazione, sovraccarico marziale). La terapia trasfusionale acuta di elezione è considerata la eritrocitoferesi (ECA) al fine di rimuovere rapidamente le cellule falcemiche e di ridurre la viscosità ematica. Il TCSE è l'unico approccio terapeutico potenzialmente curativo per il trattamento della ACF.

Sintesi 16.56

Nella prevenzione primaria il target terapia trasfusionale cronica è quello di mantenere livelli di Hb pretrasfusionale di 9-10 g/dL e livelli HbS di $\leq 30\%$. La durata del trattamento trasfusionale non è ben codificata, anche se vi sono evidenze in base allo studio STOP II, di un beneficio delle trasfusioni anche dopo 30 mesi in bambini con normalizzazione della velocità al TCD. I risultati dello studio randomizzato hanno evidenziato che dopo un anno di terapia trasfusionale, l'idrossiurea riduce la velocità di flusso al TCD in grado simile al regime trasfusionale; pertanto secondo gli autori, nei pazienti con ACF ad alto rischio TCD, dopo almeno un anno di regime trasfusionale, in assenza di vasculopatia diagnosticata con RMN la terapia con idrossiurea potrebbe sostituire la trasfusione cronica.

Raccomandazione 16.42

Forte a favore

Grado A

Nei bambini con ACF con velocità media a livello dell'arteria cerebrale media > 200 cm/sec al doppler transcranico confermata ad un secondo esame, è raccomandato iniziare la terapia trasfusionale cronica al fine di prevenire eventi cerebrovascolari.

Raccomandazione 16.43

Debole a favore

Grado A

Dopo almeno un anno di terapia trasfusionale cronica, in assenza di lesioni ischemiche documentate alla RMN, con persistente normalizzazione al monitoraggio TCD, è indicata la terapia con idrossiurea in sostituzione della terapia trasfusionale cronica al fine di prevenire le complicanze ad essa correlate.

Raccomandazione 16.44

Forte a favore

Grado C

Nei bambini con ACF di età inferiore ai 5 anni e riscontro di infarti silenti alla RMN è raccomandato iniziare la terapia trasfusionale cronica o la terapia con idrossiurea al fine di prevenire gli eventi cerebrovascolari.

Sintesi 16.57

Nei bambini con ACF la terapia trasfusionale acuta di elezione è considerata l'eritrocitoferesi, al fine di rimuovere rapidamente le cellule falcemiche e di ridurre la viscosità ematica, anche se mancano studi randomizzati. Il target dei valori di Hb è di 10 g/dl e di HbS $< 30\%$. La trasfusione semplice è controindicata, soprattutto se i

valori di Hb sono > 10 g/dl e/ o Ht > 30%. In caso di anemia (valori di Hb < 9 g/dl) o se impossibilità a eseguire una ECA è indicata la trasfusione semplice di oltre 10 ml/Kg per singola trasfusione, e comunque non superando i valori di Hb di 10 gr/dl (LG AIEOP). L'uso dei corticosteroidi è controindicato. Il trattamento anticoagulante è indicato solo in caso di eziologia cardioembolica, nella dissecazione e nella SVT.

Raccomandazione 16.45**Forte a favore****Grado C**

Nei pazienti con ACF nella fase acuta di un evento cerebrovascolare con valori di Hb > di 10 g/dl o di Ht > 30%, è raccomandato eseguire prima possibile una eritrocitoaferesi automatica o manuale.

Sintesi 16.58

Nei pazienti con ACF il rischio di recidiva nei pazienti non trattati è elevato (47-93%) ed è massimo nei 2-3 anni dopo l'evento cerebrovascolare. Nella prevenzione secondaria il trattamento trasfusionale va proseguito almeno per 5 anni; a distanza di 30 mesi, un regime trasfusionale meno intenso con target di HbS <50%, è considerato al fine di prevenire un nuovo ictus. Lo studio randomizzato SWICHTH ha dimostrato la superiorità del regime trasfusionale nella prevenzione secondaria rispetto all'idrossiurea, che pertanto è indicata solo in caso di impossibilità a eseguire trasfusioni regolari. Un regime trasfusionale cronico, seppure efficace nel ridurre significativamente la ricorrenza di eventi ictali, non previene la progressione degli infarti silenti. In caso di moyamoya la terapia trasfusionale non previene il rischio di ictus mentre può essere preso in considerazione un intervento di rivascolarizzazione.

Il trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE) è l'unico approccio terapeutico potenzialmente curativo per il trattamento della ACF; la sopravvivenza dopo trapianto da donatore familiare HLA identico è circa il 95%, e la sopravvivenza libera da malattia oscilla tra l'80 e l'85%; recentemente risultati incoraggianti emergono anche dopo trapianto da donatore non familiare HLA identico o da familiare aploidentico. Pertanto dopo un evento ictale l'opzione TCSE va sempre considerata.

Raccomandazione 16.46**Forte a favore****Grado C**

Nei pazienti con ACF dopo un ictus cerebrale è raccomandato un regime trasfusionale cronico da proseguire per almeno 5 anni ai fini di evitare una recidiva. In caso di impossibilità a trasfusione cronica a causa di allo-immunizzazione, formazione di autoanticorpi, mancata compliance alla trasfusione o chelazione, è indicato passare al trattamento con idrossiurea.

Raccomandazione 16.47**Forte a favore****Grado C**

In tutti i bambini con ACF in cui si sia verificato un ictus cerebrale è raccomandata la valutazione presso un centro specialistico per considerare l'opportunità di un trapianto di cellule staminali emopoietiche.

Sintesi 16.59

Le ricerche decennali atte a chiarire il significato clinico del tratto falciforme quale fattore di rischio per ictus ischemico non sono state conclusive; nel 2014 è stato pubblicato il primo studio di analisi prospettica del rischio di ictus ischemico in afro-americani con e senza tratto falciforme: l'incidenza di ictus ischemico era significativamente maggiore (13%) nei soggetti con tratto falciforme rispetto a quelli senza (10%). Pertanto, sino a che non sono disponibili maggiori informazioni, è ragionevole dare un'allerta sul possibile ruolo del tratto falciforme quale fattore di rischio di ictus ischemico.

Sintesi 16.60

Per connettivopatie si intendono alcune rare patologie che conseguono ad alterazioni strutturali e/o morfofunzionali delle proteine costitutive della matrice extracellulare del tessuto connettivo. Sono responsabili di alterazioni a livello di cute, apparato osteoarticolare, organi viscerali e sistema vascolare. Possono coinvolgere il sistema cerebrovascolare causando processi steno-occlusivi a livello della arterie extracraniche e intracraniche, dissecazioni vasali e dilatazioni aneurismatiche responsabili di complicanze cerebrovascolari di tipo sia ischemico che emorragico.

Sintesi 16.61

Il rene policistico a trasmissione autosomica dominante è una connettivopatia che si manifesta in età giovanile-adulta con multiple cisti renali ed epatiche ed insufficienza renale ingravescente. Sono stati identificati due geni responsabili della malattia, PKD1 e PKD2, codificanti rispettivamente per policistina-1 e policistina-2. Le manifestazioni vascolari includono aneurismi intracranici, alterazioni dolicoectasiche e dissecazioni dei vasi intracranici, dissezioni dell'aorta toracica e aneurismi coronarici. Gli aneurismi intracranici si riscontrano in circa il 16% di pazienti con rene policistico e storia familiare positiva per aneurismi e nel 6% di quelli con storia negativa. Il rischio di sviluppare un aneurisma dopo un iniziale studio angiografico negativo è basso, essendo circa il 3% a 10 anni in pazienti con una storia familiare di aneurismi intracranici. Nei soggetti con rene policistico non vi è evidenza di un maggior rischio di rottura ed emorragia subaracnoidea rispetto alla popolazione generale con aneurismi anche se l'età media al momento della rottura è inferiore.

Raccomandazione 16.48**Forte a favore****Grado C**

Nei pazienti con rene policistico autosomico dominante è raccomandato eseguire uno studio non invasivo mediante angio-TC o angio-RM dei vasi intracranici in presenza di almeno un familiare con rene policistico e storia di emorragia subaracnoidea o di un familiare con rene policistico e riscontro di aneurisma intracranico non rotto.

Sintesi 16.62

Nei pazienti con rene policistico quando viene riscontrato un aneurisma asintomatico, l'indicazione ad intervenire per via endovascolare o chirurgica dipende da dimensioni,

localizzazione, morfologia, storia di emorragia subaracnoidea da altro aneurisma, età e condizioni cliniche generali del paziente. In mancanza di studi specifici le raccomandazioni sono basate sui risultati degli studi riguardanti pazienti con aneurismi non affetti da rene policistico. Un atteggiamento conservativo è abitualmente raccomandato per pazienti con aneurismi piccoli (<7 mm) in particolare a livello del circolo anteriore. Studi con metodiche non invasive quali angio-CT o angio-RM a cadenza semestrale o annuale sono appropriati inizialmente, ma, una volta documentata la stabilità dell'aneurisma, può essere sufficiente la ripetizione di tali esami con maggiori intervalli di tempo.

Sintesi 16.63

La sindrome di Marfan è una connettivopatia autosomica dominante caratterizzata da dismorfismi scheletrici, anomalie oculari, dilatazione della radice aortica con o senza insufficienza valvolare e dilatazione asintomatica del sacco durale. In circa il 25% dei probandi questa mutazione si verifica de novo. I pazienti con sindrome di Marfan presentano tipicamente un aumento del rischio di insufficienza valvolare aortica e dissecazione aortica con possibile coinvolgimento dei vasi epiaortici mentre l'associazione con aneurismi intracranici rimane controversa. Una sindrome di Marfan deve essere sospettata in tutti i pazienti con dissecazione dei tronchi sovraortici come estensione di una dissecazione aortica. La sindrome di Marfan invece non deve essere considerata come causa isolata di dissecazione carotidea o vertebrale in pazienti con ictus giovanile in assenza di altre caratteristiche della malattia, in modo particolare di aneurisma aortico e/o di familiarità per aneurismi aortici. Il sospetto clinico è supportato dalla presenza di anomalie osteoscheletriche tipiche configuranti l'habitus marfanoide nel paziente e nell'ambito familiare, dalla presenza di dilatazione del sacco durale alla TC/RMN e dal distacco del cristallino ("ectopia lentis"). La diagnosi è confermata da riscontro della mutazione del gene FBN1, mappato sul cromosoma 15q21.1, che codifica per ECM proteina fibrillare 1.

Raccomandazione 16.49

Debole a favore

Grado C

Nei pazienti con sindrome di Marfan con o senza complicanze cerebrovascolari è indicato il trattamento a lungo termine con beta bloccanti e/o ACE inibitori nel tentativo di ridurre lo stress emodinamico e di ritardare la progressione della dilatazione aneurismatica delle arterie.

Sintesi 16.64

La sindrome di Ehlers-Danlos (EDS) comprende un gruppo vasto ed eterogeneo di malattie ereditarie che colpiscono i tessuti connettivi ed è caratterizzata dai seguenti tre requisiti: (I) Ipermobilità articolare generalizzata e relative complicazioni osteoarticolari. (II) Displasia del derma e importante fragilità cutanea con difetto di cicatrizzazione. (III) Fragilità vascolare e degli organi interni con tendenza a rotture spontanee, danni da trauma, dissezioni e prolapsi. Altre frequenti complicanze a livello del sistema nervoso sono rappresentate da neuropatie dei plessi brachiale e lombosacrale e da mononeuropatie da compressione. Esistono sei varianti principali ed un numero crescente di sottotipi apparentemente rari. Il tipo IV è il più predisposto a complicanze vascolari causate da

rottura di vasi arteriosi di grosso e medio calibro. La diagnosi di EDS va sospettata nei pazienti con aneurismi della carotide interna, fistole carotido-cavernose o dissecazione dei vasi epiaortici con marcata tendenza a recidivare in altri distretti vascolari. Il sospetto clinico viene avvalorato dalla presenza di iperlassità articolare e cutanea, cicatrici ipercheratosiche e familiarità per complicanze da rottura di arterie, intestino o utero. La conferma diagnostica nella forma classica si basa sul riscontro della mutazione del COL5A1 e COL5A2 sintetizzanti il procollagene tipo 5, mappati rispettivamente sui cromosomi 9q34.2-q34.3 e 2q24.3-q31, mentre nel tipo vascolare (EDS TIPO IV) la mutazione riguarda il COL3A1 (in posizione 2q31) sintetizzante il collagene III.

Raccomandazione 16.50

GPP

Nei pazienti con sindrome di Ehler-Danlos il gruppo ISO-SPREAD suggerisce di astenersi da procedure endovascolari invasive quali il cateterismo e l'arteriografia, se non strettamente indicate, a causa del rischio di rotture vascolari. Tali indagini dovrebbero essere sostituite da indagini ultrasonografiche e da metodiche di studio dei vasi non invasive quali angio-CT e angio-RM.

Raccomandazione 16.51

Debole a favore

Grado D

Nei pazienti con EDS vascolare (tipo IV) è indicata la somministrazione del beta bloccante celiprololo, al fine di ridurre l'incidenza di rotture arteriose e dissecazioni.

Sintesi 16.65

Lo pseudoxantoma elasticum (PXE) è un disordine ereditario progressivo del connettivo, caratterizzato da complicanze cutanee (papule di color giallo-arancione soprattutto in aree flessorie e al collo), oculari (strie neoangioidi retiniche spesso non causanti riduzione del visus) e cardiovascolari. Le alterazioni nelle fibre elastiche delle pareti vasali sono la causa delle manifestazioni vascolari sia di tipo ischemico che emorragico coinvolgenti oltre al distretto cerebrovascolare, le coronarie, le arterie viscerali e degli arti inferiori. L'ictus ischemico può conseguire ad una patologia occlusiva o dissecativa dei grossi vasi e, meno frequentemente, ad una patologia occlusiva dei piccoli vasi causa di infarti lacunari e lesioni ischemiche sottocorticali silenti. La presenza dello Pseudoxantoma Elasticum deve essere sospettata nei pazienti in età pediatrico-giovanile con ictus/TIA di tipo lacunare, dissecazione o dolicoectasia dei vasi epiaortici che presentino strie neoangioidi retiniche o papule di color giallo-arancione nelle aree flessorie. La diagnosi viene confermata dalla biopsia cutanea e dall'analisi genetica con ricerca delle mutazione a carico del gene ABCC6 mappato sul cromosoma 16p13,1 che codifica per la proteina 6, una proteina trasportatrice transmembrana ATP-dipendente di cui sono note 90 differenti mutazioni. Nei pazienti con ictus o TIA e PXE la somministrazione di farmaci antiaggreganti o anticoagulanti a lungo termine deve essere attentamente valutata tenendo conto del rischio di emorragie soprattutto a livello gastrointestinale.

Sintesi 16.66

La neurofibromatosi di tipo 1 è un disordine genetico con ereditarietà autosomica dominante caratterizzata da alterazioni cutanee (macchie caffè-latte e neurofibromi) e da neoplasie maligne e benigne in diversi distretti anatomici a livello del sistema nervoso (gliomi delle vie ottiche, glioblastomi, tumori maligni della guaina dei nervi periferici) e di altri apparati (tumori stromali gastrointestinali, tumori della mammella, leucemie, feocromocitomi, tumori carcinoidi duodenali, rhabdomyosarcomi, amartomi dell'iride). Le alterazioni vascolari sono polidistrettuali e, a livello cerebrale, sono costituite da lesioni di tipo sia stenocclusivo (stenosi focali, restringimenti irregolari di lunghi tratti e dissecazioni che ricordano la displasia fibromuscolare con possibile evoluzione in quadro tipo moyamoya) sia dilatativo, responsabili di eventi ictali di tipo ischemico, emorragico ed emorragia subaracnoidea. Nei pazienti con neurofibromatosi di tipo 1 è indicato pertanto escludere la presenza di lesioni cerebrovascolari eventualmente decorse in modo asintomatico e la presenza di alterazioni dei vasi cerebrali extra ed intracranici con l'angio-RM o l'angio-CT. La diagnosi di NF1 è confermata dalla presenza della mutazione del gene oncosoppressore NF1, localizzato sul cromosoma 17q11.2 codificante per la proteina citoplasmatica neurofibromina. Circa il 50% degli individui con NF tipo 1 non ha storia familiare di malattia per cui ed in questi casi si tratta di nuove mutazioni.

Raccomandazione 16.52

Debole a favore

Grado D

Nei pazienti con neurofibromatosi tipo 1 e arteriopatia moyamoya con scarso circolo di compenso a livello intracranico è indicato valutare l'intervento di rivascolarizzazione con bypass extra ed intracranico al fine di ridurre il rischio di eventi ischemici cerebrali.

Raccomandazione 16.53

Debole a favore

Grado D

Nei pazienti con neurofibromatosi tipo 1 con aneurismi o fistole arterovenose è indicato il trattamento endovascolare o chirurgico tenendo conto del rischio di complicanze emorragiche come conseguenza della fragilità vasale.

Sintesi 16.67

L'osteogenesis imperfecta è una malattia ad ereditarietà autosomica dominante caratterizzata da fragilità ossea, facilità alle fratture e deformità scheletriche; si associa a malformazioni dentarie, colorazione bluastra delle sclere, iperlassità del connettivo e sordità. Sono stati identificati 7 fenotipi clinici con differente gravità ed evoluzione prognostica. Nei pazienti con osteogenesis imperfecta le lesioni cerebrovascolari si verificano normalmente in pazienti con malattia nota e consistono in fistole carotidocavernose, dissecazione dei vasi epiaortici, arteriopatie steno-occlusive intracraniche tipo moyamoya ed aneurismi intracranici. La diagnosi è abitualmente sospettata sulla base della storia familiare della malattia o di fratture ricorrenti spontanee o conseguenti a traumi lievi, specialmente in età pediatrica. La conferma diagnostica si basa sui test genetici: la maggior parte dei pazienti con diagnosi clinica di osteogenesis imperfetta ha una mutazione in uno dei due geni che codificano per le catene del collagene di tipo 1 (COL1A1 e COL1A2).

Sintesi 16.68

La displasia fibromuscolare è una malattia dei vasi di grosso e medio calibro non infiammatoria e non aterosclerotica ad eziologia ignota. Può predisporre a stenosi, occlusioni, aneurismi o dissezioni a livello dei distretti vascolari arteriosi coinvolgendo in modo particolare le arterie renali, le carotidi extracraniche e le arterie vertebrali; può rimanere asintomatica per tutta la vita o manifestarsi con TIA od ictus ischemici correlati a una dissecazione dei vasi arteriosi o con emorragia subaracnoidea da rottura di aneurismi intracranici. Il rischio di ricorrenza di dissecazione o di coinvolgimento di più distretti arteriosi è più alto che nella popolazione generale. Il sospetto clinico deve sorgere in presenza di marcata tortuosità dei vasi epiaortici e di alterazioni morfostrutturali quali multiple irregolarità concentriche distanziate da segmenti arteriosi normali o dilatati (aspetto “a filo di perle” o “corona di rosario”), stenosi tubolare con restringimento regolare del lume del vaso o stenosi segmentale focale con aspetto di tasca simil-diverticolare.

Sintesi 16.69

Nei pazienti con TIA o ictus preceduti per ore-giorni da cervicgia e cefalea ipsilaterale si deve porre il sospetto di una dissecazione dei vasi epiaortici. Il sospetto clinico viene rafforzato dalla presenza di eventi traumatici maggiori o microtraumi ripetuti nei giorni precedenti l'episodio cerebrovascolare e, nel caso di dissecazione della carotide interna, dalla presenza di una sindrome di Horner o di paralisi dei nervi cranici.

Sintesi 16.70

Nella dissecazione dei vasi epiaortici l'ecocolordoppler dei tronchi sovra-aortici può rilevare un restringimento del lume o un flusso frenato distale alla biforcazione carotidea e, raramente, il patognomiconico “doppio lume”. Con l'ecocolordoppler risulta particolarmente difficile la diagnosi di dissecazione vertebrale. Le metodiche angiografiche (preferibilmente non invasive quali angio-TC o angio-RM con bolo di contrasto, angiografia convenzionale nei casi dubbi) possono evidenziare alcuni reperti patognomiconici a livello della carotide interna quali un graduale restringimento irregolare del lume “a coda di topo” o il “segno della stringa”, una occlusione distale alla biforcazione netta o graduale con “segno della fiamma” oppure una dilatazione focale (pseudoneurisma). La diagnosi viene confermata dalla RM del collo in grado di evidenziare l'ematoma intramurale con il patognomiconico “segno della semiluna”.

Raccomandazione 16.54**GPP**

Nei pazienti con dissecazione dei vasi epiaortici il gruppo ISO-SPREAD suggerisce di ricercare con anamnesi, esame clinico e con una accurata valutazione delle neuroimmagini, segni indicativi della presenza di una malattia del collagene o della displasia fibromuscolare quali condizioni predisponenti al fine di procedere ad una indagine genetica mirata ed una valutazione prognostica complessiva e ad una stima del rischio di recidiva.

Sintesi 16.71

Nei pazienti con ictus ischemico e dissecazione dei vasi epiaortici le strategie ripercussive di fase acuta non differiscono rispetto ai pazienti senza dissecazione. In particolare la presenza di dissecazione quale fattore causale non rappresenta una controindicazione alla trombolisi endovenosa con rt-PA.

Sintesi 16.72

Nei pazienti con ictus ischemico o TIA e riscontro di dissecazione carotidea quale fattore causale non vi sono evidenze che la terapia anticoagulante sia superiore a quella antiaggregante. In genere viene preferita la terapia anticoagulante in caso di evidenza di trombo nel lume arterioso, di pseudoaneurisma o di stenosi severa, mentre la terapia antiaggregante è preferibile in caso di infarti cerebrali estesi o di dissecazione intracranica, in modo particolare se è coinvolta l'arteria vertebrale, per il rischio di emorragia subaracnoidea. Nei pazienti in cui la dissecazione dei vasi epiaortici viene diagnosticata per la presenza di sintomatologia dolorosa cervicocefalica, per la comparsa di un deficit dei nervi cranici o sindrome di Horner (in assenza di eventi cerebrovascolari pertanto) oppure nell'ambito di accertamenti vascolari nel traumatismo cranio-cervicale non vi sono dati sulla strategia terapeutica da adottare.

Sintesi 16.73

La malattia moyamoya è una malattia rara caratterizzata dalla presenza di stenocclusioni bilaterali coinvolgenti la carotide interna intracranica e dalla presenza di un circolo arterioso anomalo alla base dell'encefalo (definito "moyamoya" in giapponese ossia "nuvola di fumo"). Studi di linkage hanno rilevato una associazione con il locus 17q25 mentre mutazioni nei geni RNF213, ACTA2, e GUCY sono implicate nella genesi della malattia. La malattia moyamoya si manifesta prevalentemente con lesioni di tipo ischemico nei bambini e di tipo emorragico negli adulti e deve essere sospettata dalla presenza di una patologia stenocclusiva coinvolgente bilateralmente la carotide interna intracranica e i vasi del poligono del Willis e dalla presenza del tipico circolo neofornativo alla base dell'encefalo. Quest'ultimo è meglio evidenziato dall'angiografia convenzionale che rappresenta il gold standard per una ottimale valutazione della patologia. Quadri angiografici simili alla malattia moyamoya, talora monolaterali, sono stati descritti anche in altre condizioni cliniche quali anossia neonatale, leptospirosi, anemia a cellule falciformi, pregressa meningite della base, sclerosi tuberosa, neurofibromatosi, displasia fibromuscolare, poliarterite nodosa, coartazione aortica, sindrome di Marfan e di Down e trattamenti radioterapici intracranici. La presenza di microemorragie alla RMN e di ramificazioni anomale delle arterie corioidea anteriore e comunicante posteriore indicano un'augmentata suscettibilità ad emorragia nei pazienti con moyamoya. La terapia contempla interventi di by-pass arterioso tra il circolo della carotide interna e quello dell'esterna (by-pass diretto extra-intracranico) oppure indiretti con apposizione di tessuto di diversa origine sulla superficie cerebrale che fornisce il substrato per la formazioni di un circolo di compenso piaale.

Raccomandazione 16.55**Debole a favore****Grado D**

L'intervento di by-pass è indicato nei pazienti affetti da moyamoya che presentino lesioni ischemiche ingravescenti o una inadeguata perfusione cerebrale. Le metodiche di rivascularizzazione indiretta sono generalmente preferibili in età pediatrica in quanto il piccolo calibro dei vasi rende difficoltoso il by-pass diretto che è invece preferibile nei pazienti in età giovanile-adulta.

Raccomandazione 16.56**GPP**

Nei pazienti con malattia moyamoya sottoposti a bypass extra-intracranico il gruppo ISO-SPREAD suggerisce il trattamento dell'ipovolemia, dell'ipertermia, e della ipocapnia nel periodo perioperatorio al fine di ridurre il rischio di complicanze cerebrovascolari.

Raccomandazione 16.57**GPP**

Nei pazienti con malattia moyamoya ed eventi cerebrovascolari di tipo ischemico candidati a bypass extra-intracranico il gruppo ISO-SPREAD suggerisce, in attesa dell'intervento di rivascularizzazione, il trattamento con aspirina da proseguirsi dopo l'intervento stesso per un periodo variabile, da definire in base ai dati clinici e neuroradiologici.

Raccomandazione 16.58**Debole contro****Grado D**

La terapia anticoagulante non è indicata nella maggior parte dei pazienti con moyamoya a causa del rischio di emorragia cerebrale connesso alla rottura dei vasi neoformati.

Sintesi 16.74

La sindrome di Sneddon è una rara vasculopatia trombotica non infiammatoria, caratterizzata dalla combinazione di malattia cerebrovascolare ad evoluzione cronico-progressiva e livedo racemosa. Il disordine si presenta principalmente in maniera sporadica, anche se sono stati riportati alcuni casi familiari ad ereditata autosomica dominante. La sindrome di Sneddon può essere isolata oppure associata a sindrome da antifosfolipidi primaria (APS) o collagenopatie su base autoimmune quali il lupus eritematoso sistemico. La sindrome di Sneddon deve essere considerata nei pazienti giovani-adulti con TIA, ictus e demenza vascolare che presentino alterazioni cutanee sotto forma di livedo racemosa. Nei bambini il quadro della sindrome di Sneddon può essere imputabile al deficit di adenosina deaminasi 2 (ADA2) da mutazione del gene CECR1. Il sospetto clinico viene avvalorato dalla presenza di alterazioni steno-occlusive a carico delle arterie intracraniche di piccolo e medio calibro all'angiografia cerebrale e dalla biopsia cutanea, da eseguirsi nella parte centrale pallida della livedo, che mostra un quadro occlusivo dei vasi di piccolo calibro del derma.

Sintesi 16.75

La Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL) è una malattia ereditaria dei piccoli vasi cerebrali, trasmessa con modalità autosomica dominante, causata da mutazioni del gene NOTCH3 che mappa sul cromosoma 19p13, di cui sono note oltre 150 mutazioni. La presenza di una CADASIL deve essere sospettata in tutti i giovani-adulti con eventi ischemici cerebrali di tipo lacunare soprattutto se ricorrenti e comportanti una lenta evoluzione in demenza vascolare e sindrome pseudobulbare. Il sospetto clinico viene supportato dalla presenza di crisi emicraniche soprattutto se con aure atipiche e prolungate, altri casi nei parenti di I e II grado e, soprattutto, dalla presenza di una marcata ed eccessiva, rispetto al profilo di rischio vascolare del paziente, encefalopatia vascolare sottocorticale (leucoaraiosi) in modo particolare se vi è coinvolgimento dei poli temporali e della capsula esterna.

Raccomandazione 16.59

GPP

Al fine di selezionare al meglio i pazienti con più elevato sospetto di CADASIL e procedere con l'analisi del gene NOTCH3, il gruppo ISO-SPREAD suggerisce l'uso della CADASIL scale. Un punteggio superiore a 14 ha una sensibilità del 96,7% e una specificità del 74,2%, nel predire il rischio della presenza di una CADASIL.

Raccomandazione 16.60

Forte a favore

Grado B

Nel sospetto clinico di CADASIL è raccomandata, nei pazienti di origine italiana, l'analisi di tutti gli esoni del NOTCH3 dal 2 al 24.

Sintesi 16.76

Nella CADASIL non esistono terapie specifiche e l'efficacia di farmaci antiaggreganti in prevenzione primaria o secondaria non è provata. Inoltre l'uso di farmaci antitrombotici potrebbe esporre ad un aumentato rischio di sanguinamento stante la presenza non infrequente di microsanguinamenti alla sequenze RMN sensibili all'emosiderina.

Sintesi 16.77

La "cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy" (CARASIL) è una rarissima malattia genetica coinvolgente i piccoli vasi cerebrali trasmessa con pattern autosomico recessivo descritta finora prevalentemente in popolazioni orientali. Il quadro neurologico e neuroradiologico sono simili alla CADASIL con esordio tra i 20 e i 50 anni e consiste in ictus ischemici prevalentemente lacunari a carico dei gangli della base ed evoluzione in demenza vascolare e sindrome pseudobulbare. Il sospetto clinico viene avvalorato dalla presenza di sintomi e segni extraneurologici quali alopecia, algie al rachide dorso-lombare ed agli arti inferiori ad esordio durante la seconda decade di vita causati da ernia del disco, osteoporosi e/o grave spondilite anchilosante lombosacrale, deformità con precoce osteofitosi a carico delle articolazioni delle ginocchia. La conferma diagnostica si

base sulla ricerca della mutazioni del gene HTRA1 localizzato sul cromosoma 10q25 codificante una serin-proteasi che reprime il segnale mediato dal TGF- β .

Sintesi 16.78

Le patologie relative a mutazioni del COL4A1/COL4A2 si presentano con diversi fenotipi clinico-neuroradiologici trasmissione autosomico dominante comprendenti emorragie cerebrali in epoca prenatale e neonatale esitanti in cisti porocefaliche, ictus emorragici in età giovanile-adulta prevalentemente sottocorticali e ictus ischemici di tipo lacunare. Il corrispettivo neuroradiologico è rappresentato da: leucoencefalopatia di gravità variabile, talora prevalentemente posteriore, micro- e macro-sanguinamenti a sede sottocorticale, infarti lacunari, spazi perivascolari dilatati, aneurismi delle arterie cerebrali intracraniche e cisti porocefaliche nei casi ad esordio precoce e pre-perinatale. Il sospetto clinico viene supportato dalla presenza di sintomi e segni extraneurologici quali malformazioni oculari con disgenesia del segmento anteriore dell'occhio, cataratta congenita o giovanile, cisti renali, glomerulopatia, crampi muscolari con livelli ematici elevati di creatin-fosfochinasi, fenomeno di Raynaud e aritmie cardiache. La diagnosi viene confermata dalla presenza di mutazione del gene che codifica per la subunità 1 del collagene di tipo IV che mappa sul cromosoma 13q34.

Sintesi 16.79

Le patologie relative a mutazioni del gene TREX1 sono quattro forme dominanti di microangiopatia possibili causa di lesioni cerebrovascolari: la vasculopatia cerebroretinica, la retinopatia vascolare ereditaria, la HERNs (hereditary endotheliopathy with retinopathy, nephropathy, and stroke) e l'angiopatia sistemica ereditaria coinvolgente sistema nervoso centrale, occhio, rene, fegato e osso. Le manifestazioni neurologiche includono l'emicrania e la comparsa acuta di crisi epilettiche o episodi ictali di tipo lacunare oppure la comparsa subacuta "similtumorale" di deterioramento cognitivo, disturbi psichiatrici, modificazioni caratteriali, depressione. Il sospetto clinico è avvalorato dalla presenza di elementi clinici extraneurologici con coinvolgimento retinico simile alla retinopatia diabetica proliferativa (progressiva perdita del visus, teleangectasie, tortuosità arteriolari, microaneurismi, essudati maculari, obliterazione dei capillari iuxtafoveali con ischemia retinica, emorragie retiniche), oculare (disgenesia del segmento anteriore dell'occhio, cataratta congenita o ad insorgenza giovanile), renale (cisti, glomerulopatia con proteinuria-ematuria ed evoluzione in insufficienza renale), disfunzione epatica e fenomeno di Raynaud. Il sospetto diagnostico è rafforzato dai reperti delle neuroimmagini che mostrano patognomiche lesioni simil-tumorali steroidoresponsive con impregnazione di mezzo di contrasto, edema perilesionale oppure lesioni lacunari ricorrenti a livello periventricolare o della sostanza bianca. La diagnosi è confermata dalla ricerca di mutazioni del gene TREX1 che mappa sul cromosoma 3p21.

Sintesi 16.80

La microangiopatia cerebroretinica con calcificazioni e cisti è una malattia multisistemica ad esordio in età pediatrica di tipo prevalentemente sporadico o a trasmissione autosomico recessiva, in alcuni casi dovuta ad una mutazione del gene CTC1.

Le manifestazioni neurologiche consistono in deficit cognitivi, deficit motori con spasticità-distonia e crisi epilettiche ad esordio in età infantile mentre le manifestazioni extraneurologiche consistono in osteopenia con conseguente predisposizione alle fratture, sanguinamenti gastrointestinali, ipertensione portale, trombocitopenia, alopecia e distrofia ungueale. Il sospetto clinico viene avvalorato dalla presenza alle neuroimmagini di marcata leucoencefalopatia con calcificazioni e lesioni cistiche intracraniche talora causa di idrocefalo ostruttivo e dalla presenza di anomalie retiniche quali teleangectasie e angiomi causa di emorragia retinica.

Sintesi 16.81

Le vasculiti sono una causa rara e spesso sopravvalutata di TIA e ictus. Sul piano istopatologico sono caratterizzate dalla presenza di infiltrato infiammatorio con necrosi a livello della parete dei vasi sanguigni in grado di determinare sia stenosi/occlusioni vascolari con conseguente ischemia tissutale sia indebolimento della parete vasale con conseguente rischio di emorragie. Le sindromi cliniche che ne derivano sono correlate agli organi coinvolti, al calibro dei vasi interessati e alla presenza di sintomi di infiammazione sistemica quali febbre, astenia, anemia iporigenerativa e calo ponderale.

Sintesi 16.82

Nei pazienti con ictus o TIA, qualora vi sia il sospetto clinico di una eziologia vasculitica sistemica, per l'inquadramento nosografico e per impostare tempestive strategie terapeutiche è utile eseguire accertamenti di laboratorio e strumentali atti a verificare il coinvolgimento di altri distretti vascolari ed, eventualmente, la biopsia di un organo bersaglio. La richiesta indiscriminata di uno screening immunologico non è invece utile in pazienti con ictus o TIA in assenza di sintomi o segni clinico-strumentali indicativi di vasculite.

Sintesi 16.83

Le vasculiti sistemiche coinvolgono il sistema nervoso periferico piuttosto che il sistema nervoso centrale anche se alcune forme quali l'arterite di Horton, arterite di Takayasu, la malattia di Behcet, e le sindromi di Cogan e di Susac presentano frequentemente un coinvolgimento del sistema cerebrovascolare. Inoltre esiste una specifica forma che coinvolge in modo isolato il sistema nervoso centrale caratterizzata da cefalea ingravescente, sintomi di encefalopatia diffusa (confusione mentale, sonnolenza, modificazioni comportamentali, fotofobia) o indicativi di interessamento cerebrovascolare focale, generalmente TIA e ictus minori.

Sintesi 16.84

La vasculite isolata del sistema nervoso centrale comprende una forma con stenosi segmentali dei vasi intracranici rilevabili all'angiografia ed una forma granulomatosa angiograficamente negativa coinvolgente i vasi di piccolo calibro caratterizzata da lesioni pseudotumorali alle neuroimmagini. Il sospetto clinico è avvalorato dalla presenza di lesioni multifocali con arricchimento contrastografico alle neuroimmagini e da pleiocitosi

linfocitaria all'esame liquorale e normalità dei marcatori di infiammazione sistemica. L'esordio spesso è subacuto e talora insidioso con frequenti ritardi diagnostici. Una terza forma precedentemente definita come angioite benigna del sistema nervoso centrale presenta peculiarità clinico-angiografiche e viene attualmente definita come sindrome da vasocostrizione cerebrale reversibile. Esiste una quarta forma correlata alla angiopatia amiloide ad eziopatogenesi tuttora incerta.

Sintesi 16.85

La terapia delle vasculiti del sistema nervoso centrale, analogamente alle forme sistemiche è basata su una terapia di induzione durante la fase acuta e una successiva terapia di mantenimento finalizzata alla prevenzione delle ricadute, entrambe modulate in base alla gravità clinica. La terapia di induzione si basa sulla tempestiva somministrazione di steroidi ad alte dosi per via orale (prednisone 1mg/Kg/die) preceduta o meno da una terapia endovenosa di attacco per il primi 3-5 giorni (metilprednisolone 1g/die) e/ o sulla somministrazione di ciclofosfamide preferibilmente, con bolo mensile per via endovenosa, spesso associata allo steroide. Il rituximab rappresenta una alternativa nei pazienti per i quali è controindicata o scarsamente efficace la ciclofosfamide. La terapia di mantenimento è basata sulla somministrazione di steroidi con graduale riduzione posologica dello stesso nell'arco di 12-24 mesi e, per minimizzare gli effetti collaterali negativi di questi ultimi, sull'impiego di immunosoppressori quali metotrexate, azatioprina, micofenolato o, più recentemente, sull'uso di farmaci biologici. Modalità e posologia derivano dagli schemi utilizzati nel trattamento delle vasculiti sistemiche. Il monitoraggio è basato sulla clinica e sull'impiego di neuroimmagini per la vasculite del sistema nervoso centrale e sulla clinica abbinata ad indagini morfologiche a carico dei vasi epiaortici e agli indici di flogosi per le arteriti dei grossi vasi.

Raccomandazione 16.61

Forte a favore

In pazienti con ictus o TIA ed evidenza di vasculite isolata del sistema nervoso centrale è raccomandata la tempestiva somministrazione di terapia steroidea ad alte dosi o ciclofosfamide con schemi analoghi alle vasculiti sistemiche, monitorando clinicamente e con neuroimmagini l'evoluzione della malattia.

Sintesi 16.86

La sindrome da vasocostrizione cerebrale reversibile, precedentemente definita come angioite benigna del SNC, è caratterizzata dalla comparsa di una arteriopatia dei vasi cerebrali intracranici di piccolo e medio calibro come risposta patologica a numerosi fattori esogeni quali crisi ipertensive, eclampsia, trasfusione massiva di emazie, terapia immunosoppressiva, interventi neurochirurgici, abuso di triptani o assunzione di amine simpaticomimetiche. Si caratterizza per la presenza di una persistente e fluttuante cefalea ad esordio iperacuto, ematomi intraparenchimali talora multipli, soffiatura subaracnoidea in sedi atipiche per rottura di aneurisma e, più tardivamente, per la comparsa di lesioni ischemiche da vasospasmo.

Raccomandazione 16.62**Debole a favore****Grado D**

Nei pazienti con sindrome da vasocostrizione reversibile è indicata, ove possibile, la tempestiva rimozione dei fattori predisponenti e l'impiego di nimodipina con schema posologico analogo all'emorragia subaracnoidea da rottura di aneurisma.

Sintesi 16.87

L'arterite a cellule giganti o arterite di Horton è la vasculite più frequente dell'età anziana e comporta aumentato rischio di complicanze cerebrovascolari soprattutto nel primo anno dopo la diagnosi. Coinvolge tipicamente la carotide esterna e i suoi rami in modo particolare le arterie ciliari destinate al nervo ottico ma può estendersi anche ai segmenti intracranici della arteria carotide interna e, soprattutto, della arteria vertebrale. Una cefalea ingravescente talora associata a dolenzia alla pressione sul cuoio capelluto e sull'arteria temporale rappresenta la più tipica modalità di presentazione. L'arterite di Horton deve essere sospettata nei pazienti con età superiore a 50 anni con ictus ischemico o TIA e, soprattutto, in pazienti con episodi di amaurosi, associati a ingravescente sintomatologia cefalalgica, polimialgia e a indici di flogosi elevati. Il sospetto diagnostico è avvalorato dalla presenza di stenosi e/o irregolarità segmentali dei vasi epiaortici in sedi inusuali per la malattia aterosclerotica quali la a. vertebrale nel tratto intertrasversario e la carotide interna nel tratto intracranico. In presenza di elementi clinico-strumentali suggestivi il sospetto di arterite di Horton deve essere posto anche in assenza di cefalea o artromialgie e con indici di flogosi non particolarmente elevati

Raccomandazione 16.63**Forte a favore****Grado C**

Nel sospetto di arterite di Horton è raccomandato eseguire tempestivamente la biopsia dell'arteria temporale dal lato verosimilmente più compromesso prelevando un segmento di almeno 1 cm e tenendo conto che il trattamento steroideo anche ad alte dosi non inficia il valore predittivo dell'esame istologico se la biopsia viene eseguita entro due settimane dall'inizio della terapia.

Raccomandazione 16.64**Forte a favore****Grado B**

Nei pazienti con sospetta arterite di Horton in presenza di sintomi oculari o neurologici, è raccomandato iniziare tempestivamente un trattamento steroideo ad alte dosi (metilprednisolone 1 g/die per 3-5 giorni seguito da prednisone 1mg/Kg/die). Tale approccio terapeutico è raccomandato in attesa della conferma bioptica o qualora la biopsia sia negativa ma persista un forte sospetto clinico.

Raccomandazione 16.65**Forte a favore****Grado D**

Nei pazienti con arterite di Horton è raccomandato come terapia di mantenimento l'uso di steroidi con schema a scalare nell'arco di 6-12 mesi.

Raccomandazione 16.66**Debole a favore****Grado D**

Nei pazienti con arterite di Horton è indicata, in aggiunta alla terapia steroidea, la terapia con acido acetilsalicilico alla dose di 100 mg al giorno per ridurre il rischio di complicanze cerebrovascolari e cardiovascolari.

Raccomandazione 16.67**Forte a favore**

Nei pazienti con arterite di Horton che presentino una recidiva dopo la sospensione della terapia steroidea è raccomandato riprendere la terapia a dose piena. La recidiva si associa normalmente ad un aumento degli indici di flogosi quali velocità di eritrosedimentazione e proteina C reattiva.

Raccomandazione 16.68**Forte a favore**

Nei pazienti con arterite di Horton quando la recidiva si presenta durante la riduzione dello steroide è raccomandato un lieve aumento posologico dello stesso (5-10 mg/die di prednisone) mentre, qualora la recidiva si manifesti con sintomi indicativi di coinvolgimento neurologico o oculare, è raccomandato ripristinare la dose piena di steroidi (prednisone 1 mg/Kg/die o bolo di Metilprednisolone).

Raccomandazione 16.69**Forte a favore****Grado B**

Nei pazienti con arterite di Horton è raccomandato prendere in considerazione una terapia aggiuntiva con immunosoppressori quali il metotrexate alla dose di 10–15 mg/settimana per consentire una riduzione posologica dello steroide e per limitare gli effetti collaterali ad esso collegati.

Sintesi 16.88

L'arterite di Takayasu è una grave vasculite dell'età giovanile ad evoluzione stenotomica coinvolgente i vasi di grosso calibro in modo particolare l'aorta e le sue diramazioni, inclusi i vasi epiaortici. Una arterite di Takayasu deve essere sospettata in pazienti in età giovanile con riscontro di patologia steno-occlusiva a livello di tronco anonimo, succlavia, carotide comune e vertebrale extracranica. Il sospetto è avvalorato dalla presenza di sintomi sistemici, claudicatio delle estremità, polso radiale ridotto mono o bilateralmente, differenza di pressione arteriosa tra 2 arti >10 mmHg, soffio arterioso su succlavia o aorta addominale, indici di flogosi elevati. La diagnosi è supportata, pur in mancanza di criteri standardizzati, dall'uptake di 18fluorodeossiglucosio alla PET e dalla presa di contrasto della parete dei vasi coinvolti alla RMN. Nonostante l'apparente steroidoresponsività la malattia può rimanere attiva ad un livello subclinico per cui si rende spesso necessaria l'associazione di farmaci immunosoppressori come terapia di mantenimento.

Raccomandazione 16.70**Forte a favore****Grado D**

Nei pazienti con arterite di Takayasu è raccomandato iniziare tempestivamente la terapia con corticosteroidi con prednisone 1 mg/kg/giorno per 1-3 mesi, seguito da una lenta

riduzione del dosaggio nell'arco di 1-2 anni. Nei non responders allo steroide, in presenza di ripresa della malattia e ai fini di potenziare la terapia di mantenimento si possono associare farmaci quali methotrexate, azatioprina o farmaci biologici quali antagonisti del TNF- α (etanercept 50 mg/settimana), infliximab (3-5 mg/kg ogni 6-8 settimane) e tocilizumab.

Raccomandazione 16.71	Debole a favore	Grado D
------------------------------	------------------------	----------------

Nei pazienti con arterite di Takayasu è indicato il trattamento endovascolare con tecniche di rivascularizzazione o con angioplastica delle lesioni steno/occlusive arteriose sintomatiche valutando attentamente il beneficio atteso in rapporto correlato alle procedure in relazione al processo infiammatorio della parete vasale.

Sintesi 16.89

La malattia di Behçet è una vasculite sistemica che interessa le vene e le arterie di vario calibro, caratterizzata da decorso cronico o recidivante-remittente. Può presentarsi isolatamente a livello del sistema nervoso centrale e del midollo spinale coinvolgendo in modo particolare il tronco encefalico, la regione diencefalica e i gangli della base (Neurobehçet) oppure con trombosi dei seni venosi intracranici e delle vene cerebrali.

Il sospetto clinico è avvalorato dalla anamnesi di ulcere orali e genitali ricorrenti, altre lesioni cutanee (eritema nodoso, follicoliti, acne e papule), lesioni oculari (uveiti anteriori o uveiti posteriori con interessamento retinico) e artralgie/artriti, generalmente a carico delle grosse articolazioni. La conferma diagnostica si basa sul test di patergia, verificando la comparsa di una papula arrossata maggiore di 2 mm di diametro in seguito a scarificazione della cute dell'avambraccio con un ago sterile.

Raccomandazione 16.72	Forte a favore	Grado D
------------------------------	-----------------------	----------------

Nei pazienti con malattia di Behçet con coinvolgimento del sistema nervoso centrale è raccomandata la somministrazione di steroidi con alte dosi di (1 grammo al dì per 7 giorni seguito da steroidi per via orale con schema a scalare per i successivi 6 mesi) oppure la somministrazione di ciclofosfamide (500-1000 mg/m² al mese) per via endovenosa.

Raccomandazione 16.73	Debole a favore	Grado D
------------------------------	------------------------	----------------

Nei pazienti con malattia di Behçet è indicato considerare la somministrazione di farmaci immunosoppressori alternativi allo steroide per ridurre il rischio di recidive quali farmaci biologici, colchicina, immunosoppressori o interferone con la posologia raccomandata per le vasculiti sistemiche.

Raccomandazione 16.74	Forte a favore	Grado D
------------------------------	-----------------------	----------------

Nei pazienti con malattia di Behçet e trombosi venosa cerebrale è raccomandata la terapia anticoagulante con AVK per un periodo di 3-6 mesi in aggiunta alla terapia steroidea o immunosoppressiva, monitorando la eventuale ricanalizzazione, analogamente agli altri pazienti con trombosi venosa cerebrale. In presenza di un incompleto controllo della

patologia di base occorre considerare la prosecuzione della terapia anticoagulante per un periodo più prolungato.

Sintesi 16.90

La sindrome di Susac è una patologia infiammatoria dell'età giovanile coinvolgente la retina, l'apparato oto-vestibolare ed il sistema nervoso centrale che si può presentare con andamento monofasico e remissione in 1-2 anni, con andamento recidivante/remittente oppure con evoluzione cronico-progressiva.

La sindrome di Susac deve essere sospettata in pazienti giovani-adulti, soprattutto se di genere femminile, con episodi acuti di encefalopatia (cefalea, confusione mentale, modificazioni caratteriali-comportamentali) con o senza deficit focali in presenza (o anamnesi positiva) di deficit uditivi e retinopatia. Il sospetto clinico viene avvalorato dalla presenza di: 1) multiple lesioni sottocorticali simil-lacunari alla RM, coinvolgenti in modo particolare la parte centrale del corpo calloso con aspetto "a palla di neve" o la regione capsulare con aspetto "a collana di perle" con o senza arricchimento contrastografico delle leptomeningi; 2) anomalie all'esame audiometrico con ipoacusia per le frequenze medio-basse; 3) alterazioni bilaterali delle arterie retiniche alla fluoroangiografia.

Sintesi 16.91

I pazienti con sindrome di Susac si giovano della somministrazione di steroidi e, nei casi refrattari o con particolare gravità o andamento evolutivo, di cicli con immunoglobuline endovena o plasmaferesi, oppure di trattamenti con altri farmaci immunosoppressori quali ciclofosfamide, ciclosporina, metotrexate, micofenolato, infliximab e rituximab. Tali terapie devono essere modulate in base alla gravità e all'andamento clinico valutando accuratamente i casi con tendenza recidivante/evolutiva da quelli con andamento monofasico. Nei pazienti con sindrome di Susac può risultare efficace la somministrazione di antiaggreganti in aggiunta alla terapia steroidea o immunosoppressiva.

Sintesi 16.92

La sindrome di Cogan è una vasculite dell'età giovanile delle arterie di grosso e medio calibro su base autoimmune con prevalente coinvolgimento oftalmologico e otovestibolare. Deve essere sospettata dalla comparsa di una cheratite interstiziale non sifilitica e da sintomi di coinvolgimento oto-vestibolare (tinnito, vertigine, atassia oscillopsia ed ipoacusia ad insorgenza acuta ed andamento fluttuante-progressivo fino alla sordità) che compaiono con intervallo inferiore ai due anni. Sono possibili casi atipici con assenza di cheratite interstiziale all'esordio, presenza di difetti visivi diversi dalla cheratite (retinopatia, papillite, neuropatia ottica ischemica e trombosi venosa retinica) con intervallo superiore ai 2 anni tra i sintomi oculari e oto-vestibolari, presenza di sintomi sistemici (cefalea, artralgie, mialgie e febbre), coinvolgimento di altri apparati quali il cardiovascolare (aortite, insufficienza aortica, scompenso cardiaco), gastrointestinale (diarrea, melena e dolore addominale) ed episodi cerebrovascolari di tipo ischemico.

Raccomandazione 16.75**Forte a favore****Grado D**

Nei pazienti con sindrome di Cogan e sintomi otovestibolari o segni di coinvolgimento sistemico è raccomandata la tempestiva somministrazione di steroidi ad alte dosi (prednisone 1 mg/kg al giorno) monitorando con l'audiometria il miglioramento del deficit uditivo, parametro sui cui si basa la successiva graduale riduzione posologica dello steroide.

Raccomandazione 16.76**Debole a favore****Grado D**

Nei pazienti con sindrome di Cogan, in presenza di recidiva, scarsa risposta o controindicazione agli steroidi è indicata la somministrazione di altri farmaci immunosoppressori quali ciclofosfamide, azatioprina, methotrexate, ciclosporina e bloccanti del tumor necrosis factor.

Sintesi 16.93

L'arteriopatia cerebrale transitoria (TCA) è la patologia vascolare cerebrale più comune in età pediatrica. L'eziopatogenesi è incerta anche se secondo alcuni potrebbe essere riconducibile ad una risposta infiammatoria ad agenti infettivi di tipo virale. Quando si verifica entro i 12 mesi dalla infezione varicellosa o sono presenti indici laboratoristici di infezione acuta da virus varicella viene definita come arteriopatia post-varicellosa. La diagnosi di TCA deve essere sospettata in bambini che presentino un ictus cerebrale con riscontro di stenosi a livello del tratto distale della carotide interna e del tratto prossimale dell'arteria cerebrale media o anteriore e dalla presenza di lesioni ischemiche a livello dei gangli della base nel territorio dei rami perforanti; le lesioni vascolari analogamente al quadro clinico possono progredire per 3-6 mesi a cui segue una stabilizzazione o una regressione dei reperti patologici testimoniando l'assenza di evolutività della patologia. La TCA deve essere pertanto differenziata, mediante angio-RM seriate o altre indagini non invasive, dalle arteriopatie intracraniche evolutive quali la malattia moyamoya, la displasia fibromuscolare e le malattie del tessuto connettivo caratterizzate da prognosi meno favorevole.

Raccomandazione 16.77**Debole a favore**

Nei bambini con sospetta arteriopatia cerebrale transitoria è indicata una terapia con steroidi per un periodo di 3-6 mesi associando farmaci antivirali se è presente una recente infezione da varicella e monitorando con metodiche angiografiche non invasive, preferibilmente con angio-RM, l'evoluzione della arteriopatia.

Sintesi 16.94

L'arteriopatia post herpetica è caratterizzata dalla comparsa di un ictus \settimane o mesi (in media 7 settimane) dopo un herpes zoster trigeminale. Colpisce soggetti immunocompetenti normalmente con età maggiore di 60 anni. Il sospetto viene avvalorato dalla presenza di alterazioni steno-occlusive a livello dei vasi intracranici in modo particolare della carotide omolaterale e da anomalie infiammatorie liquorali.

Nell'arterite post herpetica se l'eritema cutaneo interessa il settore retroauricolare o il collo nel territorio delle prime radici cervicali può verificarsi un coinvolgimento dei vasi del circolo posteriore.

Sintesi 16.95

I pazienti con infezione da HIV presentano un aumentato rischio di ictus ischemico ed emorragico. Nei soggetti con TIA o ictus in età pediatrica e giovanile sia di tipo ischemico che emorragico è indicato ricercare una infezione da HIV. Il virus dell'HIV può essere eziologicamente correlato anche alla arteriopatia cerebrale transitoria del bambino mentre i farmaci antiretrovirali possono provocare condizioni di ipercolesterolemia.

Sintesi 16.96

La CLIPPERS (chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids) è una patologia infiammatoria mediata da cellule T dell'età giovanile-adulta che coinvolge il tronco cerebrale in modo particolare il ponte caratterizzata da spiccata steroido-responsività. Insorge in modo subacuto con segni e sintomi da disfunzione tronco-cerebellare quali deficit dei nervi cranici, atassia della stazione eretta e della marcia, disartria, diplopia, alterazioni del livello di coscienza in assenza di sintomi sistemici. La diagnosi è confermata dalla presenza alla RMN di multiple, puntiformi lesioni assuntive mezzo di contrasto con aspetto definito "a sale e pepe" a livello del ponte e dei peduncoli cerebellari medi. Le lesioni possono estendersi caudalmente verso il bulbo e il midollo cervicale oppure cranialmente verso il mesencefalo e, talora, coinvolgono il settore sopratentoriale (talamo, capsula interna, gangli della base, corpo calloso ed emisferi cerebrali). Le lesioni tipicamente diventano meno numerose e di minori dimensioni in relazione alla distanza dal ponte, non presentano edema vasogenico e, normalmente, non sono dotate di effetto massa. La diagnosi è confermata dalla presenza di modesta pleiocitosi linfocitaria con iperproteinorachia all'esame liquorale, e dalla spiccata risposta clinico-radiologica agli steroidi con precoce scomparsa della presa di contrasto delle multiple puntiformi lesioni. La diagnosi differenziale si pone nei confronti del linfoma intravascolare, dalla vasculite primaria del sistema nervoso centrale e con alcune patologie infiammatorie quali la sarcoidosi, la malattia di Behçet e l'encefalite di Bickerstaff e l'encefalite paraneoplastica.

Raccomandazione 16.78

Forte a favore

Grado D

Nei pazienti con CLIPPERS è raccomandata la precoce somministrazione di steroidi con alte dosi iniziali per via endovenosa quali metilprednisolone 1 g al dì per 5 giorni seguita da dosi scalari per via orale per diversi mesi, valutando la comparsa di recidive con un attento monitoraggio clinico-neuroradiologico. La somministrazione di farmaci immunosoppressori in aggiunta a basse dosi di steroidi è spesso necessaria per mantenere la remissione a lungo termine, stante la elevata frequenza di recidiva.

Sintesi 16.97

Nell'ictus giovanile criptogenetico la presenza di una cardiopatia con shunt destro-sinistro, per lo più dovuto a pervietà del forame ovale (FOP) è la condizione di più comune riscontro, con una frequenza del 54-77%. L'associazione tra FOP ed ictus ischemico risulta significativa proprio nella fascia di età giovanile in cui, più difficilmente rispetto alle altre epoche della vita, può rappresentare una anomalia di riscontro occasionale. Un meccanismo di embolia paradossa può verificarsi anche in pazienti con fistole arterovenose polmonari che possono presentarsi isolatamente o associarsi alla teleangectasia emorragica ereditaria o malattia di Rendu-Osler-Weber. La diagnostica si avvale dell'ecocolordoppler transcranico con mezzo di contrasto gassoso e dell'ecocardiografia preferibilmente con metodica transesofagea in grado di evidenziare in modo ottimale le caratteristiche anatomiche della membrana della fossa ovale e consentire una stratificazione del rischio embolico.

Raccomandazione 16.79

Forte a favore

Grado D

In un paziente in età pediatrica e giovanile, prima di attribuire valore patogenetico al FOP, è raccomandato escludere tutte le altre possibili cause in modo particolare la dissecazione dei vasi epiaortici, condizione in cui, analogamente ai pazienti con FOP, il meccanismo patogenetico è nella gran parte dei casi di tipo embolico. Il ruolo del FOP deve essere invece ridimensionato in presenza di una vasculopatia cerebrale giovanile lacunare o multilacunare in cui il meccanismo risiede in una patologia dei piccoli vasi piuttosto che in un meccanismo embolico. Per stratificare il ruolo eziopatogenetico del FOP può essere utile utilizzare lo score ROPE che attribuisce un notevole peso proprio al fattore età.

Sintesi 16.98

Nei giovani pazienti con FOP le opzioni terapeutiche (antiaggreganti, anticoagulanti, chiusura percutanea) vanno valutate caso per caso considerando anche il rischio di complicanze o la limitazione nella vita quotidiana che comporta l'impiego per un lungo periodo di tempo di farmaci antiaggreganti e anticoagulanti.

Sintesi 16.99

La tasca del setto interatriale (atrial septal pouch) è una variante anatomica del setto interatriale derivante da una incompleta fusione tra il septum primum e il septum secundum e consiste in una concamerazione a fondo cieco che comunica esclusivamente con l'atrio destro. All'interno della sacca si possono stratificare formazioni trombotiche a potenziale embolico, favorite dalla condizione di stasi locale, da condizioni trombofiliche sistemiche o dalla presenza di fibrillazione atriale comportandosi in quest'ultimo caso come ricettacolo di trombi al pari dell'auricola. La diagnosi si avvale della ecocardiografia transesofagea che può dare la erronea impressione di una trombosi stratificata a livello della membrana del setto interatriale mentre minore sensibilità ha la metodica transtoracica. In presenza di atrial septal pouch occorre verificare la concomitanza di condizioni trombofiliche e di fibrillazione atriale.

Sintesi 16.100

L'endocardite trombotica abatterica è una valvulopatia associata ad alcune patologie sistemiche quali: 1) malattia neoplastiche (in particolare adenocarcinomi intestinali e polmonari) precedendo talora la diagnosi del tumore ed è la principale causa di ictus nei pazienti oncologici; 2) collagenopatie autoimmuni quali il lupus eritematoso sistemico nota come endocardite di Libman-Sachs; 3) sindrome da immunodeficienza acquisita; 4) condizioni protrombotiche quali la sindrome da anticorpi antifosfolipidi e quadri di coagulazione intravascolare disseminata ad andamento cronico.

Nella endocardite abatterica sono prevalentemente interessate le valvole delle sezioni sinistre del cuore, in particolare il versante atriale della valvola mitrale e il versante ventricolare della valvola aortica.

Le vegetazioni della endocardite trombotica abatterica sono generalmente di piccole dimensioni, molto friabili per cui possono facilmente embolizzare dando origine ad eventi ischemici cerebrali spesso di modesta gravità (TIA o minor stroke). I fenomeni embolici extracerebrali sono invece spesso asintomatici e possono dare origine a disfunzione multiorganica. La diagnosi si basa sull'ecocardiografia: le vegetazioni per le piccole dimensioni possono sfuggire all'ecografia transtoracica che può mostrare un quadro aspecifico di mixomatosi valvolare e sono più facilmente diagnosticate con la metodica transesofagea, soprattutto se si tiene conto che il versante atriale della valvola mitrale è quello più facilmente interessato. Le strategie terapeutiche consistono nel trattamento della patologia causale qualora possibile (tumore, collagenopatia) e nella terapia anticoagulante.

Sintesi 16.101

I tumori cardiaci benigni a partenza endocardica quali il mixoma, il fibroelastoma endocardico, e alcuni tumori maligni quali il rabdosarcoma possono causare eventi embolici e ictus ischemico. Il mixoma cardiaco è il più comune tumore cardiaco nell'adulto, è più frequente nelle donne ed è situato nella maggior parte dei casi in atrio sinistro con impianto sul setto vicino alla fossa ovale. Le manifestazioni cliniche del mixoma comprendono sintomi ostruttivi, simili a quelli della stenosi mitralica (dispnea, sincope e morte improvvisa e, raramente, fibrillazione atriale), sintomi sistemici ed anomalie di laboratorio (artromialgie, febbre e astenia, leucocitosi, aumento degli indici di infiammazione) che possono indirizzare verso altre patologie quali endocardite batterica subacuta e vasculiti sistemiche. Frequenti sono le manifestazioni emboliche incluso il coinvolgimento del circolo cerebrale da parte di materiale embolico costituito da frammenti tumorali o da trombi organizzatisi sulla sua superficie dello stesso; analogamente all'endocardite batterica, gli emboli mixomatosi possono avere potere erosivo sui vasi con formazione di aneurismi sistemici e cerebrali interessanti le branche periferiche delle arterie intracraniche con conseguente rischio di complicanze emorragiche cerebrali e sistemiche anche tardive a distanza di diversi anni.

Raccomandazione 16.80	Forte a favore	Grado D
------------------------------	-----------------------	----------------

Nei pazienti con riscontro di mixoma atriale, sintomatico o meno per eventi cerebrovascolari, è raccomandata l'asportazione chirurgica come strategia di prevenzione degli eventi cerebrovascolari.

Raccomandazione 16.81	Debole a favore	Grado D
------------------------------	------------------------	----------------

Nei pazienti con fibroelastoma endocardico sintomatico per eventi cerebrovascolari o embolie sistemiche o fibroelastomi di dimensioni superiori a >1 cm o che appaiono mobili all'ecocardiografia è indicato l'intervento di asportazione chirurgica.

Raccomandazione 16.82	Debole contro	Grado D
------------------------------	----------------------	----------------

Nei pazienti con rhabdomioma cardiaco non è indicata l'asportazione chirurgica in assenza di una storia di eventi cerebrovascolari.

Sintesi 16.102

Nei pazienti in età pediatrica e giovanile portatori di protesi valvolari cardiache le strategie di prevenzione primaria e secondaria sono simili a quelle nelle altre epoche della vita e si basano sull'impiego di anticoagulanti orali nel caso di valvole meccaniche, con obiettivo INR differenziato a seconda del tipo di protesi (mitralica o aortica) ed eventuali fattori di rischio tromboembolico concomitanti e sull'uso di antiaggreganti nei pazienti con protesi biologiche (dopo i primi 3 mesi di terapia anticoagulante). Peraltro in età pediatrico-giovanile è preferibile l'impiego l'impianto di protesi valvolari meccaniche per la maggior durata nel tempo.

Raccomandazione 16.83	GPP
------------------------------	------------

Nei pazienti in età pediatrica e giovanile portatori di protesi valvolari che presentino eventi neurologici focali transitori, soprattutto se recidivanti, si suggerisce di escludere eziologie alternative a quella dell'attacco ischemico transitorio in modo particolare le aure emicraniche e le crisi epilettiche parziali semplici al fine di non incorrere in un inopportuno potenziamento della terapia antitrombotica. A tal fine può essere utile verificare con RMN dell'encefalo la presenza o meno di lesioni vascolari focali a supporto di un meccanismo embolico recente o lesioni di altra origine.

Raccomandazione 16.84	Debole a favore	Grado C
------------------------------	------------------------	----------------

Nei pazienti in età pediatrica e giovanile con stenosi mitralica senza fibrillazione atriale è indicata la terapia anticoagulante in presenza di diametro atriale sinistro superiore ai 55 mm o ecocontrasto spontaneo all'ecocardiografia transtoracica.

Raccomandazione 16.85**Forte a favore****Grado B**

Nei pazienti in età pediatrica e giovanile in pazienti con stenosi mitralica reumatica con riscontro di trombo all'interno dell'atrio oppure andati incontro ad un evento ischemico cerebrale è raccomandata la prevenzione secondaria con anticoagulanti orali con obiettivo INR fra 2 e 3.

Sintesi 16.103

I pazienti con endocardite batterica vanno incontro ad eventi embolici nel 20-40% dei casi, nella maggior parte a livello del sistema nervoso centrale; spesso l'interessamento del SNC è subdolo e paucisintomatico con TIA e ictus minori che si succedono associati a sintomi di encefalopatia diffusa. Una inspiegata e ingravescente cefalea rappresenta spesso la manifestazione precoce del coinvolgimento del sistema nervoso centrale. Il rischio è maggiore in presenza di vegetazioni di grosse dimensioni, interessamento della valvola mitrale e in presenza di infezione da stafilococco aureo.

Sintesi 16.104

La presenza di un'endocardite deve essere sospettata in pazienti con episodi cerebrovascolari in presenza di sintomatologia sistemica (febbre, astenia, sudorazione, artromialgie, calo ponderale), indici di flogosi elevati, soprattutto se vi è evidenza di coinvolgimento di altri organi quali cute, reni e apparato osteoarticolare. Nelle forme subacute il quadro clinico può essere misconosciuto e condurre ad errate ipotesi diagnostiche soprattutto in ambito reumatologico anche per la apparente steroidalità nella fase iniziale, con conseguente ritardo diagnostico. Le neuroimmagini mostrano lesioni ischemiche multifocali in diversi territori vascolari spesso oligosintomatiche oppure sanguinamenti subaracnoidei in sedi inusuali per rottura di aneurisma. La diagnosi viene confermata dall'ecocardiografia preferibilmente mediante la metodica transesofagea nettamente più sensibile per evidenziare le vegetazioni di piccole dimensioni e se è coinvolta la valvola mitrale. Di importanza fondamentale l'identificazione del germe causale e l'antibiogramma per precedere ad una terapia antibiotica mirata in attesa delle quali si deve impostare tempestivamente una antibiotico terapia ad ampio spettro.

Sintesi 16.105

Nell'endocardite batterica, tranne che in presenza di una eziologia micotica, il rischio embolico decresce rapidamente, normalmente entro 48 ore, dopo l'inizio della terapia antibiotica che rappresenta pertanto, se tempestivamente impostata in modo mirato, la più efficace soluzione terapeutica per ridurre le complicanze cerebrovascolari. Nei pazienti con valvola nativa o protesi biologica la terapia anticoagulante non riduce invece il rischio embolico e può comportare un aumento del rischio di emorragia cerebrale in cui substrato favorente è rappresentato dalla presenza di aneurismi micotici causati dal potere erosivo che gli emboli settici hanno sulla parete dei vasi. Nei pazienti con endocardite su protesi meccanica la decisione se sospendere o meno l'anticoagulante deve essere valutata invece caso per caso anche se molti autori ritengono preferibile

mantenere l'anticoagulazione. Anche la necessità e il timing di un eventuale intervento di sostituzione valvolare vanno valutati singolarmente considerando parametri clinici ed ecocardiografici.

Raccomandazione 16.86**GPP**

Nel paziente con TIA o ictus ed endocardite batterica il gruppo ISO-SPREAD suggerisce una gestione multidisciplinare che comprenda cardiologi esperti in ecocardiografia, cardiocirurghi, infettivologi unitamente a neurologi e neuroradiologi esperti in malattie cerebrovascolari.

Sintesi 16.106

I pazienti con infezione da HIV presentano un aumentato rischio di ictus ischemico ed emorragico. Nei soggetti con TIA o ictus in età pediatrica e giovanile sia di tipo ischemico che emorragico è indicato ricercare una infezione da HIV. Il virus dell'HIV può essere eziologicamente correlato anche alla arteriopatia cerebrale transitoria del bambino mentre i farmaci antiretrovirali possono provocare condizioni di ipercolesterolemia.

Sintesi 16.107

Nei pazienti con abuso di oppiacei, amfetamine e cocaina di tipo cronico ed acuto le complicanze cerebrovascolari rappresentano una delle principali cause di morbosità e mortalità. Nei tossicodipendenti da eroina che presentano un TIA o un ictus ischemico od emorragico occorre escludere in modo accurato la presenza di una endocardite batterica. I soggetti che abusano di cocaina o amine simpaticomimetiche possono andare incontro a lesioni vascolari quale conseguenza della sindrome da vasocostrizione cerebrale reversibile o ad emorragie a sede tipica quale conseguenza di una crisi ipertensiva.

Raccomandazione 16.87**Forte a favore**

Nei pazienti con ictus in età giovanile sia di tipo ischemico che emorragico è raccomandato ricercare, fin dall'ingresso in pronto soccorso, a livello plasmatico o urinario, la presenza di sostanze tossiche o dei loro metaboliti indipendentemente che la tossicodipendenza o all'abuso di sostanze sia nota o meno.

Sintesi 16.108

I pazienti con endocardite batterica portatori di protesi valvolari meccaniche che presentano un TIA o un ictus ischemico costituiscono un caso complesso e delicato in quanto sospendere l'anticoagulante può essere rischioso per gli eventi tromboembolici e la disfunzione valvolare. Tali pazienti sono nello stesso tempo a rischio di complicanze emorragiche cerebrali.

Sintesi 16.109

L'emicrania si associa a un rischio di ictus ischemico circa due volte superiore rispetto alla popolazione generale. L'associazione è più forte nell'emicrania con aura e nelle

donne e nella fascia di età giovanile. Il rischio di ictus ischemico risulta incrementato di 7-8 volte nelle donne affette da emicrania con aura che fanno uso di contraccettivi estrogenici, di 9 volte se le pazienti sono fumatrici e di 10 volte nelle pazienti che sono fumatrici e fanno uso di estrogenici. Inoltre i pazienti emicranici presentano un rischio incrementato di 4 volte di avere alterazioni della sostanza bianca alla RM encefalo, più comunemente nel territorio vertebrobasilare, il cui valore come possibile fattore di rischio per eventi ischemici cerebrali clinicamente significativi non è stato ancora definito.

Raccomandazione 16.88**Forte a favore****Grado D**

Nelle pazienti con emicrania con aura andati incontro ad eventi cerebrovascolari è raccomandato utilizzare metodi anticoncezionali diversi dai contraccettivi orali e l'astensione dal fumo di sigaretta.

Raccomandazione 16.89**Debole a favore****Grado D**

Nelle pazienti con emicrania con aura con età > 35 anni è indicato utilizzare metodi anticoncezionali diversi dai contraccettivi orali e l'astensione dal fumo di sigaretta.

Raccomandazione 16.90**GPP**

Nei pazienti con emicrania soprattutto se con aura, con crisi frequenti e con altri fattori di rischio vascolare il gruppo ISO-SPREAD suggerisce di considerare una terapia finalizzata a ridurre la frequenza delle crisi emicraniche come misura di prevenzione dell'ictus.

Raccomandazione 16.91**GPP**

Nei pazienti, soprattutto se in età pediatrica, con emicrania emiplegica, emicrania basilare o precedenti eventi ischemici cerebrali è indicato astenersi dall'uso di triptani come terapia sintomatica dell'attacco emicranico.

Sintesi 16.110

Nei pazienti con emicrania con aura si è evidenziata una maggiore incidenza di forame ovale pervio e di shunt di maggiori dimensioni. Non è tuttavia noto se nei soggetti emicranici la presenza di forame ovale pervio comporti un elevato rischio cerebrovascolare.

Raccomandazione 16.92**Forte contro**

Nei pazienti con emicrania la chiusura percutanea del forame ovale pervio non è raccomandata per la prevenzione dell'ictus cerebrale.

Sintesi 16.111

L'aura emicranica deve essere attentamente differenziata dagli attacchi ischemici transitori, tenuto conto che può essere complessa (includendo deficit di sensibilità, deficit di forza, afasia, fino a condizioni di coma e sintomi simulanti una lesione del tronco

cerebrale), persistere per più di 60 minuti, può verificarsi nel corso della cefalea anziché precederla, può non essere seguita da cefalea oppure essere seguita da una cefalea senza le caratteristiche dell'emicrania senz'aura.

Raccomandazione 16.93**GPP**

Nei pazienti con emicrania con aura, soprattutto se atipiche o prolungate, che presentano importanti alterazioni della sostanza bianca o ischemie silenti il gruppo ISO SPREAD suggerisce di considerare la presenza di alcune vasculopatie rare che presentano frequentemente cefalea emicranica nel quadro sintomatologico quali la MELAS, le malattie del collagene e le malattie coinvolgenti i vasi di piccolo calibro quali la CADASIL e le malattie correlate alla mutazione di COL4A1/COL4A2 e al gene TREX1.

Sintesi 16.112

L'infarto emicranico è definito dalla presenza di uno o più sintomi tipici dell'aura emicranica persistenti per più di 60 minuti con la dimostrazione alle neuroimmagini di una lesione ischemica in un'area cerebrale congrua, in assenza di altre cause documentate di ictus cerebrale. Deve essere sospettato anche in tutti quei pazienti che presentino deficit neurologici prolungati accompagnati da cefalea in assenza di lesioni recenti alla TAC/RM del cranio.

MEDICINA DI GENERE

Sintesi 17.1

La patologia cerebrovascolare presenta un'elevata prevalenza nel genere femminile con peculiarità relative sia ai fattori di rischio che alle manifestazioni cliniche e agli outcome. Essa rappresenta una delle principali cause di morbidità e mortalità nella donna, tanto che le statistiche internazionali classificano l'ictus come la quinta causa di morte nel sesso maschile, ma la terza nel sesso femminile. Le proiezioni demografiche per il 2030 prevedono che circa il 20% della popolazione sarà rappresentato da soggetti di età superiore ai 65 anni con maggiore rappresentatività delle donne, in funzione dell'aspettativa di vita maggiore. Se consideriamo che circa la metà dei soggetti colpiti da ictus sopravvive con gradi variabili di deficit funzionale e/o cognitivo, è possibile prevedere che ci sarà un numero significativamente superiore di donne con esiti di evento cerebrovascolare rispetto agli uomini, con i prevedibili risvolti anche in termini di costi socio-sanitari. Nonostante ciò, molti aspetti del rapporto fra patologia cerebrovascolare e genere femminile sono tuttora sottostimati. I fattori di rischio vascolari presentano specificità di genere riconosciute e ben caratterizzate; le donne hanno spesso sintomi di presentazione di patologia cerebrovascolare non specifici e giungono più tardivamente all'attenzione medica rispetto agli uomini, fattori che contribuirebbero ad una minore probabilità di accesso a trattamenti ripercussivi in acuto. Differenze di genere sono presenti anche per quanto concerne la scelta e la risposta alle terapie di prevenzione primaria e secondaria. I risultati degli studi clinici sui farmaci cardiovascolari sono applicati nella pratica clinica indipendentemente dal genere, nonostante le donne siano numericamente sotto-rappresentate nella ricerca clinica e non sempre nel disegno degli studi sia prevista l'analisi per la differenza di genere.

E' importante che la comunità scientifica rivolga maggiore e dedicata attenzione alle differenze di genere nella patologia cerebrovascolare promuovendo lo sviluppo di programmi di ricerca e iniziative di servizi e percorsi che definiscano la medicina centrata sul paziente. L'attenzione alla medicina di precisione e personalizzata rappresenta la chiave di volta per contribuire a colmare il gap di conoscenza sulle differenze di genere nella prevenzione cardiovascolare, favorire l'uso appropriato dei farmaci, promuovere la ricerca clinica e il miglioramento generale del sistema salute con beneficio complessivo nella prospettiva della salute di genere.

Sintesi 17.2

Studi di popolazione hanno mostrato che le donne, soprattutto dopo i 65 anni di età, hanno un rischio di ictus maggiore rispetto agli uomini. Sebbene l'incidenza e la prevalenza di ictus nella popolazione generale siano più elevate nel genere maschile, le donne, nell'arco della vita, hanno un rischio di ictus più elevato, oltre che maggiore

mortalità, disabilità, depressione e demenza post-ictus rispetto all'uomo. Sono state anche riportate differenze di genere nella modalità di insorgenza e presentazione clinica, infatti l'ictus nelle donne è più frequentemente dovuto a coinvolgimento dei vasi della circolazione cerebrale anteriore, mentre gli uomini avrebbero, dal canto loro, una maggiore probabilità di presentare interessamento del distretto cerebrale posteriore e più frequentemente sindromi del circolo posteriore. Inoltre, le donne, per quanto siano più informate e recettive rispetto alle campagne educazionali e seguano uno stile di vita più sano e consapevole, indipendentemente dal livello di istruzione, riferiscono più tardivamente i sintomi di un eventuale episodio cerebrovascolare e più tardivamente ricorrono ad assistenza medica. Infine, la prognosi è più frequentemente sfavorevole nelle donne anche in relazione all'età più avanzata ed alla condizione socio-demografica.

Sintesi 17.3.a

Studi sul rischio di ictus in donne che assumono terapia estroprogestinica hanno prodotto risultati non univoci. Tuttavia, secondo la maggior parte degli studi le formulazioni a base unicamente progestinica, così come quelle con più alte dosi di estrogeni, sembrano associate con un aumento del rischio di ictus. I contraccettivi orali (CO) di terza generazione, pur con basse dosi di estrogeni, sono anch'essi associati ad un aumento di due volte del rischio di ictus rispetto ai controlli.

Oltre alla pillola contraccettiva orale, altre opzioni di contraccezione ormonale includono attualmente l'anello vaginale, i cerotti transdermici, gli impianti sottocutanei e il dispositivo intrauterino a rilascio di levonorgestrel (IUD). Studi clinici hanno suggerito che le caratteristiche degli agenti CO, in particolare dosaggi ormonali più elevati e un rapporto percentuale maggiore di estrogeni, aumentano il rischio di ictus; inoltre l'associazione dell'assunzione di CO con fattori di rischio convenzionali, quali ipertensione arteriosa, dislipidemia, obesità, età (> 35 anni) ed in particolare il fumo di sigaretta, ha un effetto additivo sul rischio di ictus mostrando una precisa relazione dose-risposta. L'esecuzione di test di screening genetici per la trombofilia è da alcuni autori raccomandata prima dell'inizio della terapia con CO, anche se con uno sfavorevole rapporto costo/beneficio. È stato dimostrato che donne portatrici di trombofilia ereditaria che utilizzano CO presentano un incremento del rischio trombotico da due a venti volte superiore rispetto alle non utilizzatrici e questa condizione rappresenta pertanto una controindicazione assoluta all'utilizzo di CO. Inoltre anche l'emicrania, con e senza aura, rappresenta un fattore di rischio di ictus nelle donne che utilizzano contraccettivi orali. Donne con emicrania senza aura che utilizzano terapia ormonale, indipendentemente dalla via di somministrazione (orale, transdermica, anello vaginale), presentano un incremento del rischio di ictus ischemico da due a quattro volte rispettivamente se di età minore o maggiore di 35 anni rispetto alle non utilizzatrici e la contemporanea presenza di un fattore di rischio cardiovascolare quale il fumo conferisce un incremento del rischio di 7 volte rispetto alle non fumatrici. Questo suggerisce che i CO ed il fumo abbiano un forte effetto additivo sul rischio di ictus. L'uso di CO in pazienti con emicrania con aura è controverso e generalmente controindicato, in particolare in soggetti che presentano uno o più fattori di rischio vascolari, soprattutto il fumo, l'ipertensione e l'età.

Sintesi 17.3.b

Gravidanza e puerperio sono associati ad aumento del rischio di eventi cerebrovascolari con incidenza variabile da 9 a 46/100.000 parti e più specificamente 3.8-18/100.000 parti per l'ictus ischemico e 9/100.000 parti per l'emorragia cerebrale, 12/100.000 parti per la trombosi venosa cerebrale. Inoltre, cause rare di ictus sono responsabili del 5-12% di tutti i decessi materni durante la gravidanza.

Il periodo peri-partum, in misura maggiore rispetto alla gravidanza stessa, rappresenta una fase di più elevato rischio di malattia vascolare a causa delle alterazioni ormonali, dei cambiamenti emodinamici, dello stato di ipercoagulabilità e delle fluttuazioni della pressione arteriosa. Il periodo di maggiore rischio è rappresentato dalle prime 6 settimane dopo il parto.

Ci possono essere altre condizioni locali specifiche di aumento del rischio di ictus, come ad esempio la stasi vascolare (soprattutto nel terzo trimestre) e traumi durante il parto, possibili cause di tromboembolia paradossa, o dissezione dei vasi epiaortici (principalmente l'arteria vertebrale) in soggetti predisposti.

Condizioni patologiche associate alla gravidanza e puerperio e/o complicanze peripartum - cardiomiopatia peripartum, coagulazione intravascolare disseminata ed embolia del liquido amniotico per citarne alcuni - possono contribuire al rischio e al verificarsi di eventi cerebrovascolari acuti.

Il coriocarcinoma, un tumore maligno del trofoblasto gestazionale, può raramente dare metastasi cerebrali, spesso emorragiche e talora complicate da sanguinamento subaracnoideo.

Un recente studio epidemiologico in cui sono state analizzate emicrania peripartum e complicanze vascolari durante la gravidanza, ha evidenziato il ruolo determinante della comorbidità di ictus ed emicrania attiva quale associazione più frequentemente osservata in queste donne. Ulteriori studi sono necessari a chiarire se l'emicrania sia un fattore di rischio vascolare o un marcatore di malattia vascolare nelle donne. Recentemente è stato osservato che il diabete gestazionale o persino una ridotta tolleranza glucidica di grado lieve durante la gravidanza possono svolgere il ruolo di fattore predittivo di maggiore rischio vascolare in particolare in donne con una storia familiare di diabete di tipo 2.

Il management dell'ictus in gravidanza richiede particolare attenzione riguardante la fase acuta e la possibilità di trattare le pazienti con trombolisi. I dati di letteratura a questo proposito sono limitati a "case reports" relativi al trattamento ripercussivo in acuto in casi di ictus in donne gravide in assenza di osservate complicanze maggiori correlate alla procedura nella madre e nel feto.

Sintesi 17.3.c

In una nuova visione di medicina di genere si declinano fattori di rischio genere-specifici insieme ai fattori di rischio tradizionali o prevalenti nelle donne. Tra i fattori genere-specifici un ruolo peculiare è rappresentato dalla storia ostetrica, oggi considerata una "finestra" sul rischio cardio e cerebrovascolare futuro. Evidenze scientifiche recenti e non recenti hanno infatti dimostrato una correlazione tra eventi ostetrici negativi placentammediati (pre-eclampsia e/o disordini ipertensivi in gravidanza, perdite fetali, ridotto peso alla nascita e parto pretermine, diabete gestazionale) ed aumentato rischio cardio e cerebrovascolare nella donna.

Sintesi 17.4

Studi epidemiologici hanno riportato un'associazione tra emicrania, per lo più con aura, e ictus, sia emorragico che ischemico, eventi coronarici e mortalità globale per tutte le cause. L'emicrania rappresenta uno dei fattori di rischio di malattia cerebrovascolare prevalenti nel genere femminile e in considerazione della forza delle evidenze in merito, questo fattore è stato inserito all'interno delle recenti linee guida dell'AHA/ASA sulla prevenzione dell'ictus nella donna.

Una recente meta-analisi ha mostrato un aumento del rischio di ictus ischemico nelle donne con qualsiasi forma di emicrania vs donne senza emicrania [rischio relativo cumulato (RR) 2.08, 95% intervallo di confidenza (CI) 1.13-3.84], ma non negli uomini con emicrania rispetto ai controlli (1.37, 0.89-2.11). Il rapporto fra emicrania con aura e ictus ischemico sembra essere indipendente dai tradizionali fattori di rischio cardiovascolari, tranne che per il fumo e l'uso di contraccettivi orali. È stato documentato che le donne con emicrania hanno alle neuroimmagini una maggiore frequenza di lesioni profonde della sostanza bianca di interpretazione variabile, inclusa la possibilità di infarti silenti. L'emicrania con aura si associa a un aumento del rischio di ictus sia emorragico che ischemico, in particolare nelle donne con età inferiore a 55 anni, anche se il rischio assoluto risulta basso ed è dimostrata una buona prognosi post ictus. Risultano rilevanti i dati relativi all'associazione tra emicrania e pre-eclampsia: questi sollevano l'ipotesi che l'ipertensione arteriosa possa rappresentare il meccanismo fisiopatologico in grado di correlare i due eventi.

In generale e per entrambi i sessi, è nota l'associazione tra forame ovale pervio ed emicrania.

Sintesi 17.5

La menopausa precoce (<40 anni, o tra 40 e 45 anni), sia spontanea che chirurgica, rappresenta un fattore che aumenta di circa due volte il rischio a lungo termine di eventi cardiovascolari e morte prematura, in misura direttamente proporzionale alla precocità dell'insorgenza della menopausa stessa. Una recente revisione di sette studi osservazionali ha confermato che la menopausa prima dei 45 anni, sia naturale o indotta per cause cliniche o chirurgiche, rappresenta un fattore di rischio di ictus ischemico.

Sintesi 17.6.a

I dati relativi alla fibrillazione atriale (FA) provenienti dallo studio "Anticoagulation and Risk factors in Atrial Fibrillation" mostrano una prevalenza maggiore negli uomini rispetto alle donne (1,1% vs 0,8%, $p < 0,001$), tuttavia un'analisi di genere ha mostrato che le donne con FA non anticoagulate presentano un tasso annuale di eventi tromboembolici significativamente più elevato rispetto agli uomini (3,5% vs 1,8%; 95% CI 1,3-1,9), anche dopo la correzione per altri fattori di rischio per ictus tra cui l'età e il diabete.

L'analisi di genere condotta nello studio epidemiologico "Euro Observational Research Programme on Atrial Fibrillation" (EORP-AF) ha mostrato che le donne con FA, rispetto agli uomini, hanno un'età più avanzata, sono maggiormente affette da scompenso cardiaco (anche con funzione sistolica preservata), valvulopatie e ipertensione arteriosa e sono più sintomatiche (palpitazioni e paura/agitazione) e con percezione di benessere

significativamente inferiore.

Nello score CHA₂DS₂-VASc, al genere femminile è attribuito un punteggio di 1 in quanto il genere femminile è un riconosciuto fattore di rischio per tromboembolismo sistemico in pazienti con FA.

L'ipertensione arteriosa rappresenta un importante fattore di rischio di ictus nelle donne. Dati del "National Health and Nutrition Examination Survey" indicano che al di sotto di 45 anni di età è maggiore il numero degli uomini ipertesi rispetto alle donne, nella fascia 45-64 anni di età non ci sono differenze di genere, mentre da 65 anni in poi le donne hanno una maggiore frequenza di ipertensione arteriosa rispetto agli uomini. La prevalenza di diabete mellito di tipo 2 è in significativo aumento nella donna parallelamente all'aumento di prevalenza di obesità e sovrappeso.

Sintesi 17.6.b

L'utilizzo di terapia ormonale sostitutiva è associato ad aumento del rischio di ictus in donne sane in menopausa nel "Women's Health Initiative Study", che ha valutato l'effetto degli estrogeni sulla prevenzione primaria dell'ictus. Una possibile spiegazione risiede nella cosiddetta 'timing hypothesis', per la quale si ritiene che gli estrogeni possano avere un potenziale effetto protettivo per l'ictus ischemico prima della menopausa e in donne di età < 50 anni, mentre successivamente rappresenterebbero un fattore di rischio, particolarmente dopo i 60 anni e in corso di terapia per os a dosi elevate.

Sintesi 17.7.a

La malattia di Fabry (FD) è una rara forma di glicosfingolipidosi causata da un difetto dell'enzima lisosomiale alfa-galattosidasi (GLA, MIM # 301500), che mappa a livello della banda 22 del braccio lungo del cromosoma X (Xq22). La modalità di trasmissione è nota come X-linked recessiva, ma le recenti osservazioni cliniche di un elevato numero di donne affette, sta portando alla rivalutazione della recessività del carattere. L'incidenza annuale è di 1/80.000 nati vivi, ma la prevalenza potrebbe essere sottostimata. Se si considerano le varianti a esordio tardivo, la prevalenza proposta è circa 1/3.000. Gli studi epidemiologici su popolazione, tra cui anche quello italiano condotto in Piemonte, basandosi sul dosaggio dell'attività enzimatica tramite dried blood spots, per loro stessa natura non possono dare dati sulla prevalenza della FD nel sesso femminile.

Differenze di genere nelle manifestazioni della malattia: segni di patologia cardio- e cerebrovascolare sono presenti nella maggior parte dei pazienti di sesso maschile con il fenotipo classico in età adulta. Ipertensione, angina pectoris e infarto, insufficienza cardiaca congestizia e grave insufficienza mitralica sono segni tardivi, l'ipertensione è presente in più del 50% degli uomini e più del 40% delle donne. Le donne eterozigoti possono essere completamente asintomatiche o presentare gradi variabili di manifestazioni cliniche fino alla stessa gravità degli uomini. Le variazioni delle manifestazioni cliniche delle donne eterozigoti sono attribuite al processo di inattivazione casuale del cromosoma X. Le manifestazioni cerebrovascolari dipendono principalmente dal coinvolgimento multifocale dei piccoli vasi.

È comunque interessante notare che pazienti, in particolare le donne, che hanno avuto un ictus presentano età di esordio di sintomi correlabili a posteriori con diagnosi di FD più tardiva rispetto ai pazienti con diagnosi di FD in assenza di manifestazioni cerebrovascolari.

Fra i pazienti con FD > 45 anni l'incidenza di ictus aumenta drammaticamente ad ogni decade di età e l'età media al primo ictus (39,8 anni per gli uomini e 45,7 anni per le donne) è inoltre considerevolmente inferiore rispetto all'età media del primo ictus nella popolazione generale (76 anni nei maschi e 81 anni nelle donne).

Sintesi 17.7.b

In riferimento all'omocistinuria, non sono disponibili in letteratura informazioni derivanti da casistiche numerose; i dati presenti comunque sembrano suggerire una prevalenza maschile nelle forme early onset e una femminile in quelle late onset, sebbene si attendano i risultati del registro europeo recentemente istituito.

Sintesi 17.7.c

In una coorte italiana di pazienti MELAS portatori della mutazione m.3243A>G è stata identificata per la prima volta una differenza nelle manifestazioni cliniche correlata con il genere. In particolare il genere maschile potrebbe rappresentare in questo contesto un fattore di rischio per lo sviluppo di episodi stroke-like. L'effetto di genere rappresenta un nuovo concetto nella medicina mitocondriale e non è mai stato osservato prima nella MELAS.

Sintesi 17.7.d

Sono disponibili dati in letteratura circa il ruolo del genere nelle manifestazioni cliniche della sindrome da anticorpi antifosfolipidi primaria. Da una analisi prospettica di 68 pazienti (30 maschi e 38 femmine), seguiti in media per 9 anni, si evidenzia come non emerga una differenza di genere nelle manifestazioni trombotiche arteriose e venose, ma, andando a stratificare per sottogruppo, nelle donne l'ictus è più frequente in maniera statisticamente significativa, mentre negli uomini sono maggiormente rappresentate le manifestazioni gastrointestinali gravi. Una delle motivazioni addotte per la prevalenza di manifestazioni neurologiche centrali nel genere femminile è il ruolo del fattore ormonale associato a un'accelerazione dei processi aterosclerotici dopo la menopausa.

Sintesi 17.7.e

Non sono chiaramente evidenti in letteratura effetti sistematici genere-correlati nel rischio ischemico cerebrale di pazienti con anemia a cellule falciformi. E' documentato un incremento del rischio in alcune condizioni genere correlate, come la gravidanza e il puerperio, in cui vi sarebbe un effetto additivo dell'anemia falciforme sull'incremento fisiologico del rischio trombotico. È altresì documentato l'effetto additivo sul rischio cerebrovascolare dell'assunzione di terapia estroprogestinica in pazienti di genere femminile con anemia a cellule falciformi. Tuttavia la correzione per gli altri fattori di rischio vascolare (fumo, obesità, ipertensione arteriosa) nonché per la frequenza cardiaca e precedenti trasfusioni, non ha mostrato una differenza significativa fra utilizzatrici e non utilizzatrici di estroprogestinici relativamente all'incidenza sia di ictus ischemico che emorragico. Tali fattori rappresentano, anche in questa categoria di pazienti, un potenziale oggetto di efficaci strategie di prevenzione primaria.

Sintesi 17.7.f

Non vengono riportati in letteratura chiari effetti di genere per quanto riguarda rene policistico autosomico dominante, sindrome di Marfan, sindrome di Ehlers Danlos, pseudoxantoma elasticum, osteogenesi imperfecta. Per quanto riguarda la neurofibromatosi I, non vengono riportati effetti genere-correlati sulla componente neurovascolare della malattia, mentre il genere femminile sarebbe un fattore prognosticamente sfavorevole circa le manifestazioni delle neoplasie della serie gliale. Per quanto riguarda le dissecazioni, non sono evidenti chiare predilezioni di genere in letteratura, con alcuni singoli studi che hanno mostrato alternativamente una lieve maggiore incidenza negli uomini e nelle donne. La malattia moyamoya ha una prevalenza nel genere femminile con un rapporto M:F=1,8-2,2, in studi epidemiologici effettuati sulla popolazione giapponese. Per quanto riguarda la displasia fibromuscolare (FMD), la forma di tipo mediale, ovvero quella con il caratteristico aspetto vascolare tipo "string-of-beads" allo studio angiografico viene solitamente diagnosticata in giovani adulti ed è quattro volte più frequente nel genere femminile rispetto a quello maschile. C'è invece una predominanza maschile nel più raro tipo intimale, caratterizzato da stenosi focali all'angiografia. La ben documentata prevalenza femminile nei pazienti con FMD è stata attribuita al ruolo di fattori ormonali, essendo stato suggerito che l'esposizione a estrogeni esogeni o endogeni possa predisporre alla malattia, sebbene il numero di gravidanze e l'uso di contraccettivi orali non differiscano fra pazienti con FMD e controlli.

Sintesi 17.7.g

Nell'ambito delle vasculiti isolate del sistema nervoso centrale viene riportata una prevalenza maschile nei casi descritti di angioite isolata primitiva del sistema nervoso centrale (M:F= 2:1). Al contrario, la sindrome da vasocostrizione cerebrale reversibile, caratterizzata da una sintomatologia ad esordio improvviso con cefalea di intensità elevata, e/o deficit neurologici focali, e talora crisi epilettiche, ha una netta prevalenza nel genere femminile (F:M 2-10:1). Fattori potenzialmente predisponenti sono sostanze simpaticomimetiche e serotoninergiche, ipertensione non controllata, gravidanza e puerperio. Questa sindrome è talvolta seguita da ictus, ischemico o emorragico, o da emorragia subaracnoidea corticale non aneurismatica, con esiti invalidanti e talora fatali. Nell'ambito delle vasculiti sistemiche primitive, differenziando per ordine di grandezza delle strutture vascolari interessate, gli aspetti genere correlati sono i seguenti: tra le vasculiti dei grossi vasi, l'arterite di Takayasu colpisce prevalentemente donne (80-90% dei casi) con una età di esordio solitamente compresa fra 10 e 40 anni, mentre per quanto riguarda l'arterite a cellule giganti il rapporto M:F è pari a 3:2 e l'età di esordio è più avanzata (> 50 anni).

Nell'ambito delle vasculiti sistemiche secondarie, nella sindrome di Behçet il coinvolgimento vascolare è molto più comune nel genere maschile, sia per quanto riguarda l'aspetto arterioso che per quanto riguarda l'aspetto venoso, con un rapporto M:F=4:1. Per la sindrome di Cogan non è nota alcuna predilezione di genere. La sindrome di Susac è una rara endotelopatia autoimmune delle arterie di piccolo calibro che causa una vasculopatia retino-cocleo-cerebrale. Colpisce le donne di età compresa tra 20 e 40 anni, con un rapporto F:M di 5:1. Si presenta di solito con la triade di coinvolgimento di occhio, cervello e udito: possono essere presenti multiple occlusioni arteriose retiniche,

ipoacusia, convulsioni, deficit cognitivo, disturbi psichiatrici, e segni neurologici focali dovuti a microangiopatia cerebrale. La sindrome di Sneddon è una rara arteriopatia progressiva non infiammatoria delle arterie di piccolo e medio calibro che colpisce le donne nella terza decade; è caratterizzata da infarti sottocorticali lacunari e livedo reticularis cutanea. I sintomi neurologici vanno dalla cefalea alle vertigini, TIA, ictus e crisi epilettiche fino alle manifestazioni psichiatriche e alla demenza. La diagnosi si basa principalmente sulla biopsia cutanea e sui reperti coerenti dell'esame neurologico e delle tecniche di neuroimaging.

Sintesi 17.8

In generale le donne hanno una minore probabilità rispetto agli uomini di pari età e profilo di patologia di ricevere una terapia medica antiaggregante, ipolipemizzante e β -bloccante in presenza di arteriopatia periferica, ictus o coronaropatia. Altro aspetto di rilievo è la significativa minore inclusione delle donne nei trials randomizzati controllati (RCT) (<30%) sui farmaci cardiovascolari, per cui il National Institute of Health Revitalization Act, ha sollecitato l'attuazione di misure correttive e la previsione di un'adeguata rappresentazione e distribuzione dei generi negli RCT. Anche un'analisi effettuata sui trials clinici cardiovascolari in Europa (inclusi quelli su ictus, fibrillazione atriale, prevenzione, terapia antitrombotica, controllo dei fattori di rischio) ha riportato una simile sottorappresentazione (33%) delle donne negli studi e ha portato ad una revisione della regolamentazione degli studi clinici da parte della commissione. E' pertanto evidente come una maggiore attenzione e una sollecitazione all'attuazione del più efficace e completo trattamento di prevenzione nella popolazione femminile possa essere raccomandabile per ridurre il rischio di eventi vascolari.

Sintesi 17.9.a

E' stato ipotizzato che il profilo di trombogenicità legato alle piastrine possa presentare una differenza di genere. Uno studio ha evidenziato con tromboelastografia che sia il genere che il gruppo etnico influenzano indipendentemente la forza del trombo piastrinico, con le donne afro-americane che detengono il più alto profilo di trombogenicità. Inoltre un'analisi in vitro dei profili di aggregabilità piastrinica di pazienti che assumevano in prevenzione secondaria aspirina o clopidogrel e riguardante 2687 pazienti trattati con ASA 100 mg, 1047 pazienti trattati con clopidogrel 75 mg e 311 pazienti in doppia antiaggregazione con ASA e clopidogrel ha mostrato che l'aggregazione piastrinica ADP-indotta era significativamente più elevata nelle donne in trattamento con ASA ($p<0,001$), mentre non è stato possibile identificare differenze di genere sulla funzione piastrinica di pazienti trattati con clopidogrel o doppia antiaggregazione. Anche la concentrazione di fibrinogeno era significativamente più alta nelle donne rispetto agli uomini trattati con ASA ($p<0,05$) ma non in altri gruppi. Gli autori suggeriscono che le donne potrebbero avere una risposta migliore alla doppia antiaggregazione. Anche la resistenza all'aspirina (valutata con aggregazione piastrinica indotta da ADP e collagene) sembrerebbe essere globalmente più frequente nelle donne. Tuttavia, per quanto riguarda gli studi rivolti unicamente alla prevenzione secondaria, la meta-analisi da "Antithrombotic Trialists Collaboration" non ha riportato alcuna differenza di genere nella riduzione proporzionale di tutti gli eventi vascolari gravi in pazienti in terapia antiaggregante.

Sintesi 17.9.b

E' ampiamente noto come le donne affette da fibrillazione atriale e non in terapia anticoagulante presentino un rischio embolico (espresso dal tasso annuale di eventi cardioembolici) maggiore rispetto agli uomini (3,5% vs. 1,8%; 95% CI 1,3-1,9), anche dopo correzione per altri fattori di rischio per ictus fra cui età e diabete. Peraltro, nella coorte di pazienti provenienti da un reclutamento ospedaliero le donne avevano più spesso degli uomini controindicazioni alla terapia anticoagulante orale, pur con un elevato livello di rischio di eventi tromboembolici (il 94,7% delle donne e il 74,6% degli uomini aveva un CHA₂DS₂-VASc score ≥ 2 - $P < 0,0001$).

Anche in prevenzione primaria le donne sono sottoposte a terapia anticoagulante orale meno frequentemente rispetto agli uomini. Dati di una meta-analisi relativa alle differenze di genere in efficacia e sicurezza della terapia anticoagulante orale in soggetti con FA non valvolare, comprendente sia gli anticoagulanti inibitori della vitamina K (VKA) che gli anticoagulanti orali diretti, hanno evidenziato che le donne in terapia con VKA hanno un rischio residuo significativamente maggiore degli uomini per eventi cerebrovascolari ed embolismo sistemico (OR 1,279, 95% CI 1,111 – 1,473, $Z = -3,428$, $p = 0,001$), probabilmente a causa di un tempo inferiore con INR in range terapeutico. Non sono state evidenziate differenze di genere relativamente ad efficacia e sicurezza degli anticoagulanti orali diretti (OR 1,146, 95% CI 0,97 – 1,354, $p = 0,109$), per i quali peraltro le emorragie maggiori erano inferiori nelle donne.

Anche il trattamento della fibrillazione atriale presenta delle chiare differenze di genere, con una minore frequenza di cardioversione elettrica nelle donne (18,9 vs 25,5%, $P < 0,0001$) e una preferenza verso strategie di controllo della frequenza.

Sintesi 17.9.c

Il trattamento antiipertensivo è stato associato con una riduzione significativa dell'incidenza di ictus sia nelle donne che negli uomini, indipendentemente dalla categoria di antiipertensivo usato e con un effetto dose risposta fra entità della riduzione pressoria ed entità della riduzione del rischio di ictus. La sospensione del trattamento antiipertensivo porta a un incremento del rischio di ictus maggiore nelle donne rispetto agli uomini (adjusted OR per le donne 2,5; 95% CI, 1,0-3,9; adjusted OR per gli uomini 1,4; 95% CI, 0,9-2,3). Occorre inoltre considerare come i target pressori ottimali per la popolazione femminile non siano mai stati specificamente determinati.

Sintesi 17.9.d

Anche le statine rientrano nello stesso schema di sottoprescrizione già evidenziato per altri farmaci, nonostante il genere femminile risponda altrettanto bene rispetto a quello maschile in termini di riduzione degli eventi vascolari. In una analisi di una coorte di pazienti statunitensi circa l'effetto del genere nella prescrizione di statine in prevenzione secondaria, tale tendenza è stata confermata e appare verosimilmente la causa del fatto che le donne hanno una minore probabilità degli uomini di raggiungere un livello di colesterolemia LDL < 100 mg/dL. In conclusione le donne hanno una minore probabilità rispetto agli uomini di ricevere una terapia con statine appropriata in prevenzione secondaria rispetto agli uomini.

Per quanto riguarda la tollerabilità, ovvero gli effetti collaterali, si riscontra in letteratura una lieve prevalenza delle mialgie nel genere femminile. Non sono disponibili in letteratura analisi specifiche per genere circa l'ezetimibe.

Sintesi 17.9.e

La prevalenza di diabete mellito di tipo 2 è in significativo aumento così come la prevalenza di obesità e sovrappeso. Dati di letteratura relativi a pazienti ambulatoriali hanno mostrato che in presenza di diabete mellito di tipo 2 l'approccio terapeutico globale di controllo dei fattori di rischio cardiovascolari è più conservativo e meno aggressivo nelle donne rispetto agli uomini. Le donne inoltre presentano valori meno favorevoli di HbA1c (<7%) rispetto agli uomini [senza malattia coronarica: adjusted OR per donne versus uomini 0,84, $p = 0,005$; con malattia coronarica: 0,63, $p = 0,0001$].

Sintesi 17.9.f

Dati di letteratura sembrerebbero indicare possibili differenze di genere nella terapia dell'ictus acuto. Molteplici lavori hanno analizzato l'esistenza di una differenza di accesso alla trombolisi endovenosa legata al genere. Da una meta-analisi includente studi pubblicati tra gennaio 1995 e marzo 2008 è emerso che le donne hanno una riduzione significativa del 30% della probabilità di ricevere r-tPA endovenoso rispetto agli uomini (OR 0,70, 95% CI: 0,55-0,88). Un'ulteriore meta-analisi che ha analizzato 45 articoli per un totale di 673.935 pazienti ha ugualmente dimostrato che le donne hanno meno probabilità di essere trattate con r-tPA endovenoso (OR=0,8, 95% CI 0,73-0,87). Queste osservazioni non sono state tuttavia confermate su un campione di 4046 pazienti tratti dal registro del "Canadian Stroke Network" in occasione dell'audit biennale 2004-2005. Le motivazioni di un minor accesso delle donne alla trombolisi sono state correlate ad una maggiore probabilità delle donne di vivere al domicilio da sole, di essere istituzionalizzate o di essere disabili al momento dell'evento. Un'analisi post hoc condotta su 1110 pazienti dello studio CASES (di coorte prospettico) trattati con r-tPA non ha evidenziato differenze tra i due sessi nell'outcome a 90 giorni, suggerendo quindi un possibile maggior beneficio della trombolisi nelle donne che, non trattate, hanno generalmente un outcome peggiore. Un'analisi dell'influenza sull'outcome della variabile sesso condotta su 2113 pazienti del "Registry of the Canadian Stroke Network" ha confermato che nel gruppo dei pazienti non trattati le donne hanno una prognosi peggiore degli uomini, mentre nel gruppo dei trattati con trombolisi, donne e uomini hanno analoga probabilità di raggiungere un buon outcome e pertanto potrebbero beneficiare più degli uomini del trattamento trombolitico. È stato osservato che le lesioni occlusive hanno maggiore probabilità di ricanalizzare, dopo r-tPA endovenoso, nelle donne rispetto agli uomini. Nello studio IST3, che ha randomizzato 3035 pazienti con ictus ischemico acuto entro le 6 ore dall'esordio e senza limiti superiori di età a trattamento trombolitico endovenoso standard o a placebo, il genere femminile è ben rappresentato in entrambi i gruppi, probabilmente a causa dell'elevata età della popolazione in studio. In questo lavoro, il beneficio del trattamento con r-tPA versus placebo non presenta significative differenze di genere eccetto che per una tendenza di maggiore efficacia nelle donne, verosimilmente in relazione ad una risposta migliore nella ricanalizzazione precoce dopo il trattamento con r-tPA per via endovenosa nella donna.

Sintesi 17.9.g

Non sono attualmente disponibili raccomandazioni e linee guida per il trattamento della stenosi carotidea con attenzione a peculiarità di genere. Recentemente è stato pubblicato un documento di consenso internazionale che include una revisione dei risultati dei trials analizzati per differenze di genere e relative possibili raccomandazioni (Tabella 1) per l'indicazione alle procedure di rivascolarizzazione (TEA-tromboendoarteriectomia e CAS -carotid artery stenting-) per il trattamento della stenosi carotidea nella donna.

Tabella 1. Raccomandazioni per indicazioni al trattamento di rivascolarizzazione della stenosi carotidea nella donna.

(Modificata da P De Rango, et al. Management of carotid stenosis in women. Neurology 2013;80:2258-2268)

Punto 1	<p>Rischi peri-procedurali</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'outcome peri-procedurale dell'intervento di rivascolarizzazione nella donna correla con il profilo di rischio al momento dell'intervento, inadeguato controllo dei fattori di rischio e ritardo nel trattamento. • Per migliorare l'outcome, ridurre i rischi peri-procedurali e migliorare il beneficio nelle donne, è indicato che le procedure di rivascolarizzazione carotidea (TEA e CAS) vengano effettuate in associazione con il migliore controllo dei fattori di rischio e la terapia medica ottimale.
Punto 2	<p>Stenosi carotidea sintomatica nella donna</p> <ul style="list-style-type: none"> • In assenza di RCT per confronto tra la migliore terapia medica e TEA o CAS per il trattamento della stenosi carotidea sintomatica, TEA è indicato in donne >70 anni con stenosi carotidea sintomatica 50-99% o in presenza di placche ad elevato contenuto lipidico in assenza di controindicazioni all'intervento chirurgico e in centri di comprovata esperienza (rischio peri-procedurale di ictus e morte <4%). In questa categoria di donne i rischi legati all'intervento di CAS potrebbero essere superiori a quelli della chirurgia. • CAS è indicato rispetto all'intervento di TEA o alla terapia medica in donne con stenosi carotidea sintomatica 50-99% in presenza di controindicazioni all'intervento chirurgico per precedente TEA, tracheostomia, irradiazione al collo, lesione di nervi cranici o frattura ossea che coinvolge la clavicola o il corpo della II vertebra cervicale. La procedura di CAS deve comunque essere effettuata da operatore esperto (rischio per-procedurale di ictus/morte <4%).
Punto 3	<p>Tempi per interventi di rivascolarizzazione della stenosi carotidea nella donna</p> <ul style="list-style-type: none"> • In donne sintomatiche per evento neurologico recente, in presenza di stenosi carotidea 50-99%, l'intervento di TEA dovrebbe essere effettuato il prima possibile entro 2 settimane dall'evento clinico. Il ruolo della procedura di CAS in questo contesto non è stabilito.

Punto 4	<p>Controindicazioni all'intervento di rivascularizzazione della stenosi carotidea nella donna</p> <ul style="list-style-type: none"> • La terapia medica ottimale è indicata in donne con stenosi carotidea sintomatica <50% o asintomatica <60%. Non ci sono dati a supporto degli interventi di TEA o CAS in questi casi.
Punto 5	<p>Stenosi carotidea in donne con profilo di rischio elevato</p> <ul style="list-style-type: none"> • In donne sintomatiche per evento neurologico recente ad alto rischio chirurgico per comorbidità (in particolare cardiaca in presenza di cardiopatia ischemica, scompenso cardiaco o broncopneumopatia cronica ostruttiva) e stenosi carotidea severa, è indicata la procedura di CAS rispetto all'intervento di TEA, che deve essere effettuata da operatore esperto (rischio peri-procedurale di ictus e morte <4%). • Il rischio peri-procedurale globale deve essere preso in considerazione per indicare l'intervento di TEA in alternativa a CAS in donne che presentino un rischio elevato per quest'ultimo (vasi tortuosi, età avanzata). E' indicato potenziare la terapia medica ottimale in ogni caso. • Il beneficio globale nella prevenzione dell'ictus in donne sintomatiche per recente evento neurologico in presenza di stenosi carotidea 50-99% potrebbe essere inferiore a quello negli uomini.
Punto 6	<p>Stenosi carotidea asintomatica nelle donne</p> <ul style="list-style-type: none"> • In assenza di evidenza da RCT, gli interventi di rivascularizzazione (TEA e CAS) sono considerati equivalenti alla migliore terapia medica, che tuttavia non può essere considerata la migliore scelta in caso di stenosi carotidea severa. • E' indicato l'intervento di TEA (in centri con rischio peri-procedurale di ictus e morte $\leq 2\%$) per donne asintomatiche in presenza di stenosi carotidea 60-99% per la riduzione del rischio di ictus in soggetti con aspettativa di vita di 5-10 anni. • La procedura di CAS in donne asintomatiche con stenosi carotidea 60-99% dovrebbe essere effettuata nel contesto di studi clinici randomizzati che comprendano un braccio terapia medica con o senza braccio TEA. • E' importante prendere in considerazione il rischio globale in caso di donne asintomatiche ad alto rischio per TEA ai fini di indicare CAS o la sola terapia medica. • Il beneficio complessivo nella prevenzione dell'ictus dato dall'intervento di rivascularizzazione della stenosi carotidea asintomatica nelle donne è atteso inferiore rispetto agli uomini.

Sintesi 17.9.h

Per quanto riguarda l'esecuzione di TEA nella stenosi carotidea sintomatica, l'analisi condotta per genere dei risultati combinati dei trials ECST (European Carotid Surgery Trial) e NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy) ha mostrato che

il rischio peri-operatorio di ictus e morte è più alto nelle donne rispetto agli uomini, 8,7% (95% CI; 6,1-11,3) vs 6,8% (95% CI; 5,3-8,4), per cui il sesso femminile è stato riconosciuto come fattore di rischio chirurgico, HR di 1,50 (95% CI, 1,14-1,97; $p=0,004$). Il beneficio derivato dall'intervento di TEA nella donna si riduce significativamente con l'aumentare del tempo rispetto all'evento indice ($p<0,001$) diversamente da quanto accade nell'uomo ($p=0,74$) anche e soprattutto in relazione ad un più rapido declino temporale del rischio di ictus nel gruppo di donne randomizzate alla terapia medica ($p<0,001$) rispetto agli uomini ($P<0,03$). Queste osservazioni trovano una possibile spiegazione fisiopatologica nella ben nota differenza di genere delle caratteristiche infiammatorie della placca aterosclerotica che nella donna presenta più frequentemente erosione endoteliale transitoria rispetto al fenomeno della rottura di placca nell'uomo. Anche il grado di stenosi sembrerebbe avere un ruolo in termini di beneficio derivante dal trattamento chirurgico; infatti, in presenza di una stenosi carotidea fra il 50 e il 69%, le donne non beneficiano della TEA poiché il rischio di ictus con la sola terapia medica risulta inferiore. Inoltre, la riduzione del rischio assoluto di ictus ipsilaterale dopo TEA a cinque anni è del 3,0% nelle donne rispetto al 10% negli uomini (NNT a 5 anni 33 e 10 rispettivamente).

Sintesi 17.9.i

Dati relativi alla procedura di rivascularizzazione mediante stenting carotideo provenienti da RCT e relativi a pazienti sintomatici hanno mostrato un aumento del rischio della procedura di CAS vs TEA, indipendentemente dal sesso, mentre studi randomizzati-controllati con CAS su pazienti asintomatici sono in corso.

Sintesi 17.9.j

Gli studi randomizzati controllati che hanno indagato il ruolo della TEA nel trattamento della stenosi carotidea asintomatica indicano che può esservi un beneficio derivante dalla TEA nell'uomo con stenosi carotidea asintomatica, mentre vi è notevole incertezza per quanto riguarda la donna. Il trial "Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (ACAS) Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients With Severe Symptomatic Carotid Stenosis" ha mostrato un tasso di mortalità e ictus peri-operatorio nelle donne di 3,6% rispetto a 1,7% negli uomini ($p=0,12$). In particolare, rispetto alla sola terapia medica, gli uomini avevano una riduzione del rischio relativo del 66% a 5 anni del rischio globale di ictus carotideo ipsilaterale fatale e non fatale con l'intervento di TEA, mentre nelle donne la percentuale degli eventi è ridotta del 17%. Tuttavia le differenze tra i sessi non erano statisticamente significative ($p=0,10$), e l'ACAS non aveva selezionato le donne come un sottogruppo pre-specificato, come sarebbe stato invece preventivamente pianificato nel successivo "Asymptomatic Carotid Surgery Trial" (ACST 1). In entrambi gli studi, ACAS e ACST1, il beneficio della TEA è risultato superiore negli uomini rispetto alle donne. A cinque anni il beneficio guadagnato da un intervento chirurgico nelle donne era la metà (riduzione del rischio assoluto 4,08%) di quello raggiunto negli uomini (riduzione del rischio assoluto 8,21%). Il follow-up a 10 anni dell'ACST ha riportato un beneficio derivante dalla TEA anche nelle donne. Nelle donne oltre i 75 anni, la riduzione del rischio di ictus a 10 anni derivante dall'intervento di rivascularizzazione è 8,2%; (95% CI 2,9-13,6), inferiore al beneficio negli uomini di pari età.

Sintesi 17.10

Le donne hanno un esito funzionale peggiore a cinque anni dopo il primo ictus rispetto agli uomini. Alcuni studi hanno mostrato che la mortalità a 30 giorni e la frequenza di outcome sfavorevole sono significativamente più alte nelle donne rispetto agli uomini. In particolare, uno studio polacco condotto su 1.379 donne e 1.155 uomini ha mostrato che il genere femminile era indipendentemente e significativamente associato ad un rischio più elevato di mortalità per ictus a 30 giorni ed esito sfavorevole precoce (rispettivamente 17,2% vs. 13% e 59,9% vs. 46,2%). L'analisi dei dati clinici provenienti da 15 ospedali del "Michigan Acute Stroke Care Overview and Treatment Surveillance System", con l'obiettivo di valutare differenze di genere nell'assistenza in acuto ed alla dimissione, ha evidenziato che durante il ricovero le donne avevano una probabilità notevolmente più elevata di avere una infezione delle vie urinarie e un esito funzionale sfavorevole alla dimissione rispetto agli uomini, mentre nessuna differenza è stata riscontrata nella mortalità in ospedale.

Dati dal registro nazionale austriaco, recentemente pubblicati, hanno confermato quanto precedentemente riportato circa il peggiore esito delle donne con ictus rispetto agli uomini pur in assenza di differenze qualitative di management nel contesto della assistenza in stroke unit. Questo studio ha preso in considerazione 47.209 pazienti (47% donne) ricoverati in stroke unit per TIA o ictus; le donne sono, come in altri studi, più anziane degli uomini (età mediana 77,9 versus 70,3 anni), hanno una più elevata disabilità pre-evento e ictus di maggiore gravità. Non sono state identificate differenze di genere nella qualità dell'assistenza (compresi i tempi di trattamento e la proporzione di pazienti sottoposti a trattamento fibrinolitico), tuttavia l'esito funzionale a 3 mesi delle donne è peggiore rispetto a quello degli uomini (modified rankin scale 3-5: OR, 1,26; 95% CI 1,17–1,36), ma una mortalità inferiore (OR 0,70; 95% CI 0,78–0,88) dopo correzione dei fattori confondenti.

Sintesi 17.11

La maggior parte degli studi hanno riportato che le donne e gli uomini hanno la stessa probabilità di accedere ai percorsi riabilitativi dopo un ictus. Nonostante ciò due studi hanno dimostrato che le donne presentano un minor recupero funzionale e sono meno responsive ai percorsi riabilitativi. Uno studio italiano ha dimostrato che dopo il trattamento riabilitativo si evidenzia una differenza di genere soprattutto nei livelli alti di risposta; in particolare gli uomini, a parità di età e di gravità del deficit neurologico, hanno una maggiore probabilità di ritrovare l'autonomia, nel mettersi in piedi e nelle attività della vita quotidiana. Inoltre, in confronto ai maschi, le donne che sopravvivono all'ictus hanno una peggiore qualità di vita a tre mesi dall'evento indipendentemente dall'età e da altre caratteristiche demografiche e cliniche. Alcuni autori hanno ipotizzato che la peggiore qualità di vita possa essere spiegata da una maggiore incidenza di depressione post-ictus nelle donne, dato che però altri studi confutano. Qualche autore ha inoltre ipotizzato che il declino cognitivo e la situazione sociale, più del genere, possano essere l'impedimento più importante per una riabilitazione di successo.

Sintesi 17.12

Nell'ambito delle complicanze psico-cognitive dell'ictus cerebrale è stata osservata una differenza di genere nei disturbi dell'umore e comportamentali post-ictali: infatti le donne affette da ictus cerebrale hanno un rischio maggiore di sviluppare disturbi dell'umore quali ansia e depressione. Invece differenze di genere relative all'ideazione suicidiaria ed all'agire con comportamenti anticonservativi non sono ancora ben definite.

Sintesi 17.13

In seguito a un ictus i pazienti riferiscono una riduzione dell'attività sessuale a causa di un minore senso di benessere ed un aumento della disfunzione sessuale; tuttavia i problemi sessuali sono generalmente trascurati nella riabilitazione del paziente con ictus, nonostante l'impatto sulla qualità della vita. È più probabile che le donne riferiscano depressione dopo l'ictus e che tale condizione possa influenzare l'esito funzionale, la funzione cognitiva, la sopravvivenza e la qualità di vita, quindi, per inferenza, anche la sfera sessuale.

NUTRIZIONE E ICTUS

REVISIONE SINTESI PER CAPITOLI “Fattori di Rischio” e “Prevenzione Primaria”

PREMESSA

- Per “studi prospettici” si intendono studi osservazionali di coorte con adeguato follow-up.
- La citazione “ictus” va intesa come ictus totale.
- Se non esplicitamente indicato, non esistono dati separati su ictus ischemico ed emorragico.
- Se non diversamente indicato, gli studi devono ritenersi effettuati su popolazione generale adulta.
- Relativamente alle meta-analisi di studi prospettici e caso-controllo non viene discussa la questione dell’aggiustamento per fattori confondenti di vario tipo.
- L’intero documento è relativo al problema della prevenzione primaria.

ECCESSO PONDERALE

Una meta-analisi (Strazzullo 2010) e un recente studio prospettico su un pool di 98 coorti (Lu 2014) hanno dimostrato che l’eccesso ponderale, valutato dal body mass index, rappresenta un significativo fattore di rischio per l’ictus.

E’ presente una chiara evidenza di una relazione dose-dipendente: la meta-analisi (Strazzullo 2010) ha indicato un aumento non significativo per il sovrappeso e un aumento del rischio di ictus del 26% per l’obesità. Tali stime sono in accordo con quanto pubblicato nel successivo studio di Lu (2014).

Dalla meta-analisi emerge anche un aumento significativo del rischio di ictus ischemico (ma non di ictus emorragico) sia per il sovrappeso che per l’obesità.

LIVELLO DELL'EVIDENZA 2++

Per quanto riguarda la distribuzione del grasso corporeo, una meta-analisi di studi prospettici (in preparazione) evidenzia una significativa relazione diretta tra circonferenza vita e rischio di ictus.

LIVELLO DELL'EVIDENZA 2+

ATTIVITA' FISICA

Una meta-analisi di studi prospettici (Li 2012) ha dimostrato un'associazione inversa tra livello di attività fisica discrezionale e rischio di ictus. Tale osservazione è relativa sia ad un livello moderato che ad un livello elevato di attività fisica.

LIVELLO DELL'EVIDENZA 2+

Non è stato possibile identificare una relazione fra entità/tipo di attività fisica e incidenza di ictus. Questi risultati sono in linea con le numerosissime evidenze sperimentali circa l'effetto positivo dell'attività fisica su numerosi fattori di rischio cardiovascolare.

CARBOIDRATI

I risultati di due meta-analisi di studi prospettici (Fan 2012, Cai 2015) hanno indicato una tendenza non significativa ad un aumentato rischio di ictus per un incremento dell'indice glicemico (IG) e per un'assunzione di CHO >290 g/die.

Diete ad alto Carico Glicemico (CG) si associano significativamente ad un incremento del rischio di ictus pari al 3% per ogni 50 U di aumento del CG (Fan 2012, Cai 2015).

LIVELLO DELL'EVIDENZA 2++

Alcuni studi hanno riportato un maggior rischio di ictus sia ischemico che emorragico per un maggior CG (Leviton 2007, Oba 2009, Sieri 2013), in alcuni casi solo nelle donne (Oba 2009), in altri casi nei maschi (Leviton 2007), in altri ancora in entrambi i sessi (Sieri 2013).

LIVELLO DELL'EVIDENZA 2+

Il meccanismo attraverso il quale un alto CG aumenta il rischio di ictus è attribuibile al danno vascolare indotto da un incremento cronico della glicemia e dell'insulinemia postprandiali, che agiscono sia attraverso lo stress ossidativo, con produzione di lipoproteine ossidate e AGEs, sia attraverso un'inflammatione sistemica subclinica.

FIBRA ALIMENTARE

I risultati di tre meta-analisi di studi prospettici (Chen 2013, Zhang 2013, Threapleton 2013) indicano che il consumo di fibra alimentare si associa a un minor rischio di ictus totale. In due delle tre meta-analisi (Chen 2013, Zhang 2013) l'effetto benefico è più pronunciato per l'ictus ischemico rispetto a quello emorragico e più nelle donne che negli uomini.

I risultati suggeriscono che l'effetto protettivo della fibra alimentare sull'ictus sia dose dipendente. Il rischio di ictus, infatti, si riduce in media del 12% per ogni 10 g d'incremento di fibra alimentare (Chen 2013, Zhang 2013, Threapleton 2013).

LIVELLO DELL'EVIDENZA 2++

I benefici del consumo di fibra alimentare sul rischio di ictus sono dovuti in parte alla riduzione della PA (in particolare nei soggetti ipertesi), probabilmente mediata da un miglioramento dell'insulino-resistenza e della disfunzione endoteliale, inoltre al miglioramento del profilo lipidico con riduzione del colesterolo-LDL e della lipemia postprandiale, e agli effetti positivi sulla fibrinolisi e sui fattori dell'inflammatione.

GRASSI

Due meta-analisi di studi prospettici (Siri-Tarino 2012, de Souza 2015) non hanno evidenziato alcuna relazione tra assunzione di acidi grassi saturi e rischio di ictus cerebrale e in particolare di ictus ischemico. La più recente di queste metanalisi (de Souza 2015), inoltre, non trova associazioni tra rischio di ictus cerebrale e consumo di acidi grassi trans (senza distinzione fra acidi grassi trans industriali o naturalmente presenti negli alimenti).

Una metanalisi di RCT (Hooper 2012) mostra che la riduzione degli acidi grassi saturi della dieta o la sostituzione degli stessi con acidi grassi mono- o polinsaturi non è associata al rischio di ictus.

LIVELLO DELL'EVIDENZA 2++

Dall'unica meta-analisi di studi prospettici pubblicata (Schwingshackl 2014) non è emersa alcuna associazione tra acidi grassi monoinsaturi della dieta e rischio di ictus cerebrale.

LIVELLO DELL'EVIDENZA 2+

Tre metanalisi di studi prospettici (Chowdhury 2012, Larsson 2012, Pan 2012) hanno mostrato che non esiste un'associazione tra assunzione di acidi grassi omega 3 a lunga catena o specificamente di acido α -linolenico e rischio di ictus ischemico o emorragico.

Solo nelle donne è stato evidenziato un effetto protettivo degli acidi grassi omega 3 sul rischio di ictus ischemico (Larsson 2012).

LIVELLO DELL'EVIDENZA 2++

Cinque meta-analisi di RCT in prevenzione primaria o secondaria (Rizos 2012, Kotwal 2012, Chowdhury 2012, Casula 2013, Kwak 2012) non hanno mostrato alcuna associazione significativa tra supplementazione con acidi grassi polinsaturi omega 3 e rischio di ictus ischemico o emorragico.

LIVELLO DELL'EVIDENZA 1+

L'apparente discrepanza tra i risultati degli studi con acidi grassi e di quelli con gli alimenti che in gran parte li contengono (olio d'oliva, noci, pesce) sta ad indicare che l'effetto protettivo di questi alimenti potrebbe essere mediato dall'interazione dei vari nutrienti in essi contenuti (acidi grassi, polifenoli, vitamine, minerali ecc.).

PROTEINE

Una recente meta-analisi (Zhang 2014) su un numero ristretto di studi prospettici ha evidenziato un minor rischio di ictus in presenza di più elevati apporti proteici; l'incidenza attesa si riduceva del 26% per un aumento dell'assunzione di proteine pari a 20 g/die.

LIVELLO DELL'EVIDENZA 2+

Questa osservazione non è sostenuta, al momento, da una chiara plausibilità patogenetica.

La relazione tra consumo di etanolo e incidenza di ictus è descritta da una curva dose-risposta di tipo J, dove per consumi più alti (corrispondenti a più di 3-4 bicchieri di vino al giorno) si evidenzia un aumento del rischio di ictus totale ed ischemico.

Le meta-analisi confermano anche per l'ictus emorragico un aumento del rischio per consumi eccessivi di etanolo.

(Vedi anche bevande alcoliche)

SODIO

Tre meta-analisi di studi prospettici (Strazzullo 2009, Aburto 2013, Graudal 2014), condotti prevalentemente ma non esclusivamente su campioni di popolazione adulta generale, concordano sull'associazione tra maggior consumo di sale e rischio di ictus cerebrale.

Per livelli medio-alti di consumo di sale, a una differenza di circa 5 g/die corrisponde una differenza nel rischio di ictus di circa il 23% (Strazzullo 2009). Non è stato ad oggi possibile definire una precisa relazione di dose-dipendenza. Non esistono dati specifici relativi a ictus ischemico ed emorragico.

LIVELLO DELL'EVIDENZA 2++

La plausibilità biologica della relazione tra consumo di sale e rischio di ictus è sostenuta dalla forte relazione tra consumo di sale e pressione arteriosa e dall'efficacia della riduzione sodica nel diminuire la pressione arteriosa ed anche l'incidenza di ictus in modelli animali stroke-prone (anche indipendentemente dalla riduzione pressoria).

POTASSIO

Quattro meta-analisi di studi prospettici (D'Elia 2011, Larsson 2011, Aburto 2013, D'Elia 2014) hanno rilevato un'associazione inversa tra apporto alimentare di potassio e rischio di ictus cerebrale. La relazione appare dose-dipendente, con una riduzione del rischio pari al 10% per un incremento del potassio della dieta pari a 1 g e con beneficio massimo per un'assunzione ≥ 4 g/die, Larsson 2011). Secondo una delle meta-analisi (Larsson 2011) su cinque studi, la relazione sarebbe specifica per l'ictus ischemico.

LIVELLO DELL'EVIDENZA 2++

La plausibilità biologica dell'effetto protettivo del potassio è fondata in parte sull'efficacia del potassio (comprovata da numerose meta-analisi di RCT) nel ridurre la pressione arteriosa, ma anche dalla sua efficacia nel ridurre l'incidenza di ictus in modelli animali stroke-prone (anche indipendentemente dalla riduzione pressoria).

MAGNESIO

Due meta-analisi di studi osservazionali (Larsson 2012, Nie 2013) sono concordi nel rilevare un'associazione inversa tra apporto alimentare di magnesio e rischio di ictus ischemico. Nella meta-analisi di Larsson (2012) il beneficio è stato quantizzato nell'8% per un maggior apporto di magnesio pari a 100 mg/die.

LIVELLO DELL'EVIDENZA 2++

L'effetto protettivo del magnesio trova riscontro nei suoi effetti benefici su pressione arteriosa, sensibilità all'insulina e lipidi plasmatici.

CALCIO

In una meta-analisi di studi prospettici (Larsson 2013) l'apporto alimentare di calcio attraverso latte e derivati è risultato inversamente associato al rischio di ictus ischemico e di emorragia intraparenchimale limitatamente alle popolazioni con consumo medio di calcio <700 mg/die. Questa singola meta-analisi è però affetta da notevole eterogeneità degli studi e da rischio di bias di pubblicazione.

LIVELLO DELL'EVIDENZA 2+

Un'altra meta-analisi di RCT (Bolland 2011) ha dimostrato l'effetto negativo di supplementi di calcio (con o senza vit. D) sul rischio di eventi cardiovascolari, incluso l'ictus.

LIVELLO DELL'EVIDENZA 1+

Laddove diversi studi sperimentali su modelli animali hanno suggerito possibili meccanismi attraverso i quali il calcio potrebbe influenzare il rischio cardiovascolare, mancano quasi totalmente dati robusti di tipo clinico o epidemiologico che conferiscano plausibilità biologica al possibile effetto dell'apporto alimentare di calcio sul rischio di ictus cerebrale.

FOLATI E VITAMINE DEL GRUPPO B

Studi longitudinali hanno dimostrato che un adeguato apporto di folati con la dieta è associato ad una riduzione del rischio di ictus (Bazzano 2002, Cui 2010) ed in particolare di ictus ischemico (He 2004, Larsson 2008, Weng 2008). Differenti studi (meta-analisi e RCT) riportano che l'effetto protettivo dei folati sull'ictus sembra essere indipendente dai livelli plasmatici di omocisteina (Zee 2007, Galan 2010, Miller 2010, Huan 2013, Martí-Carvajal 2015).

LIVELLO DELL'EVIDENZA 2++

Gli effetti attribuiti ai folati sul rischio di ictus potrebbero nondimeno essere dovuti almeno in parte ad altri componenti benefici (vit. C, fitochimici, fibra alimentare) presenti negli alimenti di origine vegetale.

L'associazione tra apporti con la dieta o livelli plasmatici di vitamina B6 e vitamina B12 e rischio di ictus è piuttosto incerta (Kelly 2003, He 2004, Van Guelpen 2005, Weikert 2007, Zee 2007, Larsson 2008, Cui 2010) e necessita di ulteriori conferme.

LIVELLO DELL'EVIDENZA 2+

Recenti meta-analisi di studi RCT non hanno confermato l'utilità di una supplementazione di folati/vitamina B6/vitamina B12, singolarmente o in associazione, per la riduzione del rischio di ictus in soggetti con iperomocisteinemia (Galan 2010, Miller 2010, Zhou 2011, Zhang 2013, Huang 2013, Martí Carvajal 2015).

LIVELLO DELL'EVIDENZA 2++

VITAMINA C

Una recente meta-analisi condotta su studi prospettici ha dimostrato che sia gli apporti con la dieta che i livelli plasmatici di vit. C sono inversamente associati al rischio di ictus (Chen 2013).

LIVELLO DELL'EVIDENZA 2+

Peraltro non è possibile escludere che tali effetti possano essere dovuti anche ad altri componenti benefici (folati, fitochimici, fibra alimentare) presenti negli alimenti di origine vegetale. Di fatto, una dieta complessivamente ricca di vitamine e fitochimici ad azione antiossidante e, in particolare, di vitamina C, è risultata associata in uno studio prospettico ad una riduzione del rischio di ictus ischemico (Del Rio 2011).

VITAMINE A ED E

In due recenti studi longitudinali l'apporto con la dieta di vit. A e di vit. E non risulta associato a una riduzione del rischio di ictus (Kubota 2011, Del Rio 2011).

LIVELLO DELL'EVIDENZA 2+

Elevati apporti di vitamina E sia da supplementi (Sesso 2008) che da alimenti (Del Rio 2011) sembrano di fatto associati ad un aumento del rischio di ictus emorragico. Attualmente, il ruolo della vitamina A e della vitamina E nella prevenzione dell'ictus non è pertanto definito.

LIVELLO DELL'EVIDENZA 2+**VITAMINA D**

Quattro meta-analisi di studi prospettici (Chowdhury 2012, Sun 2012, Wang 2012, Brøndum-Jacobsen e altri 2013) ed altri sei studi prospettici recenti (Sun 2011, Kojima 2012, Brøndum-Jacobsen 2013, Welles 2014, Tu 2014, Perna 2015) hanno dimostrato che bassi livelli plasmatici di vit. D (misurata come 25-idrossicolecalciferolo) sono associati a un maggior rischio di ictus. Due di questi studi prospettici (Sun 2011, Kojima 2012) hanno valutato in particolare l'importanza dell'assunzione di vit. D con la dieta nella prevenzione dell'ictus, con risultati non univoci.

LIVELLO DELL'EVIDENZA 2++

I potenziali meccanismi attraverso i quali la vit. D potrebbe esercitare effetti favorevoli sulla salute cardiovascolare sono la regolazione della pressione arteriosa, la modulazione della sensibilità insulinica e del sistema renina-angiotensina-aldosterone, il controllo della funzione endoteliale e della proliferazione della muscolatura liscia vascolare, e la regolazione dei livelli di paratormone.

CEREALI

Una meta-analisi di studi osservazionali prospettici (Mellen 2008) ha rilevato la tendenza non significativa a un minor rischio di ictus per un maggior consumo di cereali integrali. Secondo un'altra meta-analisi (Wu 2015) non esiste invece alcuna associazione tra l'assunzione di cereali raffinati e il rischio di ictus.

LIVELLO DELL'EVIDENZA 2+

L'effetto protettivo dei cereali integrali potrebbe essere ascritto alla complessa interazione dei nutrienti presenti nei cereali integrali, tra cui fibra alimentare, potassio e sostanze antiossidanti.

FRUTTA E VERDURA

Tre meta-analisi di studi prospettici (Dauchet 2005, He 2006, Hu 2014) e tre ulteriori studi prospettici (Oude Griep 2011, Oude Griep 2011, Oude Griep 2012) hanno evidenziato l'effetto protettivo del consumo di verdura e frutta sul rischio di ictus totale, ischemico ed emorragico. La riduzione del rischio va da 11% a 31% nelle tre meta-analisi ed è dose dipendente.

LIVELLO DELL'EVIDENZA 2++

L'effetto protettivo è mediato dalla complessa interazione dei nutrienti presenti nella frutta e nella verdura, tra cui fibra alimentare, potassio, folati e antiossidanti.

FRUTTA A GUSCIO

Un recente studio RCT (Estruch 2013) ha mostrato come il consumo moderato di frutta a guscio, integrato in un modello alimentare di tipo mediterraneo, sia associato a una minore incidenza di ictus. Un effetto protettivo nei confronti dell'ictus ischemico è stato segnalato da una meta-analisi di studi prospettici (Luo 2014) e da un'altra meta-analisi limitatamente alle donne e agli studi con follow-up >20 anni (Zhang 2015) .

La riduzione del rischio sarebbe compresa fra il 6% e il 40%.

Una metanalisi che considera un numero minore di studi prospettici ed un RCT ha evidenziato un effetto protettivo senza però raggiungere la significatività statistica (Afshin 2014).

LIVELLO DELL'EVIDENZA 1-

L'effetto protettivo potrebbe essere mediato da differenti nutrienti presenti nelle noci, in particolare acidi grassi monoinsaturi e polinsaturi, ma anche fibra alimentare, potassio, calcio, magnesio e vitamine del gruppo B.

LEGUMI

Una meta-analisi di studi prospettici (Afshin 2014) non ha rilevato un significativo effetto protettivo del consumo di legumi (100 g/settimana) sul rischio di ictus.

LIVELLO DELL'EVIDENZA 2++

OLIO DI OLIVA

Uno studio RCT (Estruch 2013), una meta-analisi di studi prospettici e caso controllo (Schwingshackl 2014), un'ulteriore meta-analisi di studi prospettici, caso-controllo ed RCT (Martinez-González MA, 2014) e uno studio prospettico multicentrico (Samieri 2011) hanno evidenziato un effetto protettivo del consumo di olio di oliva – in particolare extravergine – sul rischio di ictus. Nelle due meta-analisi la riduzione del rischio varia dal 24% al 40% nella categoria con più alto apporto di olio extravergine d'oliva.

LIVELLO DELL'EVIDENZA 1+

L'effetto protettivo non è ascrivibile con certezza ad un singolo nutriente ma sembra ragionevolmente attribuibile all'insieme dei componenti dell'olio extravergine d'oliva (acidi grassi monoinsaturi, polifenoli, tocoferoli ecc.).

CARNE

Tre meta-analisi di studi prospettici (Micha 2010, Kaluza 2012, Chen 2013) e un ulteriore studio prospettico (Bernstein 2012) hanno evidenziato che elevati apporti di carni rosse e trasformate sono associate a un aumento del rischio di ictus totale ed ischemico.

L'aumento del rischio varia dall'11% al 27% ed è dose-dipendente (Kaluza 2012).

LIVELLO DELL'EVIDENZA 2++

L'aumento del rischio potrebbe essere collegato al contenuto in acidi grassi saturi e colesterolo delle carni rosse e trasformate, agli effetti di altri componenti (ferro eme) sulla perossidazione lipidica, nonché agli effetti sfavorevoli sulla pressione arteriosa dell'elevato contenuto di sodio delle carni trasformate.

UOVA

Due meta-analisi di studi prospettici (Shin 2013, Rong 2013) e un ulteriore recente studio prospettico (Bernstein 2012) hanno evidenziato che il consumo di uova non si associa al rischio di ictus sia ischemico che emorragico.

LIVELLO DELL'EVIDENZA 2++**LATTE E DERIVATI**

Due meta-analisi di studi prospettici (Hu 2014, Qin 2015) ed un recente studio prospettico in soggetti anziani (Pragmann 2015) hanno evidenziato un effetto protettivo del consumo di latte e derivati, anche quelli a ridotto contenuto in grassi, sulla mortalità per ictus e sul rischio di ictus ischemico ed emorragico. Una terza meno recente meta-analisi non ha confermato tale effetto protettivo (Soedamah-Muthu 2011).

La riduzione della mortalità per ictus è risultata pari al 7-20% nelle prime due meta-analisi e nello studio prospettico.

LIVELLO DELL'EVIDENZA 2++

L'effetto protettivo potrebbe essere mediato dall'azione favorevole di calcio, magnesio, potassio e peptidi bioattivi contenuti in latte e derivati.

PESCE

Tre meta-analisi di studi prospettici (Chowdhury 2012, Larsson 2011, Xun 2012) e un ulteriore recente studio prospettico (Takata 2013) hanno evidenziato un effetto protettivo del consumo di pesce sul rischio di ictus totale ed ischemico. La riduzione del rischio varia dal 4% al 12% nelle tre meta-analisi. L'effetto protettivo sull'ictus emorragico non è altrettanto consistente.

LIVELLO DELL'EVIDENZA 2++

L'effetto protettivo è verosimilmente mediato dalla complessa interazione dei nutrienti presenti nel pesce, tra cui acidi grassi polinsaturi della serie n-3, ma anche vitamina D e vitamine del gruppo B, potassio, calcio e magnesio.

BEVANDE

Quattro meta-analisi di studi prospettici (Arab 2009, Shen 2012, Peters 2001, Zhang 2015) hanno evidenziato un effetto protettivo del consumo di tè, in particolare tè verde, sul rischio di ictus totale ed ischemico, ma non sul rischio di ictus emorragico. La riduzione del rischio di ictus varia dal 13% al 66% per un consumo superiore a tre tazze di tè al giorno ed è dose-dipendente.

LIVELLO DELL'EVIDENZA 2++

L'effetto protettivo è presumibilmente mediato dall'azione favorevole di antiossidanti, catechine e teanina.

Tre meta-analisi di studi prospettici (Kim 2012, Ding 2014, Malerba 2015, ma non una meta-analisi meno recente (Larsson 2011), indicano che un consumo di caffè pari a 3-5 tazze al giorno si associa a un minor rischio di ictus totale ed ischemico.

LIVELLO DELL'EVIDENZA 2++

L'effetto protettivo potrebbe essere mediato dal contenuto in polifenoli, acido clorogenico, caffeina, niacina e lignani.

Recenti meta-analisi di studi prospettici (Patra 2010, Ronkslay 2011, Zhang 2014) hanno coerentemente evidenziato che la relazione tra consumo di bevande alcoliche ed incidenza di ictus totale ed ischemico è descritta da un andamento dose-risposta a J, dove per consumi più alti (corrispondenti a più di 3-4 bicchieri di vino al giorno) si ha un aumento del rischio di ictus totale ed ischemico. Le stesse meta-analisi (Patra 2010, Ronkslay 2011, Zhang 2014) hanno confermato anche per l'ictus emorragico un aumento del rischio in presenza di consumi eccessivi di bevande alcoliche. Il consumo moderato di bevande alcoliche è invece associato ad un minor rischio di ictus totale ed ischemico, ma non emorragico.

Per quantità moderata si intende circa una unità alcolica al giorno se donna e due se uomo.

LIVELLO DELL'EVIDENZA 2++

Una revisione sistematica (Keller 2015) e due studi prospettici (Bernstein 2012, Larsson 2014) hanno evidenziato che l'elevato consumo di bevande zuccherate potrebbe essere associato ad un aumento del rischio di ictus prevalentemente ischemico, dato non confermato da una recente meta-analisi (Xi 2015).

LIVELLO DELL'EVIDENZA 2++

L'aumento del rischio potrebbe dipendere dall'effetto sfavorevole su colesterolo LDL, VLDL, glicemia e insulina.

CACAO-CIOCCOLATA

Due meta-analisi ed una revisione sistematica di studi prospettici (Buitrago-Lopez 2011, Larsson 2014) hanno evidenziato che il consumo moderato di cioccolato fondente è associato ad una diminuzione del rischio di ictus totale, pari al 19-29%.

LIVELLO DELL'EVIDENZA 2++

L'effetto protettivo dipende presumibilmente dal contenuto in polifenoli.

PROFILO DELLA DIETA

L'adesione a un modello alimentare di tipo mediterraneo (Dieta Mediterranea), ricco di frutta, verdura e legumi, cereali non raffinati, moderate quantità di pesce, latticini e frutta a guscio, olio extravergine d'oliva come principale fonte di grasso, poca carne rossa e un moderato consumo di vino ai pasti, è associata a una riduzione del rischio e della mortalità per ictus, come indicato in modo consistente da un RCT (Estruch 2013) e da due metanalisi di studi prospettici, trasversali, caso-controllo ed RCT (Psaltopoulou 2013, Kontogianni 2014). La riduzione del rischio è di circa il 30% per il più alto livello di adesione alla Dieta Mediterranea e del 10% per un livello di adesione intermedio rispetto a quello più basso (Psaltopoulou 2013). L'effetto protettivo appare specifico per l'ictus ischemico (Psaltopoulou 2013), come confermato da un'ancor più recente indagine prospettica (Tsvigoulis 2015), e potrebbe essere correlato alla riconosciuta azione antiossidante, antinfiammatoria, antiaterogena e antitrombotica dei principali componenti del modello alimentare mediterraneo.

Altri modelli alimentari assimilabili, d'ispirazione mediterranea, risultano parimenti associati ad una riduzione del rischio di ictus ischemico. In particolare, una meta-analisi di tre studi prospettici (Salehi-Abargouei 2013) e una più recente indagine prospettica (Struijk 2014) hanno mostrato una riduzione di circa il 20% nel rischio di ictus nel confronto tra un'elevata e una bassa adesione al modello alimentare DASH.

Altri quattro recenti studi prospettici condotti in due coorti svedesi (Larsson, 2014, Larsson 2015), una olandese (Stricker 2013) ed una americana (Judd 2013) concordano nel riscontro di un effetto favorevole di modelli alimentari incentrati su un maggior consumo di frutta, verdura e fibra alimentare anche in Paesi non appartenenti all'area mediterranea.

LIVELLO DELL'EVIDENZA 1+

Capitolo 10 Ictus acuto: Monitoraggio e complicanze nella fase di stato

10.5 NUTRIZIONE

10.5.1 Valutazione del rischio nutrizionale

10.5.2 Il trattamento nutrizionale nella fase acuta

10.5.2.1 Timing e scelta delle modalità di somministrazione della nutrizione

10.5.2.2 Soggetto non disfagico

10.5.2.3 Soggetto disfagico

10.5.2.4 Nutrizione enterale del paziente in fase acuta post-ictus

10.5 NUTRIZIONE

Uno stato di malnutrizione (MN) è frequente nel paziente colpito da ictus e tende ad aggravarsi nel corso del ricovero. La presenza di MN è associata ad aumentato rischio di morte, di complicanze (per es. infezioni, piaghe da decubito) e ad un recupero funzionale più lento e di grado inferiore (perdita di massa muscolare, disabilità motoria). Un buono stato di nutrizione (SdN) è associato a tempi di ospedalizzazione più brevi, ad una migliore qualità della vita e rende più efficace e meno complesso il percorso terapeutico (Gariballa SE et al, 1998; Gariballa SE et al, 1998; Westergren A et al, 2001; Finestone HM et al, 1995; Finestone HM et al, 1996; Rabadi MH et al, 2008; Gomes F et al, 2014; Powers WJ, et al, 2015; Yoo SH et al, 2008).

I protocolli diagnostici essenziali per la valutazione dello SdN e del rischio nutrizionale nel paziente affetto da ictus consistono nella rilevazione: a) degli indici nutrizionali integrati, da eseguire all'atto del ricovero; b) delle misure antropometriche, dei markers biochimici, degli apporti alimentari e delle condizioni cliniche associate, da ripetere nel corso del ricovero con periodicità differente, in relazione al rischio nutrizionale individuale (Rotilio G, et al 2004; SIGN 2010; Council of Europe 2002; Kondrup J et al, 2003; Gomes F et al, 2014).

Raccomandazione 10.a

Forte a favore

È indicato procedere alla valutazione del rischio nutrizionale entro 24-48 h dal ricovero, utilizzando gli indicatori all'uso previsti, che devono far parte dei protocolli diagnostico-terapeutici dell'ictus, sia in fase acuta che durante il periodo di riabilitazione, anche ai fini dell'accreditamento delle strutture sanitarie.

Raccomandazione 10.b

GPP

È indicato che figure professionali esperte (medico nutrizionista, dietista) facciano parte del gruppo multidisciplinare che gestisce il lavoro della stroke unit.

10.5.1 Valutazione del rischio nutrizionale

I risultati dello screening nutrizionale guidano ad una richiesta appropriata d'intervento del team nutrizionale ai fini della valutazione e del trattamento (Rotilio G, et al 2004; SIGN 2010; Gomes F et al, 2014).

Raccomandazione 10.c

GPP

Nel paziente in grado di mantenere la postura eretta sono indicati misure e indici antropometrici essenziali quali circonferenza della vita, calcolo dell'Indice di Massa Corporea (IMC) e stima del decremento ponderale non intenzionale. Nel paziente non deambulante sono indicate le misurazioni antropometriche di: peso corporeo, se disponibili attrezzature speciali, e semiampiezza delle braccia, in luogo dell'altezza, per il calcolo dell'IMC o, in alternativa, la circonferenza del braccio.

Raccomandazione 10.d

GPP

Nel protocollo di valutazione dello stato di nutrizione sono indicati la valutazione dell'assunzione dietetica, anche attraverso l'utilizzo del questionario di valutazione semiquantitativo degli scarti alimentari, e la valutazione clinica; il dosaggio dell'albumina e la conta dei linfociti sono indicati quali valutazioni biochimiche essenziali.

10.5.2 Il trattamento nutrizionale nella fase acuta

Gli obiettivi del supporto nutrizionale in fase acuta sono la prevenzione o il trattamento di:

- malnutrizione proteico-energetica (MNPE)
- squilibri idro-elettrolitici
- carenze selettive (minerali, vitamine).

I fabbisogni e il trattamento nutrizionale della fase acuta devono essere definiti individualmente per ciascun paziente all'atto del ricovero e rivalutati sistematicamente durante il ricovero da parte di specifiche figure professionali (medico nutrizionista, dietista) in relazione allo stato di nutrizione, comorbidità, complicanze e terapie (NICE, 2008; NICE 2013).

10.5.2.1 Timing e scelta delle modalità di somministrazione della nutrizione

Il timing e la scelta della modalità di somministrazione della dieta sono condizionati dalle condizioni cliniche, dallo stato nutrizionale e dalla capacità deglutitoria del paziente. Il programma nutrizionale del soggetto affetto da ictus in fase acuta prevede le seguenti opzioni:

- per i pazienti non disfagici normonutriti: alimentazione per os, seguendo il profilo nutrizionale dei LARN e delle Linee Guida per una Sana Alimentazione;
- per i pazienti non disfagici con MNPE ovvero a rischio di MN o di piaghe da decubito: alimentazione per os con l'aggiunta di integratori dietetici per os;
- per i pazienti con disfagia: adattamento progressivo della dieta alla funzionalità deglutitoria ed alla capacità di preparazione del bolo o nutrizione enterale, eventualmente integrate.

In caso di apporto nutrizionale insufficiente e prolungato, è suggerita una supplementazione nutrizionale previa consultazione del dietista (Hookway C 2014; Jauch et al 2013; Norine Foley 2013; Wirth e coll 2013; Royal College of Physicians 2012; SIGN 2008).

10.5.2.2 Soggetto non disfagico

I risultati del FOOD TRIAL (Dennis et al 2005) suggeriscono che la supplementazione orale di calorie e di proteine in pazienti affetti da ictus ischemico recente (primario o ricorrente), non disfagici, in buono stato di nutrizione, non è associata a significativo miglioramento della prognosi (Rankin scale). Parimenti, una revisione sistematica della letteratura (Milne AC et al, 2011) non ha mostrato alcun significativo miglioramento a seguito di supplementazione proteica ed energetica in pazienti anziani normonutriti a rischio di MN nè sotto il profilo funzionale né circa la durata del ricovero. D'altra parte, secondo un RCT (Aquilani R et al., 2008), tuttavia di bassa numerosità e di breve durata (n=42, 21 giorni), la supplementazione proteica in pazienti con ictus ischemico in fase subacuta sembrerebbe associata ad un miglior recupero neurologico.

Diversi studi concordano sul fatto che in pazienti con normale SdN al ricovero non è indicato l'uso di integratori dietetici di routine, in quanto non correlato ad un miglioramento significativo della prognosi (Ullegaddi R et al. 2005; Ullegaddi R et al, 2006). Altri RCT di breve durata e condotti su un numero limitato di pazienti non hanno prodotto risultati conclusivi (Dennis MS e coll. 2005; Gariballa e coll, 1998; Rabadi e coll 2008).

Raccomandazione 10.e

Forte a sfavore

Nei pazienti normonutriti in cui è possibile l'alimentazione per os, non è indicata l'utilizzazione routinaria di integratori dietetici, in quanto non associata ad un miglioramento della prognosi. L'utilizzazione di integratori dietetici deve essere guidata dai risultati della valutazione dello stato nutrizionale ed è indicata in presenza di malnutrizione proteico-energetica.

10.5.2.3 Soggetto disfagico

L'impostazione del trattamento nutrizionale nel paziente disfagico richiede una valutazione preliminare della deglutizione e va pianificata in relazione al rischio di broncopolmonite ab ingestis, al grado di autonomia e allo SdN del paziente (SIGN. 2010).

Il programma nutrizionale per questi pazienti prevede in alternativa la dieta progressiva per disfagia o la nutrizione artificiale (SIGN 2010; Shils ME et al, 2000; The National Dysphagia Diet Task Force, 2003; Volkert D et al, 2006). In caso di disfagia completa è indicata la nutrizione artificiale (Rotilio G et al, 2004; SINPE 2002; Gomes F et al, 2014; Wirth R et al 2013).

Raccomandazione 10.f

Forte a favore

Nei pazienti disfagici è indicato prevedere l'uso di una dieta progressiva o della nutrizione artificiale (eventualmente in associazione), in questi pazienti è indicato il monitoraggio regolare degli apporti nutrizionali e del bilancio dei fluidi.

Raccomandazione 10.g**GPP**

Le diete speciali, a base di alimenti e bevande a consistenza e densità modificate, devono essere prescritte sulla base di un'attenta valutazione da parte di personale specializzato (nutrizionisti, dietisti e logopedisti).

10.5.2.4 Nutrizione enterale del paziente in fase acuta post-ictus

La terapia nutrizionale artificiale di scelta è rappresentata dalla nutrizione enterale, condotta secondo l'orientamento delle principali linee guida nazionali e internazionali per la nutrizione artificiale (Kreymann KG et al, 2006, Volkert D et al, 2006; Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2002; SIGN 2010 e 2010a; Duncan PW et al, 2005; National Collaborating Centre for Chronic Conditions 2008; Dziewas R et al, 2008). Il sondino naso-gastrico per la somministrazione della nutrizione enterale in fase acuta si è dimostrato ben tollerato (Dennis MS et al, 2005) con l'utilizzo di procedure opportunamente standardizzate (Council of Europe, 2002; Beavan J, et al, 2010).

Necessitano di nutrizione enterale fin dall'inizio i pazienti con grave stato di MN al ricovero e/o con alterato livello di coscienza sottoposti a ventilazione meccanica e/o i pazienti a rischio di disfagia protratta poiché presentano un elevato rischio di MN, di aspirazione e di polmonite ab ingestis (Finestone HM et al, 1996; Gariballa SE et al, 1998).

Non c'è peraltro evidenza sufficiente a stabilire se la nutrizione enterale mediante sondino naso-gastrico (NGT) riduca la mortalità e/o la morbilità e/o migliori lo stato funzionale o la qualità della vita rispetto ad una dieta a consistenza modificata (TMD) in pazienti con ictus acuto che non sono in grado di assumere adeguate quantità di liquidi per os e sono considerati a rischio nutrizionale. Per questi casi è opportuno fare riferimento alle linee guida NICE per il supporto nutrizionale nel soggetto adulto (NICE, 200; Gomes F et al, 2014). I risultati del FOOD Trial evidenziano un modesto decremento non significativo della mortalità e dell'endpoint combinato morte/esito sfavorevole nei pazienti sottoposti a nutrizione enterale precoce (Dennis MS et al, 2005), che suggerisce di iniziare precocemente la nutrizione enterale quando necessario e comunque di non superare nel soggetto normonutrito i 5-7 giorni di attesa e, nel soggetto con MNPE, i 2-3 giorni (Foley N, 2006; Rotilio G et al, 2004; Gomes et al, 2014; Wirth R et al 2013).

Tre RCT hanno confrontato l'alimentazione mediante sondino nasogastrico e l'alimentazione attraverso PEG dopo ictus. Nello studio di Norton et al. su 30 pazienti seguiti per 6 settimane, sono stati registrati nei 16 pazienti assegnati al braccio PEG un migliore SdN, una mortalità più bassa e una degenza ospedaliera più breve (Norton B et al, 1996). Un RCT pubblicato nel 2005 da Kostadima et al. ha dimostrato che la nutrizione precoce attraverso PEG iniziata entro 24 ore in 41 pazienti con ictus (61%) o trauma cranico in ventilazione meccanica comporta una minore prevalenza di polmonite associata a ventilazione meccanica rispetto all'alimentazione tramite sondino nasogastrico, sebbene non sia stata osservata una significativa differenza nella durata del ricovero né nella mortalità. Su questa base, è stato proposto che, nei pazienti in ventilazione meccanica per i quali si preveda un'alimentazione artificiale prolungata (>14 giorni), l'alimentazione enterale tramite PEG possa essere preferita in relazione alla minore incidenza di polmonite (Kostadima E et al, 2005; Braunschweig CL et al, 2001).

Viceversa, nel FOOD-STUDY, in 321 pazienti disfagici, nel confronto tra PEG e sondino naso-gastrico, assumendo come end-point a 6 mesi la mortalità e/o il deficit funzionale, i pazienti alimentati tramite sondino hanno mostrato un rischio significativamente più basso ed una minore incidenza di piaghe da decubito ($p = 0,04$) (Dennis MS et al, 2005; Dennis M et al, 2006).

Tre studi recenti, di cui due in pazienti con ictus, non hanno dimostrato alcun impatto negativo dell'alimentazione mediante sondino nasogastrico sulla funzione deglutitoria (Wang TG et al, 2006; Dziewas R et al, 2008; Leder SB et al, 2008).

Dziewas et al. (2008) ha dimostrato che nella maggior parte dei casi di peggioramento della disfagia in presenza di sondino naso-gastrico, ciò era dovuto ad un errore di collocamento del tubo in faringe. Il reinserimento del tubo o, meglio, la valutazione endoscopica del suo posizionamento sono raccomandati in questa situazione.

Raccomandazione 10.h

Forte a favore

La nutrizione enterale è indicata fin dall'inizio nei pazienti con grave stato di MN al ricovero e/o con alterato livello di coscienza sottoposti a ventilazione meccanica e/o i pazienti a rischio di disfagia protratta.

Raccomandazione 10.i

Forte a favore

Il trattamento di nutrizione enterale deve essere iniziato precocemente e comunque non oltre 5-7 giorni nei pazienti normonutriti e non oltre le 24-72 ore nei pazienti malnutriti.

Raccomandazione 10.l

GPP

In presenza di disfagia severa è indicata la nutrizione artificiale attraverso un sondino naso gastrico nelle prime 2-3 settimane dall'evento. Il posizionamento di gastrostomia percutanea endoscopica (PEG) è indicato per quei pazienti che presentano una disfagia severa post ictus che non si preveda possa risolversi entro le successive 4-6 settimane.

Raccomandazione 10.m

Forte a favore

Nei pazienti con ictus sottoposti a ventilazione meccanica è indicato l'uso della PEG fin dalla fase iniziale.

In quali condizioni potrebbe essere consigliata la nutrizione parenterale?

Non ci sono dati disponibili circa gli effetti della somministrazione parenterale di calorie e di nutrienti in pazienti colpiti da ictus. Le indicazioni al riguardo sono quelle delle linee guida per pazienti critici (Kreymann KG et al, 2006).

Raccomandazione 10.n

GPP

La nutrizione parenterale è indicata esclusivamente laddove la via enterale non sia realizzabile o sia controindicata o quale supplementazione alla nutrizione enterale qualora quest'ultima non consenta di ottenere un'adeguata somministrazione di liquidi e di nutrienti.

Capitolo 13 Prognosi ed organizzazione dell'assistenza post-acuzie

13.5 IL TRATTAMENTO NUTRIZIONALE NELLA FASE RIABILITATIVA E DI CONTINUITÀ ASSISTENZIALE**13.5.1 Fabbisogni di energia e nutrienti****13.5.2 Criteri generali per la terapia nutrizionale****13.5.2.1 Soggetto non disfagico****13.5.2.2 Soggetto non disfagico con malnutrizione proteico-energetica****13.5.2.3 Soggetto disfagico****13.5.3 Indicazioni dietetiche al momento della dimissione****13.5 Il trattamento nutrizionale nella fase riabilitativa e di continuità assistenziale**

Sintesi 13.21

Gli obiettivi nutrizionali per il paziente colpito da ictus nella fase riabilitativa consistono nella prevenzione o nella correzione di un eventuale stato di malnutrizione (MN) per eccesso, per difetto o mista (obesità sarcopenica). L'impostazione del trattamento richiede lo studio preliminare della deglutizione e la valutazione dello stato nutrizionale e del rischio nutrizionale. La copertura dei fabbisogni va raggiunta gradualmente, specie se il soggetto ha affrontato un lungo periodo di digiuno e presenta uno stato nutrizionale compromesso (Rotilio G, et al 2004; SIGN 2010 e 2010a; Council of Europe 2002; Kondrup J et al, 2003; Gomes F et al, 2014).

Raccomandazione 13.a**GPP**

È indicato che il paziente non disfagico con fabbisogno nutrizionale normale riceva una dieta in grado di soddisfare il fabbisogno nutrizionale adeguato all'età ed al sesso, secondo quanto stabilito dai "Livelli di Assunzione Raccomandata di energia e Nutrienti" (LARN). In presenza di patologie associate, si applicano le linee guida dietetiche relative alle specifiche patologie.

Raccomandazione 13.b**Forte a sfavore**

Nei pazienti in cui è possibile l'alimentazione per os, non è indicata l'utilizzazione routinaria di integratori dietetici, in quanto non associata ad un miglioramento della prognosi. L'utilizzazione di integratori dietetici deve essere guidata dai risultati della valutazione dello stato nutrizionale ed è indicata in presenza di malnutrizione proteico-energetica.

Raccomandazione 13.c**GPP**

Nei pazienti a rischio di malnutrizione il supporto nutrizionale deve prevedere l'aggiunta alla dieta di integratori dietetici o di alimenti arricchiti o anche la nutrizione enterale, eventualmente integrati.

13.5.1 Fabbisogni di energia e nutrienti Forte a sfavore

Sulla base delle evidenze disponibili, si ritiene che i fabbisogni nutrizionali del paziente

post-ictus siano paragonabili a quelli della popolazione generale di età, sesso e peso corporeo simili, con specifici adeguamenti da apportare in presenza di MNPE e/o patologie associate (specie se associate a ipercatabolismo), secondo quanto indicato nelle linee guida e nei testi di riferimento (Foley NC et al, 2009; SINPE 2002; NICE, 2006; SIGN. 2010 e 2010a; LARN 2014)

In relazione alla prevenzione secondaria (riduzione del rischio di mortalità ed ictus ricorrente), non c'è alcuna evidenza dell'utilità della supplementazione di specifici nutrienti (Hookway et al 2015) e, in particolare, di acidi grassi omega-3 (1 RCT: Galan P et al, 2010); di acido folico (Marti-Carvajal et al., 2009; Bazzano et al., 2006; Galan et al., 2010 - Su.Fol.OM3 trial e Hankey et al., 2010 - VITamins TO Prevent Stroke – VITATOPS), di vitamina E (Eidelman et al., 2004), di calcio (Bolland et al., 2010; Bolland et al., 2011; Hsia et al., 2007; LaCroix et al., 2009), di vitamina D (Elamin et al., 2011), di steroli e/o stanoli vegetali (nessuno studio d'intervento disponibile) in pazienti normonutriti.

Supplementi vitaminici del gruppo B e di acido folico sono utili in presenza di iperomocisteinemia, per la normalizzazione dell'omocisteina (Sacco RL et al, 2006; Toole JF et al, 2004, Bunout D et al, 2000; Robinson K et al, 1998; Hankey GJ, 2005; Schwammenthal Y et al, 2004). La copertura dei fabbisogni di calcio e di vitamina D è funzionale alla prevenzione delle fratture considerando l'elevata incidenza di osteoporosi nel periodo post-ictus (Sato Y et al, 1996; Rannemark A et al, 1999; Poole KE et al, 2002; Poole KE et al, 2006; Beaupre GS et al, 2006).

Nei pazienti con disturbi della deglutizione ed alimentati per os (Finestone HM et al, 2001) possono verificarsi deficit del bilancio idrico che potrebbero beneficiare della somministrazione supplementare di fluidi (NICE 2008)

Raccomandazione 13.d**Forte a favore**

La supplementazione va considerata in presenza di stati carenziali documentati da indicatori biochimici.

È indicato utilizzare supplementi vitaminici in presenza di iperomocisteinemia.

13.5.2 Criteri generali per la terapia nutrizionale

13.5.2.1 Soggetto non disfagico

Obiettivo nei pazienti normonutriti è quello di rendere ottimale l'alimentazione convenzionale per os (Shils ME, Olson JA, Shike M. Modern Nutrition in Health and Disease. Philadelphia 2000; Lea and Febiger; Wirth 2013). Al riguardo, se necessario, per esempio in caso di apporti alimentari inferiori al 75% del desiderato, è stato proposto il ricorso ad integratori dietetici (Gariballa SE et al, 1998; Bourdel-Marchasson I et al, 2000; SIGN 2010; Wirth 2013).

Mentre nei soggetti normopeso i valori di IMC e di circonferenza vita vanno mantenuti entro i valori di normalità, nell'adulto, in presenza di sovrappeso od obesità, sono opportuni programmi terapeutici integrati, tali da consentire un decremento ponderale, graduale nel tempo, pari almeno al 5%-10% del peso corporeo iniziale (Sacco RL et al, 2006). Nell'anziano il decremento ponderale va considerato in presenza di valori di IMC > 30 kg/m². In ogni caso la gestione del peso corporeo dovrebbe aver luogo attraverso un introito calorico bilanciato ed un'attività fisica regolare (Kirshner HS, 2009).

Raccomandazione 13.e**GPP**

Nei soggetti sovrappeso od obesi post-ictus è indicata la riduzione graduale e costante nel tempo del peso corporeo (pari almeno al 5 - 10% del peso corporeo iniziale).

13.5.2.2 Soggetto non disfagico con malnutrizione proteico-energetica

In presenza di malnutrizione proteico-energetica (MNPE) è opportuno prestare attenzione agli apporti raggiunti con l'alimentazione convenzionale per os e considerare l'aggiunta di integratori dietetici e/o alimenti arricchiti. Il riscontro di un'assunzione dietetica inferiore al 75% per tre giorni consecutivi può rappresentare un'indicazione per la nutrizione artificiale (Gariballa SE et al, 1998; Bourdel-Marchasson I et al, 2000; Kirshner HS. 2009; Milne AC et al, 2002; SIGN 2010; Wirth 2013; Gomes 2014).

Raccomandazione 13.f**GPP**

Nel soggetto con malnutrizione proteico-energetica protratta ed insufficiente assunzione dietetica, è indicato considerare la nutrizione per mezzo di sondino naso gastrico o gastrostomia percutanea endoscopica (PEG).

13.5.2.3 Terapia dietetica per os nel Soggetto disfagico

Il trattamento dietetico della disfagia prevede l'uso di alimenti e bevande a densità modificata. In relazione al grado di disfagia si possono somministrare diete di consistenza progressiva: semiliquida omogenea, semisolida omogenea, morbida e/o tritata e normale senza doppie consistenze. Il servizio di ristorazione ospedaliera deve essere qualificato per la preparazione di pasti di consistenza modificata (Rapporti ISTISAN 2008, Penman 1998, Atherton 2007, Cichero 2013). Nelle fasi di passaggio tra la Nutrizione Enterale Totale (NET) e l'alimentazione per os è necessario calcolare se i fabbisogni calorico-energetici vengono soddisfatti con gli alimenti a consistenza modificata somministrati. Laddove questo non sia possibile, è necessario integrare l'alimentazione con integratori dietetici o con NET fino al raggiungimento della copertura del fabbisogno calorico energetico (Dennis 2005, Rabadi 2008, Ha 2010, SIGN 2010, Geeganage 2012) .

Raccomandazione 13.g**GPP**

Nel soggetto disfagico in cui è appropriata l'alimentazione per via orale, le consistenze degli alimenti devono essere adeguate al grado di disfagia del paziente.

Raccomandazione 13.h**GPP**

E' indicato il monitoraggio del bilancio idrico e dell'apporto di nutrienti in tutti i pazienti ad elevato rischio di malnutrizione o malnutriti e/o con problemi di deglutizione.

Raccomandazione 13.i**Forte a favore**

La supplementazione con integratori dietetici o la nutrizione enterale sono indicate nei pazienti disfagici ad alto rischio nutrizionale in cui l'assunzione alimentare sia inadeguata.

13.5.3 Indicazioni dietetiche al momento della dimissione**Sintesi 13.23**

Al momento della dimissione il personale della struttura riabilitativa fornisce al paziente ed ai familiari il programma dietetico, concordato in base alle esigenze del paziente, ed informazioni pratiche finalizzate a favorire un'adeguata copertura dei fabbisogni energetici, idrici e di nutrienti. I familiari vanno informati ed addestrati sulle modalità di monitoraggio domiciliare dello stato nutrizionale attraverso la rilevazione del peso corporeo e dei consumi alimentari (Gomes et al 2014).

Raccomandazione 13.l**GPP**

Tutti i pazienti che hanno subito un ictus devono ricevere consigli sullo stile di vita che includano la dieta, l'attività fisica, il peso corporeo, il consumo di alcol ed il fumo, ai fini della correzione di eventuali fattori di rischio cardiovascolare.

Raccomandazione 13.m**GPP**

È indicato informare i pazienti, i caregiver ed i familiari sulle modalità di gestione dell'alimentazione (modalità di preparazione ed arricchimento degli alimenti, tecniche posturali ottimali, specifici ausili per la somministrazione di alimenti).

LA RICERCA NELL'ICTUS

BASI EPIDEMIOLOGICHE ED INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO

1. EPIDEMIOLOGIA

Raccomandazione 19.1.1

Poiché la mortalità per ictus cerebrale e la disabilità residua variano da Paese a Paese, è opportuno che siano condotte ulteriori ricerche che documentino le caratteristiche dell'assistenza sanitaria nelle diverse aree geografiche, onde garantire, laddove mancanti, la disponibilità dei trattamenti efficaci, ed accelerare l'accesso dei pazienti alle strutture sanitarie di riferimento. A tale riguardo, la conoscenza e l'applicazione nella pratica clinica corrente delle linee guida internazionali per la gestione dell'ictus cerebrale formulate dalla WHO (2014) dovrebbero essere oggetto di verifica a livello planetario.

Raccomandazione 19.1.2

E' opportuno che siano condotte ulteriori ricerche, a seguito degli studi effettuati dai ricercatori del Global Burden of Disease 2013 Study, per monitorare incidenza, prevalenza e mortalità dell'ictus cerebrale nei Paesi industrializzati e in via di sviluppo e così studiare i trend geografici e temporali alla luce dell'invecchiamento della popolazione mondiale e del crescente controllo delle malattie trasmissibili e secondarie alla malnutrizione.

Sintesi 19.1.1

Mancano informazioni su incidenza, prevalenza e mortalità dell'ictus cerebrale in parecchie aree geografiche, soprattutto nei Paesi in via di sviluppo, con particolare riferimento all'ictus giovanile. Le informazioni disponibili in tali aree derivano attualmente da modelli costruiti sui dati ottenuti da popolazioni con connotazioni socio-culturali ed economiche simili.

Raccomandazione 19.1.3

In considerazione della diversità dei profili genetici ed ambientali della popolazione mondiale, è opportuno che siano condotti ulteriori studi, laddove non disponibili, che possano contribuire ad una migliore conoscenza (con conseguente prevenzione) dei fattori di rischio nelle due realtà a confronto.

Sintesi 19.1.2

Anche se la predominanza dell'ictus ischemico sull'ictus emorragico appare consolidata, la diversa distribuzione dei sottotipi di ictus cerebrale in pazienti di etnia diversa è ancora poco conosciuta.

La ripartizione delle diverse tipologie di ictus, sia ischemico che emorragico, è infatti principalmente derivata da studi condotti su popolazioni residenti in Paesi industrializzati.

Raccomandazione 19.1.4

E' opportuno che siano condotti ulteriori studi confrontando con uno stesso protocollo pazienti di etnia diversa, per la valutazione dei rispettivi profili genetici, dei fattori di rischio per ictus ischemico ambientali e delle loro interazioni.

Raccomandazione 19.1.5

Poiché i diversi sottotipi di ictus ischemico possono variare con l'età ed essere il risultato di stili di vita diversi, è opportuno che siano condotti ulteriori studi che si concentrino sull'esame dei regimi alimentari e delle esposizioni ai fattori di rischio vascolari noti, mettendo a confronto soggetti di tutte le età e di etnia diversa.

Raccomandazione 19.1.6

Poiché i diversi sottotipi di ictus emorragico, al pari dell'ictus ischemico, possono variare con l'età e i trattamenti eseguiti, ed essere il risultato di stili di vita diversi, è opportuno che siano condotte ulteriori ricerche su questi fattori.

Raccomandazione 19.1.7

La bassa incidenza dell'emorragia subaracnoidea ha sempre ostacolato l'esecuzione di indagini epidemiologiche. Grazie alla disponibilità dei database amministrativi in Paesi dove l'assistenza sanitaria è garantita dal sistema sanitario nazionale, è opportuno che in futuro siano condotti ulteriori studi epidemiologici eseguiti su vaste popolazioni, quale quella italiana, quando la validità dei dati disponibili sia stata verificata.

Raccomandazione 19.1.8

Poiché il numero di ictus cerebrali mal definiti dipende in parte dalla completezza degli accertamenti diagnostici, è opportuno che siano condotti ulteriori studi sull'uso delle linee guida SPREAD a livello nazionale, che potrebbero non solo verificarne l'applicazione, ma contribuirebbero anche a meglio definire i profili dei pazienti con eventi cerebrovascolari mal definiti caratterizzandone il genotipo e l'esposizione a fattori di rischio legati ai diversi stili di vita e regimi alimentari.

Sintesi 19.1.3

L'ictus cerebrale è meno frequente nella fascia di età compresa tra i 45 e i 59 anni. Tuttavia, i soggetti più giovani sono preferibilmente ricoverati nelle unità neurovascolari (stroke unit).

Raccomandazione 19.1.9

E' opportuno che siano condotti ulteriori studi ad hoc sull'ictus nella fascia di età compresa tra i 45 e i 59 anni, con il coinvolgimento del maggior numero possibile di unità neurovascolari (stroke unit) attive sul territorio nazionale, per definirne il profilo genetico, la familiarità, i diversi stili di vita e le loro interazioni.

Sintesi 19.1.4

I tassi riportati in letteratura di incidenza degli attacchi ischemici transitori sono estremamente variabili in larga misura per i diversi criteri diagnostici utilizzati ed il diverso intervallo intercorso tra l'evento e l'osservazione medica.

Raccomandazione 19.1.10

E' opportuno che siano condotte ulteriori ricerche per validare i criteri diagnostici utilizzati, alla ricerca di algoritmi che consentano la miglior discriminazione tra gli attacchi ischemici transitori e le patologie considerate nella diagnosi differenziale. Per meglio definire la reale incidenza dell'ictus cerebrale a seguito di uno o più attacchi ischemici transitori, la finestra temporale dovrebbe essere ridotta al minimo, auspicabilmente alle prime 24 ore.

Raccomandazione 19.1.11

In considerazione della mancanza di indagini epidemiologiche, particolarmente nel nostro Paese, sull'incidenza delle trombosi venose cerebrali, è opportuna l'identificazione di una o più aree geografiche nelle quali i percorsi dei pazienti con ictus cerebrale siano ben definiti, sia consentito l'accesso ai dati amministrativi regionali, e siano presenti strutture ospedaliere ed unità neurovascolari (stroke unit) collaboranti. In tali aree potrebbe essere applicato il protocollo di uno studio epidemiologico che preveda uno screening della patologia utilizzando algoritmi validati che comprendano l'esame dei sintomi e i risultati di esami di laboratorio e strumentali preselezionati. Linee-guida per l'esecuzione di studi di buona qualità sull'epidemiologia delle malattie neurologiche sono disponibili.

2. DIAGNOSI NEURORADIOLOGICA

Raccomandazione 19.2.1 (Raccomandazione cap.5, n°5-B.4)

La TC e la RM con le tecniche di diffusione e perfusione non hanno attualmente dimostrato chiari vantaggi nella selezione dei pazienti potenzialmente eleggibili per la terapia endovascolare.

E' opportuno che siano condotti ulteriori studi randomizzati controllati per determinare se paradigmi di imaging avanzato con TC (angio-TC e perfusione) e la RM con perfusione e diffusione, inclusa la valutazione del core ischemico, della penombra e dello stato dei circoli collaterali, potranno essere da raccomandare nella selezione dei pazienti da sottoporre alla terapia endovascolare entro 6 ore dall'insorgenza dei sintomi e che hanno un ASPECTS ≤ 6 o oltre le 6 ore dall'inizio dei sintomi.

Sintesi 19.2.1

I circoli collaterali di compenso leptomeningei, importanti nel limitare il danno cerebrale nei pazienti con ictus ischemico in fase acuta, possono essere valutati con angio-TC e/o con RM prima di essere o meno sottoposti a trattamento di ricanalizzazione farmacologica o meccanica. I pazienti con scarsi circoli di compenso leptomeningei, nella fase acuta, presentano alterazioni di segnale alla RM con diffusione (DWI) nelle aree ASPECTS M1, M2, M3, M4, M6 e nell'insula. In fase acuta, una corretta valutazione dei circoli di compenso con l'angio-TC, è possibile nei pazienti con occlusione della carotide interna o del tronco principale M1 dell'arteria cerebrale media.

Raccomandazione 19.2.2

E' opportuno che siano condotti ulteriori studi clinici per definire se una stratificazione dei circoli collaterali di compenso mediante angio-TC/-RM migliori l'efficacia e la sicurezza delle terapie di ricanalizzazione farmacologica o endovascolare nei pazienti con ictus ischemico acuto.

Raccomandazione 19.2.3

E' opportuno che siano condotti ulteriori studi clinici controllati per valutare la reale efficacia dell'esecuzione in acuto di un'angio-TC, di un'angio-TC multifase, o di una TC perfusionale per valutare siti di sanguinamento attivo (spot sign) e fornire indicazioni sulla terapia da utilizzare nella fase acuta di un'emorragia cerebrale.

3. DIAGNOSI NEUROSONOLOGICA

Sintesi 19.3.1

Le indagini ultrasonore con mezzi di contrasto (CEUS) caratterizzano in modo più specifico la morfologia della placca carotidea poiché possono evidenziare aspetti di microulcerazione e neovascolarizzazione di placca che espongono ad un elevato rischio di rottura ed embolizzazione della placca stessa. L'utilizzazione dei CEUS è indicata soprattutto nel definire la stratificazione del rischio embolico nei soggetti asintomatici nei quali appare più indicato il trattamento chirurgico.

Raccomandazione 19.3.1

E' opportuno che siano condotte ulteriori ricerche per valutare il ruolo dei CEUS nell'imaging molecolare della placca nella valutazione degli stadi iniziali dell'aterosclerosi carotidea, per il riconoscimento di specifici siti recettoriali e per la caratterizzazione dei polimorfismi genetici della placca stessa.

Sintesi 19.3.2

L'anemia a cellule falciformi è la causa più frequente nel mondo di ictus in età pediatrica. I flussi migratori e l'espansione demografica nei paesi ad alta prevalenza per questa malattia fanno sì che i paesi europei, compresa l'Italia, non possano più permettersi di considerare l'anemia a cellule falciformi una malattia rara.

Raccomandazione 19.3.2

E' opportuno che siano condotte ulteriori ricerche per applicare alla pratica clinica le evidenze esistenti sull'efficacia di un programma di screening con Doppler Transcranico nei bambini e ragazzi affetti fra i 2 e i 16 anni per la stratificazione del rischio di ictus e la eventuale terapia aferetica come prevenzione primaria.

Data la mancanza di strumentazione e adeguato training in centri piccoli o con pochi casi, è opportuno studiare:

-l'applicabilità di altre tecniche, come il Transcranial Color-Coded Doppler, allo screening attualmente validato sul Doppler Transcranico.

-l'applicabilità dello screening a specifiche popolazioni di bambini, come le forme in doppia eterozigosi di drepanocitosi, e i pazienti in terapia con idrossiurea.

Sintesi 19.3.3

Nella popolazione adulta con anemia a cellule falciformi il Doppler Transcranico non viene considerato metodica predittiva del rischio di ictus come nei soggetti in età pediatrica ed i criteri velocitometrici dello studio STOP non sono applicabili.

Le indagini ultrasonografiche eseguite su adulti asintomatici affetti da anemia a cellule falciformi hanno evidenziato alterazioni sia a livello dei tronchi sovraortici che del circolo intracranico senza tuttavia fornire criteri specifici di rischio vascolare ischemico come nello studio STOP.

Raccomandazione 19.3.3

Per la progressiva numerosità di soggetti adulti affetti da anemia a cellule falciformi nel nostro paese, è opportuno che siano condotte ulteriori ricerche per valutare l'attuazione di un programma di screening con l'applicazione di tecniche ultrasonografiche sia a livello dei tronchi sovraortici che del circolo intracranico al fine di identificare precocemente i soggetti a più elevato rischio di ischemia cerebrale.

4. DIAGNOSI DI PERTINENZA CARDIOLOGICA

Raccomandazione 19.4.1

E' opportuno che siano condotte ulteriori ricerche per valutare l'utilità dei sistemi di monitoraggio ECG ambulatoriale invasivo e non invasivo per l'identificazione della fibrillazione atriale parossistica anche nei pazienti con un primo Ictus ischemico aterotrombotico o lacunare, al fine di ottimizzare le strategie terapeutiche di prevenzione secondaria, qualora vengano individuati fattori di rischio o condizioni che aumentano la probabilità di una fibrillazione atriale.

5. ICTUS PEDIATRICO, GIOVANILE E DA CAUSE RARE

Sintesi 19.5.1

C'è una mancanza di evidenze sull'applicabilità degli strumenti per il precoce riconoscimento di segni e sintomi di ictus cerebrale all'età pediatrica. La conseguenza, per i bambini, è un tempo medio fra esordio dei sintomi e diagnosi di ictus di circa 24 ore.

Raccomandazione 19.5.1

E' opportuno che siano condotti ulteriori studi per validare prospetticamente il FAST e ROSIER come strumenti di screening per la diagnosi di ictus pediatrico.

Sintesi 19.5.2

I trial e le linee guida per il trattamento dell'ictus in fase acuta con trombolisi per via sistemica sono validati per l'età adulta. La trombolisi endovenosa è raramente applicata all'ictus in età pediatrica, e in tempi di somministrazione che spesso deviano in maniera sostanziale dalle linee guida utilizzate in età adulta. Non si dispone di trial nell'età pediatrica, e le evidenze di efficacia e sicurezza sono basate su dati osservazionali. Benché non siano stati segnalati casi di morte o emorragie intracraniche sintomatiche correlate alla somministrazione di trombolisi endovenosa, è comunque un outcome neurologico insoddisfacente.

Raccomandazione 19.5.2

E' opportuno che siano condotti ulteriori trial clinici per stabilire la dose, l'efficacia e la sicurezza della terapia trombolitica endovenosa nell'ictus pediatrico.

Sintesi 19.5.3

I trial clinici condotti in età adulta hanno dimostrato la superiorità della riperfusione per via intra-arteriosa associata alla trombolisi endovenosa rispetto alla trombolisi endovenosa da sola. Nell'ictus pediatrico c'è una mancanza di evidenze sui trattamenti riperfusivi

locoregionali, ma solo case reports e case series in casi di occlusione dell'arteria cerebrale media e dell'arteria basilare.

Raccomandazione 19.5.3

Visto il ritardo con cui i casi pediatrici di ictus sono per lo più trattati, è opportuno che siano condotti ulteriori studi in età pediatrica per valutare efficacia e sicurezza della riperfusione locoregionale.

Sintesi 19.5.4

Nei bambini un'elevazione della pressione arteriosa oltre il 95° percentile per l'età entro i primi 3 giorni dall'esordio di un ictus cerebrale è associata ad un aumento del rischio di morte. Esistono evidenze contrastanti in età adulta sul ruolo del trattamento dell'ipertensione arteriosa nella fase acuta dell'ictus; non vi sono invece evidenze per l'ictus in età pediatrica.

Raccomandazione 19.5.4

E' opportuno che siano condotte ulteriori ricerche sul ruolo del trattamento dell'ipertensione arteriosa nella fase acuta dell'ictus in età pediatrica.

Sintesi 19.5.4

Nonostante i risultati deludenti come misura di neuroprotezione nell'ictus negli adulti, l'ipotermia ha dato risultati incoraggianti in età pediatrica sia in studi retrospettivi dopo arresto cardiocircolatorio, che in trial clinici randomizzati in neonati con encefalopatia perinatale ipossico-ischemica.

Raccomandazione 19.5.5

E' opportuno che siano condotti trial clinici in età pediatrica sull'uso dell'ipotermia terapeutica come misura di neuroprotezione dopo ictus cerebrale.

6. FATTORI DI RISCHIO, PREVENZIONE PRIMARIA

Sintesi 19.6.1

Una recente revisione sistematica ha dimostrato che lavori ad alto contenuto di stress sono associati ad un aumentato rischio di ictus specialmente nelle donne.

Raccomandazione 19.6.1

E' opportuno che siano condotti ulteriori studi di intervento sulla prevenzione dell'ictus che considerino il ruolo di lavori stressanti in combinazione con gli altri fattori di rischio cardiovascolare nell'arruolamento dei pazienti.

Sintesi 19.6.2

Il ruolo dell'emicrania come fattore di rischio indipendente per gli eventi cardiovascolari è a tutt'oggi dibattuto, anche se un recente studio di coorte ha indicato il sottotipo emicrania con aura come condizione associata ad aumentato rischio di mortalità da cause cardiovascolari e da patologia coronarica. Sono stati proposti diversi meccanismi per spiegare questi riscontri. Alcuni riguardano la patologia per sé, come un più alto numero di attacchi ed una maggior durata di malattia, che sono stati associati ad un aumentato rischio di disfunzione endoteliale, aterosclerosi ed assunzione cronica di antiinfiammatori non steroidei e/o triptani. Altri meccanismi sono correlati ai fattori di rischio cardiovascolare (es. fumo) e le comorbidità (es. diabete, ipertensione, sindrome metabolica, obesità e dislipidemia), che appaiono maggiormente prevalenti negli emicranici rispetto alla popolazione generale.

Raccomandazione 19.6.2

Sotto il profilo epidemiologico è opportuno che siano condotte ulteriori ricerche per indagare l'eventuale effettiva associazione fra emicrania ed eventi cerebro-cardiovascolari, soprattutto nella forma senz'aura, che rappresenta il sottotipo più frequente di emicrania nella popolazione generale (80%), per la quale le evidenze risultano sinora più controverse.

Sintesi 19.6.3

Se da un lato è stato acclarato che una maggiore frequenza di attacchi ed una storia di emicrania di maggior durata possono portare ad un aumento del rischio di sviluppare aterosclerosi, resistenza insulinica e sindrome metabolica, per lungo tempo sono mancati dati riguardanti l'eventuale associazione fra la gravità dell'emicrania ed il profilo lipidico. Un recente studio retrospettivo ha riscontrato livelli di colesterolo totale e LDL significativamente più elevati in pazienti emicranici (sia con che senz'aura) con alta frequenza ed intensità di crisi rispetto a quelli con bassa frequenza e intensità, evidenziando una correlazione lineare diretta significativa fra il profilo lipidico e la gravità di malattia. Una riduzione significativa del colesterolo totale e LDL veniva inoltre osservata dopo che una profilassi farmacologica per l'emicrania sia con che senz'aura -effettuata con farmaci non in grado di interferire direttamente sul profilo lipidico- aveva efficacemente ridotto numero ed intensità delle crisi. Tali dati suggeriscono che un'alta severità di malattia emicranica, attraverso un incremento della disfunzione endoteliale, dello stress ossidativo e dell'infiammazione, possa portare ad uno sviluppo progressivo di un profilo lipidico sfavorevole.

Raccomandazione 19.6.3

E' opportuno che siano condotti ulteriori studi di tipo prospettico e su più ampia casistica per valutare specificamente la correlazione fra profilo lipidico ed emicrania -sia con che senz'aura- separatamente nei pazienti di sesso maschile e femminile, anche per mettere a punto strategie differenziate di prevenzione dell'ipercolesterolemia attraverso un'efficace profilassi antiemicranica.

Sintesi 19.6.4

Le patologie cardiovascolari, quali l'infarto del miocardio, l'ictus e la vasculopatia periferica, sono correlate al livello di attività infiammatoria e, di conseguenza, possono essere associate alle forme di artrite più aggressive, in particolare all'Artrite Reumatoide (AR), all'Artrite Psoriasica (ApS) ed alla Spondilite Anchilosante (SpA). I pazienti con AR hanno un rischio aumentato del 30-60% di andare incontro a un evento cardiovascolare o cerebrovascolare, e l'aumento di mortalità legato a questi eventi sembra dovuto a una progressione più rapida dell'aterosclerosi a livello delle coronarie, delle carotidi e delle arterie cerebrali. In uno studio Danese che ha coinvolto una popolazione molto numerosa (circa 4 milioni di soggetti osservati, di cui circa 20000 affetti da AR) è stato evidenziato come l'AR sia inoltre associata ad una maggiore incidenza di fibrillazione atriale e ictus. Il rischio cardiovascolare nei pazienti con psoriasi ed ApS è aumentato sia per la frequente associazione con la sindrome metabolica e l'ipertensione arteriosa, sia per la presenza dell'infiammazione che giustifica un'accelerazione dell'aterosclerosi. Anche nella SpA è stato riscontrato un rischio aumentato per patologie cardiovascolari e cerebrovascolari dovuto a meccanismi analoghi derivanti in particolar modo dalla forte componente infiammatoria tipica di questa artropatia.

Raccomandazione 19.6.4

E' opportuno che siano condotte ulteriori ricerche per meglio definire i meccanismi associati ad un aumento del rischio di eventi cardio- e cerebrovascolari nei pazienti con artropatie infiammatorie.

Sintesi 19.6.5

Alcuni studi sui pazienti con artropatie infiammatorie hanno valutato il possibile ruolo degli indici di flogosi, e in particolare della proteina C reattiva (PCR), nell'indicare una fase di riattivazione clinica o una scarsa efficacia della terapia in atto che, attraverso l'aumento dell'infiammazione, potrebbero predisporre ad un maggior rischio cardiovascolare. In uno studio recente si è evidenziato inoltre come gli anticorpi anti peptide ciclico citrullinato (anti-CCP) abbiano un ruolo specifico nel determinare lo stato infiammatorio e pro-aterogeno tipico dei pazienti con AR e si è anche ipotizzato che questi autoanticorpi potrebbero rappresentare un target terapeutico importante per ridurre il rischio cardiovascolare.

Raccomandazione 19.6.5

E' opportuno che siano condotte ulteriori ricerche per individuare uno o più markers indicativi di stato infiammatorio in grado di predire quali pazienti affetti da artropatie sono a maggior rischio di eventi cardio- e cerebrovascolari.

Raccomandazione 19.6.6

Considerato il ruolo sempre più importante dell'ecografia nella stadiazione dell'attività di malattia, è opportuno che siano condotti ulteriori studi per definirne l'utilità nella valutazione dello stato infiammatorio e del relativo aumento del rischio cardiovascolare

dei pazienti affetti da artropatie infiammatorie.

Sintesi 19.6.6

L'utilizzo di terapie sempre più efficaci e mirate per trattare le artropatie infiammatorie ha permesso una imponente riduzione dei livelli di infiammazione sistemica. Ciò potrebbe comportare anche una diminuzione del rischio di eventi cardio- e cerebrovascolari in questi pazienti. In particolare, l'introduzione in terapia dei cosiddetti farmaci di fondo sintetici (methotrexate, leflunomide, sulfasalazina) e biologici (anti-TNFalfa, anti-IL6, anti-CD20, CTLA4-Ig) ha rivoluzionato la storia clinica dei pazienti andando ad agire in maniera radicale sulla malattia articolare, tanto che le ultime linee guida EULAR/ACR raccomandano l'introduzione di queste terapie in una fase di malattia il più precoce possibile in modo da ridurre i danni derivanti da una esposizione prolungata ad una elevata infiammazione sistemica.

Raccomandazione 19.6.7

E' opportuno che siano condotti ulteriori studi clinici dedicati con un outcome primario cerebrovascolare, sia verso placebo che head to head, per valutare se esiste una classe di farmaci che possa apportare una protezione cardio- e cerebrovascolare superiore alle altre, e se, nell'ambito della stessa classe, una molecola sia da preferire ad altre.

Raccomandazione 19.6.8

Sebbene esistano programmi controllati per facilitare la cessazione dell'abitudine al fumo, è opportuno che siano condotte ulteriori ricerche per valutare se la partecipazione a questi programmi conduca a una riduzione del rischio di ictus cerebrale a lungo termine.

Sintesi 19.6.7

Una recente revisione sistematica (19 studi con oltre 45000 pazienti) e un recente "megatrial" randomizzato (SPRINT, Systolic Blood Pressure Intervention Trial) hanno messo in discussione le indicazioni delle linee guida, dimostrando che un trattamento intensivo della pressione arteriosa nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare potrebbe fornire una maggiore protezione vascolare. Nello studio SPRINT, pazienti ad alto rischio trattati in modo intensivo (target di PAS <120 mmHg) hanno mostrato una riduzione degli eventi cardiovascolari combinati e della mortalità per qualsiasi causa in misura maggiore rispetto ai pazienti trattati secondo quanto raccomandato dalle linee guida (target di PAS <140 mmHg). Tuttavia, il gruppo trattato in modo intensivo ha avuto anche un maggior numero di eventi avversi come ipotensione, sincope o danno renale acuto.

Raccomandazione 19.6.9

E' opportuno che siano condotte ulteriori ricerche per definire i target pressori più vantaggiosi nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare.

Sintesi 19.6.8

Negli ultimi anni sono stati fatti importanti progressi nel trattamento della fibrillazione atriale con farmaci, ablazione e utilizzo di device. La ricerca sulla ablazione e sull'uso dei device è estremamente attiva e sono in corso vari trial (ad es. che confrontano la crioablazione con l'ablazione ad alta frequenza o che valutano il valore dell'identificare i possibili foci di fibrillazione atriale con mapping ad alta risoluzione) che potranno fornire importanti avanzamenti tecnologici e pratici.

Raccomandazione 19.6.10

E' opportuno che siano condotte ulteriori ricerche per migliorare la terapia farmacologica della fibrillazione atriale, dato che il controllo della frequenza e del ritmo restano approcci fondamentali del trattamento in molti pazienti.

Sintesi 19.6.9

L'utilizzo di score di rischio tromboembolico per definire l'indicazione alla terapia anticoagulante nella fibrillazione atriale è ormai consolidato nelle principali linee guida internazionali. Il CHA₂DS₂-VASc score è attualmente l'approccio più utilizzato ed ha come punto di forza l'individuazione di soggetti a bassissimo rischio (con punteggio=0) che sicuramente non beneficiano della terapia anticoagulante.

Tuttavia, recenti evidenze suggeriscono come ulteriori parametri possano essere utili per la stratificazione del rischio tromboembolico. Recentemente è stata messa in discussione l'equivalenza di rischio dei diversi pattern di fibrillazione atriale, parossistica, persistente e permanente, in tutte le classi di CHA₂DS₂-VASc. Inoltre, il rilievo elettrocardiografico di ipertrofia ventricolare sinistra (definita secondo i criteri di Cornell) correla in modo statisticamente significativo con il rischio di ictus e mortalità da tutte le cause, indipendentemente dalla classe di rischio. Anche altri parametri, come il grado di compromissione della funzione renale (valori di eGFR -Estimated Glomerular Filtration Rate- <60 ml/min), sembrano correlare con un aumentato rischio di ictus.

Raccomandazione 19.6.11

E' opportuno che siano condotte ulteriori ricerche su ampie popolazioni per valutare se criteri non compresi nello score CHA₂DS₂-VASc, quali il pattern della fibrillazione atriale, la presenza e il grado di insufficienza renale, il rilievo di ipertrofia ventricolare sinistra, e lo studio della morfologia e volumetria atriale sinistra (mediante tecniche di strain e strain rate) e dell'auricola sinistra (mediante ecocardiografia transesofagea e RM), possano essere d'aiuto per rendere più accurata la stratificazione del rischio tromboembolico nella fibrillazione atriale.

Sintesi 19.6.10

Trial di grandi dimensioni hanno dimostrato che i nuovi anticoagulanti orali (NAO) dabigatran, rivaroxaban, apixaban ed edoxaban sono importanti alternative ai farmaci dicumarolici per la prevenzione di eventi cardioembolici nei pazienti con fibrillazione

atriale, con una efficacia simile o superiore ed una significativa riduzione dell'incidenza di ictus emorragico. Inoltre, apixaban è risultato anche essere superiore all'ASA in uno studio condotto su pazienti fibrillanti con controindicazioni ai dicumarolici, con una simile incidenza di complicanze emorragiche maggiori.

Raccomandazione 19.6.12

E' opportuno che siano condotti ulteriori studi di fase IV e ottenuti dati di registro per conoscere meglio il profilo di efficacia e di sicurezza dei NAO nella vita reale e, in particolare, in pazienti con caratteristiche poco rappresentate nelle popolazioni arruolate nei trial registrativi.

Sintesi 19.6.11

La sintesi di antidoti (idarucizumab per dabigatran e andexanet alfa per gli inibitori del fattore Xa) rende i NAO più gestibili in corso di sanguinamento. E' inoltre in corso di sviluppo un antidoto "universale" (aripazina) in grado di antagonizzare sia l'effetto degli inibitori diretti orali della trombina e del fattore Xa, sia dell'eparina a basso peso molecolare, dell'eparina non frazionata e del fondaparinux.

Raccomandazione 19.6.13

E' opportuno che siano condotti ulteriori studi e ottenuti dati da registri per valutare meglio l'efficacia e la sicurezza degli antidoti dei NAO nella pratica clinica.

Raccomandazione 19.6.14

E' opportuno che siano condotti training di utilizzo rivolto a tutto il personale sanitario per favorire l'impiego razionale degli antidoti dei NAO nella pratica clinica.

Raccomandazione 19.6.15

E' opportuno che siano condotti studi volti a valutare l'efficacia e la sicurezza dei NAO nei pazienti portatori di protesi valvolari meccaniche di diverso tipo (possibile differenza tra modelli).

Raccomandazione 19.6.16

E' opportuno che siano condotti trial prospettici per valutare efficacia e sicurezza dei NAO nel paziente sottoposto a impianto di valvola aortica transcateretere e valvuloplastica aortica percutanea transluminale, in particolare in associazione con antiaggreganti piastrinici.

Raccomandazione 19.6.17

E' opportuno che siano condotti ulteriori studi volti a stabilire la miglior associazione NAO-antiaggregante piastrinico in termini di efficacia, sicurezza e beneficio clinico netto

nei pazienti con fibrillazione atriale e sindrome coronarica acuta.

Raccomandazione 19.6.18

E' opportuno che siano condotti ulteriori studi per meglio definire il rapporto rischio beneficio della terapia anticoagulante orale con i NAO nei pazienti molto anziani (>85 anni) con fibrillazione atriale.

Raccomandazione 19.6.19

E' opportuno che siano condotti ulteriori studi e ottenuti dati da registri per la valutazione dell'aderenza terapeutica nei pazienti trattati con i NAO.

Sintesi 19.6.12

Negli ultimi 20 anni diversi studi hanno evidenziato il ruolo delle statine nel ridurre i livelli della LDL-colesterolemia (LDL-C) e il rischio di eventi cardiovascolari, sia in prevenzione secondaria che in prevenzione primaria, e su pazienti "in acuto". Con gli approcci disponibili resta la difficoltà di raggiungere i target terapeutici più restrittivi raccomandati dalle linee guida internazionali (LDL-C <100 mg/dL nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare globale; <70 mg/dL in prevenzione secondaria), soprattutto in quei pazienti affetti da forme di ipercolesterolemia familiare, a causa dei livelli basali molto alti e della elevata distanza dal target, spesso fuori dalle possibilità di successo delle attuali strategie terapeutiche.

Sintesi 19.6.13

Per le forme di ipercolesterolemia familiare eterozigote con elevata distanza dal target e di ipercolesterolemia poligenica nei pazienti ad alto rischio, l'associazione preconstituita di ezetimibe con la simvastatina può offrire un vantaggio in termini di efficacia rispetto alla monoterapia. Inoltre, l'associazione estemporanea di ezetimibe con qualsiasi altra statina è già possibile ed ammessa. In un prossimo futuro è prevista la commercializzazione dell'associazione preconstituita di ezetimibe con atorvastatina a diversi dosaggi per migliorare ulteriormente la potenza del trattamento ipolipidemizzante, ed è lecito attenderci anche altre possibilità. Anche per le forme di iperlipidemia familiare combinata è imminente la disponibilità di un'associazione preconstituita di fenofibrato e simvastatina a diversi dosaggi. Le associazioni preconstituite di futura commercializzazione avranno il pregio di migliorare la compliance dei pazienti in politerapia, ma la loro efficacia in termini di beneficio clinico non è stata valutata e si poggia solo sul presupposto che un miglioramento del profilo lipidico e una riduzione di LDL-C riduce il rischio di eventi cardiovascolari.

Raccomandazione 19.6.20

E' opportuno che siano ottenuti dati da registri, non essendo probabile il disegno di studi randomizzati controllati, per valutare l'efficacia e la sicurezza delle "nuove" associazioni di farmaci ipolipemizzanti.

Sintesi 19.6.14

Nelle forme di ipercolesterolemia familiare, in particolare quelle con deficit del gene che sintetizza il recettore delle LDL (LDL-R), le statine hanno una limitata efficacia. Per tali motivi, i nuovi farmaci che stanno aparendo sullo scenario hanno cercato e individuato nuovi bersagli sui quali agire per ridurre ulteriormente la concentrazione di LDL-C.

Una nuova molecola, lomitapide, che, attraverso l'inibizione selettiva della proteina microsomiale di trasporto dei trigliceridi (MTP), riduce la secrezione di Apo-B e le concentrazioni di lipidi circolanti legati a tali apolipoproteine (LDL-C), è già disponibile in commercio e trova indicazione nelle forme di ipercolesterolemia familiare omozigote. La molecola è molto efficace (-40-60% sui valori di LDL-C), ma una conseguenza del suo meccanismo d'azione potrebbe essere l'accumulo di grassi nelle cellule dei tessuti in cui è presente l'MTP (fegato e intestino), per cui particolare attenzione andrà prestata nei casi di epato-steatosi, e la funzione epatica andrà monitorata come indice di tollerabilità al pari della diarrea, frequente soprattutto nei primi periodi di trattamento.

Sintesi 19.6.15

La vera rivoluzione nel trattamento delle ipercolesterolemie familiari eterozigoti probabilmente verrà dagli inibitori della proprotein convertase subtilisin/kexin 9 (PCSK9), una proteina coinvolta nella degradazione del LDL-R, per cui una sua inibizione rende disponibili al legame con le LDL un maggior numero di recettori, favorendo così la riduzione di LDL-C. Si tratta di anticorpi monoclonali somministrati mediante iniezione sottocutanea ogni 15 o 30 giorni. Tre di essi, evolocumab, alirocumab e bococizumab sono in avanzata fase di sviluppo e i primi due, già autorizzati dall'EMA con ampie indicazioni, probabilmente saranno commercializzati in Italia nel corso del 2016. I dati di efficacia fin qui presentati sono ottimi e si associano a buona sicurezza. Per la dimostrazione di eventuali benefici clinici e degli effetti sulla mortalità si dovrà attendere la conclusione degli studi ad hoc, prevista tra il 2017-2018 per le varie molecole.

Raccomandazione 19.6.21

Data la mancanza di dati su esiti "hard" come l'ictus e l'infarto del miocardio, è opportuno che siano condotti ulteriori studi di confronto tra inibitori della PCSK9 e statine sulla capacità di ottenere specifici target di colesterolo, anche in considerazione dell'elevato costo di questi nuovi farmaci.

Sintesi 19.6.16

La terapia ipolipidemizzante con statine è risultata estremamente efficace nel prevenire gli eventi cardiovascolari nel paziente con diabete mellito. Anche il trattamento dell'ipertensione arteriosa può contribuire a ridurre il rischio cardio- e cerebrovascolare nei diabetici. In alcuni studi il raggiungimento di valori pressori <130/85 mmHg ha dato risultati non soddisfacenti. Tuttavia, una recente revisione sistematica ha dimostrato che una riduzione intensiva della pressione arteriosa può ridurre il rischio cardio- e cerebrovascolare nei pazienti ad alto rischio come i diabetici.

Raccomandazione 19.6.22

E' opportuno che siano condotte ulteriori studi per meglio definire i target pressori ideali nei pazienti con diabete mellito.

Sintesi 19.6.17

La maggior parte delle attuali linee guida raccomanda il trattamento con acido acetilsalicilico per la prevenzione primaria degli eventi cardio- e cerebrovascolari in pazienti diabetici ad alto rischio. Tuttavia, nei trial condotti nei pazienti con diabete in prevenzione primaria, si è osservata solo una modesta riduzione degli eventi cardio- e cerebrovascolari e della mortalità, forse a causa delle discrepanze tra la farmacocinetica dell'acido acetilsalicilico e le anomalie del turnover piastrinico legate al diabete. Le piastrine di pazienti con diabete sono più reattive e hanno un turn-over più rapido rispetto a quelle dei soggetti non diabetici; l'azione antiaggregante fornita dall'acido acetilsalicilico somministrato una volta al giorno può quindi essere insufficiente per garantire 24 ore di protezione. Per superare l'apparente limitata efficacia dell'acido acetilsalicilico, sono state proposte nuove formulazioni (a rilascio prolungato) e nuovi regimi di trattamento (maggiore dose giornaliera; doppia somministrazione giornaliera; associazione con clopidogrel), diversi da quelli convenzionali.

Raccomandazione 19.6.23

E' opportuno che siano condotti ulteriori studi clinici controllati per valutare l'efficacia e la sicurezza di diversi regimi di trattamento antiaggregante piastrinico nei pazienti con diabete mellito.

Sintesi 19.6.18

L'iperomocisteinemia è associata ad un aumentato rischio di ictus cerebrale. Studi che hanno valutato l'effetto della riduzione dei livelli di omocisteina mediante trattamento con vitamine del gruppo B sul rischio di ictus non hanno portato a risultati coerenti.

Raccomandazione 19.6.24

E' opportuno che siano condotte ulteriori ricerche per approfondire la conoscenza dei meccanismi patogenetici attraverso i quali l'omocisteina determina il danno aterosclerotico, al fine di identificare strategie terapeutiche più mirate ed efficaci per ridurre il rischio di ictus nei pazienti con iperomocisteinemia.

Sintesi 19.6.19

Elevati livelli circolanti di lipoproteina(a) [Lp(a)], marcatore di rischio aterotrombotico la cui variabilità è in gran parte geneticamente determinata, sono stati associati a un aumento del rischio di ictus cerebrale. La niacina (acido nicotinico o vitamina B3), in dosi dell'ordine dei grammi, è un agente ipolipemizzante in grado di ridurre i livelli plasmatici di tutte le lipoproteine contenenti ApoB, tra cui anche la Lp(a). Il suo impiego clinico, tuttavia, è stato

ostacolato dagli effetti avversi riscontrati, principalmente dal “flushing”. Inoltre, l’uso di acido nicotinico non ha dimostrato un beneficio clinico netto nella riduzione degli eventi cardio- e cerebrovascolari. L’aferesi lipidica si è dimostrata efficace nella prevenzione di eventi cardiaci avversi maggiori in pazienti con grave malattia coronarica ed elevati livelli di Lp(a), in cui la terapia farmacologica da sola, anche massimale, non era stata in grado di modificare il rischio cardiovascolare. Tuttavia, mancano ad oggi studi disegnati per valutare se una riduzione selettiva dei livelli di Lp(a) si accompagna ad una riduzione significativa del rischio di eventi cardio- e cerebro-vascolari. Negli studi di fase 3 in corso i nuovi agenti ipolipemizzanti inibitori della PCSK9 hanno dimostrato di essere associati ad una riduzione dei livelli di Lp(a) variabile tra il 25 ed il 30%.

Raccomandazione 19.6.25

E’ opportuno che siano condotte ulteriori ricerche per valutare se una riduzione selettiva dei livelli di Lp(a) si accompagna ad una riduzione significativa del rischio di ictus cerebrale.

Raccomandazione 19.6.26

Per quanto riguarda le ricerche sui polimorfismi genetici è opportuno che siano condotte ulteriori ricerche per:

- a. identificare varianti genetiche associate alle varie forme di ictus cerebrale al fine di una migliore comprensione delle basi fisiopatologiche della malattia e marcatori diagnostici e prognostici da utilizzare nella pratica clinica;
- b. valutare la forza dell’associazione come fattori indipendenti di suscettibilità genetica di tali polimorfismi genetici di per sé;
- c. valutare la combinazione di polimorfismi genetici nello stesso gene (aplotipi) ed in geni diversi nel determinare la suscettibilità genetica per ictus;
- d. valutare le interazioni fra marcatori di rischio genetico per ictus e fattori ambientali nel determinare la suscettibilità per ictus;
- e. applicare tecnologie di sequenziamento di nuova generazione per l’identificazione di marcatori genetici non ancora identificati;
- f. sviluppare metodi statistici e bioinformatici in grado di valutare la complessità di interazione gene-gene e gene-ambiente al fine di ottenere una stima del rischio di insorgenza di malattia o delle sue complicità o della risposta alle terapie (trombolitica, antiaggregante, anti-ipertensiva, etc) che tenga in maggior conto l’individualità del soggetto. Inoltre, sarà parallelamente necessario mettere a punto tecniche/tecnologie rapide di screening molecolari periferizzabili. Promettenti sono le tecniche di screening multigene automatizzate che consentono di identificare genotipi di rischio.

Sintesi 19.6.20

E’ possibile indurre tolleranza all’ischemia anche se lo stimolo preconditionante avviene in un organo distante (tipicamente un arto). Tale fenomeno viene denominato condizionamento ischemico remoto o remote ischemic conditioning (RIC) e rappresenta una strategia molto pratica e incoraggiante nel campo della neuroprotezione nell’ictus, ma anche in altre malattie neurologiche su base ischemica o infiammatoria. Sono stati effettuati due studi clinici preliminari per valutare l’efficacia del RIC nell’ictus acuto e

per prevenire l'insorgenza ritardata di ischemia cerebrale nell'emorragia subaracnoidea. Inoltre, due piccoli studi randomizzati in pazienti con aterosclerosi intracranica sintomatica hanno dimostrato che il RIC può ridurre l'insorgenza di ictus e avere attività neuroprotettiva.

Raccomandazione 19.6.27

E' opportuno che siano condotte ulteriori ricerche per valutare l'efficacia del RIC nel campo della neuroprotezione nell'ictus.

Sintesi 19.6.21

Numerosi studi sperimentali hanno dimostrato che la terapia genica può proteggere i neuroni, ridurre l'area di infarto e migliorare la funzione motoria. Anche l'apoptosi, l'infiammazione e il danneggiamento delle unità neurovascolari indotti dall'ischemia possono essere trattati con la terapia genica. Studi recenti hanno dimostrato che questa strategia può essere utile anche per promuovere la neurogenesi e il recupero funzionale. In due studi preclinici molto recenti, la somministrazione intramuscolare della neurotrofina-3, ha dimostrato di migliorare la funzione sensoriale e motoria in ratti adulti e anziani con un trattamento che inizia 24 ore dopo un ictus ischemico corticale.

Raccomandazione 19.6.28

E' opportuno che siano condotte ulteriori ricerche per valutare l'uso di metodiche basate sul trasferimento di geni nel trattamento dell'ictus. Potrebbe inoltre essere vantaggioso combinare la terapia con cellule staminali con metodiche di trasferimento genico.

Raccomandazione 19.6.29

E' opportuno che siano condotte nuove ricerche su popolazioni di adeguata numerosità e che abbiano una sufficiente rappresentazione di alcune variabili in grado di condizionare l'efficacia di approcci preventivi e terapeutici (in particolare farmacologici), quali sesso, etnia, diverse età, insufficienza renale, pesi corporei estremi, varianti genetiche determinanti una diversa risposta ai farmaci, ai fini di un approccio personalizzato alla prevenzione primaria dell'ictus cerebrale.

7. ICTUS ACUTO

Raccomandazione 19.7.1

E' opportuno che farmaci trombolitici diversi dall'rt-PA siano usati all'interno di protocolli di ricerca.

Raccomandazione 19.7.2

E' opportuno che dosi diverse di rt-PA rispetto allo standard (0,9 mg/Kg) siano utilizzate all'interno di protocolli di ricerca.

Raccomandazione 19.7.3

E' opportuno che la sonotrombolisi, sia senza che con mezzo di contrasto, venga utilizzata all'interno di protocolli di ricerca.

Raccomandazione 19.7.4

Nei pazienti con ictus ischemico acuto, la valutazione del ruolo dell'ipotermia terapeutica (34-35°C per 24 ore, da iniziare entro 6 ore dall'esordio dei sintomi) a scopo neuroprotettivo, indotta con metodi di superficie oppure con cateteri endovascolari venosi, è opportuna all'interno di studi clinici controllati.

Sintesi 19.7.1

L'inibitore della proteina di densità post-sinaptica 95 (PSD-95) NA-1 ha dimostrato un consistente effetto neuroprotettivo in diversi modelli di ictus ischemico nei roditori e nei primati. Uno studio clinico randomizzato ha dimostrato che la somministrazione di NA-1 durante le procedure di embolizzazione di aneurisma cerebrale riduce il numero di lesioni ischemiche cerebrali iatrogene valutate con RMN.

Raccomandazione 19.7.5

La somministrazione pre-ospedaliera di NA-1 in pazienti con ictus ischemico acuto è opportuna all'interno di studi clinici controllati.

Sintesi 19.7.2

L'emorragia cerebrale sintomatica severa associata alla somministrazione di rt-PA, per quanto rara se si rispetta il protocollo terapeutico (<2%), è un fattore limitante l'implementazione della terapia trombolitica farmacologica.

Raccomandazione 19.7.6

Lo studio dell'efficacia e della sicurezza di terapie farmacologiche (es. inibitori MMP9) che riducano il rischio di emorragia cerebrale post-trombolisi ev è opportuno sia nell'ambito della ricerca pre-clinica che clinica.

Raccomandazione 19.7.7

E' opportuno che siano condotti ulteriori trial per valutare l'efficacia della trombectomia meccanica in assenza di trombolisi sistemica.

Raccomandazione 19.7.8

E' opportuno che siano condotti ulteriori studi per verificare l'efficacia dei nuovi stentriever per trombectomia meccanica.

Raccomandazione 19.7.9

Poiché sperimentalmente coaguli di struttura differente rispondono in maniera diversa alla trombectomia, è opportuno che siano condotti ulteriori studi sperimentali di correlazione tra imaging e istologia per capire quali tipi di device e di intervento siano più adatti in base ai differenti tipi di coaguli.

Sintesi 19.7.3

Il trattamento endovascolare dell'ictus ischemico deve essere eseguito con assistenza anestesiológica. La sedazione conscia sembra preferibile all'anestesia generale per la riduzione dei tempi, un maggior controllo del quadro neurologico e per evitare l'ipotensione. Tuttavia mancano evidenze certe e l'anestesia generale può essere ragionevolmente preferita nel paziente agitato, intollerante alla procedura o con fattori di rischio individuali.

Raccomandazione 19.7.10

E' opportuno che siano condotti ulteriori trial mirati all'approccio anestesiológico per il trattamento endovascolare dell'ictus ischemico.

Sintesi 19.7.4

Il grado di flusso collaterale cerebrale nell'ictus ischemico acuto risulta fortemente associato all'esito funzionale e all'evoluzione della lesione ischemica, sia in pazienti non trattati che in pazienti trattati con terapie di ricanalizzazione farmacologica o endovascolare.

Raccomandazione 19.7.11

Lo studio dell'efficacia e della sicurezza di strategie di aumento del flusso collaterale cerebrale (collateral therapeutics) nella fase iperacuta o pre-ospedaliera dell'ictus ischemico, prima delle terapie di ricanalizzazione, è opportuno sia nell'ambito della ricerca pre-clinica che clinica.

Sintesi 19.7.5

Nell'ictus ischemico, la brusca interruzione della terapia già in atto con statina è associata ad un aumentato rischio di morte/dipendenza a tre mesi.

Raccomandazione 19.7.12

E' opportuno che siano condotte ulteriori ricerche per definire l'effetto di una brusca interruzione della terapia con statine nell'ictus emorragico.

Sintesi 19.7.6

Studi clinici non randomizzati indicano che il trattamento con statina iniziato nella fase acuta dell'ictus ischemico è associato ad un miglioramento clinico neurologico già a partire dai primi tre giorni, pur senza un aumento significativo dell'esito favorevole a tre mesi, mentre in termini di sicurezza è associato ad un aumento non significativo della mortalità e del numero di infezioni.

Raccomandazione 19.7.13

E' opportuno che siano condotti ulteriori studi clinici randomizzati per fornire una maggiore evidenza circa il timing, la dose e il rapporto rischio/beneficio della terapia acuta con statine nei pazienti con ictus ischemico che non sono candidati a terapie di ricanalizzazione farmacologica o endovascolare.

Sintesi 19.7.7

Studi clinici non randomizzati indicano che il trattamento con statina nella fase acuta dell'ictus ischemico sottoposto a trombolisi sistemica influenza positivamente l'esito clinico a breve e a lungo termine; si è osservata tuttavia una associazione tra dose della statina e rischio di emorragia secondaria sintomatica.

Raccomandazione 19.7.14

E' opportuno che siano condotti ulteriori studi clinici randomizzati per fornire una maggiore evidenza circa il timing, la dose e il rapporto rischio/beneficio delle statine nell'ictus ischemico acuto trattato con trombolisi endovenosa.

Sintesi 19.7.8

Studi clinici non randomizzati indicano che l'uso precoce delle statine dopo terapia di ricanalizzazione nell'ictus ischemico, nei pazienti con stenosi/occlusione delle maggiori arterie intracraniche, migliora l'esito clinico senza aumentare il rischio di emorragia cerebrale; l'effetto si ha in tutti i sottotipi eziopatogenetici di ictus ischemico e con tutte le modalità di ricanalizzazione (IVT, IAT, IVT+IAT).

Raccomandazione 19.7.15

E' opportuno che siano condotti ulteriori studi clinici randomizzati per fornire una maggiore evidenza a favore dell'uso sistematico delle statine nell'ictus ischemico trattato con terapia di ricanalizzazione endovascolare.

Sintesi 19.7.9

Dopo emorragia cerebrale spontanea, l'inizio o la continuazione della terapia con statine potrebbe incrementare il rischio di recidiva emorragica cerebrale, pur riducendo il rischio cardiovascolare ischemico globale del paziente.

Raccomandazione 19.7.16

E' opportuno che siano condotti ulteriori studi clinici per stimare il rapporto rischio/beneficio della terapia con statine nel paziente con ictus emorragico in relazione al sottotipo eziopatogenetico, in particolare distinguendo l'emorragia intraparenchimale su base ipertensiva dalla angiopatia amiloide cerebrale.

Raccomandazione 19.7.17

E' opportuno che siano condotti ulteriori studi clinici controllati per valutare l'efficacia della somministrazione di rt-PA intraventricolare rispetto alla sola derivazione ventricolare nel trattamento dell'emorragia intraventricolare.

Raccomandazione 19.7.18

E' opportuno che siano condotti ulteriori studi clinici controllati per valutare l'efficacia del trattamento dell'emorragia endoventricolare con tecnica endoscopica.

Raccomandazione 19.7.19

E' opportuno che siano condotti ulteriori studi clinici controllati per valutare l'uso della trasfusione di piastrine nei pazienti con emorragia intracerebrale spontanea in corso di terapia antiaggregante piastrinica.

8. PREVENZIONE SECONDARIA

Sintesi 19.8.1

La terapia antiaggregante piastrinica, eseguita nei pazienti con storia di vasculopatia cerebrale, non è in grado di prevenire recidive ischemiche in tutti i pazienti. Non sono inoltre definite con certezza le indicazioni alla doppia antiaggregazione o all'utilizzo di nuovi farmaci e la migliore gestione dei pazienti con ictus criptogenetico e con forame ovale pervio. Studi in corso stanno valutando il ruolo dei NAO nella prevenzione primaria dell'ictus cardioembolico nei pazienti con scompenso cardiaco.

Raccomandazione 19.8.1

E' opportuno che siano condotti ulteriori studi per meglio identificare le cause di eventi ischemici aterotrombotici in corso di terapia antiaggregante piastrinica e per proporre strategie alternative di prevenzione secondaria mirate.

Raccomandazione 19.8.2

Nella prevenzione secondaria dell'ictus non cardioembolico è opportuno che siano condotti ulteriori studi per valutare:

- il ruolo dell'associazione di ASA e clopidogrel, per meglio identificare le categorie di pazienti che potrebbero maggiormente beneficiarne;
- il ruolo dei nuovi antiaggreganti piastrinici;
- l'efficacia e la sicurezza dei NAO rispetto all'associazione clopidogrel-aspirina in pazienti con ictus minore.

Raccomandazione 19.8.3

E' opportuno che siano condotti ulteriori studi per valutare il ruolo dei NAO nella prevenzione secondaria degli ictus criptogenetici.

Raccomandazione 19.8.4

E' opportuno che siano condotti ulteriori studi per meglio definire le strategie di prevenzione secondaria nei pazienti con ictus ischemico o TIA criptogenetico associato a FOP in presenza di altre anomalie che incrementano il ruolo patogenetico del FOP stesso.

Raccomandazione 19.8.5

E' opportuno che siano condotti ulteriori studi per valutare il ruolo dei NAO nella prevenzione secondaria dell'ictus ischemico in pazienti con cardiopatia dilatativa.

Sintesi 19.8.2

La tempistica ottimale di inizio della terapia anticoagulante dopo ictus ischemico cardioembolico è incerta. Gli studi disponibili indicano un aumento inaccettabile del rischio di trasformazione emorragica se la terapia con AVK è iniziata nelle prime 48 ore, mentre la scelta di inizio dopo le prime 48 ore ed entro i primi 15 giorni va valutata su base individuale tenendo in considerazione il rischio di recidiva cardioembolica e i fattori di rischio per trasformazione emorragica. Non ci sono chiare evidenze per i NAO. In particolare, scarsi sono i dati sull'associazione fra antiaggreganti e NAO. Lo studio RELY ha comunque dimostrato che l'associazione con aspirina nei pazienti trattati con dabigatran aumentava le emorragie del 60%.

Raccomandazione 19.8.6

E' opportuno che siano condotti ulteriori studi per valutare la tempistica ottimale di inizio della prevenzione secondaria con i NAO.

Inoltre, sono opportuni studi di fase IV e registri per ottenere ulteriori informazioni sulla possibilità di aumentare l'individualizzazione della terapia anticoagulante orale identificando i pazienti più idonei ai diversi tipi di NAO (e agli AVK) ed ai rispettivi dosaggi.

Raccomandazione 19.8.7

E' opportuno che siano condotti ulteriori studi per ottenere indicazioni in merito alle combinazioni ottimali tra farmaci anticoagulanti e antiaggreganti e alla possibilità di limitare l'impiego di una triplice terapia antitrombotica utilizzando un solo anticoagulante ed un solo antiaggregante.

Inoltre, sono opportuni nuovi studi che forniscano dati sulla sicurezza dell'associazione tra NAO e nuovi antiaggreganti.

Raccomandazione 19.8.8

E' opportuno che siano condotti ulteriori studi per valutare il ruolo dei NAO in pazienti con fibrillazione atriale ed emorragia cerebrale in corso di terapia anticoagulante.

Sintesi 19.8.3

A breve un antidoto, idarucizumab, sarà disponibile per contrastare rapidamente l'azione di dabigatran. Si sono recentemente conclusi studi di fase III sull'efficacia e sicurezza di un antidoto per gli inibitori del fattore Xa (andexanet alfa). Gli studi sono stati condotti in pazienti con emorragia grave o in pazienti con necessità di intervento chirurgico o manovra invasiva urgente. E' inoltre in corso di sviluppo un antidoto "universale" (aripazina) in grado di antagonizzare sia l'effetto degli inibitori diretti orali della trombina che di quelli del fattore Xa, dell'eparina a basso peso molecolare, dell'eparina non frazionata e del fondaparinux.

Raccomandazione 19.8.9

E' opportuno che siano condotti ulteriori studi per valutare l'effetto di idarucizumab e andexanet alfa in pazienti con emorragia cerebrale, e per meglio valutare la possibilità di un effetto protrombotico, al momento non segnalato.

Inoltre, è opportuno valutare l'impiego degli antidoti in pazienti in terapia anticoagulante con indicazione a terapia trombolitica, perché al momento non sono noti casi trattati con questo fine.

Raccomandazione 19.8.10

E' opportuno che siano condotte nuove ricerche su popolazioni di adeguata numerosità e che abbiano una sufficiente rappresentazione di alcune variabili in grado di condizionare l'efficacia di approcci preventivi e terapeutici (in particolare farmacologici), quali sesso, etnia, diverse età, insufficienza renale, pesi corporei estremi, varianti genetiche determinanti una diversa risposta ai farmaci, ai fini di un approccio personalizzato alla prevenzione secondaria dell'ictus cerebrale.

9. TERAPIA CHIRURGICA

Sintesi 19.9.1

Il primo punto della ricerca concernente il trattamento delle stenosi carotidee nella prevenzione dell'ictus è l'indicazione alla chirurgia stessa, intesa sia come trattamento chirurgico che endovascolare, nei confronti di terapie farmacologiche che potrebbero ottenere lo stesso risultato senza ricorrere a interventi di per sé non scevri da rischi. Sono attualmente in corso numerosi trials, che pur non avendo ancora risultati definitivi, sembrano sottolineare l'importanza della chirurgia nella prevenzione dell'ictus se eseguita in centri ad alto volume con documentata esperienza.

Raccomandazione 19.9.1

Si ritiene opportuno riservare il trattamento chirurgico o endovascolare per stenosi carotidea, qualora indicato, in centri ad alto volume di attività, definendo la learning curve e il tasso di complicanze accettabile per centro e per chirurgo.

Raccomandazione 19.9.2 (Raccomandazione cap.12, n°12.7)

E' presumibile che la procedura di endoarteriectomia o di stenting per stenosi carotidea sintomatica offra il massimo beneficio se eseguita entro 48 ore dall'evento ischemico indice, TIA o ictus minore. Si ritengono opportuni ulteriori studi per dimostrarlo.

Sintesi 19.9.2 (Raccomandazione cap.12, n°12.21)

Alcune revisioni sistematiche hanno dimostrato che lo stenting carotideo rispetto all'endoarteriectomia in pazienti sintomatici si associa a incremento significativo di ictus periprocedurale non disabilitante, a incremento non significativo di morte periprocedurale oltre a incremento non significativo di ogni tipo di ictus post procedurale, tranne quello disabilitante, ma si associa anche ad una significativa riduzione di infarto miocardico non fatale periprocedurale. In pazienti asintomatici le evidenze di equivalenza o non inferiorità dello stenting carotideo rispetto all'endoarteriectomia sono ancora insufficienti. In tutti gli studi risulta comunque netta la superiorità dello stenting in termini di complicanze quali lesioni di nervi cranici.

Raccomandazione 19.9.3 (Raccomandazione cap.12, n°12.21)

Si ritengono opportuni ulteriori studi di confronto tra stenting carotideo ed endoarteriectomia che includano possibilmente, in pazienti asintomatici, un terzo braccio di confronto con la miglior terapia medica e che considerino anche l'analisi tipologica della placca carotidea, la presenza di infarti cerebrali silenti alle neuroimmagini e lo studio periprocedurale mediante ecodoppler transcranico di segnali microembolici e di pervietà del circolo di Willis.

Raccomandazione 19.9.4

Negli ultimi anni l'industria ha messo a disposizione degli operatori materiali fortemente innovativi; in particolare, il più alto tasso di complicanze neurologiche dopo stenting carotideo sembra essere correlato alle microembolizzazioni che si verificano durante e dopo la procedura fino alla completa riendotelizzazione dello stent stesso.

Si ritengono opportuni ulteriori studi sulla possibilità di trattamento, sulla efficacia e sicurezza degli stent di ultima generazione.

10. TRATTAMENTO RIABILITATIVO E CONTINUITÀ DELL'ASSISTENZA

Sintesi 19.10.1

La dimostrazione del razionale di efficacia di nuovi approcci riabilitativi sviluppati alla luce delle attuali conoscenze sui meccanismi di neuroplasticità è uno dei principali argomenti su cui si sta concentrando la ricerca relativa alla riabilitazione dell'ictus.

Sulla scorta delle ampliate conoscenze dei meccanismi neurobiologici della plasticità cerebrale vengono attualmente privilegiati approcci che avvalorano l'intensità, la ripetitività, la significatività di un esercizio e la stimolazione multisensoriale. La realizzazione di questi presupposti avviene:

- mediante esecuzione reiterata, supportata da strumenti robotici;
- mediante un'esaltazione dell'informazione sensoriale di ritorno, prodotta da sistemi in realtà virtuale;
- mediante la realizzazione di un Ambiente Arricchito.

Raccomandazione 19.10.1

E' opportuno che siano condotte ulteriori ricerche per chiarire la possibilità di inserire nuovi approcci riabilitativi sviluppati alla luce delle attuali conoscenze sui meccanismi di neuroplasticità nel percorso riabilitativo del paziente con ictus, esplicando le modalità, i tempi, le caratteristiche dei soggetti che più beneficiano.

Sintesi 19.10.2

Le tecniche di Stimolazione Cerebrale Non Invasiva vengono utilizzate per modulare l'eccitabilità dei circuiti neuronali intracorticali ed offrono delle possibilità molto promettenti nell'ambito della riabilitazione dell'ictus. Tuttavia gli studi riportano risultati contrastanti, non riuscendo a fornire prove di efficacia convincenti e fruibili nella pratica clinica.

Raccomandazione 19.10.2

E' opportuno che siano condotte ulteriori ricerche che possano individuare i fattori (carico lesionale, markers biologici, polimorfismi genetici) che in ciascun individuo consentono di prevedere la risposta ai diversi approcci terapeutici (modalità, tempi, tipologia di stimolazione) orientati a promuovere i processi di neuroplasticità.

Sintesi 19.10.3

Negli ultimi anni l'intensità del trattamento riabilitativo è stata identificata come un elemento chiave in grado di influenzare l'outcome funzionale, ma studi che hanno valutato la ricaduta di approcci riabilitativi che includevano questo concetto nella pratica clinica ("Circuit Class Therapy" e "7-day week therapy") hanno dato risultati contrastanti.

Raccomandazione 19.10.3

Nei prossimi anni è opportuno che siano condotti ulteriori studi per avere dati più accurati sulle modalità e ricaduta clinica dell'aumento dell'intensità dell'esercizio sull'outcome.

Raccomandazione 19.10.4

Poiché la scelta delle misure di outcome per la valutazione dell'efficacia dei nuovi trattamenti costituisce ancora un elemento critico della riabilitazione dell'ictus, è opportuno che siano condotti ulteriori studi rivolti:

- alla identificazione di misure di outcome adeguate alla valutazione di efficacia di tecniche riabilitative con ausili tecnologici;
- alla valutazione dell'impatto della riabilitazione dell'ictus sulla partecipazione sociale e vocazionale del paziente.

11. COMPLICANZE PSICO-COGNITIVE DELL'ICTUS

Raccomandazione 19.11.1

Nonostante i recenti progressi, è opportuno che siano condotti ulteriori studi per validare i migliori strumenti testistici di screening cognitivo nella fase acuta e post-acuta dell'ictus.

Raccomandazione 19.11.2

E' opportuno che siano condotte ulteriori ricerche per individuare criteri diagnostici specifici per il futuro utilizzo clinico routinario della categoria nosografica rappresentata dalla "depressione vascolare".

Raccomandazione 19.11.3

In ambito terapeutico, è opportuno che siano condotte ulteriori ricerche per valutare l'utilità, in particolari tipologie di pazienti (afasici, aprosodici, anosognosici, dementi), di un intervento di tipo profilattico per la depressione post-ictus.

Raccomandazione 19.11.4

E' opportuno che siano condotti ulteriori studi per caratterizzare la base neurobiologica della "sindrome depressiva-disesecutiva".

Raccomandazione 19.11.5

E' opportuno che siano condotti ulteriori studi che valutino l'utilità delle più recenti metodiche di neuroimaging, strutturale e funzionale, per meglio precisare le basi fisiopatogenetiche e i meccanismi di riorganizzazione neurali sottostanti le molteplici varianti dei deficit cognitivi focali post-ictali (afasie, agnosie, aprassie, neglect).

Raccomandazione 19.11.6

E' opportuno che siano condotti ulteriori studi che valutino l'impatto prognostico delle sequele neuropsicologiche mono- o plurisettoriali lievi (MCI) post-ictali sui principali esiti funzionali.

Raccomandazione 19.11.7

Nell'ambito del deterioramento cognitivo globale post-ictale, è opportuno che siano condotti ulteriori studi di follow-up a medio e lungo termine e approfondimenti sul delirium susseguente a ictus.

Raccomandazione 19.11.8

E' opportuno che siano condotti ulteriori studi di prevenzione primaria delle patologie cerebrovascolari che incorporino misure cognitive come endpoint primari o secondari.

Raccomandazione 19.11.9

E' opportuno che siano condotti ulteriori studi per valutare il ruolo del neuroimaging, strutturale e funzionale, come strumento surrogato d'identificazione delle fasi preclinica e subclinica del deterioramento cognitivo vascolare.

Raccomandazione 19.11.10

E' opportuno continuare ad utilizzare la varietà sottocorticale del deterioramento cognitivo vascolare come oggetto elettivo di trial clinici e terapeutici in virtù dei suoi aspetti di omogeneità e progressività.

Raccomandazione 19.11.11

Per la forma di demenza cosiddetta "mista" (vascolare e degenerativa) è opportuno che siano condotti ulteriori studi volti a validare strumenti capaci di determinare il peso relativo delle due componenti e ad identificarne le fasi subclinica e pre-clinica.

12. NUTRIZIONE E ICTUS

Raccomandazione 19.12.1

E' opportuno che siano condotte ulteriori ricerche per definire meglio la relazione tra sovrappeso, distribuzione del grasso ed ictus, utilizzando misure ed indici standard raccomandati a livello internazionale, soprattutto nella popolazione anziana.

E' inoltre opportuno dimostrare chiaramente l'effetto del decremento ponderale sull'ictus sia nell'ambito della prevenzione primaria che come effetto sull'outcome riabilitativo nel post ictus.

Raccomandazione 19.12.2

Nell'ambito della dieta è opportuno che siano condotte ulteriori ricerche al fine di:

- indagare l'associazione tra apporti proteici e rischio di ictus con ulteriori studi che considerino gli apporti dietetici con modalità standardizzate e valutino la componente animale e vegetale della quota proteica, dato che una recente revisione sistematica suggerisce la presenza di una relazione inversa tra apporti proteici e rischio di ictus, pur in mancanza di una chiara plausibilità biologica;
- definire la possibile associazione inversa tra regimi alimentari ad elevato contenuto di vitamine (in particolare vitamine del gruppo B, dei folati e della Vitamina D) sia nell'ambito della prevenzione primaria che secondaria;
- approfondire ulteriormente l'effetto -ben noto per la prevenzione cardiovascolare- di frutta secca a guscio, semi e legumi sull'ictus.

Raccomandazione 19.12.3

E' opportuno che i protocolli della ricerca includano la misura dello stato nutrizionale come variabile di outcome nella fase acuta e riabilitativa dell'ictus.

13. MEDICINA DI GENERE

Raccomandazione 19.13.1

Poiché la rappresentazione del genere negli studi clinici nel campo delle malattie cardio-cerebrovascolari sino ad oggi è stata disomogenea e non equa, è opportuno che siano condotte ulteriori ricerche per testare le strategie di prevenzione primaria, secondaria e gli interventi terapeutici della fase acuta in popolazioni rappresentative con equa distribuzione di uomini e donne nelle classi di rischio e nei sottogruppi clinici.

ANALISI E CONFRONTO CON ALTRE LINEE GUIDA

In questo capitolo si sono messe a confronto alcune raccomandazioni delle linee guida ISO-SPREAD con quelle contenute nelle due più importanti e recenti linee guida di riferimento internazionali, vale a dire quelle edite dalla American Heart Association/American Stroke Association e quelle redatte da the European Stroke Organisation. Le raccomandazioni sono state selezionate nell'ambito della gestione della fase acuta dell'ictus e in alcuni aspetti di prevenzione delle recidive. I testi sono riportati appaiati per analogie dei vari aspetti clinici e viene lasciata al lettore la valutazione su similitudini e differenze.

ICTUS ACUTO

SPREAD	AHA/ASA	ESO
<p>Raccomandazione 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 <u>entro 4.5 ore dall'esordio</u> di un ictus ischemico senza limiti superiori di età e di gravità. <u>E' comunque indicato che il trattamento sia effettuato il più precocemente possibile.</u></p>	<p>Intravenous rtPA (0.9 mg/ kg, maximum dose 90 mg) is recommended for selected patients who may be treated <u>within 3 hours of onset</u> of ischemic stroke (Class I; Level of Evidence A).</p> <p>In patients eligible for intravenous rtPA, benefit of therapy is time dependent, and <u>treatment should be initiated as quickly as possible.</u> The door-to-needle time (time of bolus administration) should be within 60 minutes from hospital arrival (Class I; Level of Evidence A).</p> <p>Intravenous rtPA (0.9 mg/ kg, maximum dose 90 mg) <u>is recommended</u> for administration to eligible patients who can be treated <u>in the time period of 3 to 4.5 hours</u> after stroke onset (Class I; Level of Evidence B).</p> <p>The effectiveness of intravenous treatment with rtPA is not well established (Class IIb; Level of Evidence C) and requires <u>further study for patients who can be treated in the time period of 3 to 4.5 hours after stroke</u> but have 1 or more of the following exclusion criteria: (1) patients >80 years old, (2) those taking oral anticoagulants, even with INR ≤ 1.7, (3) those with a baseline NIHSS score >25, or (4) those with a history of both stroke and diabetes mellitus.</p>	<p>Intravenous rtPA (0.9 mg/kg body weight, maximum 90 mg), with 10% of the dose given as a bolus followed by a 60-minute infusion, is recommended <u>within 4.5 hours of onset</u> of ischaemic stroke (Class I, Level A), although treatment between 3 and 4.5 hours is currently not included in the European labelling (modified January 2009).</p> <p>It is recommended that intravenous rtPA may also be administered in selected patients under 18 years and over 80 years of age, although this is outside the current European labelling (Class III, Level C).</p>

SPREAD	AHA/ASA	ESO
<p>Raccomandazione Il trattamento con r-tPA e.v. <u>entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi è indicato in pazienti con deficit lieve o in rapido miglioramento ma ancora rilevabile al momento di iniziare il trattamento.</u></p>	<p>Use of intravenous fibrinolysis in patients with conditions of <u>mild stroke deficits, rapidly improving stroke symptoms</u>, major surgery in the preceding 3 months, and recent myocardial infarction may be considered, <u>and potential increased risk should be weighed against the anticipated benefits</u> (Class IIb; Level of Evidence C). These circumstances require further study.</p>	
<p>Raccomandazione Il trattamento con r-tPA e.v. è indicato in pazienti con ora di insorgenza dell'ictus non nota o ictus presente al risveglio, qualora le neuroimmagini avanzate (RM DW e PW o pTC) definiscano una zona di mismatch tessutale e/o consentano di datare l'evento almeno entro le 3 ore (confronto MR DW con MR FLAIR).</p>		
<p>Raccomandazione Il trattamento con r-tPA e.v. <u>entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi è indicato in pazienti con deficit neurologico focale esordito con crisi epilettica, quando ci siano evidenze cliniche, eventualmente supportate con neuroimmagini, che il deficit neurologico residuo non è un deficit post-critico ma sia attribuibile ad ischemia cerebrale.</u></p>	<p>Intravenous rtPA is reasonable <u>in patients with a seizure at the time of onset of stroke if evidence suggests that residual impairments are secondary to stroke and not a postictal phenomenon</u> (Class IIa; Level of Evidence C).</p>	<p>It is recommended that <u>intravenous rtPA may be used in patients with seizures at stroke onset if the neurological deficit is related to acute cerebral ischaemia</u> (Class IV, GCP).</p>
<p>Raccomandazione Il trattamento con r-tPA e.v. <u>entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi è indicato in pazienti con storia di pregresso ictus e diabete.</u></p>	<p>The effectiveness of intravenous treatment with rtPA is not established (Class IIb; Level of Evidence C) and requires further study for patients who can be treated in the time period of 3 to 4.5 hours after stroke but have 1 or more of the following exclusion criteria: (1) patients >80 years old, (2) those taking oral anticoagulants, even with INR ≤1.7, (3) those with a baseline NIHSS score >25, or (4) those <u>with a history of both stroke and diabetes mellitus.</u></p>	

SPREAD	AHA/ASA	ESO
<p>Raccomandazione GPP Il trattamento con r-tPA e.v. entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi è indicato in pazienti con glicemia <50 mg/dl e deficit neurologico che permane invariato anche dopo il ripristino di una glicemia normale.</p>		
<p>Raccomandazione GPP Il trattamento con r-tPA e.v. entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi è indicato in pazienti con glicemia >400 mg/dl che, trattata con insulina rapida s.c. o in infusione e.v., scende sotto i 200 mg/dl.</p>		
<p>Raccomandazione GPP Il trattamento con r-tPA e.v. entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi è indicato in pazienti con pregresso ictus negli ultimi 3 mesi tenendo in considerazione: estensione della lesione e intervallo temporale dal primo ictus (rischio di emorragia maggiore per lesioni più estese e più recenti); età del paziente (rischio di emorragia potenzialmente maggiore con età più avanzata e rapporto rischio/beneficio in funzione dell'aspettativa di vita); gravità potenziale del nuovo evento (definibile anche con tecniche di neuroimmagini come MR DW/PW o pTC).</p>		
<p>Raccomandazione GPP Il trattamento con r-tPA e.v. entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi è indicato in pazienti con ipertensione arteriosa grave una volta raggiunto il <u>range pressorio PAS<185 e PAD <110, che dovrà essere mantenuto anche nelle 24 ore successive alla terapia trombolitica.</u></p>	<p>Intravenous rtPA is reasonable in patients whose blood pressure can be lowered safely (to <u>below 185/110 mm Hg</u>) with antihypertensive agents, with the physician <u>assessing the stability of the blood pressure before starting intravenous rtPA (Class I; Level of Evidence B)</u></p>	<p>It is recommended that blood pressures of <u>185/110 mm Hg or higher are lowered before thrombolysis (Class IV, GCP).</u></p>

SPREAD	AHA/ASA	ESO
<p>Raccomandazione Il trattamento con r-tPA e.v. entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi è indicato in pazienti in terapia anti-coagulante orale con farmaci aVK ed INR \leq1.7.</p>	<p>The effectiveness of intravenous treatment with rtPA is not well established (Class IIb; Level of Evidence C) and requires further study for patients who can be treated in the time period of 3 to 4.5 hours after stroke but have 1 or more of the following exclusion criteria: (1) patients >80 years old, (2) those taking oral anticoagulants, even with INR \leq1.7, (3) those with a baseline NIHSS score >25, or (4) those with a history of both stroke and diabetes mellitus.</p>	
<p>Raccomandazione In pazienti eleggibili alla trombolisi e.v., trattamenti di riperfusione endoarteriosi non sono indicati in alternativa a questa.</p>	<p>Patients eligible for intravenous rtPA should receive intravenous rtPA even if endovascular treatments are being considered (Class I; Level of Evidence A).</p>	<p>Mechanical thrombectomy should not prevent the initiation of intravenous thrombolysis where this is indicated, and intravenous thrombolysis should not delay mechanical thrombectomy (Grade A, Level 1a, KSU Grade A).</p>
<p>Raccomandazione Le tecniche di trombectomia meccanica sono indicate entro 6 ore dall'esordio dei sintomi in pazienti con occlusione di carotide interna intracranica, arteria cerebrale media tratti 1-2, arteria cerebrale anteriore tratto 1, che non rispondono o che non possono essere sottoposti alla trombolisi e.v.</p>	<p>Patients should receive endovascular therapy with a stent retriever if they meet all the following criteria (Class I; Level of Evidence A). (New recommendation): a. Prestroke mRS score 0 to 1, b. Acute ischemic stroke receiving intravenous rtPA within 4.5 hours of onset according to guidelines from professional medical societies, c. Causative occlusion of the ICA or proximal MCA (M1), d. Age \geq18 years, e. NIHSS score of \geq6, f. ASPECTS of \geq6, and g. Treatment can be initiated (groin puncture) within 6 hours of symptom onset.</p>	<p>Mechanical thrombectomy, in addition to intravenous thrombolysis within 4.5 hours when eligible, is recommended to treat acute stroke patients with large artery occlusions in the anterior circulation up to 6 hours after symptom onset (Grade A, Level 1a, KSU Grade A).</p> <p>If intravenous thrombolysis is contraindicated (e.g. Warfarin-treated with therapeutic INR) mechanical thrombectomy is recommended as first-line treatment in large vessel occlusions (Grade A, Level 1a, KSU Grade A).</p>

SPREAD	AHA/ASA	ESO
<p>Raccomandazione GPP Le tecniche di <u>trombectomia meccanica sono indicate entro 6 ore dall'esordio dei sintomi</u> in pazienti con occlusione di arteria vertebrale, basilare o cerebrale posteriore tratto 1, che non rispondono o che non possono essere sottoposti alla trombolisi e.v.</p>	<p>Although the benefits are uncertain, the use of <u>endovascular therapy</u> with stent retrievers may be reasonable for carefully selected patients with acute ischemic stroke in whom treatment <u>can be initiated (groin puncture) within 6 hours of symptom onset and who have causative occlusion of the M2 or M3 portion of the MCAs, anterior cerebral arteries, vertebral arteries, basilar artery, or posterior cerebral arteries (Class IIb; Level of Evidence C).</u></p>	<p>If intravenous thrombolysis is contraindicated (e.g. Warfarin-treated with therapeutic INR) mechanical thrombectomy is recommended as first-line treatment in large vessel occlusions (Grade A, Level 1a, KSU Grade A).</p> <p>Patients with acute basilar artery occlusion should be evaluated in centres with multimodal imaging and treated with mechanical thrombectomy in addition to intravenous thrombolysis when indicated (Grade B, Level 2a, KSU Grade C); alternatively they may be treated within a randomized controlled trial for thrombectomy approved by the local ethical committee.</p>
<p>Raccomandazione L'uso routinario di RM o di TC multimodali non è indicato per la selezione di pazienti da sottoporre a trombolisi e.v. entro <u>le 4.5 ore dall'esordio dei sintomi.</u></p>	<p>CT perfusion and MRI perfusion and diffusion imaging, including measures of infarct core and penumbra, may be considered for the selection of patients for acute reperfusion therapy beyond the time windows for intravenous fibrinolysis. These techniques provide additional information that may improve diagnosis, mechanism, and severity of ischemic stroke and allow more informed clinical decision making (Class IIb; Level of Evidence B).</p>	<p>The use of <u>multimodal imaging criteria may be useful for patient selection for thrombolysis but is not recommended for routine clinical practice (Class III, Level C).</u></p>
<p>Raccomandazione In pazienti con ictus ischemico acuto, candidati alla trombolisi per via venosa, <u>non è indicato l'uso di trombolitici diversi dal r-tPA.</u></p>	<p><u>The usefulness of intravenous administration of tenecteplase, reteplase, desmoteplase, urokinase, or other fibrinolytic agents and the intravenous administration of aniclod or other defibrinogenating agents is not well established, and they should only be used in the setting of a clinical trial (Class IIb; Level of Evidence B).</u></p> <p>The intravenous administration of streptokinase for treatment of stroke is not recommended (Class III; Level of Evidence A).</p>	

SPREAD	AHA/ASA	ESO
<p>Raccomandazione In pazienti con ictus ischemico acuto, <u>candidati alla trombolisi per via venosa, non è indicato l'uso di dosi diverse di r-tPA (rispetto allo standard 0,9 mg/ Kg).</u></p>	<p><u>Intravenous rtPA (0.9 mg/ kg, maximum dose 90 mg) is recommended for selected patients who may be treated within 3 hours of onset of ischemic stroke (Class I; Level of Evidence A).</u></p>	
<p>Raccomandazione In pazienti con ictus ischemico acuto, <u>l'uso degli ultrasuoni per potenziare l'effetto della trombolisi e.v. non è indicato routinariamente.</u></p>	<p><u>The effectiveness of sonothrombolysis for treatment of patients with acute stroke is not well established (Class IIb; Level of Evidence B).</u></p>	

PREVENZIONE SECONDARIA

SPREAD	AHA/ASA	ESO
<p>Raccomandazione Grado D In pazienti con ictus conseguente a patologia aterotrombotica dei vasi arteriosi extracranici che già assumevano ASA prima dell'evento, <u>qualora l'opzione scelta sia di sostituire l'ASA con un altro antiaggregante piastrinico è indicato somministrare clopidogrel 75 mg/die, o dipiridamolo a lento rilascio 400 mg/die e ASA \geq50 mg/die.</u></p>	<p>For patients who have an ischemic stroke or TIA while taking aspirin, there is no evidence that increasing the dose of aspirin provides additional benefit. <u>Although alternative antiplatelet agents are often considered, no single agent or combination has been adequately studied in patients who have had an event while receiving aspirin (Class IIb; Level of Evidence C).</u></p> <p><u>Aspirin (50–325 mg/d) monotherapy (Class I; Level of Evidence A) or the combination of aspirin 25 mg and extended-release dipyridamole 200 mg twice daily (Class I; Level of Evidence B) is indicated as initial therapy after TIA or ischemic stroke for prevention of future stroke.</u></p>	

SPREAD	AHA/ASA	ESO
<p>Raccomandazione Grado A Nei TIA e nell'ictus ischemico non cardioembolico è indicato il trattamento antiaggregante con <u>ASA 100-325 mg/die</u>.</p> <p>GPP Per il trattamento prolungato il gruppo SPREAD raccomanda 100 mg/die.</p>	<p><u>Aspirin (50–325 mg/d) monotherapy (Class I; Level of Evidence A)</u> or the combination of aspirin 25 mg and extended-release dipyridamole 200 mg twice daily (Class I; Level of Evidence B) is indicated as initial therapy after TIA or ischemic stroke for prevention of future stroke.</p>	<p>It is recommended that patients not requiring anticoagulation should receive antiplatelet therapy (Class I, Level A). Where possible, combined aspirin and dipyridamole, or clopidogrel alone, should be given.</p> <p>Alternatively, aspirin alone, or triflusal alone, may be used (Class I, Level A).</p>
<p>Raccomandazione Grado A Nei TIA e nell'ictus ischemico non cardioembolico è indicato il trattamento antiaggregante con clopidogrel 75 mg/die</p> <p>GPP Il gruppo SPREAD raccomanda il clopidogrel rispetto a ticlopidina in considerazione del profilo di sicurezza meno favorevole di quest'ultima.</p>	<p>Clopidogrel (75 mg) monotherapy is a reasonable option for secondary prevention of <u>stroke</u> in place of aspirin or combination aspirin/dipyridamole (Class IIa; Level of Evidence B). This recommendation also applies to patients who are allergic to aspirin.</p>	<p>It is recommended that patients not requiring anticoagulation should receive antiplatelet therapy (Class I, Level A). Where possible, combined aspirin and dipyridamole, or clopidogrel alone, should be given.</p> <p>Alternatively, aspirin alone, or triflusal alone, may be used (Class I, Level A).</p>
<p>Raccomandazione Grado A Nei TIA e nell'ictus ischemico non cardioembolico è indicato il trattamento con l'associazione <u>ASA 50 mg/die più dipiridamolo a lento rilascio 400 mg/die</u>.</p>	<p>Aspirin (50–325 mg/d) monotherapy (Class I; Level of Evidence A) or the combination of <u>aspirin 25 mg and extended-release dipyridamole 200 mg twice daily (Class I; Level of Evidence B)</u> is indicated as initial therapy after TIA or ischemic stroke for prevention of future stroke.</p>	<p>It is recommended that patients not requiring anticoagulation should receive antiplatelet therapy (Class I, Level A). Where possible, <u>combined aspirin and dipyridamole, or clopidogrel alone</u>, should be given.</p> <p>Alternatively, aspirin alone, or triflusal alone, may be used (Class I, Level A).</p>
<p>Raccomandazione Grado A Il trattamento prolungato - <u>oltre i 90 giorni dall'esordio clinico</u> - con l'associazione di ASA e clopidogrel non è indicato per la prevenzione delle recidive di ictus ischemico, perché comporta un aumento dei rischi emorragici.</p>	<p>The combination of aspirin and clopidogrel might be considered for initiation within 24 hours of a minor ischemic stroke or TIA and for continuation <u>for 21 days (Class IIb; Level of Evidence B)</u>.</p> <p><u>The combination of aspirin and clopidogrel, when initiated days to years after a minor stroke or TIA and continued for 2 to 3 years, increases the risk of hemorrhage relative to either agent alone and is not recommended for routine long-term secondary prevention after ischemic stroke or TIA (Class III; Level of Evidence A)</u></p>	

SPREAD	AHA/ASA	ESO
<p>Raccomandazione Grado A Nell'ictus ischemico e TIA di origine arteriosa non è indicato l'uso di anticoagulanti orali, in quanto equivalenti agli antiaggreganti nel beneficio per INR tra 2-3 ma con rischio di complicanze emorragiche che aumenta progressivamente con valori di INR da 2 a 4.5.</p>	<p>For patients with noncardioembolic ischemic stroke or TIA, <u>the use of antiplatelet agents rather than oral anticoagulation is recommended</u> to reduce the risk of recurrent stroke and other cardiovascular events (Class I; Level of Evidence A).</p>	
<p>Raccomandazione Grado A Nei pazienti con ictus ischemico o TIA <i>criptogenico</i> associato a forame ovale pervio (FOP) ed esenti da TVP è <u>indicato il trattamento con ASA 325 mg/die</u>.</p>	<p>There are insufficient data to establish whether anticoagulation is equivalent or superior to aspirin for secondary stroke prevention in patients with PFO (Class IIb; Level of Evidence B).</p> <p>For patients with an ischemic stroke or TIA and a PFO who are not undergoing anticoagulation therapy, <u>antiplatelet therapy is recommended</u> (Class I; Level of Evidence B).</p>	
<p>Raccomandazione Grado A Nei pazienti con ictus ischemico o TIA criptogenico associati a FOP che abbiano altre indicazioni alla TAO, quali evidenza di TVP od embolia polmonare è <u>indicato il trattamento con terapia anticoagulante</u>.</p>	<p>For patients with an ischemic stroke or TIA and both a PFO and a venous source of embolism, <u>anticoagulation is indicated, depending on stroke characteristics</u> (Class I; Level of Evidence A).</p> <p>When anticoagulation is contraindicated, an inferior vena cava filter is reasonable (Class IIa; Level of Evidence C).</p>	<p>It is recommended that <u>anticoagulation should not be used after non-cardio-embolic ischaemic stroke, except in some specific situations, such as aortic atheromas, fusiform aneurysms of the basilar artery, cervical artery dissection, or PFO in the presence of proven deep vein thrombosis (DVT) or atrial septal aneurysm</u> (Class IV, GCP).</p>
<p>Raccomandazione Grado D Nei pazienti con <u>recidiva di ictus ischemico o TIA associati a FOP</u> pur in trattamento con antiaggreganti o con TAO, dopo una rivalutazione multidisciplinare del caso ed in accordo con il paziente, <u>è indicata la chiusura del FOP</u>.</p>	<p>In the setting of PFO and DVT, <u>PFO closure by a transcatheter device might be considered, depending on the risk of recurrent DVT</u> (Class IIb; Level of Evidence C).</p>	<p>It is recommended that <u>endovascular closure of PFO be considered in patients with cryptogenic stroke and high-risk PFO</u> (Class IV, GCP).</p>

SPREAD	AHA/ASA	ESO
<p>Raccomandazione Grado A I risultati dei tre studi CLOSURE, RESPECT, PC di confronto tra terapia medica e chiusura transcutanea del PFO in ictus ischemici criptogenetici permettono di concludere che <u>non è indicato ricorrere, in prima scelta, alla chiusura transcutanea.</u></p>	<p><u>For patients with a cryptogenic ischemic stroke or TIA and a PFO without evidence for DVT, available data do not support a benefit for PFO closure (Class III; Level of Evidence A).</u></p>	
<p>Raccomandazione GPP Nel primo <u>stroke criptogenetico, o nella recidiva, associato a FOP ampio, con importante passaggio di bolle, con anomalie associate dell'atrio e con valori elevati dello score RoPE è indicato scegliere la chiusura con il device Amplatzer, anche in funzione del gradimento del paziente.</u></p>	<p><u>For patients with a cryptogenic ischemic stroke or TIA and a PFO without evidence for DVT, available data do not support a benefit for PFO closure (Class III; Level of Evidence A).</u></p> <p><u>In the setting of PFO and DVT, PFO closure by a transcatheter device might be considered, depending on the risk of recurrent DVT (Class IIb; Level of Evidence C).</u></p>	<p><u>It is recommended that endovascular closure of PFO be considered in patients with cryptogenic stroke and high-risk PFO (Class IV, GCP).</u></p>

SPREAD	AHA/ASA	ESO
<p>Raccomandazione Grado B Nei pazienti con pregresso ictus o TIA è indicato il migliore controllo possibile dell'ipertensione arteriosa, usando preferibilmente farmaci che agiscono sul <u>sistema renina-angiotensina, calcio antagonisti e diuretici</u>.</p>	<p>Initiation of BP therapy is indicated for previously untreated patients with ischemic stroke or TIA who, after the first several days, have an established BP ≥ 140 mm Hg systolic or ≥ 90 mm Hg diastolic (Class I; Level of Evidence B).</p> <p>Initiation of therapy for patients with BP < 140 mm Hg systolic and < 90 mm Hg diastolic is of uncertain benefit (Class IIb; Level of Evidence C).</p> <p>The optimal drug regimen to achieve the recommended level of reductions is uncertain because direct comparisons between regimens are limited. The available data indicate that <u>diuretics or the combination of diuretics and an angiotensin-converting enzyme inhibitor is useful</u> (Class I; Level of Evidence A).</p> <p><u>The choice of specific drugs and targets should be individualized</u> on the basis of pharmacological properties, mechanism of action, and consideration of specific patient characteristics for which specific agents are probably indicated (eg, extracranial cerebrovascular occlusive disease, renal impairment, cardiac disease, and DM) (Class IIa; Level of Evidence B).</p>	<p>It is recommended that BP be checked regularly. BP lowering is recommended after the acute phase, including in patients with normal BP (Class I, Level A).</p>
<p>Raccomandazione Grado B Nei pazienti con ictus o TIA è indicato l'uso dell'ACE-inibitore <u>perindopril</u>, associato al <u>diuretico indapamide</u>, o il sartanico <u>eprosartan</u>, per ottenere un'adeguata riduzione pressoria e la prevenzione di nuovi eventi cerebrovascolari.</p>		

SPREAD	AHA/ASA	ESO
<p>Raccomandazione Grado A Nei casi di ictus e TIA di natura <u>non cardioembolica</u>, non necessariamente con colesterolo elevato ma con livello di <u>LDL superiore a 100</u>, è indicato l'<u>utilizzo di statine</u> perché determinano una riduzione degli eventi ischemici maggiori.</p>	<p><u>Statin therapy with intensive lipid-lowering effects</u> is recommended to reduce risk of stroke and cardiovascular events among patients with ischemic stroke or TIA <u>presumed to be of atherosclerotic origin and an LDL-C level ≥ 100 mg/dL</u> with or without evidence for other clinical ASCVD (Class I; Level of Evidence B).</p> <p><u>Statin therapy with intensive lipid-lowering effects</u> is recommended to reduce risk of stroke and cardiovascular events among patients with ischemic stroke or TIA presumed to be of atherosclerotic origin, <u>an LDL-C level < 100 mg/dL</u>, and no evidence for other clinical ASCVD (Class I; Level of Evidence C).</p>	<p>Statin therapy is recommended in subjects with <u>non-cardioembolic stroke</u> (Class I, Level A).</p>
<p>Raccomandazione Grado B In caso di ictus cardioembolico o TIA attribuibile a <u>cardiomiopatia dilatativa, associata o no a FA</u> o trombo ventricolare, è indicata l'anticoagulazione con farmaci AVK, mantenendo INR tra 2 e 3.</p>	<p>In patients with ischemic stroke or TIA in <u>sinus rhythm</u> who have left atrial or LV thrombus demonstrated by echocardiography or another imaging modality, anticoagulant therapy with a VKA is recommended for ≥ 3 months (Class I; Level of Evidence C).</p> <p>In patients with ischemic stroke or TIA in <u>sinus rhythm</u> with either <u>dilated cardiomyopathy</u> (LV ejection fraction $\leq 35\%$) or <u>restrictive cardiomyopathy</u> without evidence of left atrial or LV thrombus, <u>the effectiveness of anticoagulation compared with antiplatelet therapy is uncertain, and the choice should be individualized</u> (Class IIb; Level of Evidence B).</p> <p>For patients with ischemic stroke or TIA who have <u>rheumatic mitral valve disease and AF</u>, long-term VKA therapy with an <u>INR target of 2.5 (range, 2.0–3.0)</u> is recommended (Class I; Level of Evidence A).</p>	<p>It is recommended that patients <u>with cardioembolic stroke unrelated to AF should receive anticoagulants (INR 2.0–3.0)</u> if the risk of recurrence is high (Class III, Level C).</p>

SPREAD	AHA/ASA	ESO
<p>Raccomandazione Grado C In caso di ictus ischemico o TIA attribuibile a <u>FA associata a stenosi mitralica medio-grave o a protesi valvolare meccanica</u> il trattamento con AVK va attuato mantenendo <u>INR tra 2,5-3,5</u>.</p>		
<p>Raccomandazione Grado D In caso di ictus ischemico o TIA in pazienti con <u>protesi valvolare meccanica, associata o no a FA</u>, e in terapia con AVK, ben condotta, <u>è indicata l'associazione di ASA (≤ 100 mg/die)</u> tenendo conto dell'aumento del rischio emorragico.</p>	<p>For patients with a <u>mechanical mitral or aortic valve</u> who have a <u>history of ischemic stroke or TIA before its insertion</u> and who are at low risk for bleeding, <u>the addition of aspirin 75 to 100 mg/d to VKA therapy is recommended (Class I; Level of Evidence B)</u>.</p>	
<p>Raccomandazione Grado A In caso di ictus ischemico o TIA attribuibile a <u>FAnv</u> in paziente che non assumeva terapia antitrombotica è indicato l'impiego di <u>anticoagulanti orali (NAO o AVK)</u>.</p>	<p><u>VKA therapy (Class I; Level of Evidence A), apixaban (Class I; Level of Evidence A), and dabigatran (Class I; Level of Evidence B)</u> are all indicated for the prevention of recurrent stroke in patients with <u>nonvalvular AF</u>, whether paroxysmal or permanent.</p> <p>For most patients with a stroke or TIA in the setting of AF, it is reasonable to initiate oral anticoagulation <u>within 14 days</u> after the onset of neurological symptoms (Class IIa; Level of Evidence B).</p> <p>In the presence of high risk for <u>hemorrhagic conversion</u> (ie, large infarct, hemorrhagic transformation on initial imaging, uncontrolled hypertension, or hemorrhage tendency), it is reasonable to delay initiation of oral anticoagulation <u>beyond 14 days</u> (Class IIa; Level of Evidence B).</p>	<p><u>Oral anticoagulation (INR 2.0–3.0) is recommended after ischaemic stroke associated with AF (Class I, Level A)</u>.</p>

SPREAD	AHA/ASA	ESO
<p>Raccomandazione Grado A In caso di ictus ischemico o TIA attribuibile a FAnv <u>non è indicato, come prima scelta, il ricorso ad antiaggreganti piastrinici, associati o in monoterapia.</u></p>	<p><u>For patients with ischemic stroke or TIA and AF who are unable to take oral anticoagulants, aspirin alone is recommended (Class I; Level of Evidence A).</u></p> <p><u>The addition of clopidogrel to aspirin therapy, compared with aspirin therapy alone, might be reasonable (Class IIb; Level of Evidence B).</u></p>	
<p>Raccomandazione Grado A In caso di ictus ischemico o TIA attribuibile a FAnv è indicato l'utilizzo dei NAO per la loro almeno uguale efficacia e per la loro maggiore sicurezza in confronto alla terapia con AVK.</p> <p>GPP La decisione è indipendente dal risultato di CHA₂DS₂-VASc e di HAS-BLED e interessa tutti i pazienti compresi quelli già in trattamento con antiaggreganti piastrinici e anticoagulanti AVK.</p>	<p><u>VKA therapy (Class I; Level of Evidence A), apixaban (Class I; Level of Evidence A), and dabigatran (Class I; Level of Evidence B) are all indicated for the prevention of recurrent stroke in patients with nonvalvular AF, whether paroxysmal or permanent.</u></p>	
<p>Raccomandazione Grado A In caso di ictus ischemico o TIA attribuibile a FAnv <u>non è indicato il ricorso ai NAO se il filtrato glomerulare è al disotto di 30 mL/min.</u></p>	<p><u>VKA therapy (Class I; Level of Evidence A), apixaban (Class I; Level of Evidence A), and dabigatran (Class I; Level of Evidence B) are all indicated for the prevention of recurrent stroke in patients with nonvalvular AF, whether paroxysmal or permanent. The selection of an antithrombotic agent should be individualized on the basis of risk factors, cost, tolerability, patient preference, potential for drug interactions, and other clinical characteristics, including renal function and time in INR therapeutic range if the patient has been taking VKA therapy.</u></p>	

SPREAD	AHA/ASA	ESO
<p>Raccomandazione Grado B In caso di ictus ischemico o TIA attribuibile a FANv con <u>filtrato glomerulare tra 49 e 30 ml/min</u> è indicato l'uso di <u>dabigatran 110 mg</u> due volte al dì, di <u>rivaroxaban 15 mg</u> una volta al dì. In caso di ictus ischemico o TIA attribuibile a FANv con almeno due delle seguenti condizioni: creatinina sierica >1.5 mg/dl, peso corporeo <60 kg e età >80 anni, l'<u>apixaban</u> va usato alla dose di <u>2,5 mg</u> due volte al dì.</p>	<p><u>VKA therapy (Class I; Level of Evidence A), apixaban (Class I; Level of Evidence A), and dabigatran (Class I; Level of Evidence B) are all indicated for the prevention of recurrent stroke in patients with nonvalvular AF, whether paroxysmal or permanent.</u> <u>The selection of an antithrombotic agent should be individualized on the basis of risk factors, cost, tolerability, patient preference, potential for drug interactions, and other clinical characteristics, including renal function and time in INR therapeutic range if the patient has been taking VKA therapy.</u></p>	
<p>Raccomandazione Grado A In caso di ictus ischemico o TIA attribuibile a FANv <u>in pazienti con grave insufficienza renale</u> è indicato il ricorso a terapia con <u>AVK mantenendo l'INR tra 2 e 3.</u></p>	<p><u>VKA therapy (Class I; Level of Evidence A), apixaban (Class I; Level of Evidence A), and dabigatran (Class I; Level of Evidence B) are all indicated for the prevention of recurrent stroke in patients with nonvalvular AF, whether paroxysmal or permanent.</u> <u>The selection of an antithrombotic agent should be individualized on the basis of risk factors, cost, tolerability, patient preference, potential for drug interactions, and other clinical characteristics, including renal function and time in INR therapeutic range if the patient has been taking VKA therapy.</u></p>	

SPREAD	AHA/ASA	ESO
<p>Raccomandazione Grado C In caso di ictus ischemico in pazienti in <u>trattamento dialitico</u> non è indicato l'utilizzo di warfarin per la prevenzione secondaria perché aumenta notevolmente il rischio emorragico senza ridurre quello ischemico in confronto al placebo.</p> <p><u>J Am Soc Nephrol 20: 2223-2233, 2009</u></p>	<p><u>VKA therapy (Class I; Level of Evidence A), apixaban (Class I; Level of Evidence A), and dabigatran (Class I; Level of Evidence B) are all indicated for the prevention of recurrent stroke in patients with nonvalvular AF, whether paroxysmal or permanent.</u> <u>The selection of an antithrombotic agent should be individualized on the basis of risk factors, cost, tolerability, patient preference, potential for drug interactions, and other clinical characteristics, including renal function and time in INR therapeutic range if the patient has been taking VKA therapy.</u></p>	
<p>Raccomandazione Grado C In caso di ictus ischemico o TIA attribuibile a FAnv in <u>pazienti con coronaropatia acuta o con recente intervento percutaneo coronarico o carotideo</u> è indicato associare ai NAO la <u>terapia antiaggregante</u> del caso, valutando il rischio emorragico, e per il minor tempo possibile.</p>	<p><u>The combination of oral anticoagulation (ie, warfarin or one of the newer agents) with antiplatelet therapy is not recommended for all patients after ischemic stroke or TIA but is reasonable in patients with clinically apparent CAD, particularly an acute coronary syndrome or stent placement (Class IIb; Level of Evidence C).</u></p>	
<p>Raccomandazione Grado A In caso di ictus emorragico in pazienti trattati con AVK o antiaggreganti per FAnv, dopo aver valutato con attenzione la necessità della ripresa del trattamento anticoagulante mediante CHA₂DS₂-VASc, è indicato scegliere un NAO per il netto guadagno, in complicità emorragiche intracraniche, sulla terapia con AVK.</p> <p><u>GPP nei casi con rischio tromboembolico ed emorragico elevati, è indicata la chiusura percutanea dell'auricola sinistra.</u></p>	<p><u>The usefulness of closure of the left atrial appendage with the WATCHMAN device in patients with ischemic stroke or TIA and AF is uncertain (Class IIb; Level of Evidence B).</u></p>	

SPREAD	AHA/ASA	ESO
<p>Raccomandazione GPP</p> <p>In caso di ictus emorragico in pazienti con FAnv il trattamento anticoagulante orale con NAO va iniziato o ripreso non appena possibile. La valutazione di utilità della cura e del timing si basa sulla gravità clinica dello stroke, sulla estensione e sulle caratteristiche della lesione cerebrale all'imaging, sul calcolo individuale del rischio tromboembolico (CHADS₂ ≥4 e CHA₂DS₂-VASc ≥5) ed emorragico, o sulla presenza di trombi cardiaci endocavitari, ed escludendo le emorragie lobari attribuibili ad angiopatia amiloide</p>	<p><u>The decision to restart antithrombotic therapy after ICH related to antithrombotic therapy depends on the risk of subsequent arterial or venous thromboembolism, the risk of recurrent ICH, and the overall status of the patient and must therefore be individualized to each patient. For patients with a comparatively lower risk of cerebral infarction (eg, AF without prior ischemic stroke) and a higher risk of recurrent ICH (eg, elderly patients with lobar ICH or presumed amyloid angiopathy) or with very poor overall neurological function, an antiplatelet agent may be considered for prevention of ischemic stroke (Class IIb; Level of Evidence B).</u></p> <p>For patients who require resumption or initiation of anticoagulation after an acute ICH, subarachnoid hemorrhage, or subdural hematoma, the optimal timing is uncertain. For most patients, however, it might be reasonable to wait ≥1 week (Class IIb; Level of Evidence B).</p> <p>For patients with hemorrhagic cerebral infarction, continuation of anticoagulation may be considered, depending on the specific clinical scenario and underlying indication for anticoagulant therapy (Class IIb; Level of Evidence C).</p>	<p>In the absence of RCTs, we cannot make strong recommendations about how, when, and for whom to normalize coagulation for patients with acute spontaneous ICH who had been on anticoagulant drugs (Quality of evidence: very low, Strength of recommendation: none)</p>

SPREAD	AHA/ASA	ESO
<p>Raccomandazione GPP In caso di ictus ischemico attribuibile a FAnv il trattamento anticoagulante orale con i NAO va iniziato o ripreso <u>il prima possibile, preferibilmente tra la quarta e la quattordicesima giornata</u>. La scelta del timing si basa sulla gravità clinica dello stroke, sulla estensione e sulle caratteristiche della lesione cerebrale all'imaging, sul calcolo individuale del rischio tromboembolico ed emorragico. Nel casi di TIA il trattamento può essere ripreso subito.</p> <p>OPPURE</p> <p>Raccomandazione BIS GPP Dopo un ictus ischemico acuto in paziente con <u>FAnv è indicato iniziare terapia con NAO: in caso di TIA entro/24 ore; in caso di ictus tra 48 ore e due settimane tenendo conto di: gravità clinica, rischio embolico calcolato con CHADS-VASc eventualmente completato da ecocardiogramma transtoracico (per cinetica cardiaca e frazione di eiezione) o transesofageo (per presenza di trombo in auricola) e rischio emorragico derivato da informazioni TC o RM (per dimensioni della lesione o presenza di infarimento emorragico.</u></p>	<p>For most patients with a stroke or TIA in the setting of AF, it is <u>reasonable to initiate oral anticoagulation within 14 days</u> after the onset of neurological symptoms (Class IIa; Level of Evidence B).</p> <p>In the <u>presence of high risk for hemorrhagic conversion</u> (ie, large infarct, hemorrhagic transformation on initial imaging, uncontrolled hypertension, or hemorrhage tendency), <u>it is reasonable to delay initiation of oral anticoagulation beyond 14 days</u> (Class IIa; Level of Evidence B).</p>	<p><u>Oral anticoagulation (INR 2.0–3.0) is recommended after ischaemic stroke associated with AF (Class I, Level A).</u></p>

PROCESSI GESTIONALI BASATI SULL'EVIDENZA

Sintesi 21.1

L'organizzazione assistenziale per processi consiste nell'applicazione di un sistema per processi in ambito organizzativo, che presuppone una esplicita identificazione del processo stesso e delle sue componenti, delle interazioni tra di essi, nonché delle loro modalità di gestione. Il maggiore vantaggio è quello di garantire il governo della continuità assistenziale controllandone la qualità, l'efficacia e l'efficienza. La complessità dell'approccio risiede nel fatto che in un processo assistenziale sono di solito coinvolte strutture diverse e spesso autonome, professionalità diverse e meccanismi di finanziamento eterogenei. L'organizzazione della cura dell'ictus cerebrale rappresenta un contesto clinico emblematico di una organizzazione per processi.

Sintesi 21.2

Una organizzazione per processi ha come modalità operativa centrale i percorsi di cura (*clinical pathways*). Per *clinical pathways* o *care pathways* si intendono percorsi di cura predefiniti, gestiti da un gruppo multidisciplinare, che ha come obiettivo finale di garantire la migliore applicazione della evidenza scientifica. La implementazione di una *clinical pathway* deve tenere conto obbligatoriamente (contestualizzazione) della trasferibilità della evidenza stessa nella realtà organizzativa (strutture, personale, strumenti, risorse) locale.

Sintesi 21.3

L'evidenza scientifica (risultati di sperimentazioni controllate della efficacia ed efficienza di processi o *pathways* alternativi) nel campo dell'ictus cerebrale è estremamente limitata. La base di possibili raccomandazioni è costituita in larga prevalenza da posizioni di consenso tra esperti e da linee guida internazionali o locali. Tuttavia, grazie alla struttura altamente qualificata ed interdisciplinare di SPREAD linee guida orientate in tale ambito appaiono come importante e naturale complemento delle raccomandazioni diagnostiche e terapeutiche

Sintesi 21.4

Il concetto di efficienza, oltre che quello di efficacia, implica obbligatoriamente una valutazione esperta del rapporto costo/efficacia. Tale valutazione può presentarsi di una notevole complessità, data la notevole variabilità del contesto gestionale ed organizzativo in Italia. Nel campo dell'ictus cerebrale tale valutazione deve essere sempre confrontata

con il beneficio per il paziente, per il sistema sanitario e per la società intera.

Sintesi 21.5

La valutazione, basata sull'evidenza, dei processi con cui viene organizzata l'assistenza all'ictus, e le linee guida conseguenti appaiono di forte interesse sia operativo che promozionale per le decisioni istituzionali, a livello sia nazionale, che regionale che locale.

Sintesi 21.6

I vari processi nei quali è articolata la filiera dell'assistenza all'ictus cerebrale comprendono la prevenzione, il primo contatto, la diagnosi, l'avvio in emergenza in ospedale, gli interventi della fase acuta, la gestione in Stroke Unit, i trasferimenti dopo la fase acuta, la riabilitazione, la prevenzione secondaria, il supporto sociale e sanitario.

Sintesi 21.7

La implementazione di un processo o di una pathway nel contesto operativo generale o locale è un'azione complessa e spesso ostacolata da varie barriere tra cui in particolare, la scarsa consapevolezza a livello della popolazione generale, tra i professionisti, tra gli amministratori ed i politici, del problema ictus, ovverosia dei gravi esiti in termini personali, sanitari, e sociali e delle moderne opportunità di prevenzione e trattamento; la svantaggiosa competizione per l'utilizzo delle risorse con altre patologie con vario impatto sia sociopolitico che mediatico; la riluttanza al cambiamento tipica dei sistemi sanitari complessi. Linee di indirizzo possono essere utili anche in tale rapporto.

Sintesi 21.8

La necessità della definizione di modalità e tempi, oltre che di indicatori di qualità, efficienza ed efficacia, nei quali l'assistenza all'ictus cerebrale viene erogata nel nostro Paese è supportata da numerose evidenze a carattere anche aneddotico, ma sicuramente indicative della necessità di trattare una materia altrimenti affidata solo al buon senso ed alle lacune (o al contrario alla perfezione) della organizzazione dei servizi extra- ed intraospedalieri.

Sintesi 21.9

La definizione di elementi che sono utili, necessari o imprescindibili per la identificazione, il trattamento in fase sia acuta che in quella delle sequele, oltre che per l'approccio organizzativo a carico dei servizi nella cura dello stroke anche nel nostro Paese, appare quanto mai necessaria, anche alla luce della esistenza di Linee Guida ormai consolidate e sempre vitali, la cui coerente e corretta applicazione è auspicabile comporti un significativo ulteriore passo avanti nella gestione complessiva del fenomeno ictus.

