

REGIONE EMILIA-ROMAGNA
Atti amministrativi
GIUNTA REGIONALE

Delibera Num. 2060 del 06/12/2021

Seduta Num. 55

Questo lunedì 06 **del mese di** dicembre
dell' anno 2021 **si è riunita in** Aula Magna - Viale Aldo Moro, 30
la Giunta regionale con l'intervento dei Signori:

1) Bonaccini Stefano	Presidente
2) Schlein Elena Ethel	Vicepresidente
3) Calvano Paolo	Assessore
4) Colla Vincenzo	Assessore
5) Corsini Andrea	Assessore
6) Donini Raffaele	Assessore
7) Felicori Mauro	Assessore
8) Lori Barbara	Assessore
9) Mammi Alessio	Assessore
10) Priolo Irene	Assessore
11) Salomoni Paola	Assessore

Funge da Segretario l'Assessore: Corsini Andrea

Proposta: GPG/2021/2099 del 22/11/2021

Struttura proponente: SERVIZIO ASSISTENZA OSPEDALIERA
DIREZIONE GENERALE CURA DELLA PERSONA, SALUTE E WELFARE

Assessorato proponente: ASSESSORE ALLE POLITICHE PER LA SALUTE

Oggetto: APPROVAZIONE DI LINEE DI INDIRIZZO PER L'ORGANIZZAZIONE DELLA
RETE CEREBROVASCOLARE DELL'EMILIA-ROMAGNA, AI SENSI DELLA
DELIBERA DI GIUNTA REGIONALE N. 2040/2015

Iter di approvazione previsto: Delibera ordinaria

Responsabile del procedimento: Maurizia Rolli

LA GIUNTA DELLA REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Richiamato il D. Lgs. n. 502/1992, così come in seguito integrato e modificato, che prevede che:

- le azioni del Servizio Sanitario Nazionale vengano indirizzate verso il rispetto del principio di appropriatezza e l'individuazione di percorsi diagnostici terapeutici e di linee guida;
- spettano alle Regioni la determinazione dei principi sull'organizzazione dei servizi e sull'attività destinata alla tutela della salute delle unità sanitarie locali e delle aziende ospedaliere, nonché le attività di indirizzo tecnico, promozione e supporto nei confronti delle medesime;

Premesso che la Regione Emilia-Romagna, attraverso la propria L.R. n. 29/2004 e successive modifiche "Norme generali sull'organizzazione e il funzionamento del Servizio Sanitario Regionale", nell'esercizio dell'autonomia conferitale dalla riforma del Titolo V della Costituzione, definisce i principi e i criteri generali di organizzazione e di funzionamento del Servizio Sanitario Regionale;

Richiamati il Piano Sanitario Regionale 1999-2001, approvato dal Consiglio regionale con deliberazione n. 1235/1999, il Piano Sociale e Sanitario Regionale 2008-2010, approvato dall'Assemblea legislativa con deliberazione n. 175/2008, la cui validità è stata prorogata per gli anni 2013 e 2014 con delibera assembleare n. 117/2013 e il Piano Sociale e Sanitario 2017-2019, approvato dall'Assemblea legislativa con deliberazione n. 120/2017, i quali:

- ribadiscono come il sistema delle cure ospedaliere sia basato su organizzazioni ad elevata qualificazione, per garantire trattamenti sicuri e di qualità;
- nell'ambito delle tematiche attinenti al governo clinico e alla qualità delle cure esprimono il concetto di miglioramento continuo della qualità dei servizi anche come percorso imprescindibile di sostenibilità del sistema sanitario regionale;

Viste e richiamate le proprie deliberazioni:

- n. 1720/2007 "Documento di indirizzo per l'organizzazione dell'assistenza integrata al paziente con ictus - Programma Stroke Care", che definisce le linee guida per le Aziende Sanitarie per l'organizzazione della rete regionale di assistenza al paziente con ictus, stabilendo che:

la presa in carico del paziente con ictus all'interno della "Rete Stroke" è articolata in tre fasi:

- ✓ fase pre-ospedaliera (Riconoscimento precoce evento - allertamento CO118 - trasporto adeguato nei tempi, modi e destinazione; Valutazione diagnostica in PS rapida ed esaustiva)
- ✓ fase ospedaliera (Aree di degenza dedicate - Team multidisciplinare - Riabilitazione precoce - Rete Ospedaliera Integrata - Requisiti specifici: essenziali e addizionali)
- ✓ fase post-ospedaliera (Continuità assistenziale territoriale sanitaria e sociosanitaria: Individuazione del case-manager ospedaliero per la continuità assistenziale - Valutazione dei bisogni socio-sanitari del paziente - Segnalazione del caso ai Servizi territoriali sanitari e sociali "Punto Unico distrettuale per le dimissioni" che indirizza ai servizi competenti (ADI, UVG - SAA, Servizio Handicap Adulto) - Individuazione del case-manager territoriale per la continuità assistenziale - Elaborazione del Piano di dimissione del paziente)
- n. 1895/2011 e n. 419/2012 che definiscono rispettivamente i requisiti di accreditamento delle strutture di Neurologia e delle strutture di Medicina Interna anche in relazione alle Stroke Unit;
- n. 2040/2015, recante la riorganizzazione della rete ospedaliera regionale in attuazione della L. 135/2012 e del D.M. 70/2015;
- n. 1907/2017 con la quale è stata costituita una Cabina di Regia con componenti di elevata professionalità al fine di coordinare tale riorganizzazione, la quale fissa gli obiettivi prioritari da raggiungere e riesamina ed aggiorna il modello di rete clinica integrata;
- n. 1423/2017, attuativa del Piano Sociale e Sanitario Regionale 2017-2019 che alla scheda 2 dispone in ordine agli elementi caratterizzanti la riorganizzazione della rete ospedaliera regionale;
- n. 972/2018, con la quale è stato recepito l'Accordo tra Governo, Regioni e Province autonome di Trento e Bolzano, concernente "Linee guida per la revisione delle reti cliniche - Le reti tempo dipendenti" (Rep. Atti n. 14/CSR del 24 gennaio 2018), e sono stati costituiti, ai sensi di quanto disposto dall'Accordo medesimo e dalla DGR n. 2040/2015, i Coordinamenti Regionali di Rete per le funzioni Cardiologica e Chirurgica Cardio-vascolare, Neuroscienze, Oncologica e Oncoematologica;

Rilevato che la propria deliberazione n. 972/2018 soprarichiamata, nel definire la composizione e le attribuzioni dei Coordinamenti Regionali di cui si tratta

stabilisce altresì che il Direttore Generale Cura della persona, salute e welfare possa costituire con proprio atto, in attuazione della propria deliberazione n. 2040/2015, anche su proposta degli Organismi di coordinamento, Gruppi di Lavoro ai sensi della L.R. n. 43/2001 e ss.mm.ii., incaricati di formulare proposte inerenti gli assetti delle discipline di rilievo regionale;

Dato atto che con determinazione del Direttore Generale Cura della Persona, Salute e Welfare n. 20577 del 07/12/2018 sono stati declinati gli obiettivi specifici ed istituiti i relativi Gruppi di Lavoro, fra i quali il Gruppo di Lavoro Rete per la Patologia Cerebrovascolare afferente al Coordinamento Neuroscienze, con l'obiettivo di pervenire alla definizione della rete regionale per la Patologia Cerebrovascolare con l'individuazione delle strutture di riferimento regionale, delle responsabilità e delle relazioni collaborative fra i nodi della rete, con particolare attenzione ai programmi di integrazione tra i servizi e le discipline coinvolte (Servizio 118, Pronto Soccorso, Stroke Unit, Neuroradiologia interventistica, Neurochirurgia, Terapia Intensiva, Riabilitazione e Lungodegenza post-acuzie), agli aspetti di prevenzione, alla revisione dei criteri per garantire qualità, appropriatezza, sicurezza e continuità assistenziale dei percorsi, alla ridefinizione del sistema di monitoraggio e di valutazione della rete ed a eventuali proposte per lo sviluppo di flussi informativi dedicati;

Preso atto che il Gruppo di lavoro sopra menzionato ha portato a termine la definizione del documento di proposta in ordine alle linee di indirizzo regionali per l'organizzazione della Rete Cerebrovascolare dell'Emilia-Romagna, e che tale documento è stato valutato positivamente dalla competente Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare;

Preso atto inoltre che, tale documento reca la proposta di individuazione delle strutture della rete di cui si tratta, sulla base dei requisiti da possedere, che il medesimo documento esplicita;

Considerata la necessità di procedere all'approvazione di tali indicazioni quali indirizzi regionali per la costituzione della Rete Cerebrovascolare dell'Emilia-Romagna, in allegato parte integrante e sostanziale della presente deliberazione;

Visti e richiamati:

- la L.R. 12 maggio 1994, n. 19 "Norme per il riordino del servizio sanitario regionale ai sensi del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, modificato dal decreto legislativo 7 dicembre 1993, n. 517" e successive modifiche;
- la L.R. 26 novembre 2001, n. 43 "Testo unico in materia di

organizzazione e di rapporto di lavoro nella Regione Emilia-Romagna" e ss.mm.ii.;

- il D.Lgs. n. 33 del 14 marzo 2013 "Riordino della disciplina riguardante gli obblighi di pubblicità, trasparenza e diffusione di informazioni da parte delle pubbliche amministrazioni" e ss.mm.ii.;

Richiamate le proprie deliberazioni:

- n. 2416/2008 "Indirizzi in ordine alle relazioni organizzative e funzionali tra le strutture e sull'esercizio delle funzioni dirigenziali. Adempimenti conseguenti alla delibera 999/2008. Adeguamento e aggiornamento della delibera n. 450/2007" e ss.mm.ii.;
- n.468 del 10 aprile 2017 "Il sistema dei controlli interni nella Regione Emilia-Romagna" e le circolari del Capo di Gabinetto del Presidente della Giunta regionale PG/2017/0660476 del 13 ottobre 2017 e PG/2017/0779385 del 21 dicembre 2017 relative ad indicazioni procedurali per rendere operativo il sistema dei controlli interni predisposte in attuazione della propria deliberazione n. 468/2017;
- n. 2018 del 28 dicembre 2020 avente ad oggetto: "Affidamento degli incarichi di Direttore Generale della Giunta Regionale, ai sensi dell'art. 43 della L.R. 43/2001 e ss.mm.ii.";
- n. 111 del 28 gennaio 2021 "Approvazione piano triennale di prevenzione della corruzione e della trasparenza 2021-2023";
- n. 771 del 24 maggio 2021 avente ad oggetto "Rafforzamento delle capacità amministrative dell'Ente. Secondo adeguamento degli assetti organizzativi e Linee di indirizzo 2021";

Richiamata infine la determina dirigenziale n. 12976 del 24 luglio 2020 recante ad oggetto "Conferimento di incarichi dirigenziali nell'ambito della Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare";

Dato atto che il Responsabile del procedimento ha dichiarato di non trovarsi in situazione di conflitto, anche potenziale, di interessi;

Dato atto dei pareri allegati;

Su proposta dell'Assessore alle Politiche per la Salute;

D E L I B E R A

per le motivazioni indicate in premessa e che qui si intendono integralmente richiamate

1. di approvare il documento recante "Linee di indirizzo per l'organizzazione della Rete Cerebrovascolare dell'Emilia

Romagna", in allegato alla presente deliberazione quale sua parte integrante e sostanziale;

2. di dare mandato alle Aziende e agli Enti del Servizio Sanitario Regionale di assicurare l'attuazione di tali indicazioni per quanto di rispettiva competenza, sulla base anche delle direttive tecniche che verranno impartite dal Direttore Generale Cura della Persona, Salute e Welfare;
3. di dare atto che per quanto previsto in materia di pubblicità, trasparenza e diffusione di informazioni, si provvederà ai sensi delle disposizioni normative ed amministrative richiamate in parte narrativa;
4. di pubblicare il presente provvedimento nel Bollettino Ufficiale della Regione Emilia-Romagna Telematico.

LINEE DI INDIRIZZO PER L'ORGANIZZAZIONE DELLA RETE CEREBROVASCOLARE DELL'EMILIA-ROMAGNA

INDICE

1. Premessa	pag. 2
2. Covid 19 e gestione dei pazienti con evento cerebrovascolare	pag. 3
3. Epidemiologia e fattori di rischio	pag. 5
4. Fibrillazione atriale e ictus	pag. 7
5. Prevenzione	pag. 10
6. Fase pre-ospedaliera del paziente con ictus	
a. Sistema 118 – I nodi della rete	pag. 12
b. I dati 118 del percorso ictus	pag. 14
c. Centrali Operative 118	pag. 16
d. Fase di soccorso territoriale	pag. 17
7. Telestroke	pag. 22
8. Fase Ospedaliera	
a. Gestione in Pronto Soccorso	pag. 24
b. Stroke Unit	pag. 27
c. Riorganizzazione rete stroke regionale	pag. 31
9. Ictus Ischemico - Terapie di riperfusione	
a. Trombolisi endovenosa	pag. 33
b. Trombectomia meccanica e Neuroradiologia Interventistica	pag. 39
10. Percorso del paziente con TIA	pag. 48
11. Percorso del paziente con Stenosi carotidea sintomatica	pag. 56
12. Ictus Emorragico:	
a. Emorragia Subaracnoidea (ESA)	pag. 62
b. Emorragia cerebrale intraparenchimale spontanea (ICH)	pag. 70
13. Riabilitazione in Acuto e Post-Acuto del paziente con ictus	
a. ESA	pag. 80
b. Ictus ischemico	pag. 83
c. Early Supported Discharge	pag. 85
14. Impegni della Regione Emilia-Romagna	pag. 87
15. Monitoraggio Rete Cerebrovascolare	pag. 88
16. Bibliografia	pag. 95
Allegato 1 - Linee guida di riferimento	pag. 105
Allegato 2 - Cincinati Pre-Hospital Stroke Scale (CPSS)	pag. 109
Allegato 3 - Scala modified Rankin Scale pre-ictus	pag. 110

1.PREMESSA

Con DGR 2040/2015 *“Riorganizzazione dalla rete ospedaliera secondo gli standard previsti dalla legge 135/2012, dal Patto per la Salute 2014/2016 e dal DM Salute 70/2015”* la Regione Emilia-Romagna ripuntualizza le discipline di rilievo regionale organizzate secondo il modello H&S, come evoluzione di quelle già individuate dalla programmazione regionale, prevedendo che per queste sia il livello regionale a definire i bacini, le Unità Operative Complesse, gli assetti di rete e le relazioni, riavviando un lavoro di confronto specifico con le Aziende ed i professionisti e procedendo altresì ad un adeguamento/manutenzione delle reti esistenti. In tale ambito conferma le discipline previste dal PSR 1999-2001, fra le quali le Neuroscienze.

Con DGR 972/2018 *“Costituzione organismi di coordinamento delle reti Cardiologica e Chirurgica Cardiovascolare, Neuroscienze, Oncologica e Oncoematologica, ai sensi dell'Accordo Stato Regioni 14/CSR del 24 gennaio 2018 e della Delibera di Giunta Regionale n. 2040/2015”* che recepisce la DGR 1907/2017 *“Costituzione della cabina di regia regionale per le attività inerenti la programmazione per le discipline di rilievo regionale, in attuazione del DM 70/2015 e della DGR 2040/2015 - indicazioni per la definizione delle reti delle discipline di rilievo regionale”* è stato deliberato il Coordinamento Regionale Neuroscienze e con determinazione DGCPWS N. 20577 del 07/12/2018 sono stati declinati gli obiettivi specifici ed istituiti i relativi Gruppi di Lavoro, fra i quali il Gruppo di Lavoro Rete per la Patologia Cerebrovascolare (Ictus Ischemico ed Emorragico – Emorragia Subaracnoidea) con l'obiettivo di pervenire alla definizione della rete regionale per la Patologia Cerebrovascolare con l'individuazione delle strutture di riferimento regionale, delle responsabilità e delle relazioni collaborative fra i nodi della rete, con particolare attenzione ai programmi di integrazione tra i servizi e le discipline coinvolte (Servizio 118, Pronto Soccorso, Stroke Unit, Neuroradiologia interventistica, Neurochirurgia, Terapia Intensiva, Riabilitazione e Lungodegenza post-acuzie), agli aspetti di prevenzione, alla revisione dei criteri per garantire qualità, appropriatezza, sicurezza e continuità assistenziale dei percorsi, alla ridefinizione del sistema di monitoraggio e di valutazione della rete ed a eventuali proposte per lo sviluppo di flussi informativi dedicati.

Scopo di questo documento è presentare le Linee di indirizzo per le Aziende sanitarie della regione Emilia-Romagna per l'organizzazione, la gestione e il trattamento del paziente con Ictus (Ischemico, Emorragico, Emorragia Subaracnoidea) secondo le più recenti evidenze scientifiche.

A seguito della pandemia da Covid-19, il Servizio Assistenza Ospedaliera della Direzione generale, cura delle persona, salute e welfare, con nota PG/2020/0311275 del 23.4.2020, ha trasmesso alle Direzioni generali delle Aziende sanitarie ed ai Legali rappresentanti delle Strutture private accreditate e dei Centri riabilitativi una nota relativa alla gestione dei pazienti neurologici nell'attuale epidemia da Covid-19, condivisa con i Direttori delle Unità Operative di Neurologia della regione, al fine di adottare comportamenti omogenei nei confronti dei pazienti con patologie neurologiche che consentano di garantire la continuità terapeutica e la massima sicurezza per i pazienti e gli operatori sanitari. Si conferma il massimo impegno a garantire la migliore assistenza neurologica sia per le condizioni acute di emergenza-urgenza che per quelle croniche, valutando per ogni singolo caso la più adeguata tempistica e modalità di cura, in base oggi anche ai potenziali rischi sanitari (per il singolo e per la collettività) di infezione da COVID-19.

Il documento è consultabile al seguente link insieme ad altre indicazioni organizzative per le reti cliniche integrate ospedale-territorio

<https://salute.regione.emilia-romagna.it/assistenza-ospedaliera/covid-19-indicazioni-organizzative-per-le-reti-cliniche-integrate-ospedale-territorio>

Di seguito si riporta solamente la sezione relativa alla gestione dei pazienti con evento cerebrovascolare.

2. COVID-19 E GESTIONE DEI PAZIENTI CON EVENTO CEREBROVASCOLARE

Anche durante l'emergenza COVID le patologie tempo dipendenti (Ictus, IMA e Trauma) devono trovare una risposta adeguata dei sistemi sanitari:

- Comunicazione alla popolazione che il percorso ictus è attivo anche durante l'emergenza COVID garantendo, quando necessario, i trattamenti di trombolisi e/o trombectomia meccanica così come il ricovero in Stroke Unit. In caso di sospetto ictus pertanto si invita la cittadinanza a chiamare immediatamente il 118.
- Le strutture ospedaliere devono organizzarsi attraverso percorsi differenziati tra sospetti COVID e COVID+ e percorsi stroke COVID free quando possibile. Al fine di definire quanto sopra le 3 CO118 di area vasta, gli equipaggi 118 e il neurologo o il medico contattato per il codice Stroke dovranno indagare oltre alla conferma del sospetto stroke i seguenti dati anamnestici: storia di febbre, tosse, faringodinia, iposmia, disgeusia, cefalea persistente da giorni, astenia marcata, mialgie, dispnea o altri disturbi respiratori, sintomi gastrointestinali nel soggetto e nei familiari. Domandare inoltre, se il paziente è stato in contatto con soggetti COVID+.
- In fase ospedaliera (aree di PS, diagnostiche, fase di ricovero con degenze di fase acuta e degenze di fase riabilitativa) è indicato, quando possibile, individuare spazi differenziati tra pazienti COVID+ e pazienti COVID-free, così come diagnostiche (TC, RM, angiografia) dedicate nel caso di pazienti COVID o sospetti COVID.
- Nella fase di processazione del codice stroke in PS e delle altre urgenze neurologiche si raccomanda di rilevare sempre i parametri vitali compresa temperatura, SpO2%, frequenza respiratoria, eventuale EGA, esami ematici con particolare attenzione a leucopenia, iperfibrinogenemia e ipokaliemie non altrimenti spiegate.
- Può essere utile anche in casi COVID paucisintomatici o asintomatici dal punto di vista respiratorio eseguire già in PS uno studio radiologico del torace (preferenzialmente TC torace HR) immediatamente in sequenza allo studio neuroradiologico al fine di ottimizzare i tempi della diagnostica, ridurre i tempi pre-trattamento e identificare da subito il percorso successivo COVID+ o COVID-free.
- In caso di numerosi pazienti COVID+ con stroke, o altre patologie neurologiche acute come motivo di ricovero, le UO di Neurologia e Stroke Unit dovranno prevedere aree COVID dedicate o all'interno delle UO di Neurologia o all'interno delle aree COVID. Se possibile il personale clinico-assistenziale dovrebbe lavorare o in un'area COVID+ o in una area COVID-free al fine di limitare il contatto anche tra operatori tra aree COVID-free e aree COVID+.
- In caso di utilizzo della sala angiografica, o di altri ambienti neuroradiologici (TC, RM) sia per esami diagnostici che per procedure interventistiche, nel caso di pazienti affetti o con sospetto di COVID-19, è raccomandata l'adozione di procedure di pulizia/sanificazione degli ambienti e delle apparecchiature.

Gli scenari pertanto sono i seguenti:

✓ **Stroke non COVID-19 relato**

Il soggetto riceve le normali terapie, incluse quelle di riperfusione se necessarie, oltre a ricovero in Stroke Unit ed all'eventuale successivo percorso riabilitativo quando indicato.

✓ **Stroke in pazienti COVID-19**

I pazienti con quadri più gravi di infezione da SARS-CoV-2 presentano un rischio di ictus ischemico o emorragico maggiore, come dimostrato dalla recente letteratura. Gli eventi cerebrovascolari in pazienti COVID-19 positivo sono causa di aumento della mortalità.

L'aumentato rischio, già noto per diverse cause infettive correlate allo stroke, dipende dalla tempesta

infiammatoria, da alterazioni della coagulazione (soprattutto per aumento Ddimero e FDP, alterazione delle piastrine quali trombocitopenia) in aggiunta ai fattori di rischio cerebrovascolare eventualmente già presenti nel paziente. Inoltre, è stata riportata una difficoltà di controllo della pressione arteriosa nei pazienti infetti già ipertesi.

Si raccomanda pertanto la necessità ancora maggiore di un controllo adeguato della pressione arteriosa in quanto gli studi pubblicati fino ad oggi hanno dimostrato come lo scarso controllo della pressione arteriosa sia stato in realtà il vero promotore della maggiore complessità del quadro clinico correlato alla ipertensione e quindi come, in presenza di una condizione pandemica, un buon controllo della pressione arteriosa abbia la capacità di prevenire le complicanze dirette ed di ridurre la suscettibilità dei pazienti ipertesi a quadri infettivi più complessi.

Per tale motivo, specialmente negli Stroke COVID+ si raccomanda la massima attenzione nel controllo dei parametri vitali, del quadro respiratorio, dell'assetto coagulativo. Particolare attenzione va data al rischio aumentato dovuto alla associazione ictus in pazienti COVID+ di sviluppare trombosi venose profonde (TVP) e/o embolia polmonare (EP) tali da necessitare sempre Eparina a Basso Peso Molecolare a scopo di profilassi. Secondo le recenti indicazioni AIFA va considerato un dosaggio terapeutico di EBPM nelle fasi più avanzate di malattia (www.aifa.gov.it). Infine, la comparsa di infezione da SARS-CoV-2 nell'immediata fase postacuta è da considerare come un elemento che aumenta il rischio trombotico e quindi il decorso clinico o la possibilità di ricadute.

Il percorso riabilitativo nel paziente con stroke o altra patologia neurologica acuta disabilitante dovrebbe vedere (es. casi con esiti lievi-moderati) aumentata l'offerta di programmi riabilitativi domiciliari anche in forma di Teleriabilitazione, al fine di limitare i giorni di degenza ospedaliera così come gli spostamenti dei pazienti e "caregivers". Questo modello può favorire le dimissioni precoci nell'ambito del modello di Early Supported Discharge.

In epoca post SARS-CoV-2, è raccomandabile incrementare l'utilizzo dello strumento della teleriabilitazione in generale, ed anche per le persone con profili di disabilità dopo stroke. La teleriabilitazione consente di fornire attività di riabilitazione a distanza direttamente presso il domicilio del paziente. Una revisione Cochrane del 2020 (telerehabilitation services for stroke) sottolinea che la teleriabilitazione nei pazienti con esiti di stroke non è inferiore ai programmi di riabilitazione tradizionali nel migliorare le autonomie nelle attività della vita quotidiana.

Per far fronte alla pandemia di Covid-19, alcune Aziende hanno reso disponibili progetti di educazione terapeutica con messa a disposizione di video e materiale illustrativo con delle indicazioni di Autocura. I materiali sono consultabili al seguente link:

<https://www.ausl.re.it/comunicazione/news/hai-bisogno-di-fare-riabilitazione-domicilioprogrammi-di-autocura>

Anche il necessario **supporto psicologico** dovrebbe essere fornito in modalità telematica.

3.EPIDEMIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO

L'OMS definisce l'ictus cerebrale (dal latino "colpo", *stroke* in inglese), come l'improvvisa comparsa di segni e/o sintomi riferibili a deficit globale e/o globale (pazienti in coma profondo o gravi emorragie subaracnoidee) delle funzioni cerebrali, di durata superiore alle 24 ore, o a esito rapidamente infausto, non attribuibile ad altra causa apparente se non a vasculopatia cerebrale. Nell'80% dei casi l'ictus è causato da un infarto cerebrale, a patogenesi trombotica o embolica (ictus ischemico), mentre le emorragie rappresentano circa il 20% di tutti gli ictus, e comprendono l'emorragia intraparenchimale primaria, o ipertensiva (circa il 15% degli ictus), e l'emorragia subaracnoidea, generalmente secondaria a rottura di un aneurisma o di una malformazione artero-venosa (ictus emorragico). I segni e i sintomi di un ictus possono comprendere, tra gli altri, l'incapacità di muoversi o di percepire un lato del corpo, problemi alla comprensione o all'esprimere parole o la perdita di visione di una parte del campo visivo.

L'ictus ischemico è il principale sottotipo di ictus (80% dei casi) con tassi grezzi annui di incidenza per 100.000 abitanti in Italia oscillano tra 106 e 313/100.000/anno. L'ictus ischemico su base aterotrombotica costituisce tra il 11% e il 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. (1)

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. In Italia i tassi grezzi annui di incidenza dell'emorragia intracerebrale oscillano tra 25 e 43/100.000/anno (1).

L'emorragia subaracnoidea è responsabile del 5% circa di tutti gli ictus. 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. 50% dei sopravvissuti è affetto da disabilità permanenti (1).

L'ictus cerebrale rappresenta la seconda causa di morte a livello mondiale e la terza causa di morte nei paesi a maggiore sviluppo economico, dopo le malattie cardiovascolari e i tumori, causando il 10%-12% di tutti i decessi per anno.

La mortalità acuta (a 30 giorni) dopo ictus ischemico è pari a circa il 20% mentre tale percentuale per l'ictus emorragico può arrivare al 40% circa dopo la prima settimana; 50% e 45% rispettivamente a 1 mese. A un anno dall'evento acuto, un terzo circa dei soggetti sopravvissuti a un ictus, indipendentemente dal fatto che sia ischemico o emorragico, presenta un grado di disabilità elevato, tanto da poterli definire totalmente dipendenti.

Nei paesi industrializzati l'ictus rappresenta una delle più importanti problematiche sanitarie per le dimensioni epidemiologiche e per l'impatto socioeconomico, costituendo la prima causa di invalidità permanente e la seconda causa di demenza, dopo la malattia di Alzheimer. L'ictus rappresenta la prima causa di disabilità nell'anziano con un rilevante impatto individuale, familiare e sul sistema di assistenza sociosanitario.

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 in Italia oscillano 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 (1).

Dal 2000 al 2010 l'incidenza dell'ictus ischemico si è ridotta significativamente nei soggetti di età \geq 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).

L'incidenza grezza dell'attacco ischemico transitorio (TIA) nei paesi occidentali, secondo la definizione tradizionale, oscilla tra 29 e 61/100.000/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 (1).

In Italia ogni anno si verificano circa 196.000 ictus, di cui il 20% è costituito da recidive (39.000). Nella popolazione anziana italiana tra i 65 e gli 84 anni il tasso di prevalenza è pari a 6,5%, superiore nei maschi (7,4%) rispetto alle femmine (5,9%). L'ictus colpisce, sia pure in misura minore, anche persone giovani e si stima che ogni anno il numero di persone in età produttiva (<65 anni) colpite da ictus sia intorno a 27.000. L'ictus ischemico globalmente considerato presenta una mortalità a 30 giorni oscillante, nei vari studi, tra 10 e 25% circa. L'emorragia cerebrale (parenchimale o subaracnoidea) ha una mortalità nettamente più elevata (a 30 giorni pari al 40-50%) rispetto alle forme ischemiche (1).

In Emilia-Romagna, le malattie cerebrovascolari rappresentano una delle più frequenti cause di morte e costituiscono l'8% della mortalità totale nell'anno 2018, con un tasso standardizzato di mortalità pari a 62,5 morti ogni 100.000 residenti (femmine: 59 - maschi 67), in diminuzione rispetto all'anno 2009 con un tasso standardizzato di mortalità pari 88 per 100.000 (femmine: 81 – maschi: 97).

I tassi di **ospedalizzazione** riportati dal Rapporto Osservasalute 2018 per le Malattie cardio e cerebrovascolari mostrano che le ospedalizzazioni per eventi cerebrovascolari sono diminuite mediamente in Italia del 15%. (2).

I fattori di rischio cardio-cerebrovascolari sono: l'età, la pressione arteriosa, la fibrillazione atriale, la colesterolemia, l'indice di massa corporea ed obesità, il diabete, la familiarità, un precedente TIA o ictus; le condizioni a rischio modificabili sono: l'ipertensione arteriosa, l'obesità, e l'ipercolesterolemia; fra gli stili di vita l'abuso di bevande alcoliche, l'abitudine al fumo e la sedentarietà.

Il Rapporto 2018 sull'ictus in Italia (2) riporta una indagine sullo stato di salute della popolazione generale adulta italiana condotta dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) tra il 2008 e il 2012. Attraverso questa indagine è possibile costruire un quadro sulla prevalenza delle condizioni a rischio. I dati sono disponibili per fasce di età e sesso nella piattaforma CUORE-data e scaricabili dal sito www.cuore.iss.it. L'indagine è stata condotta in campioni casuali di 220 persone ogni milione e mezzo di abitanti, esaminando e misurando poco più di 9.000 persone, uomini e donne di età compresa fra 35-79 anni, estratti in 23 comuni dislocati nelle 20 Regioni italiane (3,4).

Un focus particolare merita la fibrillazione atriale. Osservasalute 2017 riporta per il 2016, negli uomini un tasso di ospedalizzazione per fibrillazione atriale (FA) quasi doppio rispetto a quello delle donne (uomini, tasso standardizzato 149,5 x 100.000; donne, tasso standardizzato 87,2 x 100.000).

4.FIBRILLAZIONE ATRIALE E ICTUS

Il ruolo di un team multidisciplinare che integri le competenze specifiche del cardiologo e del neurologo vascolare è ben noto in letteratura e nella pratica clinica come valore aggiunto nella gestione del paziente con patologia cerebrovascolare acuta. Infatti, è da intendere in tal senso la più precisa definizione della figura del cardiologo dedicato alla Stroke Unit da parte del Council on Stroke della Società Europea di Cardiologia (ESC)¹.

La valutazione cardiologica dei pazienti con stroke è finalizzata a tre principali aree di interesse: (1) identificazione di una fonte embolica cardiaca dell'evento ischemico cerebrale nel paziente in cui il neurologo vascolare indica come prioritaria questa categoria eziologica sulla base del profilo clinico-anamnestico e del pattern lesionale cerebrale del paziente; (2) associazione di ischemia cerebrale e coronaropatia (quest'ultima anche asintomatica); (3) effetto del danno cerebrale ischemico o emorragico sulla funzionalità cardiaca, anche in termini proaritmici.

La ricerca delle fonti cardioemboliche, ed in particolare della fibrillazione atriale (FA), costituisce l'obiettivo principale della valutazione cardiologica.

ICTUS ISCHEMICO CEREBRALE DI ORIGINE CARDIOEMBOLICA

Quasi un terzo di tutti gli ictus ischemici sono di origine cardioembolica. Le patologie cardiovascolari a maggior rischio cardioembolico sono: la trombosi atriale sinistra e auricolare sinistra in corso di FA, i trombi nel ventricolo sinistro (principalmente nel contesto dell'infarto miocardico acuto e della cardiomiopatia dilatativa), le vegetazioni endocarditiche, la trombosi delle protesi valvolari cardiache e i tumori cardiaci. Lesioni cardiache a più basso rischio embolico sono invece le calcificazioni della valvola mitrale e della valvola aortica, l'ateromatosi aortica non complicata, la dilatazione atriale sinistra, gli "strand" valvolari. Nelle classificazioni eziopatogenetiche e fenotipiche dell'ictus ischemico attualmente in uso (ad esempio CCS - https://ccs.mgh.harvard.edu/ccs_title.php -) la pervietà del forame ovale in assenza di documentazione di fonte trombotica venosa da cui poter proporre un meccanismo di embolismo paradossale rappresenta una fonte embolica minore/a significato incerto. Recentemente è peraltro emerso il ruolo della fibrillazione atriale come marcatore di una cardiopatia ad elettiva localizzazione atriale, che potrebbe giustificare il verificarsi di eventi cerebrovascolari con meccanismo embolico anche in assenza di evidenza di fibrillazione atriale; questo ambito è un attuale argomento di ricerca in particolare nell'eziopatogenesi dell'ictus embolico ad eziologia indeterminata.

Alcune possibili caratteristiche dell'ictus ischemico di origine cardioembolica possono essere la regressione rapida dei sintomi neurologici, danno cerebrale esteso con singola o multipla localizzazione corticale, rapida ricanalizzazione dell'arteria occlusa, frequente trasformazione emorragica, aumento dei livelli sierici di troponina e di peptide natriuretico cerebrale (BNP).

FIBRILLAZIONE ATRIALE

La FA costituisce la causa più comune di ictus cardioembolico, caratterizzato da ischemia cerebrale estesa, invalidante e gravata da un alto tasso di morbilità e mortalità²⁻³. Complessivamente, il rischio di ictus varia ampiamente, dallo 0.4%/anno (in caso di FA isolata) al 12%/anno (in caso di precedente evento ischemico cerebrale) con una media del 4.5%/anno in assenza di terapia anticoagulante⁵. La prevalenza della FA aumenta con l'età (fino al 15% negli ultraottantenni) e continua a crescere rapidamente a causa dell'invecchiamento della popolazione. Altri fattori predisponenti per la FA sono il diabete mellito, l'insufficienza cardiaca, la malattia coronarica e l'ipertensione arteriosa⁶. La FA, spesso asintomatica, viene diagnosticata nei pazienti che presentano un ictus ischemico nel 10% dei casi al momento del ricovero, nel 15% dei casi entro 3 settimane dall'ospedalizzazione e circa nel 10% dei soggetti sottoposti a 30 giorni a monitoraggio elettrocardiografico continuo post-dimissione⁴.

Recentemente è stato dimostrato che anche fasi di tachicardia atriale ad elevata frequenza di risposta ventricolare riscontrate all'interrogazione del dispositivo in soggetti portatori di pacemaker o defibrillatori impiantabili, predispongono al rischio di ictus ed embolie sistemiche⁵. Questi episodi di tachicardia atriale, generalmente di breve durata e asintomatici, vengono chiamati "atrial high-rate episodes" (AHRE) e nell'80% dei casi sono riconducibili a FA o flutter atriale. Il riscontro di AHRE aumenta comunque di almeno 5 volte la probabilità di FA clinica nel corso del follow-up e l'aumento del rischio tromboembolico in caso di AHRE correla sia con la durata del singolo episodio sia con il

“burden” aritmico (ore totali giornaliere in cui l’aritmia è presente). La durata minima dell’aritmia, oltre la quale è stato osservato un incremento del rischio di eventi tromboembolici, è >5 min, ma si ritiene che tale incremento sia significativo per AHRE della durata di almeno 6 h⁶. Il rapporto causale tra AHRE ed eventi embolici rimane però complesso, in quanto è noto che il tempo minimo di aritmia necessario per la formazione di trombi in atrio e in auricola sinistra sia 48 h, una durata molto maggiore di quella degli AHRE. Per definire la condotta terapeutica, in questi pazienti viene pertanto stratificato il rischio tromboembolico⁷. È opinione condivisa quella di prescrivere la terapia anticoagulante orale (TAO) in caso di AHRE di durata ≥ 5.5 h in presenza di CHA₂DS₂-VASc score ≥ 1 per gli uomini e ≥ 2 per le donne, ma si attendono i risultati di trial controllati randomizzati disegnati ad hoc⁸⁻⁹.

Nei pazienti con FA il meccanismo patogenico della maggior parte degli ictus ischemici è costituito da embolizzazione di trombi presenti in auricola sinistra. Fattori risultati indipendentemente associati ad un aumento del rischio tromboembolico nei pazienti con FA sono: elementi trombotici in auricola sinistra, velocità di contrazione dell’auricola sinistra <20 cm/s, effetto contrastografico spontaneo in atrio sinistro e placche aortiche complicate, rilevati all’ecocardiogramma transesofageo¹⁰⁻¹¹.

Attualmente la terapia anticoagulante orale è raccomandata in tutti i pazienti con FA e CHA₂DS₂-VASc score ≥ 1 se di sesso maschile e ≥ 2 se di sesso femminile, in considerazione dell’efficacia degli antagonisti della vitamina K dimostrata in vari studi clinici randomizzati con il 65% circa di riduzione degli eventi tromboembolici¹²⁻¹³. Dopo un evento ischemico cerebrale la TAO può essere prescritta il giorno successivo l’evento nei casi di TIA e dai 7 ai 21 giorni dopo un ictus in presenza di deficit neurologico da lieve a severo¹⁴. Non esistono comunque al momento chiare evidenze che consentano di definire il rapporto rischio/benefico dei differenti timing di esordio del trattamento anticoagulante orale nel paziente con ictus ischemico e la scelta rimane in gran parte individuale in molti casi, a seconda del peso relativo attribuito di volta in volta al rischio di recidiva embolica e al rischio emorragico precoce. Lo studio RAF¹⁵ in una coorte di più di 1000 pazienti ha valutato il rischio di recidiva precoce e quello di infarcimento emorragico evidenziando come il periodo tra 4 e 14 giorni è quello con il miglior rapporto efficacia-sicurezza di inizio della terapia anticoagulanti in pazienti con ictus ischemici e FA. Maggiori informazioni saranno dedotte dai risultati di un trial randomizzato multicentrico, attualmente in corso, (ELAN study, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03148457) sull’inizio precoce o tardivo della terapia anticoagulante in questi pazienti.

Negli ultimi 10 anni si è assistito ad una vera propria rivoluzione terapeutica con l’avvento dei farmaci anticoagulanti orali diretti (DOAC), rispettivamente inibitori della trombina o del fattore X attivato, con cui sono stati superati i limiti intrinseci del warfarin¹⁶⁻¹⁷. Dabigatran, rivaroxaban, apixaban ed edoxaban nei pazienti con FA sono risultati almeno non inferiori al warfarin nella riduzione di ictus ed embolie sistemiche, ma soprattutto il loro impiego ha comportato una significativa riduzione del rischio emorragico, in particolare delle emorragie intracraniche, e inoltre un trend di riduzione della mortalità; pertanto sono da preferirsi al trattamento con antagonisti della vitamina K¹⁶⁻¹⁸. Rimane comunque una percentuale, seppur limitata, di pazienti con FA che presenta controindicazioni alla TAO (pregressa emorragia intracranica, insufficienza epatica o renale severa) o che ha un elevato rischio di sanguinamento (angiopatia amiloide cerebrale, leucoaraiosi e microsanguinamenti cerebrali) o che ha avuto recidive tromboemboliche in corso di TAO ben condotta o che non è aderente al trattamento anticoagulante. In questi pazienti è indicata la procedura di chiusura percutanea transcateretere dell’auricola sinistra mediante dispositivi meccanici²⁶. Nello studio PROTECT-AF, che ha utilizzato il device WATCHMAN, tale procedura è stata confrontata con il trattamento a lungo termine con warfarin ed è risultata non inferiore nell’endpoint composito di ictus (sia ischemico sia emorragico), morte cardiovascolare ed embolia sistemica¹⁹. In un successivo registro prospettico in un’ampia casistica di pazienti con CHA₂DS₂-VASc score medio di 4.5 l’impianto di WATCHMAN è riuscito nel 98.5% dei casi senza complicanze e con un’incidenza di ictus ischemico dell’1.1% ad un follow-up di 12 mesi²⁰.

Ictus ischemico cerebrale criptogenico

Circa il 25% degli ictus ischemici cerebrali risultano di causa ignota (criptogenici), non attribuibili ad una fonte cardioembolica o ad aterosclerosi dei grandi vasi o dei piccoli vasi. Con l’avanzamento delle conoscenze, delle tecnologie diagnostiche disponibili e delle terapie l’esistenza di un sottogruppo di pazienti con ictus ischemico con pattern lesionale suggestivo di genesi embolica ma senza la chiara identificazione di una fonte embolica maggiore durante un work-up completo, si è meglio definita e pertanto è stato recentemente introdotto il termine di ictus embolico di origine

indeterminata (*Embolic Stroke of Undetermined Source, ESUS*) per identificare il sottogruppo di ictus ischemici non lacunari di origine embolica da una fonte non determinata, in assenza di stenosi monolaterali $\geq 50\%$ dei grandi vasi intracranici o extracranici, di potenziali fonti cardioemboliche a rischio maggiore (FA, flutter atriale, severa disfunzione sistolica del ventricolo sinistro, trombosi endoventricolare sinistra, endocardite infettiva) e senza evidenza di altro meccanismo specifico di ictus (corrispondente alla categoria eziopatogenetica di ictus da cause rare note nella classificazione TOAST)²¹.

Dati provenienti dall'ESUS Global Registry dimostrano che i pazienti con ESUS hanno un'età media inferiore a quella dei pazienti con ictus ischemico non-ESUS e senza FA, e manifestano clinicamente una minore incidenza di ictus associata ad un basso tasso di mortalità a 30 giorni (3%)²². Nella maggior parte di questi pazienti (circa 70%) è stata identificata almeno una fonte embolica a rischio minore e in un quarto dei casi due o più potenziali fonti emboliche. La prevalenza del forame ovale pervio (PFO) tra i pazienti con ESUS non è aumentata rispetto a quella della popolazione generale. Nel 90% dei pazienti con ESUS, in accordo con le raccomandazioni internazionali²³, viene prescritta la terapia antiaggregante, ma data l'eziopatogenesi embolica è stata recentemente presa in considerazione la TAO, testata con l'impiego dei DOAC in tre trial clinici randomizzati. Rivaroxaban non è risultato superiore all'aspirina nello studio NAVIGATE ESUS e il suo utilizzo ha comportato un significativo aumento dei sanguinamenti nei pazienti con ESUS, motivo per cui si è verificata un'interruzione prematura dello studio²⁴. Anche nello studio RE-SPECT ESUS con dabigatran non è stata dimostrata una superiorità dell'aspirina²⁵. È in corso un terzo studio di confronto tra apixaban e aspirina²⁶. La FA come causa di ictus criptogenico è stata riscontrata nel 28% dei pazienti, che sono risultati sostanzialmente più anziani e che hanno presentato un tasso di mortalità a 30 giorni significativamente più alto di quello dei soggetti con ictus ischemico non secondario a FA. Un aumento del tasso di rilievo di FA negli ictus criptogenici è in parte secondario all'ottimizzazione dei sistemi di monitoraggio per la rilevazione dell'aritmia. Recenti studi hanno dimostrato che, rispetto al follow-up clinico di routine (ECG Holter delle 24 h), il prolungamento del tempo di monitoraggio del ritmo cardiaco (>1 mese) aumenta la possibilità di diagnosticare episodi di FA parossistica^{27,28}. Pertanto, nei pazienti con ictus ischemico cardioembolico ad elevata probabilità di essere correlato a FA (soggetti di età >60 anni o con turbe del ritmo cardiaco), è consigliato un monitoraggio non invasivo di 30 giorni con posizionamento di loop recorder esterno. In caso di mancato rilievo di aritmie emboligene, non si può escludere la presenza di FA e deve essere effettuato un monitoraggio ancora più lungo, mediante l'impianto di loop recorder interno.

Ad oggi in caso di ESUS in pazienti di età <60 anni si tende a ricercare il PFO; sopra i 60 anni di età invece si propende maggiormente per la ricerca della FA considerando anche il CHA₂DS₂-VASc score. Per stratificare i soggetti con ESUS a rischio di sviluppare FA è stato introdotto lo score HAVOC, un sistema a punteggio che considera ipertensione arteriosa (2 punti), età ≥ 75 anni (2 punti), valvulopatia (2 punti), arteriopatia periferica (1 punto), obesità (1 punto), scompenso cardiaco (4 punti) e coronaropatia (2 punti)²⁹. Un punteggio compreso tra 0 e 4 depone per una bassa probabilità di FA, tra 10 e 14 un alto rischio.

5.PREVENZIONE

Il problema delle malattie cerebrovascolari nella società attuale è soprattutto quello della loro prevenzione, la sola strategia in grado di ridurre il carico patologico e con esso il ragguardevole impegno di risorse che richiede la gestione delle complicanze acute e delle loro sequele in termini di inabilità e recupero riabilitativo. Complessivamente due condizioni si rendono responsabili della quota maggiore di ictus ed TIA nei paesi industrializzati, la ipertensione arteriosa e la fibrillazione atriale che con meccanismi diversi in termini patogenetici sono in grado di determinare una brusca soppressione della perfusione cerebrale e con esso la comparsa di sintomi neurologici di varia gravità fino alle estreme conseguenze.

La ipertensione arteriosa rappresenta il fattore prioritario per l'elevato numero di pazienti che ne sono affetti (circa 14-16 milioni nel nostro Paese) e per la stretta e lineare correlazione tra i livelli di pressione arteriosa e il rischio relativo di complicanze cerebrovascolari (1). Il rischio di ictus aumenta progressivamente con l'età della popolazione ipertesa in ragione dell'aumentata rigidità arteriosa e della riduzione della efficienza dei meccanismi di autoregolazione cerebrale. Tuttavia, poiché la popolazione anziana rappresenta la quota di soggetti che tende a crescere maggiormente nella nostra società, questo aspetto rischia di produrre un incremento della incidenza di ictus che oggi presenta un trend opposto a quello decrescente della cardiopatia ischemica.

Accanto alla ipertensione, alcuni altri fattori di rischio cardiovascolare contribuiscono alla incidenza di ictus ed in particolare il diabete mellito, le dislipidemie, l'obesità ed il sovrappeso, il fumo di sigaretta, le malattie infiammatorie croniche, gli elevati livelli di acido urico e alcuni aspetti di emergenti di natura ambientale come l'inquinamento atmosferico e acustico. In questo ambito un ruolo crescente è quello attribuibile alle dislipidemie (soprattutto elevati livelli di colesterolo LDL) come determinanti dello sviluppo di alterazioni vascolari a livello intra- ed extracranico in grado di promuovere lo sviluppo di complicanze cerebrovascolari (2). Il ruolo dei diversi fattori di rischio si integra nel concetto di rischio cardiovascolare globale che condiziona un aumento della probabilità di ictus anche nei pazienti che presentano alterazioni dei singoli fattori di rischio di modesta entità (3,4). Ovviamente il ruolo dei diversi fattori di rischio si applica sia ai pazienti apparentemente "sani" in quanto privi di segni e sintomi di impegno cerebrovascolare sia ai soggetti con pregresso ictus o AIT che ricadono nell'ambito della prevenzione secondaria e che sono soggetti a più stringenti strategie di prevenzione clinica.

Ciò implica che una politica di prevenzione efficace dell'ictus e delle sue complicanze deve poggiare su strategie ad ampio spettro che definiscano il profilo di rischio di base del paziente e mettano in atto presidi adeguati e proporzionali alla entità del profilo di rischio che deve essere prevenuto (5).

Elementi di strategia preventiva

Le strategie preventive nei confronti dei soggetti a rischio di ictus/AIT o di recidiva dello stesso sono pertanto:

1. Controllo dei valori della pressione arteriosa sulla base di quanto definito dalle linee guida e sicuramente con un target inferiore a 140/90 mmHg (130/80 mmHg se tollerato) (1)
2. Controllo dei livelli di colesterolo LDL e dei trigliceridi anche in questo caso sulla base delle linee guida con target variabili sulla base del profilo di rischio soggettivo (2)
3. Controllo dei livelli di glicemia ed emoglobina glicata per la identificazione del corretto approccio alla malattia diabetica o alla sua prevenzione
4. Controllo del rischio trombotico attraverso l'impiego di antiaggreganti piastrinici nei pazienti con pregresso ictus e nei soggetti in prevenzione primaria se il loro profilo di rischio è superiore a 3% per anno secondo gli algoritmi di rischio e i suggerimenti ESC. (3,4)
5. Controllo dei fattori di rischio aggiuntivi sulla base delle modificazioni dello stile di vita e la riduzione del peso corporeo (3,4)
6. Abolizione dell'abitudine al fumo (1-4)
7. Presa in carico dei pazienti con malattie infiammatorie croniche soprattutto in ambito reumatologico (artrite reumatoide, artrite psoriasica, etc) gravati da un elevato profilo di rischio oggi pressoché ignorato (6)
8. Controllo dei fattori di rischio emergenti quando presenti in condizioni esagerate (livelli di acido urico > 8,5 mg/dL) e dei fattori di rischio ambientali. (7)
9. Attivazione di strategie di imaging a largo spettro e bassa invasività (es, ecodoppler TSA, studio stiffness arteriosa, etc)

Naturalmente i medesimi criteri dovrebbero essere applicati **sia** sui pazienti ad elevato rischio cardiovascolari ed afferenti alla medicina di base e/o a strutture ospedaliere dedicate e richiamati da una campagna di sensibilizzazione, **sia** ai pazienti con pregresso ictus, TIA, malattia vascolare periferica e carotidea, insufficienza renale di gradi lieve-moderato soprattutto quando gravata da proteinuria di varia entità, pazienti gottosi eventualmente associati ad un programma preventivo sotto forma di PDTA.

Le strutture da coinvolgere nel programma sono quelle del territorio (case della salute) medicina di base e strutture ospedaliere di degenza e di supporto ambulatoriale con la costruzione di un network attivo sul medesimo programma di lavoro attuabile con relativa facilità ed a basso impatto di risorse.

È importante che nei percorsi di prevenzione, così come nella campagne per l'ictus, ci sia attenzione alla analisi di tematiche coinvolgente la medicina di genere e l'equità, tra cui la differenza di distribuzione dei fattori di rischio tra i generi, le differenze nel ruolo dei caregiver sia in fase di riconoscimento dei sintomi, assistenza alla fase acuta, riabilitativa e nelle fasi della cronicità. E' inoltre importante la sensibilizzazione all'equità sia in termini di assistenza del percorso ictus per soggetti stranieri, immigrati, etnie minori, situazioni sociali disagiate, garantendo la massima assistenza in considerazione di possibili barriere linguistiche, culturali e sociali.

Per la prevenzione dei fattori di rischio cardio e cerebrovascolari è importante, oltre a progetti specifici sullo stroke, una condivisione e compartecipazione a tutte le iniziative svolte o in essere sia a livello nazionale, regionale, aziendale, sia dei professionisti e clinici sanitari così come delle associazioni dei pazienti.

A livello regionale si ricordano come esempi non esaustivi:

- ✓ Profilo di salute per il piano regionale della prevenzione 2014-2018 della Regione Emilia-Romagna
- ✓ Lettura integrata della Carta del rischio cardiovascolare Regione Emilia-Romagna
- ✓ Progetto di medicina di iniziativa, con l'obiettivo di prevenire malattie come l'infarto, l'ictus e l'attacco ischemico transitorio.
- ✓ Lettura integrata del Rischio Cardiovascolare nelle Case della Salute
- ✓ Campagna regionale di sensibilizzazione "Uno stile di vita salutare"
- ✓ Campagna Ipertensione arteriosa ed Obesità: informare per prevenire
- ✓ [#bastapoco](#) Campagna regionale per promuovere l'attività fisica tra i cittadini
- ✓ Salute – Donna e medicina di genere
- ✓ Piano regionale tabagismo
- ✓ "Scommetti che smetto" Campagna antifumo aziendale.
- ✓ Documento regionale di indirizzo sul ruolo dei nuovi anticoagulanti orali (NAO) nella prevenzione del cardioembolismo nel paziente con fibrillazione atriale non valvolare

6.FASE PRE-OSPEDALIERA DEL PAZIENTE CON ICTUS

A) IL SISTEMA 118 - I NODI DELLA RETE

Il Servizio per l'emergenza territoriale 118 rappresenta l'elemento essenziale del passaggio da un sistema di cure strutturato su ospedali "autosufficienti" che trattano pazienti provenienti dal Pronto soccorso a un sistema integrato di diagnosi precoce e cura territoriale basato sulla collaborazione di ospedali e servizi interdipendenti, operanti in rete per garantire i migliori risultati con un impiego ottimale di risorse.

L'organizzazione regionale del Sistema 118 è articolata in due sottosistemi con funzioni diverse ma interdipendenti (DGR n. 1349/2003): il primo - Centrale operativa (CO) 118 di area omogenea, il secondo - Emergenza territoriale - a diffusione provinciale e comprendente mezzi di soccorso ed equipaggi con diverse professionalità.

La rete delle Centrali 118

All'interno della rete delle Centrali si svolgono le funzioni di processazione delle chiamate di soccorso, identificazione del codice d'intervento sulla base della gravità/urgenza del caso, invio del mezzo più idoneo e guida fino al luogo dell'evento. Tale sistema garantisce elevata affidabilità rispetto alla capacità di far intervenire il più rapidamente possibile il mezzo idoneo nella sede dell'evento e di trasportare il paziente nel più breve tempo possibile all'ospedale adeguato, garantendogli un trattamento pre-ospedaliero aderente alle linee guida internazionali. Sul territorio regionale sono attive anche centrali che coordinano i trasporti inter-ospedalieri non urgenti. Tali centrali sono allocate sia presso le attuali centrali 118, sia in altre strutture ma comunque costantemente collegate con i sistemi di emergenza.

Altre funzioni importanti sono costituite dalle attività di collegamento in rete con le centrali operative quali Vigili del Fuoco, Forze dell'Ordine, Protezione Civile.

Le tre centrali operative sono strutturate come Unità Operative a direzione medica. La funzione di ricezione e gestione delle emergenze è svolta da personale infermieristico sulla base di protocolli stabiliti dal responsabile medico di Centrale. L'emergenza extra-ospedaliera viene affrontata secondo livelli di riferimento che tengono conto delle risorse di mezzi e personale disponibili.

Nel 2002 le Centrali operative erano 11. Dal 2008 è iniziato un processo di aggregazione che ha portato, nel 2014, al completamento del progetto di unificazione attraverso la realizzazione di 3 centrali operative di area omogenea interconnesse tra loro:

- ✓ EMILIA OVEST – 1,3 milioni di abitanti - collocata all'interno dell'AOU di Parma e competente per il bacino d'utenza delle AUSL di Piacenza, Parma e Reggio Emilia;
- ✓ EMILIA EST - 2 milioni di abitanti- collocata all'interno dell'AUSL di Bologna e competente per il bacino di utenza delle AUSL di Modena, Bologna, Imola e Ferrara;
- ✓ ROMAGNA - 1. 2 milioni di abitanti - collocata a Ravenna all'interno dell'AUSL Romagna e competente per le aree provinciali di Ravenna, Forlì - Cesena e Rimini.

Quest'organizzazione permette di ricevere e gestire le chiamate provenienti da province diverse aumentando i livelli di sicurezza rispetto al contestuale arrivo di più chiamate e, in caso di guasti al sistema tecnologico - operativo, consentendo maggiore tempestività nella risposta all'utente.

L'articolazione della rete di soccorso territoriale

La struttura di Soccorso/Trasporto Infermi in emergenza-urgenza si colloca nell'ambito del sottosistema di Emergenza Territoriale, è organizzata in unità operative a direzione medica, che afferiscono ai Dipartimenti di Emergenza. I mezzi e gli operatori possono appartenere ad Aziende Sanitarie, Enti o Associazioni Private, o di Volontariato.

Le postazioni territoriali del 118, sede di sosta e di partenza delle Unità Operative Mobili (UOM), sono localizzate presso specifiche strutture edilizie poste all'interno di complessi ospedalieri, di strutture territoriali dell'AUSL, di associazioni di volontariato, della Croce Rossa Italiana o di privati.

Il servizio territoriale di emergenza-urgenza prevede, secondo la normativa vigente, la dislocazione delle seguenti tipologie di mezzi:

- ✓ Mezzo di soccorso di base – Soccorritore (BLSD)
- ✓ Mezzo di soccorso avanzato – Infermiere (ILS)
- ✓ Mezzo di soccorso avanzato – Medico
- ✓ Mezzo di soccorso avanzato – Medico e Infermiere
- ✓ Auto – Infermiere
- ✓ Auto – Medico
- ✓ Auto – Medico e Infermiere
- ✓ Elicottero – Medico e Infermiere

Dal 2009 è stato introdotto il processo di accreditamento istituzionale dei servizi di soccorso e trasporto infermi svolto a mezzo automedica e ambulanza, condizione necessaria per l'affidamento dei servizi sanitari di trasporto di emergenza-urgenza (DGR 44/2009).

L'Emilia-Romagna ha scelto di garantire una forte integrazione tra i servizi di emergenza territoriale e quelli di primo e pronto soccorso. Di norma, nei casi in cui la postazione di ambulanza o automedica coincida con quello di un PPI/PS con attività inferiore ai 40.000- 50.000 accessi annui, il personale medico e infermieristico del 118, nei periodi di attesa, presta la propria opera negli ambulatori di PS.

Particolarmente rilevante il ruolo che svolge Il 118 verso le reti di patologia tempo-dipendenti: ne rappresenta il tessuto connettivo con la funzione di connettere i vari nodi delle reti. Oggi tutto il sistema 118 è in grado di intercettare direttamente sul territorio i pazienti da avviare al percorso di rete attraverso l'anticipazione diagnostico-terapeutica e di inviare gli stessi alle strutture appropriate.

B) I DATI 118 DEL PERCORSO ICTUS

La tabella sottostante riassume le interviste/chiamate 118 in cui la Cincinnati Pre-Hospital Stroke Scale (CCPS) è risultata positiva rispetto al numero dei ricoveri 2018 per ictus ischemico in Emilia-Romagna.

Tabella 1: Numero Interviste/Chiamate 118 con CCPS Positiva - Numero Pazienti Ictus Ischemico Acuto Anno 2020 – Modalità di arrivo in PS e Centralizzazione

Anno 2020												
Provincia di ricovero	Intervista Telefonica CO 118 con CPSS positiva	N. totale pazienti ictus	N. pazienti con ictus ricoverati che hanno avuto un transito in PS		N. pazienti ictus trasportati dal 118 in PS		Centralizzazione Primaria (trasporto ad un PS accreditato alla trombolisi)		Centralizzazione Secondaria		Centralizzazione Totale	
			N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%
PIACENZA	682	472	458	97%	352	77%	347	99%	2	1%	349	99%
PARMA	906	583	561	96%	432	77%	427	99%	1	0%	428	99%
REGGIO EMILIA	1.019	595	543	91%	394	73%	315	80%	1	0%	316	80%
MODENA	1.725	1.097	1.030	94%	799	78%	611	76%	15	2%	626	78%
BOLOGNA	2.642	1.358	1.299	96%	1.058	81%	699	66%	17	2%	716	68%
FERRARA	1.110	561	554	99%	436	79%	388	89%	2	0%	390	89%
ROMAGNA	3.089	1.447	1.386	96%	1.095	79%	960	88%	5	0%	965	88%
Totale	11.173	6.113	5.831	95%	4.566	78%	3.747	82%	43	1%	3.790	83%

Figura 1: Vettore dal luogo dell'evento all'ospedale di destinazione dei pazienti con ICTUS e trasportati dai mezzi di soccorso 118 - Anno 2020

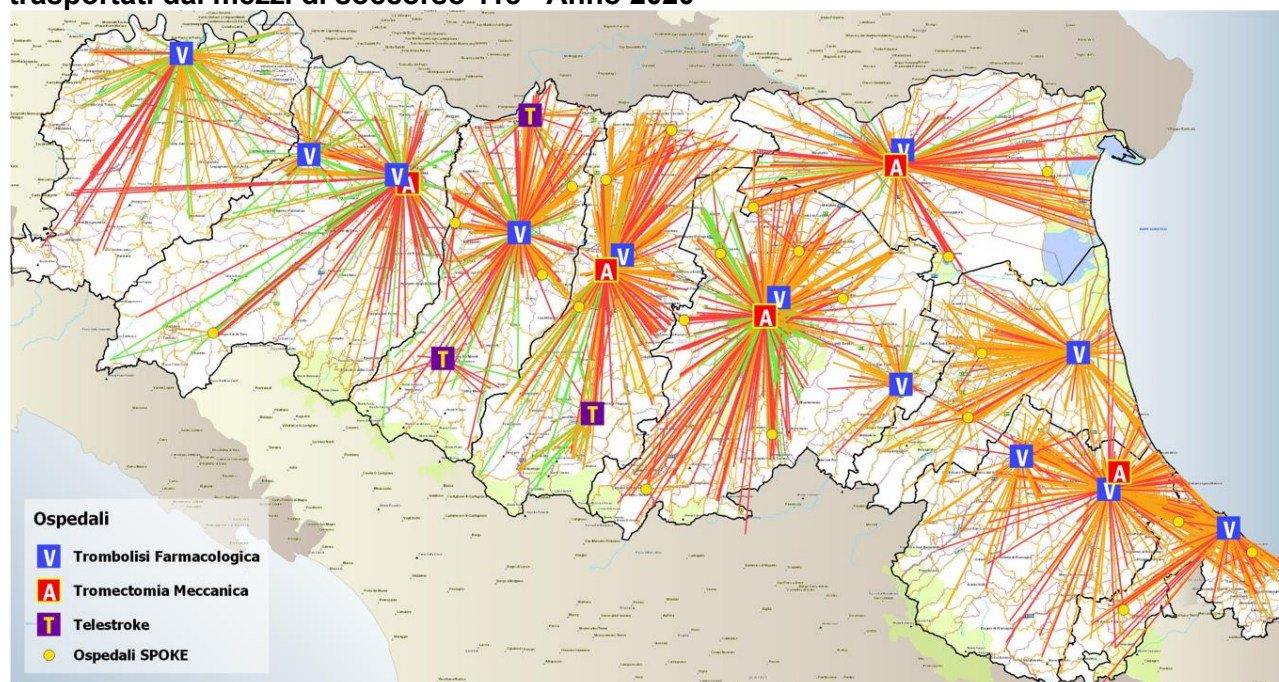


Tabella 2: Pazienti con sospetto ictus confermato sulla scena e trasportati con 118 - Anno 2020. Indicatori di Monitoraggio (tempi) - Anno 2019*

	PC		PR		RE		MO		BO		FE		RA		FC		RN		Totale	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
ELICOTTERO	15	6	11	2	11	2	39	6	35	3	1	0	3	1	5	1	1	0	121	3
MEDICO	30	13	125	25	212	39	134	19	100	9	69	25	35	9	112	18	68	14	885	18
INFERMIERE	104	44	257	50	255	47	437	63	563	53	159	57	348	90	492	81	433	86	3048	63
BLSD	86	37	117	23	66	12	85	12	370	35	49	18	0	0	0	0	0	0	773	16
Totale	235		510		544		695		1068		278		386		609		502		4827	

75° percentile del tempo di arrivo del primo mezzo sul luogo dell'evento dalla chiamata	75° percentile del tempo di sosta sul luogo dell'evento da parte dell'equipe di soccorso	75° percentile del tempo di trasporto al pronto soccorso dal luogo dell'evento
16 min	25 min	20 min
Indicatore Monitorato		
75° percentile del tempo di ospedalizzazione dei pazienti con patologia riscontrata stroke (codice NSIS "C0404 Ictus / deficit neurologico). Intervallo di tempo calcolato come differenza tra la data/ora di arrivo in ospedale del paziente e la data/ora della ricezione chiamata telefonica in CO 118.		
58 min		

**tempi relativi all'anno 2019 in quanto in conseguenza del COVID-19, i tempi di soccorso del 2020 hanno subito un incremento di alcuni minuti determinato dall'utilizzo di DPI specifici da parte dei soccorritori*

Campagna informativa

È preferibile per rendere il più breve possibile l'arrivo dei pazienti con ictus in ospedale favorire la chiamata del 118, rispetto all' arrivo con mezzi propri.

L'utilizzo del 118 è associato in modo indipendente con un arrivo più precoce in PS (onset-to-door time ≤ 3 hours; aOR 2.00; 95% IC 1.93–2.08), con una più rapida valutazione in PS (più pazienti con un tempo door-to-imaging time ≤ 25 minuti; OR, 1.89; 95% IC, 1.78–2.00), con un più rapido trattamento trombolitico in caso di ictus ischemico (più pazienti con un tempo door-to-needle [DTN] ≤ 60 minutes; OR, 1.44; 95% IC, 1.28–1.63), e con più pazienti eleggibili trattati con trombolisi se l'esordio dei sintomi è ≤ 2 hours (67% versus 44%; OR, 1.47; 95% IC, 1.33–1.64), come riportato dalle linee guida AHA 2018 (Powers et al, 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. Stroke. 2018 Mar;49(3):e46-e110).

Dai dati regionali del 2018 il 29% dei pazienti giunge ancora in PS con l'autopresentazione anziché utilizzare il 118.

A tale scopo sono particolarmente importanti le campagne di sensibilizzazione della popolazione sull'ictus, sul riconoscimento precoce dei sintomi e sulla chiamata al 118.

In Emilia-Romagna è stata realizzata in Area Vasta Emilia Nord (AVEN) una campagna informativa nel 2013-2015, grazie a un finanziamento del Programma Ricerca Regione-Università 2010-2012 all'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma. Il progetto, denominato EROI (Educazione e Ritardo di Ospedalizzazione per Ictus), è stato strutturato come un trial clinico randomizzato (RCT) per valutare l'effetto di una strategia di educazione della comunità sui tempi di accesso ospedaliero in corso di ictus acuto.

Il progetto è stato organizzato in una prima fase (settembre 2012-Luglio 2013) volta ai seguenti obiettivi:

- ✓ validazione italiana dello STAT (Stroke Action Test), uno strumento validato negli USA per valutare la prontezza della popolazione nel rispondere all'ictus;
- ✓ analisi del contesto sui livelli di conoscenza dell'ictus nella comunità;
- ✓ analisi del contesto sui determinanti del ritardo.

La seconda fase del progetto con il supporto di un esperto internazionale di comunicazione è stata incentrata sulla realizzazione e sviluppo della campagna, su una fase esplorativa tramite focus group e la fase di sperimentazione vera e propria con la esposizione della popolazione alla campagna (Agosto 2013-Marzo 2015) nelle province di Piacenza, Parma, Reggio Emilia e Modena, secondo un modello RCT a cluster Stepped-Wedge. L'end-point primario dello studio era valutare se la campagna avesse un impatto significativo nell'aumentare la proporzione di pazienti con ictus che giungevano in pronto soccorso entro 2 ore dall'esordio dei sintomi. Il tasso di trombolisi endovenose e l'analisi del cambiamento nei comportamenti erano end-points secondari. Lo studio ha arruolato 1622 soggetti nel periodo (912 esposti alla campagna e 710 non esposti) ma purtroppo la percentuale di arrivi precoci entro 2h dall'esordio dei sintomi non è stato incrementato dalla esposizione alla campagna (38.8% versus 44.4%; aOR 0.81; 95% IC 0.60–1.08; P=0.15).

Vi è stato un incremento della percentuale di trombolisi e un miglioramento del riconoscimento dei sintomi ma che non hanno raggiunto la significatività statistica ($p=0.07$). Principali limiti dello studio sono stati il disegno a cluster che per impedire contaminazioni ha impedito di utilizzare alcuni canali di comunicazione come radio, TV e web, così come una durata limitata della campagna e una esposizione limitata della popolazione specie per alcune province alla campagna.

Sarà importante pianificare anche specifiche campagne di informazione per residenti stranieri, specialmente nelle popolazioni più a rischio (razza nera e asiatica).

A fine 2018 la regione Emilia-Romagna ha lanciato la campagna di informazione e sensibilizzazione "**Vedo, Riconosco, Chiamo**" per il riconoscimento precoce e tempestivo dei sintomi dell'ictus cerebrale, con video e poster sul riconoscimento dei sintomi e la tempestiva chiamata del 118 su tutta la regione tramite passaggio in TV e radio locali.

È opportuno che venga dato ulteriore rilievo e diffusione alla campagna regionale "Vedo, Riconosco, Chiamo" così come ad iniziative locali e provinciali aventi lo stesso scopo, specialmente in collaborazione tra la regione Emilia-Romagna, le Aziende sanitarie e l'associazione dei pazienti ALICe Emilia-Romagna (Associazione per la Lotta all'Ictus Cerebrale).

C) CENTRALI OPERATIVE 118

In caso di sospetta patologia neurologica "C04" (D.M. 15/05/92), nel sospetto di ictus l'operatore di CO118 deve somministrare la Cincinnati Pre-Hospital Stroke Scale (CPSS) (**Allegato 2**).

La Cincinnati Pre-Hospital Stroke Scale (CPSS) è una scala di facile uso, validata sia direttamente sul paziente sia telefonicamente, somministrabile, previa formazione, sia da personale sanitario che laico. È costituita da 3 items riguardanti l'individuazione di un deficit facciale e/o di un deficit motorio ad un arto superiore e/o di un deficit della parola. Un solo item positivo determina la positività della CPSS.

La sensibilità della CPSS rispetto alla diagnosi finale di dimissione ospedaliera è del 84.7% con valore predittivo positivo (PPV) del 56.2%.

L'utilizzo della CPSS durante il dispatch telefonico è stato analizzato in uno studio italiano su 21.760 casi documentando come incrementi sia la sensibilità (71%) che il PPV (56%).

In caso di sospetta patologia neurologica "C04" (D.M. 15/05/92) devono essere indagati i seguenti determinanti:

- Età > 18 anni *
* per soggetti <18 anni andranno definiti a livello regionale e delle singole aziende specifici percorsi per lo "Stroke pediatrico" in considerazione della diversa semiologia di presentazione rispetto all'adulto così come per le diverse indicazioni terapeutiche sulle terapie di riperfusione nel caso di ictus ischemico e frequenza e tipologia della patologia emorragica.
- Positività ad almeno un criterio della Cincinnati Pre-Hospital Stroke Scale (asimmetria facciale, asimmetria della forza agli arti, disturbi della parola).

Poiché uno dei limiti di sensibilità della scala di Cincinnati (CPSS) è la mancanza di voci adeguate all'individuazione delle patologie del circolo posteriore (ictus vertebro-basilare) risulta rilevante valutare anche la presenza di altri sintomi, quali la disfagia (difficoltà a deglutire), segni cerebellari (incoordinazione, difficoltà a reggersi in piedi e tendenza a cadere di lato/lateropulsione) e segni clinici generali: vertigine, disturbi nella marcia.

Pertanto, se Cincinnati non positiva è consigliato agli operatori di indagare:

- ✓ Positività a vertigini con difficoltà a reggersi in piedi (in questo caso massima attenzione se oltre a questo il soggetto ha difficoltà a deglutire (disfagia), dice di vedere doppio (diplopia) o di non vederci bene (deficit di campo visivo) e se appare rallentato nel pensiero e nelle risposte.

La presenza dei primi due determinanti (età \geq 18 anni associata alla positività della CPSS) o della valutazione del circolo posteriore individua un **sospetto ictus** a cui deve seguire la relativa annotazione sulla scheda intervento del sistema gestionale di Centrale 118.

La scelta e l'invio del mezzo non sono correlati unicamente alla gravità clinica ma principalmente alla necessità di soccorso di una patologia tempo-dipendente come l'ictus ischemico considerando l'accesso a terapie di riperfusione come la trombolisi endovenosa e la trombectomia, con l'obiettivo prioritario di condurre il più rapidamente possibile il paziente con attivazione del codice ictus nell'ospedale trattante.

Per ridurre i tempi va pertanto limitato l'invio in rendez-vous di ulteriori mezzi a casi particolari o con complicazioni durante il soccorso (es. peggioramento clinico neurologico o dei parametri vitali).

Formazione: le 3 CO118 devono prevedere periodici eventi formativi per tutto il personale, specifici per il percorso ictus. (come da Raccomandazione 8.6 e 8.7 linee guida ISO-SPREAD 2017, Forte a Favore grado B e linee guida AHA 2018 classe I livello B-NR)

D) FASE DI SOCCORSO TERRITORIALE

CODICE ICTUS

(come da Raccomandazione 8.4 linee guida ISO-SPREAD 2017 e linee guida AHA 2018 classe I livello B-NR)

L'ictus è una emergenza medica ("Time is Brain") che necessita di invio immediato in Pronto Soccorso e ricovero in Stroke Unit se confermato.

Il trattamento con terapie di riperfusione nell'ictus ischemico più è precoce e più si associa ad un miglior outcome clinico.

Negli anni le indicazioni alle terapie di riperfusione per l'ictus ischemico sono notevolmente mutate sia per la trombolisi che per la trombectomie ed in particolare per quanto riguarda la trombolisi endovenosa sono state via via eliminate diverse controindicazioni relative, abolito il limite di età di 80 anni, la finestra temporale è estesa fino a 4,5 ore dall'esordio dei sintomi, con possibilità di trattamento anche in caso di ictus non databile, con esordio al risveglio o databile nella finestra 4.5-9 ore dall'esordio dei sintomi previo studio di neuroimaging con TC, angioTC e TC perfusione o studio di RM (DWI, FLAIR) tale da individuare pazienti con penombra ischemica. Anche per la trombectomia meccanica le indicazioni sono passate dalla finestra 0-6 ore (da fine 2014) alle recenti indicazioni del 2018 anche dalle 6 alle 24 ore dall'esordio, sempre previo studio di neuroimaging multimodale (vedi nel dettaglio sezioni dedicate).

Per tale motivo in questi anni molto è cambiato nelle istruzioni operative anche per la parte pre-ospedaliera.

Non esistendo più limitazioni di età e con il notevole allargamento della finestra temporale ha acquisito fondamentale importanza la autonomia pre-ictus nella attivazione del codice ictus, così come la prognosi di vita pre-ictus.

Il CODICE ICTUS viene attivato dal neurologo a conclusione della telefonata di PRENOTIFICA del mezzo di soccorso ed identifica il percorso tempo dipendente relativo a "SOSPETTO ICTUS"

candidato a terapie di riperfusione (trombolisi ev e/o trombectomia meccanica).

Poiché non è possibile al momento sul territorio distinguere tra un ictus ischemico ed uno emorragico entrambe le patologie diagnosticate in fase ospedaliera dopo studio di neuroimaging beneficiano dell'eventuale attivazione del codice ictus.

L'équipe del mezzo di soccorso esegue la valutazione primaria, rileva i parametri vitali ed eroga le prestazioni a sostegno degli stessi sulla base delle procedure locali.

Particolare attenzione è posta nella rilevazione della glicemia, all'esecuzione di un tracciato ECG e e, se possibile, al reperimento di un accesso venoso periferico e all'esecuzione di prelievi ematici. In caso di difficoltà in una di queste operazioni il personale non deve perdere tempo e all'arrivo in PS deve comunicare eventualmente quale operazione non è stato possibile eseguire.

L'équipe valuta la presenza dei criteri di inclusione (età >18 anni e CPSS+) e annota l'orario esatto di comparsa dei sintomi.

Nel caso in cui sia l'ambulanza di base ad intervenire per prima sono impiegati i criteri di esclusione assoluti annotati nella relativa scheda e comunicati al neurologo e/o all'ALS di riferimento. Le procedure di emergenza territoriale devono prevedere la possibilità dell'invio in rendez-vous dei mezzi ALS (o il consulto telefonico con il medico dell'automedica) qualora non direttamente ingaggiati sull'evento.

Il personale di soccorso valuta la presenza dei criteri di esclusione assoluta (è sufficiente 1 solo criterio per escludere il paziente) sia per trombolisi endovenosa che per trombectomia meccanica:

Non autonomia pre-ictus* (es modified Rankin Scale pre ictus >3)

Neoplasia maligna con prognosi di vita <6 mesi

Prognosi di vita <6 mesi

Glicemia (stick glicemico) < a 50 mg/dl

*Si raccomanda di valutare sia l'autonomia motoria che cognitiva (es. "E' in grado di camminare autonomamente?", "usa ausili?", "Esce di casa da solo/a?" "E' autonomo nel lavarsi e vestirsi? Nel farsi da mangiare? Nel fare le faccende di casa? Nell'amministrare il denaro? Nel fare la spesa?").

I seguenti criteri sono invece criteri di esclusione assoluti per la trombolisi endovenosa, ma NON per trombectomia meccanica in caso di occlusione di grossa arteria cerebrale, pertanto non sono di esclusione al codice ictus, ma, se presenti in anamnesi, indicano che, in caso di attivazione di CODICE ICTUS da parte del Neurologo durante la PRENOTIFICA, il trasporto dovrà avvenire verso un Hub con Stroke Unit di 2° livello con possibilità di trattamento endovascolare per presenza di Neurointerventistica H24.

- Nota diatesi emorragica
- Recente (o in corso) evento emorragico maggiore
- Nota piastrinopenia <100.000/mm³
- Emorragia digestiva recente (entro 3 mesi)
- Storia di emorragia intracranica (ESA, emorragia cerebrale spontanee non traumatiche)
- Grave epatopatia (con insufficienza epatica, cirrosi, ipertensione portale, epatite attiva)
- Intervento neurochirurgico (<3 mesi)
- Intervento chirurgico maggiore (<14 gg), trauma cranico grave (<3 mesi), trauma maggiore (<14 gg)
- Terapia anticoagulante (anticoagulanti diretti o con warfarin con INR>1.7)
- Pazienti in terapia con eparina ev nelle precedenti 48h
- Pazienti in terapia con eparina a basso PM
- Endocardite batterica

Tra queste si raccomanda particolare attenzione agli operatori nel rilevare una nota diatesi emorragica, recenti traumi o interventi chirurgici e l'assunzione di terapia anticoagulante (annotando nella scheda farmaco anticoagulante, posologia e ultima assunzione).

Il personale deve per tanto essere in grado di:

- ✓ Somministrare **CPSS**;
- ✓ Effettuare la **PRENOTIFICA** con telefonata al Neurologo di guardia dell'ospedale di riferimento per trombolisi e/o trombectomia che, a conferma, attiverà il **CODICE ICTUS**;
- ✓ Eseguire un rapido **TRASPORTO** presso l'ospedale dotato di Stroke Unit di 1° o 2° livello;

Il neurologo, in accordo con i mezzi di soccorso e la CO 118, definisce la destinazione ospedaliera del paziente.

Si riporta la scala modified Rankin Scale pre-ictus (Allegato 3).

PRENOTIFICA

È documentato come la pre-allerta (PRENOTIFICA) da parte dei mezzi di soccorso all'ospedale in grado di offrire le terapie di ripercussione riduca i tempi di trattamento.

(come da Raccomandazione 8.10 linee guida ISO-SPREAD 2017 e linee guida AHA 2018 classe I livello B-NR)

- ✓ È indicato pertanto il contatto diretto tra equipe di soccorso e il neurologo dell'ospedale di riferimento dotato di Stroke Unit e autorizzato alla trombolisi (e/o trombectomia) su linee telefoniche dedicate comunicando:
 - Età del paziente
 - Valutazione GCS o AVPU (secondo competenza), PA, Glicemia
 - Ora di insorgenza dei sintomi o se esordio al risveglio o non databile
 - Grado di autonomia precedente l'evento (mRS pre-ictus)
 - Presenza di patologia neoplastica, recente trauma o intervento chirurgico
 - Assunzione o meno di terapia anticoagulante (warfarin o nuovi anticoagulanti) cercando di risalire all'ora dell'ultima assunzione.
 - Tempo stimato di arrivo
- ✓ In caso di parere positivo del neurologo per l'arruolamento del paziente l'équipe del mezzo di soccorso assegna al paziente il "**CODICE ICTUS**" corredato dal codice numerico di gravità e lo comunica, alla Centrale Operativa contestualmente alla dichiarazione del PS di destinazione.
- ✓ La documentazione clinica disponibile al domicilio del Paziente, con particolare attenzione a quella riguardante l'eventuale terapia, in particolare quella anticoagulante orale, deve essere acquisita e consegnata al triage del PS di accettazione del paziente.
- ✓ Durante il trasporto l'équipe, secondo le competenze BLS/D/ILS/ALS:
 - Protegge le estremità paralizzate per evitare traumi
 - Evita se possibile la somministrazione di farmaci ipotensivi
 - Evita, se non c'è ipoglicemia, l'infusione di soluzione glucosata
 - Evita se possibile la somministrazione di sedativi
 - Evita l'infusione di elevate quantità di cristalloidi

(come da Raccomandazione 8.3 linee guida ISO-SPREAD 2017, Forte Contro)

Si incentiva il personale dell'équipe di soccorso ad usare check list specifiche per il percorso ictus. Si consiglia in futuro lo sviluppo di sistema di PRENOTIFICA con VIDEO-CHIAMATA mezzo di soccorso-neurologo, nel rispetto agli obblighi previsti dal Decreto n. 101 del 10 Agosto del 2018 e GDPR 2016/679 o di future normative in vigore.

- ✓ All'arrivo in Pronto Soccorso l'équipe consegna il paziente comunicando che si tratta di un "**CODICE ICTUS**". Contestualmente consegna copia della scheda clinica qualora non informatizzata e non collegata ai sistemi informatici di PS. Al rientro dalla missione l'équipe utilizzando il Terminale dati di bordo inserisce la *Classe patologia riscontrata* (valore C04) e a seguire la *Patologia riscontrata* (valore C0404 ictus/deficit neurologico). Deve essere inoltre

riportato nel campo *Ospedale di destinazione* il reparto/unità operativa che ha come desinenza "Stroke Team".

Tutti i pazienti con sospetto ictus acuto con attivazione del CODICE ICTUS devono essere trasportati all' Ospedale più vicino dotato di Stroke Unit autorizzata alla trombolisi e.v. (Stroke Unit di I° o di II° livello), (come da Raccomandazione 8.4 e 8.5 linee guida ISO-SPREAD 2017 e linee guida AHA 2018 classe I livello B-NR)

È indicato invece per pazienti con sospetto ictus acuto con attivazione del CODICE ICTUS il trasporto diretto presso Ospedale dotato di Stroke Unit di II° livello nei seguenti casi:

- ✓ quando il tempo di trasporto dal luogo dell'evento alla Stroke Unit di II° livello sia **≤ 30-45 minuti** (modello mothership) o se i tempi stimati di trasporto alla Stroke Unit di I° e II° livello siano equivalenti.
- ✓ in caso di presenza di controindicazioni assolute alla trombolisi endovenosa (vedi sopra)
- ✓ in caso la CO118 identifichi l'**ELISOCORSO** come mezzo più idoneo di intervento

È possibile trasportare pazienti con sospetto ictus acuto con attivazione del CODICE ICTUS in ospedali territoriali provinciali SOLO se dotati dei seguenti requisiti:

- ✓ collegamento in Telemedicina (TeleStroke) con Stroke Unit di I° o II° livello (per teleconsulto, esame obiettivo neurologico, dati anamnestici, criteri inclusione/esclusione trombolisi)
- ✓ possibilità di collegamento per le immagini neuroradiologiche con Stroke Unit di I° o II° livello (es. tramite collegamento RIS-PACS)
- ✓ possibilità di effettuare Teletrombolisi in accordo con PDTA aziendali o interaziendali.

I centri TeleStroke potranno sviluppare nel futuro protocolli di neuroimaging tali da eseguire anche angioTC vasi collo e intracranici e/o TC perfusione al fine di individuare candidati alla trombectomia meccanica così come candidati alla trombolisi con esordio al risveglio, non databile o tra 4.5-9 ore. Alternativamente per tali casi dovrà essere prevista la centralizzazione immediata alla Stroke Unit di 1° o 2° livello.

Gli ospedali territoriali provinciali con collegamento Telestroke in caso di occlusione di grosso vaso invieranno direttamente il paziente in un Ospedale con Stroke Unit di II° livello con trombolisi in corso se effettuata, senza attendere la fine della infusione del farmaco e senza attendere l'osservazione clinica per eventuali miglioramenti.

Il trasporto in tal caso per ridurre i tempi dovrà essere effettuato tramite gestione della CO118 e non con servizi intraospedalieri.

Nel caso il paziente non necessiti di trattamento endovascolare verrà inviato all'ospedale di riferimento territoriale dotato di Stroke Unit di I° o II° per il ricovero, sempre che ne sussista l'indicazione.

Questo tipo d'organizzazione si basa sui seguenti presupposti:

- ✓ Le recenti linee guida ESO-ESMINT sulla trombectomia e l'aggiornamento 2019 delle linee guida ISO SPREAD evidenziano come l'utilizzo di scale pre-ospedaliere nei pazienti con sospetto ictus non è al momento raccomandato per identificare candidati alla trombectomia meccanica.
- ✓ non vi è evidenza della superiorità di un modello rispetto ad un altro tra mothership (centralizzazione primaria in Stroke Unit di II° livello) e drip&ship (trasporto a Stroke Unit I° livello per trombolisi ed eventuale trasporto secondario per trombectomia meccanica a Stroke Unit di II° livello).
- ✓ Il modello mother-ship può essere da preferire quando il tempo di trasporto alla Stroke di 2° livello sia \leq ai 30-45 minuti; mentre il drip-and-ship potrebbe essere da preferire quando i tempi siano superiori ai 45 minuti purché il tempo door-to-needle nella SU di 1° livello non sia superiore ai 60 minuti (secondo parere degli esperti delle linee guida europee ESO-ESMINT).
- ✓ Non è raccomandato eseguire interventi di trombectomia meccanica al di fuori di Stroke Unit di 2° livello.

Le Aziende sanitarie sulla base del tempo di percorrenza definiranno pertanto gli ambiti territoriali del 118 rispetto al trasporto del paziente verso la Stroke Unit di I o II livello secondo quanto raccomandato.

TRASPORTO SECONDARIO PER CANDIDATI A TROMBECTOMIA

Il percorso inter-ospedaliero deve essere contestualizzato a livello aziendale secondo protocolli condivisi. Il trasporto avverrà mediante ambulanza del 118 con personale sanitario del 118 quando il paziente è in carico al Pronto Soccorso. Quando il paziente è ricoverato in Stroke Unit o altra Unità Operativa il trasporto secondario urgente seguirà le procedure aziendali.

Qualora si renda necessario il trasporto secondario da un Ospedale con Stroke Unit I° livello a uno con Stroke Unit II° livello per eseguire una trombectomia meccanica questo dovrà essere effettuato tramite 118 e non con servizi intraospedalieri al fine di ridurre i tempi.

Al fine di ridurre i tempi nel caso in cui il paziente non debba ripetere o non debba eseguire studi neuroradiologici per la selezione del caso e per la definitiva indicazione alla trombectomia si raccomanda il trasporto diretto in sala angiografica.

Nel caso il paziente arrivato all'Ospedale con Stroke Unit di II° livello NON venga sottoposto al trattamento di trombectomia meccanica deve essere garantito il **back transport** da parte dell'Ospedale inviante, secondo modalità definite in protocolli aziendali e/o interaziendali.

ICTUS IN PAZIENTE RICOVERATO IN OSPEDALE PER ALTRE PATOLOGIE

Per i pazienti ricoverati per altre patologie che sviluppino un ictus intraospedaliero, il medico di reparto contatta il neurologo della Stroke Unit di 1° o 2° livello di riferimento territoriale il quale attiva il percorso ictus come da protocollo extraospedaliero. In tali casi trattandosi di pazienti ricoverati per una patologia acuta è particolarmente rilevante accertare la autonomia pre-ricovero, lo stato delle condizioni attuali del paziente, la prognosi e la aspettativa di vita.

7. TELESTROKE

Per telestroke si intende la possibilità di condividere, da remoto, sia le immagini neuroradiologiche che la valutazione clinica di un paziente con sospetto ictus. Solitamente con questo termine si intende una comunicazione in doppio senso mediante video ed audio, rispetto alla sola trasmissione di immagini o al consulto telefonico.

Per l'ictus acuto le metodiche con doppio collegamento sono state avallate dalle recenti linee guida AHA con un grado di raccomandazione e evidenza "I A" per la condivisione delle immagini neuroradiologiche e come IIa per la gestione clinico-neuroradiologica, per le decisioni riguardanti la trombolisi¹. Le linee guida ESO definiscono le evidenze della telemedicina per lo stroke come un metodo bidirezionale di comunicazione pre-ospedaliero tra ambulanza e medico esperto, come sistema di preallerta per la valutazione e gli esami, e conclude per la mancanza di RCT sull'argomento, nonostante segnalazioni in proposito, mentre non trattano della comunicazione tra ospedali hub e spoke². L'argomento non viene trattato dalle linee guida ISO-SPREAD 2017.

Implementare un sistema di comunicazione tra centri hub e spoke offre la possibilità di far valutare le immagini ad un neuroradiologo esperto, quando in una sede ospedaliera minore, non sia disponibile una tale professionalità o non sia disponibile H24. Stessa cosa per la consulenza neurologica. Vi sono studi in letteratura prevalentemente riferiti all'ictus acuto.

In Francia si calcola che il 12% degli ictus dei centri spoke utilizzi modalità di consulto clinico-neuroradiologico in telestroke. Il ministero francese di Sanità ha stimato che nel 2016 il 34% delle Stroke Unit francesi (48/139) era collegato con centri minori in telestroke, si attribuisce anche a questo l'incremento dei trattamenti passato dell'8,6% del 2011 al 14,3% del 2013³. Negli USA calcolano che il 50% degli ospedali per acuti usi forme di telemedicina, e ci si aspetta un incremento del 20-50% per anno, ed il settore più rapidamente in evoluzione riguarda lo stroke, con stimata superiorità dell'efficacia della comunicazione audiovisiva a doppio senso clinica e neuroradiologica⁴.

Sono inoltre attivi sistemi promossi a livello nazionale di telestroke in Francia, Inghilterra, Irlanda, Scandinavia, Australia, Nuova Zelanda, Cina⁴⁻⁵⁻⁶.

Nella metanalisi di Kepplinger e colleghi, apparsa su *Neurology* nel 2016, che ha incluso 7 studi con un totale di 1.863 pazienti, con trombolisi nella maggioranza dei casi fatta entro 3 ore, il numero di emorragie era simile nei soggetti che avevano fatto trombolisi in telemedicina rispetto a quelli che avevano fatto trombolisi nei centri stroke (RR 1.01, IC95% 0.37-2.80. P= 0.978), con bassa eterogeneità $I^2=37%$, così come non vi erano differenze per la mortalità (RR = 1,04, 95% CI 0,74-1,48, p= 0.806) e per l'indipendenza funzionale a 3 mesi (RR = 1.11, IC95% 0.78-1.57, p=0.056), senza eterogeneità $I^2 0%$. Le conclusioni sono che la trombolisi e.v. in telestroke è sicura ed efficace⁷.

L'esperienza del STRokE DOC Arizona Telestroke Trials ha dimostrato la superiorità del doppio collegamento video-audio rispetto al solo contatto telefonico per le indicazioni alla terapia. Nei 706 pazienti arruolati la decisione corretta di trattamento con rTPA è stata presa nel 96% dei casi in telemedicina e nell'83% per telefono (p= 0.002), i trattati sono stati significativamente più numerosi in telestroke⁸.

Altri studi hanno riguardato un singolo territorio. In Germania la regione della Baviera ha 2 centri hub in rete con 12 ospedali minori ed ha dimostrato la sicurezza delle trombolisi concordate per via telematica e testimoniato l'importante incremento delle stesse, già negli anni 2003-04 nello studio TEMPiS. Successivamente per 4 degli ospedali territoriali ha dimostrato che su 3122 pazienti trattati, erano presenti esiti nel 44% dei pazienti sottoposti a teleconsulto, e nel 50% dei pazienti degli ospedali hub (p=0.0001). Come ulteriore dato si è dimostrata una riduzione della mortalità e dipendenza, nei pazienti sottoposti a telestroke, significativa all'analisi multivariata, a 12 mesi (OR 0.65; IC95% 0.54-0.78, p<0.01) ed a 30 mesi (OR 0.82, IC95% 0.68-0.98; P=0.031)⁹⁻¹⁰. In Catalogna sono stati raccolti dati dal 2013 al 2015, riguardanti 1200 pazienti valutati con modalità telestroke in videocollegamento per valutazione clinica e radiologica, di cui 322 trattati con trombolisi e.v. (33%). Non si sono viste differenze di esito per mortalità, emorragie intracraniche, NIHSS a 24 ore, invalidità a 3 mesi tra centro hub e spoke. Simile tra centri hub e spoke il numero di trombectomie meccaniche dopo trattamento e.v. L'incremento dei pazienti trattati si è avuto specialmente nei centri spoke, dopo l'introduzione di questa metodica. Le conclusioni dello studio sono che il telestroke favorisce la sicurezza e l'efficacia della trombolisi, aumenta il numero dei trattati ed evita un importante numero di trasferimenti intraospedalieri (46,8% degli ictus ischemici, 76,5% dei TIA e 23,5% delle emorragie)¹¹. La Sassonia ha una rete hub-spoke di 13 ospedali che ha fatto 3416 consultazioni negli anni

2007-2012 migliorando la selezione dei pazienti ed incrementandone l'inclusione in trials¹². L'Est dell'Inghilterra ha organizzato un telestroke con 7 ospedali in rete risultato sicuro ed efficace per la trombolisi¹³.

Dati modestamente positivi anche nell'esperienza di Atlanta (US), dove l'introduzione del telestroke per 15 ospedali non metropolitani, collegati con l'ospedale centrale ha comportato una modesta riduzione della mortalità e riduzione delle complicanze del 5.9%, ma sono stati inclusi tutti i pazienti trattati nei diversi centri, sia sottoposti a tele consulenza, sia trattati direttamente¹⁴. L'esperienza di Pittsburgh in Pensilvania è più positiva con significativa relazione tra numero dei centri spoke abilitati al telestroke e numero di pazienti arruolati alla trombolisi, con netta significatività dell'incremento del numero dei trattati nei centri spoke, rispetto agli hub. Le conclusioni sono che la telemedicina è la maggior risorsa per l'incremento del trattamento con trombolisi. Lo stesso centro aveva in precedenza pubblicato sulla sicurezza del trattamento con riduzione significativa delle complicanze emorragiche rispetto alla fase pre-telestroke (10.7% vs 1.8% P= 0.034) con incremento dei trattati entro 3 ore (6.0%vs 9.5%, p=0.002)¹⁵. L'esperienza della Mayo Clinic che ha 13 centri minori collegati ha visto la mancanza di differenze tra centro hub e spoke per la corretta selezione dei pazienti, per la percentuale dei trattati e per le complicanze emorragiche, ma differenze sugli esiti dovute al non corretta gestione delle terapie durante la degenza nei centri spoke¹⁶. Dati positivi sull'incremento del numero di trattati segnalato anche nel Sud Carolina¹⁷.

Dai dati di letteratura esposti una organizzazione con Telestroke tra centri hub e spoke ha la potenzialità pertanto di incrementare il numero dei casi trattati con trombolisi endovenosa con uguale efficacia e sicurezza rispetto ai centri Hub, oltre al vantaggio di rendere più rapido il tempo d'inizio trattamento, in quanto iniziato direttamente nel centro territoriale.

Dal 2015 le evidenze a favore del trattamento endovascolare nell'ictus ischemico da occlusione di grossa arteria hanno comportato sempre più spesso modelli organizzativi volti alla centralizzazione del paziente in ospedali capaci di offrire le terapie di riperfusione (trombolisi endovenosa e trombectomia meccanica) riducendo i trasporti secondari, così come la nascita diffusa di centri con TeleStroke. Sicuramente il TeleStroke rimane a tutt'oggi uno strumento utile nella Rete Stroke in determinate realtà geografiche o condizioni particolari.

Esperienze di TeleStroke in regione Emilia-Romagna.

Nel 2009 nasce il progetto sperimentale TeleStroke della AUSL di Modena tra l'Ospedale di Pavullo nel Frignano e la Stroke Unit dell'Ospedale Civile di Modena a Baggiovara, tra le prime esperienze in Italia di TeleStroke (unitamente a Treviso-Conegliano Veneto e Trento). Il progetto è stato anche finanziato dal bando di modernizzazione 2010-2012 della Regione Emilia-Romagna. Il progetto ha coinciso con eventi formativi sul personale e campagne di sensibilizzazione della popolazione del Frignano al fine di migliorare l'equità di accesso alle cure per l'ictus ischemico nell'appennino modenese.

Dal 2015 sono circa 20 i teleconsulti neurologici ogni anno a fronte di 5-6 teletrombolisi. Nel 2018 è stato redatto il PDTA interaziendale (AUSL e AOU Modena) su Telestroke e teletrombolisi.

Nel corso del 2019 anche l'AUSL di Reggio Emilia ha iniziato un'esperienza di TeleStroke collegando gli ospedali di Castelnuovo Monti e Guastalla al Hub trombolisi provinciale (Stroke Unit IRCCS-ASMN Reggio Emilia), progetto cofinanziato dal bando ministeriale finalizzata 2013 GR-2013-02357885.

Esperienze di TeleStroke nella nostra regione sono in via di attivazione nella Azienda USL di Piacenza (Ospedale di Fiorenzuola) al fine di evitare la centralizzazione su Piacenza per pazienti dell'area di Fiorenzuola poi destinati al centro Hub di Parma quali candidati alla trombectomia, così come nella Azienda USL di Bologna per l'area di Porretta, in analogia alla situazione geografica appenninica simile all'esperienza modenese a Pavullo nel Frignano e all'esperienza reggiana a Castelnuovo 'ne Monti.

Si raccomanda che tali esperienze siano integrate nella rete stroke aziendale e interaziendale e siano monitorate nei risultati (volumi di attività, indicatori di processo e di outcome) esattamente come le Stroke Unit di 1° e 2° livello.

8.FASE OSPEDALIERA

A) GESTIONE IN PRONTO SOCCORSO DEL PAZIENTE CON CODICE ICTUS

Il paziente con sospetto ictus può giungere in Pronto Soccorso tramite 118 o tramite autopresentazione.

Le campagne informative sopra riportate hanno la finalità di incentivare la popolazione a chiamare il 118 in caso di sospetto ictus e ridurre le autopresentazioni (pari al 29% nel 2018 nella nostra Regione).

(come da Raccomandazione linee guida ISO-SPREAD 2019 e linee guida AHA 2018)

ARRIVO CON 118 e PRENOTIFICA:

Come riportato nella sezione della fase pre-ospedaliera il neurologo che riceve la prenotifica dal 118 o che viene allertato dal Triage di PS richiede le seguenti informazioni:

- Età del paziente
- Sintomi clinici
- Ora esatta di insorgenza dei sintomi o se esordio al risveglio o non databile
- Grado di autonomia precedente l'evento (mRS pre-ictus)
- Presenza di patologia neoplastica, recente trauma o intervento chirurgico
- Assunzione o meno di terapia anticoagulante (warfarin o nuovi anticoagulanti) cercando di risalire all'ora dell'ultima assunzione.
- Tempo stimato di arrivo

Si incentiva il neurologo che riceve la prenotifica ed il medico ed infermiere di PS ad usare check list specifiche per la prenotifica e il percorso ictus intra/interospedaliero.

In caso di PRENOTIFICA e di conseguente attivazione del CODICE ICTUS si raccomanda che il neurologo, informato del tempo stimato di arrivo, pre-allerti il triage e il personale dell'Area Codici rossi del Pronto Soccorso, il personale tecnico e medico della radiologia/neuroradiologia. In casi particolari (es terapia anticoagulanti) si raccomanda di preallertare il laboratorio al fine di velocizzare tutto il percorso intraospedaliero. Il neurologo convoca lo Stroke Team in area rossa o in sala TC al tempo stimato di arrivo.

In caso sia il Triage a ricevere la telefonata dalla CO118 dell'arrivo di un codice ictus, come quando attivato dal neurologo, dovrà allertare l'Area Codici Rossi del PS (Medico e Infermiere) per predisporre il posizionamento della eventuale barella-bilancia se disponibile nel centro.

Lo Stroke Team della gestione in pronto soccorso è costituito dalle seguenti figure: Neurologo e se possibile infermiere della Stroke Unit, equipe di PS (medico, infermiere e OSS) tecnico di radiologia e radiologo/neuroradiologo in attività/turno in area dei codici rossi. In casi particolari medico anestesista, chirurgo vascolare, neurochirurgo, cardiologo. Il neurologo è team-leader dello Stroke Team.

In caso di arrivo di paziente con CODICE ICTUS trasportato dal 118 è consigliato condurre il paziente direttamente in area rossa, saltando il triage o al massimo con rapido triage per caricamento nei sistemi informatici e immediato trasporto in area rossa.

All'arrivo in Pronto Soccorso l'équipe 118 consegna il Paziente allo Stroke Team comunicando che si tratta di un "CODICE ICTUS". Contestualmente consegna copia della scheda Paziente qualora non informatizzata o non collegata ai sistemi informatici di PS.

AREA CODICI ROSSI

Al tempo stimato di arrivo e comunque all'entrata in PS del paziente con codice ictus il personale sanitario dello STROKE TEAM deve essere presente, così è importante che la TC sia libera (vedi preallerta del tecnico e medico di radiologia/neuroradiologia).

All'arrivo il paziente sarà trasferito e pesato immediatamente sulla barella-bilancia (se disponibile) o ne sarà stimato il peso. Il peso dovrà essere registrato dal medico di PS nel sistema informatico di PS.

In questa fase si raccomanda di:

- rilevare i parametri vitali (pressione arteriosa, frequenza cardiaca, SpO2) e registrarli nel sistema informatico di PS.

- reperire e/o controllare due accessi venosi di cui almeno uno di grosso calibro (18G)

- esecuzione prelievi ematochimici che dovranno essere rapidamente inviati al laboratorio con procedure ad hoc di urgenza tali da garantire una priorità di processazione, esecuzione e refertazione

- rapida valutazione clinica del neurologo tramite la scala NIH Stroke Scale (NIHSS), oltre a raccogliere/confermare le informazioni anamnestiche, rivalutare criteri di inclusione ed esclusione alle terapie di riperfusione.

L'esecuzione dell'ECG, dell'emogas analisi o di altre procedure devono essere posticipate alla esecuzione della trombolisi se non clinicamente indicate (es. in caso di sospetta bradiaritmia e ipercapnia).

Il posizionamento del catetere vescicale prima e durante la trombolisi va, se possibile, evitato o limitato ai pazienti con ictus clinicamente più gravi.

Queste operazioni possono essere eseguite direttamente sul lettino della TC oppure appena completate nel tempo più rapido possibile il paziente viene condotto in TC, che deve essere stata in precedenza liberata.

E' necessario che un Ospedale con Stroke Unit di 1° o 2° livello autorizzato per trombolisi e/o trombectomia abbia una TC in PS o nelle sue immediate vicinanze al fine di ridurre i tempi intraospedalieri.

La diagnostica neuroradiologica in caso di sospetto ictus ischemico con attivazione di codice ictus deve prevedere:

- ✓ TC encefalo senza mezzo di contrasto e angioTC vasi collo e intracranici (preferibilmente trifasica)

- ✓ TC encefalo senza mezzo di contrasto e angioTC vasi collo e intracranici (preferibilmente trifasica) e TC perfusione oppure studio con RM encefalo con DWI-FLAIR o DWI-PWI e angioRM intracranica nei seguenti casi:

- Per candidati a trombolisi endovenosa con esordio dei sintomi tra le 4.5-9 ore dall'esordio dei sintomi
- Per candidati a trombolisi endovenosa con esordio dei sintomi al risveglio
- Per candidati a trombolisi endovenosa con esordio non databile
- Per candidati a trombectomia meccanica con esordio dei sintomi tra le 6-24 ore dall'ultima volta visti in benessere
- Per candidati a trombectomia meccanica con esordio dei sintomi al risveglio
- Per candidati a trombectomia meccanica con esordio non databile

Si raccomandano protocolli standardizzati per l'esecuzione e la refertazione (anche provvisoria) delle neuroimmagini al fine di ridurre i tempi intraospedalieri.

Si raccomanda che la valutazione neurologo-neuroradiologo e la visualizzazione delle immagini avvenga direttamente in consolle TC o nella workstation di ricostruzione al fine di ridurre i tempi intraospedalieri e di velocizzare il processo decisionale legato al trattamento.

Nel caso di studi di TC perfusione si raccomanda, ove possibile, una acquisizione "whole brain" del parenchima cerebrale al fine di avere una completa valutazione dell'area di core ischemico e di penombra ed una più accurata valutazione del mismatch.

Si raccomanda, se possibile, l'utilizzo di software automatizzati di perfusione al fine di ridurre i tempi intraospedalieri, di velocizzare il processo decisionale legato al trattamento, di ridurre la variabilità inter-operatore e in quanto tra i criteri di arruolamento nei trial clinici su trombolisi e trombectomia.

I criteri di inclusione ed esclusione, inclusi quelli neuroradiologici, alla trombolisi endovenosa sono riportati nella apposita sezione.

I criteri di inclusione ed esclusione, inclusi quelli neuroradiologici, alla trombectomia meccanica sono riportati nella apposita sezione.

Nel caso il paziente possa eseguire la trombolisi questa deve essere eseguita il più rapidamente possibile, già sul lettino della TC o in PS nelle immediate vicinanze.

Il paziente deve essere immediatamente ricoverato anche informaticamente dal medico di PS in Stroke Unit in caso di trombolisi o, se intubato, in terapia intensiva.

Il paziente che esegue trombolisi e/o trombectomia deve essere monitorizzato e devono essere registrati i parametri vitali almeno nelle prime 24-72 ore.

Se il paziente non deve eseguire la trombectomia meccanica verrà immediatamente trasportato in Stroke Unit.

Se il paziente deve eseguire la trombectomia meccanica e ci troviamo in un Ospedale con Stroke Unit di 2° livello viene immediatamente trasferito in sala angiografica, con il trombolitico in corso e previa preallerta della sala angiografica.

Se il paziente deve eseguire la trombectomia meccanica e ci troviamo in un Ospedale con Stroke Unit di 1° livello il medico di PS dovrà tempestivamente attivare il trasporto secondario tramite 118 per il trasferimento del paziente verso un Ospedale con Stroke Unit di 2° livello.

In caso di CODICI ICTUS gli Ospedali con Stroke Unit di 1° livello devono garantire percorsi intra-ospedalieri entro 45-60' come tempo door-to-needle per la trombolisi endovenosa.

In caso contrario sarà da favorire la centralizzazione primaria in ospedale con Stroke Unit di 2° livello. Inoltre, gli Ospedali con Stroke Unit di 1° livello devono garantire il trasporto immediato del paziente tramite 118, partenza immediata al termine dell'iter diagnostico, trasporto con eventuale trombolisi in corso, ed invio del paziente direttamente, se possibile, in sala angiografica nel centro di 2° livello. All'arrivo del paziente in sala angiografica questa deve essere libera per accogliere il paziente così come deve essere presente il team di neurointerventistica e l'anestesista di supporto alla sala angiografica preventivamente preallertati.

Per il percorso di trombectomia meccanica deve essere garantito un collegamento funzionale tra le varie equipe, tra l'Ospedale inviante e l'Ospedale con Stroke Unit di II° livello con servizio di neurointerventistica con percorsi aziendali o interaziendali condivisi e diffusi.

Deve essere previsto un collegamento per le immagini neuroradiologiche tra Ospedale con Stroke Unit di I° e Ospedale con Stroke Unit di II° livello (es. tramite collegamento RIS-PACS).

AUTOPRESENTAZIONE

TRIAGE in Ospedale sede di SU di 1° o 2° livello:

In caso di autopresentazione di un paziente con disturbo neurologico acuto, l'Infermiere di Triage in caso di sospetto:

- ✓ Somministra la Cincinnati Pre-Hospital Stroke Scale (CPSS) direttamente al paziente;
- ✓ Rileva ed annota l'orario esatto di insorgenza dei sintomi (in ore e minuti);
- ✓ Rileva parametri vitali e glicemia;
- ✓ Se CPSS+ effettua la PRENOTIFICA, ATTIVA PROTOCOLLO STROKE (chiamando il neurologo di guardia e il medico di PS);
- ✓ Se viene attivato il CODICE ICTUS il paziente viene rapidamente trasportato in area CODICI ROSSI.

TRIAGE in Ospedale NON sede di SU di 1° o 2° livello o Telestroke:

In caso l'autopresentazione avvenga in Ospedale Spoke non dotato di Stroke Unit di I° o II° livello il personale di triage avvisa il medico di PS per presa in carico e se confermato il quadro clinico contatta immediatamente il neurologo dell'ospedale con Stroke Unit di 1° o 2° livello e, nel caso di conferma di attivazione del CODICE STROKE, dispone immediata attivazione della procedura di trasporto secondario all'ospedale di riferimento con Stroke Unit. È preferibile non eseguire esami in loco (es TC encefalo) al fine di non perdere tempo e di trasferire il più rapidamente possibile il paziente.

B) STROKE UNIT

Fin dagli anni '80, e qualche decade prima delle evidenze relative alle terapie di riperfusione, la prima "terapia" che ha dimostrato una significativa riduzione di mortalità e disabilità nei pazienti con ictus è stata il ricovero in Stroke Unit, un reparto con letti e personale dedicato, rispetto al ricovero in reparti tradizionali.

Diverse revisioni della Cochrane Collaboration, inclusa l'ultima versione del 2013¹, hanno documentato come la Stroke Unit rispetto ad un reparto tradizionale riduca significativamente la mortalità a 1 anno (odds ratio -OR- 0.87, intervalli di confidenza -IC-95% 0.69- 0.94; P=0.005), mortalità e istituzionalizzazione (OR 0.78, IC95% 0.68-0.89; P=0.0003), così come mortalità e dipendenza (OR 0.79, IC95% 0.68- 0.90; P=0.0007). Il beneficio si ha in tutti i tipi di pazienti, indipendentemente da età, sesso, gravità, sottotipi di ictus. Il number needed to treat (NNT) che si desume da questi studi per evitare 1 morte/disabilità è di 16.

La Stroke Unit si configura come un'area assistenziale di un ospedale, dedicata e geograficamente definita, che tratta i pazienti con ictus; dotata di personale specializzato in grado di garantire un approccio multidisciplinare coordinato ed esperto al trattamento e all'assistenza.

In Italia lo studio osservazionale PROSIT² ha arruolato 11572 pazienti in 677 ospedali che ricoveravano almeno 50 pazienti con ictus per anno, confermando che i 4936 ricoverati in Stroke Unit avevano una ridotta mortalità e disabilità rispetto ai pazienti ricoverati in reparti tradizionali (OR 0.81, IC95% 0.72-0.91; p=0.0001).

Alla luce delle evidenze scientifiche le principali linee guida dell'American Heart Association and American Stroke Association (AHA/ASA)³, europee dell'European Stroke Organization (ESO)⁴ e italiane (ISO-SPREAD)⁵ consigliano il ricovero di tutti gli ictus in Stroke Unit (AHA classe di raccomandazione I, livello di evidenza A).

In Italia secondo quanto stabilito dai Quaderni della Salute del 2010⁶ e dal Decreto Ministeriale n. 70/2015⁷ le Stroke Unit di I e II livello in cui si esegue terapia trombolitica e trombectomia meccanica sono a gestione neurologica e sono organizzate all'interno delle unità operative (UO) di Neurologia e dei Dipartimenti di Neuroscienze, analogamente a quanto avviene per le unità coronariche (UTIC) all'interno delle UO di Cardiologia.

Nonostante queste forti evidenze e raccomandazioni ad oggi in Italia le Stroke Unit non hanno una diffusione capillare come le UTIC, non essendo presenti in adeguato numero per la popolazione residente in tutte le regioni e province, specialmente al Centro-Sud, come evidenziato dall'Osservatorio Ictus Italia nel suo rapporto 2018⁸, ma soprattutto non analizzando nelle singole regioni o aziende più che il numero delle Stroke Unit il numero di posti letto necessario a garantire a >90% dei pazienti il transito in Stroke Unit così come l'equità di accesso geografica e temporale alla Stroke Unit a tutti i cittadini colpiti da ictus.

A livello europeo esiste da alcuni anni un processo di certificazione delle Stroke Unit e Stroke Center (Stroke Unit di II° livello) sostenuto dall'European Stroke Organization (ESO), tale da garantire un processo di qualità e monitoraggio del livello assistenziale dei pazienti con ictus in tutta Europa⁹⁻¹⁰.

Il processo di certificazione per esempio per le Stroke Unit di 2° livello prende in considerazione per ogni centro la valutazione dei seguenti requisiti:

- ✓ Direzione e coordinamento rete Stroke: valutazione del CV ed esperienza del responsabile della Stroke Unit/Stroke Center
- ✓ Personale: valutazione del team multidisciplinare (presenza di team neurologi H24, piani di lavoro, numero medici adeguato; presenza di neurosonologi; presenza di neuroradiologi e neurointerventisti; presenza del neurochirurgo e chirurgo vascolare; presenza del cardiologo; presenza del fisiatra; presenza di personale infermieristico formato sullo stroke e dedicato; presenza di fisioterapisti, terapisti occupazionali, logopedisti, assistenti sociali, neuropsicologi;
- ✓ Infrastrutture generali: pianimetria e identificazione di area geografica precisa della Stroke Unit e relativi letti; collazione della Stroke Unit in un ospedale dotato di un dipartimento di emergenza-urgenza e di terapia intensiva; servizi ambulatoriali per pazienti con ictus e TIA;
- ✓ Diagnostica: disponibilità di apparecchiature e personale per garantire TC e neuroimaging avanzato 24/7 inclusa angioTC e perfusione, RM e angioRM 24/7; angiografia 24/7; neurosonologia entro 24h; valutazione disfagia 24/7 mediante protocolli; indagini per diagnosi eziopatogenetica tra cui ecocardiogramma TT e TE, Holter almeno delle 24h, EEG, esami ematici.

- ✓ Interventi e monitoraggio: protocolli scritti per la gestione acuta del paziente con ictus per la diagnosi, il trattamento, la riabilitazione, la prevenzione, follow up, inclusi percorsi per lo stroke pediatrico; protocolli condivisi per 118, PS, Stroke units; trombolisi e trombectomia disponibili H24/7; TEA e stenting disponibili H24/7; monitoraggio in Stroke unit dei parametri vitali;
- ✓ Formazione e ricerca: riunioni multidisciplinari almeno 1 /settimana; partecipazione a trial clinici, studi in ambito cerebrovascolare, network di ricerca; periodici eventi formativi per lo staff; documentata informazione di pazienti e caregivers sullo stato di salute e prognosi;
- ✓ Numeri e indicatori di Qualità: presenza di un stroke-database nel centro; minimo di 12 letti di cui 6 monitorati; minimo di 400 pazienti/anno per centro; minimo di 50 trombolisi/anno e documentata mediana di DTN; minimo di 20 trombectomie/anno e documentata mediana di DTG; documentata casistica del tipo di ictus, età, sesso, eziologia, ictus ischemici, TIA, trombosi dei seni, emorragie cerebrali, dati di mortalità intra-ospedaliera e 3 mesi, mRS a 3 mesi; documentata % di somministrazione test disfagia, mobilitazione precoce, prevenzione TVP, numero di esami diagnostici (ecocardiogrammi, esami neurosonologici, angioTC, angioRM, ecc)

Nell'Action Plan¹¹ per l'ictus in Europa elaborato dalla European Stroke Organization (ESO) viene stabilito come obiettivo per il 2030 sia il ricovero di >90% dei pazienti con ictus in Stroke Unit. Il gruppo di lavoro sottolinea come sia prioritario garantire l'accesso in Stroke Unit al 90-100% dei pazienti con ictus in precedenza autonomi (mRS pre-ictus <3).

Nel 2018 in Emilia-Romagna la percentuale di pazienti con ictus ischemico che transitano Stroke Unit è pari al 53.9%, a testimoniare come una quota significativa di pazienti con ictus non acceda a tali Unità Operative. Considerando anche le aree di degenza Stroke dell'Ospedale di Carpi e dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, che nell'anno 2018 hanno avuto più di 200 transiti di pazienti con ictus, la % regionale dei transiti si attesta al valore del 60.2%.

Il DM n.70 del 2 aprile 2015 "Regolamento recante definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera" suddivide le Stroke Unit (SU) in primo e secondo livello.

STROKE UNIT di 1° livello:

Si caratterizzano per la presenza, in area di degenza dedicate ai pazienti con ictus, monitorizzate e dotate di competenze multidisciplinari incluse o presenti nella struttura, di un neurologo dedicato e personale infermieristico dedicato. Devono trattare almeno 100 pazienti all' anno. Necessaria la presenza di riabilitazione precoce (fisioterapia, logopedia), terapia fibrinolitica endovenosa con guardia neurologica h 24, pronta disponibilità neurochirurgica (anche in altra sede con supporto tecnologico telediagnostico). Disponibilità h.24 di Tomografia computerizzata (TC) cerebrale e di angio-TC con apparecchio volumetrico multistrato ad almeno 16 strati e/o Risonanza magnetica (RM) encefalo, Risonanza magnetica con immagini pesate in diffusione (RM DWI), angio-RM. Possibilità diagnostica del mis-match mediante TC perfusionale o RM. Diagnostica neurosonologica epiaortica e intracranica ed ecocardiografia - Collegamento operativo con le Stroke Unit di II livello per invio immagini e consultazione collegamento operativo.

STROKE UNIT di 2° livello:

La Stroke Unit di II livello deve trattare almeno 500 casi/anno di ictus e, oltre a quanto previsto per le Stroke Unit di I livello, deve garantire i seguenti standard: - Personale dedicato h.24 - Neuroradiologia h.24 con TC volumetrica multistrato a 64 strati, con programmi di ricostruzione angiografica e perfusionale. Apparecchio da 1,5 Tesla per Risonanza magnetica (RM), Risonanza magnetica con immagini pesate in diffusione (RM DWI), Risonanza magnetica con immagini pesate in perfusione (RMPWI) e angio-RM con pacchetto a rapida effettuazione - Interventistica endovascolare con camera con angiografo digitale con arco a C e con Flat Panel h.24 -Neurochirurgia h.24 - Chirurgia vascolare h.24 - Neuroradiologia interventistica h24. - Angiografia cerebrale - Fibrinolisi intra-arteriosa (urgenza), trombectomia meccanica (urgenza), stent extra- e intracranico, - Embolizzazione di malformazioni artero-venose, aneurismi, endoarteriectomia (urgenza) - Craniotomia decompressiva-Clipping degli aneurismi.

Le neuroradiologie interventistiche devono avere un collegamento operativo con le Stroke Unit, devono fornire consulenza dopo la valutazione delle immagini neuroradiologiche e monitorare il tempo d' arrivo del paziente in angiografia ed il tempo d' inizio della procedura.

Al fine di garantire un adeguato ed equo accesso in Stroke Unit deve essere concordata una modalità rapida di trasferimento tra Stroke Unit e reparti di riabilitazione/lungodegenza nei PDTA locali, così come dimissioni protette, presa in carico ambulatoriale e territoriale. Tali percorsi di flussi devono essere monitorati da organi aziendali (es. cruscotto letti Stroke Unit, cruscotto letti riabilitativi).

La presa incarico riabilitativa nelle Stroke Unit deve avvenire nelle prime 48 ore dal ricovero e l'attività riabilitativa deve essere effettuata 6 giorni su 7.

Alla luce dei requisiti riportati nel DM 70/2015, dei requisiti della DGR 1895/2011 "Requisiti specifici per l'accreditamento delle Strutture di Neurologia", delle Linee guida ISO-SPREAD e dei criteri di accreditamento ESO dellem Stroke Unit di 1° e 2° livello, **si riportano in tabella 3 i requisiti specifici delle Stroke Unit di 1° e 2° livello in Regione Emilia-Romagna.**

In particolare, i "Requisiti specifici per l'accreditamento delle Strutture di Neurologia" (DGR 1895/2011) riportano come la Stroke Unit abbia, tra le altre, le seguenti caratteristiche:

Caratteristica generale: "unità dedicata al ricovero dei pazienti con ictus acuto e al trattamento con trombolisi endovenosa e/o endoarteriosa", "inserita nella rete di collegamento territoriale, condivisa con il PS-118, per permettere uguali possibilità di accesso a tutti gli abitanti del territorio di competenza. L'organizzazione di tale rete deve essere esplicitata in protocolli condivisi. Tali protocolli devono indicare le modalità di comunicazione con i Centri periferici, anche con l'eventuale utilizzo di modalità Telestroke".

Ubicazione: collocata "all'interno delle unità operative di neurologia" dove è "individuato uno spazio dedicato per tali pazienti, possibilmente caratterizzato da un insieme di box visibili da una postazione infermieristica dedicata".

Dotazione tecnologica strumentale: oltre alla dotazione standard della Neurologia per acuti "i letti devono essere monitorati e collegati con una centralina, in grado di ricevere tutti i dati dai monitor stessi, situata nella postazione infermieristica. Ogni letto deve essere munito di trave testa-letto con prese per l'ossigeno, per l'aspirazione, prese elettriche per le pompe d'infusione, l'alimentazione enterale, l'esecuzione di doppler ed ecografie al letto del paziente. I letti devono essere elettrici e dotati di materasso antidecubito. Deve essere disponibile un sollevatore, un defibrillatore/elettrocardiografo ed un carrello per le urgenze, un ecodoppler TSA e transcranico nella struttura, ausili per il corretto posizionamento dei pazienti, dotazione informatica in rete per protocolli e trasmissione/ricevimento di immagini radiologiche ed eventualmente di collegamento video/audio con UO collegate mediante tele-stroke."

Requisiti organizzativi: "La Stroke Unit deve essere dotata di almeno 1 infermiere ogni 4 posti letto h24 e 1 OSS ogni 8 posti letto. Deve essere presente un fisioterapista per 30' al giorno per paziente e un logoterapista per 15' al giorno per paziente. La valutazione fisiatrica e la presa in carico riabilitativa personalizzata devono essere realizzate entro 48 ore dall'ingresso."

Tabella 3: Requisiti Specifici Stroke Unit di 1° e 2° livello

REQUISITI	STROKE UNIT 1° livello	STROKE UNIT 2° livello
STRUTTURALI		
Letti dedicati	X	X
Letti monitorati	minimo 4	minimo 6
Letti totali	minimo 6	minimo 12
PERSONALE		
Neurologo vascolare dedicato	X	X
Personale infermieristico dedicato	X	X
Guardia Neurologica H24	X	X
Guardia radiologica/neuroradiologica diagnostica H24	X (eventualmente in Telemedicina)	X (in sede)
Neurointerventista H24 (in sede feriale H12 e PD notturna e prefestiva e festiva)		X
Neurochirurgo		X
Chirurgo vascolare		X
Fisiatra nello Stroke Team	X	X
Fisioterapista nello Stroke Team	X	X
Logopedista nello Stroke Team	X	X
Psicologo clinico		X
Neuropsicologo		X
VOLUMI ATTIVITÀ E TERAPIE		
Casistica (casi/anno)	>100	>400-500
Riabilitazione precoce (FKT e logo)	X	X
N° minimo trombolisi/anno	20	50
N° minimo trombectomie/anno		50
Screening disfagia	X	X
Protocolli gestionali	X	X
Trombolisi	X	X
Trombectomia		X
Stenting extra e intracranici		X
Embolizzazione aneurismi, MAV, fistole		X
Chirurgia di aneurismi, MAV, fistole		X
Craniectomia decompressiva		X
TEA		X
Inserimento dati nei registri trombolisi, inclusa mRS a 3 mesi	X	X
Inserimento dati nei registri trombectomia, inclusa mRS a 3 mesi		X
DIAGNOSTICA		
TC e AngioTC H24	X	X
RM DWI/PWI/AngioRM/FLAIR e/o TC perfusionale	X	X
Neurosonologia	X	X
Ecocardiogramma TT e TE	X	X
ECG Holter	X	X
Angiografo biplano		X
Angiografo di back-up		X (dedicato in caso di volumi di attività ischemica/emorragica >200 casi per anno)
CONSULENZE MULTIDISCIPLINARI		
Cardiologo H24	X	X
Collegamento funzionale con Stroke Unit II° livello	X	
Collegamento Neuroimmagini con Stroke Unit di II° livello	X	

Fonte: Requisiti previsti da DM 70/2015 - Requisiti specifici accreditamento Neurologie (DGR 1895/2011) - Linee guida ISO-SPREAD (<https://www.iso-stroke.it>) - Criteri certificazione europea ESO delle Stroke Unit (<https://eso-certification.org>)

C) RIORGANIZZAZIONE RETE STROKE REGIONALE

In base ai requisiti specifici delle Stroke Unit, ai criteri del DM 70/2015, alla situazione precedente dei centri autorizzati per trombolisi endovenosa e in riferimento alla distribuzione territoriale si individuano le seguenti Stroke Unit di 1° e 2° livello.

Le Stroke Unit di II° livello sono collocate in 5 Ospedali:

- Ospedale Riuniti - Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma (per le province di Piacenza e Parma);
- Ospedale Civile S. Agostino-Estense - Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena (per le province di Modena e Reggio Emilia);
- Ospedale Maggiore - IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche – Azienda USL di Bologna (per la Provincia di Bologna);
- Ospedale S. Anna - Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara (per la provincia di Ferrara);
- Ospedale Bufalini di Cesena, Azienda USL della Romagna (per le province di Ravenna, Forlì-Cesena e Rimini).

Le Stroke Unit di I° livello sono collocate in 7 ospedali:

- Ospedale di Piacenza – Azienda USL di Piacenza;
- Ospedale di Fidenza – Azienda USL di Parma;
- Arcispedale S. Maria Nuova – Azienda USL di Reggio Emilia;
- Ospedale di Imola – Azienda USL di Imola;
- Ospedale di Ravenna – AUSL Romagna;
- Ospedale di Forlì – Azienda USL della Romagna;
- Ospedale di Rimini – Azienda USL della Romagna.

Tabella 4: Posti Letto Stroke Unit di 1° e 2° livello autorizzate alla Terapia Trombolitica e.v. ed alla Trombectomia Meccanica – Rilevazione al 31 Ottobre 2020.

AZIENDA	OSPEDALE	TIPOLOGIA SU	REPARTO/I SU	N° PL SU TOTALI	N° PL SU MONITORATI
AUSL Piacenza	Piacenza	SU 1	NEUROLOGIA – 01	12	4
AUSL Parma	Fidenza	SU 1	NEUROLOGIA – 01	4	4
AOU Parma	Maggiore	SU 2	NEUROLOGIA – 01	10	10
AUSL Reggio Emilia	Santa Maria Nuova	SU 1	NEUROLOGIA – 61	12	12
AOU Modena	Baggiorevara	SU 2	NEUROLOGIA – 02	20	6
AUSL Bologna	Maggiore - IRCCS	SU 2	NEUROLOGIA – 07-08	20	8
AUSL Imola	Imola	SU 1	MEDICINA D'URGENZA - TERAPIA SEMINTENSIVA	10	10
AOU Ferrara	Sant'Anna	SU 2	NEUROLOGIA – 02	12	4
AUSL Romagna	Ravenna	SU 1	NEUROLOGIA – 01	8	4
	Forlì	SU 1	NEUROLOGIA – 01	6	4
	Cesena	SU 2	NEUROLOGIA – 01	8	8
	Rimini	SU 1	ASTANTERIA – 01	4	4
Totale				100	64

I centri autorizzati alla trombolisi endovenosa sono **12** (5 Stroke Unit di 2° livello e 7 Stroke Unit di 1° livello). I centri autorizzati alla trombectomia meccanica sono **5** (coincidenti con le 5 Stroke Unit di 2° livello).

Le Aziende sanitarie devono implementare **entro 36 mesi** i requisiti di qualità previsti per le Stroke Unit di 1° e 2° livello (**tabella 3: Requisiti Specifici Stroke Unit di 1° e 2° livello**).

Aree di degenza dedicate Stroke Care sono presenti presso:

- UO di Geriatria della Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma;
- UO di Neurologia dell'Ospedale di Carpi;
- UO di Medicina Interna Barbara - IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna;
- UO di Medicina A dell'Ospedale di Imola.

Tali UO ricoverano più di 150 ictus/anno, ma non possiedono tutti i requisiti del DM 70/2015. Sono integrate nelle reti stroke provinciali dei territori di riferimento e svolgono un ruolo importante sia nella fase di deospedalizzazione dalle Stroke Unit di 2° livello dei suddetti territori e sia nel ricovero di pazienti con ictus non elegibili alle terapie di fase acuta.

Telestroke:

- Ospedale di Pavullo (AUSL Modena) in rete con Ospedale Civile S. Agostino-Estense di Modena
- Ospedale di Guastalla e Ospedale di Castelnuovo né Monti (AUSL Reggio Emilia) in rete con Arcispedale S. Maria Nuova di Reggio Emilia
- Ospedale di Fiorenzuola (AUSL Piacenza) in rete con Ospedale di Piacenza.

Tabella 5: Transiti in Stroke Unit di 1° e 2° livello ed in Aree Stroke Care – Anno 2020

Provincia	N. ricoveri	Transito in Stroke Unit		Transito in Stroke Unit o Stroke Care	
		N	%	N	%
Piacenza	472	364	77%	364	77%
Parma	583	346	59%	401	69%
Reggio Emilia	595	262	44%	262	44%
Modena	1.097	579	53%	717	65%
Bologna	1.358	779	57%	954	70%
Ferrara	561	335	60%	335	60%
Romagna	1.447	925	64%	926	64%
Totale	6.113	3.590	59%	3.959	65%

9. ICTUS ISCHEMICO - TERAPIE DI RIPERFUSIONE

A) TROMBOLISI ENDOVENOSA

La trombolisi endovenosa con l'attivatore tissutale del plasminogeno ricombinante (rt-PA) è oggi un trattamento standard nell'ictus ischemico. Il primo studio registrativo, lo studio NINDS¹ (National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group) ne 1995 dimostrò come i pazienti trattati con rt-PA (0.9 mg/Kg) rispetto al placebo entro 3 ore dall'esordio dei sintomi avevano il 30% di possibilità in più di avere una disabilità minima o assente a 3 mesi dall'evento (OR 1.7, IC95% 1.2-2.6). FDA approvò nel 1996 in US l'utilizzo del rtPA nell'ictus ischemico entro 3 ore dall'esordio dei sintomi, aggiungendo questa indicazione alle due precedenti: embolia polmonare e infarto del miocardio con ST-sopra (STEMI). L'European Medicines Agency (EMA) ha approvato nel Settembre 2002 l'uso del rt-PA nell'ictus ischemico a seguito della pubblicazione dei risultati anche di altri RCTs (ECASS, ECASS II, ATLANTIS) e dell'analisi combinata dei dati individuali dei pazienti arruolati in quei trial che ha evidenziato una correlazione fra intervallo esordio sintomi-trattamento ed efficacia, con un OR a favore del rt-PA per il raggiungimento di un punteggio modified Rankin scale (mRS) 0-1 di 2.8 (IC95% 1.7-4.5) quando i pazienti sono trattati entro 90 minuti, che diminuisce a 1.5 (IC95% 1.1-2.1) nei trattati fra 91-180 minuti, a 1.4 (IC95% 1.1-1.8) in quelli fra 181-270 minuti. L'Italia ha poi recepito l'utilizzo del rt-PA per l'ictus ischemico l'anno seguente rispetto alla approvazione europea (G.U. 190 del 18 Agosto 2003).

L'approvazione dell'EMA all'uso del rt-PA nell'ictus ischemico era però condizionale alla realizzazione di uno studio osservazionale post-marketing, denominato Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke – Monitoring Study (SITS-MOST²) e che contestualmente in centri selezionati venisse realizzato anche un nuovo studio RCT contro placebo nella finestra terapeutica 3-4,5 ore, denominato ECASS III³.

Lo studio SITS-MOST ha portato alla definitiva approvazione della trombolisi endovenosa con rt-PA nell'ictus ischemico, includendo 6483 pazienti in 14 paesi europei e confermando l'efficacia clinica e rassicurando sui dati di sicurezza, in particolare relativi alla trasformazione emorragica cerebrale: l'indipendenza funzionale a 3 mesi è stata conseguita dal 54.8% dei pazienti (IC95% 53.5-56.0) contro il 49.0% degli RCTs precedenti, mentre la trasformazione emorragica sintomatica è stata riscontrata nel 7,3% (IC95% 6.7-7.9) contro l'8,6%².

L'EMA ha definitivamente approvato il rt-PA entro 3 ore dall'esordio di un ictus ischemico nel 2006, approvazione recepita dall'AIFA nel 2007.

Lo studio ECASS III³ ha a sua volta dimostrato l'efficacia del rt-PA anche nella finestra fra le 3 ore e le 4.5 ore successive all'esordio dei sintomi randomizzando 820 pazienti: l'autonomia funzionale (mRS 0-1) è stata raggiunta rispettivamente dal 52.4% versus il 45.2% dei pazienti trattati con placebo (OR 1.42, IC95% 1.02-1.98, p=0.04).

Questi risultati sono stati rafforzati anche dai dati del registro SITS-International Stroke Registry (SITS-ISTR⁴), prosecuzione del SITS-MOST, coordinato dal Karolinska Institute di Stoccolma, su 11.865 pazienti trattati con un'indipendenza funzionale del 58.0%.

L'insieme di questi dati ha portato all'approvazione dell'estensione a 4.5 ore della finestra terapeutica per il rt-PA e.v., nel 2010 da parte dell'EMA e nel 2013 da parte dell'AIFA.

Contemporaneamente agli studi richiesta dall'EMA, un gruppo di ricercatori anglosassoni ha realizzato lo studio International Stroke Trial 3 (IST-3)⁵, durato 10 anni e che ha incluso 3035 pazienti con ictus ischemico acuto, randomizzati in aperto a rt-PA o controllo, senza limiti di età o gravità, entro 6 ore dall'inizio dei sintomi. Il 53% dei pazienti era di età > 80 anni e complessivamente il 95% dei pazienti non rientrava nei criteri della licenza per l'uso del rt-PA, conseguenti ai criteri di inclusione ed esclusione del trial NINDS. A 6 mesi il 37% dei pazienti trattati ed il 35% dei controlli erano vivi ed indipendenti (OR 1.13, IC95% 0.95-1.35, p=0.18. La metanalisi del medesimo gruppo (Wardaw e colleghi⁶) pubblicata contestualmente al trial IST-3 su Lancet dimostrò l'efficacia della trombolisi endovenosa fino a 6 ore, anche se decisamente maggiore nelle prime 3.

Nelle analisi del trial IST-3 per sottogruppi, contrariamente a quanto si sarebbe potuto supporre prima dell'IST 3, i pazienti ultraottantenni e quelli con deficit neurologico più grave hanno ottenuto un beneficio maggiore dal trattamento, che è risultato particolarmente elevato per coloro che sono stati trattati entro 3 ore.

Una delle più recenti metanalisi, quella di Emberson e colleghi⁷ nel 2014 ha effettuato una analisi

combinata dei dati individuali dei 6756 pazienti arruolati in 9 RCTs. L'analisi mostra che il trattamento con rt-PA ha incrementato in maniera significativa la probabilità di esito favorevole (mRS 0-1 a 3-6 mesi) fra i pazienti trattati fino a 4.5 ore, con un effetto proporzionalmente maggiore nei pazienti trattati più precocemente (≤ 3 ore: OR 1.75, IC95% 1.35-2.27; 3-4.5 ore: OR 1.26, IC95% 1.05-1.51; > 4.5 ore: OR 1.15, IC95% 0.95-1.40). Non c'è evidenza che il rt-PA sia proporzionalmente meno efficace nei pazienti più anziani o più gravi. Non è stato riportato nessun incremento di mortalità precoce o tardiva da altre cause e la mortalità a 90 giorni era simile nei due gruppi (HR 1.11, IC95% 0.99-1.25), nonostante un incremento significativo del rischio di trasformazione emorragica sintomatica (definizione PH2: 6.8% vs 1.3%, O.R. 5.55, IC95% 4.01 - 7.70).

L'ultima revisione Cochrane⁸ sulla trombolisi nell'ictus ischemico ha confermato l'efficacia del rt-PA nell'ictus ischemico entro 6 ore dall'esordio, con efficacia massima nelle prime 3 ore e che si riduce progressivamente nella fascia 3-6 ore.

Alla luce delle evidenze nell'ultimo decennio, le linee guida americane AHA e italiane ISO-SPREAD⁹ hanno pertanto rivisto le indicazioni alla trombolisi endovenosa nei criteri di inclusione/esclusione rispetto a quelli "storici" dello studio NINDS in particolare eliminando il limite di età e gravità clinica secondo la scala National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), oltre a declassare da criteri di esclusione assoluti a relativi i seguenti criteri:

- Deficit lieve o in rapido miglioramento
- Esordio non noto o al risveglio
- Crisi epilettica all'esordio
- Storia di pregresso ictus e diabete concomitante
- Glicemia < 50 or > 400 mg/dl
- Storia di ictus negli ultimi 3 mesi
- Ipertensione arteriosa incontrollata
- Ictus clinicamente severo (e.s. NIHSS > 25) e/o grave secondo appropriate tecniche di neuroimaging
- Pazienti in terapia con anticoagulanti orali
- Pazienti in terapia con eparina a basso peso molecolare
- Storia di patologie del SNC (tumori cerebrali, aneurismi, interventi neurochirurgici all'encefalo o spinali)
- Storia di pregressa emorragia cerebrale o subaracnoidea
- Gravidanza
- Trauma maggiore o chirurgia maggiore negli ultimi 3 mesi

In particolare, per i pazienti con ictus ischemico in corso di terapia anticoagulante orale le linee guida ISO-SPREAD indicano la trombolisi endovenosa possibile:

- in corso di terapia anticoagulante con anti-vitamina H (AVK) se $INR \leq 1.70$
- in corso di terapia anticoagulante con anticoagulanti diretti (DOAC) valutando caso per caso e solo previo dosaggio dei DOAC (dabigatran, apixaban, edoxaban e rivaroxaban) o considerando il tempo dall'ultima assunzione o previa somministrazione dell'antidoto, al momento disponibile per dabigatran.

Dall'approccio time-based a quello tissue-based

Nei requisiti diagnostici pre-trombolisi dello studio NINDS¹ era richiesta unicamente una TC encefalo senza mezzo di contrasto per escludere un'emorragia cerebrale o altre cause (stroke mimics). Negli anni è rimasta da linea guida l'indicazione a non aggiungere ulteriori indagini di neuroimaging avanzato propedeutici alla trombolisi all'interno della finestra terapeutica di 4.5 ore, al fine di non perdere tempo in una patologia tempo-dipendente ("time is brain"), ma parallelamente diversi gruppi di ricerca accademici hanno sviluppato algoritmi diagnostici basati su studio dei vasi extra ed intracranici e studi perfusionali con metodiche principalmente TC ed in alcuni casi con RM.

Tale approccio ha spostato il trattamento trombolitico fino ad allora "time-based" su un profilo "tissue-based", cioè selezionando i pazienti al trattamento trombolitico non più sul tempo intercorso dall'esordio dei sintomi (noto ed entro 4.5 ore), ma sul reale quadro di core ischemico e di presenza di penombra cerebrale documentabile con il neuroimaging avanzato, al fine di offrire chances terapeutiche a tutti quei pazienti che giungevano in ospedale con un esordio non databile o al risveglio o fuori finestra terapeutica (oltre le 4.5 ore), così come di non sottoporre al trattamento

trombolitico soggetti giunti entro la finestra temporale terapeutica, ma in cui le neuroimmagini documentassero la totale assenza di penombra ischemica, casi in cui il trattamento avrebbe portato solo a una eventuale ricanalizzazione futile e con elevati rischi emorragici.

Alcuni studi di coorte²⁵ e alcuni RCTs hanno seguito questo approccio con l'utilizzo TC multimodale (TC, angioTC monofasica o trifasica per lo studio dei circoli collaterali e TC di perfusione) o di RM comprendente sequenze in diffusione e perfusione (DWI e PWI) e studio angioRM ed hanno evidenziato la fattibilità e la sicurezza di entrambi gli approcci e il loro valore nell'aiutare a meglio definire il tessuto cerebrale "salvabile", in particolare ad intervalli di tempo dall'esordio dei sintomi superiori alle 4.5 ore. Purtroppo, molti di questi studi hanno avuto problemi di standardizzazione della metodica utilizzata ed in molti casi l'utilizzo del neuroimaging avanzato ha fallito nell'identificare predittori di esito o nel selezionare i pazienti da sottoporre a trombolisi con risultati non univoci e non pienamente convincenti (studi EPITHET, DIAS, DIAS-2, DEFUSE, DEDAS).

Già le linee guida ISO-SPREAD⁹ nella versione del 2015 avevano per la prima volta indicato il trattamento con r-tPA in pazienti con ora di insorgenza dell'ictus non nota o al risveglio possibile qualora le neuroimmagini avanzate (RM o TC multimodali) definiscano una zona di mismatch tessutale e/o consentano di datare l'evento almeno entro le 3 ore (Raccomandazione debole a favore, grado D).

Una risposta definitiva sull'utilizzo del neuroimaging avanzato nella selezione dei pazienti con esordio non databile e/o al risveglio giunge nel maggio 2018 quando viene pubblicato il trial multicentrico WAKE-UP¹⁰ che ha reclutato 503 pazienti dimostrando come la selezione tramite studio RM con DWI-FLAIR abbia permesso di ottenere un outcome più favorevole (mRS 0-1) a 3 mesi nei pazienti sottoposti a trombolisi rispetto a quelli randomizzati a placebo (53.3% versus 41.8%; OR 1.61, IC95% 1.09 to 2.36; P=0.02).

Analogamente con metodica TC (con angioTC e TC perfusione) a Maggio 2019 è stato pubblicato un altro RCT, lo studio EXTEND¹¹, sulla trombolisi nei pazienti al risveglio, non databili o con finestra fino a 9 ore (dall'esordio dei sintomi). Lo studio, interrotto dopo la pubblicazione del WAKE-UP trial, ha reclutato 310 pazienti e ha dimostrato un miglior outcome nei pazienti trattati con trombolisi rispetto a placebo: mRS 0-1 35.4% versus 29.5%, aRR 1.44, IC95% 1.01-2.06, p=0.04 e mRS 0-2 49.6% versus 42.9%.

Questi due ultimi trial hanno comportato una revisione delle linee guida ISO-SPREAD 2019.

Alla luce delle attuali evidenze potremmo così riassumere gli scenari di applicazione della trombolisi:

Tabella 6: finestra terapeutica del trattamento trombolitico nell'ictus ischemico. Indagine neuroradiologica necessaria prima del trattamento: *TC o TC e angioTC, ** TC, angioTC e TC perfusione con software automatizzato o RM DWI/FLAIR o RM DWI/PWI / angioRM con software automatizzato

Finestra terapeutica e indicazioni	Trombolisi endovenosa
Finestra temporale esordio sintomi-trattamento	0-4.5 ore*
Finestra temporale allargata (previo neuroimaging avanzato)	4.5-9 ore**
Al Risveglio (previo neuroimaging avanzato)	Sì**
Esordio non databile (previo neuroimaging avanzato)	Sì**

Nuovi trombolitici

Ad oggi l'unico trombolitico approvato per l'ictus ischemico è il rt-PA (Alteplase). Il rischio emorragico (cerebrale e sistemico) della trombolisi endovenosa da rt-PA è in gran parte legato alla sua non elevata specificità per la fibrina del trombo, capace di alterare il turnover del fibrinogeno circolante determinando una ipofibrinogenemia secondaria e la formazione di FDP (fibrinogen degradation products), in primis del d-dimero. Il fenomeno della coagulopatia da degradazione del fibrinogeno dovuto all'rt-PA è già noto dai tempi della fibrinolisi con rt-PA nell'infarto del miocardio, ma negli ultimi anni è stato documentato anche nell'ictus ischemico¹²⁻¹³, tanto che un recente consensus statement dell'AHA sul trattamento ed outcome dell'emorragia post trombolisi nell'ictus pone particolare attenzione alla coagulopatia da rtPA e al ruolo della deplezione del fibrinogeno¹⁴. E' anche descritto l'uso aneddótico del fibrinogeno ricombinante come replacement in caso di coagulopatia rt-PA post trombolisi sia come prevenzione che in caso di emorragia cerebrale sintomatica¹⁵.

Negli ultimi anni sono in crescita studi su un trombolitico con una maggior selettività per la fibrina del trombo, il tenecteplase (TNK), al fine di ottenere un maggior profilo di efficacia e/o di sicurezza. Il TNK, oltre a essere maggiormente selettivo, ha anche una emivita maggiore del rt-PA (11-20 min versus 4-8 minuti) e ciò consente di essere somministrato in un unico bolo senza essere seguito dall'infusione come il rtPA. Alcuni studi pilota di fase 2 e fase 3 (ATTEST, TEMPO-1 e TEMPO-2, NOR-TEST) ne hanno dimostrato una pari efficacia del rt-PA con un miglior profilo di sicurezza. A maggio 2018 è stato pubblicato lo studio EXTEND-IA TNK¹⁶, un sottostudio randomizzato (n=202) dello studio EXTEND-IA sulla trombectomia meccanica che ha documentato come il gruppo TNK (dose 0.25 mg/Kg) avesse un maggior tasso di ricanalizzazione rispetto al gruppo rt-PA all'inizio della procedura angiografica (22% versus 10%, p=0.002), così come un miglior outcome a 90 giorni. Il tasso di emorragie cerebrali sintomatiche (sICH) era uguale nei due gruppi (1%).

I dati sul TNK sono promettenti, come confermato da 2 recenti metanalisi¹⁷⁻¹⁸, ma necessitano di ulteriore validazione con RCTs su larga scala. Purtroppo, tutti gli studi fino ad ora condotti sono stati spesso di non inferiorità, su piccoli gruppi di soggetti, spesso monocentrici, condizione legata al fatto di essere tutti studi no profit senza il sostegno della compagnia che detiene il brevetto di TNK (la stessa che detiene anche quello del rt-PA).

In sintesi, i criteri di inclusione ed esclusione per la trombolisi aggiornati sono i seguenti:

Criteri inclusione

- ✓ età >18 anni
- ✓ ictus ischemico con deficit neurologico presente e misurabile (motorio, linguaggio, cognitivo, visivo, neglect)*
- ✓ esordio dei sintomi entro 4.5 ore
oppure
- ✓ esordio al risveglio o non databile se
 - ✓ il confronto fra RM DW e FLAIR consenta di datare l'esordio dell'evento entro le 4.5 ore
oppure
 - ✓ RM DW/PW o la TC perfusione evidenziano tessuto ischemico in penombra salvabile attraverso software automatizzati
- ✓ esordio dei sintomi tra 4.5-9 ore se RM DW/PW o la TC perfusione evidenziano tessuto ischemico in penombra salvabile attraverso software automatizzati

Criteri esclusione**

- ✓ emorragia alla TC encefalo
- ✓ sospetto di ESA nonostante TC normale
- ✓ diatesi emorragica
- ✓ grave sanguinamento recente o in atto
- ✓ recente ulcera gastro-intestinale (<3 mesi)
- ✓ piastrinopenia <100.000/mm³
- ✓ pazienti in terapia anticoagulante orale con farmaci aVK ed INR >1.7.
- ✓ pazienti in terapia con eparina ev nelle precedenti 48h
- ✓ pazienti in terapia con eparina a basso peso molecolare
- ✓ neoplasia maligna, specie con elevato rischio emorragico

- ✓ intervento neurochirurgico (<3 mesi)
- ✓ intervento chirurgico maggiore (<14 gg)
- ✓ trauma cranico grave (<3 mesi)
- ✓ trauma maggiore (<14 gg)
- ✓ pregressa emorragia cerebrale lobare specie se da sospetta angiopatia amiloide
- ✓ gravidanza
- ✓ dissezione dell'arco dell'aorta o dell'aorta
- ✓ mRS pre-ictus >3
- ✓ demenza
- ✓ endocardite batterica
- ✓ pancreatite acuta
- ✓ grave epatopatia, inclusa insufficienza epatica, cirrosi, ipertensione portale e epatite attiva

Note:

* la trombolisi è raccomandata anche in pazienti con deficit lieve (NIHSS ≤ 5) o in rapido miglioramento ma ancora rilevabile se il deficit è disabilitante. Si segnala tuttavia che il trial PRISMS non ha evidenziato un miglior esito clinico di pazienti adulti con ictus ischemico acuto lieve (NIHSS ≤ 5) e deficit non disabilitante trattati con r-TPA e.v. rispetto a quelli trattati con aspirina entro 3 ore dall'esordio dei sintomi. Il trial è stato interrotto prematuramente, dopo l'arruolamento di solo un terzo dei pazienti previsti ed i risultati non sono quindi generalizzabili e non portano a formulare una raccomandazione contraria alla trombolisi e.v. in pazienti con deficit lieve.

****Importante alert** nel caso di riscontro alle neuroimmagini (TC encefalo o RM encefalo o CT perfusion) di lesione ischemica precoce con interessamento territorio $>1/3$ dell'arteria cerebrale media o se calcolato con un ASPECT score <7

GESTIONE DELLA EMORRAGIA POST-TROMBOLISI

L'emorragia cerebrale sintomatica (sICH) è una complicanza non frequente ma molto grave della terapia trombolitica con rtPA nell'ictus ischemico.

Il rischio di sICH varia in base alla popolazione considerate e al tipo di definizione di sICH ma generalmente si attesta tra il 2-7%¹⁹.

Tra i 6756 pazienti raccolti in 9 RCTs sulla trombolisi il rischio di sICH era maggiore nel gruppo alteplase rispetto al placebo per diverse definizioni di sICH: ECASS III (6.8% versus 1.3%; OR 5.55; 95% IC 4.01–7.70), SITS-MOST (3.7% versus 0.6%; OR, 6.67; 95%CI, 4.11–10.84), ed emorragia fatale (2.7% versus 0.4%; OR, 7.14; 95% CI, 3.98–12.79)⁷. Anche nello studio registrativo NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) la percentuale di sICH era più alta nel gruppo alteplase (6.4% versus 0.6%; $P<0.01$)¹.

Sono stati riportati in letteratura diversi fattori di rischio per la sICH post trombolisi sia di tipo clinico, di laboratorio e neuroradiologiche. In una metanalisi e revisione sistematica del 2012²⁰ relativa a 55 studi, l'incremento di rischio di sICH è associato a: un'età più avanzata, una maggior gravità clinica, un maggior livello di glicemia, leucoaraiosi e lesione ischemica visibile alla TC e condizioni anamnestiche quali ipertensione, insufficienza renale, cardiopatia, diabete, coronaropatia, fibrillazione atriale, assunzione antiaggreganti.

Una recente Review e Scientific Statement dell'AHA/ASA ha analizzato la fisiopatologia e il trattamento della sICH correlata alla trombolisi da rtPA¹⁴.

Oltre ai fattori di rischio sopraelencati la review analizza gli aspetti della fisiopatologia dell'emorragia correlata all'Alteplase. L'emivita del rtPA è di circa 4 minuti, ma il suo effetto biologico sulla coagulazione perdura più a lungo. Come il tPA endogeno l'Alteplase determina la lisi del trombo convertendo il plasminogeno endogeno inattivo in plasmina, principalmente in presenza di fibrina. La plasmina a sua volta degrada la fibrina in FDP (come il didimero). La non elevata specificità del rtPA sulla fibrina del trombo, rispetto ad altri trombolitici (tenecteplase, desmoteplase, ecc), determina la possibile degradazione anche del fibrinogeno circolante determinando la cosiddetta "coagulopatia da rtPA", una coagulopatia da consumo, causata dalla riduzione dei livelli di fibrinogeno, che può perdurare fino a 24h dall'inizio della infusione di rtPA¹². È stato documentato in una serie di 547 pazienti sottoposti a trombolisi che il rischio di sICH si associa a riduzione dei valori di fibrinogeno ≥ 200 mg/dL rispetto al baseline a 6h dall'infusione (multivariable OR 4.53 95% IC 2.39–8.60, $p < 0.001$). In un altro studio italiano¹³ su 104 pazienti trombolisati il rischio di qualsiasi

ICH è associato invece a valori assoluti di fibrinogeno <200 mg/dL due ore dopo la fine dell'infusione del rtPA o a un calo relativo del 25% rispetto al basale (OR 7.47, 95% IC 2.26-24.74, p<0.001). Pertanto, una tempestiva diagnosi e rapida correzione della coagulopatia da rtPA rimane l'obiettivo chiave da raggiungere.

La Review e Scientific Statement dell'AHA/ASA ha analizzato anche la gestione e le possibilità di trattamento della coagulopatia associata a rtPA dopo una sICH¹⁴.

Il trattamento della sICH associate alla trombolisi è basato sull'opinione di esperti, piccole serie cliniche e l'efficacia e sicurezza di questi trattamenti non è stata chiaramente dimostrata.

Le indicazioni, pertanto in caso di riscontro di sICH sono le seguenti:

- ✓ in caso di sICH in corso di infusione di rtPA è indicata l'immediata sospensione della infusione del rtPA
- ✓ è indicato un trattamento di reversal della coagulopatia indotta da rtPA in caso di sICH <24h dalla trombolisi e con una documentata ipofibrinogenemia.
- ✓ è indicato pertanto il dosaggio del fibrinogeno in caso di sICH oltre a emocromo, INR e aPTT
- ✓ è indicata valutazione neurochirurgica urgente
- ✓ i tipi di trattamenti indicati possono essere:
 - Crioprecipitati (poco disponibili in Italia) 10U (ripetibili) fino a raggiungere valori di fibrinogeno >150 mg/dl. In alternativa fibrinogeno ev.
 - Piastrine (8-10U) in pazienti con piastrinopenia (<100.000/uL)
 - Plasma fresco congelato 12 mL/kg
 - Derivati protrombinici a 3 o 4 fattori 25–50 U/kg secondo valori di INR associati a vitamina K 10 mg ev in pazienti in terapia con warfarin come da reversal in caso di ICH in corso di warfarin
 - rFVIIa 20–160 µg/kg
 - acido tranexamico 1 gr ev (massimo 2 gr)

I farmaci con i profili di sicurezza più incerti per il rischio trombotico sono i derivati protrombinici, rFVIIa e acido tranexamico. L'uso di acido tranexamico andrebbe limitato a sICH dopo trombolisi in cui sia documentata uno stato di iperfibrinolisi con strumentazioni a tipo tromboelastogramma (TEG, ROTEM).

Al fine di monitorare l'effettuazione della trombolisi e.v., deve essere utilizzato il codice di procedura 99.10 "Iniezione o infusione di agente trombolitico (trombolisi sistemica ev)" nella SDO che genera il DRG 559 "Attacco ischemico acuto con uso di agenti trombolitici Trombolisi e.v". Tale DRG è a carico della Struttura Ospedaliera sede di UO accreditata al trattamento trombolitico e.v. (SU di I o di II LIVELLO).

B) TROMBECTOMIA MECCANICA E NEURORADIOLOGIA INTERVENTISTICA

I primi studi di un approccio intrarterioso all'ictus ischemico risalgono a fine anni '90 (PROACT I e II, MELT) e si basavano su somministrare la trombolisi direttamente per via intrarteriosa in pazienti con occlusione dell'arteria cerebrale media, tramite utilizzo della pro-urokinasi (pro-UK) o dell'urokinasi (UK). I 3 RCTs entro sei ore dall'esordio dei sintomi su un totale di 334 pazienti hanno evidenziato una riduzione significativa di morte/invalidità a 3 mesi (58.8% vs 69.2%, OR 0.58, IC95% 0.36-0.93; $p=0.03$), a fronte di un rischio aumentato di sICH a 24 ore, pari al 9-10%. Pertanto, in mancanza di conferma su una casistica più ampia e numericamente adeguata la trombolisi farmacologica intrarteriosa non è stata approvata né dalla FDA né dall'EMA.

Il trattamento endovascolare torna a essere riproposto quando a partire dal 2005 vengono pubblicate diverse serie non randomizzate grazie allo sviluppo tecnologico con una tecnica capace di portare attraverso microcateteri devices non rilasciabili direttamente nel trombo e, una volta ritirati, di rimuoverlo meccanicamente.

Purtroppo, questi dati incoraggianti sono stati disattesi dai risultati dei 3 RCTs pubblicati nel medesimo numero del NEJM a febbraio 2013: i trials randomizzati Synthesis Expansion¹, IMS-3², MR Rescue³.

Lo studio italiano SYNTHESIS Expansion¹ ha randomizzato 362 pazienti con ictus ischemico entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi a trattamento endoarterioso (trombolisi farmacologica intra-arteriosa con t-PA, asportazione meccanica del trombo o una combinazione dei due approcci) versus trombolisi con rt-PA. A 3 mesi, il 30.4% dei pazienti sottoposti a trattamento endoarterioso ed il 34.8% di quelli trattati con trombolisi hanno avuto un esito clinico favorevole (OR 0.71, IC95% 0.44-1.14, $p=0.16$), non mostrando differenze significative nell'outcome a favore del trattamento endovascolare, così come la sICH entro 7 giorni si è verificata nel 6% dei pazienti in entrambi i gruppi.

Il trial IMS III² ha randomizzato pazienti che avevano iniziato la trombolisi e.v. con rt-PA entro 3 ore dall'esordio dei sintomi, a passare al trattamento endoarterioso (bridging) o a completare la trombolisi. Il trial è stato interrotto prematuramente per futility a seguito di un'analisi intermedia eseguita su 656 pazienti che ha evidenziato un esito clinico favorevole (mRS 0-2) a 3 mesi del 40.8% dei pazienti nel braccio bridging e dal 38.7% di quelli nel braccio trombolisi (non significativo), evidenziando solo un trend a favore dell'approccio endovascolare nel gruppo di ictus gravi con NIHSS ≥ 20 ($p=0.06$).

Il trial MR RESCUE³ ha randomizzato 118 pazienti con ictus ischemico con occlusione di grossa arteria del circolo anteriore, confrontando l'embolectomia meccanica con device Merci o Penumbra, al trattamento standard entro 8 ore dall'esordio dei sintomi (il 40% dei pazienti in tutti i bracci ha ricevuto trombolisi). Tutti i pazienti sono stati stratificati in base alla presenza (58%) o meno (42%) di un quadro di penombra ischemica favorevole ma nessuno di questi è stato escluso dalla randomizzazione, anche se indipendentemente dal braccio di trattamenti i pazienti senza penombra hanno avuto l'esito clinico peggiore. Anche in questo trial non sono emerse differenze significative nell'outcome a favore del trattamento endovascolare: la mRS media non differiva infatti tra i due gruppi (3.9 vs. 3.9, $p=0.99$).

I risultati negativi di questi 3 trials sembravano mettere una parola fine all'approccio endovascolare al paziente con ictus ischemico rispetto al trattamento trombolitico sistemico, anche se, d'altro canto hanno potuto dimostrare come il trattamento endovascolare fosse sicuro, non emergendo differenze significative in tassi di emorragie sintomatiche rispetto ai trattati con la sola terapia endovenosa.

Analizzando i motivi dell'insuccesso di questi trials è emerso come il reclutamento fosse stato molto lento, con verosimile bias di selezione, per la mancata dimostrazione di una occlusione arteriosa al momento della randomizzazione (esecuzione solo della TC encefalo e non di angioTC), oltre a limite tecnici legati o alla strategia solo farmacologica (trombolisi intrarteriosa con rt-PA) o trattamento di disostruzione meccanica con solo guide e microcateteri in assenza di devices di trombectomia e/o aspirazione ed infine qualora fossero stati utilizzati questi erano tutti device di prima generazione, con il risultato finale di non elevati tassi di ricanalizzazione unitamente a tempistiche di trattamento tutt'altro che ottimali che hanno sicuramente inciso sul risultato clinico.

Lo sviluppo tecnologico ha portato poi all'introduzione di devices di seconda generazione, denominati stent-retrievers, veri e propri stent non rilasciabili con maggior capacità di inglobare il trombo e con più elevati tassi di ricanalizzazione dell'arteria occlusa.

Questi sistemi di trombectomia sono spesso associati a sistemi di aspirazione prossimale con

cateteri 8F con pallone posizionati in carotide interna al fine di eseguire la procedura in blocco di flusso per evitare embolizzazioni distali.

Parallelamente la tecnologia specie negli ultimi anni ha sviluppato sempre più anche sistemi di aspirazione distale, ovvero cateteri da aspirazione distale intracranica che nel loro sviluppo hanno progressivamente aumentato il lume interno di aspirazione (diametro in pollici da 0.035 per i vasi distali fino a 0.064-0.070 per le occlusioni prossimali) utilizzati con aspirazione manuale o collegati a pompe di aspirazione.

Grazie agli sviluppi tecnologici e all'analisi degli errori commessi nei trials precedenti sono stati disegnati nuovi trials clinici improntati sia alla accurata selezione dei pazienti mediante la diagnostica pre-randomizzazione (angioTC +/- TC perfusione), sia a criteri di autonomia pre-ictus (mRS 0-1), sia nel rispettare rigorosamente tempistiche molto brevi tra l'arrivo in ospedale e l'inizio della procedura endovascolare.

E' così che tra ottobre 2014 e aprile 2015 vengono pubblicati 5 RCTs sul NEJM che determinano "in coro" la maggior efficacia della trombectomia meccanica associata alla trombolisi rispetto alla sola trombolisi nei pazienti con ictus del circolo anteriore da occlusione di grossa arteria intracranica.

Il primo di questi è il MR CLEAN⁴ che ha dimostrato per la prima volta efficacia e sicurezza del trattamento intrarterioso in 500 pazienti con ictus ischemico entro 6 ore dall'esordio dei sintomi. I criteri di inclusione erano un punteggio NIHSS ≥ 2 , l'occlusione del sifone della carotide interna (ICA) o dell'arteria cerebrale media (MCA) nel tratto M1 o M2 o della anteriore (ACA) tratto A1 o A2, documentata con angioTC, o angioRM. Il trial ha incluso pazienti trattati con trombolisi intravenosa (N=455) e pazienti non trattati con trombolisi intravenosa (N=55) per controindicazioni a questa o perché giunti oltre il termine delle 4.5 ore. Il trial aveva avuto un arruolamento molto lento nei primi anni, tanto da concludersi nel 2014 ma iniziando a reclutare ai tempi del Synthesis Expansion e grazie a questo ritardo di reclutamento ha potuto maggiormente beneficiare dei progressi tecnologici ed in particolare dell'utilizzo di stent-retrievers nel 82% dei casi e da devices di prima generazione nei restanti casi. I pazienti trattati con approccio endovascolare e trombolisi hanno avuto un esito clinico 3 mesi più favorevole rispetto alla sola trombolisi (analisi ordinale mRS OR 1.67; IC95% 1.21-2.30; mRS 0-2, 32.6% vs 19.1%, OR 2.16; IC95% 1.39 - 3.38). Le analisi di sottogruppo confermano l'efficacia del trattamento intrarterioso anche in pazienti anziani e più gravi. I risultati positivi del MR CLEAN hanno imposto ad altri 4 RCTs in corso una analisi ad interim non pianificata e sorprendentemente tutti e 4 i restanti trials sono stati interrotti per efficacy (ESCAPE⁵, EXTEND-IA⁶, REVASCAT⁷, SWIFT PRIME⁸) pur non avendo raggiunto il target campionario previsto. In tutti questi trials la procedura endovascolare si è giovata nella maggioranza dei casi dell'uso degli stent-retrievers e nel gruppo di controllo gran parte dei pazienti aveva eseguito la trombolisi.

Il trial ESCAPE⁵ ha reclutato 316 pazienti sui 500 pianificati, mostrando a favore del trattamento endovascolare un OR all'analisi ordinale della mRS a 90 giorni di 3.1 (IC95% 2.0-4.7), con una mRS 0-2 a 90 giorni del 53.0% versus il 29.3% dei controlli (OR 1.7, IC95% 1.2-2.2).

Il trial EXTEND-IA⁶, RCT di fase II, è stato focalizzato alla ricerca di un endpoint clinico-tissutale (riperfusione precoce e miglioramento neurologico entro la terza giornata) ed ha reclutato 70 dei 100 pazienti previsti con una riperfusione a 24 ore del 100% nel gruppo trombectomia con lo stent-retrievers Solitaire FR contro il 37% dei controlli (OR 4.7, IC95% 2.5-9.0; $p < 0.001$). A tre mesi, il punteggio mRS 0-2 è stato riportato nel 71% dei pazienti trombectomizzati e nel 40% dei controlli (OR 4.2, IC95% 1.4-12, $p < 0.01$).

Lo studio spagnolo REVASCAT⁷, interrotto a 206 pazienti su 690 previsti, ha mostrato una riduzione di disabilità nel gruppo endovascolare all'analisi ordinale della mRS con un OR di 1.7 (IC95% 1.05-2.8) e una mRS 0-2 a 3 mesi di 43.7% vs. 28.2% del gruppo di controllo (OR 2.1; IC95% 1.1-4.0).

Lo studio SWIFT PRIME⁸ ha reclutato 196 pazienti (sui 477 previsti) con tassi di riperfusione del 88% nel gruppo trombectomia con stent-retrievers più trombolisi e riduzione delle disabilità alla scala mRS ($p < 0.001$), in particolare con mRS 0-2 del 60% vs. 35% del gruppo di controllo (RR 1.70, IC95% 1.23-2.33, $P < 0.001$).

Successivamente si concludono sempre con esito positivo a favore del trattamento endovascolare anche i trials THRACE e PISTE, mentre lo studio THERAPY non raggiunge l'endpoint primario, unico trial che ha utilizzato una tecnica di tromboaspirazione anziché stent-retrievers.

Ne conseguono diverse metanalisi e revisioni sistematiche che confermano l'efficacia del trattamento endovascolare in associazione alla trombolisi, in particolare la HERMES collaboration (Highly Effective Reperfusion evaluated in Multiple Endovascular Stroke Trials)⁹.

Le linee guida italiane ISO SPREAD, AHA e le recenti linee guida ESO-ESMINT¹⁰ hanno pertanto modificato l'indicazione al trattamento endovascolare nell'ictus ischemico introducendolo come "standard of care" associato al best medical treatment (che includeva anche la trombolisi con rt-PA) negli ictus ischemico del circolo anteriore entro le 6 ore dall'esordio, con mRS pre-ictus 0-1, con occlusione di ICA o MCA, NIHSS \geq 6 (grado di raccomandazione I e livello di evidenza A).

Le indicazioni per il trattamento endovascolare nel circolo posteriore rimangono al momento incerte; le linee guida AHA considerano ragionevole il trattamento in casi selezionati (grado di raccomandazione IIb e livello di evidenza C secondo opinione di esperti), quello ESO-ESMINT¹⁰ propone fortemente il trattamento endovascolare più trombolisi come opinione di esperti e raccomanda l'inclusione di pazienti nel trial BASICS¹¹, attualmente in corso (280 arruolati sui 300 previsti).

Dall'approccio time-based a quello tissue-based

Tra i "magnifici 5" RCTs che hanno dimostrato l'efficacia della trombectomia meccanica entro 6 ore tre di questi (ESCAPE⁵, EXTEND-IA⁶, SWIFT PRIME⁸) avevano tra i criteri addizionali di arruolamento anche l'utilizzo dei circoli collaterali con la AngioTC trifasica sia soprattutto lo studio perfusionale con TC perfusione o RM con selezione dei pazienti con significativo mismatch, valutati con il software automatizzato). La selezione con approccio "tissue-based" ha permesso di ottenere risultati clinici migliori rispetto agli altri trial con NNT di 3-4 versus 6-7 del trial MR CLEAN e REVASCAT.

L'utilizzo delle neuroimmagini avanzate, e degli studi perfusionali analizzati con un software automatizzato sviluppato alla Stanford University (RAPID), è stato poi fondamentale nei recenti studi DAWN¹² e DEFUSE 3¹³ che hanno permesso di allargare il trattamento endovascolare anche ai pazienti al risveglio, non databili, fino a una finestra di 24 e 16 ore rispettivamente dall'ultima volta visti in benessere.

Il trial DAWN (DWI or CTP Assessment with Clinical Mismatch in the Triage of Wake-Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention with Trevo)¹² ha randomizzato 206 pazienti, interrotto precocemente per efficacy ad una analisi ad interim programmata, raggiungendo l'endpoint primario con punteggio medio alla scala di Rankin "utility-weighted" a 3 mesi di 5.5 nel gruppo trombectomia e 3.4 nel gruppo controllo e con mRS0-2 a 3 mesi nella finestra 6-12 ore di 55.1% versus 20%, $p < 0.001$ e nella finestra 12-24 ore di 43.1% versus 7.4%, $p < 0.001$).

Lo studio DEFUSE 3 (Endovascular Therapy Following Imaging Evaluation for Ischemic Stroke)¹³ ha arruolato 182 pazienti dei 476 previsti ed è stato interrotto per efficacy dopo analisi ad interim in seguito alla pubblicazione dello studio DAWN. La trombectomia è risultata associata ad esito favorevole nella distribuzione nella mRS a 90 giorni (OR 2.77; IC95% 1.63-4.70, $P < 0.001$); inoltre il 45% dei pazienti del gruppo endovascolare ha raggiunto una mRS 0-2 contro il 17% dei pazienti del gruppo standard (OR 2.77; IC95% 1.60-4.48, $P < 0.001$).

Le recenti linee guida europee ESO-ESMINT¹⁰ alla luce di questi risultati hanno posto indicazione alla trombectomia meccanica più best medical treatment nella finestra 6-24 ore con qualità di evidenza moderata e grado di raccomandazione forte a favore.

L'evidenza sulla efficacia del trattamento combinato (trombectomia meccanica più trombolisi endovenosa) ha posto le basi ora per studi sul confronto tra trattamento combinato e quello di trombectomia "primaria"; è in corso al riguardo il trial SWIFT DIRECT (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03192332; <https://www.swift-direct.ch/the-swift-direct-trial/>).

La complessità di selezione dei pazienti con il neuroimaging avanzato e gli studi perfusionali, i criteri clinici neurologici, la necessaria competenza tecnica dei trattamenti endovascolari pongono il trattamento dell'ictus ormai esclusivamente all'interno delle Neuroscienze, ed in particolare per la diagnostica e il trattamento endovascolare all'interno delle Neuroradiologie, come definito dai requisiti ministeriali italiani così come dal consensus internazionali sulla formazione del neurointerventista¹⁴⁻¹⁵.

Tabella 7: finestra terapeutica del trattamento di trombectomia meccanica nell'ictus ischemico. Indagine neuroradiologica necessaria prima del trattamento: *TC o TC e angioTC, ** TC, angioTC e TC perfusione con software automatizzato o RM DWI/FLAIR o RM DWI/PWI / angioRM con software automatizzato

Finestra terapeutica e indicazioni	Trombectomia meccanica
Finestra temporale esordio sintomi-trattamento	0-6 ore*
Finestra temporale allargata (previo neuroimaging avanzato)	6-24 ore**
Al Risveglio (previo neuroimaging avanzato)	Si**
Esordio non databile (previo neuroimaging avanzato)	Si**

Date queste premesse di evidenze scientifiche è evidente come si renda necessario organizzare servizi sanitari in grado di garantire equità di accesso alla trombectomia meccanica analogamente a quanto è stato per la trombolisi.

Il Neurologo della Stroke Unit di 1° o 2° livello ed il Neuroradiologo interventistica definiscono in ciascuna azienda/area vasta le modalità di centralizzazione per i pazienti candidati alla trombectomia meccanica tenendo presente quanto già indicato e stabilito nella fase pre-ospedaliera di questo documento.

Al fine di rendere maggiormente appropriato il trasporto del paziente con sospetto ictus verso una Stroke Unit di 1° o 2° livello, si raccomanda una stretta collaborazione fra 118, Neurologi delle Stroke Unit e Neuroradiologi con l'obiettivo di identificare sempre meglio i pazienti eleggibili alla trombectomia meccanica.

Nella sezione relativa alla fase pre-ospedaliera sono stati già indicati i criteri di centralizzazione alla Stroke Unit di 2° livello, ovvero:

- ✓ quando il tempo di trasporto alla Stroke Unit di II° livello sia **<= 30-45 minuti** (modello mothership) o se i tempi stimati di trasporto alla Stroke Unit di I° e II° livello siano equivalenti (vedi PICO5 e PICO10 documento ESO-ESMINT 2019¹⁰).
- ✓ in caso di presenza di controindicazioni assolute alla trombolisi endovenosa
- ✓ in caso la CO118 identifichi l'**ELISOCORSO** come mezzo più idoneo di intervento

Se le Stroke Unit di I° e II° livello appartengono ad Aziende Sanitarie differenti sarà necessario un protocollo interaziendale con una precisa definizione dei criteri e delle modalità di centralizzazione.

Sono stati sopra definiti i 5 centri con Stroke Unit di 2° livello in Regione Emilia-Romagna e i relativi ambiti territoriali d'azione.

Si ribadisce come tali centri debbano garantire una guardia neurologia H24/7 in sede, una guardia neuroradiologia diagnostica H24/7 in sede e Servizi di Neuroradiologia Interventistica in sede che garantiscano le attività in H24/7 con pronta reperibilità notturna e festiva.

Per il paziente con ictus ischemico candidato alla trombectomia meccanica si possono verificare due scenari: l'arrivo in un ospedale con Stroke Unit di 1° livello o l'arrivo in un ospedale con Stroke Unit di 2° livello e Neurointerventistica.

SCENARIO 1: STROKE UNIT DI II° LIVELLO

Per i pazienti residenti nel territorio di competenza delle Stroke Unit di II livello, il personale del 118 nel sospetto di paziente con ictus contatta e pre-allerta il neurologo e il neuroradiologo interventistica dell'Ospedale sede della Stroke Unit di II livello, il Pronto soccorso e trasporta il paziente presso il Pronto Soccorso dell'Ospedale. Il paziente seguirà il protocollo specifico per il successivo iter diagnostico-terapeutico-riabilitativo.

In tale sede vengono effettuate le indagini necessarie a valutare l'eleggibilità alla terapia trombolitica endovenosa e trombectomia meccanica (neurologo e neuroradiologo interventista).

- Valutazione neurologica e somministrazione NIHSS
- Valutazione criteri di inclusione ed esclusione
- Esami ematici urgenti ed ECG
- TC encefalo, Angio TC extra-intracranica (possibilmente multifasica) con dimostrazione del vaso occluso ed eventuali approfondimenti multimodali tramite effettuazione di TC Perfusion/RM.

I pazienti eleggibili alla trombolisi e.v. o alla trombectomia meccanica assolvono le prassi di accettazione amministrativa del ricovero presso la Stroke Unit o presso la Terapia Intensiva in caso di paziente intubato). Il Neurologo e il Neuroradiologo Interventista informano il paziente ed i familiari, ove le condizioni cliniche e le circostanze lo consentano, dei rischi e dei benefici delle terapie proposte, rispettivamente di trombolisi e.v. e di trombectomia meccanica.

CRITERI DI INCLUSIONE PER LA TROMBECTOMIA MECCANICA

- ✓ Insorgenza dei sintomi entro 6 ore, oppure oltre le 6 ore, in stroke non databile o in stroke al risveglio, purchè in presenza di un ridotto core ischemico con buoni/intermedi circoli collaterali alla TC trifasica o in presenza di penombra ischemica documentata con TC perfusion o RM (vedi PICO2 e PICO9 documento ESO-ESMINT 2019¹⁰).
- ✓ NIHSS ≥ 6 in presenza degli altri criteri di inclusione. NIHSS ≤ 5 in pazienti con gravi deficit neurologici all'esordio o in pazienti con peggioramento clinico nonostante la trombolisi e.v. (vedi PICO7 documento ESO-ESMINT 2019¹⁰).
- ✓ ASPECT ≥ 6 o una penombra ischemica documentata con studio TC perfusion o RM, in base ai tempi d'esordio dei sintomi. (vedi PICO8 documento ESO-ESMINT 2019¹⁰).
- ✓ mRS pre-ictus < 2 con aspettativa di vita ≥ 6 mesi.

OCCLUSIONI TANDEM

I pazienti con lesioni tandem (occlusione di arteria intracranica del circolo anteriore associata a stenosi severa o occlusione della carotide extracranica omolaterale), che non possono essere arruolati in un trial clinico randomizzato dedicato, possono essere trattati con stenting intraprocedurale se assolutamente necessario. In tal caso la somministrazione di inibitori della glicoproteina IIb/IIIa dovrebbe essere evitata per ridurre il rischio di emorragia intracranica sintomatica (vedi PICO15 documento ESO-ESMINT 2019¹⁰).

Lo stenting carotideo/TEA può essere dilazionato nei giorni immediatamente successivi alla trombectomia meccanica, previa verifica delle condizioni cliniche del paziente e della evoluzione delle lesioni ischemiche nello studio TC encefalo.

ICTUS EMODINAMICO DA OCCLUSIONE/SUBOCCLUSIONE CAROTIDEA ACUTA

In caso di ictus emodinamico da subocclusione/occlusione carotidea acuta, anche in assenza di occlusione di arteria intracranica, può essere considerato lo stenting carotideo in alternativa alla chirurgia, entro 24 ore dall'esordio dei sintomi, previa verifica delle condizioni cliniche del paziente e della estensione delle lesioni ischemiche nello studio TC e/o RM encefalo. La scelta del trattamento avviene previa valutazione multidisciplinare con il coinvolgimento del Neurologo, del Neuroradiologo e del Chirurgo Vascolare.

CRITERI DI ESCLUSIONE PER LA TROMBECTOMIA MECCANICA

- ✓ Emorragia intracranica alla TAC Cerebrale
- ✓ Estensione della lesione ischemica tale da non rientrare nei criteri di inclusione.
- ✓ Conta piastrinica < 50.000 mm³.
- ✓ Deterioramento cognitivo severo o grave disabilità (mRS >2) preesistenti.
- ✓ Patologie Internistiche con prognosi infausta < 6 mesi.

Si precisa inoltre che, sebbene i suddetti criteri di inclusione ed esclusione per la trombectomia meccanica sono quelli delle più recenti Linee Guida italiane e internazionali, ogni caso deve essere discusso fra il Neurologo della Stroke Unit ed il Neuroradiologo Interventista che sulla base delle più aggiornate evidenze scientifiche potranno decidere di trattare con la trombectomia meccanica pazienti eleggibili anche al di fuori dei parametri specifici sopraindicati.

Il Neurologo della Stroke Unit di II livello, se il paziente è eleggibile alla trombolisi e.v. (secondo le indicazioni delle Linee Guida ISOSPREAD 2019), effettua la terapia trombolitica e.v.; qualora il paziente sia eleggibile anche alla trombectomia meccanica (condivisione delle indicazioni fra Neuroradiologo Interventista e Neurologo) viene trasferito direttamente in Sala Angiografica in presenza anche dell'Anestesista e del personale tecnico-infermieristico.

Terminata la procedura endovascolare viene eseguito studio TC encefalo di controllo o XperCT sul tavolo angiografico per escludere complicanze emorragiche e il paziente viene ricoverato in Stroke Unit di norma per almeno 24/48 ore. Entro le 24 ore successive all'intervento viene effettuata ulteriore TC encefalo di controllo e se le condizioni cliniche sono stabili, il paziente potrà essere trasferito presso la Stroke Unit dell'Ospedale di I livello previo contatto con il neurologo referente, con lettera di trasferimento dettagliata comprese le indicazioni eventuali del Neuroradiologo Interventista.

Nelle Aziende sedi di Stroke Unit di II° livello il Neurologo è tenuto a codificare nella Scheda di Dimissione Ospedaliera (SDO) il codice della procedura endovascolare 39.74 "Rimozione endovascolare di ostruzione da vaso/i di testa e collo" che determina il DRG 543 "Craniotomia con impianto di dispositivo maggiore o diagnosi principale di patologia acuta complessa del sistema nervoso centrale" a carico dell'Ospedale sede di Stroke Unit di II livello.

SCENARIO 2: STROKE UNIT DI I° LIVELLO

Il personale del 118 nel sospetto di paziente con ictus contatta e pre-allerta il neurologo della Stroke Unit di I livello.

Il paziente viene trasportato presso il Pronto Soccorso dell'Ospedale dove effettua le indagini necessarie a valutare l'eleggibilità alla terapia trombolitica endovenosa:

- Valutazione neurologica e somministrazione NIHSS
- Valutazione criteri di inclusione ed esclusione
- Esami ematici urgenti/ECG
- TC encefalo, Angio TC extra-intracranica (possibilmente multifasica) con dimostrazione del vaso occluso* ed eventuali approfondimenti multimodali tramite effettuazione di TC Perfusion/RM (in sede o invio al 2° livello).
- Preallertamento del 118 per eventuale trasferimento in Hub.

* indispensabile collegamento tramite Teleradiologia che permetta la consultazione delle immagini da parte del centro Hub nei tempi compatibili con la patologia tempo-dipendente.

È indicato che il neurologo della Stroke Unit all'arrivo del paziente in Pronto Soccorso segua direttamente tutte le indagini.

I pazienti eleggibili alla trombolisi e.v. seguono le indicazioni riportate nella sezione dedicata in questo documento o comunque le più Linee Guida ISOSPREAD. Il Neurologo della Stroke Unit di I livello insieme al Neuroradiologo Interventista decidono collegialmente le indicazioni alla trombectomia meccanica e in caso affermativo il paziente dopo avere iniziato la trombolisi e.v. nel Pronto Soccorso Spoke viene trasferito con modello Drip and Ship all'Ospedale con Stroke Unit di II Livello con ambulanza del 118.

I pazienti eleggibili alla trombectomia meccanica inizieranno la trombolisi e.v. presso il Pronto Soccorso dell'Ospedale sede di Stroke Unit di I livello e la completeranno in ambulanza, compatibilmente con l'organizzazione dell'Ospedale. In caso di pazienti gravi con instabilità cardio-respiratoria e/o intubati è necessario pre-allertare il Medico di Guardia della Rianimazione dell'Ospedale Hub al fine di supporto e/o disponibilità di posto letto. Il trasporto da PS dell'Ospedale Spoke verso il PS dell'Ospedale Hub dovrà avvenire tramite 118 e non con servizi intraospedalieri al fine di ridurre i tempi di trasporto.

Qualora il paziente rimanga in Ospedale sede di Stroke Unit di II livello per un tempo inferiore alle 24 ore è possibile attivare la procedura di Service sulla SDO, a condizione che il paziente abbia un ricovero aperto nella Stroke Unit di I livello, e quindi il DRG verrebbe attribuito all'Ospedale sede di Stroke Unit di I livello in quanto Ospedale dimettente il paziente, e fra gli Ospedali Hub e Spoke saranno definite opportune modalità di compensazione economica della procedura di trombectomia meccanica.

In caso contrario (permanenza in Ospedale sede di SU di II livello per un tempo superiore alle 24 ore) il paziente viene ricoverato dal punto di vista amministrativo presso la Stroke Unit di I° livello e poi trasferito alla Stroke Unit di 2° livello con attribuzione della eventuale trombolisi endovenosa ai primi e della procedura endovascolare ai secondi.

Percorso inter-ospedaliero

Il percorso inter-ospedaliero deve essere contestualizzato a livello aziendale secondo protocolli condivisi. Il trasporto avverrà mediante ambulanza del 118 con personale sanitario del 118 quando il paziente è in carico al Pronto Soccorso. Quando il paziente è ricoverato in Stroke Unit o altra Unità Operativa il trasporto secondario urgente seguirà le procedure aziendali.

Per ogni Azienda si dovrà prevedere una procedura in accordo con la CO118 territorialmente competente per definire la modalità organizzativa del trasporto di questi pazienti all'interno della rete stroke, così come del percorso di back transport.

Fase Post-ospedaliera

La fase post-ospedaliera viene effettuata nel territorio di competenza cioè nel territorio di residenza del paziente o dell'Ospedale di primo soccorso del paziente ivi compreso il follow-up almeno a 3 mesi per la valutazione della disabilità attraverso la scala mRS a cura della Stroke Unit di residenza del paziente che dovrà fornire il dato di follow-up all'Ospedale sede di Stroke Unit di 2° livello per l'inserimento dei dati di outcome nei relativi registri.

NEURORADIOLOGIA INTERVENTISTICA

La Neuroradiologia Interventistica comprende procedure endovascolari e percutanee per il trattamento di patologie malformative vascolari, emorragiche ed ischemiche del Sistema Nervoso Centrale e Periferico, del capo-collo, della colonna vertebrale e delle strutture adiacenti negli adulti e nell'età evolutiva.

Le competenze della Neuroradiologia Interventistica includono:

- ✓ interventi di ricanalizzazione comprensivi di trombectomia meccanica, tromboaspirazione, angioplastica nella patologia cerebrovascolare ischemica;
- ✓ embolizzazione di aneurismi, malformazioni artero-venose piali e durali cranio-encefaliche e vertebro-midollari;
- ✓ impianto di stent, flow-diverter e altri device intravascolari/intrasacculari;
- ✓ procedure percutanee per patologie spinali e di capo-collo;
- ✓ somministrazione di farmaci imaging-guidata.

La Neuroradiologia Interventistica, in accordo al DM 70/2015, rappresenta un requisito minimo delle Stroke Unit di 2° livello; è collocata in Ospedali per Acuti, dove opera in H24 sette giorni su sette, in presenza di reparti di Neurologia, Neurochirurgia, Terapia Intensiva e Stroke Unit, e in presenza di Pronto Soccorso/Medicina d'Urgenza in sede o collegati in rete. Presso i reparti di Neurochirurgia, Neurologia, Stroke Unit, Terapia intensiva deve essere garantita la disponibilità di posti letto in numero sufficiente a garantire le attività di neuroradiologia interventistica svolte in urgenza e in elezione. La Neuroradiologia Interventistica effettua inoltre attività ambulatoriale/day service per i pazienti con le patologie sopra definite, esegue consulenza neuroradiologica per pazienti ricoverati ed ambulatoriali per indicazione al trattamento endovascolare di patologia cerebrovascolare così come per procedure spinali e relativo follow-up neuroradiologico.

La Neuroradiologia Interventistica, al fine di soddisfare i requisiti previsti dal DM 70/2015 deve essere garantita in H24 da Neuroradiologi Interventisti esperti nelle tecniche di cui sopra che lavorano in team con Anestesisti esperti nella gestione dei pazienti nelle fasi pre/intra/post-intervento, e con personale di sala dedicato comprensivo di Infermieri e Tecnici di Radiologia.

La Neuroradiologia Interventistica deve disporre di una piattaforma angiografica (comprensiva di uno/due angiografi dedicati, di cui uno biplano) nella quale deve essere possibile la pratica di interventi in anestesia generale nel rispetto delle regole dell'asepsi e della sicurezza. Deve disporre di una sezione di Neuroradiologia Diagnostica con apparecchiature e competenze TC e RM adeguate allo stato dell'arte. L'apparecchiatura angiografica biplanare deve prevedere ricostruzioni 3D e software dedicati all'acquisizione e rielaborazione di immagini simil-TC; se disponibile apparecchiatura monoplanare risultano indispensabili le immagini 3D angiografiche /TC /RM.

Il Neuroradiologo Interventista deve garantire il possesso delle seguenti competenze:

- ✓ Condurre e interpretare indagini di Neuroradiologia Diagnostica (TC, RM, indagini multimodali) per la corretta selezione dei casi;
- ✓ Condurre e interpretare procedure endovascolari intracraniche e gestire correttamente eventuali complicanze;
- ✓ Gestire in modo interdisciplinare i pazienti con patologie emorragiche e ischemiche con Neurologi e Neurochirurghi;

La Neuroradiologia Interventistica deve essere inserita in un team di operatori che costantemente condivide esperienza, conoscenze e attività scientifica. Per il trattamento dell'ictus ischemico acuto, altri specialisti, ad esempio Neurologi, Radiologi Interventisti, dopo un adeguato periodo formativo in ambito neuroradiologico diagnostico (TC, RM, Angiografia) e interventistico, possono partecipare al team, sotto la responsabilità del Responsabile della Neuroradiologia Interventistica, che ne verifica l'adeguata formazione basandosi su standards definiti.

Il Neuroradiologo Interventista, per le procedure di competenza, condivide con gli altri specialisti la responsabilità della gestione dei pazienti in fase pre e post-intervento. È responsabile della correttezza della documentazione relativa all'informativa e al consenso ai trattamenti di neuroradiologia interventistica.

L'attività della Neuroradiologia Interventistica deve essere adeguatamente documentata negli appositi flussi relativi alla Specialistica Ambulatoriale (Flusso ASA) e alle attività di Ricovero (Flusso SDO).

In particolare, il Neuroradiologo, nel caso di pazienti ricoverati che abbiano ricevuto procedure interventistiche di propria pertinenza, è tenuto a registrare i relativi codici ICD9 CM nel registro operatorio favorendo in tal modo la corretta compilazione della scheda di dimissione ospedaliera (SDO) da parte del medico responsabile del ricovero.

È inoltre responsabile della compilazione del registro degli interventi endovascolari (Registro Endovascolare Italiano) per quanto riguarda i campi di diagnostica, intervento endovascolare e complicanze procedurali.

In relazione alla Clinical Competence, si rimanda alla DGR n. 327/2004, che per la Neuroradiologia Interventistica definisce almeno 50 prestazioni/anno.

Deve infine essere garantito l'aggiornamento continuo in Neuroradiologia Interventistica in ambito diagnostico e terapeutico da un punto di vista dei metodi e delle abilità.

10. IL PERCORSO DEL PAZIENTE CON TIA

Epidemiologia

Un recente studio italiano [1] riporta una incidenza del TIA (su definizione time-based) di 35.2 eventi per 100 000 (95% CI, 30.6–40.3). I pazienti con TIA sono a maggior rischio di recidiva ischemica cerebrale ma anche di eventi coronarici e di morte per eventi cardiovascolari. Utilizzando solo gli studi che includono un accertamento attivo degli outcome, il rischio di stroke precoce è pari al 9.9%, 13.4%, e 17.3% a 2, 30, 90 giorni rispettivamente. In particolare, il rischio di recidiva di stroke dopo un TIA è molto alto nei primi giorni, fino al 50% entro 48 ore, suggerendo pertanto la necessità di effettuare indagini diagnostiche in tempi rapidi, per contrastare tale rischio [2].

La gestione in gran parte in ambito di PS ed ambulatoriale del paziente, con un numero limitato di ricoveri, non permette di avere dei dati affidabili nella nostra regione partendo dai DRG, che sotto-stimano l'incidenza della patologia, rendendo conto unicamente dei ricoveri.

Stratificazione del rischio.

Al fine di ricercare quali elementi clinici potessero predire il rischio di ictus già in fase preospedaliera, gli studi scientifici hanno identificato cinque variabili: età >60 anni, diabete mellito, durata dei sintomi superiore a 10 minuti, ipostenia unilaterale e disturbo di linguaggio. Dalla combinazione di questi elementi nel 2005 è stato proposto dal gruppo di lavoro di P. Rothwell lo score ABCD (acronimo di Age, Blood Pressure, Clinical features and Duration) per identificare i pazienti ad alto rischio di stroke dopo un episodio di TIA, con verificata correlazione positiva tra elevato punteggio ABCD e aumento del rischio a 7 giorni. Due anni dopo, è stata proposta da C. Johnston e P. Rothwell l'implementazione e la validazione in tale score del fattore diabete mellito come ulteriore item, trasformandolo nel noto ABCD2 score che classifica i pazienti con un punteggio variabile da 0 a 7.

Lo score ABCD definiva un rischio di recidiva ischemica a 7, 30 e 90 giorni, mentre lo score ABCD2 consente di definire un rischio di recidiva ischemica a 2,7,30 e 90 giorni. Questa differenza deriva dal fatto che, pur essendo stati validati entrambi gli score per pazienti che effettuano la prima valutazione medica entro 7 giorni dal verificarsi dei sintomi attribuiti a TIA, nel primo il rischio viene misurato a partire dall'evento indice mentre nel secondo viene misurato a partire dalla prima valutazione medica, per cui il rischio misurato dallo score ABCD2 è interamente prospettico, ovvero in gran parte modificabile. Entrambi gli scores sono validati per la definizione di un rischio in un setting preospedaliero e questo limita la loro applicabilità per stratificare il rischio atteso dei pazienti in un contesto ospedaliero (Pronto Soccorso-Osservazione Breve Intensiva, degenza), dove è possibile effettuare una diagnostica strumentale che definisce la presenza di determinanti di rischio di maggior peso a prescindere dallo score iniziale.

Infatti, negli anni successivi è stata messa in discussione la correlazione tra basso punteggio di ABCD2 e minor rischio di recidiva; in particolare, è emerso come, anche in pazienti con ABCD2 score <4 e pertanto inizialmente qualificati come "a basso rischio", fossero presenti in circa il 25% dei casi condizioni cliniche quali la stenosi carotidea >50% o una potenziale fonte emboligena, correlabili ad un incremento del rischio di nuovi eventi ischemici. È stata pertanto affermata la necessità di indirizzare i pazienti con attacco ischemico transitorio, indipendentemente dal profilo clinico di rischio identificato dal punteggio ABCD2, a una valutazione strumentale preliminare immediata mediante studio dei vasi epiaortici (tipicamente con ECD TSA in prima istanza e/o AngioTC TSA) e monitoraggio elettrocardiografico, entro le 24 ore dalla presentazione del paziente.

Nel 2010 Merwick [2] ha proposto un'integrazione dell'ABCD2 score: ABCD3 score, nel quale sono aggiunti due ulteriori punti se si è già verificato un altro episodio ischemico transitorio nei 7 giorni precedenti ("Dual TIA"), e ABCD3-I score. In questo caso, oltre ai due punti aggiunti per il Dual TIA, si sommano i dati riguardanti gli accertamenti che generalmente è consigliabile eseguire precocemente nei pazienti con TIA, ossia gli esiti dello studio dei vasi del collo e del parenchima cerebrale. In particolare, sono assegnati 2 punti in presenza di una stenosi della carotide interna >50% congrua con la sintomatologia di presentazione e altri 2 punti se lo studio in acuto con RM in diffusione documenta foci di iperintensità (corrispondenti a piccole lesioni ischemiche).

Lavori di letteratura successivi hanno evidenziato come questi due score, in particolar modo l'ABCD3-I, presentino una maggiore accuratezza nell'individuare la popolazione di pazienti a maggior rischio di recidiva nel breve periodo. C'è da dire che l'applicazione di questo score prevede una

diagnostica strumentale spesso di secondo livello effettuabile nei termini previsti solo in un contesto ospedaliero, il che riduce ab initio la necessità di utilizzare uno strumento prognostico ulteriore in un contesto clinico.

Attualmente è ben riconosciuto che qualunque paziente con TIA può essere a rischio di recidiva ischemica precoce indipendentemente dall'applicazione degli scores di rischio sopra riportati, per cui ad esempio le recentissime linee guida britanniche NICE [3], pubblicate il 3 maggio 2019, hanno chiaramente raccomandato di evitare l'utilizzo di scores di rischio (come ABCD2) sia per valutare il rischio di recidiva che per decidere il percorso diagnostico successivo.

Modelli Fast Track TIA

La gestione dei pazienti con TIA è stata completamente rivoluzionata dalla pubblicazione nel 2007 di due studi: SOS-TIA [4] e EXPRESS Study [5]. Nel primo sono stati valutati 1085 pazienti con sospetto TIA formulato in regime ambulatoriale, ed inviati in urgenza presso PS ospedaliero dove venivano valutati e presi in carico da un neurologo esperto in patologia vascolare cerebrale e dove svolgevano una serie di accertamenti entro 4 ore dall'ingresso: studio di neuroimmagini (TC o RM), valutazione dei vasi sovra-aortici e intracranici tramite ECD TSA e Ecocolordoppler transcranico (TCCD), studio cardiologico tramite ECG ed eventualmente Ecocardiogramma transtoracico o transesofageo (se sospetto clinico di fonte cardioembolica ad alto rischio di recidiva, oppure indirizzati ad Ecocardiogramma transesofageo durante il follow-up) ed esami bioumorali (profilo lipidico e metabolico). Alla fine degli approfondimenti i pazienti venivano re-inviati al Curante con una lettera informativa e con adeguata terapia di prevenzione secondaria. In caso di riscontro di condizioni quali una stenosi di alto grado di arteria intra- o extracranica, basso flusso a livello dell'arteria cerebrale media, fonti cardioemboliche ad alto rischio di recidiva (portatori di valvola cardiaca meccanica, endocardite, dissecazione aortica, sindrome coronarica acuta, scompenso cardiaco in atto), TIA recidivante o con peggioramento dei sintomi e forte sospetto di FA parossistica, i pazienti erano direttamente ricoverati in Stroke Unit.

Nello studio EXPRESS, sono invece state messe a confronto due strategie di gestione dei pazienti con TIA nella città di Oxford, sempre all'interno di una struttura dedicata anche qui definita TIA clinic. Lo studio ha avuto una durata complessiva di 5 anni circa suddivisi in una prima fase (da Aprile 2002 a Settembre 2004), in cui i pazienti venivano segnalati dal Curante, tramite fax, alla TIA clinic e da essa erano poi ricontattati per l'appuntamento in cui avrebbero eseguito la valutazione specialistica neurologica e gli accertamenti strumentali necessari (in genere entro pochi giorni dalla segnalazione); il trattamento era poi demandato al Curante al quale veniva inviata via fax una relazione sugli accertamenti effettuati e sulle indicazioni terapeutiche. Nella seconda fase (da Ottobre 2004 a Marzo 2007) i pazienti erano inviati direttamente dal Curante, senza appuntamento, alla TIA clinic (aperta però solo nei giorni lavorativi e in determinati orari) e il trattamento veniva iniziato immediatamente all'accesso nella struttura. I pazienti erano sottoposti in entrambe le fasi a TC encefalo ed ECG all'accesso o nei giorni immediatamente seguenti e a programmazione, durante i successivi 7 giorni, di ECD TSA ed ecocardiogramma transtoracico o transesofageo, se clinicamente indicato.

Entrambi questi studi hanno dimostrato come la diagnostica strumentale precoce, unitamente all'adozione di protocolli gestionali dedicati (in sintesi quindi l'adozione di un modello assistenziale Fast Track), abbia determinato una riduzione del rischio di stroke a 3 mesi del 80%.

Implementazione del modello Fast Track in ambito di Emergenza/Urgenza.

In letteratura sono stati pubblicati vari studi che hanno dimostrato come l'adozione di un rapido protocollo gestionale per i pazienti con TIA, nell'ambito dei dipartimenti di emergenza, permetta di ridurre il rischio di recidiva ischemica cerebrale. Si riportano di seguito 3 studi esemplificativi: lo studio del gruppo americano TWO-ACES del 2011 di Olivot [6] basato sulla stratificazione del rischio secondo il punteggio ABCD2, lo studio australiano Monash del 2012 di Sanders [7] e lo studio italiano di Guarino e al. del 2015 [8] che, al contrario, non hanno utilizzato la scala di rischio ABCD2 per la scelta e la tempistica delle indagini diagnostiche preliminari.

Nel primo sono stati arruolati 224 pazienti con TIA possibile o minor stroke gestiti nel Pronto Soccorso di Stanford (US) dal giugno 2007 al settembre 2009. Il protocollo prevedeva che tutti i pazienti eseguissero una TC encefalo, un ECG e una valutazione di uno specializzando di neurologia con possibilità di riferimento telefonico ad un "neurologo vascolare". A seguire, sulla base del calcolo del punteggio ABCD2 score il paziente poteva essere indirizzato a tre diversi percorsi:

- 1) punteggio ABCD2 0-3: dimissione diretta dal PS e successivo accesso ad una TIA clinic entro 1-2 giorni lavorativi dove veniva eseguita angio-RM intra- ed extracranica (o angio-TC ove sussistessero controindicazioni alla risonanza) e successiva valutazione neurologica;
- 2) punteggio ABCD2 4-5: esecuzione di angio-TC dei vasi intra- ed extracranici in PS. In caso di riscontro di stenosi > 50% il protocollo prevedeva il ricovero ospedaliero, altrimenti dimissione e successiva presa in carico presso la TIA-clinic;
- 3) punteggio ABCD2 6-7: ricovero ospedaliero diretto.

Alla rivalutazione neurologica presso la TIA clinic, la diagnosi di evento ischemico cerebrale poteva essere smentita (TIA mimic o misdiagnosi) o confermata, con distinzione in TIA o minor stroke in base alla durata dei sintomi riferiti superiore o inferiore alle 24 ore (indipendentemente da una eventuale positività della RM in diffusione).

Nello studio Monash è stata invece confrontata la modalità di gestione dei pazienti con TIA nel dipartimento di emergenza del Monash Medical Centre (Australia), tra il 2003 e 2004, e, dopo l'introduzione di un nuovo protocollo, tra il 2004 e 2007. In epoca pre-protocollo i pazienti con TIA venivano per la maggioranza ricoverati, oppure indirizzati dal medico di PS ad un follow-up neurologico ambulatoriale. Dal 2004, il protocollo prevedeva l'esecuzione per tutti i pazienti di esami bioumorali, ECG e TC encefalo, con confronto diretto telefonico tra il medico di PS e i neurologi della Stroke Unit. I pazienti con sintomi suggestivi di possibile coinvolgimento del circolo cerebrale anteriore erano inoltre sottoposti a uno studio Ecocolordoppler TSA il giorno stesso o il giorno seguente (a seconda dell'orario di presentazione del paziente). I criteri di ricovero erano rappresentati dalla presenza di sintomi persistenti o recidivanti o di altre condizioni organiche rilevanti. Alla dimissione, i pazienti erano poi segnalati via fax alla TIA-clinic e quindi ricontattati per il follow-up:

- 1) se stenosi carotidea > 50% accesso prioritario alla TIA-clinic con esecuzione di angio-TC o un angio-RM entro 24 ore e successiva valutazione chirurgica urgente se indicata;
- 2) se riscontro di fibrillazione atriale non nota rivalutazione clinica entro pochi giorni;
- 3) se assenza di FA e/o di reperti significativi allo studio ECD TSA rivalutazione entro 4-6 settimane.

Nello studio italiano sono stati riportati i risultati dell'adozione di un protocollo Fast-Track TIA a Bologna, sia a breve che a lungo termine. Sono stati inclusi 433 pazienti consecutivi ammessi in PS con diagnosi di TIA confermato da un neurologo vascolare dall'agosto 2010 al Dicembre 2013. Il protocollo diagnostico preliminare prevedeva l'esecuzione per tutti i pazienti di: esami ematochimici con assetto lipidico, valutazione PA, ECG, TC encefalo, ECOTSA e Transcranico ed Ecocardio (in casi selezionati), valutazione neurologica nel corso della permanenza in PS o in OBI, entro comunque 24 ore. In caso di riscontro di stenosi carotidea > 50% o placca a rischio allo studio ECD TSA veniva attivato in urgenza il chirurgo vascolare. Accertamenti di II livello (es: Holter ECG 24 ore, DTC microbolle, Ecocardio TE, screening trombofilia, RM cerebrale) se indicati, venivano programmati entro 7-15 giorni in regime ambulatoriale (con posti predefiniti). Tutti i pazienti venivano rivalutati da un neurologo vascolare a distanza di 1, 3 e 12 mesi. Il ricovero per completamento diagnostico e terapeutico, compresi i casi con indicazione chirurgica, era previsto per pazienti ad alto rischio di recidiva immediata quali: ABCD2 score ≥ 4 , TIA recidivanti entro 72 h precedenti, TIA > 1 h, riscontro o sospetta FAP/FA o altra causa cardioembolica, riscontro di stenosi carotidea sintomatica, riscontro di stenosi intracranica e/o dissecazione arteriosa e per comorbidità che richiedessero un monitoraggio prolungato. Tutti i pazienti avevano un follow up di almeno 3 mesi e l'outcome era valutato dal neurologo vascolare. La riduzione del rischio relativo di stroke a 3 mesi riportata in tale studio è stata del 77% rispetto all'atteso.

Tutti e tre gli studi hanno riportato una significativa riduzione del rischio di stroke a breve termine ed una riduzione dei ricoveri; lo studio italiano ha inoltre mostrato una significativa riduzione del rischio di stroke, di infarto miocardico e morte vascolare, anche nel lungo termine (al follow-up a un anno), confermando i risultati dello studio SOS-TIA.

Pertanto, una valutazione clinica e strumentale in urgenza nei pazienti con TIA, associata a un protocollo che ne guidi e renda uniforme il percorso diagnostico, permette di identificare due modalità di approccio al paziente: una basata sull'ABCD2 score e l'altra sull'inquadramento clinico. Entrambe sono risultate efficaci per il raggiungimento degli end-points. È però interessante sottolineare come, nei primi due studi, dove la valutazione specialistica neurologica non avveniva direttamente in PS ma era demandata in sede ambulatoriale durante il follow-up, la percentuale di pazienti con diagnosi errate fosse molto elevata.

In considerazione di tali evidenze di letteratura, e grazie anche all'esperienza di realtà provinciali nell'ambito della regione Emilia-Romagna, che hanno implementato modelli di gestione di tipo Fast Track, riportando risultati simili, si evince come la corretta gestione del paziente con TIA non possa prescindere dall'adozione di protocolli diagnostici *rapidi*. Ciò consente di prevenire il più possibile eventuali recidive ischemiche e allo stesso tempo di portare ad una razionalizzazione delle risorse, con ricoveri riservati solo ad una parte selezionata di pazienti che realmente necessiti di accertamenti e trattamenti in ambiente ospedaliero. L'applicazione di un protocollo diagnostico ad hoc dovrebbe pertanto ridurre la variabilità nella gestione di tali pazienti, permettendo di ridurre il numero di diagnosi di TIA non corrette, di ricoveri e, ovviamente, il numero di recidive ischemiche.

SETTING ASSISTENZIALE

Il modello assistenziale (setting e protocollo diagnostico) che viene di seguito proposto parte dalle seguenti considerazioni:

- Non sono presenti in Italia modelli assistenziali tipo TIA clinic e il nostro SSN vede nel PS il punto di accesso privilegiato per la gestione delle emergenze/urgenze neurologiche, rappresentate peraltro dai sintomi neurologici focali di sospetta origine vascolare. Inoltre non esistono RCT a supporto della superiorità di un setting assistenziale rispetto all'altro.
- Non tutte le realtà assistenziali della RER possono adottare il modello francese SOS-TIA in cui anche indagini di secondo livello come la risonanza magnetica e l'ecocardiogramma transesofageo venivano effettuate, in una quota dei pazienti, nelle prime ore dopo l'accesso, peraltro non indispensabili in tempi così rapidi ai fini di un buon outcome come dimostrato dagli studi sopra riportati.
- Inoltre, l'elemento fondamentale e ad elevato impatto sulla prognosi del paziente introdotto nel SOS-TIA è la gestione del percorso diagnostico-terapeutico e la presa in carico precoce del paziente da parte dello specialista dedicato, ovvero il neurologo vascolare.
- Al fine di garantire una gestione ispirata al best treatment sulla base delle evidenze disponibili, tutti i pazienti con diagnosi di TIA dovrebbero effettuare un rapido work-up diagnostico preliminare e predefinito, indipendentemente dall'utilizzo di uno score di rischio.

Sulla base di queste valutazioni, **il setting della gestione del TIA in urgenza deve essere rappresentato dal PS-OBI**, dal quale si deve dipanare un clinical pathway multidisciplinare (coordinato ove possibile e comunque concluso dal neurologo) per realizzare un rapido approccio diagnostico-terapeutico esaustivo. Le recenti linee guida raccomandano infatti che il paziente con sospetto TIA riceva una valutazione da parte dello specialista dedicato (che nella realtà italiana è il neurologo) entro 24 ore [13].

La **definizione operativa di TIA che accede al percorso** include la tradizionale definizione di TIA basata sul timing (disfunzione neurologica focale, presunta di origine vascolare e confinata ad un'area del cervello o oculare vascolarizzata da una specifica arteria cerebrale di durata inferiore a 24 ore)

FASE PREOSPEDALIERA

Qualunque medico (medico di medicina generale, medico di continuità assistenziale, medico specialista ambulatoriale, ecc.) che valuti un paziente e ponga il sospetto clinico di TIA (ossia **sintomatologia neurologica focale che al momento della valutazione medica si è completamente risolta**) deve provvedere a:

1. **inviare immediatamente il paziente al PS di pertinenza territoriale se il TIA è occorso ≤ 7 giorni.**
2. **Inviare il paziente a visita neurologica urgente differita (priorità B) se il TIA è occorso > 7 giorni.**

Il paziente che giunge in PS in accesso diretto sarà valutato e gestito comunque sulla base del percorso sotto delineato.

Il gruppo di lavoro suggerisce di valutare come criterio di selezione per l'avvio del percorso anche le condizioni di malattia e disabilità preesistenti (es. mRS 4-5 o deterioramento cognitivo severo), in particolare quelle che limiterebbero l'impatto di qualunque ulteriore accertamento/proceduta terapeutica su una prognosi comunque non modificabile.

FASE DI PS E FASE DIAGNOSTICA

In PS dovrebbero essere effettuati **preliminarmente** i seguenti accertamenti:

- 1) anamnesi ed esame obiettivo completo.
- 2) rilievo dei parametri vitali con particolare riguardo ai valori di pressione arteriosa.
- 3) elettrocardiogramma (ECG).
- 4) esami ematochimici urgenti
- 5) TC encefalo.
- 6) valutazione neurologica, preferibilmente entro 24 ore, posponibile entro le 48 ore in casi selezionati

Nei pazienti in cui la diagnosi di TIA è confermata, il paziente dovrebbe essere posto in osservazione breve intensiva in ambito di PS, per effettuare **entro 24 h**:

- 1) esami ematochimici (emocromo con formula, profilo di funzionalità epatica e renale, assetto coagulativo, glicemia a digiuno). Ulteriori esami al di fuori del profilo di urgenza saranno prescritti in urgenza differita alla dimissione dall'Osservazione Breve Intensiva
- 2) monitoraggio pressorio ed elettrocardiografico (ove possibile con telemetria) per 24 ore; se non possibile sarà prescritto in dimissione ECG Holter.
- 3) ecocolordoppler dei tronchi sovra-aortici (ECD TSA); eventuale approfondimento con ecocolordoppler transcranico (TCCD) su indicazione neurologica
- 4) AngioTC TSA e vasi intracranici su indicazione neurologica e/o chirurgica vascolare
- 5) ecocardiogramma transtoracico in casi selezionati (con possibile programmazione post-dimissione).

Al termine dell'osservazione è auspicabile effettuare una rivalutazione neurologica pre-dimissione (almeno in pazienti selezionati).

In base agli esiti degli accertamenti eseguiti si possono verificare due principali scenari:

SCENARIO A. Pazienti per i quali è necessario il ricovero (almeno 48 h):

- Pazienti con riscontro di stenosi carotidea sintomatica. In tal caso è opportuno richiedere una valutazione neuroradiologica interventistica e chirurgica vascolare urgenti per eventuali indicazioni al trattamento (vedi percorso di rivascolarizzazione per stenosi carotidea ateromasica nel paziente con stroke e TIA).
- Pazienti con riscontro di stenosi intracranica congrua e/o altra patologia intracranica.
- Pazienti con FA nota o con riscontro di FAP nel periodo di osservazione in OBI.
- Pazienti con riscontro di patologia cardioembolica non aritmica da approfondire.
- Pazienti con TIA ripetuti.
- Pazienti con comorbidità che richiedono un prolungamento della permanenza in ospedale.

SCENARIO B. Pazienti dimissibili:

- Pazienti con accertamenti preliminari non significativi e buon controllo dei fattori di rischio
- Pazienti con grave disabilità preesistente (mRS 4 - 5).

Per i pazienti dimissibili per i quali vi è necessità di ulteriore approfondimento diagnostico effettuabile in regime ambulatoriale, è necessario pianificare tali esami al momento della dimissione (per esempio stilando delle impegnative con la priorità condivisa dalle valutazioni eseguite durante l'accesso).

Durante l'osservazione in PS-OBI deve essere inoltre intrapresa immediatamente la terapia di prevenzione secondaria e di controllo dei fattori di rischio riscontrati (vedi sezione terapia).

Per i pazienti dello SCENARIO A è preferibile il ricovero in Stroke Unit o comunque in contesto neurologico, a meno di comorbidità significativa o di mRS premorbosa > 3.

Per entrambi gli scenari il neurologo valuterà con il neuroradiologo la necessità o meno di programmare la RM cerebrale e relativo timing, così come eventuali ulteriori accertamenti.

FOLLOW UP A BREVE TERMINE

Alla dimissione, i pazienti ricevono raccomandazioni dettagliate sullo stile di vita e sulle modalità di controllare i fattori di rischio modificabili (brochure dedicata o informazioni inserite nella lettera di dimissione) e devono essere affidati all'ambulatorio neurovascolare/cerebrovascolare di riferimento per rivalutazione a distanza di **3 mesi**. Ulteriore eventuale follow up sarà definito dal neurologo di riferimento (vedi follow up a lungo termine).

PREVENZIONE SECONDARIA

La terapia medica di prevenzione secondaria e la modifica dello stile di vita rappresentano il cardine del trattamento di un paziente con un evento ischemico cerebrale transitorio, con alcuni punti fermi relativi alla precocità di inizio del trattamento, in particolare per la terapia antitrombotica, e alla categorizzazione eziologica dell'evento cerebrovascolare.

Per quanto riguarda la terapia medica alcune delle considerazioni successive si possono associare alla gestione endovascolare o chirurgica della stenosi carotidea sintomatica candidata a rivascolarizzazione, ma si rimanda al paragrafo dedicato a tale condizione per maggiori dettagli.

Invece la definizione di una eziologia cardioembolica (in particolare con reperto di fibrillazione atriale) pone indicazione alla terapia anticoagulante e non antiaggregante, secondo le linee guida esistenti, previa valutazione del rapporto rischio/beneficio individuale sul versante in particolare del rischio emorragico.

Per tutte le altre condizioni eziologiche, riassumibili nella definizione di TIA non cardioembolico, sono valide le associazioni terapeutiche di terapia antiaggregante e statina, mentre l'inizio o l'adeguamento della terapia antiipertensiva segue le linee guida di trattamento dell'ipertensione arteriosa e i relativi target pressori.

Sulle base di recenti evidenze la terapia antiaggregante ed in particolare la definizione di un sottogruppo di pazienti con indicazione alla doppia antiaggregazione oltre che il suo timing rappresenta il più efficace e precoce strumento per ridurre il rischio di recidive ischemiche. Infatti per la prevenzione secondaria, in particolare per quanto riguarda la terapia antiaggregante, è ampiamente dimostrato che la finestra temporale di maggiore efficacia (ovvero di maggiore riduzione del rischio di recidiva ischemica) corrisponde al periodo di maggior rischio, ovvero il suo inizio deve essere il più precoce possibile. Tali dimostrazioni sono state ottenute in particolare per l'acido acetilsalicilico (ASA) in una metaanalisi di 15778 partecipanti da 12 trials di confronto ASA vs controllo con un end point definito da recidiva precoce di TIA e ictus ischemico.

Per quanto riguarda invece la doppia antiaggregazione il suo utilizzo nella prevenzione secondaria dopo un evento ischemico cerebrale le evidenze disponibili fino a pochi anni fa, fornite da studi con differente target di popolazione, lontani dalla fase acuta e subacuta e con durata di terapia spesso superiore ai 12 mesi, sono state sostanzialmente sfavorevoli, tanto da definire una assenza di indicazione alla doppia antiaggregazione per l'ictus ischemico e il TIA non cardioembolico. In

particolare sono da segnalare due differenti evidenze su sottotipi eziopatogenetico di TIA/stroke, ovvero l'assenza di beneficio aggiuntivo della doppia antiaggregazione vs singolo antiaggregante nell'eziopatogenesi lacunare da small vessel disease e l'evidenza di un beneficio della doppia antiaggregazione (insieme ad una strategia completa e coordinata di prevenzione secondaria) nell'eziopatogenesi aterotrombotica da stenosi arteriosa intracranica severa, compreso il sottotipo di branch occlusive disease, che determina un fenotipo lesionale lacunare allo studio di neuroimaging [21]. Invece nei pazienti con stenosi carotidea sintomatica l'uso della doppia antiaggregazione ha dimostrato di ridurre la microembolizzazione distale ma non gli eventi cerebrovascolari sintomatici (studio CARESS e studio CLAIR).

I due studi che hanno fornito delle differenti evidenze sono stati lo studio CHANCE [9] e lo studio POINT [10], che hanno arruolato pazienti con minor stroke e TIA ad alto rischio di recidiva (qualificati come aventi un ABCD2 score > 4 e con sintomi non limitati a disturbi visivi, di sensibilità e di equilibrio), di età < 80 anni, rispettivamente entro 24 e 6 ore dall'esordio dei sintomi, con una durata prevista della doppia antiaggregazione di 21 giorni e di 90 giorni rispettivamente e con dosi di carico di clopidogrel (300 mg nel CHANCE e 600 mg nel POINT). I pazienti arruolati non erano candidabili a trattamenti ripercussivi in acuto né a rivascolarizzazione carotidea chirurgica o endovascolare, non avevano stenosi intracraniche severe che di per sé avrebbero posto l'indicazione alla doppia antiaggregazione; inoltre essi non avevano elementi che li ponevano ad elevato rischio emorragico. In entrambi gli studi i pazienti sottoposti a doppia antiaggregazione presentavano una minore incidenza di ictus ischemico nel follow-up con un incremento meno pronunciato di eventi emorragici, che si rende evidente dopo i primi 21 giorni di trattamento.

Queste evidenze hanno fatto sì che nelle linee guida di differente provenienza la doppia antiaggregazione sia stata inserita come standard di trattamento per i pazienti con minor stroke e TIA che rispettino i criteri di inclusione dei trials sopra riportati; in particolare le linee guida americane AHA 2018 [11], quelle britanniche 2018 [12] segnalano ciò. Le linee guida italiane ISO SPREAD nel loro recente update (raccomandazione rapida 11/11/2018) [13] hanno inserito una raccomandazione con grado "forte a favore" circa l'utilizzo della doppia antiaggregazione per i pazienti con minor stroke o TIA con ABCD2 score > 3, con inizio entro le 12 ore (ma dopo 24 ore per i pazienti sottoposti a fibrinolisi sistemica) e da protrarre per 30 giorni, a meno di condizioni di elevatissimo e persistente rischio di recidiva ischemica.

Per quanto riguarda la terapia con statine l'unico trial randomizzato che ha esplorato il suo uso precoce nei pazienti con TIA è lo studio FASTER, le cui limitazioni fondamentali sono state il limitarsi ad un'unica molecola (Simvastatina) con dosaggio fisso, senza definizione a lungo termine del raggiungimento di un target terapeutico. Comunque, per estensione a quanto usualmente fatto per i pazienti con patologia vascolare ischemica acuta di qualunque distretto corporeo, l'utilizzo di una terapia ipolipidemizzante è razionale anche nel paziente con TIA, in particolare se < 80 anni, riservandosi comunque, nella valutazione di follow-up, di esprimersi individualmente sulla necessità e sul rapporto rischio beneficio del mantenimento della terapia.

Appare inoltre fondamentale, parallelamente alla terapia medica, implementare strategie di comunicazione che mirino alla modifica complessiva degli stili di vita, con una sollecitazione alla sospensione del fumo, all'alimentazione varia ed equilibrata con limitate quantità di bevande alcoliche, all'esercizio fisico e al calo ponderale, laddove si evidenzino margini di modifica, anche attraverso programmi educativi di comunità che aumentino la consapevolezza e la conoscenza relativa alle patologie vascolari e di conseguenza l'aderenza a programmi di controllo dei fattori di rischio modificabili.

La terapia medica di prevenzione secondaria è adeguatamente dettagliata nelle linee guida di settore (es. AHA 2018).

Raccomandazione:

Terapia antitrombotica:

1. TIA non cardioembolico:

TIA con diagnosi certa ad alto rischio di recidiva (ABCD2 score ≥ 4) o con **ictus minore** (NIHSS < 4) di origine aterotrombotica, che non abbiano un'indicazione all'anticoagulazione: doppio antiaggregante (**ASA 100 mg + clopidogrel 75 mg** (con eventuale carico di clopidogrel di 300-600 mg nel primo giorno) per 4 settimane.

FOLLOW-UP A LUNGO TERMINE

Posto che il TIA rappresenta una importante occasione di prevenzione precoce delle recidive di eventi cerebrovascolari, il rischio vascolare, per quanto si possa ridurre a distanza dall'evento indice, permane spesso consistentemente elevato e richiederebbe una rivalutazione in un percorso di presa in carico ambulatoriale del paziente in contesto dedicato.

Un altro aspetto che rende necessaria una rivalutazione ambulatoriale del paziente con TIA è la necessità di integrare il percorso con i risultati degli accertamenti effettuati in fase post-acuta e conseguenti eventuali modifiche degli orientamenti diagnostici e quindi anche terapeutici (ad esempio la diagnosi differenziale fra TIA e Transient Focal Neurological Episodes correlati con un quadro di possibile/probabile angiopatia amiloide cerebrale, essendo due eventi che hanno necessità opposte di terapia antitrombotica).

Negli studi dedicati alla valutazione dell'effetto dei settings gestionali in fase acuta sono stati eseguiti follow-up a tre mesi nella maggior parte dei casi, in maniera correlata con il periodo di validazione degli scores di rischio proposti in letteratura. Sono disponibili dei dati relativi a studi osservazionali con follow-up a 1 anno [14] e a 5 anni [15], in particolare dal progetto multicentrico internazionale TIA Registry.

In particolare, nel follow-up a 1 [14] anno la stima del tasso di eventi (outcome cardiovascolare composito) a 365 giorni con Kaplan–Meier è stata del 6.2% (95% CI, 5.5-7.0). Il tasso di ictus con Kaplan–Meier ai giorni 2, 7, 30, 90 e 365 è stato 1.5%, 2.1%, 2.8%, 3.7% e 5.1% rispettivamente. Nell'analisi multivariata la presenza di infarti multipli nello studio di neuroimaging, l'eziologia aterosclerotica e un ABCD2 score di 6 o 7 erano ciascuno associato con un rischio più che raddoppiato di ictus. Nel follow-up ulteriore della stessa coorte di pazienti prolungato fino al quinto anno [15] il tasso di eventi cardiovascolari cumulativo dal secondo al quinto anno è stato del 6.4%, ovvero assolutamente uguale a quello del primo anno.

11. IL PERCORSO DEL PAZIENTE CON STENOSI CAROTIDEA ATEROMASICA SINTOMATICA

La patologia aterosclerotica dei grossi vasi cerebroafferenti è responsabile del 25% circa degli ictus ischemici. Il rischio di ictus dopo TIA/minor stroke aumenta con la severità della stenosi carotidea ateromastica: per stenosi superiori al 50%, è del 28% circa a 5 anni, concentrandosi nei primi 14 giorni dopo l'evento indice (fino al 25%)¹.

Definizioni¹:

- stenosi carotidea "sintomatica": stenosi responsabile della comparsa di sintomi di ischemia in territorio carotideo (es. emisindrome deficitaria sensitivo-motoria e deficit di funzioni corticali superiori come afasia e deficit visuospaziali) nei precedenti 6 mesi.
- TIA (v. capitolo percorso TIA)
- TIA crescendo: 3 o più TIA in 7 giorni
- Ictus in evoluzione: ictus con sintomi fluttuanti, senza risoluzione completa, o in rapido peggioramento progressivo.
- Near occlusion/string lesion: tratto di carotide interna, a valle di una stenosi sub-occlusiva cronica, di calibro ridotto ed aspetto filiforme.

Imaging vascolare¹:

Il grado della stenosi carotidea, nel presente documento, si intende calcolato secondo il metodo del NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial)²

- 1) L'eco-color-Doppler (esame di prima linea), l'angio-TC e l'angio-RM sono raccomandati per la valutazione della severità della stenosi carotidea extracranica (classe I livello A). Usando l'eco-color-Doppler come esame di prima scelta, è opportuno definire i criteri sonologici per il grading della stenosi carotidea in relazione al NASCET (tab. 1)³
- 2) In caso di stenosi carotidea candidabile a endoarterectomia, è raccomandato che la stima della stenosi con eco-Doppler sia confermata con angio-TC o angio-RM o con la ripetizione dell'eco-Doppler da parte di un secondo operatore (classe I livello A).
- 3) In caso di stenosi carotidea candidabile a stenting, è raccomandato che lo studio eco-Doppler sia seguito da angio-TC o angio-RM per ottenere maggiori informazioni sull'arco aortico e sul circolo extra ed intracranico (classe I livello A).
- 4) L'angiografia digitale non è indicata nei pazienti candidati a rivascolarizzazione carotidea a meno di discrepanze significative della diagnostica non invasiva (classe III livello A).

Tabella 8: Criteri combinati per il grading eco-color-Doppler della stenosi carotidea (modificata da Von Reutern GM et al.)³ - CCA = common carotid artery; ICA = internal carotid artery; NA = not applicable; PSV = peak systolic velocity

Grading della stenosi della Carotide Interna							
Grado stenosi sec. NASCET (%)	10 - 40	50	60	70	80	90	occlusione
Criteri principali							
1. Immagine B-mode, diametro	Applicabile	Possibilmente applicabile					Immagine di occlusione vasale
2. Immagine color-Doppler	Definizione placca	Flusso	Flusso	Flusso	Flusso	Flusso	Assenza di flusso
3. Soglia PSV (cm/sec)		125		230		NA	NA
4a. Media PSV (cm/sec)	≤ 160	210	240	330	370	variabile	NA
4b. PSV poststenosi (cm/sec)				≥ 50	< 50	< 30	NA
5. Flussi collaterali (arterie periorbitali o circolo di Willis)				Possibili	Presenti	Presenti	Presenti
Criteri aggiuntivi							
6. Flusso prestenotico (diastolico) (CCA)				Possibilmente ridotto	Ridotto	Ridotto	Ridotto
7. Turbolenza di flusso poststenotico (severità e lunghezza)		Moderata	Elevata	Elevata	Elevata	Variabile	NA
8. Velocità di flusso telediastolico nella stenosi (cm/sec)			< 100	> 100		Variabile	NA
9. Ratio ICA/CCA	< 2	≥ 2	≥ 2	> 4	> 4	Variabile	NA

Ruolo del team multidisciplinare¹:

- 1) La valutazione multidisciplinare (neurologo vascolare – chirurgo vascolare – neuroradiologo interventista) è raccomandata per ottenere un consensus sull'**indicazione** e sul **trattamento ottimale** del paziente con endoarterectomia o stenting (classe I livello C).
- 2) È raccomandata la **valutazione indipendente dell'outcome post-procedurale da parte di un neurologo** (vascolare) per la stima del rischio procedurale (classe I livello C).

Terapia medica periprocedurale¹:

- 1) È raccomandato che tutti i pazienti sottoposti a endoarterectomia carotidea siano trattati con **terapia antiaggregante** per tutto il periodo perioperatorio e nel lungo termine (classe I livello B).
- 2) L'avvio precoce di **duplice terapia antiaggregante** (clopidogrel + aspirina) può essere considerato per ridurre le recidive ischemiche precoci dopo TIA o minor stroke, in pazienti con stenosi carotidea > 50% in attesa di essere sottoposti a endoarterectomia carotidea (classe IIb livello C).

- 3) Nei pazienti sottoposti a **stenting carotideo** è raccomandata la duplice terapia antiaggregante (clopidogrel 75 mg + aspirina 75-325 mg/die) avviando il clopidogrel almeno 3 giorni prima della procedura o come dose di carico di 300 mg nei casi urgenti. Aspirina e clopidogrel devono essere proseguiti per almeno 4 settimane dopo lo stenting (classe I livello B).
- 4) È necessaria cautela nel ridurre significativamente la **pressione arteriosa** immediatamente prima dell'endoarterectomia o dello stenting carotideo nella fase precoce dopo l'esordio dei sintomi, ma una pressione sistolica > 180 mmHg dovrebbe essere trattata (classe IIa livello C).

Indicazioni al trattamento¹:

- 1) Per la **stenosi carotidea sintomatica del 70-99%** è raccomandata l'endoarterectomia carotidea purchè il rischio procedurale documentato di stroke/morte sia < 6% (classe I livello A)
- 2) Per la **stenosi carotidea sintomatica del 50-69%** dovrebbe essere considerata l'endoarterectomia carotidea purchè il rischio procedurale documentato di stroke/morte sia < 6% (classe IIa livello A)
- 3) Per la stenosi carotidea sintomatica del 50-99% in pazienti di **età > 70 anni** è raccomandata l'endoarterectomia carotidea rispetto allo stenting (classe I livello A)
- 4) Quando è indicata la rivascolarizzazione carotidea in pazienti sintomatici di **età < 70 anni**, lo stenting può essere considerato un'alternativa all'endoarterectomia, purchè il rischio procedurale documentato di stroke/morte sia < 6% (classe IIb livello A)
- 5) Nei pazienti con stenosi carotidea sintomatica del 50-99% con condizioni anatomiche e/o cliniche che, a giudizio dal team multidisciplinare, determinano un **elevato rischio chirurgico per l'endoarterectomia**, lo stenting dovrebbe essere considerato come alternativa all'endoarterectomia, purchè il rischio procedurale documentato di stroke/morte sia < 6% (classe IIa livello B)
- 6) L'endoarterectomia e lo stenting carotidei non sono raccomandati in pazienti sintomatici con **near occlusion** carotidea cronica, a meno che questa non si associ a sintomi ipsilaterali ricorrenti nonostante terapia medica ottimale e dopo revisione multidisciplinare (classe III livello C)

Fattori clinici e di imaging predittivi di aumentato rischio di stroke in pazienti con stenosi carotidea 50-99%¹:

Fattori clinici:

- **Età**: riduzione rischio assoluto di stroke ipsilaterale a 5 anni dopo TEA: 5,6% < 65 anni; 8,6% 65-75 anni; 19,2% > 75 anni.
- **Sintomi recenti**: riduzione rischio assoluto di stroke ipsilaterale a 5 anni dopo TEA: 18,5% < 2 settimane; 9,8% 2-4 settimane; 5,5% 4-12 settimane; 0,8% > 12 settimane.
- **Sesso**: riduzione rischio assoluto di stroke ipsilaterale a 5 anni dopo TEA: M 11%; F 2,8%.
- **Sintomi emisferici vs oculari**: riduzione rischio assoluto di stroke ipsilaterale a 5 anni dopo TEA: sintomi oculari 5%; TIA 15%; stroke 18%.
- **Stroke corticale vs lacunare**: riduzione rischio assoluto di stroke ipsilaterale a 3 anni dopo TEA: corticale 15%; lacunare 9%.

Fattori di imaging:

- **Placca irregolare vs liscia:** riduzione rischio assoluto di stroke ipsilaterale a 5 anni dopo TEA: liscia 8%; irregolare 17%.
- **Severità della stenosi:** riduzione rischio assoluto di stroke ipsilaterale a 5 anni dopo TEA: 50-69% 4%; 70-79% 15,8%; 80-99% 17,7%; 90-99% 32,4%; near occlusion 0,1%.
- **Occlusione controlaterale:** riduzione rischio assoluto di stroke ipsilaterale a 5 anni dopo TEA: presente 24%; assente 13%.
- **Stenosi tandem:** rischio di stroke ipsilaterale a 3 anni in terapia medica in funzione della severità della stenosi extracranica: 50-69% 19%; 70-84% 29%; 85-99% 45%.

Sottogruppi di pazienti con stenosi carotidea sintomatica del 50-69% che beneficiano particolarmente della endoarterectomia:

- Sintomi recenti
- Sintomi cerebrali e non oculari
- Età avanzata
- Maschi
- Diabetici
- Placca instabile

Criteri di elevato rischio chirurgico che rendono preferibile lo stenting alla endoarterectomia^{4,5,6-10.}

- Cardiopatia clinicamente significativa* : scompenso cardiaco congestizio NYHA III, frazione di eiezione del ventricolo sinistro < 30%, angina instabile, infarto miocardico nei precedenti 30 giorni, test da sforzo patologico, esecuzione recente o indicazione a bypass aorto-coronarico, riparazione valvolare.
- Pneumopatia severa*
- Paralisi del nervo laringeo controlaterale*
- Occlusione carotide controlaterale°
- Precedente chirurgia radicale o radioterapia al collo°
- Restenosi dopo endoarterectomia°
- Dislocazione molto distale della lesione carotidea°
- Terapia anticoagulante orale in corso°

*assoluti °relativi

Timing dell'intervento^{1,6:}

- 1) In pazienti con stenosi sintomatica del 50-99% candidati a rivascolarizzazione carotidea, è raccomandato che questa sia eseguita **prima possibile entro 14 giorni** dall'esordio dei sintomi (classe I livello A)
- 2) Nei pazienti candidati a rivascolarizzazione carotidea nei primi 14 giorni dall'esordio dei sintomi, l'endoarterectomia è da preferire allo stenting* (classe I livello A)
- 3) In pazienti con stenosi carotidea 50-99% ed **ictus disabilitante (mRS ≥ 3), area infartuale superiore a 4000 mm³ o ≥ 1/3 del territorio dell'arteria cerebrale media omolaterale, alterazione del sensorio**, la rivascolarizzazione carotidea dovrebbe essere differita** per ridurre il rischio di complicanze maggiori periprocedurali (classe I livello C)
- 4) I pazienti con stenosi carotidea 50-99% ed **ictus in evoluzione o TIA crescendo**, dovrebbero essere sottoposti ad endoarterectomia carotidea urgente, preferibilmente entro 24 ore (classe IIa livello C)

*Nel periodo post-procedurale, dopo 120 giorni dall'intervento, i tassi di ictus ipsilaterale a 10 anni sono simili nei gruppi di pazienti sottoposti a endoarterectomia e stenting

**In pazienti con ictus moderato-severo ed ampia lesione cerebrale, la endoarterectomia eseguita dopo 4 settimane determina una riduzione del rischio di recidiva di ictus rispetto ai pazienti non trattati

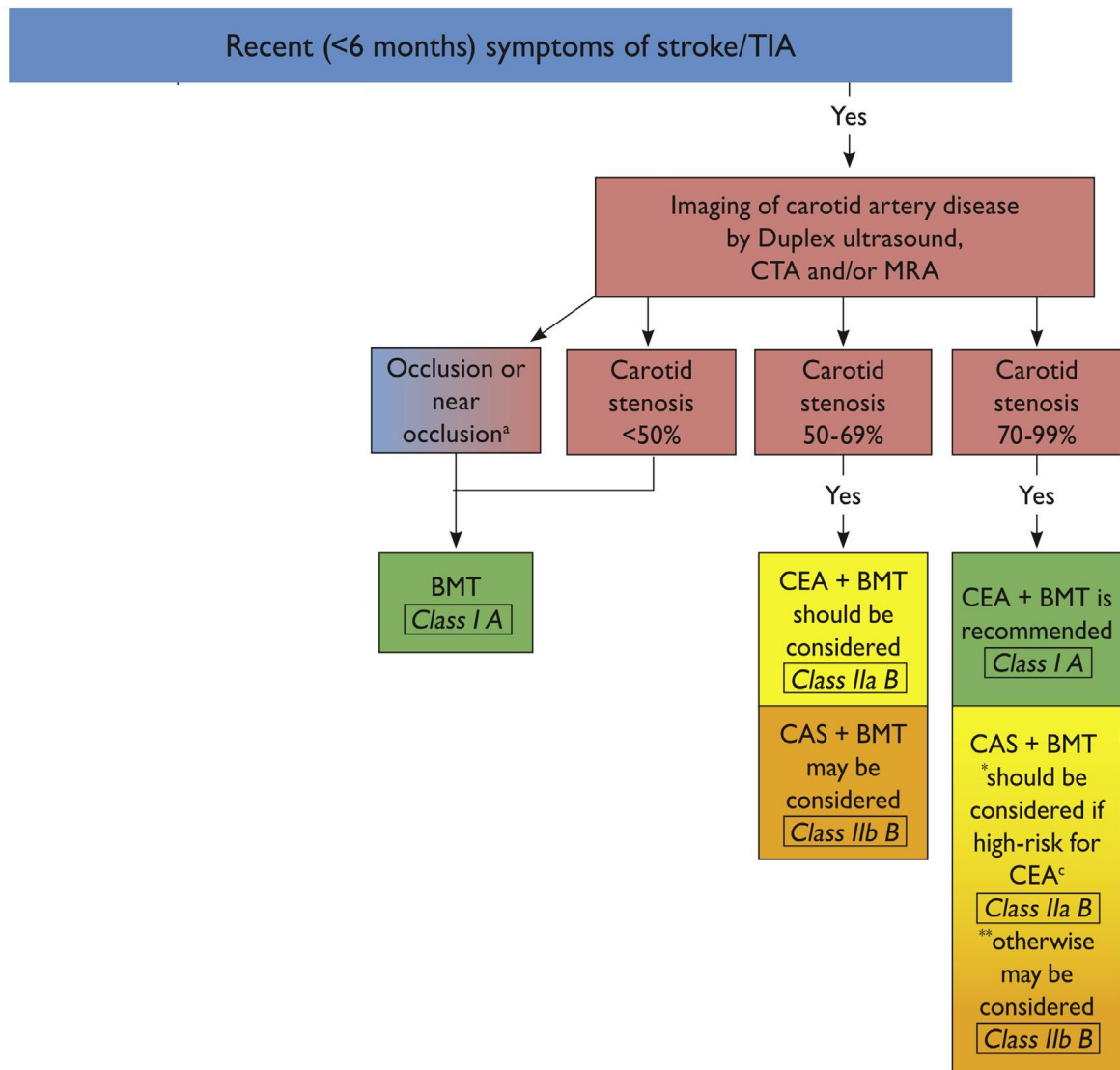
Rivascolarizzazione carotidea extracranica in pazienti sottoposti a trattamento in acuto dell'ictus con trombolisi endovenosa ¹.

- 1) L'endoarterectomia carotidea precoce (entro 14 giorni) dovrebbe essere considerata nei pazienti con stenosi sintomatica 50-99% sottoposti a **trombolisi endovenosa** in caso di:
 - rapido recupero neurologico (mRS \leq 2)
 - area ischemica cerebrale \leq 1/3 del territorio dell'arteria cerebrale media ipsilaterale o inferiore ai 4000 mm³
 - ricanalizzazione dell'eventuale occlusione intracranica
 - assenza di emorragia o edema cerebrale (classe IIa livello C)

- 2) È raccomandata la sospensione della terapia antiaggregante e con eparina endovena per 24 ore dopo la **trombolisi endovenosa**, ma la terapia antiaggregante dovrebbe essere ripresa prima di procedere con qualsiasi intervento di rivascolarizzazione carotidea (classe I livello C)

- 3) È raccomandato il monitoraggio ed il trattamento tempestivo dell'ipertensione arteriosa post-procedurale nei pazienti sottoposti a rivascolarizzazione carotidea precoce dopo **trombolisi endovenosa**, per ridurre il rischio di emorragia cerebrale (classe I livello C)

Figura 2: Algoritmo gestionale per pazienti con stenosi carotidea aterosclerotica sintomatica^{1,7}



I box verdi contengono raccomandazioni di livello I, i box gialli contengono raccomandazioni di livello IIa e IIb.

BMT = best medical therapy. CAS = carotid artery stenting. CEA = carotid endarterectomy. CTA = computed tomography angiography. MRA = magnetic resonance angiography. TIA = transient ischemic attack.

a = tratto post-stenotico della carotide interna filiforme

c = caratteristiche cliniche e di imaging che rendono il paziente ad alto rischio per CEA

* Indica raccomandazione a CAS in pazienti con stenosi sintomatica 70-99% considerati ad alto rischio per CEA

** Indica raccomandazione a CAS in pazienti con stenosi sintomatica 70-99% considerati a medio rischio per CEA.

Il grado di stenosi carotidea indicato si intende secondo il metodo NASCET.

12. ICTUS EMORRAGICO

A) EMORRAGIA SUBARACNOIDEA (ESA)

Gli aneurismi cerebrali rappresentano una focale/diffusa dilatazione di parte o dell'intera parete di una arteria cerebrale. Questa anomalia morfo-strutturale è causata da un indebolimento della parete del vaso in grado di provocare prima lo sfiancamento della parete, la formazione della sacca aneurismatica e quindi l'eventuale rottura dell'aneurisma stesso con secondaria *Emorragia Sub-Aracnoidea* (ESA) e/o intracerebrale-endoventricolare. Le importanti conseguenze legate alla rottura di queste lesioni in termini di mortalità e la giovane età di insorgenza (5°- 6° decade), associate a esiti di disabilità cognitivo-motoria in oltre il 30% dei sopravvissuti, impongono una approfondita valutazione e una stratificazione dei rischi di rottura delle lesioni intatte scoperte accidentalmente e un rapido trattamento degli aneurismi "rotti", in centri altamente specializzati dotati di un team multispecialistico dedicato (neurochirurgo vascolare, neuroradiologo interventista, neuroanestesista-neuroranimatore, neurologo con peculiari competenze nell'ambito delle malattie cerebrovascolari).

L' ESA aneurismatica è una patologia medica severa, a prognosi grave, che necessita inizialmente di un trattamento chirurgico/interventistico, assolutamente centrale, ma che non è esclusivo della gestione del processo patologico caratterizzato dalle alterazioni cerebrali iniziali indotte dal sanguinamento intracranico (focalità/deficit neurologico-cognitivo) e dai successivi processi di danno cerebrale primari e secondari, quindi da effetti/complicanze a esse correlate sia intracraniche (vasospasmo in primis e ischemia) che sistemiche (insufficienza respiratoria, miocardiopatia da stress, disturbi endocrinologici, effetti dello stato di coma, alterazioni metaboliche, iperpiressia centrale, aumentato rischio infettivo, ecc.), oltre a danni neurologici e cognitivi tardivi (DND).

I pazienti con ESA severa e "poor grade" con stato di coma, in esordio o successivo, patiscono nel danno cerebrale *acuto* "*Early brain injury*", nello stato di coma e nella associata insufficienza respiratoria una condizione di criticità di pertinenza neurointensivistica.

ESA di entità minori e a minore espressione clinica presentano gradi di compromissione inferiori e possono essere trattati in ambienti di degenza neurochirurgica.

Entrambe le gravità cliniche e le appropriate cure poggiano su integrazioni multidisciplinari e multi-professionali.

Da un punto di vista eziopatogenetico gli aneurismi cerebrali vengono suddivisi in 6 sottogruppi:

- 1) Sacculari, i più frequenti e quindi importanti nell'eziopatogenesi dell'ESA. Nella sacca aneurismatica si riconoscono un colletto e un fondo su cui possono iscriversi piccole dilatazioni secondarie (*blebs*). È sul fondo della sacca e a livello (quando presenti) di queste dilatazioni che si pensa si verifichi la rottura.
- 2) Aneurismi disseccanti post-traumatici o spontanei (a genesi acuta o cronica).
- 3) Aneurismi fusiformi.
- 4) Aneurismi infettivi.
- 5) Aneurismi da stress emodinamico associati a malformazioni artero-venose (MAV).
- 6) Aneurismi "Blister-like".

Secondo la terminologia anglosassone si distinguono aneurismi *piccoli* (*small* 0-11 mm), *larghi* (*large* 12-24) e *giganti* (*giant* > 25 mm). Nel 30 % dei casi gli aneurismi possono essere multipli (interessando lo stesso vaso o vasi differenti) con una percentuale di familiarità pari al 20%. Nella maggioranza dei casi rappresentano lesioni sporadiche; solo raramente (5% dei casi) iscritte in quadri sindromici (malattia del rene policistico, displasia fibromuscolare, collagenopatie come la sindrome di Marfan o Ehlers-Danlos tipo IV, Neurofibromatosi tipo I, ecc). Gli aneurismi sacculari, come detto, costituiscono il sottogruppo più frequente con una incidenza che secondo le diverse casistiche (autoptiche e/o angiografiche), oscilla tra il 2 ed il 5%, con un rapporto femmine-maschi pari a 3:1 e un'età media alla diagnosi di 51,4 anni. È quindi ragionevole pensare che attualmente in Italia circa 1,5-2 milioni di persone siano portatori o svilupperanno in futuro un aneurisma cerebrale. Solo parte di questi aneurismi andranno incontro a rottura. Nonostante i dati epidemiologici sopra riportati, l'incidenza di emorragia subaracnoidea in Italia si attesta intorno ai 10 casi sui 100.000 abitanti l'anno per un totale di circa 6000 nuovi casi per anno con una mortalità pari al 10-15% al momento della rottura e del 35 % a un mese dal primo evento emorragico.

Dati epidemiologici della patologia/quadro clinico

La rottura di un aneurisma intracranico rappresenta una vera emergenza clinica, e in specie neurochirurgica/neuroradiologica. La sintomatologia clinica all'esordio può variare da una violenta cefalea generalmente occipito-nucale a insorgenza acuta (*"la peggiore cefalea della mia vita"*) che raggiunge la massima intensità in pochi secondi, con segni di irritazione meningea (rigidità nucale, segno di Lasègue, ecc.) in assenza di deficit neurologici, fino alla completa compromissione cardiovascolare con arresto cardio-respiratorio di origine centrale.

I casi più insidiosi sono rappresentati dai pazienti che si presentano in PS con sola cefalea. E' necessario sempre escludere l'ESA con indagini clinico-strumentali in caso di pazienti >15 anni che si presentano con una nuova cefalea in caso sia presente almeno una delle seguenti caratteristiche: dolore o rigidità nucale, età>40, perdita di coscienza testimoniata, esordio durante lo sforzo, "thunderclap headache" ossia cefalea che raggiunge il picco istantaneamente, limitazione della flessione del capo all'esame obiettivo. Le precedenti rappresentano le Ottawa rules, validate per identificare il paziente paucisintomatico a rischio di ESA con una sensibilità del 100% (CI 94,6%-100%) e una specificità del 13.6% (CI 13,1%-15.8%). Altri sintomi suggestivi sono la sincope o il vomito all'esordio della cefalea.

In una percentuale di pazienti che nelle diverse casistiche si attesta intorno al 20%, l'esordio clinico può essere preceduto da una cefalea modesta (cefalea sentinella o "warningleak") spesso sottostimata dal paziente o non correttamente diagnosticata dal personale medico (circa il 40% dei casi), espressione di un piccolo sanguinamento dell'aneurisma nello spazio sub-aracnoideo o di fenomeni di microdissecazione della parete dell'aneurisma, che, in oltre il 75% dei casi, si verifica entro le due settimane che precedono il sanguinamento maggiore. Il warningleak, vero e proprio campanello dall'allarme, deve sempre essere indagato durante l'anamnesi raccolta in Pronto Soccorso in quanto segno di instabilità della sacca aneurismatica. Nelle prime 24 h il risanguinamento rappresenta il rischio maggiore in termini di morbilità e mortalità (con picco massimo nelle prime 3 ore). Il quadro neurologico all'ingresso rappresenta una variabile indipendente fondamentale in termini di outcome clinico nel follow-up dei pazienti con emorragia sub-aracnoidea e di definizione della gravità di esordio. Le alterazioni fisiopatologiche causate dalla rottura di un aneurisma intracranico possono essere devastanti sia per gli effetti intracranici e talora per la compromissione di funzioni extracraniche. Probabilmente nessun altro evento cerebrovascolare è in grado di provocare un incremento così repentino e importante della pressione intracranica come l'emorragia subaracnoidea (in cui momentaneamente può raggiungere il valore pressorio arterioso medio sistemico con gravi effetti sulla perfusione encefalica). La morte improvvisa, dopo rottura di un aneurisma cerebrale, si verifica nel 10-15% dei casi. Le complicanze cardiopolmonari acute neuro-mediate come la cardiomiopatia da stress ortosimpatico (sindrome di tako-tsubo) o l'edema polmonare neurogeno, sono piuttosto comuni nelle fasi acute delle emorragie sub-aracnoidee di grado severo (con abbondante quota ematica subaracnoidea e/o intraparenchimale-endoventricolare) e reversibili nella maggior parte dei casi.

In associazione a un quadro clinico sospetto per rottura di aneurisma intracranico, la TC encefalo senza mezzo di contrasto rappresenta l'indagine di prima scelta nella diagnosi neuroradiologica dell'emorragia sub-aracnoidea con una sensibilità di circa il 95%. **La principale causa di falsi negativi è rappresentata dalla mancata diagnosi di TC positiva (maggior competenza da parte dei Neuroradiologi rispetto ai Radiologi)**, da emorragie di piccola entità o dall'esecuzione tardiva rispetto all'evento di sanguinamento della TC alcuni giorni dopo l'evento.

Nei casi di forte sospetto clinico di emorragia sub-aracnoidea, a fronte di una TC encefalo negativa per lesioni emorragiche, sarà necessario procedere a ulteriori accertamenti diagnostici con puntura lombare (da effettuare dopo 6 ore dall'esordio dei sintomi) oppure RM encefalo (comprensiva di sequenze Gradient e SWI) con Angio-RM.

L'entità e l'estensione dell'emorragia sub-aracnoidea, unitamente alla presenza di una quota ematica intraparenchimale e/o endoventricolare, sono in grado di fornire una stima attendibile (tramite l'utilizzo di specifiche scale neuroradiologiche di valutazione prognostica quali la scala di *Fisher e Fisher modificata*) in merito alla comparsa o meno di una temibile complicanza dell'emorragia sub-aracnoidea quale il danno neurologico tardivo da vasospasmo cerebrale. La presenza di emorragia sub-

aracnoidea alla TC encefalo rende necessario un approfondimento diagnostico per la diagnosi e il trattamento di un eventuale aneurisma intracranico fonte del sanguinamento. L'angiografia cerebrale mediante cateterismo arterioso permane la metodica "gold standard" nella diagnosi di aneurisma cerebrale, anche se l'utilizzo di metodiche alternative, quale l'angio-TC di nuova generazione (multibanco), presentano una elevatissima sensibilità e specificità, che una recentissima metaanalisi atesta rispettivamente intorno al 97.2 % e 97.9 % anche per aneurismi di diametro <4 mm. L'utilizzo dell'angio-TC può trovare una propria collocazione come unica metodica diagnostica nei casi di emorragia subaracnoidea con ematoma intracerebrale a rischio di vita ("life threatening").

Sebbene l'emorragia subaracnoidea rappresenti il quadro diagnostico di maggior riscontro alla TC dopo rottura di un aneurisma intracranico, in una percentuale minima di casi (1-2%) può essere evidente solo un ematoma intraparenchimale, sottodurale e/o endoventricolare. La completa assenza di emorragia subaracnoidea potrebbe essere attribuita a diversi fattori:

- ✓ tipo e sede dell'aneurisma (aneurismi infettivi tipicamente distali, aneurismi all'interno di MAV);
- ✓ timing dell'esame rispetto all'evento emorragico;
- ✓ risanguinamento (l'adesione della sacca aneurismatica alla membrana subaracnoidea, unitamente a fenomeni fibro-aderenziali subaracnoidei che si verificano durante il primo sanguinamento, favorirebbero lo spandimento emorragico del secondo sanguinamento nel parenchima cerebrale e/o nello spazio sottodurale).

IL PERCORSO ASSISTENZIALE INTEGRATO ESA

La presa in carico del paziente con ESA può essere articolata secondo tre fasi:

1. fase pre-ospedaliera
2. fase ospedaliera
3. fase post-ospedaliera

FASE PRE-OSPEDALIERA

Per tale fase si rimanda al protocollo ictus della sezione pre-ospedaliera del presente documento e al percorso cefalea in Pronto Soccorso (PS) della DGR 1787/2013 "Organizzazione dell'assistenza integrata al paziente con Cefalea: Percorso Cefalea - Approvazione linee guida per le Aziende Sanitarie della regione Emilia -Romagna".

FASE OSPEDALIERA

Il paziente accede al percorso o tramite l'attivazione del 118 o tramite accesso diretto in PS.

- Paziente che accede al PS o, più raramente inviato da altri specialisti, con esordio acuto di cefalea. Deve essere considerata sospetta per ESA la cefalea acuta (che ha raggiunto il massimo di intensità in pochi secondi) associata a uno o più dei seguenti segni e sintomi:
 - ✓ Cefalea insorta improvvisamente (tipo fulmine a ciel sereno) oppure
 - ✓ Con segni neurologici (focali o non focali come alterazione dello stato di coscienza) oppure
 - ✓ Dolore o Rigor nucale oppure
 - ✓ Con vomito o sincope all'esordio oppure
 - ✓ Insorgenza con lo sforzo

- Paziente che accede al PS o, più raramente inviato da altri specialisti, con esordio acuto di cefalea; in particolare deve essere considerata patognomonica di ESA la cefalea occipito-cervicale associata o meno a uno o più dei seguenti segni e sintomi:
 - ✓ nausea e/o vomito
 - ✓ rigor nuchalis
 - ✓ deficit neurologici focali (più rari)
 - ✓ sopore
 - ✓ perdita di coscienza (con o senza crisi comiziali)

In presenza della suddetta sintomatologia viene eseguita TC encefalo senza mezzo di contrasto.

- Se la TC è positiva per ESA vengono attivati gli specialisti di riferimento: Neurochirurgo e Neuroradiologo;
- Se TC è negativa per ESA viene eseguita la puntura lombare (PL) oppure la AngioTC oppure RM con AngioRM;
- Per tutti i pazienti con quadro clinico “critico” si richiede la valutazione anestesiológica.

Monitoraggio e approfondimento diagnostico

Valutazione congiunta con il neurochirurgo, il neuroradiologo e l'anestesista.

Verifica e supporto, quando necessario, delle funzioni vitali secondo linee guida ALS e ENLS.

Richiesta di Angiografia Cerebrale o AngioTC ed esecuzione contestuale dei seguenti controlli/esami:

- controllo di pressione arteriosa;
- *trattamento eventuali crisi epilettiche;*
- completamento anamnesi e consensi;
- profilo di esami ematochimici e strumentali per valutazione preoperatoria;
- richiesta di emazie e/o emoderivati per esigenze intraprocedurali quando necessario.

Eseguiti tutti i controlli, il paziente è trasportato in Neuroradiologia per eseguire le indagini concordate previo ricovero anche dal punto di vista informatico in Neurochirurgia o Terapia intensiva prima di eseguire eventuale angiografia o intervento.

In casi di angiografia o AngioTC positiva per aneurisma cerebrale:

discussione collegiale da parte del team costituito dal Neurochirurgo Vascolare (neurochirurgo con training e provata esperienza nella chirurgia degli aneurismi intracranici) e dal Neuroradiologo Interventista (neuroradiologo con training e provata esperienza nel trattamento degli aneurismi intracranici) per condividere l'opzione di trattamento tenendo presente che:

- per i pazienti in cui l'aneurisma risulti trattabile da entrambe le metodiche, il trattamento endovascolare dovrebbe essere considerato la prima scelta;
- la presenza di un ematoma intracerebrale e/o sottodurale “life threatening”, impone un trattamento chirurgico di evacuazione dell'ematoma unitamente al clipping dell'aneurisma se giudicato tecnicamente fattibile
- in casi selezionati può essere preso in considerazione un trattamento combinato dell'aneurisma:
 - a) Derivazione Ventricolare Esterna (DVE) + trattamento endovascolare dell'aneurisma;
 - b) evacuazione di ematoma intracerebrale e/o sottodurale + trattamento endovascolare dell'aneurisma;
 - c) trattamento chirurgico parziale (esplorazione dell'aneurisma che per l'elevata complessità obbliga ad un trattamento acuto o dilazionato per via endovascolare;
 - d) tentativo e/o trattamento endovascolare parziale e successivo trattamento chirurgico).

Il paziente quando possibile e/o i suoi familiari dovranno essere informati sulla natura e storia naturale della lesione, sull'opzione terapeutica prescelta e sul razionale di tale decisione.

La tempistica di trattamento è determinata dalle seguenti condizioni:

- Se è presente un'ematoma intracerebrale e/o sottodurale acuto, chiari segni di risanguinamento (peggioramento delle condizioni neurologiche, incremento della quota ematica sub-aracnoidea e/o comparsa di nuovo ematoma intracerebrale-sottodurale alla TC) e/o idrocefalo acuto, il paziente è trattato in emergenza.
- In pazienti privi dei criteri sopraindicati il trattamento chirurgico/endovascolare viene effettuato in fase acuta, entro le 48 ore.
- Se l'aneurisma presenta un particolare grado di complessità (aneurismi giganti, a morfologia complessa, disseccanti e/o fusiformi, aneurismi blister) può essere indicato un intervento parziale o dilazionato anche oltre le 48 ore.

In casi di Angiografia o AngioTC negativa:

si ricovera il paziente in Neurochirurgia/Terapia Intensiva per monitoraggio e successivi controlli neuroradiologici (AGF/AngioTC) il cui timing viene concordato tra neuroradiologo, neurochirurgo e neuroanimatore in funzione di alcuni fattori quali le condizioni cliniche, l'entità dell'ESA, ecc. Se la seconda angiografia/AngioTC è negativa, in casi selezionati e condivisi, è eseguita una RM cervico/dorsale. Se anche questa è negativa il paziente viene dimesso con prenotazione di AngioTC/Angio RM e visita neurochirurgica di controllo.

A seguito dell'intervento il paziente è trasferito in Terapia Intensiva o in reparto di Neurochirurgia secondo la gravità clinico-neurologica:

- Se il paziente presenta indicazione all'intervento in emergenza/urgenza viene ricoverato in Neurochirurgia;
- Se il paziente presenta indicazione all'intervento in urgenza dilazionata viene ricoverato in Terapia Intensiva (ESA in paziente critico) o in Neurochirurgia (ESA in paziente non critico);
- Se il paziente presenta una diagnosi di emorragia subaracnoidea perimesencefalica-sine materia o una diagnosi di emorragia pancisternale senza riscontro di aneurisma segue il follow-up specialistico.

Ricovero del paziente in Neurochirurgia

Il Ricovero in Neurochirurgia viene effettuato per i pazienti con ESA candidati all'intervento in emergenza/urgenza, per i pazienti post-intervento, per i pazienti con ESA "non critica" e per i pazienti con ESA "critica" dopo la dimissione dalla Terapia Intensiva.

Il neurochirurgo richiede:

- ✓ Esami ematochimici (morfologico, assetto coagulativo, funzionalità epatica e renale, elettroliti con osmolarità plasmatica, glicemia) e indici di flogosi; gli indici nutrizionali sono eseguiti in caso di nutrizione enterale-parenterale.
- ✓ Gestione nimodipina: 60 gtt sei volte al di (60 mg ogni 4 ore) dopo il trattamento NCH/endovascolare, previo controllo pressorio (PA sistolica da mantenere tra i 180 e 140mmHg). In alternativa, in casi selezionati, la Nimodipina può essere somministrata per via e.v.
- ✓ Terapia anticomiziale (in casi selezionati: crisi comiziale all'esordio, ematoma intracerebrale)
- ✓ Profilassi TVP: calze elastiche o pressoterapia ove disponibile. Profilassi farmacologia con eparina a basso peso molecolare s.c. da iniziare appena possibile
- ✓ Gestione drenaggio ventricolare esterno (se presente): graduale tentativo di svezzamento in funzione dell'andamento clinico-neuroradiologico; il posizionamento di Shunt v-p è direttamente correlato alla durata della permanenza del DVE ed è subordinato al risultato degli esami citochimico e colturale (tre prelievi consecutivi)
- ✓ Consulenza nutrizionale solo in caso di nutrizione artificiale
- ✓ TC encefalo di controllo in funzione dell'andamento clinico-neuroradiologico

Prima della dimissione viene condivisa dal neurochirurgo e neuroradiologo l'opportunità di eventuali controlli neuroradiologici.

Dimissione dalla Neurochirurgia

- Criteri neuroradiologici: esclusione alla TC encefalo e/o allo studio angiografico delle complicanze acute e/o sub-acute dell'ESA e del trattamento chirurgico e/o endovascolare
- Criteri clinici: stabilizzazione del quadro emodinamico e/o respiratorio, neurologico

Il Neurochirurgo dimette il paziente con il programma di eseguire controlli ambulatoriali e di imaging. Per i pazienti trattati con terapia endovascolare il Neuroradiologo programma i controlli di imaging e ambulatoriali sulla base del tipo di intervento eseguito

Follow up specialistico

- ✓ **Follow up del paziente con diagnosi di ESA pancisternale senza riscontro di aneurisma:** AngioTC e visita NCH entro 60 gg. Se angioTC negativa il paziente segue il follow up previsto per il paziente trattato chirurgicamente. Se angioTC positiva il neurochirurgo esegue una valutazione congiunta col neuroradiologo per condividere l'opzione di trattamento sulla base dei criteri definiti dalle Linee Guida Internazionali;
- ✓ **Follow up del paziente con diagnosi di ESA perimesencefalica sine materia:** TC encefalo e visita NCH entro 60 gg;
- ✓ **Follow up del paziente trattato per via endovascolare:** Angio-RM/AngioTC/Angiografia a intervalli differenti in funzione del tipo di intervento e dei referti neuroradiologici precedenti. Visita eseguita dal neuroradiologo interventista eventualmente contestuale a ogni esame di follow-up. Eventuale visita Neurochirurgica sulla base delle condizioni cliniche del paziente.
- ✓ **Follow up del paziente trattato con intervento neurochirurgico:** TC encefalo e visita Neurochirurgica entro 60 gg con programma per controlli clinici successivi a 4-6 mesi e a 12 mesi dalla dimissione.

Se durante il follow-up si verifica la ricrescita dell'aneurisma e/o il sanguinamento o si riscontrano aneurismi de novo il paziente rientra nel percorso di trattamento.

Ricovero del paziente in Terapia Intensiva

Il ricovero in Terapia Intensiva è appropriato per i pazienti con diagnosi di ESA Critica. Per i pazienti con ESA e grave/severo deterioramento cognitivo e deficit neurologici (GCS<9), associati o meno a insufficienza respiratoria acuta e/o altre problematiche intensivologiche, è appropriato e deve essere garantito in fase di acuzie il ricovero in Terapia Intensiva.

I pazienti possono pervenire in Terapia Intensiva secondo una delle seguenti modalità e percorsi:

- ✓ con ricovero in urgenza/emergenza per i pazienti critici o a rischio di aggravamento che richiedono trattamento intensivo, prima o dopo intervento neurochirurgico o endovascolare per il trattamento dell'aneurisma, provenienti dal Pronto Soccorso, dal Blocco Operatorio o dalla Sala Angiografica (Neuroradiologia) o da altro Reparto per acuti;
- ✓ con ricovero in urgenza/emergenza per i pazienti critici che richiedono trattamento intensivo, inizialmente accolti in Neurochirurgica o altro Reparto, a motivo di aggravamento clinico acuto pre-post neurochirurgico o neuroradiologico, ovvero per gestione conservativa intensivologica;
- ✓ con ricovero dopo trattamento endovascolare/chirurgico di esclusione dell'aneurisma per i pazienti con ESA a bassa gravità clinica ma che hanno richiesto una procedura tecnicamente complessa o a rischio di complicanze correlate. Il ricovero in Terapia Intensiva ha la finalità di un monitoraggio clinico-strumentale intensivo post-procedurale.

La fase di degenza in Terapia Intensiva per i casi ad alta gravità clinica è basata sulla valutazione continua e del conseguente trattamento, sia della sofferenza cerebrale (danni primari e prevenzione/trattamento dei danni secondari), che della compromissione sistemica (insufficienze d'organo non neurologiche) secondo le norme di buona pratica clinica ed assistenziale che le raccomandazioni delle Linee Guida di pratica clinica di riferimento.

Il monitoraggio deve essere basato sul rilievo multiparametrico clinico-strumentale, sia generale che specifico (neuromonitoraggi), coerenti con l'evoluzione del quadro clinico, orientato al rilievo ed alla valutazione nel tempo degli effetti intracranici e sistemici dell'ESA e l'evoluzione della sofferenza encefalica, per guidare il trattamento delle costanti biologiche e fisiologiche usuali del paziente neurocritico finalizzate anche al rilievo precoce delle complicanze.

Nella valutazione, talora periodica (monitoraggio), ai fini diagnostici e prognostici rivestono riconosciuta importanza le indagini neuroradiologiche e neurofisiologiche, queste ultime demandate alla organizzazione tecnica e consulenziale del neurologo esperto in neurofisiopatologia.

Si auspica peraltro l'acquisizione (formazione) di competenze ed esperienza interna da parte degli Anestesisti-Rianimatori, anche mediante supporto consulenziale specialistico del tecnico e del medico specialista in neurofisiopatologia, della esecuzione routinaria di indagini di monitoraggio neurofisiologico continuo/prolungato più o meno semplificato (EEGrafia continua e suo monitoraggio, Potenziali evocati, ad esempio) e di indagini dell'emodinamica intracranica con metodica non invasiva (neurosonologia con (ecocolor)doppler transcranico, TCD o TCCD) volte al riconoscimento, al trattamento e alla prevenzione, del danno cerebrale e delle complicanze dell'ESA (ad esempio, ma non esclusivamente: ipertensione endocranica, crisi e stato di male epilettico, vasospasmo precoce e tardivo). Tali indagini possono contribuire ad un più strutturato giudizio evolutivo e prognostico.

Obiettivi raccomandabili di trattamento intensivo in Fase acuta

Obiettivi sostanziali del presente documento sono rappresentati anche dall'erogazione di elevati standard di cura che prevedano costanti interventi di miglioramento per l'ottimizzazione dell'outcome dei Pazienti con grave/severa ESA.

A tale fine, si riportano succintamente gli attuali ambiti di diagnosi, trattamento e prevenzione che posseggono una maggiore forza di raccomandazione a cui indirizzare l'organizzazione, specie in fase acuta, mediante azioni che ne promuovano l'applicabilità locale.

- Modulazione, mediante gli opportuni interventi intensivologici delle costanti emodinamiche (intracraniche e sistemiche), respiratorie, dell'omeostasi termica (ipertermia, iperpiressia, ipotermia), ematologiche e metaboliche orientate alla stabilità aneurismatica, alla protezione cerebrale ed alla prevenzione di danni secondari.
- Monitoraggio clinico della gravità del coma, dello stato pupillare, della reattività neurologica e monitoraggio strumentale (con opportuna tecnica di imaging) dello stato encefalico e della evoluzione.
- Gestione dell'analgo-sedazione secondo necessità e obiettivi (intracranici e somatici) a scopo neuroprotettivo e di tollerabilità da parte del Paziente alle pratiche assistenziali e di cura, anche con abolizione del dolore spontaneo e procedurale.
- Esclusione e trattamento di uno stato epilettico mediante le opportune indagini diagnostiche anche con il contributo del Neurologo epilettologo.
- Precoce gestione delle vie aeree stabilendone la sicurezza (a breve ed eventualmente lungo termine) e del controllo e della efficienza dello scambio gassoso e della funzione polmonare, con documentata fase di "weaning" dal supporto ventilatorio secondo criteri accettati.
- Diagnosi e trattamento delle complicanze somatiche dell'ESA, in specie cardiopolmonari (es: disfunzione e danno miocardico acuto da stress, aritmie e disturbi EEGrafici, edema/infiammazione polmonare (ARDS) su base cardiogena o neurogena, infezioni polmonari correlate alla ventilazione meccanica).
- Prevenzione, riconoscimento e trattamento del danno ischemico precoce e tardivo con opportune indagini cliniche e strumentali e terapia medica farmacologica e multimodale, sotto opportuno monitoraggio.

- Prevenzione, riconoscimento e trattamento delle complicanze extracraniche direttamente ed indirettamente correlate alla patologia emorragica: TVP (trombosi venose profonda) e TEP (tromboembolia polmonare), infezioni all'esordio ed intercorrenti, valutazione all'ingresso del Rischio nutrizionale (NUTRIC Score) e, se indicato, supporto metabolico e nutrizionale precoce con opportuna tecnica di nutrizione artificiale, alterazioni endocrine.
- Valutazione della capacità deglutitiva, preferibilmente attuata da specialisti Fisiatri o Logopedisti, prima della ripresa dell'alimentazione orale o del passaggio a questa dalla nutrizione artificiale.
- Prevenzione e trattamento delle infezioni correlate all'assistenza (ICA) e delle pressoesioni con evidenza dell'applicazione delle IO/PO aziendali di riferimento relative, per le ICA alla prevenzione mediante corretta gestione delle pratiche assistenziali ed in specie dei dispositivi invasivi.
- Prevenzione, diagnosi e trattamento del deterioramento neurologico tardivo (DND), con attenzione al riconoscimento e trattamento dei fattori patogenetici più comuni (vasospasmo, idrocefalo, edema cerebrale, crisi epilettiche, febbre e alterazioni idroelettrolitiche).

Viene sottolineata l'utilità e l'esigenza di una presa in carico precoce da parte dello specialista in Medicina Riabilitativa e Fisiatria, con la definizione, secondo le scale e i punteggi appropriati, dello stato cognitivo-neurologico e della sua evoluzione in degenza intensivologica, con la stesura e la messa in opera di un piano fisioterapeutico in fase acuta e, preferibilmente, alla organizzazione del percorso più appropriato post-acuzie in ambito riabilitativo o lungodegenziale, anche con la immissione tempestiva del paziente eleggibile nel Registro regionale GRACER.

Pazienti selezionati su valutazione fisiatrica e criteri riabilitativi possono giovare utilmente in Fase post-Terapia Intensiva del network regionale dei posti letto di Neuroriabilitazione (Codice 75), ovvero di Riabilitazione Intensiva (Codice 56) o di area semi-intensiva ad alta valenza riabilitativa.

Si suggerisce la evidenza locale della documentazione dei criteri condivisi di uscita dalla Terapia Intensiva dei pazienti, all'esordio con grave ESA, verso i Reparti di cura per acuti (in specie Neurochirurgia, Neurologia, Medicina Interna o medicine Specialistiche) e verso gli ambienti di ricovero ordinario per Riabilitazione/Lungodegenza, criteri che, ordinariamente, consistono nella presenza di autonomia respiratoria (con o senza tracheostomia e/o ossigenoterapia), assenza di stato settico non in trattamento antibiotico, assenza di supporto emodinamico con farmaci inotropi o vasoattivi, assenza di grave deficit multiorgano (MOF) ed assenza di problematiche neurochirurgiche attive o evolutive.

Il controllo clinico (post-chirurgico o post-procedurale endovascolare) e l'evoluzione clinica del paziente critico con ESA, per le pertinenze neurochirurgiche e/o neuro-radiologiche, è auspicabilmente demandata a momenti collegiali di valutazione e programmazione tra i professionisti del Team di cura/consulenza con lo staff anestesilogico-rianimatorio della Terapia Intensiva, con una frequenza congrua con la gravità e l'evoluzione clinica, configurandosi un Team multidisciplinare di cura ed una progressione/pianificazione del percorso di cura condiviso.

L'assistenza infermieristica alla persona affetta da grave ESA, in Terapia Intensiva nella fase acuta, deve potere basarsi su risorse capaci di erogare tempi assistenziali propri delle necessità temporizzate per i pazienti ad alta complessità ricoverati in Rianimazione/Terapia Intensiva e deve possedere competenze espresse e formazione orientate alla cura dei pazienti in coma (alta dipendenza), ad alta instabilità neurologica e vitale e ad alta intensità di cure intensivologiche.

Particolare attenzione va riservata alla capacità di comunicazione con il Paziente a bassa capacità di relazione e con il suo ambito Familiare e dei caregivers, coinvolgendoli nel rapporto di interazione e promuovendo la comprensione dei bisogni assistenziali.

I pazienti ad altissima gravità in esordio e a prognosi infausta o a motivo di outcome negativo per complicanze/eventi intercorrenti (Impending Brain Death) devono essere inseriti in un percorso di Fine vita, rispettoso ed empatico, assiduamente condiviso con il Nucleo familiare e/o i caregivers, del Paziente offrendo loro sostegno, processo comunicativo istruito anche all'interno dello Staff di cura, che contempli eventuali disposizioni anticipate, l'appropriatezza di cure e procedure, la sospensione delle cure e procedure futili, il sostegno del fine vita e la opportunità, all'accertamento di morte con criterio neurologico o cardiologico, di Donazione di organi e tessuti a fine di trapianto.

Per i Pazienti con gravissimi esiti cognitivo-neurologici è esplorabile un percorso di Cure palliative, qualora l'Ospedale di primo ricovero o di riferimento ne possieda l'expertise e la struttura accreditata di riferimento.

B) EMORRAGIA CEREBRALE INTRAPARENCHIMALE SPONTANEA (ICH)

L'emorragia cerebrale spontanea (ICH), pur rappresentando solo il 10–15% di tutti gli ictus nella popolazione occidentale e il 18–20% in quella asiatica, è il sottotipo con la prognosi peggiore, avendo una mortalità di circa il 50% a 1 anno; inoltre, sebbene la sua incidenza aumenti con l'età, una quota significativa si verifica comunque nella popolazione < 50 anni. A differenza di quella dell'ictus ischemico l'incidenza di ICH è stabile o in aumento, probabilmente in relazione all'aumento dell'aspettativa di vita e al maggiore uso di terapia antitrombotica¹, senza però che questo si associ ad un miglioramento dell'outcome nelle ultime decadi di vita. La disponibilità di ben pochi trattamenti evidence-based per ICH ha portato ad una generale inclinazione pessimistica, ma negli anni recenti sono emersi notevoli avanzamenti nella definizione eziologica, nella classificazione, nella conoscenza della fisiopatologia e nelle possibilità diagnostiche e predittive dell'outcome oltre che nel trattamento e nella prevenzione della ICH.

Per tale ragione un atteggiamento preordinato di astensione da management diagnostico e terapeutico non è giustificato e le caratteristiche di gravità dei pazienti, oltre che le necessità diagnostiche e di presa in carico, anche a lungo termine, della patologia, rendono imprescindibile un setting gestionale della fase acuta rappresentato dalla Stroke Unit.

EZIOLOGIA

Dal punto di vista eziologico l'emorragia cerebrale spontanea è per lo più determinata dalla rottura di un vaso arterioso, solitamente di piccolo calibro, nel contesto di una small vessel disease (SVD) sporadica; solo il 15% circa delle ICH hanno una causa secondaria (e fra questi il 15% ha una causa lesionale, mentre il restante 85% una causa macrovascolare, spesso malformativa) e sono attualmente disponibili degli strumenti predittivi utili, come il DIAGRAM ed il SICH scores che sono stati proposti come strumento decisionale per definire la probabilità di identificare una causa macrovascolare con le indagini diagnostiche non invasive (prevalentemente TC ed AngioTC). Le SVD sporadiche sono sostanzialmente due, quella cosiddetta ipertensiva, interessante prevalentemente, ma non unicamente, il distretto microvascolare profondo, e l'angiopatia amiloide cerebrale (CAA), che tipicamente interessa il distretto microvascolare superficiale e leptomeningeo. La prima è la principale causa di emorragia a livello dei nuclei della base e del tronco encefalico, ma può anche contribuire alla genesi di emorragie lobari, mentre la seconda determina emorragie lobari e subaracnoidee corticali, oltre a potersi definire una associazione assai caratteristica di emorragia intraparenchimale, emorragia subaracnoidea corticale ed ematoma subdurale, in assenza di eventi scatenanti traumatici. È assai verosimile, soprattutto nel paziente molto anziano, che le due microangiopatie possano coesistere e reciprocamente influenzarsi. La CAA contribuisce inoltre in maniera consistente al deterioramento cognitivo della popolazione anziana, con una significativa comorbidità con malattia di Alzheimer. I criteri diagnostici clinico-neuroradiologici per CAA sono i criteri di Boston modificati², che prevedono un imaging di RMN cerebrale, mentre è stato recentemente proposto un set di criteri basati sulla TC cerebrale in fase acuta e la genotipizzazione della ApoE in pazienti con ICH³. Questi ultimi sono comunque in fase di validazione su coorti di popolazione più ampie sia per l'accuratezza della diagnosi eziologiche che per il ruolo predittivo dell'outcome.

Le classificazioni eziopatogenetiche della ICH sono prevalentemente di tipo meccanicistico, come H-ATOMIC e SMASH-U ed includono sia la fonte dell'attuale sanguinamento che fattori di rischio che probabilmente contribuiscono all'evento nell'interazione con preesistenti SVD, pur non essendo evidenza di un loro effetto diretto. Uno dei fattori considerati è la terapia anticoagulante orale; comunque la proporzione di ICH associata alla terapia anticoagulante orale è di circa il 15% del totale. Questo implica ovviamente delle considerazioni relative al reversal della terapia anticoagulante orale nel paziente con emorragia cerebrale acuta.

Il fattore di rischio con la più forte associazione con ICH è l'ipertensione arteriosa, anche nelle forme emorragiche CAA-correlate, in cui un adeguato controllo dell'ipertensione arteriosa rappresenta il principale strumento di riduzione del rischio. Un altro importante fattore di rischio, non affrontabile con strategie di prevenzione se non a livello politico e di programmi di salute pubblica, è rappresentato dalle condizioni psicosociali⁴. Fino al 82% del rischio attribuibile di ICH è costituito da fattori di rischio noti e l'incidenza di ICH nei paesi sviluppati non sta diminuendo, a differenza di quella di ictus ischemico, in gran parte anche per l'aumento dell'uso di farmaci antitrombotici (sia antiaggreganti che anticoagulanti) nella popolazione anziana.

PERCORSO DIAGNOSTICO

L'emorragia cerebrale è una emergenza medica ed una condizione che mette a rischio la sopravvivenza in acuto; richiede pertanto una diagnosi e degli interventi tempestivi ed è a tutti gli effetti una patologia tempo-dipendente, pur con la percezione generale di una minore possibilità di trattamento rispetto all'ictus ischemico, che non deve però indurre a sottostimare la modalità gestionale e di trattamento che ha chiaramente dimostrato di poterne modificare la prognosi, ovvero la Stroke Unit. L'imaging cerebrale è indispensabile per distinguere l'ictus emorragico da quello ischemico e pertanto il percorso dei pazienti con sospetto di evento cerebrovascolare acuto dovrebbe essere lo stesso (comprendendo anche l'applicazione delle scale GCS e NIHSS) sia in termini di gestione temporale dei percorsi che di accesso ai servizi di emergenza finché la diagnosi non è stata fatta (di solito con una TC cerebrale senza mdc) che nel percorso di accesso alla Stroke Unit.

La TC cerebrale senza mdc ha una elevatissima sensibilità per le alterazioni di densità del segnale proprie del sanguinamento acuto mentre sia AngioTC che AngioRMN rappresentano un valido strumento per identificare in tempi rapidi una fonte macrovascolare di sanguinamento laddove ve ne sia il sospetto (calcificazioni in prossimità o all'interno del focolaio emorragico, strutture vascolari ipertrofiche arteriose e/o venose pervie o con presenza di trombosi endoluminali iperdensità di uno o più seni venosi, sede e morfologia dell'emorragia, età del paziente, score di rischio, come ad esempio DIAGRAM, SICH score). L'angiografia digitale rimane l'esame gold standard per la diagnosi definitiva di patologia macrovascolare. L'accuratezza diagnostica di angioTC ed angioRM è elevata nei primi studi, mentre studi più recenti effettuati con l'uso sequenziale di differenti metodiche diagnostiche suggeriscono che l'accuratezza diagnostica è in realtà inferiore a quanto precedentemente indicato per la diagnosi di una causa macrovascolare dopo studio sistematico anche al di fuori della fase acuta; comunque sensibilità e specificità dell'AngioTC sono rispettivamente 74% e 91%⁵. Precedenti studi hanno mostrato una fotografia abbastanza variegata dalla realtà clinica nell'approccio diagnostico in fase acuta all'emorragia cerebrale, con una notevole variabilità nell'uso di tecniche angiografiche più invasive con il supporto di elementi clinici (età, storia di ipertensione arteriosa) oltre alla sede profonda dell'emorragia per concludere circa una genesi "ipertensiva" dell'emorragia, nonostante l'evidenza che queste caratteristiche non sono uno strumento affidabile per escludere una causa macrovascolare. Dati più recenti su pazienti con ICH sottoposti a neuroimaging in acuto e a studio angiografico hanno mostrato che l'elemento maggiormente predittivo della scarsa probabilità di una causa macrovascolare in pazienti con ICH è la presenza di segni di SVD nel restante parenchima cerebrale alla TC cerebrale di ingresso, potendo pertanto aiutare a definire quali pazienti avviare ad uno studio angiografico⁶. Invece lo score DIAGRAM, recentemente validato⁷, usa semplici caratteristiche cliniche (età, sede della ICH, segni TC di SVD) in aggiunta all'AngioTC per predire la probabilità di una causa macrovascolare di sanguinamento e guidare quindi le successive indagini. Attualmente peraltro sono disponibili diversi studi recenti sui marcatori prognostici (per esempio sul rischio di espansione dell'ematoma) desumibili dalla TC cerebrale senza mdc e dall'AngioTC (il cosiddetto spot sign). Nessuno di questi però ha dimostrato di potere identificare con sufficiente sensibilità la maggioranza dei pazienti a rischio di espansione dell'ematoma, lo spot sign sembra essere assai meno frequente e con minore potere predittivo negli studi di validazione rispetto a quelli iniziali che lo hanno proposto e soprattutto non è sufficiente ad identificare un sottogruppo di pazienti da sottoporre a trattamento differente (ad esempio controllo più stringente dei valori pressori in acuto con target più bassi) che possa modificarne la prognosi. Viene attualmente valorizzato il ruolo dei marcatori TCT sull'esame senza mezzo di contrasto per definire in maniera probabilistica l'eziologia microvascolare ed è ancora aperta la possibilità di utilizzo della combinazione di spot sign e marcatori tissutali sulla TC senza mdc per selezionare i pazienti a maggior rischio per trials di trattamento. Inoltre, l'identificazione dei marcatori sulla TC senza mdc ha dimostrato di avere un'ottima riproducibilità inter- ed intra-operatore con i migliori risultati per spot sign, ipodensità ed eterogeneità dell'ematoma. Lo spot sign comunque avrebbe solo un modesto valore predittivo aggiuntivo per l'espansione dell'ematoma rispetto ad items assai più semplici da ricavare, ovvero terapia antitrombotica in corso, volume basale della lesione emorragica e tempo intercorso fra l'esordio dei sintomi e imaging.

Tutti i pazienti che sopravvivono alla fase acuta dovrebbero essere sottoposti ad un work-up diagnostico completo per una adeguata definizione eziologica, in maniera da potere informare il paziente stesso e/o i suoi familiari sul rischio di recidiva e sulle migliori strategie di prevenzione secondaria (come ad esempio evitare anticoagulazione a lungo termine in pazienti con forma severa di CAA e

un aggressivo controllo pressorio in alcune sottocategorie di pazienti con CAA, SVD mista o prevalente microangiopatia profonda). In questo contesto la definizione della tipologia e del carico di SVD prevede l'utilizzo della RMN con protocollo dedicato alla valutazione della semeiotica neuroradiologica delle microangiopatie cerebrali, la cui definizione va al di là degli scopi del presente documento. Si raccomanda comunque di definire nelle singole aziende ospedaliere dei percorsi diagnostici, di presa in carico e management di questa tipologia di pazienti. Infatti, la definizione dell'eziologia sottostante ha delle chiare implicazioni prognostiche a medio e lungo termine, essendo per esempio il tasso di recidiva annuale del 7.4% vs 1.1% per pazienti con emorragia ICH correlata rispetto a pazienti con altre cause. Inoltre, la presenza di multipli microbleeds alla RMN cerebrale di base costituisce un fattore di rischio indipendente per un aumento del rischio di recidiva a prescindere dall'eziologia. In maniera analoga, nei pazienti con emorragia CAA-correlata, la siderosi corticale superficiale è emersa come predittore assai potente di rischio di recidiva emorragica e tale marcatore può essere visualizzato solo su RMN. Tale marcatore è inoltre un predittore indipendente di outcome infausto e di mortalità a 12 mesi, a prescindere dalla iniziale presentazione emorragica⁸.

La distinzione fra sede profonda e sede lobare ha un valore diagnostico anche per le emorragie cerebellari, in cui è stato recentemente dimostrata una eziologia microangiopatica analoga alle emorragie sopratentoriali, con la possibilità di distinguere topograficamente fra CAA e SVD cosiddetta ipertensiva.

TRATTAMENTO DELLA FASE ACUTA

Il trattamento della fase acuta deve essere in accordo con le raccomandazioni delle linee guida europee e americane con gli aggiornamenti necessari su temi specifici, come il reversal dell'anticoagulazione, che si è notevolmente modificato successivamente alla pubblicazione in riferimento all'utilizzo degli anticoagulanti orali diretti ed alla disponibilità di antidoti.

In sostanza entrambe le linee guida, sulla base delle evidenze disponibili, raccomandano il trattamento del paziente in un setting ospedaliero con team multidisciplinare (neurologo, neurochirurgo, neuroradiologo, neuroranimatore, urgentista e internista). Sono peraltro disponibili da tempo evidenze metaanalitiche circa la migliore prognosi dei pazienti con ICH seguiti in fase acuta in Stroke Unit rispetto a quelli seguiti in unità non dedicate, se possibile ancora più forti rispetto a quanto già noto ed applicato per lo stroke ischemico. Appare pertanto raccomandabile il ricovero in Stroke Unit dei pazienti con ICH spontanea non macrovascolare e non candidati a terapia intensiva.

Le informazioni chiave sul paziente devono essere acquisite nel minor tempo possibile dopo l'attivo in PS, viste le immediate implicazioni per il management, e devono includere i seguenti punti:

- Presenza di elevati valori pressori (PAS >150 mmHg)
- Assunzione di terapia anticoagulante
- Estensione endoventricolare dell'emorragia con segni di idrocefalo
- Elevato rischio di espansione dell'ematoma
- Evidenza di causa macrovascolare di sanguinamento (MAV, FAVD, aneurisma, trombosi venosa cerebrale)

Tutti questi fattori sono potenzialmente trattabili e sono associati con un elevato rischio di deterioramento clinico precoce ed outcome funzionale sfavorevole. La proporzione di pazienti che hanno un deterioramento clinico a qualunque stadio dopo la fase iniziale dell'emorragia è assai elevata, fino al 47%, ma la maggior parte di questi peggiora entro le prime 24 ore; il deterioramento clinico rappresenta di per sé stesso un elemento prognostico negativo. Occorre comunque considerare che molti fattori di rischio per prognosi sfavorevole non sono modificabili (età, volume iniziale e sede dell'emorragia); è pertanto di cruciale importanza l'identificazione (e la correzione) dei fattori di rischio modificabili.

L'espansione dell'ematoma rappresenta l'elemento più forte ma non unico nel predire una prognosi infausta ed evitarlo è anche l'obiettivo potenziale del trattamento (antiipertensivo, antiedema, ecc), nella maggior parte dei casi si verifica molto precocemente (entro le 8 ore), suggerendo che, analogamente all'ictus ischemico, anche per l'emorragia cerebrale spontanea "time is brain" per il trattamento. Infatti, recenti dati metaanalitici evidenziano che l'espansione dell'ematoma è associato in maniera significativa con il tempo fra l'esordio dei sintomi e l'imaging basale, il volume iniziale dell'emorragia, l'uso di antitrombotici. Comunque, l'espansione dell'ematoma si può verificare anche in assenza di questi fattori.

STROKE UNIT

Una metaanalisi ha dimostrato che la riduzione della mortalità e della dipendenza dei pazienti con ICH ricoverati in Stroke Unit è di dimensioni analoghe rispetto all'effetto evidente nei pazienti con ictus ischemico⁹. Pertanto, i pazienti con CIH dovrebbero essere ricoverati in una Stroke Unit. Dati osservazionali suggeriscono che il trattamento dei pazienti con ICH in unità di terapia intensiva neurologica (NICU) può rappresentare una alternativa associata ad analogo beneficio. Questo effetto positivo sia delle Stroke Unit che delle NICU può essere correlato principalmente al monitoraggio in tempo reale, clinico e multiparametrico, del paziente, alla precoce identificazione delle complicanze e ai trattamenti mirati.

Per tali ragioni tutti i pazienti con ICH dovrebbero essere ricoverati il più presto possibile in una Stroke Unit iperacuta; quelli ad elevato rischio di deterioramento neurologico o che richiedono supporto circolatorio o respiratorio dovrebbero essere trasferiti in un setting di terapia intensiva, sebbene manchino evidenze che consentano di identificare per quali pazienti questo approccio possa essere efficace. Inoltre, dovrebbero essere evitati ordini DNR (do-not-resuscitate) troppo precoci (per esempio nelle prime 24 ore) nella maggioranza dei pazienti con ICH perché porterebbero ad un trattamento palliativo troppo precoce precludendo l'ingresso in Stroke Unit ed aumentando in maniera indipendente la mortalità anche dopo aggiustamento per gravità dell'ictus.

TRATTAMENTO DELL'IPERTENSIONE IN FASE ACUTA

I valori di pressione arteriosa sono sostanzialmente aumentati nei giorni precedenti l'evento emorragico rispetto agli usuali valori premorbosi dei pazienti, suggerendo che una variabilità a breve termine possa essere un fattore chiave nel determinare una ICH. La presenza di elevati valori di PA sistolica all'arrivo in ospedale sono associati con un rischio di espansione dell'ematoma, deterioramento clinico e mortalità in pazienti con ICH¹⁰. La gestione dell'ipertensione arteriosa nella ICH acuta rimane oggetto di controversie con recenti trial randomizzati che hanno riportato risultati conflittuali. Lo studio INTERACT 2 ha confrontato un trattamento intensivo (PAS target <140 mmHg entro 1 h) con il trattamento raccomandato dalle linee guida (PAS target <180 mmHg) con un outcome primario rappresentato da morte e disabilità (mRS 3-6) a 3 mesi. L'analisi primaria ha mostrato un trend per un effetto benefico del braccio di trattamento intensivo (odds ratio 0.87; 95% confidence interval [CI], 0.75-1.01; P = 0.06). L'analisi secondaria tramite ordinal shift analysis ha invece trovato una riduzione statisticamente significativa dell'outcome primario (odds ratio 0.87; 95% CI, 0.77-1.00; P = 0.04) nel braccio di trattamento. Le linee guida RCP nell'edizione del 2016 hanno raccomandato che i pazienti con ICH che si presentino entro 6 ore dall'esordio con una PAS > 150 mmHg dovrebbero essere trattati urgentemente con una PAS target < 140 mmHg per almeno 7 giorni. Lo studio ATACH-2 ha confrontato un trattamento intensivo della PA (target 110-139 mmHg) con il trattamento standard (target 140-170 mmHg) usando la nicardipina per via ev entro 4.5 ore dall'esordio con un outcome primario di morte e disabilità (mRS 4-6) a tre mesi. Lo studio è stato interrotto prima del termine dopo una analisi ad interim preplanificata che non ha mostrato differenza nell'outcome primario fra i due bracci di trattamento (RR 1.04; 95% CI, 0.85-1.27) ma con un' aumentata incidenza di eventi avversi renali nel braccio di trattamento intensivo (9% vs. 4%, p = 0.002). Le differenze fra i due studi possono in parte rendere conto del differente risultato, sull'outcome:

- Numero di pazienti: lo studio INTERACT-2 ha reclutato circa 2500 pazienti mentre lo studio ATACH-2 è stato interrotto dopo 1000 pazienti
- Scelta del trattamento antiipertensivo: lasciata al medico nello studio INTERACT-2 e utilizzo unicamente di nicardipina ev nello studio ATACH-2
- I livelli di PA raggiunti sono significativamente differenti: nello studio INTERACT-2 dopo 1 ora la PAS media era 152 mmHg nel braccio di trattamento intensivo e 164 mmHg in quello di trattamento standard, mentre nello studio ATACH-2 durante le prime 2 ore era di 129 mmHg nel braccio di trattamento intensivo e 141 mmHg in quello di trattamento standard, quindi in entrambi i casi inferiori ai livelli raggiunti nel braccio di trattamento intensivo dello studio INTERACT-2

Una sottoanalisi dello studio ATACH-2 ha riscontrato che riducendo la PAS sotto 120–130 mmHg i benefici della riduzione dell'espansione dell'ematoma erano controbilanciati dall'aumento di eventi avversi cardio-renali. Inoltre, un altro elemento di preoccupazione è rappresentato dai dati di studi osservazionali che hanno mostrato che il 25% dei pazienti con ICH hanno un reperto lesionale ischemico acuto, spesso puntiforme, nelle sequenze DWI della RMN cerebrale in associazione con una eccessiva riduzione dei valori pressori. Il significato di questi reperti appare comunque ancora controverso.

AGENTI EMOSTATICI (acido tranexamico e fattore VII attivato)

La prevenzione dell'espansione dell'ematoma usando agenti emostatici in pazienti con ICH non in terapia anticoagulante è stato un tema della ricerca degli ultimi anni. Molteplici trials hanno valutato il fattore VII attivato, il cui beneficio nel ridurre l'espansione dell'ematoma è purtroppo superato dall'aumentato rischio di eventi tromboembolici. L'acido tranexamico è un agente antifibrinolitico che ha evidenza nel trattamento dell'emorragia post-traumatica e del sanguinamento post partum; recentemente è stato concluso e pubblicato il trial TICH-2 (Tranexamic acid for hyperacute primary IntraCerebral Hemorrhage), che ha studiato il ruolo dell'acido tranexamico somministrato entro le 8 ore dall'esordio dei sintomi nel ridurre morte e disabilità senza trovare differenze statisticamente significative a 3 mesi rispetto al braccio trattato con placebo. Il dato interessante è che l'acido tranexamico non ha determinato un aumento di complicazioni tromboemboliche e la proporzione di eventi avversi è stata inferiore nel braccio trattato con acido tranexamico rispetto al braccio placebo. È stata inoltre dimostrata una riduzione assai modesta dell'espansione dell'ematoma e della morte precoce, ma con rilevanza clinica incerta, anche per il disegno pragmatico dello studio che ha verosimilmente incluso pazienti con grandi volumi emorragici basali in cui una piccola riduzione dell'espansione dell'ematoma aveva assai poca probabilità di modificare l'outcome. Rimane plausibile che il trattamento con acido tranexamico determini un piccolo beneficio (in particolare sulla mortalità precoce) che richiede ulteriori trials di conferma, anche in associazione con altre misure, come il controllo pressorio (analisi sui sottogruppi suggeriscono che i pazienti con più bassi valori pressori alla randomizzazione possano presentare i maggiori benefici dalla somministrazione di acido tranexamico).

ICH ASSOCIATA CON TERAPIA ANTITROMBOTICA E REVERSAL DELLA TERAPIA ANTICOAGULANTE ORALE

La terapia antitrombotica (antiaggreganti ed anticoagulanti, includendo eparina, AVK, DOACs) è di uso frequente soprattutto nei pazienti anziani con fattori di rischio vascolari ed una storia di ictus ischemico o infarto miocardico. La sovrapposizione dei fattori di rischio per ictus ischemico ed emorragico (ad esempio ipertensione arteriosa) e il bilancio conseguente fra rischio ischemico ed emorragico rappresenta un punto cruciale della medicina cerebrovascolare negli ultimi anni. Infatti, la metà dei pazienti con ICH stava assumendo una terapia antitrombotica. La terapia antiaggregante è indipendentemente associata con un aumento della mortalità in caso di ICH mentre la terapia anticoagulante orale è associata con un aumentato rischio di espansione dell'ematoma e un peggior outcome funzionale. La normalizzazione dei parametri coagulativi è un obiettivo di primaria importanza in questi pazienti. Nella ICH correlata con l'assunzione di antiaggreganti invece la trasfusione piastrinica non solo non ha dimostrato un beneficio, ma nello studio PATCH la probabilità di morte e dipendenza a tre mesi era maggiore nel gruppo sottoposto a trasfusione piastrinica rispetto a quello in trattamento standard (OR 2.05, 95% CI 1.18–3.56; $p = 0.01$). Per tale ragione la trasfusione piastrinica non è raccomandata in pazienti con ICH associata a trattamento antiaggregante.

In pazienti con ICH associata a VKA un trattamento aggressivo e precoce con reversal dell'anticoagulazione e controllo pressorio è stato associato con un miglioramento dell'outcome in studi osservazionali. Un piccolo trial randomizzato controllato (INCH) ha mostrato che in pazienti con ICH associata a VKA il concentrato di complesso protrombinico (PCC) è superiore al plasma fresco congelato (FFP) nel normalizzare i valori di INR e nel farlo più rapidamente, riducendo pertanto l'espansione dell'ematoma; il dosaggio ottimale di PCC per il reversal è 25–50 U/kg IV. Attualmente, nei pazienti eligibili, i DOACs (apixaban, dabigatran, edoxaban, and rivaroxaban) sono l'opzione di prima linea in caso di trattamento anticoagulante per i pazienti con fibrillazione atriale e per il tromboembolismo venoso. Per tale ragione anche il reversal della terapia anticoagulante con DOACs in caso di ICH sta diventando un problema importante; infatti, se nei trials il numero di eventi emorragici

cerebrali è inferiore rispetto ai pazienti trattati con VKA (dato con perfettamente confermato nei dati osservazionali del mondo reale) la prognosi della ICH in corso di DOACs non differisce sostanzialmente da quella che si verifica in corso di VKA con una recente metanalisi dei piccoli studi osservazionali disponibili che evidenzia come, nonostante la mancanza di un antidoto specifico all'epoca in cui i dati sono stati raccolti, la prognosi della ICH associata con DOACs non è peggiore (e potrebbe essere lievemente migliore) rispetto alla ICH associata con VKA. Dati recenti indicano che il trattamento con PCC potrebbe non prevenire l'espansione dell'ematoma in pazienti con ICH associata con DOACs. L'idarucizumab è un frammento anticorpale sviluppato per invertire l'effetto anticoagulante del dabigatran spiazzandolo dal suo recettore (e pertanto senza effetti protrombotici) e la cui efficacia nella ICH è stata provata nello studio REVERSE-AD study, uno studio in aperto a singolo braccio in pazienti in trattamento con dabigatran che andavano incontro a complicanze emorragiche acute o avevano necessità di trattamento chirurgico urgente, con dimostrazione della possibilità di invertire totalmente l'attività plasmatica misurabile del dabigatran nel volgere di pochi minuti dalla somministrazione di idarucizumab. Andexanet alfa è una proteina umana ricombinante che è stata prodotta per invertire l'effetto anticoagulante degli inibitori del fattore Xa (apixaban, edoxaban, rivaroxaban) e dell'eparina a basso peso molecolare. Lo studio ANNEXA-4, che ha un disegno sovrapponibile a quello del REVERSE-AD, è uno studio in aperto a singolo braccio in pazienti in terapia con apixaban o rivaroxaban con emorragia maggiore; l'effetto anticoagulante è stato antagonizzato dalla somministrazione di andexanet alfa ma in un tempo di due ore e con complicanze tromboemboliche nel 18% dei pazienti. Nonostante i risultati favorevoli di entrambi gli studi il loro disegno non consente di trarre conclusioni certe sull'effetto clinico di questi farmaci nella ICH acuta; inoltre i tempi di somministrazione dell'andexanet alfa sono decisamente superiori rispetto a quelli dell'idarucizumab e questo potrebbe rappresentare un ulteriore problema nell'applicabilità per i pazienti con ICH, data la necessità di una precocità di intervento per ridurre l'espansione dell'ematoma. Un ulteriore elemento di preoccupazione è quello economico, essendo il costo stimato di una singola dose di idarucizumab circa \$3000 e di andexanet alfa fra \$30,000 e \$60,000.

TRATTAMENTO DELL'EDEMA CEREBRALE

L'edema cerebrale periemorragico può rappresentare una causa importante di effetto massa e di amplificazione del danno cerebrale attraverso meccanismo infiammatori e protrombotici locali ed è da sempre un assai discusso target di trattamento nei pazienti con stroke, sia ischemico che emorragico.

L'estensione dell'edema periemorragico è variabile ed è prevalentemente determinata da meccanismi come gli effetti precoci delle forze oncotiche di Starling e gli effetti tardivi dei prodotti di citolisi, della neuroinfiammazione e della rottura della barriera emato-encefalica. Infatti, la fase precoce dell'edema avviene senza stravolgimento della barriera ematoencefalica, inizia a 3 ore dall'emorragia e aumenta nei tre giorni successivi; nell'uomo tende a incrementare lievemente tardivamente, con un picco fra le 2 e le 3 settimane ed una correlazione con il volume della ICH.

Il trattamento più comunemente usato è quello iperosmolare, ovvero con infusione di mannitolo. Il suo effetto, in particolare sull'outcome, è però controverso e l'analisi combinata dei due studi di maggiore qualità condotti ha mostrato che il suo uso è associato ad un accettabile profilo di sicurezza ma ad una assenza di efficacia, in particolare sull'outcome funzionale del paziente con ICH.

TRATTAMENTO CHIRURGICO

Emorragia sopratentoriale vs emorragia cerebellare

L'emorragia sopratentoriale ha solitamente una gestione conservativa perché l'indicazione e il beneficio dell'approccio chirurgico rimangono controversi. Considerato l'outcome infausto dei pazienti con ICH considerati per la chirurgia, la prognosi e gli obiettivi del trattamento devono essere discussi con pazienti caregivers e familiari. L'intervento chirurgico standard rimane la craniectomia aperta. Il più grande trial realizzato fino ad ora, lo STICH I trial, comprendente 1033 pazienti con una ICH sopratentoriale, è stato pianificato per confrontare il trattamento chirurgico precoce con il miglior trattamento medico disponibile. Lo studio non ha trovato differenze nella mortalità e nell'outcome funzionale a 6 mesi fra i due bracci di trattamento, mentre una analisi di sottogruppo sulle emorragie lobari superficiali ha evidenziato un aumento assoluto del 8% dell'outcome funzionale favorevole nel gruppo chirurgico. Il trial successivo, lo STICH II, condotto dallo stesso gruppo, è stato disegnato

per valutare questo specifico sottogruppo, arruolando 601 pazienti con emorragia lobare superficiale, volume fra 10 e 100 ml, sede a meno di 1 cm dalla superficie del cervello e senza emorragia endoventricolare. Anche in questo caso non è stata dimostrata differenza fra i due bracci di trattamento nell'outcome, con un trend verso una ridotta mortalità a 6 mesi nel braccio chirurgico per pazienti con GCS >8. Una successiva metaanalisi ha mostrato un possibile beneficio della chirurgia precoce ma con sostanziale eterogeneità fra i 15 trials inclusi.

Più recentemente è stato valutato il potenziale delle tecniche chirurgiche minimamente invasive, associate ad alteplase come nei trials CLAIR e MISTIE, oppure con approccio stereotattico. Il trial di fase II MISTIE II ha studiato la sicurezza dell'approccio minimamente invasivo con l'applicazione aggiuntiva di rtPA rispetto al trattamento medico standard. Lo stesso gruppo ha condotto un più ampio trial di fase II, il MISTIE III, in cui non sono emerse differenze statisticamente significative fra i gruppi di trattamento nel raggiungimento di un buon outcome funzionale (mRS 0-3) a 1 anno; colateralmente i risultati suggeriscono che una riduzione di volume dell'ematoma a ≥ 15 mL era associato ad un migliore outcome funzionale in pazienti stabilizzati. Al momento non ci sono evidenze che questo approccio possa essere utilizzato routinariamente e sono ancora necessari ulteriori trials. Alcuni studi osservazionali suggeriscono una ragionevole sicurezza ed un potenziale beneficio clinico dell'emicraniectomia per ICH occupante spazio, nello stesso modo in cui questo approccio è stato positivo nell'infarto maligno dell'a. cerebrale media. L'obiettivo non è evacuativo ma quello di ridurre l'ipertensione endocranica riducendo l'effetto massa. Il trial in corso 'Decompressive Hemicraniectomy in Intracerebral Hemorrhage' (SWITCH) trial (NCT02258919) (<https://www.switch-trial.ch/>) ha l'obiettivo di confrontare la craniectomia decompressiva + best medical treatment con best medical treatment da solo nelle ICH localizzate a livello dei nuclei della base e del talamo¹¹.

Fino all'arrivo di più chiare evidenze le scelte operative sono ancora individuali.

L'approccio alle emorragie sottotoriali sembra essere più codificato. Le emorragie cerebellari costituiscono circa il 10% delle ICH spontanee ma a causa della sede lesioni relativamente piccole possono avere conseguenze di immediato rischio per la sopravvivenza a causa dell'effetto compressivo sul tronco encefalico, idrocefalo e deterioramento neurologico precoce fino al coma e alla morte.

Emorragie Cerebellari:

Pazienti con rapido deterioramento delle condizioni neurologiche (GCS<14) emorragia cerebellare >3 cm o in cui l'emorragia cerebellare causa idrocefalo e compressione del tronco encefalico dovrebbero essere trattati in emergenza con craniectomia, evacuazione dell'ematoma ed eventuale derivazione ventricolare estrema. Idealmente l'intervento dovrebbe essere effettuato quando il paziente ha ancora una condizione neurologica relativamente buona, ma in realtà le attuali raccomandazioni di gestione si basano per lo più su studi retrospettivi di limitata qualità e con risultati controversi, in particolare sull'outcome funzionale a distanza.

Sembra comunque improbabile che possa essere condotto un trial clinico randomizzato prospettico su tali pazienti.

Il timing indicato nelle linee guida¹¹ è entro le otto ore.

RACCOMANDAZIONI

I pazienti con ICH in condizioni di stabilità emodinamica e cardiorespiratoria che non richiedono un accesso in Terapia Intensiva dovrebbero essere prioritariamente ricoverati in una Stroke Unit perché tale setting ha dimostrato di potere modificare in senso positivo l'outcome del paziente.

I pazienti con grave disabilità premorboza (mRS 4-5), in particolare se molto anziani (> 80 anni) e se tale disabilità ha come causa delle patologie neurologiche severe, o con prognosi infausta derivante da altre condizioni sistemiche già note pre-ICH (ad esempio insufficienza renale terminale in fase dialitica, insufficienza cardiaca o respiratoria di grado avanzato, malattia neoplastica avanzata), stante anche la presenza di risorse e posti letto limitati nel setting gestionale della fase acuta in Stroke Unit, possono non giovare dell'accesso in Stroke Unit. In caso di indisponibilità di posti letto in Stroke Unit il setting preferenziale per i pazienti con ICH che avrebbero indicazione al ricovero in Stroke Unit è un setting medico ad alta intensità di cure, mentre per il paziente identificato dal gruppo di lavoro come non candidato in prima ipotesi a ricovero in Stroke Unit il setting internistico-geriatrico potrebbe essere prioritariamente considerato.

I pazienti con ICH dovrebbero essere sottoposti ad un work-up diagnostico eziologico integrato multidisciplinare neurochirurgico-neurologico vascolare-neuroradiologico. È opinione del gruppo di lavoro che ci si possa astenere dal completamento del work-up diagnostico in condizioni di severo deterioramento clinico e disabilità funzionale del paziente (es. mRS premorbosa 4-5).

Si raccomanda di definire l'eziologia della ICH al termine del percorso diagnostico come primitiva o secondaria (a causa lesionale o macrovascolare).

Il percorso pre-ospedaliero del paziente a cui verrà successivamente diagnosticata in Pronto Soccorso una emorragia cerebrale è uguale a quello del paziente con sospetto stroke, non essendo possibile distinguere su base clinica un evento cerebrovascolare ischemico da uno emorragico. Si rimanda pertanto al capitolo relativo alla fase preospedaliera del percorso stroke.

La metodica diagnostica raccomandata per l'emorragia cerebrale è la TC senza mdc, che consente inoltre di definirne sede, volume, estensione nel sistema ventricolare, cause macrovascolari oltre che di rilevare alcuni indicatori prognostici precoci per i pazienti che effettuano la diagnostica entro 6 ore dall'esordio dei sintomi. Il gruppo di lavoro non raccomanda l'uso sistematico e routinario della TC con mdc al fine di rilevare la presenza dello "spot sign", data la sua limitata sensibilità nell'individuare i pazienti con maggior rischio di estensione dell'ematoma, mentre raccomanda una valutazione dei marcatori prognostici nella TC senza mdc (blend sign, swirl sign, disomogeneità della densità, ecc.).

In assenza di indicazioni evidence-based dalla letteratura circa la selezione dei pazienti da sottoporre a diagnostica eziologica per esclusione di cause macrovascolari, si propongono le seguenti considerazioni:

1. Le indagini disponibili sono AngioTC, AngioRMN e angiografia cerebrale; nella fase acuta (entro le 24 ore) quella maggiormente accessibile è l'AngioTC.
2. Il timing di queste indagini può essere definito come segue:
 - a. Emergente per pazienti con indicazione a trattamento neurochirurgico immediato non condizionato dal reperto della diagnostica vascolare, per tutte le emorragie in fossa cranica posteriore e lobari nei pazienti con età < ai 65 anni o con alto sospetto di cause macrovascolari alla TC basale;
 - b. Urgente (ovvero entro le 24 ore);
 - c. Differito in elezione (dalle 24 ore alla fase post-acuta).

Combinando le informazioni disponibili, si ritiene di poter dare i seguenti suggerimenti:

- ✓ Il paziente con età inferiore a 50 anni ha indicazione ad effettuare una diagnostica vascolare, preferibilmente non invasiva come primo passaggio, con priorità emergente (ed emergente se candidato a trattamento neurochirurgico immediato), qualunque sia la sede dell'emorragia, in particolare in assenza di marcatori di imaging TC di SVD; infatti in questo gruppo di età la probabilità di causa macrovascolare secondo il DIAGRAM score è rispettivamente 17%, 55% e 76% in caso di emorragia profonda, lobare e di fossa cranica posteriore;
- ✓ Il paziente con età compresa fra 51 e 70 anni senza segni TC di SVD e con emorragia lobare e di fossa cranica posteriore ha indicazione a diagnostica vascolare con priorità urgente, avendo una probabilità di causa macrovascolare rispettivamente del 27 e del 50% secondo il DIAGRAM score, mentre in caso di emorragia profonda in assenza di segni di SVD questa probabilità cade al 7% ed è pertanto proponibile una diagnostica vascolare con priorità di elezione, eventualmente anche nel contesto della pianificazione di studio RMN;
- ✓ Il paziente con età compresa fra 51 e 70 anni e con segni di SVD ha indicazione alla diagnostica vascolare con priorità urgente solo in caso di interessamento di fossa cranica posteriore (probabilità di causa macrovascolare sulla base del DIAGRAM score del 11%), mentre ha indicazione ad accesso alla diagnostica vascolare con priorità elettiva in caso di emorragia profonda e lobare (probabilità di causa macrovascolare rispettivamente del 1% e 4%);

- ✓ Il paziente con età > 71 anni, su cui non esistono dati precisi in letteratura, ha comunque una assai limitata probabilità di avere una causa macrovascolare, in particolare se sono presenti segni di SVD (come WMH confluenti), essendo assai più probabile una causa microangiopatica (CAA per sede lobare e ipertensiva per sede profonda); questo assunto è verosimilmente valido in misura analoga anche per emorragie in fossa cranica posteriore. Pertanto, per tali pazienti vi è indicazione nella maggior parte dei casi a indagini vascolari con priorità elettiva.

Si ritiene inoltre che tali raccomandazioni abbiano un campo di applicazione nei pazienti in cui nella TC cerebrale basale non siano presenti segni suggestivi di per sé di una causa macrovascolare e che pertanto modificano di per sé l'indicazione e la priorità dell'indagine vascolare da elettiva ad urgente, a meno di necessità di trattamento neurochirurgico immediato.

Si ricorda inoltre come, nel paziente > 55 anni e ancora di più nel paziente > 70 anni, la combinazione di emorragia lobare, ESA corticale ed ematoma subdurale è più probabilmente indicativa di una causa microvascolare (CAA) che macrovascolare, in particolare se associato a segni di SVD.

Si segnala che fra le cause macrovascolari una categoria in cui le raccomandazioni sopra segnalate trovano un più limitato campo di applicazione è la trombosi venosa cerebrale, in cui età e presenza o assenza di segni di SVD sono meno caratterizzanti. Pertanto, si raccomanda di considerare tale possibilità nella valutazione della TC cerebrale senza mdc e di procedere a studio vascolare con priorità urgente laddove siano presenti o fattori di rischio individuali forti (gravidanza, post-partum, trombofilie congenite o acquisite note, neoplasie note, ecc.) o segni di interessamento dei seni venosi o delle vene corticali nell'indagine TC senza mdc.

Infine, si raccomanda che la valutazione delle indagini di neuroimaging venga eseguita, laddove possibile, da un neuroradiologo e che l'indicazione alla diagnostica vascolare venga discussa e concordata, fatte salve le raccomandazioni sopra individuate, con il neuroradiologo.

In assenza di indicazioni evidence-based sul timing del controllo della TC cerebrale del paziente con ICH spontanea e considerando che sia l'espansione dell'ematoma che il deterioramento clinico precoce si verificano prevalentemente entro le prime 24 ore, si suggeriscono le seguenti raccomandazioni:

- ✓ Per pazienti con fattori di rischio noti per deterioramento clinico precoce e/o espansione dell'ematoma giudicati non inizialmente non chirurgici (terapia anticoagulante, estensione endoventricolare, causa macrovascolare, interessamento di fossa cranica posteriore) viene consigliato un controllo TC a 3-6 e a 24 ore;
- ✓ Per tutti gli altri pazienti è suggerito ma non obbligatorio un controllo entro 8 ore ed è comunque necessario un controllo a 24 ore;
- ✓ I controlli TC in tempi successivi hanno prevalentemente lo scopo di valutare la comparsa di edema cerebrale e di monitorare il riassorbimento dell'ematoma al fine di pianificare una diagnostica con neuroimaging in elezione (es. RMN cerebrale); per tale ragione si suggerisce un controllo TC a 48-72 ore, a 7 giorni e fra 15 e 30 giorni, salvo differenti indicazioni derivanti dalle condizioni cliniche dei pazienti;

In considerazione della specificità limitata della diagnostica vascolare in fase acuta il gruppo di lavoro raccomanda comunque, in particolare in pazienti con emorragia lobare, di effettuare una diagnostica con neuroimaging, comprese le indagini vascolari, ad avvenuto riassorbimento della componente emorragica, per cui solitamente a 2-3 mesi dall'evento emorragico.

A proposito del trattamento dell'ipertensione arteriosa in acuto le evidenze attuali suggeriscono che la riduzione della PAS è sicura e che una riduzione < 140 mmHg sulla base dei criteri INTERACT-2 ha un modesto beneficio sull'outcome funzionale. Per evitare effetti dannosi indesiderati è ragionevole nella pratica clinica raccomandare una riduzione della PAS con target 130-140 mmHg entro 1 ora, con un mantenimento di tali livelli per alcuni giorni, come suggerito nelle linee guida NICE¹². Dovrebbero essere evitate le fluttuazioni della PA e per il trattamento devono essere raccomandati farmaci per somministrazione endovenosa con breve emivita. È pertanto indicato iniziare un trattamento per valori di PAS > 150 mmHg.

Attualmente le evidenze disponibili non suggeriscono un trattamento con Fattore VIIa e definiscono la sicurezza ma non l'efficacia del trattamento con acido tranexamico entro le 8 ore.

Per i pazienti con ICH associata a terapia antitrombotica le raccomandazioni, sulla base delle evidenze disponibili, quasi sempre di bassa forza e qualità, sono:

- ✓ Per ICH associata ad antiaggreganti non è raccomandata la trasfusione piastrinica;
- ✓ Una rapida antagonizzazione dell'anticoagulazione è obbligatoria nella ICH associata ad anti-coagulanti, ma, mentre per ICH associata a VKA il trattamento con PCC sembra superiore a quello con FFP, i dati di trattamento della ICH associata con DOACs sono assai scarsi e, sebbene l'uso di PCC possa sembrare ragionevole non possono essere fatte raccomandazioni evidence-based, mentre non esistono dati attualmente sull'efficacia clinica degli antagonisti specifici dei DOACs per prevenire l'espansione dell'ematoma o migliorare l'outcome e i pochi dati preliminari suggeriscono un ragionevole profilo di sicurezza che fa sì che possano essere considerati per pazienti con ICH associate a DOACs.

In considerazione delle assai limitate evidenze disponibili sul trattamento neurochirurgico dell'emorragia cerebrale intraparenchimale spontanea i singoli casi dovranno essere discussi con il neurochirurgo in un contesto di team multidisciplinare, in particolare laddove il neurochirurgo è disponibile con modalità di teleconsulto, con definizione e condivisione dell'indicazione al trattamento e del successivo percorso del paziente fra neurologo, neurochirurgo, rianimatore e medico dell'emergenza. In particolare, sono candidati ad un ricovero prioritario in Neurochirurgia e/o in Rianimazione i pazienti candidabili a trattamento neurochirurgico emergente/urgente e i pazienti con forte sospetto o evidenza di causa macrovascolare della ICH. Il gruppo di lavoro ritiene, concordemente con il neurochirurgo, che pazienti con età > 80 anni non sono candidabili a trattamento chirurgico tranne cause ultraselezionate e non dovranno pertanto essere routinariamente proposti in consulenza.

Attualmente le principali indicazioni neurochirurgiche sono le seguenti:

- ✓ Emorragie cerebellari > 3 cm con obliterazione delle strutture del IV ventricolo, deterioramento neurologico o segni di compressione del tronco e/o idrocefalo secondario ad ostruzione ventricolare;
- ✓ Emorragie lobari di medie (30-50 cc) o grandi (>50 cc) dimensioni, con quadro di deterioramento neurologico.

Rimane controverso il "timing" della chirurgia, non essendo stata chiaramente dimostrata la maggior efficacia di una chirurgia "early", rispetto al trattamento chirurgico alla comparsa di un deterioramento neurologico del paziente.

Per quanto riguarda il trattamento dell'edema periemorragico ci sono evidenze assai controverse e contraddittorie; in particolare l'utilizzo di mannitolo è probabilmente sicuro ma non efficace nel modificare l'outcome, per quanto sia di uso comune.

Si raccomanda di non trattare l'edema periemorragico asintomatico (per cui è necessario il mantenimento di una natriemia nei range) e soprattutto di non trattare routinariamente i pazienti con diuretici osmotici soprattutto per piccole emorragie. Il gruppo di lavoro ritiene comunque ragionevole, in assenza di ulteriori evidenze, considerare il trattamento con mannitolo in pazienti con emorragia sottotentoriale e con emorragia sopratentoriale di grosse dimensioni e con evidente effetto massa. Per quanto non sia obiettivo di questo documento definire le più adeguate modalità di profilassi del tromboembolismo venoso nei pazienti con emorragia cerebrale, si raccomanda che le Stroke Unit (e, se possibile, anche le altre aree di degenza in cui vengono assistiti i pazienti con ICH) si dotino di dispositivi per la compressione pneumatica intermittente, per il miglior profilo di sicurezza e l'efficacia sovrapponibile rispetto alla profilassi farmacologica nella fase di instabilità e possibile evoluzione dell'ematoma.

Analogamente è al di là degli obiettivi di questo documento la definizione del trattamento antimicrobico nei pazienti con ICH e l'identificazione della migliore terapia di prevenzione secondaria post-ICH, in particolare per i pazienti con ICH sotto terapia antitrombotica.

13.LA RIABILITAZIONE IN ACUTO E POST-ACUTO DEL PAZIENTE CON ICTUS

A) EMORRAGIA SUBARACNOIDEA

Ricovero in Medicina Riabilitativa

Il medico del reparto di ricovero del paziente (Neurochirurgia o Terapia Intensiva) richiede una valutazione fisiatrica in tutti i casi di ESA. In particolare, la valutazione deve avvenire entro 48/72 ore in caso di:

- Uno stato di coma con requisiti per inserimento nel Registro GRACER
- Un profilo di disabilità motoria o neuropsicologica

I domini nei quali il paziente dopo ESA presenta più frequentemente deficit funzionali sono quelli cognitivi (Memoria 14%-61%; Funzioni Esecutive 3%-76%; Linguaggio 0%-76%), quelli delle ADL di base (4%-12%) e quelli delle ADL avanzate (IADL 44%-93%) [1]. La disabilità può essere lieve, moderata o grave, con interventi che richiedono un team multidisciplinare e multiprofessionale con competenze specifiche.

Il medico fisiatra, se sussistono indicazioni alla presa in carico riabilitativa, genera un progetto riabilitativo individuale (PRI). La presa in carico fisioterapica e/o logopedica avviene entro 48 dalla eventuale indicazione fisiatrica.

Nell' progetto riabilitativo viene inoltre quantificata la disabilità secondo misure validate (Barthel Index e Disability Rating Scale) e viene indicato il percorso successivo per il paziente, condividendo se possibile tali scelte con il paziente e la famiglia.

Criteri di uscita dalla Terapia Intensiva o Neurochirurgia. Il paziente è in uscita dall'ambiente intensivo quando si verificano tutte le seguenti condizioni:

1. emodinamica stabile senza amine
2. respiro spontaneo (con o senza tracheotomia e/o supporto di ossigeno)
3. assenza di quadri di insufficienza multi-organo
4. assenza di sepsi in atto
5. assenza di condizioni evolutive che indicano un monitoraggio Chirurgico/neurochirurgico (derivazioni ventricolari esterne, ipertensione intracranica non adeguatamente controllata, drenaggi)

Una volta stabilizzate le condizioni cliniche, si possono verificare due situazioni:

1. recupero totale delle condizioni precedenti l'evento acuto: il paziente viene dimesso a domicilio.
2. presenza di deficit rispetto al quadro clinico prima dell'evento acuto: il paziente viene inserito nel percorso di cura secondo il PRI.

Il tipo di percorso viene determinato dal Fisiatra già nell'area critica sulla base di:

- A. il paziente non è eligibile per un percorso riabilitativo (presenza di *red lights* - semafori rossi)
- B. il paziente è eligibile per un percorso riabilitativo (assenza di *red lights*)

A. In presenza di *red lights* (2,3), i pazienti con disabilità gravissima (DRS>17) sono trasferibili nella lungodegenza con programmi specifici per le gravissime disabilità). I *red lights* sono:

1. stato epilettico refrattario
2. aspettativa di vita <3 mesi per altra condizione associata (oncologica, neurologica ecc.)
3. grave disabilità cognitiva o comportamentale pregressa (demenza, psicosi)
4. comorbidità severa cardiaca (FE<30%) e/o respiratoria (grave insufficienza respiratoria)
5. altra grave condizione di comorbidità che controindica un programma rieducativo intensivo
6. rifiuto delle cure

B. In presenza di *red lights*, i pazienti con disabilità grave o moderata (DRS 7-17) sono trasferibili in una lungodegenza **codice 60**.

C. In assenza di *red lights*, ed in presenza di un Progetto Riabilitativo Individuale, i pazienti sono trasferibili in:

1. Neuroriabilitazione GRACER (codice 75) se presentano quadri funzionali gravi e gravissimi (DRS>17), oppure secondarismi gravi-complessi, con o senza profili di instabilità clinica.

2. Riabilitazione di prossimità (codice 56) se hanno un quadro funzionale grave-moderato senza profili di rischio di instabilità clinica;
3. Riabilitazione di prossimità (codice 60 o cure intermedie) se hanno un quadro funzionale grave-moderato, una situazione clinica stabilizzata, ed obiettivi di PRI compatibili con un setting a minore complessità ed intensività (es: preparazione della dimissione a domicilio da condurre in stretta relazione/integrazione con i servizi distrettuali). Le richieste di trasferimento in RE devono esplicitare l'eventuale indicazione al trattamento logopedico (non tutte le sedi di RE dispongono di questa figura professionale).
4. A domicilio, con follow-up ed eventuale continuità ambulatoriale se presentano buon recupero (DRS<7).
5. Se infine la condizione è di "*Non responder*" alle cure riabilitative, oppure di rifiuto delle cure riabilitative, oppure dopo un aggravamento clinico-funzionale intercorrente e non emendabile:
 - a. lungodegenza con programmi specifici per le gravissime disabilità, se presente instabilità clinica ed elevato bisogno assistenziale
 - b. degenza riabilitativa di prossimità (codice 60) se assente instabilità clinica ma senza possibilità di una immediata accoglienza a domicilio o residenziale.

Nel caso di invio nel percorso GRACER, il fisiatra referente dello spoke A della rete inserisce il paziente nel registro GRACER e invia una segnalazione alla struttura che ha i requisiti per accogliere il paziente e fa parte della rete. Sarà cura della struttura di accoglienza provvedere a segnalare il caso al referente fisiatra dello spoke T (rete delle cure riabilitative territoriali).

Un paziente in Riabilitazione Intensiva (RI, codice 56) nelle strutture riabilitative di prossimità, può sviluppare condizioni cliniche con necessità di passaggio in RE e, viceversa, un paziente in Riabilitazione Estensiva può migliorare e beneficiare di un passaggio in RI.

Pazienti che non sono suscettibili di trarre vantaggio da un trattamento riabilitativo specifico né intensivo né estensivo, ma richiedono ancora cure mediche e infermieristiche non effettuabili a domicilio, oppure pazienti con problematiche sociali che non necessitano di trattamento riabilitativo, possono trovare un setting assistenziale appropriato presso CRA o OSCO dove comunque sia presente un Progetto Riabilitativo di Struttura, oppure nell'assistenza a domicilio con modalità di dimissione protetta.

La lungodegenza con programmi specifici per le gravissime disabilità può essere attivata dalla fase intensiva (in presenza di *red lights*) e dalla fase riabilitativa (per subentrato aggravamento clinico funzionale non emendabile, aggravamento di comorbidità preesistente e interferente o condizione di "*non responder*" alle cure riabilitative).

Riguarda pazienti che:

1. non hanno, o hanno perso, i criteri di eleggibilità per il percorso riabilitativo,
2. hanno condizioni di bassa responsività,
3. con elementi importanti di instabilità clinica,
4. con elevato bisogno assistenziale.

Raggiunta stabilità clinica con componente assistenziale prevalente su quella sanitaria, il paziente viene dimesso a domicilio o residenza alternativa (nucleo, CRA, ecc.) secondo l'indicazione della UVM GRAD.

Il paziente esce dalla fase riabilitativa ospedaliera quando si realizzano tutte le condizioni:

- a) ha raggiunto gli obiettivi del PRI in un quadro di stabilità clinica;
 - b) ha disponibilità degli ausili a domicilio (se necessari e previsti nel PRI);
 - c) vi è stata attivazione delle reti di continuità (se previste nel PRI)
- oppure (una delle seguenti condizioni):
- a) obiettivi funzionali del PRI compatibili con un setting socio-assistenziale extra-ospedaliero (domicilio, nucleo o CRA);
 - b) stazionarietà clinica, funzionale e comportamentale da almeno 4 settimane in assenza di fattori emendabili che contrastino il recupero;

Presa in carico riabilitativa e assistenza domiciliare

I pazienti nella fase degli esiti sono:

- clinicamente stabilizzati;
- hanno una componente assistenziale prevalente su quella sanitaria;
- non richiedono cure mediche e infermieristiche che non siano erogabili a domicilio;
- possono avere bisogni assistenziali che richiedono un PAI;
- possono avere un PRI con obiettivi compatibili con il domicilio (o un setting extra-ospedaliero);

In questa fase il paziente viene preso in carico da una rete (sistema "Spoke") caratterizzata da una diversificazione delle risorse e delle modalità di gestione dei bisogni assistenziali. Nel sistema Spoke sono presenti i seguenti nodi di rete: medici di medicina generale, Ambulatori fisiatrici, Centri/Presidi ambulatoriali di riabilitazione (CAR e PAMFR), Day Hospital di Medicina Riabilitativa, UVM GRAD, servizi sociali territoriali, Enti, Associazioni o Cooperative che forniscono percorsi, laboratori e/o progetti individuali, Nuclei CRA ai sensi delle DGR 2068/2004 e DGR 840/2008.

Il monitoraggio clinico e funzionale è gestito:

- nei casi gravissimi inseriti nei Nuclei GRAD, nelle Strutture socioassistenziali e al domicilio, dal medico fisiatra e dal responsabile del caso individuati dalla UVM GRAD;
- nei casi gravi-moderati e lievi da ambulatori specialistici o multispecialistici.

La gestione degli obiettivi terapeutici del PRI può avvenire:

- ✓ nel *day hospital* di medicina riabilitativa per brevi progetti terapeutici intensivi e complessi che richiedano risorse di livello ospedaliero;
- ✓ nelle strutture ambulatoriali di livello CAR per progetti estensivi multidimensionali (multiprofessionali);
- ✓ nelle strutture ambulatoriali di livello PAMFR per programmi su obiettivi estensivi monodimensionali, fisioterapici o logopedici.
- ✓ Per i casi che rientrano nei profili di tutela previsti per la UVM GRAD (BI mod. ≥ 80), la stessa UVM GRAD provvederà a progettare e presidiare la continuità del PRI (laddove previsto) e la formulazione del PAI.

Obiettivi della presa in carico riabilitativa domiciliare dei pazienti con complessità elevata sono:

- ✓ preservare il più a lungo possibile il massimo di autonomia;
- ✓ prevenire le complicanze attuando compensi efficaci e/o supplenze (ausili/ortesi).
- ✓ favorire la permanenza al domicilio riducendo il ricorso a ricoveri ospedalieri.
- ✓ garantire interventi di counselling, valutazione, monitoraggio e ricerca di soluzioni personalizzate che favoriscano l'autonomia.

In riferimento ad obiettivi di igiene articolare e posturale sono auspicabili progetti di sostegno alla domiciliarità, in accordo con il Servizio di assistenza domiciliare sociosanitaria, su indicazione e supervisione di un fisioterapista.

Quando si rende necessario l'utilizzo di ausili per l'autonomia e/o per la comunicazione, (che richiede una conoscenza approfondita delle capacità funzionali del paziente, dell'ambiente in cui vive e delle soluzioni tecnologiche disponibili) una proposta dell'ausilio al fisiatra può essere effettuata anche dal fisioterapista e dal MMG.

Nelle fasi della malattia caratterizzate da disabilità e non autosufficienza le persone con ESA devono fare riferimento alla rete dei servizi sociosanitari per le persone con disabilità grave e gravissima o, se in età avanzata, per anziani non autosufficienti, che sono presenti in ogni ambito distrettuale e vengono finanziati attraverso il Fondo Regionale della Non Autosufficienza FRNA (DGR 509/07, DGR 1206/07, DGR 1230/08 e DGR 2068/04, 840/2008).

Le norme citate prevedono per l'accesso alla rete dei servizi socio-sanitari domiciliari e residenziali la presenza in ogni ambito distrettuale di una Unità di Valutazione Multidimensionale (UVM) composta da operatori sociali (Assistente Sociale del Comune) e sanitari (Fisiatra e Infermiere del Servizio infermieristico territoriale), che hanno il compito di valutare il caso, la rete delle relazioni ed elaborare uno specifico progetto di assistenza individuale in collaborazione con l'équipe del Centro ESA di riferimento.

Deve, inoltre, essere assicurato il coinvolgimento e la collaborazione con le Associazioni di volontariato operanti sul territorio al fine di favorire l'integrazione di tutte le risorse pubbliche e private disponibili, nonché la partecipazione dei cittadini alla programmazione e valutazione dei percorsi assistenziali. (Alice Onlus – Amici di Luca – altre).

Quando non è possibile la permanenza della persona al domicilio, possono essere utilizzate le strutture sociosanitarie accreditate presenti su tutto il territorio regionale (centri socioriabilitativi residenziali e case residenza per anziani), alle quali si accede attraverso le UVM distrettuali.

B) ICTUS ISCHEMICO

Ricovero in Medicina Riabilitativa

Nello stroke, da dati di letteratura (4-6), emerge che circa il 40% dei casi che sopravvivono presenta un grado significativo di disabilità residua e necessita di riabilitazione. Con l'introduzione del trattamento endovascolare aumentano progressivamente i casi di pazienti con menomazioni lievi che possono essere dimessi a domicilio direttamente senza ricorrere ad una degenza riabilitativa.

All'interno della Stroke Unit è presente un fisiatra a cui spetta il compito di definire il progetto riabilitativo (7). La definizione del progetto riabilitativo individuale deve essere precoce (entro 72 ore) in quanto la precocità risulta efficace nel diminuire la disabilità e la mortalità dopo l'ictus come risulta dalle principali linee guida (8-9). Il fisiatra esperto effettua una prognosi funzionale e sceglie il setting più adatto al singolo paziente. Tali funzioni vengono svolte all'interno di un team multiprofessionale formato da neurologo, geriatra, fisioterapista, logopedista, assistente sociale, case manager.

Sulla base degli obiettivi funzionali individuati per ciascun paziente, si individua il bisogno riabilitativo, e il corrispondente setting assistenziale appropriato, considerando che i setting di riferimento, differenziati per disabilità, sono rappresentati dalla Riabilitazione Intensiva e dal domicilio.

Obiettivo funzionale	Riabilitazione	Setting assistenziale
Recupero autonomia e funzionalità motoria	SI (Piano Riabilitativo Individuale - PRI)	<ul style="list-style-type: none"> • Profilo 1: Domicilio/ambulatorio (disabilità lieve; no comorbidità e/o fragilità sociale) • Profilo 2: RI (disabilità moderata/severa) • Profilo 3: RE se comorbidità severa con impossibilità a sostenere RI; scarsa collaborazione e/o grave deficit cognitivo
Miglioramento autonomia parziale ADL e qualità di vita	NO (Piano Riabilitativo Struttura - PRS)	<ul style="list-style-type: none"> • Domicilio (no comorbidità e/o fragilità sociale) • CRA temporanea/OsCo (se stabilità clinica, situazione cognitiva compromessa, fragilità sociale) → ev. CRA lunga permanenza • Lungodegenza PA (se instabilità clinica)

Le Stroke Unit devono collegarsi in modo funzionale con le strutture di degenza riabilitativa intensiva con il più elevato livello di specializzazione in un rapporto dinamico che permetta da un lato la continuità terapeutica e dall'altro un continuo feed-back clinico e assistenziale (Il fisiatra fa parte dello stroke team insieme ai professionisti della riabilitazione). Il percorso elettivo del paziente con indicazioni riabilitative in uscita dalla Stroke Unit in relazione alla complessità delle menomazioni residue è il reparto di Medicina Riabilitativa Intensiva, a meno di condizioni particolari.

In ogni azienda ospedaliera dovrebbe essere presente un percorso organizzato di invio alla degenza riabilitativa intensiva (cod. 56) per i pazienti ricoverati in SU e considerati eleggibili a questo tipo di trattamento, con offerta corrispondente al fabbisogno immediato di percorsi riabilitativi intensivi che si genera nella SU del centro Hub.

Date queste premesse il percorso del paziente con disabilità residua in uscita dalla Stroke Unit potrà quindi essere:

- A) rientro al domicilio con presa in carico nei setting ambulatoriali o in regime domiciliare.
- B) trasferimento in riabilitazione intensiva in caso di condizioni generali stabili o moderatamente stabili.
- C) trasferimento in aree Stroke laddove esistenti oppure altri reparti internistici o geriatrici di pertinenza in caso di instabilità per stato settico, scompenso cardiaco, ecc con necessità di monitoraggio multiparametrico;
- D) trasferimento in strutture di lungodegenza non riabilitative qualora si appalesino condizioni compromesse (redflags quali: aspettativa di vita inferiore a tre mesi, grave compromissione della funzione cardiaca, demenza severa, rifiuto consapevole delle cure riabilitative).

E' importante sottolineare che l'eleggibilità riabilitativa attiene tanto a situazioni suscettibili di recupero di comportamenti autonomi in uno o più domini di funzionamento compromessi, quanto a situazioni suscettibili di guadagni funzionali minori o minimi, ma tali da ridurre il grado di dipendenza o di assistenza.

Presa in carico riabilitativa e assistenza domiciliare

La riduzione del ricorso evitabile alla rete dei servizi ospedalieri richiede soluzioni adeguate all'ambito riabilitativo basate su un modello organizzativo in grado sia di accogliere precocemente a domicilio la persona in dimissione con bisogno riabilitativo sia di fornire un supporto alla famiglia attraverso una gestione proattiva della fragilità. Tuttavia, non tutti i pazienti sono domiciliabili precocemente per problemi clinici, ambientali o socio-famigliari. Vi sono, di fatto, due percorsi/modalità possibili per una continuità riabilitativa post-ospedaliera (dimissione assistita/protetta), laddove sia opportuna una presa in carico in regime domiciliare: modalità domiciliare programmata e modalità domiciliare ESD (early supported discharge).

La modalità domiciliare programmata è da tempo consolidata nella organizzazione attuale dei percorsi della medicina riabilitativa. L'attivazione della presa in carico a domicilio con modalità programmata avviene sempre sulla base di un progetto riabilitativo individuale (PRI). Il Team cure intermedie è lo snodo organizzativo che attiva la risorsa a domicilio e connette la dimissione ospedaliera con la rete riabilitativa. Il tempo dalla segnalazione al Team cure intermedie alla attivazione della riabilitazione domiciliare dovrebbe attestarsi attorno ad uno standard massimo atteso di 7 giorni. Gli interventi fisioterapici erogabili a domicilio sono:

- ✓ interventi clinico-assistenziali realizzabili esclusivamente a domicilio ai fini del risultato;
- ✓ istruzioni ai familiari *caregivers* per le attività assistenziali quotidiane;
- ✓ educazione ed informazione a paziente e familiare sulle strategie di mantenimento delle migliori autonomie possibili;
- ✓ identificazione di ausili e modifiche ambientali adeguati, in relazione alle capacità del paziente e del contesto di vita.

L'intervento riabilitativo domiciliare risponde a criteri di priorità nell'ordine seguente:

1. pazienti in dimissione ospedaliera inseriti in percorsi aziendali;
2. pazienti che necessitano di interventi per il sostegno all'autonomia, con recente dimissione dall'ospedale;
3. pazienti che necessitano di interventi per il sostegno all'autonomia, in assenza di una recente dimissione dall'ospedale.

I presupposti generali di una presa in carico riabilitativa programmata nel domicilio sono:

- ✓ presenza di barriere architettoniche che non consentano il trasporto se non con più persone;
- ✓ condizione clinica a rischio di aggravamento nel trasporto presso i servizi ambulatoriali o per i quali il trasporto influirebbe negativamente sul beneficio dell'attività svolta ambulatorialmente;
- ✓ necessità di interventi volti a migliorare le funzioni di vita quotidiana al domicilio.

C) EARLY SUPPORTED DISCHARGE

Per **early supported discharge** (10) si intende una dimissione a domicilio di un paziente stabile sotto il profilo clinico, accompagnata/assistita presso il domicilio da un team di professionisti entro 24/48 ore dalla dimissione stessa dalla Stroke Unit. Questa modalità è sostenuta da solide evidenze scientifiche che sottolineano la necessità di disporre di un team multidisciplinare in grado di prendere in carico il paziente fin dalla fase ospedaliera e di monitorarlo con incontri di verifica settimanali, riservando tale percorso a pazienti con disabilità lieve e moderata: pazienti caratterizzati da disabilità di livello lieve-moderato, pregressa condizione di piena indipendenza funzionale e presenza di una rete sociale di riferimento efficace. La realizzazione dell'ESD permetterebbe di ridurre i tempi di degenze (in media 5gg per lo stroke) e di migliorare l'autonomia del paziente a domicilio senza aumentare la mortalità. È questo un tipo di paziente che spesso viene avviato a percorsi ospedalieri di riabilitazione intensiva o estensiva di breve-media durata, al fine di procrastinare il momento della restituzione domiciliare al completamento del set minimo di interventi riabilitativi volti ad aumentare le condizioni di funzionalità e confidenza oggettive e soggettive. Una immediata gestione riabilitativa nel contesto del domicilio, a fronte di una adeguata motivazione personale e familiare, può rappresentare una valida alternativa a percorsi ospedalieri evitabili.

Sul piano operativo, una possibilità è offerta dalla figura del fisioterapista all'interno della Stroke Unit (Fisioterapista di Continuità (FdC)) per garantire un "triage" riabilitativo con una precoce segnalazione e la pronta presa in carico nelle modalità più adeguate al caso. Sarà compito del FdC predisporre il piano per la presa in carico a domicilio entro le 24/48 ore dalla dimissione (facilitatore della dimissione).

Il percorso riabilitativo trova naturale continuità nella Casa della Salute. Le Case della Salute rappresentano le strutture delle cure primarie dove vengono erogati servizi e prestazioni sanitarie, sociosanitarie e sociali finalizzati a realizzare la continuità dell'assistenza, la gestione delle patologie croniche ed il completamento dei principali percorsi diagnostici che non necessitano di ricorso all'ospedale (DGR 2128/2016).

A seconda del grado di complessità della risposta riabilitativa in termini di risorse e competenze presenti, le Case della Salute possono offrire funzioni di:

1. PAR (Presidio Ambulatoriale Riabilitativo) nel caso di bisogni riabilitativi semplici, gestibili con modalità di ciclo prestazionale monoprofessionale. Forniscono prestazioni orientate alla prevenzione dei danni secondari nelle patologie disabilitanti e al trattamento di disabilità segmentarie e/o transitorie che non richiedono la presa in carico globale della persona. Quindi si interessano di casi semplici, dove la prestazione viene erogata da un solo professionista con un impegno orario massimo pari ad 1 ora.
2. CAR (Centro Ambulatoriale Riabilitativo) nel caso di bisogni riabilitativi complessi. Erogano trattamenti finalizzati a consentire il massimo recupero possibile delle funzioni lese in seguito ad eventi patologici o lesionali, prevenendo le menomazioni secondarie e curando la disabilità (globalità di trattamento), mediante una presa in carico multidisciplinare della persona attraverso un progetto riabilitativo individuale che preveda un impegno orario pari a 2-3 ore giornaliere per garantire l'intervento del medico specialista in riabilitazione e dei diversi professionisti della riabilitazione.

Si raccomanda l'opportunità di definire un Punto di Valutazione Fisioterapica (PFV) in stretta connessione o inserito nell'ambito dell'accesso all'Area delle Cure Primarie (Punti di coordinamento, PUA, Centrali di dimissione ecc), allertato da tutti gli operatori sanitari e non (MMG, Infermieri del Territorio, Infermiere delle unità operative ospedaliere, Medici Specialisti, Assistenti Sociali) presenti nel territorio o in ospedale, al fine di facilitare i percorsi riabilitativi territoriali. Il Fisioterapista del PVF ha il compito di decodificare il bisogno in base al livello di complessità e di predisporre il percorso di risposta allertando i professionisti che se ne dovranno fare carico.

Il bisogno riabilitativo può essere stadiato in due livelli di complessità:

- ✓ Semplice che trova risposta tempestiva attraverso la sola attivazione del Fisioterapista;
- ✓ Complesso che necessita di attivazione dell'intero Team Riabilitativo, coordinato dal medico Fisiatra.

Ai due percorsi si affianca il percorso di Ausiliazione in cui il Medico (di medicina generale o specialista) per la prescrizione degli ausili può avvalersi delle competenze del Fisioterapista.

Nelle condizioni di cronicità, una presa in carico efficace ed appropriata deve orientarsi anche al contenimento di richieste inappropriate di cure riabilitative, indirizzando la persona e i suoi familiari verso altre possibili ed efficaci risposte desanitarizzate (es. AFA o sport adattato). Due modelli sono consolidati per una gestione desanitarizzata: Community Based Rehabilitation e Attività Fisica Adattata.

- a. *Community Based Rehabilitation (CBR)*: Parte dal presupposto che la comunità deve essere direttamente coinvolta nel processo riabilitativo. Riabilitazione nella comunità significa fornire strumenti a chi è coinvolto a livello di comunità (persone disabili, genitori e componenti il nucleo familiare, operatori di base, volontari, ecc.). La presa in carico della persona deve prevedere quindi un intervento sul contesto ambientale, compresa la formazione dei care-giver e dei volontari.
- b. *Attività Fisica Adattata (AFA)*: è una attività di mantenimento e prevenzione, finalizzata a facilitare l'acquisizione di stili di vita utili a produrre salute e a mantenere la migliore qualità di vita possibile (11). Si configurano come attività motorie di gruppo il più possibile continuative nel tempo. I luoghi in cui si svolge l'AFA possono essere palestre comunali, strutture protette, associazioni ecc, ma non ambienti sanitari.

14.IMPEGNI DELLA REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Viene confermata l'Istituzione dell'**Osservatorio Regionale Ictus**, tavolo di lavoro regionale permanente, composto dalle diverse figure professionali referenti delle diverse fasi del percorso assistenziale ospedaliero e territoriale sanitario e socio-sanitario, e con la partecipazione dell' Associazione per la Lotta all'*Ictus* Cerebrale (A.L.I.Ce Emilia-Romagna) preposto, al monitoraggio delle presenti linee di indirizzo e del Percorso assistenziale Ictus nel suo complesso, dalla prevenzione, alla fase acuta e post-acuta ospedaliera, alla fase territoriale sanitaria e sociosanitaria fino al rientro al domicilio, nella fase di lungo termine (fase della cronicità), per assicurare al paziente con esiti di ictus una adeguata presa in carico che lo assista nel percorso diagnostico, terapeutico e assistenziale, come pure nel reinserimento psicosociale.

La Regione Emilia-Romagna si impegna pertanto a:

- ✓ Promuovere attività di informazione e campagne di comunicazione per la prevenzione dell'ictus cerebrale attraverso il riconoscimento dei fattori di rischio e degli stili di vita predisponenti e di quelli protettivi, come pure dei primi sintomi e delle conseguenti immediate azioni utili a contenere danno ed esiti;
- ✓ Promuovere attività di formazione sia alle persone con ictus che alle loro famiglie come pure agli operatori dei vari servizi coinvolti;
- ✓ Promuovere la ricerca sull'ictus e sulle malattie cerebrovascolari;
- ✓ Aggiornare le presenti linee di indirizzo sulla base delle indicazioni che emergeranno dall'analisi dell'Osservatorio regionale Ictus, dalle esperienze in atto e dalle più recenti conoscenze scientifiche.
- ✓ Promuovere annualmente, in collaborazione con ALICe Emilia-Romagna, iniziative di sensibilizzazione della cittadinanza in occasione della giornata mondiale contro l'Ictus Cerebrale del 29 Ottobre.
- ✓ Promuovere e sostenere gli aspetti inerenti i disagi psicologici, le disfunzioni somatiche, psicosociali, relazionali e della sfera dell'affettività e della sessualità nel post ictus per le persone colpite e per le loro famiglie.
- ✓ Realizzare e promuovere linee di indirizzo ad hoc per l'attività fisica adattata (AFA) per ottimizzare le capacità motorie residue, volte a migliorare la progressiva autonomia nella vita quotidiana del paziente con esiti di ictus.

15.MONITORAGGIO RETE CEREBROVASCOLARE DAI FLUSSI CORRENTI REGIONALI

1. ICTUS ISCHEMICO ACUTO

Selezione delle seguenti diagnosi principale di Ictus Ischemico Acuto (ricoveri acuti in regime ordinario età ≥ 18 anni)

433.01 OCCLUSIONE E STENOSI DELLA ARTERIA BASILARE CON INFARTO CEREBRALE
433.11 OCCLUSIONE E STENOSI DELLA CAROTIDE CON INFARTO CEREBRALE
433.21 OCCLUSIONE E STENOSI DELLA ARTERIA VERTEBRALE CON INFARTO CEREBRALE
433.31 OCCLUSIONI E STENOSI MULTIPLE E BILATERALI DELLE ARTERIE PRECEREBRALI CON INFARTO CEREBRALE
433.81 OCCLUSIONE E STENOSI DI ALTRE ARTERIE PRECEREBRALI SPECIFICATE CON INFARTO CEREBRALE
433.91 OCCLUSIONE E STENOSI DI ARTERIA PRECEREBRALE NON SPECIFICATA CON INFARTO CEREBRALE
434.01 TROMBOSI CEREBRALE CON INFARTO CEREBRALE
434.11 EMBOLIA CEREBRALE CON INFARTO CEREBRALE
434.91 OCCLUSIONE DI ARTERIA CEREBRALE NON SPECIFICATA CON INFARTO CEREBRALE

I ricoveri sono poi trasformati in episodi di cura: l'insieme dei ricoveri acuti consecutivi con diagnosi principale di ictus ischemico acuto dello stesso paziente determinano un unico episodio di cura. Gli episodi di cura costituiscono la coorte sulla quale sono calcolati gli indicatori della fase acuta.

La definizione di Stroke Unit utilizzata fino al 2018 è riportata nella tabella seguente:

AZIENDA	OSPEDALE	TIPO SU	REPARTO
AUSL Piacenza	Piacenza	SU1	NEUROLOGIA – 01
AUSL Parma	Fidenza	SU1	NEUROLOGIA – 01
AOU Parma	Maggiore	SU2	NEUROLOGIA – 01
	Maggiore	SU2	GERIATRIA – 01
AUSL Reggio Emilia	Santa Maria Nuova	SU1	NEUROLOGIA – 61
	Santa Maria Nuova	SU1	GERIATRIA – 61
	Santa Maria Nuova	SU1	MEDICINA GENERALE – 62
AOU Modena	Baggiovara	SU2	NEUROLOGIA – 02
AUSL Bologna	Maggiore	SU2	GERIATRIA – 03
	Maggiore	SU2	NEUROLOGIA – 05
AUSL Imola	Imola	SU1	MEDICINA GENERALE – 05
AOU Ferrara	Sant'Anna	SU2	NEUROLOGIA – 02
AUSL Romagna	Ravenna	SU1	NEUROLOGIA – 01
	Forlì	SU1	NEUROLOGIA – 01
	Cesena	SU2	NEUROLOGIA – 01
	Cesena	SU2	ASTANTERIA – 01
	Rimini	SU1	ASTANTERIA – 01

La definizione di Stroke Unit utilizzata dal 2019 è riportata nella tabella seguente:

AZIENDA	OSPEDALE	TIPOLOGIA SU	REPARTO/I SU
AUSL Piacenza	Piacenza	SU 1	NEUROLOGIA – 01
AUSL Parma	Fidenza	SU 1	NEUROLOGIA – 01
AOU Parma	Maggiore	SU 2	NEUROLOGIA – 01
AUSL Reggio Emilia	Santa Maria Nuova	SU 1	NEUROLOGIA – 61
AOU Modena	Baggiovara	SU 2	NEUROLOGIA – 02
AUSL Bologna	Maggiore - IRCCS	SU 2	NEUROLOGIA – 07-08
AUSL Imola	Imola	SU 1	MEDICINA D'URGENZA - TERAPIA SEMINTENSIVA
AOU Ferrara	Sant'Anna	SU 2	NEUROLOGIA – 02
AUSL Romagna	Ravenna	SU 1	NEUROLOGIA – 01
	Forlì	SU 1	NEUROLOGIA – 01
	Cesena	SU 2	NEUROLOGIA – 01
	Rimini	SU 1	ASTANTERIA – 01

Aree di degenza dedicate Stroke Care sono presenti presso:

UO di Geriatria della Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma;
 UO di Neurologia dell'Ospedale di Carpi;
 UO di Medicina 5 del IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna;
 UO di Medicina 5 dell'Ospedale di Imola

Fase preospedaliera 118 (Flusso 118 EMUR - NSIS)

✓ **Indicatore performance 118: 75° percentile del tempo di ospedalizzazione del paziente con patologia riscontrata Stroke**

Le 3 centrali 118 dovranno sviluppare indicatori di monitoraggio comprendenti la misurazione dei seguenti tempi per singoli pazienti con relativa mediana:

- Tempo di arrivo del primo mezzo sul luogo dell'evento dalla chiamata
- Tempo di trasporto al pronto soccorso dal luogo dell'evento
- Tempo di ospedalizzazione dalla ricezione della chiamata di soccorso

Inoltre, sarà importante monitorare il livello di riconoscimento dei "sospetti ictus" (confrontati con la diagnosi di dimissione dal PS) in termini di:

- ✓ Falsi positivi
- ✓ Falsi negativi

A tal fine le 3 CO 118 avranno il compito di inserire nella card di ricezione chiamata l'annotazione "sospetto ictus" sul sistema gestionale di Centrale 118.

Altresì sarà importante monitorare il livello di riconoscimento dei "codice ictus" (candidati a trombolisi e/o trombectomia meccanica) in termini di:

- ✓ Falsi positivi
- ✓ Falsi negativi

da parte del mezzo di soccorso intervenuto.

Fase preospedaliera (Flusso SDO - PS)

- ✓ **Modalità di accesso al PS: mezzi propri o 118** (*Pazienti con ictus arrivati in PS con mezzi propri o 118 / Totale pazienti con ictus arrivati in PS*)
- ✓ **Centralizzazione primaria** (*Pazienti con ictus arrivati con 118 in PS di stabilimento con Stroke Unit / Totale pazienti con ictus arrivati con 118 in PS*)

Fase acuta ospedaliera (Flusso SDO – AFT – FED - AFO)

- ✓ **Tasso STD di ospedalizzazione per ictus ischemico acuto** (*Ricoveri di Pazienti con ictus residenti nell'area territoriale AUSL /Totale residenti nell'area territoriale AUSL (x 100.000) - standardizzato per sesso ed età*);
- ✓ **Transiti in Stroke Unit** (*Pazienti con ictus transitati nella Stroke Unit / Totale Pazienti con ictus*);
- ✓ **% trattati con terapia trombolitica e.v.** (*Pazienti con ictus trattati con terapia trombolitica e.v. / Totale pazienti con ictus*);
- ✓ **% sICH sui pazienti trattati con terapia trombolitica e.v.** (*Pazienti con ictus e sICH / Totale pazienti con ictus trattati con terapia trombolitica e.v.*);
- ✓ **% trattati con trombectomia** (*Pazienti con ictus trattati con trombectomia / Totale pazienti con ictus*);
- ✓ **% sICH sui pazienti trattati con trombectomia** (*Pazienti con ictus e sICH / Totale pazienti con ictus trattati con trombectomia*);
- ✓ **% trattati con craniectomie decompressive** (*Pazienti con ictus trattati con craniectomie decompressive / Totale Pazienti con ictus*);
- ✓ **Durata media della degenza in SU** (*Totale giornate in SU/ totale transiti in SU*)

Indicatori Fibrillazione Atriale

- ✓ **% pazienti con ictus e fibrillazione atriale** (*Pazienti con ictus e fibrillazione atriale / Totale Pazienti con ictus*)
- ✓ **% pazienti con ictus e fibrillazione atriale trattati con farmaci NAO-AVK** (*Pazienti con ictus e fibrillazione atriale trattati con farmaci NAO-AVK / Totale pazienti con ictus e fibrillazione atriale*)

Indicatori TIA

- ✓ **% pazienti dimessi da PS o reparto con TIA** (*Totale pazienti dimessi da PS o reparto con TIA / Totale Pazienti dimessi da PS o reparto con ictus*)
- ✓ **% pazienti dimessi con TIA con terapia antitrombotica o anticoagulante** (*Pazienti con terapia antitrombotica o anticoagulante / Totale pazienti dimessi con TIA*)
- ✓ **% pazienti dimessi da reparto con TIA cardioembolico con terapia anticoagulante** (*Pazienti con terapia anticoagulante / Totale pazienti dimessi da reparto con TIA cardioembolico*)
- ✓ **% pazienti dimessi da reparto con TIA non cardioembolico con terapia antitrombotica** (*Pazienti con terapia antitrombotica / Totale pazienti dimessi da reparto con TIA non cardioembolico*)
- ✓ **% pazienti dimessi da reparto con TIA con stenting extra e intracranici** (*Pazienti con stenting extra e intracranici / Totale pazienti dimessi da reparto con TIA*)

Indicatori stenosi carotidea

- ✓ **% di TEA carotidea eseguite entro 14 giorni dalla data di ricovero** (*Pazienti con TEA carotidea eseguite entro 14 giorni / Totale pazienti con TEA carotidea*)

Indicatori fase post-acuta ospedaliera (Flusso SDO – ASA – ADI - FAR)

Nel calcolo degli indicatori della fase riabilitativa è stata effettuata un'ulteriore selezione: vengono esclusi i pazienti non eleggibili per la riabilitazione, cioè i pazienti residenti fuori regione e i deceduti in fase acuta).

Indicatori riabilitazione

- ✓ **Presenza in carico riabilitativa precoce-riabilitazione nei reparti per acuti** (*Pazienti con ictus con riabilitazione in acuto / Pazienti con ictus eleggibili*);
- ✓ **Riabilitazione ospedaliera-codice 56** (*Pazienti con ictus con riabilitazione in reparto codice 56 (Recupero-Riabilitazione funzionale) / Totale Pazienti con ictus eleggibili*);
- ✓ **Riabilitazione ospedaliera-codice 60** (*Pazienti con ictus con riabilitazione in reparto codice 60 (Lungodegenza Postacuzie) / Totale Pazienti con ictus eleggibili*);
- ✓ **Riabilitazione ospedaliera-codice 75** (*Pazienti con ictus con riabilitazione in reparto codice 75 (Neuroriabilitazione) / Totale Pazienti con ictus eleggibili*);
- ✓ **Riabilitazione territoriale (ASA)** (*Pazienti con ictus con riabilitazione in regime ambulatoriale / Pazienti con ictus eleggibili*).
- ✓ **Variazione media del Barthel Index** (*Barthel all'ammissione - Barthel alla dimissione da reparto codice 56*)
- ✓ **Variazione media della RCSe** (*RCSe all'ammissione - RCSe alla dimissione da reparto codice 56*)

Indicatori assistenza Residenziale e Semiresidenziale

- ✓ **% Assistenza Domiciliare Integrata** (*Pazienti con ictus in Assistenza Domiciliare Integrata / Totale pazienti con ictus eleggibili*);
- ✓ **% Assistenza in struttura Residenziale o Semiresidenziale** (*Pazienti con ictus in Assistenza in struttura Residenziale o Semiresidenziale / Totale pazienti con ictus eleggibili*);

Indicatori di Esito (Flusso SDO – PNE)

- ✓ **Mortalità a 30 giorni dei pazienti con ictus ischemico acuto** (*Pazienti con ictus deceduti entro 30 giorni dalla data di ricovero / Totale Pazienti con ictus*);
- ✓ **Mortalità a 30 giorni dei pazienti con ictus ischemico acuto trattati con trombolisi e.v.** (*Pazienti con ictus deceduti entro 30 giorni dalla data di ricovero / Totale Pazienti con ictus trattati con trombolisi e.v.*);
- ✓ **Mortalità a 30 giorni dei pazienti con ictus ischemico acuto trattati con trombectomia** (*Pazienti con ictus deceduti entro 30 giorni dalla data di ricovero / Totale Pazienti con ictus trattati con trombectomia*);
- ✓ **Mortalità a 30 giorni dei pazienti con ictus ischemico acuto trattati con procedura di rivascolarizzazione carotidea** (*Pazienti con ictus deceduti entro 30 giorni dalla data di ricovero / Totale Pazienti con ictus trattati con procedura di rivascolarizzazione carotidea*);
- ✓ **Riammissioni ospedaliere per ictus** (*Pazienti con ictus riammessi in ospedale entro 30 giorni dalla data di dimissione / Totale Pazienti con ictus*);
- ✓ **Riammissioni ospedaliere per TIA/ictus dopo procedura di rivascolarizzazione carotidea** (*Pazienti con TIA/ictus riammessi in ospedale entro 30 giorni dalla data di dimissione / Totale Pazienti con TIA/ictus e rivascolarizzazione carotidea*);

2. EMORRAGIA SUBARACNOIDEA (ESA)

Selezione delle seguenti diagnosi principali o secondarie di Emorragia Subaracnoidea (ricoveri acuti in regime ordinario età ≥ 18 anni, esclusi i pazienti che hanno subito dei traumi (DRG 439-455))

430 EMORRAGIA SUBARACNOIDEA

I ricoveri sono poi trasformati in episodi di cura: l'insieme dei ricoveri acuti consecutivi con diagnosi principale di ESA dello stesso paziente determinano un unico episodio di cura. Gli episodi di cura costituiscono la coorte sulla quale sono calcolati gli indicatori della fase acuta.

Indicatori fase acuta ospedaliera (Flusso SDO)

- ✓ % **pazienti con transito in Neurologia, Neurochirurgia o Terapia Intensiva** (*Numero Pazienti con ESA transitati in UO di Neurologia, Neurochirurgia o Terapia Intensiva / Totale Pazienti con ESA*)
- ✓ % **pazienti trattati chirurgicamente** (*Numero Pazienti con ESA trattati chirurgicamente / Totale Pazienti con ESA con DRG chirurgico*)
- ✓ % **pazienti trattati con procedura endovascolare** (*Numero Pazienti con ESA trattati con procedura endovascolare / Totale Pazienti con ESA con DRG chirurgico*)
- ✓ **Degenza preoperatoria per trattamento chirurgico** (*Data e ora del trattamento chirurgico - Data e ora ammissione in ospedale*)
- ✓ **Degenza preoperatoria per procedura endovascolare** (*Data e ora della procedura endovascolare - Data e ora ammissione in ospedale*)

Indicatori di Esito (Flusso SDO – PNE)

- ✓ **Mortalità a 30 giorni dei pazienti con ESA** (*Pazienti con ESA deceduti entro 30 giorni dalla data di ricovero / Totale Pazienti con ESA*);

3. ICTUS EMORRAGICO

Selezione delle seguenti diagnosi principali o secondarie di Ictus Emorragico (ricoveri acuti in regime ordinario età ≥ 18 anni, esclusi i pazienti che hanno subito dei traumi (DRG 439-455))

431 EMORRAGIA CEREBRALE

432.0 EMORRAGIA EXTRADURALE NON TRAUMATICA
--

432.1 EMORRAGIA SUBDURALE

432.9 EMORRAGIA INTRACRANICA NON SPECIFICATA
--

I ricoveri sono poi trasformati in episodi di cura: l'insieme dei ricoveri acuti consecutivi con diagnosi principale di Ictus Emorragico dello stesso paziente determinano un unico episodio di cura. Gli episodi di cura costituiscono la coorte sulla quale sono calcolati gli indicatori della fase acuta.

Indicatori fase acuta ospedaliera (Flusso SDO)

- ✓ % **pazienti con transito in Neurologia, Neurochirurgia o Terapia Intensiva** (*Numero Pazienti con Ictus Emorragico transitati in UO di Neurologia, Neurochirurgia o Terapia Intensiva / Totale Pazienti con Ictus Emorragico*)
- ✓ % **pazienti trattati chirurgicamente** (*Numero Pazienti con Ictus Emorragico trattati chirurgicamente / Totale Pazienti con Ictus Emorragico*)
- ✓ % **pazienti con diagnostica vascolare (AngioTC, AngioRM, Angiografia)** (*Numero Pazienti con Ictus Emorragico con diagnostica vascolare / Totale Pazienti con Ictus Emorragico*)

Indicatori di Esito (Flusso SDO – PNE)

- ✓ **Mortalità a 30 giorni dei pazienti con ictus emorragico** (*Pazienti con ictus emorragico deceduti entro 30 giorni dalla data di ricovero / Totale Pazienti con ictus emorragico*);

INDICATORI NON MISURABILI DAI FLUSSI CORRENTI REGIONALI

Le Aziende sanitarie dovranno monitorare periodicamente le tempistiche dei propri Ospedali con Stroke Unit di 1° e 2° livello per quanto riguarda il percorso delle terapie di riperfusione, in particolare:

Indicatori monitoraggio tempistiche intra-ospedaliere

- ✓ **Door-to-CT** (tempo mediano dall' arrivo in ospedale all' esecuzione della TC, intesa come prima immagine dell'esame al PACS)
- ✓ **Door-to-needle** (tempo mediano dall' arrivo in ospedale alla trombolisi, inteso come inizio del bolo)
- ✓ **Door-to-groin** (tempo mediano dall' arrivo in ospedale alla puntura dell'arteria, inteso come inizio della procedura endovascolare)
- ✓ **CT-to-groin** (tempo mediano tra fine esame TC, inteso come ultima immagine dell'esame PACS, e puntura dell'arteria, inteso come inizio della procedura endovascolare)
- ✓ **Groin-to-reperfusion** (tempo mediano della procedura di trombectomia)
- ✓ **Door-to-reperfusion** (tempo mediano dall' arrivo in ospedale alla fine della procedura endovascolare)
- ✓ **Door-to-door per i trasporti secondari** (tempo mediano dall' arrivo in ospedale con Stroke Unit di 1° all'arrivo in ospedale con Stroke Unit di 2°)
- ✓ **Shipping time per i trasporti secondari** (tempo mediano dalla partenza dall' ospedale con Stroke Unit di 1° all'arrivo in ospedale con Stroke Unit di 2°)

Gli obiettivi delle tempistiche intra-ospedaliere fornite dalle principali linee guida sono:
(Linee guida AHA 2018, linee guida ISO SPREAD 2019, European Recommendations on Organisation of Interventional Care in Acute Stroke (EROICAS). Fiehler J, Cognard C, Gallitelli M, Jansen O, Kobayashi A, Mattle HP, Muir KW, Mazighi M, Schaller K, Schellinger PD. Int J Stroke. 2016 Aug;11(6):701-16).

- ✓ Door-to-CT entro 15 minuti
- ✓ Door-to-needle entro 45-60 minuti
 - Door-to-needle entro 60 minuti in più del 50% dei casi (buono)
 - Door-to-needle entro 60 minuti in più del 75% dei casi (ottimale)
 - Door-to-needle entro 45 minuti in più del 50% dei casi (ideale)
- ✓ CT-to-groin entro 60 minuti (se CT eseguita nell'ospedale con Stroke Unit di 2° livello e neurointerventistica)
 - CT-to-groin entro 30 minuti (ideale)
- ✓ Door-to-groin entro 90 minuti
 - Door-to-groin entro 60 minuti (ideale)
- ✓ CT to reperfusion entro 90 minuti (ideale)
 - CT to reperfusion entro 60 minuti (ideale)
- ✓ Groin-to-reperfusion entro 60 minuti
 - Groin-to-reperfusion entro 30 minuti (ideale)
- ✓ Door- to- reperfusion entro 120 minuti
 - Door- to- reperfusion entro 90 minuti (ideale)

Indicatori fase preospedaliera

- ✓ % accessi di PS di persone con ictus per codice ICTUS
- ✓ % di pazienti con ictus che effettuano la TAC oltre 60 minuti dall'accesso in PS
- ✓ tempo medio e mediano di attesa per l'esecuzione della TAC

Indicatori fase acuta ospedaliera

- ✓ Transitati in Stroke Unit con mRS pre-ictus <3

Indicatori trombolisi

- ✓ mRS 0-2 a 3 mesi nei pazienti sottoposti a trombolisi
- ✓ Door-to-CT (tempo mediano dall' arrivo in ospedale all' esecuzione della TC, intesa come prima immagine dell'esame al PACS)
- ✓ Door-to-needle (tempo mediano dall' arrivo in ospedale alla trombolisi, inteso come inizio del bolo)

Indicatori trombectomia meccanica

- ✓ Door-to-CT (tempo mediano dall' arrivo in ospedale all' esecuzione della TC, intesa come prima immagine dell'esame al PACS)
- ✓ Door-to-groin (tempo mediano dall' arrivo in ospedale alla puntura dell'arteria, inteso come inizio della procedura endovascolare)
- ✓ CT-to-groin (tempo mediano tra fine esame TC, inteso come ultima immagine dell'esame PACS, e puntura dell'arteria, inteso come inizio della procedura endovascolare)
- ✓ Groin-to-reperfusion (tempo mediano della procedura di trombectomia)
- ✓ Door-to-reperfusion (tempo mediano dall' arrivo in ospedale alla fine della procedura endovascolare)
- ✓ Door-to-door per i trasporti secondari (tempo mediano dall' arrivo in ospedale con Stroke Unit di 1° all'arrivo in ospedale con Stroke Unit di 2°)
- ✓ Shipping time per i trasporti secondari (tempo mediano dalla partenza dall' ospedale con Stroke Unit di 1° all'arrivo in ospedale con Stroke Unit di 2°)
- ✓ mRS 0-2 a 3 mesi nei pazienti sottoposti a trombectomia

Indicatori ESA

- ✓ intervallo di tempo tra arrivo in PS e diagnosi di aneurisma cerebrale rotto
- ✓ timing dell'intervento (entro 24 ore dalla diagnosi)
- ✓ % del risanguinamento pre-intervento
- ✓ mRs a 6 mesi

16.BIBLIOGRAFIA

Bibliografia Epidemiologia e Fattori di Rischio

1. Linee Guida ISO-SPREAD. <http://www.iso-spread.it>. Edizione 2017
2. Osservatorio Ictus Italia. Rapporto 2018 sull'ictus in Italia. <https://www.osservatorioictusitalia.it/pubblicazioni/rapporto-2018-sullictus-in-italia-una-fotografia-su-prevenzione-percorsi-di-cura-e-prospettive/>
3. Giampaoli S, Palmieri L. Malattie cardio e cerebrovascolari. Rapporto Osservasalute 2017. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle regioni italiane. Edizione italiana 2018, pp159-184, disponibile su www.osservatoriosullasalute.it
4. Giampaoli S, Palmieri L, Donfrancesco C et al. Cardiovascular health in Italy. Ten-year surveillance of cardiovascular diseases and risk factors: Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare/Health Examination Survey 1998-2012. *Eur J Prev Cardiol.* 2015, 22(2)Suppl: 9-37.

Bibliografia Fibrillazione Atriale

1. Widimsky P, Doehner W, Diener HC; ESC Council on Stroke. The role of cardiologists in stroke prevention and treatment: position paper of the European Society of Cardiology Council on Stroke. *Eur Heart J* 2018;39:1851-60.
2. Fauchier L, Villejoubert O, Clementy N, et al. Causes of death and influencing factors in patients with atrial fibrillation. *Am J Med* 2016;129:1278-87.
3. Inaba O, Yamauchi Y, Sekigawa M, et al. Atrial fibrillation type matters: greater infarct volume and worse neurological defects seen in acute cardiogenic cerebral embolism due to persistent or permanent rather than paroxysmal atrial fibrillation. *Europace* 2018;20:1591-7.
4. Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, et al.; EMBRACE Investigators and Coordinators. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2014;370:2467-77.
5. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, et al.; ASSERT Investigators. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med* 2012;366:120-9.
6. Van Gelder IC, Healey JS, Crijns HJ, et al. Duration of device-detected subclinical atrial fibrillation and occurrence of stroke in ASSERT. *Eur Heart J* 2017;38:1339-44.
7. Boriani G, Botto GL, Padeletti L, et al. Improving stroke risk stratification using the CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc risk scores in patients with paroxysmal atrial fibrillation by continuous arrhythmia burden monitoring. *Stroke* 2011;42:1768-70.
8. Kirchhof P, Blank BF, Calvert M, et al. Probing oral anticoagulation in patients with atrial high rate episodes: rationale and design of the Non-vitamin K antagonist Oral anticoagulants in patients with Atrial High rate episodes (NOAH-AFNET 6 trial). *Am Heart J* 2017;190:12-8.
9. Lopes RD, Alings M, Connolly SJ, et al. Rationale and design of the Apixaban for the reduction of thrombo-embolism in patients with Device-Detected Sub-Clinical Atrial Fibrillation (ARTESiA) trial. *Am Heart J* 2017;189:137-45.
10. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: II. Echocardiographic features of patients at risk. *Ann Intern Med* 1992;116:6-12.
11. Di Pasquale G, Urbinati S, Pinelli G. New echocardiographic markers of embolic risk in atrial fibrillation. *Cerebrovasc Dis* 1995;5:315-22.
12. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999;131:492-501.
13. Lip GY, Banerjee A, Boriani G, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2018;154:1121-201.
14. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893-62.
15. Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N et al. Early Recurrence and Cerebral Bleeding in Patients With Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation: Effect of Anticoagulation and Its Timing: The RAF Study. *Stroke.* 2015 Aug;46(8):2175-82.
16. Di Pasquale G, Proto C, Riva L. Fibrillazione atriale e nuovi anticoagulanti: rivoluzione terapeutica? *G Ital Cardiol* 2013;14(3 Suppl 1):69-75.

17. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018;39:1330-93.
18. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383:955-62.
19. Holes DR, Reddy VY, Turi ZG, et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2009;374:534-42.
20. Boersma LV, Ince H, Kische S, et al.; EWOLUTION Investigators. Efficacy and safety of left atrial appendage closure with WATCHMAN in patients with or without contraindication to oral anticoagulation: 1-year follow-up outcome data of the EWOLUTION trial. *Heart Rhythm* 2017;14:1302-8.
21. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, et al.; Cryptogenic Stroke/ESUS International Working Group. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol* 2014;13:429-38.
22. Perera KS, Vanassche T, Bosch J, et al.; ESUS Global Registry Investigators. Embolic strokes of undetermined source: prevalence and patient features in the ESUS Global Registry. *Int J Stroke* 2016;11:526-33.
23. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2015;45:2160-236.
24. Hart RG, Sharma M, Mundl H, et al.; NAVIGATE ESUS Investigators. Rivaroxaban for stroke prevention after embolic stroke of undetermined source. *N Engl J Med* 2018;378:2191-201.
25. Diener H-C, Sacco RL, Easton JD, et al. for the RE-SPECT ESUS Steering Committee and Investigators. Dabigatran for the prevention of stroke after embolic stroke of undetermined source. *N Engl J Med* 2019;380:1906-1917
26. Geisler T, Poli S, Meisner C, et al. Apixaban for treatment of embolic stroke of undetermined source (ATTICUS randomized trial): rationale and study design. *Int J Stroke* 2017;12:985-90.
27. Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, et al.; EMBRACE Investigators and Coordinators. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2014;370:2467-77.
28. Sanna T, Diener HC, Passman RS, et al.; CRYSTAL AF Investigators. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2014;370:2478-86.
29. Kwong C, Ling AY, Crawford MH, Zhao SX, Shah NH. A clinical score for predicting atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke or transient ischemic attack. *Cardiology* 2017;138:133.

Bibliografia Prevenzione

1. Williams B, Mancia G et al. for The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2018
2. Catapano A et al. for The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016
3. Piepoli M et al. for The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*, 2018
4. Arnett et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *JACC*, 2019
5. Olena O Seminog, Peter Scarborough, F Lucy Wright, Mike Rayner, Michael J Goldacre: Determinants of the decline in mortality from acute stroke in England: linked national database study of 795 869 adults. *the bmj | BMJ* 2019;365:l1778 | doi: 10.1136/bmj.l1778

6. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, et al, EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017 Jan;76(1):17-28
7. Borghi, C., Agabiti-Rosei E, T. Bardin, et al., Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease, *Journal of hypertension*, 33 (2015) 1729-41.
8. Ferro S, Petetti F, Terri F, Biocca M, Polizzi BM. (a cura di). G-PAC Guida formativa per la prevenzione secondaria degli accidenti cerebrovascolari. Il Pensiero Scientifico Editore, 395; 17 giugno 2009.

Bibliografia Fase Pre-ospedaliera

- ✓ Denti L, Marcomini B, Riva S, Schulz PJ, Caminiti C; for EROI (Educazione e Ritardo di Ospedalizzazione per Ictus) study group (Zini A, Barbi F). Cross-cultural adaptation of the stroke action test for Italian--speaking people. *BMC Neurol.* 2015 May 10;15:76.
- ✓ Caminiti C, Schulz P, Marcomini B, Iezzi E, Riva S, Scoditti U, Zini A, Malferrari G, Zedde ML, Guidetti D, Montanari E, Baratti M, Denti L; Educazione e Ritardo di Ospedalizzazione (E.R.O.I) study group. Development of an education campaign to reduce delays in pre-hospital response to stroke. *BMC Emerg Med.* 2017 Jun 24;17(1):20.
- ✓ Denti L, Caminiti C, Scoditti U, Zini A, Malferrari G, Zedde ML, Guidetti D, Baratti M, Vaghi L, Montanari E, Marcomini B, Riva S, Iezzi E, Castellini P, Olivato S, Barbi F, Perticaroli E, Monaco D, Iafelice I, Bigliardi G, Vandelli L, Guareschi A, Artoni A, Zanferrari C, Schulz PJ. Impact on Prehospital Delay of a Stroke Preparedness Campaign: A SW-RCT (Stepped-Wedge Cluster Randomized Controlled Trial). *Stroke.* 2017 Dec;48(12):3316-3322.
- ✓ Kothari RU, Pancioli A, Liu T, Brott T, Broderick J. Cincinnati Prehospital Stroke Scale: reproducibility and validity. *Ann Emerg Med* 1999 Apr;33(4):373-8.
- ✓ Oostema JA, Konen J, Chassee T, Nasiri M, Reeves MJ. Clinical predictors of accurate prehospital stroke recognition. *Stroke.* 2015 Jun;46(6):1513-7.
- ✓ De Luca A, Giorgi Rossi P, Villa GF; Stroke group Italian Society prehospital emergency Services. The use of Cincinnati Prehospital Stroke Scale during telephone dispatch interview increases the accuracy in identifying stroke and transient ischemic attack symptoms. *BMC Health Serv Res.* 2013 Dec 11;13:513
- ✓ <http://salute.regione.emilia-romagna.it/assistenza-ospedaliera/file-cci/scala-cpss-cincinnati-prehospital-stroke-scale-cartella-clinica-integrata/view>

Bibliografia Telestroke

1. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke *Stroke.* 2018;49:e46–e110.
2. A. Kobayashia, A. Czlonkowska, G. A. Forde, A. C. Fonsecaf , G. J. Luijckxg, J. Korvh, N. Perez de la Ossai, C. Pricej , D. Russellk, A. Tsiskaridzel, M. Messmer-Wullenm,n and J. De Keyserg. European Academy of Neurology and European Stroke Organization consensus statement and practical guidance for pre-hospital management of stroke. *European Journal of Neurology* 2018, 25: 425–433.
3. Ohannessian R, Dhote-Burger P, Chauvin F, Colin C, Nighoghossian N, Moulin T, Schott AM. [Health policy for telestroke in France: A retrospective description from 2003 to 2016.](#) *Rev Neurol (Paris).* 2019 Jun;175(6):390-395.
4. Kane-Gill SL, Rincon F. [Expansion of Telemedicine Services: Telepharmacy, Telestroke, Teledialysis, Tele-Emergency Medicine.](#) *Crit Care Clin.* 2019 Jul;35(3):519-533. Review.
5. J Solenski : Telstroke *Nina Neuroimag Clin N Am* 28 (2018) 551–563.
6. Gang Zhao, Huan Huang, Fang Yang. The progress of telestroke in China. *Stroke and Vascular Neurology* 2017;2:e000084.
7. Kepplinger J, Barlinn K, Deckert S, Scheibe M, Bodechtel U, Schmitt, J. Safety and efficacy of thrombolysis in telestroke A systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2016; 87:1344–1351.

8. Bart M. Demaerschalk, Rema Raman, Karin Ernstrom, and Brett C. Meyer. Efficacy of Telemedicine for Stroke: Pooled Analysis of the Stroke Team Remote Evaluation Using a Digital Observation Camera (STROkE DOC) and STROkE DOC Arizona Telestroke Trials. *TELEMEDICINE and e-HEALTH* APRIL 2012: 230-237 .
9. J. Audebert, Christian Kukla, Stephan Clarmann von Claranau, Johannes Ku"hn, Bijan Vatankhah, Johannes Schenkel, Guntram W. Ickenstein, Roman L. Haberl, Markus Horn; on behalf of the TEMPiS Group Telemedicine for Safe and Extended Use of Thrombolysis in Stroke The Telemed Pilot Project for Integrative Stroke Care (TEMPiS) in Bavaria *Heinrich Stroke*. 2005; 36:287-291.
10. J. Audebert, Christian Kukla, Bijan Vatankhah, Berthold Gotzler, Johannes Schenkel, Stephan Hofer, Andrea Fu"rst, Roman Haberl. Comparison of Tissue Plasminogen Activator Administration Management Between Telestroke Network Hospitals and Academic Stroke Centers The Telemedical Pilot Project for Integrative Stroke Care in Bavaria/Germany. *Stroke*. 2006; 37:1822-1827.
11. L"pez-Cancio E, Rib" M, Cardona P, Serena J, Purroy F, Palomeras E, Aragon" JM, Cocho D, Garc" M, Puiggr" E, Soteras I, Cabanelas A, Villagrasa D, Catena E, Sanjurjo E, L"pez Claverol N, Carri"n D, L"pez M, Abilleira S, D"valos A, P"rez de la Ossa N; Catalan Stroke Code and Reperfusion Consortium (Cat-SCR). [Telestroke in Catalonia: Increasing Thrombolysis Rate and Avoiding Interhospital Transfers](#). *Cerebrovasc Dis*. 2018;46(1-2):66-71.
12. Bodechtel U, Puetz V. Why Telestroke networks? Rationale, implementation and results of the Stroke Eastern Saxony Network. *J Neural Transm* 2013; 120 (Suppl 1):S43–S47.
13. Smriti Agarwal, Diana J. Day, Lynda Sibson, Patrick J. Barry, David Collas, Paul E. Cotter, Paul Guyler, Eoin W. O'Brien, Anthony O'Brien, Declan O'Kane, Peter Owusu-Agyei, Peter Phillips, Raj Shekhar, Elizabeth A. Warburton. Thrombolysis Delivery by a Regional Telestroke Network—Experience From the UK National Health Service. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e000408 doi: 10.1161/JAHA.113.000408.
14. Shoirah H, Wechsler LR, Jovin TG, Jadhav AP. [Acute Stroke Trial Enrollment through a Telemedicine Network: A 12-Year Experience](#). *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019 Jul;28(7):1926-1929.
15. Edilberto Amorim, Min-Mei Shih, Steven A. Koehler, Lori L. Massaro, Syed F. Zaidi, Mouhammad A. Jumaa, Vivek K. Reddy, Maxim D. Hammer, Tudor G. Jovin, and Lawrence R. Wechsler. Impact of Telemedicine Implementation in Thrombolytic Use for Acute Ischemic Stroke: The University of Pittsburgh Medical Center Telestroke Network Experience *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, Vol. 22, No. 4 (May), 2013: pp 527-531.
16. Bart M. Demaerschalk, Erica L. Boyd, Kevin M. Barrett, Dale M. Gamble, Sarah Sonchik, Meghan M. Comer, Judith Wieser, Joseph G. Hentz, Dennis Fitz-Patrick, and Yu-Hui H. Chang, Comparison of Stroke Outcomes of Hub and Spoke Hospital Treated Patients in Mayo Clinic Telestroke Program. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, Vol. 27, No. 11 (November), 2018: 2940-2942.
17. Christos Lazaridis, Stacia M. DeSantis, Edward C. Jauch, and Robert J. Adams. Telestroke in South Carolina. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, Vol. 22, No. 7 (October), 2013: 946-950.

Bibliografia Stroke Unit

1. Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Sep 11;(9):CD000197. doi:10.1002/14651858.CD000197.pub3.
2. Candelise L, Gattinoni M, Bersano A, Micieli G, Sterzi R, Morabito A; PROSIT Study Group. Stroke-unit care for acute stroke patients: an observational follow-up study. *Lancet* 2007; 369: 299-305.
3. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T et al; American Heart Association Stroke Council. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018 Mar;49(3):e46-e110.
4. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25(5):457-507. <https://eso-stroke.org/eso-guideline-directory/>

5. Linee Guida ISO-SPREAD. <http://www.iso-spread.it>
6. Quaderni del Ministero della Salute. Organizzazione dell'assistenza all'ictus: le Stroke Unit. Numero 2, Marzo-Aprile 2010. http://www.quadernidellasalute.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1698_allegato.pdf
7. Decreto Ministeriale 2 aprile 2015 n. 70. Regolamento recante definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera. G.U. 4 giugno 2015, n. 127. <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2015/06/04/15G00084/sg>
8. Osservatorio Ictus Italia. Rapporto 2018 sull'ictus in Italia. <https://www.osservatorioictusitalia.it/pubblicazioni/rapporto-2018-sullictus-in-italia-una-fotografia-su-prevenzione-percorsi-di-cura-e-prospettive/>
9. Ringelstein EB, Chamorro A, Kaste M et al; ESO Stroke Unit Certification Committee. European Stroke Organisation recommendations to establish a stroke unit and stroke center. *Stroke*. 2013 Mar;44(3):828-40.
10. Waje-Andreassen U, Nabavi DG, Engelter ST et al. European Stroke Organisation certification of stroke units and stroke centres. *ESJ* 2018; 3(3):220-226. <https://doi.org/10.1177/2396987318778971>
11. Norrving Bo, Barrick J, Davalos A, Dichgans M, et al. on behalf of the Action Plan for Stroke in Europe Working Group. Action Plan for Stroke in Europe 2018–2030. *Eur Stroke J*. 2018; 3(4):309-336.

Bibliografia Trombolisi Endovenosa

1. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581-1587.
2. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A et al.; SITS-MOST investigators. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 2007; 369: 275-282.
3. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E et al., for the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) investigators. Alteplase Compared with Placebo within 3 to 4.5 Hours for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1317-29.
4. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A et al.; SITS investigators. Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet* 2008;372:1303-9.
5. The IST-3 collaborative group. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 379: 2352–63.
6. Wardlaw JM, Murray V, Berge E et al. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012 Jun 23;379(9834):2364-72
7. Emberson J, Lees KR, Lyden P et al. for the Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborative Group. Impact of treatment delay, age and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase in acute ischaemic stroke: an individual participant data meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014. 2014;384:1929-35.
8. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo GJ. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jul 29;(7):CD000213.
9. Toni D, Mangiafico S, Agostoni E et al. Intravenous thrombolysis and intra-arterial interventions in acute ischemic stroke: Italian Stroke Organisation (ISO)-SPREAD guidelines. *Int J Stroke*. 2015 Oct;10(7):1119-29.
10. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F et al., WAKE-UP Investigators. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. *N Engl J Med*. 2018 Aug 16;379(7):611-622.
11. Ma H, Campbell BCV, Parsons MW, Churilov L, Levi CR, Hsu C, Kleinig TJ, Wijeratne T, Curtze S, Dewey HM, Miteff F, Tsai CH, Lee JT, Phan TG, Mahant N, Sun MC, Krause M, Sturm J, Grimley R, Chen CH, Hu CJ, Wong AA, Field D, Sun Y, Barber PA, Sabet A, Jannes J, Jeng JS, Clissold B, Markus R, Lin CH, Lien LM, Bladin CF, Christensen S, Yassi N, Sharma G, Bivard A, Desmond PM, Yan B, Mitchell PJ, Thijs V, Carey L, Meretoja A, Davis SM, Donnan GA; EXTEND Investigators. Thrombolysis Guided by Perfusion Imaging up to 9 Hours after Onset of Stroke. *N Engl J Med*. 2019 May 9;380(19):1795-1803.

12. Matosevic B, Knoflach M, Werner P et al. Fibrinogen degradation coagulopathy and bleeding complications after stroke thrombolysis. *Neurology*. 2013 Mar 26;80(13):1216-24.
13. Vandelli L, Marietta M, Gambini M et al. Fibrinogen decrease after intravenous thrombolysis in ischemic stroke patients is a risk factor for intracerebral hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015 Feb;24(2):394-400.
14. Yaghi S, Willey JZ, Cucchiara B et al; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Treatment and Outcome of Hemorrhagic Transformation After Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2017 Dec;48(12):e343-e361.
15. Vandelli L, Marietta M, Trenti T et al. Fibrinogen concentrate replacement in ischemic stroke patients after recombinant tissue plasminogen activator treatment. *Adv Clin Exp Med*. 2019 Feb;28(2):219-222.
16. Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L et al.; EXTEND-IA TNK Investigators. Tenecteplase versus Alteplase before Thrombectomy for Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2018 Apr 26;378(17):1573-1582.
17. Kheiri B, Osman M, Abdalla A et al. Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischemic stroke: a pairwise and network meta-analysis of randomized clinical trials. *J Thromb Thrombolysis*. 2018 Nov;46(4):440-450.
18. Coutts SB, Berge E, Campbell BC, Muir KW, Parsons MW. Tenecteplase for the treatment of acute ischemic stroke: A review of completed and ongoing randomized controlled trials. *Int J Stroke*. 2018 Dec;13(9):885-892.
19. Seet RC, Rabinstein AA. Symptomatic intracranial hemorrhage following intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: a critical review of case definitions. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34:106–114.
20. Whiteley WN, Slot KB, Fernandes P, Sandercock P, Wardlaw J. Risk factors for intracranial hemorrhage in acute ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a systematic review and meta-analysis of 55 studies. *Stroke*. 2012;43:2904–2909.
21. Khatri P, Kleindorfer DO, Devlin T, Sawyer Jr RN, Starr M, Mejilla J, Broderick J, Chatterjee A, Jauch EC, Levine SR, Romano JG, Saver JL, Vagal A, Purdon B, Devenport J, Pavlov A, Yeatts for the PRISMS Investigators. Effect of alteplase vs aspirin on functional outcome for patients with acute ischemic stroke and minor nondisabling neurologic deficits. The PRISMS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018 Jul 10;320(2):156-166. doi: 10.1001/jama.2018.8496.

Bibliografia Trombectomia Meccanica

1. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M et al, for the SYNTHESIS Expansion Investigators. Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke. *New Eng J Med* 2013;368:904-13.
2. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM et al, for the Interventional Management of Stroke (IMS) III Investigators Endovascular Therapy after Intravenous t-PA versus t-PA Alone for Stroke. *New Eng J Med* 2013;368:893-903.
3. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J et al, for the MR RESCUE Investigators. A Trial of Imaging Selection and Endovascular Treatment for Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2013;368:914-23.
4. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, et al. A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2015 Jan 1;372(1):11-20.
5. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK et al, for the ESCAPE Trial Investigators. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015 Mar 12;372(11):1019-30.
6. Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ et al, for the EXTEND-IA Investigators. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 2015 Mar 12;372(11):1009-18.
7. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E et al, REVASCAT Trial Investigators. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:2296–2306.
8. Saver JL, Goyal M, Bonafe A et al, SWIFT PRIME Investigators. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:2285–2295.

9. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, Dávalos A, Majoie CB, van der Lugt A, de Miquel MA, Donnan GA, Roos YB, Bonafe A, Jahan R, Diener HC, van den Berg LA, Levy EI, Berkhemer OA, Pereira VM, Rempel J, Millán M, Davis SM, Roy D, Thornton J, Román LS, Ribó M, Beumer D, Stouch B, Brown S, Campbell BC, van Oostenbrugge RJ, Saver JL, Hill MD, Jovin TG; HERMES collaborators. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016 Apr 23;387(10029):1723-31.
10. Turc G, Bhogal P, Fischer U, Khatri P, Lobotesis K, Mazighi M, Schellinger PD, Toni D, de Vries J, White P, Fiehler J. European Stroke Organisation (ESO) - European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) Guidelines on Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke. *J Neurointerv Surg*. 2019 Feb 26.
11. van der Hoeven EJ, Schonewille WJ, Vos JA, et al. The Basilar Artery International Cooperation study (basics): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2013;14:200.
12. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N Engl J Med* 2018;378:11–21.
13. Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *N Engl J Med* 2018;378:708–18.
14. Fiehler J, Cognard C, Gallitelli M et al. European Recommendations on Organisation of Interventional Care in Acute Stroke (EROICAS). *Int J Stroke*. 2016 Aug;11(6):701-16.
15. Lavine SD, Cockroft K, Hoh B et al. Training Guidelines for Endovascular Stroke Intervention: An International Multi-Society Consensus Document. *Interv Neurol*. 2016 Jun;5(1-2):51-6

Bibliografia Neuroradiologia Interventistica

- ✓ Olav Jansen, Istvan Szikora, Francesco Causin, Hartmut Bruckmann, Kyriakos lobotesis. Standards of practice in interventional neuroradiology. *Neuroradiology* (2017) 59:541-544
- ✓ Jens Fiehler, Christophe Cognard, Mauro Gallitelli, Olav Jansen, Adam Kobayashi, Heinrich P Mattle, Keith W Muir, Mikael Mazighi, Karl Schaller and Peter D Schellinger. European recommendations on organisation of interventional care in acute stroke (EROICAS). *European Stroke Organization (ESO) 2016. European Stroke Journal* 2016, vol I (13) 155-170.
- ✓ Marek Sasiadek, Naci Kocer, Istvan Szikora, Pedro Vilela, Mario Muto, Olav Jansen, Francesco Causin, Christophe Cognard, Phil White, Patrick Brouwer, Francesca Pizzini, Gerhard Schroth, Paolo Ricci. Standards for European training requirements in interventional neuroradiology guidelines by the Division of Neuroradiology/Section of Radiology European Union of Medical Specialists (UEMS), in cooperation with the Division of Interventional Radiology/UEMS, the European Society of Neuroradiology (ESNR), and the European Society of Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT). *J. NeuroIntervent Surg* 2019; 0: 1-6. doi: 10.1136/neurintsurg-2019-015537

Bibliografia TIA

1. Degan D et al. Epidemiology of Transient Ischemic Attacks Using Time- or Tissue-Based Definitions A Population-Based Study *Stroke* 2017, 48; 530-6
2. Merwick et al. «Addition of brain and carotid imaging to the ABCD2 score to identify patients at early risk of stroke after transient ischaemic attack: a multicentre observational study». In: *The Lancet Neurology* 9 (2010), pp. 1060–9.
3. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng128/resources/stroke-and-transient-ischaemic-attack-in-over-16s-diagnosis-and-initial-management-pdf-66141665603269>
4. P Lavallée et al. «A transient ischaemic attack clinic with round-the-clock access (SOS-TIA): feasibility and effects». In: *The Lancet Neurology* 6 (2007), pp. 953–60.
5. PM Rothwell et al. «Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison». In: *Lancet* 370 (2007), pp. 1432– 42.
6. JM Olivot et al. «TWO ACES Transient Ischemic Attack Work-Up as Out-patient Assessment of Clinical Evaluation and Safety». In: *Stroke* 42 (2011), pp. 1839–43.

7. LM Sanders et al. «Monash Transient Ischemic Attack Triaging Treatment Safety of a Transient Ischemic Attack Mechanism-Based Outpatient Model of Care». In: *Stroke* 43 (2012), pp. 2936–41.
8. Guarino M et Al. «Short- and Long-Term Stroke Risk after Urgent Management of Transient Ischaemic Attack: The Bologna TIA Clinical Pathway.» In: *Eur Neurol.* 2015 Jun 5;74(1-2), pp. 1-7.
9. Wang Y et al, Clopidogrel with Aspirin in Acute Minor Stroke or Transient Ischemic Attack, *N Engl J Med* 2013;369:11-19
10. Johnston SC et al, Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA, *N Engl J Med* 2018; 379:215-225
11. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2018;49:e46–e99
12. Dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel for acute high risk transient ischaemic attack and minor ischaemic stroke: a clinical practice guideline. *BMJ* 2018;363:k5130
13. <http://iso-spread.it/index.php?azione=contatti>
14. Amarenco P et al., One-Year Risk of Stroke after Transient Ischemic Attack or Minor Stroke, *N Engl J Med* 2016; 374:1533-1542
15. Amarenco P, Five-Year Risk of Stroke after TIA or Minor Ischemic Stroke, *N Engl J Med* 2018; 378:2182-219

Bibliografia Stenosi Carotidea Ateromastica Sintomatica

1. A.R. Naylor, et al. Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease: 2017 Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS), *Eur J Vasc Endovasc Surg* (2018) 55, 3e81
2. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med.* 1991;325: 445–453
3. Von Reutern GM et al. On behalf of the Neurosonology Research Group of the World Federation of Neurology. Grading Carotid Stenosis Using Ultrasonic Methods. *Stroke.* 2012;43:916-921
4. Noiphithak R, Liengudom A. Recent Update on Carotid Endarterectomy versus Carotid Artery Stenting. *Cerebrovasc Dis.* 2017;43(1-2):68-75
5. Centers for Medicare & Medicaid Services, Pub 100e03 Medicare National Coverage Determinations. Available at: <http://www.cms.gov/Regulations-and-Guidance/Guidance/Transmittals/downloads/R115NCD.pdf>. [Accessed 17 July 2016]
6. Brott TG et al. On behalf of the Carotid Stenosis Trialists Collaboration. Long term outcomes of stenting and endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a preplanned pooled analysis of individual patient data. *Lancet Neurol* 2019;18:348-56
7. Aboyans V, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, developed in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *European Heart Journal* Aug 2017 ehx095. doi: 10.1093/eurheartj/ehx095. Reproduced with permission of Oxford University Press on behalf of the European Society of Cardiology (www.escardio.org).
8. Pini R, Faggioli G, Longhi M, Ferrante L, Vacirca A, Gallitto E, Gargiulo M, Stella A. Impact of acute cerebral ischemic lesions and their volume on the revascularization outcome of symptomatic carotid stenosis. *J Vasc Surg.* 2017 Feb;65(2):390-397.
9. Faggioli G, Pini R, Mauro R, Freyrie A, Gargiulo M, Stella A. Contralateral carotid occlusion in endovascular and surgical carotid revascularization: a single centre experience with literature review and meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2013 Jul;46(1):10-20. Review.
10. Faggioli G, Pini R, Rapezzi C, Mauro R, Freyrie A, Gargiulo M, Bacchi Reggiani L, Stella A. Carotid revascularization in patients with ongoing oral anticoagulant therapy: the advantages of stent placement. *J Vasc Interv Radiol.* 2013 Mar;24(3):370-7.

Bibliografia ESA

1. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Connolly ES Jr, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT, Hoh BL, Kirkness CJ, Naidech AM, Ogilvy CS, Patel AB, Thompson BG, Vespa P; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Clinical Cardiology. *Stroke*. 2012; 43: 1711-1737.
2. European Stroke Organization Guidelines for the Management of Intracranial Aneurysms and Subarachnoid Haemorrhage. Thorsten Steiner^a Seppo Juvela^d Andreas Unterberg^b Carla Jung^b Michael Forsting^c Gabriel Rinkel^e Departments of ^a Neurology and ^b Neurosurgery, Heidelberg University, Heidelberg, and ^c Department of Radiology, University of Essen, Essen, Germany; ^dDepartment of Clinical Neurosciences, University of Helsinki, Helsinki, Finland; ^eDepartment Neurology, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands Received: October 9, 2012 Accepted: November 22, 2012 Published online: February 7, 2013

Bibliografia Emorragia Cerebrale

1. Bejot Y, Cordonnier C, Durier J, et al. Intracerebral haemorrhage profiles are changing: results from the Dijon population-based study. *Brain*. 2013;136(Pt 2):658–664
2. Linn J, Halpin A, Demaerel P, et al. Prevalence of superficial siderosis in patients with cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*. 2010;74(17):1346–1350
3. Rodrigues MA, Samarasekera N, Lerpiniere C, Humphreys C, McCarron MO, White PM, Nicoll JAR, Sudlow CLM, Cordonnier C, Wardlaw JM, Smith C, Al-Shahi Salman R. The Edinburgh CT and genetic diagnostic criteria for lobar intracerebral haemorrhage associated with cerebral amyloid angiopathy: model development and diagnostic test accuracy study. *Lancet Neurol*. 2018 Mar;17(3):232-240
4. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet*. 2016;388(10046):761–775
5. van Asch CJ, Velthuis BK, Rinkel GJ, et al. Diagnostic yield and accuracy of CT angiography, MR angiography, and digital subtraction angiography for detection of macrovascular causes of intracerebral haemorrhage: prospective, multicentre cohort study. *BMJ*. 2015;351:h5762
6. Wilson D, Ogungbemi A, Ambler G, et al. Developing an algorithm to identify patients with intracerebral haemorrhage secondary to a macrovascular cause. *Eur Stroke J*. 2017;2(4):369–376
7. Hilkens NA, van Asch CJJ, Werring DJ, et al. Predicting the presence of macrovascular causes in non-traumatic intracerebral haemorrhage: the DIAGRAM prediction score. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(7):674–679
8. Wollenweber FA, Opherck C, Zedde M, Catak C, Malik R, Duering M, Konieczny MJ, Pascarella R, Samões R, Correia M, Martí-Fàbregas J, Linn J, Dichgans M. Prognostic relevance of cortical superficial siderosis in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*. 2019 Feb 19;92(8):e792-e801
9. Langhorne P, Fearon P, Ronning OM, et al. Stroke unit care benefits patients with intracerebral hemorrhage: systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2013;44(11):3044–3049
10. Al-Shahi Salman R, Law ZK, Bath PM, et al. Haemostatic therapies for acute spontaneous intracerebral haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;4:CD005951
11. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015;46:2032–2060
12. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng128/chapter/Recommendations#blood-pressure-control-for-people-with-acute-intracerebral-haemorrhage>

Bibliografia Riabilitazione

1. Laver Ke, Adey-Wakeling Z. Crotty M, Lannin NA, George S., Sherrington C Telerehabilitation services for stroke (Review) Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 1.
2. Al-Khindi T, MacDonald RL, Schweizer TA. Cognitive and functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2010; 41: 519-36.
3. Wade D.T. Selection criteria for rehabilitation Services. *Clinical Rehabilitation* 2003 ; 17: 115-118 (editorial)
4. New P.W. The Assessment and Selection of Potential Rehabilitation Patients in Acute Hospitals; A Literature Review and Commentary . *The open Rehabilitation Journal* , 2009, 2, 24,34
5. Winstein et al Guidelines for Adult Stroke Rehabilitation and Recovery. A Guideline for Healthcare Professional From the American Heart Association/American Stroke Association. AHA/ASA Guideline June 2016
6. Royal College of Physicians. Stroke improvement National Audit programme Comprehensive Report March 2012
7. Management of patients with stroke. Rehabilitation , prevention and management of complications , and discharge planning, A national clinical guidelines. Scottish Intercollegiate guidelines Network (SIGN) June 2010. Edimburgh
8. Quaderni del ministero della salute “Criteri di appropriatezza strutturale , tecnologica e clinica nella prevenzione, diagnosi e cura della patologia cerebrovascolare” Volume 14 Marzo Aprile 2012
9. Spread : <http://www.spread.it>
10. National Institute for Health and Care Excellence. Stroke rehabilitation: long term rehabilitation after stroke (clinical guideline CG 182). June 2013
11. Langhorne P., Baylan S. Early supported discharge services for people with acute stroke (Review) Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 7
12. Saunders DH et al. Physical fitness training for stroke patients (Review) Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 3

ALLEGATO 1: LINEE GUIDA DI RIFERIMENTO

Di seguito i principali documenti e linee guida di riferimento per la redazione del presente documento. Per ogni argomento trattato sarà poi dettagliata bibliografia completa.

- ✓ **Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Sep 11;(9):CD000197.**

Si tratta dell'ultima edizione pubblicata della revisione sistematica dei trials clinici randomizzati sulla modalità organizzativa dell'assistenza ai pazienti con stroke, confrontando una modalità di assistenza ospedaliera organizzata (Stroke Unit) con modalità alternative. Sono stati inclusi 28 trials per un totale di 5855 partecipanti. Il livello di organizzazione dell'assistenza al paziente con ictus acuto è stato associato in maniera consistente con migliori outcomes. La Stroke unit ha mostrato una riduzione della probabilità di morte al follow-up mediano di 1 anno (OR 0.87, 95% CI 0.69 to 0.94; P = 0.005), della probabilità di morte o istituzionalizzazione (OR 0.78, 95% CI 0.68 to 0.89; P = 0.0003) e della probabilità di morte e dipendenza (OR 0.79, 95% CI 0.68 to 0.90; P = 0.0007). Gli outcomes sembrano indipendenti da età, sesso, iniziale gravità dell'ictus o sottotipo di ictus e sono risultati migliori per una Stroke Unit con posti letto e personale dedicato.

- ✓ **Decreto Ministeriale 2 aprile 2015 n. 70. Regolamento recante definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera. G.U. 4 giugno 2015, n. 127. <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2015/06/04/15G00084/sg>**

Definisce la dotazione standard di posti-letto, personale e livello di assistenza ospedaliera sulla base della popolazione residente e la riorganizzazione delle reti tempo dipendenti, inclusa la rete ictus.

- ✓ **DGR 1895 del 19-12- 2011 "Requisiti specifici per l'accreditamento delle Strutture di Neurologia" <https://assr.regione.emilia-romagna.it/it/servizi/normativa/autorizzazione-e-accreditamento/norm-reg-accreditamento/requisiti-specifici-accreditamento/req-s-neurologia>**

Definisce i requisiti tecnologici ed organizzativi delle Strutture di Neurologia nella regione Emilia Romagna, considerando inoltre le differenti sottospecialità della Neurologia, inclusi i requisiti specifici riferiti alle Stroke Unit.

- ✓ **Waje-Andreassen U, Nabavi DG, Engelter ST et al. European Stroke Organisation certification of stroke units and stroke centres. ESJ 2018; 3(3):220-226.**

Descrive il percorso di certificazione europea di Stroke Unit e Stroke Center elaborato dalla società scientifica europea dedicata alla patologia cerebrovascolare, la European Stroke Organization (ESO), con l'obiettivo di migliorare la qualità e uniformare le possibilità di cura e assistenza qualitativamente adeguata nelle varie nazioni europee. Sono pertanto previsti requisiti standard strutturali, tecnologici e di personale che devono essere presentati come documentazione formale e valutati in un processo di audit da parte di una commissione certificatrice. Il valore aggiuntivo della connessione di centri ESO di elevate qualità nell'assistenza è la facilitazione di attività future di collaborazione sugli standard assistenziali e di progetti di ricerca tra le Stroke Unit in Europa.

- ✓ **Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T et al; American Heart Association Stroke Council. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2018 Mar;49(3):e46-e110.**

E' l'ultima versione delle linee guida AHA/ASA sul management del paziente con stroke in fase acuta. Le principali novità rispetto alla precedente versione riguardano il trattamento endovascolare con apertura all'ampliamento della finestra di trattamento sulla base del

neuroimaging avanzato, l'utilizzo di percorsi di telestroke per ridurre i tempi di trattamento, l'introduzione della possibilità di utilizzo del tenecteplase.

- ✓ **Linee guida europee European Stroke Organization (ESO).** <https://eso-stroke.org/eso-guideline-directory/>

Analogamente alle linee guida americane anche quelle europee hanno previsto degli aggiornamenti sulla base delle crescenti evidenze disponibili, ma con la scelta di elaborare multiple linee guida tematiche con dei gruppi di lavoro ad hoc e applicando il metodo GRADE, con una più semplice e pratica risposta ai quesiti clinici in ambito di stroke.

- ✓ **Linee Guida italiane ISO-SPREAD.** <http://www.iso-spread.it>. Edizione 2017 e aggiornamento 2019.

Rappresentano il lavoro di costante aggiornamento delle Linee Guida Italiane per la gestione dell'ictus, con particolare riferimento alle novità derivanti dalle nuove evidenze disponibili sulla terapia endovascolare ed endovenosa al di fuori di finestre temporali rigidamente definite con i criteri dei trials clinici recentemente pubblicati. Ulteriore aggiornamento ha inoltre riguardato la doppia antiaggregazione per il paziente con TIA/minor stroke. Anche le linee guida italiane sullo stroke ISO-SPREAD adottano il metodo GRADE.

- ✓ **Turc G, Bhogal P, Fischer U, Khatri P, Lobotesis K, Mazighi M, Schellinger PD, Toni D, de Vries J, White P, Fiehler J. European Stroke Organisation (ESO) - European Society of Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) Guidelines on Mechanical Thrombectomy in Acute Ischaemic Stroke Endorsed by Stroke Alliance for Europe (SAFE).** *Eur Stroke J.* 2019 Mar;4(1):6-12 e *J Neurointerv Surg.* 2019 Jun;11(6):535-538.

Sono le linee guida multisocietarie europee sul trattamento endovascolare dell'ictus ischemico, che recepiscono completamente le evidenze risultanti dai nuovi trials sia sulle strategie di trattamento (tromboaspirazione e stentriever) che sull'ampliamento della finestra di tempo sulla base del neuroimaging avanzato.

- ✓ **Norrving Bo, Barrick J, Davalos A, Dichgans M, et al. on behalf of the Action Plan for Stroke in Europe Working Group. Action Plan for Stroke in Europe 2018–2030.** *Eur Stroke J.* 2018; 3(4):309-336.

L'ESAP (European Stroke Action Plan) rappresenta una definizione di obiettivi di gestione e trattamento dell'ictus per i prossimi 12 anni in Europa con l'esplicita richiesta alle autorità politiche europee e dei singoli paesi di adottare le misure necessarie per poterli implementare ed attuare in maniera da rendere uniformi le possibilità di cura in tutte le nazioni europee, colmando le disuguaglianze attualmente esistenti.

- ✓ **Osservatorio Ictus Italia. Rapporto 2018 sull'ictus in Italia.** <https://www.osservatorioictusitalia.it/publicazioni/rapporto-2018-sullictus-in-italia-una-fotografia-su-prevenzione-percorsi-di-cura-e-prospettive/>

L'Osservatorio Ictus Italia è una finestra sull'attualità delle cure dell'ictus in Italia e sui numeri della patologia, con l'obiettivo di misurare per confrontare e migliorare la qualità dell'assistenza in un percorso continuo.

- ✓ **NICE guideline. Stroke and transient ischaemic attack in over 16s: diagnosis and initial management** Published: 1 May 2019. www.nice.org.uk/guidance/ng128

L'aggiornamento delle Linee guida britanniche su TIA e Stroke vede come principale elemento di novità rispetto alle precedenti edizioni l'abolizione delle scale di valutazione del rischio (ABCD2) per definire setting e priorità del management dei pazienti con TIA.

- ✓ **Steiner T, Al-Shahi Salman R, Beer R et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. Int J Stroke. 2014 Oct;9(7):840-55.**

Sono le linee guida europee per il management dell'emorragia cerebrale intraparenchimale spontanea, sostanzialmente coeve, anche per evidenze disponibili, rispetto a quelle americane sotto indicate. Sono focalizzate sulla gestione della fase acuta dell'emorragia cerebrale.

- ✓ **Hemphill JC 3rd, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M, Fung GL, Goldstein JN, Macdonald RL, Mitchell PH, Scott PA, Selim MH, Woo D; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2015 Jul;46(7):2032-60.**

Sono le linee guida americane sul management dell'emorragia cerebrale intraparenchimale spontanea analoghe per temi ed evidenze a quelle europee sopra segnalate.

- ✓ **A.R. Naylor, et al. Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease: 2017 Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS), Eur J Vasc Endovasc Surg (2018) 55, 3e81**

In questa ultima versione delle linee guida intersocietarie europee sul trattamento della patologia aterosclerotica carotidea e vertebrale extracranica vengono definite sulla base delle evidenze disponibili le indicazioni al trattamento di rivascolarizzazione con particolare riferimento al paziente sintomatico, mentre viene sempre più delimitato l'ambito di trattamento per la patologia aterosclerotica asintomatica.

- ✓ **Brott TG et al. On behalf of the Carotid Stenosis Trialists Collaboration. Long term outcomes of stenting and endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a preplanned pooled analysis of individual patient data. Lancet Neurol 2019;18:348-56**

In questa analisi di dati individuali derivanti dai trial di trattamento della stenosi carotidea sintomatica con TEA vs stenting emerge che gli outcomes nel periodo post-procedura sono simili e di analoga robustezza con entrambe le tecniche. A lungo termine gli outcomes continuano ad essere più favorevoli per la TEA ma è verosimile che un miglioramento della sicurezza periprocedurale dello stenting possa portare a outcomes molto simili fra le due procedure.

- ✓ **Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Connolly ES Jr, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT, Hoh BL, Kirkness CJ, Naidech AM, Ogilvy CS, Patel AB, Thompson BG, Vespa P; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Clinical Cardiology. Stroke. 2012; 43: 1711-1737.**

- ✓ **European Stroke Organization Guidelines for the Management of Intracranial Aneurysms and Subarachnoid Haemorrhage. Cerebrovasc Dis. 2013;35(2):93-112**

Entrambe le linee guida (versione americana e versione europea) ribadiscono che la patologia emorragica dovuta alla rottura di un aneurisma intracranico è una condizione grave che deve essere prontamente trattata in centri ad elevata qualità ed esperienza per la gestione di questi pazienti.

- ✓ **Guidelines for Adult Stroke Rehabilitation and Recovery A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke. 2016;47:e98-e169.**

- ✓ **Langhorne P., Baylan S. Early supported discharge services for people with acute stroke (Review) Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 7**

- ✓ **National Institute for Health and Care Excellence. Stroke rehabilitation: long term rehabilitation after stroke (clinical guideline CG 182). June 2013**
- ✓ **Saunders DH et al. Physical fitness training for stroke patients (Review) Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 3**

Queste ultime quattro linee guida e revisioni sistematiche definiscono le evidenze attuali su timing e modalità dei percorsi riabilitativi con la pianificazione di strategie di gestione ospedaliera ed extraospedaliera.

ALLEGATO 2: CINCINNATI PREHOSPITAL STROKE SCALE (CPSS)

SCALA CPSS

 <p>SERVIZIO SANITARIO REGIONALE EMILIA-ROMAGNA</p> <p>Logo Azienda</p>	Cognome	Barcode
	Nome	
	Data di nascita	
	N° CCI/Nosologico	

SCALA CPSS (*Cincinnati Prehospital Stroke Scale*)

Item	Descrizione	Valutazione	
		Normale	Patologico
<i>Paresi facciale</i>	Chiedere al paziente di sorridere o di mostrare i denti e chiedere di notare se entrambi i lati del viso si muovono ugualmente	Muove entrambi i lati del viso ugualmente	Non riesce a muovere un lato del viso bene come l'altro
<i>Deficit motorio degli arti superiori</i>	Chiedere al paziente di estendere gli arti superiori per 10 secondi mentre tiene gli occhi chiusi e chiedere di notare se gli arti si muovono alla stessa maniera	Muove ugualmente bene entrambi gli arti superiori o non li muove ugualmente	Non riesce a muovere un braccio oppure un braccio resta più basso rispetto all'altro
<i>Anomalie del linguaggio</i>	Chiedere al paziente di ripetere una frase (ad esempio "trecentotrentatreesimo reggimento della cavalleria") e chiedere di notare se il paziente usa correttamente con linguaggio fluente	Il paziente pronuncia correttamente le parole senza farfugliare	Il paziente farfuglia, pronuncia le parole in modo errato oppure non riesce a parlare

ALLEGATO 3: MODIFIED RANKIN SCALE PRE-ICTUS

Modified Rankin Scale

 Logo Azienda	Cognome	Barcode
	Nome	
	Data di nascita	
	N° CCI/Nosologico	

SCALA MRS (*Modified Rankin Scale*)

0	Nessun sintomo
1	Nessuna disabilità significativa malgrado i sintomi: è in grado di svolgere tutte le attività e i compiti abituali
2	Disabilità lieve: non riesce più di svolgere tutte le attività precedenti, ma è autonomo/a nel camminare e nelle attività della vita quotidiana
3	Disabilità moderata: richiede qualche aiuto nelle attività della vita quotidiana, ma cammina senza assistenza
4	Disabilità moderatamente grave: non è più in grado di camminare senza aiuto né di badare ai propri bisogni corporali
5	Disabilità grave: costretto/a a letto, incontinente e bisognoso/a di assistenza infermieristica e di attenzione costante
	TOTALE

REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Atti amministrativi

GIUNTA REGIONALE

Maurizia Rolli, Responsabile del SERVIZIO ASSISTENZA OSPEDALIERA esprime, ai sensi dell'art. 37, quarto comma, della L.R. n. 43/2001 e della deliberazione della Giunta Regionale n. 2416/2008 e s.m.i., parere di regolarità amministrativa di legittimità in relazione all'atto con numero di proposta GPG/2021/2099

IN FEDE

Maurizia Rolli

REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Atti amministrativi

GIUNTA REGIONALE

Kyriakoula Petropulacos, Direttore generale della DIREZIONE GENERALE CURA DELLA PERSONA, SALUTE E WELFARE esprime, ai sensi dell'art. 37, quarto comma, della L.R. n. 43/2001 e della deliberazione della Giunta Regionale n. 2416/2008 e s.m.i., parere di regolarità amministrativa di merito in relazione all'atto con numero di proposta GPG/2021/2099

IN FEDE

Kyriakoula Petropulacos

REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Atti amministrativi

GIUNTA REGIONALE

Delibera Num. 2060 del 06/12/2021

Seduta Num. 55

OMISSIS

L'assessore Segretario

Corsini Andrea

Servizi Affari della Presidenza

Firmato digitalmente dal Responsabile Roberta Bianchedi