



REGIONE CALABRIA

Giunta Regionale

Dipartimento Tutela della Salute e

Politiche Sanitarie

Proposta di D.C.A. n. 255 del 06.11.2018

Registro proposte del Dipartimento Tutela della Salute

DECRETO DEL COMMISSARIO AD ACTA

(per l'attuazione del vigente Piano di rientro dai disavanzi del SSR calabrese, secondo i Programmi operativi di cui all'articolo 2, comma 88, della legge 30 dicembre 2009, n. 191, nominato con Deliberazione del Consiglio dei Ministri in data 12.3.2015)

DCA n. 214 del 08/11/ 2018

OGGETTO: Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale per l'Ictus Ischemico nella Regione Calabria
Adempimenti P.O. 2016-2018 punto 2.1.3.2.

Il Dirigente del Settore n. 11
Dott. Giacomino Brancati

Il Dirigente Generale
Dott. Bruno Zito



Presidenza del Consiglio dei Ministri

DCA n. 214 del 08/11/2018

OGGETTO: Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale per l'Ictus Ischemico nella Regione Calabria
Adempimenti P.O. 2016-2018 punto 2.1.3.2.

IL COMMISSARIO AD ACTA

(per l'attuazione del vigente Piano di rientro dai disavanzi del SSR calabrese, secondo i Programmi operativi di cui all'articolo 2, comma 88, della legge 23 dicembre 2009, n. 191, nominato con Deliberazione del Consiglio dei Ministri in data 12.3.2015)

VISTO l'articolo 120 della Costituzione;

VISTO l'articolo 8, comma 1, della legge 5 Giugno 2003, n.131;

VISTO l'articolo 4, commi 1 e 2, del decreto legge 1° Ottobre 2007, n. 159, convertito con modificazioni dalla legge 29 Novembre 2007, n. 222;

VISTO l'Accordo sul Piano di rientro della Regione Calabria, firmato tra il Ministro della salute, il Ministro dell'Economia e delle finanze e il Presidente *pro tempore* della regione in data 17 dicembre 2009, poi recepito con DGR N. 97 del 12 febbraio 2010;

RICHIAMATA la Deliberazione del 30 Luglio 2010, con la quale, su proposta del Ministro dell'economia e delle finanze, di concerto con il Ministro della salute, sentito il Ministro per i rapporti con le regioni, il Presidente *pro tempore* della Giunta della Regione Calabria è stato nominato Commissario *ad acta* per la realizzazione del Piano di rientro dai disavanzi del Servizio sanitario di detta Regione e sono stati contestualmente indicati gli interventi prioritari da realizzare;

RILEVATO che il sopra citato articolo 4, comma 2, del decreto legge n. 159/2007, al fine di assicurare la puntuale attuazione del Piano di rientro, attribuisce al Consiglio dei Ministri – su proposta del Ministro dell'economia e delle finanze, di concerto con il Ministro del lavoro, della salute e delle politiche sociali, sentito il Ministro per i rapporti con le regioni - la facoltà di nominare, anche dopo l'inizio della gestione commissariale, uno o più sub commissari di qualificate e comprovate professionalità ed esperienza in materia di gestione sanitaria, con il compito di affiancare il Commissario *ad acta* nella predisposizione dei provvedimenti da assumere in esecuzione dell'incarico commissariale;

VISTO l'articolo 2, comma 88, della legge 23 dicembre 2009, n. 191; il quale dispone che per le regioni già sottoposte ai piani di rientro e già commissariate alla data di entrata in vigore della predetta legge restano fermi l'assetto della gestione commissariale previgente per la prosecuzione del piano di rientro, secondo programmi operativi, coerenti con gli obiettivi finanziari programmati, predisposti dal Commissario *ad acta*, nonché le relative azioni di supporto contabile e gestionale;

VISTI gli esiti delle riunioni di verifica dell'attuazione del Piano di rientro, da ultimo della riunione del 26 luglio e del 23 novembre 2016 con particolare riferimento all'adozione dei Programmi operativi 2016-2018;

VISTO il DCA n. 119 del 4/11/2016 con il quale è stato approvato il Programma Operativo 2016-2018, predisposto ai sensi dell'art. 2, comma 88, della L. 23 dicembre 2009, n. 191 e s.m.i.;

VISTO il Patto per la salute 2014-2016 di cui all'Intesa Stato-Regioni del 10 luglio 2014 (Rep. n. 82/CSR) ed, in particolare l'articolo 12 di detta Intesa;

VISTA la legge 23 dicembre 2014, n. 190 recante “ *Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato* “ (Legge di Stabilità 2015) e s.m.i;

VISTA la nota prot. n.298/UCL397 del 20 marzo 2015 con la quale il Ministero dell’Economia e delle Finanze ha trasmesso alla Regione Calabria la Deliberazione del Consiglio dei Ministri del 12.3.2015 con la quale è stato nominato l’Ing. Massimo Scura quale Commissario ad acta per l’attuazione del vigente Piano di rientro dai disavanzi del SSR calabrese, secondo i Programmi operativi di cui all’articolo 2, comma 88, della legge 23 dicembre 2009, n. 191, e successive modificazioni;

VISTA la medesima Deliberazione del Consiglio dei Ministri in data 12.3.2015 con la quale è stato nominato il Dott. Andrea Urbani *sub* Commissario unico nell’attuazione del Piano di Rientro dai disavanzi del SSR della regione Calabria con il compito di affiancare il Commissario *ad acta* nella predisposizione dei provvedimenti da assumere in esecuzione dell’incarico commissariale;

RILEVATO che con la anzidetta Deliberazione è stato assegnato al Commissario *ad acta* per l’attuazione del Piano di rientro l’incarico prioritario di adottare e attuare i Programmi operativi e gli interventi necessari a garantire, in maniera uniforme sul territorio regionale, l’erogazione dei livelli essenziali di assistenza in condizioni di efficienza, appropriatezza, sicurezza e qualità, nei termini indicati dai Tavoli tecnici di verifica, nell’ambito della cornice normativa vigente, con particolare riferimento alle seguenti azioni ed interventi prioritari:

- 1) adozione del provvedimento di riassetto della rete ospedaliera, coerentemente con il Regolamento sugli standard ospedalieri di cui all’Intesa Stato-Regioni del 5 agosto 2014 e con i pareri resi dai Ministeri affiancanti, nonché con le indicazioni formulate dai Tavoli tecnici di verifica;
- 2) monitoraggio delle procedure per la realizzazione dei nuovi Ospedali secondo quanto previsto dalla normativa vigente e dalla programmazione sanitaria regionale;
- 3) adozione del provvedimento di riassetto della rete dell’emergenza urgenza secondo quanto previsto dalla normativa vigente;
- 4) adozione del provvedimento di riassetto della rete di assistenza territoriale, in coerenza con quanto specificatamente previsto dal Patto per la salute 2014-2016;
- 5) razionalizzazione e contenimento della spesa per il personale;
- 6) razionalizzazione e contenimento della spesa per l’acquisto di beni e servizi;
- 7) interventi sulla spesa farmaceutica convenzionata ed ospedaliera al fine di garantire il rispetto dei vigenti tetti di spesa previsti dalla normativa nazionale;
- 8) definizione dei contratti con gli erogatori privati accreditati e dei tetti di spesa delle relative prestazioni, con l’attivazione, in caso di mancata stipulazione del contratto, di quanto prescritto dall’articolo 8-*quinquies*, comma 2-*quinquies*, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502 e ridefinizione delle tariffe delle prestazioni sanitarie, nel rispetto di quanto disposto dall’art. 15, comma 17, del decreto-legge n. 95 del 2012, convertito, con modificazioni, dalla legge n. 135 del 2012;
- 9) completamento del riassetto della rete laboratoristica e di assistenza specialistica ambulatoriale;
- 10) attuazione della normativa statale in materia di autorizzazioni e accreditamenti istituzionali, mediante adeguamento della vigente normativa regionale;
- 11) interventi sulla spesa relativa alla medicina di base;
- 12) adozione dei provvedimenti necessari alla regolarizzazione degli interventi di sanità pubblica veterinaria e di sicurezza degli alimenti;
- 13) rimozione, ai sensi di quanto previsto dall’art. 2, comma 80, della legge n. 191 del 2009, dei provvedimenti, anche legislativi, adottati dagli organi regionali e i provvedimenti aziendali che siano di ostacolo alla piena attuazione del piano di rientro e dei successivi Programmi operativi, nonché in contrasto con la normativa vigente e con i pareri e le valutazioni espressi dai Tavoli tecnici di verifica e dai Ministeri affiancanti;
- 14) tempestivo trasferimento delle risorse destinate al SSR da parte del bilancio regionale;
- 15) conclusione della procedura di regolarizzazione delle poste debitorie relative all’ASP di Reggio Calabria;
- 16) puntuale riconduzione dei tempi di pagamento dei fornitori ai tempi della direttiva europea 2011/7/UE del 2011, recepita con decreto legislativo n. 192 del 2012;

VISTA la nota 0008485-01/08/2017 – GAB – GAB – A, con la quale il Dott. Andrea Urbani, Direttore Generale della Programmazione Sanitaria del Ministero della Salute, ha rassegnato le proprie dimissioni

dall'incarico di sub-Commissario ad acta per l'attuazione del Piano di Rientro dai disavanzi sanitari per la Regione Calabria;

PREMESSO CHE:

- con DCA n. 9 del 2 Aprile 2015 e DCA n. 30/16, successivamente integrati con DCA 64 del 5 luglio 2016, è stata approvata, nell'ambito del riordino della rete ospedaliera, dell'emergenza-urgenza e delle reti tempo-dipendenti, la rete Stroke disegnata per livelli di intensità e sono state identificate due tipologie di nodi di rete: i Centri Hub sede di DEA di II Livello e di Stroke Unit di II Livello e i Centri Spoke sede di DEA di I livello, con Stroke Unit di I Livello;
- con DCA n. 12 del 2 aprile 2015 è stato definito e approvato il PDTA per l'ictus ischemico nella Regione Calabria;
- nel 2015 sono state attivate 3 Stroke Unit (AO Cosenza, AO Reggio Calabria e ASP VV);
- nel 2016 con DDG n. 10401 è stata individuata l'UO di Neurologia di Crotona quale centro idoneo autorizzato all'utilizzo della specialità Actilyse per il trattamento dell'ictus cerebri;
- nel 2017 con DDG n. 3192 è stata individuata l'UO di Neurologia dell'Azienda Ospedaliera Pugliese Ciaccio di Catanzaro quale centro idoneo autorizzato all'utilizzo della specialità Actilyse per il trattamento dell'ictus cerebri;

CONSIDERATO che nel 2016 sono state pubblicate le Linee guida italiane di prevenzione e trattamento SPREAD – Stroke Prevention and Educational Awareness Diffusion Ictus cerebrale;

RITENUTO pertanto necessario dover procedere all'aggiornamento del Percorso Diagnostico Terapeutico per l'Ictus ischemico nella Regione Calabria alle recenti linee guida, al fine di uniformare i percorsi di cura su tutto il territorio regionale alla luce delle modifiche scientifiche intervenute;

CONSIDERATO che con DDG n. 4612 del 15/5/2015 è stato istituito un nuovo Coordinamento Regionale e di Area per la rete stroke che ha annullato quello precedente del 2014 (DDG 8067/2014) e che tale coordinamento ha prodotto il documento aggiornato "Nuovo Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale per l'Ictus ischemico nella Regione Calabria", allegato al presente atto quale parte integrante e sostanziale;

VISTE le azioni di cui al punto 2.1.3.2 RETE STROKE del P.O. di cui al DCA n. 119 del 4 novembre 2016, avente per oggetto: "DCA n. 63/2016 - Approvazione del "Programma Operativo 2016-2018" predisposto ai sensi dell'art. 2, comma 88, della legge 23 dicembre 2009, n. 191» - integrazioni e modifiche"

VISTA la Deliberazione di Giunta Regionale n. 352 del 31/07/2017 con la quale il Dott. Bruno Zito è stato individuato quale Dirigente Generale ad interim del Dipartimento Tutela della Salute e Politiche Sanitarie, nelle more dell'individuazione del titolare all'esito delle procedure previste dalla normativa vigente;

VISTO il DDG n. 6878 del 15 giugno 2016, con il quale viene assegnato al Dott. Giacomino Brancati l'incarico di Dirigente del Settore n. 11 – Servizi Ospedalieri, Specialistica Ambulatoriale, Diagnostica e Laboratoristica pubblica e Privata;

VISTI altresì

- la legge regionale 13 maggio 1996 n.7 e ss.mm. e ii (Norme sull'ordinamento della struttura organizzativa della Giunta regionale e sulla dirigenza regionale);
- la legge regionale n. 34/2002 e s.m.i. e ritenuta la propria competenza, sulla scorta dell'istruttoria effettuata dalla struttura competente;



DECRETA

Per le motivazioni di cui in premessa, che qui si intendono riportate quale parte integrante e sostanziale:

DI APPROVARE il Nuovo Percorso Diagnostico terapeutico Assistenziale per l'Ictus ischemico nella Regione Calabria, allegato al presente atto quale parte integrante e sostanziale (allegato I);

DI STABILIRE CHE le Aziende Sanitarie regionali diano attuazione a quanto previsto dal predetto documento, formalizzando un proprio atto aziendale sul PDTA per l'ICTUS con gli obiettivi, l'articolazione dei percorsi e le figure professionali coinvolte;

DI FARE OBBLIGO ai Direttori Generali delle Aziende Sanitarie Provinciali e Ospedaliere di dare la massima diffusione al predetto documento, di organizzare con i professionisti facenti parte del gruppo di lavoro le attività di informazione e formazione sul PDTA stesso, necessarie per l'attuazione del percorso e di effettuare il relativo monitoraggio;

DI TRASMETTERE il presente decreto, ai sensi dell'art. 3 comma 1, Accordo del Piano di rientro, ai Ministeri competenti;

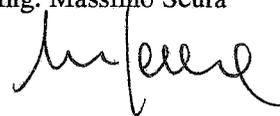
DI DARE MANDATO alla Struttura Commissariale per la trasmissione del presente decreto al Dirigente generale del Dipartimento Tutela della Salute ed agli interessati;

DI DEMANDARE al suddetto Dipartimento:

- ogni attività consequenziale al presente provvedimento;
- la pubblicazione del presente provvedimento sul BURC telematico e sul sito *web* del Dipartimento Tutela della Salute della Regione Calabria.

Il Commissario ad acta

Ing. Massimo Scura



**PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO PER L'ICTUS
ISCHEMICO NELLA REGIONE CALABRIA**

Il presente documento già prodotto dal Dipartimento Tutela della Salute attraverso il coordinamento regionale per la rete stroke istituito con Decreto Dirigenziale del 7 luglio 2014, n. 8067, è stato aggiornato da un comitato redazionale costituito dai responsabili delle Stroke Unit attualmente operative in Calabria (dott. U. Cannistrà ,Catanzaro; dott. A. Petrone, Cosenza; dott. D. Bosco, Crotona ; dott. L. Arcudi, Reggio Calabria; dott. F. Galati, Vibo Valentia), dai responsabili delle tre aree del 118 (dott. R. Borselli, area nord; dott. A. Talesa, area centro, dott. D. Caglioti, area sud) e dai primari delle UU.OO di Neuroradiologia di Cosenza, dott. W. Auteri e di Reggio Calabria, dott. A. Armentano, e dal prof. M. Iocco, direttore di Medicina fisica e riabilitativa, Università Magna Grecia di Catanzaro. Il gruppo tecnico è stato coordinato dal dott. D. Consoli, direttore scientifico della Rete Ictus della Regione Calabria e del relativo PDTA.

LISTA DISTRIBUZIONE:

- 118-DEA
- U.O. Radiologia
- U.O. Neurologia
- Stroke Unit
- U.O Anestesia e Rianimazione
- U.O. Cardiologia
- U.O. Geriatria
- U.O. Medicina Interna
- Direttore Sanitario Presidio Ospedaliero
- Direttore Generale Presidio Ospedaliero



INDICE

- 1) PREMESSA
- 2) DATI EPIDEMIOLOGICI
 - 2.1 Dati epidemiologici generali
 - 2.2 Dati epidemiologici Calabresi. Previsione del Fabbisogno e della tipologia dei posti letto in Calabria
 - 2.3 Asset essenziali del management dello stroke
 - 2.4 Determinazioni per il futuro
- 3) PERCORSO PRE-OSPEDALIERO
 - 2.5 Organizzazione territoriale dell'emergenza-urgenza
 - 2.6 Ruolo del 118
 - 2.7 L'Autopresentazione in P.S.
 - 2.8 4.3.1 Autopresentazione in Ospedale con Stroke Unit
 - 2.9 4.3.2 Autopresentazione in Ospedale senza Stroke Unit
- 4) PERCORSO OSPEDALIERO
 - 4.1 In P.S.:
 - 4.1.1 Il TRIAGE
 - 4.1.2 L'Equipe di P.S.
 - 4.1.3 Il Neurologo in PS
 - 4.2 La Radiologia
 - 4.3 Il Laboratorio Analisi
 - 4.4 La Stroke Unit
 - 4.4.1 La trombolisi sistemica (rTPA per via venosa)
 - 4.4.2 Il trattamento endovascolare.
 - 4.4.3 La gestione medica.
 - 4.4.4 Il monitoraggio
 - 4.4.5 La Prevenzione delle complicanze immediate
 - 4.4.6 La Riabilitazione Precoce
 - 4.4.7 La dimissione dalla Stroke Unit
- 5) LA RIABILITAZIONE
- 6) APPENDICE
- 7) BIBLIOGRAFIA



Si ritiene allo stato di sopassedere alla prevenzione, fatto salvo qualche sporadico riferimento, non rientrando nei limiti e nei compiti di questo documento.

1) PREMESSA

Il presente PDTA ha lo scopo di definire un percorso clinico-assistenziale che integri le esigenze del paziente con ictus in un modello organizzativo multidisciplinare, in modo da favorire la qualità e la continuità dell'assistenza con un impiego coordinato ed uniforme delle risorse.

Tale documento va applicato a tutti i soggetti affetti da ictus che accedono ai presidi ospedalieri della regione Calabria, e indirizzato a tutte le professionalità che entrano a far parte del percorso ictus (emergenza, diagnosi, trattamento e assistenza).

2) DATI EPIDEMIOLOGICI

2.1 Dati epidemiologici generali

L'ictus costituisce rispettivamente la seconda causa di morte a livello mondiale e la terza nei Paesi più industrializzati ed è in assoluto la principale causa di invalidità acquisita nell'adulto. L'ictus è etiologicamente correlato alla demenza vascolare, che è la seconda più frequente forma di demenza dopo la malattia di Alzheimer. L'ictus ischemico colpisce prevalentemente persone collocate nelle fasce più avanzate d'età (>70 anni), più spesso uomini che donne, anche se le donne sono più numerose nelle fasce di età anagraficamente più elevate ed hanno una più alta mortalità. (1, 2)

L'ictus emorragico intraparenchimale colpisce soggetti leggermente meno anziani, sempre con lieve prevalenza per il sesso maschile, mentre l'emorragia subaracnoidea colpisce più spesso soggetti di sesso femminile, di età media sui 50 anni circa. In Italia, stando ai quattro principali studi epidemiologici, (Aosta, Perugia, L'Aquila, Vibo Valentia) i tassi standardizzati relativi all'incidenza di primo ictus sono compresi tra 180 e 265 casi per 100.000 persone per anno. Considerando anche le recidive, nel nostro Paese sono attesi, ogni anno, circa 196.000 nuovi casi di ictus. (1, 2, 3).

Dati di incidenza ospedaliera più recenti (esclusi i casi troppo lievi o troppo gravi e quelli non ospedalizzati che rappresentano circa il 14%) indicano in circa 100.000 gli stroke ischemici attuali e in circa 60.000 i TIA. Quest'ultimo dato, ottenuto dalle schede di rilevamento ospedaliero del Ministero della Salute del 2016, è verosimilmente inficiato da improprie modalità di codifica e rende verosimile l'incidenza ospedaliera complessiva annua di ictus ischemico intorno ai 120.000. L'attuale e sostanziale differenza è comunque imputabile ad un più rigoroso controllo dei fattori di rischio e ad una aumentata consapevolezza di un rischio di malattia.



2.2 Dati epidemiologici Calabresi. Previsione del Fabbisogno e della tipologia dei posti letto in Calabria

In Calabria gli stroke complessivi sono da quantificarsi in circa 5.000 per anno ed il 20% circa è emorragico. Gli stroke prevalenti (i pazienti con esiti di ictus) sono invece circa 5 volte tanto, ovvero 25.000 circa. Il riferimento è estrapolato dai dati di uno studio di incidenza condotto nella Provincia di Vibo Valentia (A Prospective Community Based Study of Stroke in Southern Italy: The Vibo Valentia Incidence Stroke Study)(4)

Il “mondo reale”, come accennato, nonostante errori di codifica facilmente intuibili, in qualche modo rispecchia la stima derivante dalla letteratura; le due tabelle che seguono sono riferite ai dati delle SDO della Regione Calabria (2015) e riportate nel documento “Rete Stroke” della Regione Calabria.

Tab 1

AREA GEOGRAFICA	ICTUS (Rete Ospedaliera)	% sul Totale	Degenza media (Rete Ospedaliera)
AREA NORD	1988	39%	14
AREA CENTRO	2.032	40%	14,1
AREA SUD	1.120	22%	11,3
TOTALE	5.140	100%	13,1

Tab 2

AREA GEOGRAFICA	Ictus Emorragico (RO+DH Dimessi)	% sul totale
AREA NORD	616	45%
AREA CENTRO	489	35%
AREA SUD	276	20%
TOTALE	1.381	100%



In Italia il tasso di ospedalizzazione grezzo per tutti i ricoveri è di 113,29 per 1000 abitanti (ricoveri in degenza ordinaria nelle strutture sanitarie pubbliche e accreditate- anno 2012). In tale ambito, il tasso di ospedalizzazione per i soli DRG 14 e 559 (DRG riferito ai pazienti trombolisati) è molto elevato, pari a 1,59 ricoveri ordinari in acuto per 1000 abitanti ed includendo anche il DRG 524 (TIA) arriva a 2,42 (1). Applicando tali percentuali alla popolazione calabrese (2 milioni circa) i conti, globalmente, tornano, fatti salvi il 14% di ictus (troppo lievi o troppo gravi) che non giungono a ricovero, gli errori di codifica ed altre considerazioni che sfuggono ai limiti di questa stesura.

Il numero complessivo dei trattamenti trombolitici per via venosa praticati in Italia nel 2017 (registrati nel Registro Nazionale SITS-ISTR) è stato di 10.500 rispetto ad una popolazione attesa di 14.400 pari al 72,9% dei pazienti trattabili, così ripartito: il 50,8% (5.358 trattamenti) nel nord Italia, il

32.74% (3.438 trattamenti) nel centro Italia ed il 16.22% (1.704 trattamenti) al Sud ed isole. In Calabria i trattamenti sono stati 274 pari al 58.51% dei potenzialmente attesi (Dati del Registro Nazionale SITS-ISTR, rielaborati da D. Consoli).

Il numero complessivo dei trattamenti endovascolari nel 2017 in Italia (registrati nel REI, Registro Endovascolare Italiano e/o indirettamente dal SITS-ISTR) è di 2.748 su 7.200 attesi, pari al 37.1% dei pazienti trattabili ed è così ripartito: il 44% (1.202) al nord, il 43.8 % (1.178) al centro ed il 13% (368) al sud ed isole. In Calabria sono stati effettuati 40 interventi presso la Neuroradiologia di Cosenza.

La gestione dell'ictus acuto nel nostro paese è definita da **Linee Guida nazionali ed internazionali e da consolidati protocolli diagnostico-terapeutici ed assistenziali.**

Per quanto attiene alle linee guida, per la parte clinica il riferimento adeguato è rappresentato dalle **Linee Guida nazionali ISO-SPREAD** mentre, per la parte normativa, le regioni dovrebbero fare riferimento agli Atti di Indirizzo del ministero della Salute, con particolare riferimento al **Quaderno della Salute n. 2 del 2010**, avente per oggetto: **“Organizzazione dell’Assistenza all’Ictus Cerebrale. Le Stroke Unit”** ed al **Quaderno della Salute n. 14 del 2012**, avente per oggetto: **“Criteri di appropriatezza strutturale, tecnologica e clinica nella prevenzione, diagnosi e cura della patologia cerebrovascolare”**

2.3 Asset essenziali nel management dello stroke

Gli “asset” essenziali nel management dello stroke sono:

- il numero di SU, il numero delle trombolisi e dei trattamenti endovascolari effettuati in acuto;
- la presenza di una rete 118/Spoke/Hub realmente attuata secondo normative o regolamenti per regioni o province e sulle eventuali esperienze locali di telemedicina applicata alla patologia cerebrovascolare acuta (TELESTROKE);
- la presenza di una continuità assistenziale-riabilitativa, caratterizzata da percorsi definiti, appropriatezza nella destinazione del paziente nel post acuto, verifica della disponibilità o carenze di posti letto pubblici o accreditati, relazioni preconfigurate tra SU e struttura di riabilitazione.

Il numero dei pazienti trattati con trombolisi è un indice di buona (o cattiva) organizzazione dell’assistenza in acuto, giacché dipende dalla presenza di strutture adeguate, in numero sufficiente e distribuite in modo omogeneo sul territorio, e dall’efficienza del sistema 118 per assicurare il rapido trasporto del paziente agli spoke o agli hub della rete.

L’attuale modello di rete consentirà di valutare, sulla base dei risultati, l’efficacia e l’efficienza dei vari attori del percorso, suggerendone eventuali correzioni.

Vi è, inoltre, un parallelismo inverso tra il tasso di mortalità ed il tasso di trombolisi per macroaree. Non perché questa terapia riduca la mortalità in misura apprezzabile nella piccola percentuale di pazienti in cui viene attualmente utilizzata, ma perché è evidente che rappresenta un indice di qualità assistenziale.

La finestra terapeutica approvata per il trattamento è stata di 3 ore dall'esordio dei sintomi fino a Novembre 2013, quando l'AIFA l'ha estesa a 4 ore e mezza.

Il 50% degli ictus ischemici giungono in ospedale entro le 3 ore dall'esordio dei sintomi. Circa il 25% dei pazienti giunti in PS in tempo utile sono eleggibili alla trombolisi endovenosa.

Tanto per un corretto riferimento alla Calabria, il 50% degli ictus ischemici, vale a dire circa 1800 pazienti/anno, giunge (prevalentemente in auto presentazione e non sempre quindi nell'ospedale più idoneo) in tempo utile per la trombolisi e di questi il 25% (circa 450) sono trattabili .

In Calabria, nel 2016, sono stati trattati per via venosa 260 pazienti (VV 122, KR 21, RC 16, CS 101) e nel 2017 il numero è salito a 271 pazienti (CS 82+40 endovascolari ed 8 trattati con trattamento misto , VV 70, KR 36 ,CZ 55, RC 22).

2.4 Determinazioni per il futuro

Tutto ciò premesso pare più che opportuno, sulla base delle Stroke Unit presenti (come da tabelle della rete regionale ictus), dare il massimo delle risposte possibili.



Tab 3

AREA NORD						
Tipo Azienda	Denominazione	Comune	NEUROLOGIA	STROKE UNIT	NEURO-CHIRURGIA	NEURO-RADIOL.
A.O.	A.O. DI COSENZA	COSENZA	X	X	X	X§
A.S.P.	OSP. CIVILE CASTROVILLARI	CASTROVILLARI	X **	*		
A.S.P.	STAB. OSPED. DI CORIGLIANO	CORIGLIANO	X	*		
A.S.P.	P.O. DI CETRARO	CETRARO	*	*		
AREA CENTRO						
Tipo Azienda	Denominazione	Comune	NEUROLOGIA	STROKE UNIT	NEURO-CHIRURGIA	NEURO-RADIOL.
A.O.	A.O. PUGLIESE-DE LELLIS	CATANZARO	X	X	X	
A.O.U.	A.O.U. MATER DOMINI	CATANZARO	X		X	X
A.S.P.	OSP. CIVILE SAN GIOVANNI DI DIO	CROTONE	X	X		
A.S.P.	P.O. JAZZOLINO	VIBO VALENTIA	X	X		
AREA SUD						
Tipo Azienda	Denominazione	Comune	NEUROLOGIA	STROKE UNIT	NEURO-CHIRURGIA	NEURO-RADIOL.
A.O.	A.O. BIANCHI-MELACRINO-MORELLI	REGGIO CALABRIA	X	X	X	X§
A.S.P.	OSP. CIVILE LOCRI	LOCRI	X	*		
A.S.P.	P.O. SANTA MARIA DEGLI UNGHERESI	POLISTENA	*	*		

NOTE:

* al momento non operative

** Presenza di un ambulatorio di neurologia senza degenza ospedaliera

§ Neuroradiologia imaging + neuroradiologia interventistica

Questo percorso, se da una parte dovrà necessariamente tenere conto dell'esistente, dall'altra deve essere pronto a gestire i cambiamenti che da qui a breve dovranno essere messi in opera dalla Regione. Se allo stato attuale quindi bisogna considerare che le Stroke Unit operanti sono quella di Cosenza, di Vibo Valentia, di Reggio Calabria, di Crotona e di Catanzaro è impegno della Regione avviare entro 12 mesi Locri e Corigliano e tra 18-24 mesi le rimanenti. Tali tempi sono anche inclusivi di un setting indispensabile alla formazione delle figure professionali che diventeranno gli attori del processo di governo clinico dell'ictus in fase acuta nelle varie realtà operative della Calabria. Tale percorso può diventare sinergico ad un sistema di auditing da centralizzare presso la sede della Regione Calabria (o

itinerante tra le diverse Stroke Unit) quantomeno mensile per verificare i percorsi, i ritardi, discutere casi clinici particolari, acquisire le informazioni derivanti da una cartella clinica informatizzata rilevatrice di processi e di indicatori di qualità. Gli audit saranno condotti da una figura scientifica terza rispetto ai neurologi strutturati.

4) IL PERCORSO PRE-OSPEDALIERO PER PAZIENTI POTENZIALMENTE ELEGGIBILI ALLA TROMBOLISI

4.1 Organizzazione territoriale dell'emergenza-urgenza

Come tutte le urgenze mediche l'ictus richiede un immediato ricovero in Ospedale. Di fatto soltanto in regime di ricovero è possibile eseguire una rapida diagnosi topologica ed etiologica del danno cerebrale, instaurare precocemente la terapia più idonea, ridurre l'insorgenza di complicanze ed eventualmente trattarle.

In questo campo, pertanto, l'organizzazione del Sistema Emergenza Urgenza territoriale deve essere improntata ad un tempestivo riconoscimento della patologia, ad un ottimale ed immediato link con l'Ospedale e ad un rapido trasporto presso la più idonea, anche se non la più prossima, struttura ospedaliera.

La presenza, allo stato, di cinque sole Stroke Unit in Calabria (Reggio Calabria, Vibo Valentia, Crotona, Cosenza e Catanzaro) di fatto divide in diversi ambiti territoriali (sud, centro plurirappresentato e nord) la Regione, riconoscendo il territorio di competenza per ciascuna come

delimitato dai vecchi confini delle province di Reggio Calabria, Catanzaro e Cosenza. Ovviamente, bisogna tenere in conto le effettive distanze chilometriche e il tempo di percorrenza che potrebbero far preferire il trasferimento in una Stroke Unit con ambito territoriale non rigorosamente compreso nel territorio provinciale di appartenenza del paziente, previ predefiniti protocolli (l'ictus è patologia tempo-dipendente non territorio-dipendente né Asp-dipendente).

L'attuale tasso di trombolisabilità (anno 2017) in Calabria è stato del 21.53% (329 trombolisi sistemiche su 1528 ictus ischemici ricoverati nelle cinque SU operative (RC 9% : 27/311 ; KR 21% : 36/117 ; VV 32.7%: 71/271 ; CZ 23% : 85/366 ; CS 21.5% : 90/406)

Il pronto riconoscimento di un ICTUS cerebrale da parte del personale di soccorso e il rapido trasporto presso la più idonea (per il singolo paziente), seppur non la più prossima, struttura ospedaliera in grado di fornire un trattamento d'emergenza, rappresenta il punto chiave per una corretta gestione extraospedaliera dell'ictus cerebrale.

Infatti, così come viene anche descritto dalle linee guida dell'American Heart Association (AHA), un tempo ridotto dall'esordio alla ri-perfusione, è associato ad una prognosi migliore sia quando si

interviene con r-tPA e.v. (entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi) che con tecniche di trombectomia meccanica (entro 6 ore dall'esordio dei sintomi), in caso di occlusione di un grosso vaso (carotide interna intra-cranica, arteria cerebrale media, arteria cerebrale anteriore, arteria vertebrale, basilare o cerebrale posteriore). In particolare, la trombectomia meccanica associata a trombolisi sistemica (entro le 4.5 ore quando eleggibile), è raccomandata per il trattamento dello stroke da occlusione di grosso vaso della circolazione anteriore fino a 6 ore dall'esordio (Grade A, Level 1a, KSU Grade A). Le 6 ore vanno intese come fine della procedura per quel che attiene al circolo anteriore e la procedura deve essere avviata non oltre le 5 ore. Per il circolo posteriore è possibile l'avvio entro 8 ore.

Dati recentissimi, da considerare con cautela, indicherebbero un possibile allargamento della finestra terapeutica in funzione della persistenza di un mis-match che renderebbe ancora efficace il trattamento (Studio DAWN e DEFUSE 3). Tali studi comparavano la trombectomia meccanica alla terapia medica classica, non alla trombolisi venosa. In questo senso i dati del WAKE-UP che sinergizzano con una elevatissima percentuale dei trattati del DAWN e che riguarda l'ictus al risveglio, incoraggia il trattamento trombolitico in presenza di mis-match RM di DWI-FLAIR. 5, 6,7

L'operatore di centrale, seguendo precisi schemi procedurali e ponendo delle semplici domande, dovrà presumere di essere di fronte ad un probabile ictus cerebrale ed essere in grado di effettuare una valutazione clinica preliminare dell'entità del danno neurologico (TRIAGE telefonico – F.A.S.T., Cincinnati prehospital stroke scale). Gli operatori del 118 dovranno, invece, provvedere alla conferma del sospetto di ictus e alla valutazione di una potenziale eleggibilità alla terapia fibrinolitica. A tal proposito si rinvia alle scale di valutazione della gravità usate in tutto il mondo, in particolare l'NIH stroke scale, il cui utilizzo è soggetto a certificazione (in seguito a training gratuito on line) e che dovrà essere acquisita obbligatoriamente da tutti gli operatori del 118, di Ambulanza o Elicottero. Particolare attenzione verrà posta all'ora d'inizio dei sintomi, poiché solo nelle prime ore dal loro esordio potrà essere effettuato un intervento medico specifico, atto a ridurre l'entità del danno neurologico. Tale intervento sarà eseguibile soltanto presso le due S.U. attualmente operative in Calabria, per cui l'organizzazione territoriale del sistema di emergenza deve essere tale da poter garantire l'accesso ad una S.U. nei tempi giusti (più che le distanze chilometriche, ai fini del trasferimento del paziente, vanno contemplati i tempi medi di percorribilità). Ne deriva che un paziente di Rosarno (Asp di Reggio Calabria) o di zone contermini se più vicino a Vibo Valentia e con un NIHSS <7 va inviato a Vibo Valentia e non a Reggio Calabria; di converso un paziente di Lamezia o di Falerna con NIHSS ≥ 7 suggestivo per occlusione di un vaso cerebro afferente, anche se più vicino a Catanzaro o a Vibo Valentia va avviato a Cosenza anche nell'ipotesi di un trattamento di trombectomia primaria. In caso di auto presentazione entrerà in un altro scenario successivamente descritto.



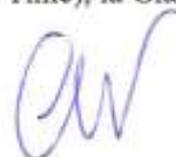
4.2 Ruolo del 118

La valutazione di una potenziale eleggibilità alla terapia fibrinolitica già in fase preospedaliera (operatori specializzati del 118), nasce dall'esigenza di ottimizzare e velocizzare la fase diagnostica ospedaliera al fine di orientare il sistema dell'emergenza verso una struttura ospedaliera che sia adeguatamente attrezzata per il trattamento del paziente con ictus.

Gli operatori di centrale del 118 devono svolgere il TRIAGE telefonico eseguendo semplici domande.

<i>Schema di intervista telefonica o di triage</i>	
Cognome e Nome del pz.....	
Data di Nascita.....Indirizzo.....	
Tempo preciso d'insorgenza dei sintomi.....	
Paresi del facciale	Chiedere a chi ha attivato la telefonata e/o al pz se il paziente ha la bocca storta
Deficit motorio degli arti	Chiedere a chi ha attivato la telefonata e/o al pz se il paziente ha difficoltà di movimento degli arti superiori
Anomalie del linguaggio	Chiedere a chi ha attivato la telefonata se il paziente ha difficoltà a parlare: farfuglia o ha difficoltà a trovare le parole o le modifica

L'intervento specifico da parte degli operatori di ambulanza/elisoccorso del 118 deve basarsi, in un primo momento, sull'immediata conferma di un ictus cerebrale acuto in corso e su una prima valutazione dell'entità del danno neurologico del paziente. Affinché un paziente potenzialmente eleggibile per la terapia fibrinolitica possa essere celermente identificato già in fase preospedaliera, è necessario che venga attivato l'addestramento degli operatori del 118 all'utilizzo di specifiche scale neurologiche, quali la Cincinnati prehospital scale o la F.A.S.T. (Face, Arm, Speech, Time), la Glasgow Coma Scale (GCS) e la NIH stroke scale (NIHSS).



La scala di Cincinnati è sensibile e specifica nell'identificare i pazienti con ictus e permette di rilevare tre aspetti suggestivi: paresi del facciale, caduta di un arto, anomalia del linguaggio.

L'alterazione di uno dei 3 segni è fortemente suggestivo di ictus

CINCINNATI PREHOSPITAL STROKE SCALE	
<u>Paresi facciale:</u>	chiedere al paziente di sorridere o di mostrare i denti e chiedere di notare se entrambi i lati del viso si muovono ugualmente.
<u>Deficit motorio degli arti superiori:</u>	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.
<u>Anomalie del linguaggio:</u>	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.

La GCS prima dell'arrivo in P.S. rappresenta un metodo semplice e facilmente ripetibile, in grado di valutare separatamente lo stato di coscienza attraverso le risposte verbali, motorie e relative all'apertura degli occhi.

coma - Scala di Glasgow del coma

apertura degli occhi	spontaneamente	4
	al richiamo verbale	3
	allo stimolo doloroso	2
	occhi chiusi	1
risposta verbale	appropriata e coerente	5
	confusa	4
	pronuncia parole incoerenti	3
	emette solo lamenti	2
	nessuna risposta	1
risposta motoria	motilità volontaria ed esecuzione di ordini semplici	6
	localizza lo stimolo doloroso e lo allontana	5
	risposta in allontanamento allo stimolo doloroso	4
	risposta in flessione finalistica	3
	risposta in estensione	2
nessuna risposta	1	

L'NIH stroke scale (**N**ational **I**nstitutes of **H**ealth **S**troke **S**cale – **NIHSS**) è lo strumento più utilizzato per la valutazione clinica del paziente con ictus, esso rappresenta il gold standard, utile a quantificare l'entità del deficit neurologico provocato da un ictus cerebrale acuto,

Come precedentemente accennato, di fondamentale importanza sarà determinare l'ora d'esordio dei sintomi e la raccolta dei dati anamnestici del paziente (patologie concomitanti, uso di farmaci, eventuali allergie a mezzi di contrasto, criteri di inclusione/esclusione assoluti alla terapia fibrinolitica), utili a valutare l'eventuale eleggibilità alla terapia fibrinolitica, già prima dell'arrivo al P.S..

Alla valutazione del quadro clinico preliminare, segue l'attivazione del "codice ictus", funzionale all'attivazione del trasporto immediato del paziente con ictus acuto verso la struttura ospedaliera più idonea e la conseguente pre-allerta del neurologo della struttura ospedaliera di destinazione, a cui verrà comunicato il quadro neurologico del paziente.

Di seguito le specifiche del codice ictus.

"Codice Ictus":

- **ROSSO:** pazienti con probabile ictus cerebrale in stato di coma (avendo cura di escludere le possibili cause di coma di natura metabolica e/o farmacologica) e pazienti con segni di ictus, con esordio dei sintomi inferiore alle 3 ore e assenza di quei fattori di esclusione per un eventuale trattamento fibrinolitico desumibili già sul luogo dell'evento secondo gli standard. Questi pazienti verranno trasportati direttamente presso il Pronto Soccorso dell'Ospedale sede di S.U. più vicino, secondo la flow-chart descritta nel precedente paragrafo, allertando PS sala TAC e neurologo.
- **GIALLO:** pazienti con probabile ictus in rapido miglioramento (probabile TIA), o con esordio dei sintomi superiore alle 3 ore (circolo carotideo) o 12 ore (circolo vertebro-basilare). Questi pazienti dovranno essere trasportati nell'ospedale più vicino dotato di TAC.

Nei casi in cui la sala TAC non è ancora pronta per l'immediata ricezione del paziente, lo stesso verrà consegnato dal 118 al neurologo di guardia con la relativa documentazione.

Per i pazienti borderline, soprattutto riguardo al tempo d'esordio dei sintomi (ictus al risveglio), sarà utile almeno nelle prime fasi di avvio della rete stroke, un colloquio telefonico con il neurologo di guardia della Stroke Unit, e comunque che quest'ultimo attivi il radiologo per RM urgente.

Particolare attenzione dovrà essere posta nella diagnosi differenziale riguardo a :

- eventuali traumatismi cranici o cervicali recenti;
- grave ipo o iperglicemia.

La Centrale Operativa 118 di competenza allerta il P.S. dell'ospedale sede di S.U. dell'arrivo di un paziente in codice stroke; conseguentemente sarà compito del personale di P.S. attivare il personale

della sala TAC per l'accoglienza del detto paziente in "codice stroke". Il P.S. concorderà con la Centrale Operativa, il 118 ed il neurologo, secondo i tempi di operatività della sala TAC, l'eventuale trasporto e consegna del paziente direttamente in sala TAC dove si faranno trovare il medico neurologo ed un infermiere dedicato per l'accoglienza; il medico del 118 si rapporterà con il neurologo, consegnandogli il paziente e tutta la relativa documentazione.

Il medico 118 dell'Ambulanza o Elicottero che ritiene il paziente eleggibile a trombolisi sarà, quindi, messo in contatto telefonico, tramite Centrale Operativa 118, con lo specialista neurologo per eventuali specifiche, per concordare l'appropriato iter e comunicare l'orario stimato di arrivo in Pronto Soccorso.

A tal proposito, al fine di agevolare la celere comunicazione diretta tra operatori del 118 e neurologo di guardia/neuroradiologia interventistica, sarà istituito un telefono cellulare dedicato, in particolare uno smartphone, con obbligo d'acquisto e in dotazione esclusiva della Stroke Unit, il cui utilizzo sarà a cura del neurologo di guardia, a rotazione.

Il neurologo della SU di II livello va, comunque, contattato a fini organizzativi, nell'intesa che questo concorra a rendere ancora più veloce il percorso. Pertanto, anche se non accompagnato dal neurologo del centro di appartenenza, accoglierà il paziente in PS, adjuvato da IP dedicato per l'adempimento consequenziale di tutto quanto previsto dal percorso. Se invece il paziente sarà accompagnato dal neurologo della sede inviante lavoreranno in maniera congiunta.

Un ulteriore elemento determinante sarà il reperimento immediato di almeno un contatto telefonico di un familiare, da comunicare al neurologo di guardia e utile alla raccolta di informazioni preziose al completamento della diagnosi clinica. Sarà compito del neurologo, insieme al medico di P.S. dell'Ospedale, coordinarsi per l'accoglienza al malato. Inoltre, dovrà essere comunicata al 118 periodicamente la lista di tutti i contatti personali (numero cellulare) dei neurologi delle diverse strutture ospedaliere, unitamente all'aggiornamento dei turni di reperibilità da parte della dirigenza sanitaria.

La pratica amministrativa di registrazione del paziente dovrà essere a carico del personale del Pronto Soccorso e dovrà essere eseguita già telefonicamente insieme al TRIAGE, durante il trasporto in ambulanza, per cui insieme alle informazioni cliniche, dovrà essere obbligatoriamente compilata e comunicata la scheda anagrafica completa del paziente.

Durante il trasporto verso la Stroke Unit di destinazione, il personale del 118 effettuerà, la misurazione della PA, stick glicemico, frequenza cardiaca, saturazione di ossigeno, temperatura corporea, ECG, provvederà altresì ad un accesso venoso con ago-cannula e, laddove possibile, ad effettuare il prelievo ematico che dovrà essere consegnato al pronto soccorso della struttura ospedaliera di destinazione per l'invio immediato al laboratorio d'analisi.



Durante il trasporto in Ospedale dovrà essere ricercato ogni eventuale cambiamento (miglioramento o peggioramento) del quadro neurologico.

Le variazioni della scala NIHSS in salita e/o discesa saranno il parametro di riferimento dell'evoluzione del quadro clinico anche in funzione della necessità di un linguaggio comune inequivocabile e riconosciuto dalle LLGG. Per tale motivo, la Regione richiederà perentoriamente la certificazione NIHSS a tutte le figure professionali multidisciplinari coinvolte come attori di processo del PDTA.

Un adeguato approccio assistenziale di primo intervento dovrà prevedere, inoltre, le seguenti azioni:

- Vanno individuati quei casi in cui l'esordio dei sintomi è avvenuto entro 3 ore dall'arrivo del personale dell'ambulanza e comunque nel tempo stimato di finestra temporale "utile".
- Dovrà inoltre assumere un atteggiamento prudenziale nel controllo della pressione arteriosa, evitando di iniziare un trattamento anti-ipertensivo, prima di aver definito la natura dell'ictus a meno di valori di PA particolarmente elevati (>220/140) in cui si potrà agire somministrando preferibilmente Labetololo o Uradipil in bolo in caso di controindicazione all'uso di betabloccanti;
- Sebbene l'eleggibilità o meno ad un eventuale terapia fibrinolitica in caso di ictus ischemico riguardi la fase intraospedaliera e sia a cura del neurologo di guardia, gli operatori del 118 avranno sulla scheda medica uno schema con i criteri di inclusione/esclusione per la fibrinolisi in modo da poter raccogliere elementi utili alla non eleggibilità del paziente al trattamento.

Di seguito una "Check list" per il personale del 118 che raccoglie tutte le azioni da svolgere al fine di una completa valutazione clinica del paziente

"Check list ictus" 118:

- ✓ Stabilire l'ora d'esordio dei sintomi (=Tempo 0; se si tratta di ictus al risveglio o se non si riesce a definire l'esordio dei sintomi, si considera come Tempo 0 l'ultimo momento in cui sicuramente il paziente era o è stato osservato normale);
- ✓ Applicare la Cincinnati prehospital stroke scale o la F.A.S.T., la Glasgow Coma Scale (GCS) e la NIHSS (infermiere, medico d'ambulanza);
- ✓ Anamnesi personale (patologie concomitanti, assunzione di farmaci ed eventuali allergie a mezzi di contrasto) e valutazione dei criteri di inclusione/esclusione per la fibrinolisi;



- ✓ Procurarsi i recapiti telefonici dei familiari/presenti all'evento e invitarli a recarsi subito alla S.U. di destinazione;
- ✓ Notificare al neurologo di guardia i rilievi derivati dalla applicazione delle scale neurologiche, l'ora d'esordio dei sintomi, i contatti telefonici dei familiari;
- ✓ Pre-allertare il DEA di destinazione e svolgere le pratiche di registrazione al P.S. telefonicamente (compilare anagrafica completa del paziente da lasciare al P.S.);
- ✓ Durante il trasporto verso il DEA:
 - monitorare l'ossigenazione;
 - monitorare la pressione arteriosa;
 - controllo della glicemia con stick glicemico;
 - esecuzione ECG 12 derivazioni (se possibile);
 - rassicurare il paziente (anche se non può parlare, può spesso capire);
 - assicurare la pervietà delle vie aeree;
 - procurare un accesso venoso, eseguire un prelievo ematico da consegnare al PS all'arrivo (laddove possibile) e iniziare l'infusione di liquidi (evitando le glucosate a meno che vi sia ipoglicemia);
 - dare ossigeno a 2 l/min se pO_2 è $<92\%$ e/o $pCO_2 >35\%$
 - mantenere il paziente in posizione corretta (testa sollevata di 30° se non vomita);
 - proteggere le estremità paralizzate.
 - Trasportare il paziente direttamente in sala TAC bypassando il TRIAGE in Pronto Soccorso.

E' importante sottolineare che l'esame obiettivo al di fuori dell'ospedale dovrà essere rapido e non ritardare l'arrivo in Ospedale.

Da questa prima valutazione, è possibile discriminare diversi percorsi di pazienti con potenziale ictus cerebrale acuto e potenzialmente eleggibili per la terapia con r-tPA, prelevati dal 118.

Il paziente prelevato dal 118 e potenzialmente eleggibile alla terapia fibrinolitica viene indirizzato verso un P.O. con S.U. di I livello di Ospedale Spoke. All'arrivo in P.S., il paziente, che ha già effettuato la pratica di registrazione, la fase di TRIAGE (telefonico) e il prelievo ematico, "transita" attraverso il P.S. e viene portato direttamente in sala TAC, dove ad attenderlo ci saranno il neurologo e l'infermiere specializzato. Segue una tempestiva e celere valutazione clinica da parte del neurologo, al quale sarà stata consegnata dal 118 la scheda con i dati dell'anamnesi del paziente, e quindi sarà praticato lo studio TC, integrato da AngioTC e/o da TC perfusionale, ove possibile e se indicato da

livelli congrui di NIHSS (≥ 7), evitando di differire l'avvio del trattamento venoso in una equilibrata valutazione del bilancio tra la potenziale informazione ricevibile ed il beneficio verso il paziente. Si precisa che, nei centri con livelli organizzativi e con disponibilità ottimali di risorse umane e tecnologiche, l'AngioTC, visti i tempi di rapida esecuzione e tenuto conto della positiva ricaduta di informazioni che può offrire, può essere effettuata, indipendentemente dal riscontro NIHSS, in tutti i pazienti. Resta inteso che la Regione Calabria avvierà un percorso obbligatorio virtuoso, finalizzato alla integrazione del software ove mancante ed al rinnovo delle tecnologie, quando indicato, con apparecchi adeguatamente dotati da un punto di vista tecnologico del software più aggiornato e rapido. Sarà altresì avviato, utilizzando le competenze regionali, un percorso di training finalizzato all'acquisizione della expertise necessaria (e con modalità di omogeneizzazione delle procedure e delle conoscenze) da parte degli operatori del settore che prestano servizio presso le Radiologie dotate di tali tecnologie. Il percorso prevede che il tempo, assieme alla gravità, selezionerà le tappe diagnostiche. Non sarà differito l'avvio del trattamento per privilegiare le fasi diagnostiche più sofisticate, con l'utilizzo di metodiche multimodali, fatto salvo il caso in cui la informazione sul mismatch (che da un punto di vista fisiopatologico con lo studio angiografico è sovrapponibile alle informazioni derivanti dallo studio dei circoli collaterali - Studio CAPRI) potrebbe essere dirimente ai fini del trattamento. 8

I Responsabili del IIS si faranno interpreti della necessità di prevedere la disponibilità costante di una Ambulanza di riferimento, adeguatamente attrezzata, per garantire il trasferimento in SU di I o II livello .

Successivamente il percorso si dirama in due diverse possibilità:

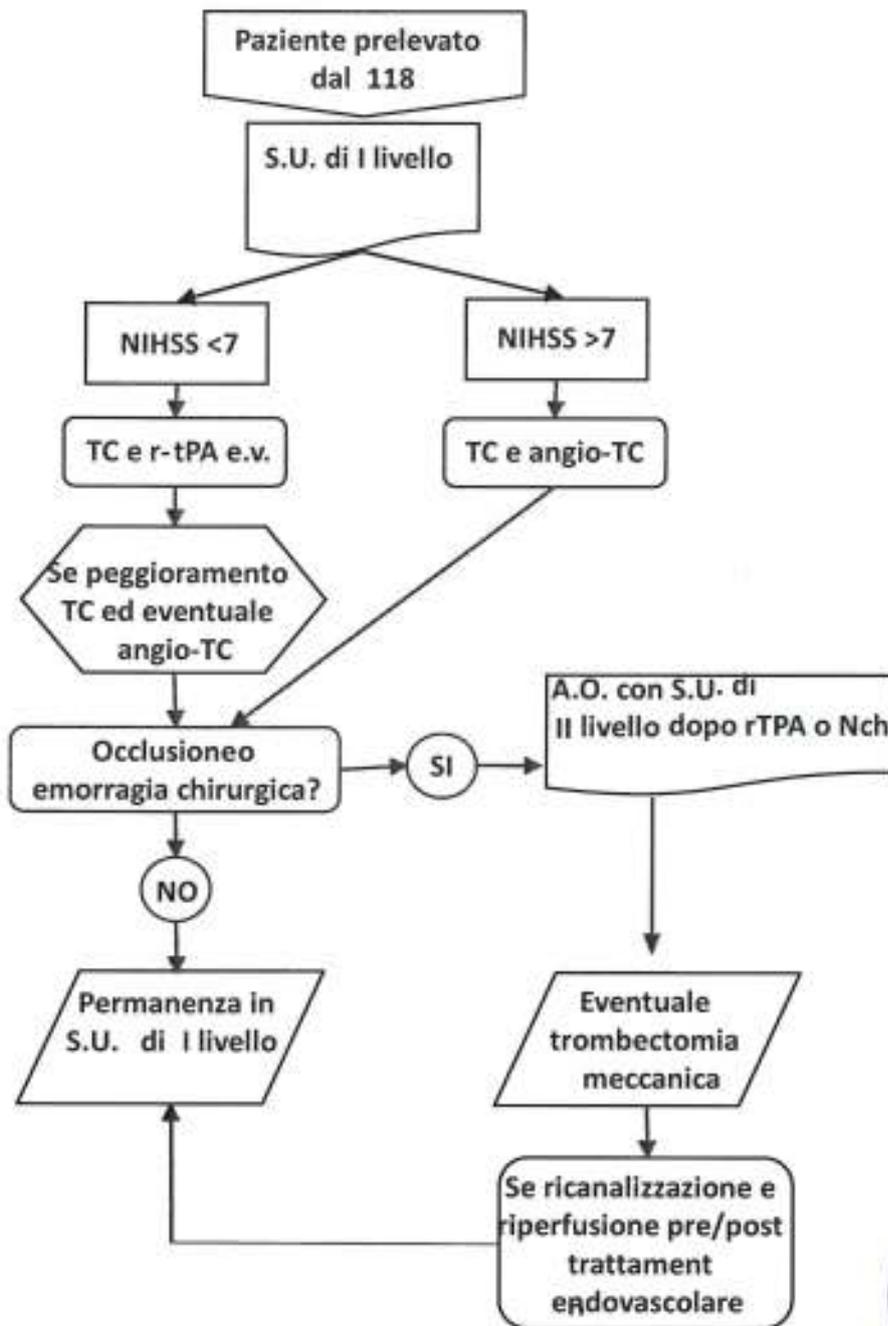
1. Pazienti con NIHSS score ≥ 7 (criterio di inclusione per la ricanalizzazione endovascolare secondo l'AHA):
 - indirizzamento verso una S.U. di II livello*;
 - r-tPA e attivazione della sala angiografica;
 - eventuale trombectomia meccanica.
2. Pazienti con NIHSS score < 7 :
 - r-tPA e.v.;
 - Monitoraggio ed in caso di peggioramento eseguire TC ed angio-TC e valutare un eventuale trasferimento in S.U. di II livello per la trombectomia meccanica.



**atteso che l'attuale modello organizzativo dispone di una risposta terapeutica strumentale h24 7/7 gg e, da poco, con duplice riferimento regionale per le trombectomie, al fine di non ritardare un percorso*

favorevole al paziente, si può, alternativamente, procedere con un'opzione tipo drip and ship. Tale modello prevede un trattamento immediato nel I livello e un tempestivo trasferimento alla "sala angiografica" di una struttura di II livello, in funzione dei più rapidi tempi di percorribilità. In caso di avvenuta ricanalizzazione, il paziente viene riportato nella S.U. di I livello.

Di seguito la flow-chart del percorso:



Handwritten signature

Warning :

Nel caso di ictus evolutivo (edema maligno) non altrimenti trattabile si raccomanda la chirurgia la più precoce possibile e comunque prima dell'insorgenza dei segni dell'erniazione. 9,10,11

Gli aspetti relativi all'accordo con le Neurochirurgie, segnatamente alla problematica delle craniectomie, sarà oggetto di un incontro tra il coordinatore scientifico del PDTA, a tal uopo delegato dalla Struttura Commissariale e dalla Direzione del Dipartimento Tutela della Salute e Politiche Sanitarie ed i Responsabili delle UUOO di Neurochirurgia della Regione Calabria.

Va specificato che in caso di necessità di trasferimento di un paziente da una S.U. di I livello verso una S.U. di II livello, il costo dell'interventistica endovascolare, calcolato sulla fatturazione che considera le ore di lavoro delle professionalità utilizzate e il costo del device utilizzato, sarà a carico della struttura ospedaliera di provenienza, se il paziente, a procedura effettuata con esito favorevole, viene ritrasferito. La richiesta di liquidazione va vidimata dalla direzione sanitaria e amministrativa della AO di riferimento ed indirizzata alla ASP di provenienza, che ribalterà il costo riportandolo nella SDO come procedura utilizzata. I nuovi sistemi di connessione in telemedicina saranno oggetto di inderogabile impegno da parte della Regione Calabria per creare una connessione tra le varie SU di diverso livello, ivi comprese le neurochirurgie, e tra i presidi ospedalieri di base al fine di creare una rete finalizzata al massimo della circolazione delle immagini e/o delle riprese in diretta con valutazione interattiva dello stato clinico in diretta, che consentirebbe di poter praticare, ottimizzandone l'utilizzo, le procedure ripersive a tutti i livelli, seguite dal trasferimento immediatamente successivo ed utilizzare le immagini e la clinica per garantire ogni possibile consulto, anche a distanza .

PROCEDURE DA IMPLEMENTARE:

La tabella successiva che sarà ripresa nei diversi capitoli di questo documento, rappresenta un elemento di completezza e di chiara indicazione dei ruoli, così da consentire l'individuazione di "chi fa cosa" in ogni ambito del presente percorso



Tab. 4

AZIONE	AMBITO
Identificare un sanitario dedicato che si occupi dei candidati alla trombolisi e sia reperibile via telefono. Aspettare il paziente in sala TC con infermiere dedicato.	STROKE UNIT
Il medico della PET che ritiene il paziente eleggibile per essere trombolizzato è messo in contatto telefonico, tramite CO 118, con lo specialista neurologo per eventuali chiarimenti. Pre-notificazione, da parte del personale del 118, diretta al medico dedicato.	118
Il personale del 118 effettuerà, durante il trasporto, misurazione della PA, stick glicemico, frequenza cardiaca, saturazione di ossigeno, temperatura corporea, ECG.	118
Il personale del 118, durante il trasporto, provvederà altresì ad un accesso venoso con ago-cannula.	118
Il personale del 118 fornirà, durante il trasporto, recapiti telefonici di parenti o testimoni al medico dedicato.	118
Il medico dedicato richiederà le eventuali indagini laboratoristiche o di imaging durante il trasporto	STROKE UNIT
Valutare durante il trasporto eventuale documentazione clinica se disponibile	118
Preallertare il personale della sala TC durante il trasporto	PS
Trasportare il paziente direttamente in sala TC	118
Prelievo ematico in ambulanza	118
Implementare coagulometro per valutazione immediata di INR	LABORATORIO
Non aspettare per i parametri laboratoristici se disponibilità di esami molto recenti	STROKE UNIT
Iniziare la trombolisi direttamente in sala TC a meno che il tragitto sala TC – stroke unit non sia particolarmente rapido	STROKE UNIT
Effettuare ECG completo (ed RX torace) solo al termine della trombolisi in assenza di sintomi o segni clinici di infarto miocardico acuto	STROKE UNIT
Considerare il peso stimato in caso la pesatura esatta richieda troppo tempo	STROKE UNIT

4.3 Autopresentazione in Pronto Soccorso

L'autopresentazione in PS di un paziente con sospetto ictus cerebrale, necessita di un pronto intervento affinché il paziente possa avere un celere accesso alle possibili cure. Possono verificarsi due eventualità, alle quali corrispondono due diversi percorsi:

1. Autopresentazione in Ospedale con Stroke Unit;
2. Autopresentazione in Ospedale senza Stroke Unit.

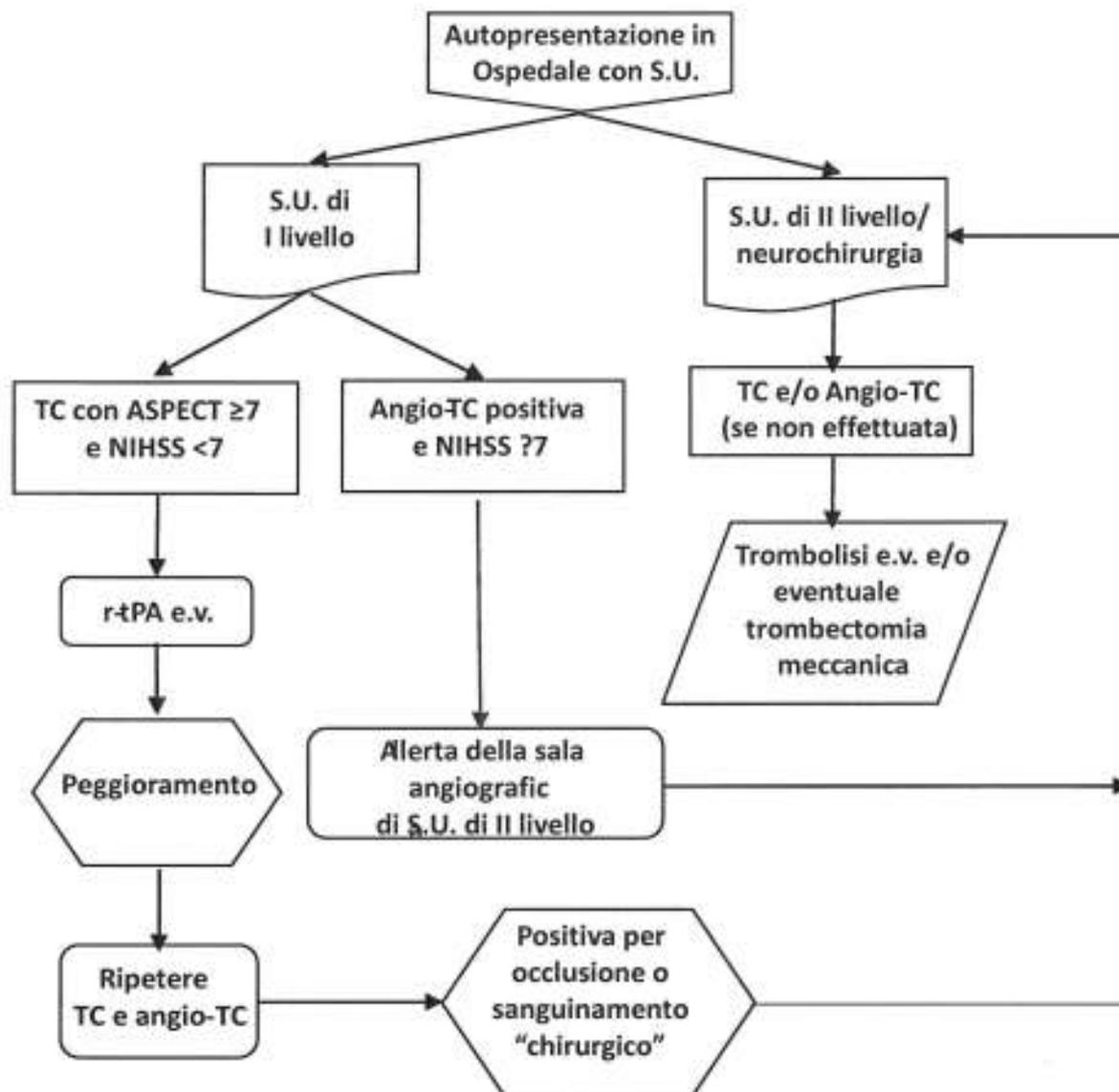
4.3.1 Autopresentazione in Ospedale con Stroke Unit

L'addetto al Triage in PS dovrà confermare l'eventuale sospetto di ictus cerebrale acuto, applicando la Cincinnati Pre-Hospital Stroke Scale e la NIH Stroke Scale, e verificare l'eventuale eleggibilità alla terapia fibrinolitica. In caso positivo, va assegnato un idoneo codice ictus, allertato il neurologo e la radiologia (soprattutto se in orari nei quali è prevista la reperibilità negli ospedali in cui non opera la guardia divisionale h24 per 7/7gg) chiedendo di velocizzare l'accesso alla TC (Tempo di attesa TAC 0 min) ed effettuato il prelievo ematico.

La positività dell'esame TC angiografico e un NIHSS ≥ 7 , con occlusione di un vaso di grosso calibro, richiederà un intervento endovascolare in Stroke Unit di II livello, per cui in caso di autopresentazione in Ospedale con Stroke Unit di I livello, è richiesto, dopo l'avvio del trattamento trombolitico per via venosa (ove non controindicato), l'immediato trasferimento in Ospedale con Stroke Unit di II livello, il preallertamento per predisporre la preparazione della sala angiografica e il trasferimento immediato delle immagini della TC, angio-Tac e dei risultati delle analisi ematochimiche. In presenza di controindicazioni per il trattamento endovenoso ed in sussistenza per l'indicazione al trattamento intra-arterioso si procede con il celerissimo invio del paziente alla SU di II livello

La positività dell'esame TC angiografico e un NIHSS < 7 richiede la terapia con r-tPA in Stroke Unit di I livello; nel caso in cui si ritenesse necessario predisporre un ulteriore intervento di tipo endovascolare, a causa del sopraggiungere di complicanze emorragiche e/o peggioramento delle condizioni cliniche del paziente trombolizzato, e riscontro TAC di occlusione di vaso cerebro-afferente e finestra terapeutica favorevole è possibile richiedere il trasferimento immediato del paziente, da parte del 118, in un'altra struttura provvista anche di interventistica endovascolare (Stroke Unit di II livello) che nel frattempo verrà preallertata. Di seguito la flow-chart riassuntiva del percorso





Warning:

Nel caso di ictus evolutivo (edema maligno) non altrimenti trattabile si raccomanda la chirurgia la più precoce possibile e comunque prima dell'insorgenza dei segni dell'erniazione. 9,10,11

4.3.2 Autopresentazione in Ospedale senza Stroke Unit.

Dopo l'individuazione di un sospetto ictus cerebrale potenzialmente eleggibile alla trombolisi (valutata in base all'ora d'esordio dei sintomi), il Medico di PS dovrà allertare la Centrale Operativa del 118 al fine di programmare un rapido trasferimento presso la Stroke Unit più rapidamente raggiungibile e idonea al tipo di trattamento richiesto. Il paziente sarà valutato dal 118, dopo di che si procede all'assegnazione di un idoneo codice d'urgenza con le modalità suddescritte, alla raccolta dell'anamnesi in relazione al tempo di insorgenza (patologie preesistenti e farmaci assunti), l'acquisizione di nome e

numero di telefono di un congiunto, le indicazioni sull'Ospedale al quale il paziente sarà trasportato con richiesta di raggiungere immediatamente lo stesso ospedale (ovviamente nel caso di eleggibilità alla trombolisi) e all'allerta della S.U. di destinazione.

Se l'Ospedale è dotato di una TAC il paziente eseguirà l'esame, nel tempo necessario alla organizzazione del trasferimento, provvedendo ad inviare una copia (su lastra o su idoneo dispositivo informatico, meglio se in telemedicina, appena possibile, e proponendo anche l'esame clinico al fine di procedere al trattamento rTPA se indicato) alla Stroke Unit di destinazione, anche in assenza di refertazione se questo dovesse comportare un allungamento dei tempi di trasferimento.

L'infermiere di Pronto Soccorso eseguirà comunque un prelievo per emocromo, coagulazione ed esami ematochimici di routine e provvederà personalmente al pronto ritiro del risultato degli esami (tempo massimo 30' dal prelievo) ed alla loro trasmissione via fax alla Stroke Unit di destinazione (il trasferimento dovrà avvenire senza aspettare la refertazione degli esami)

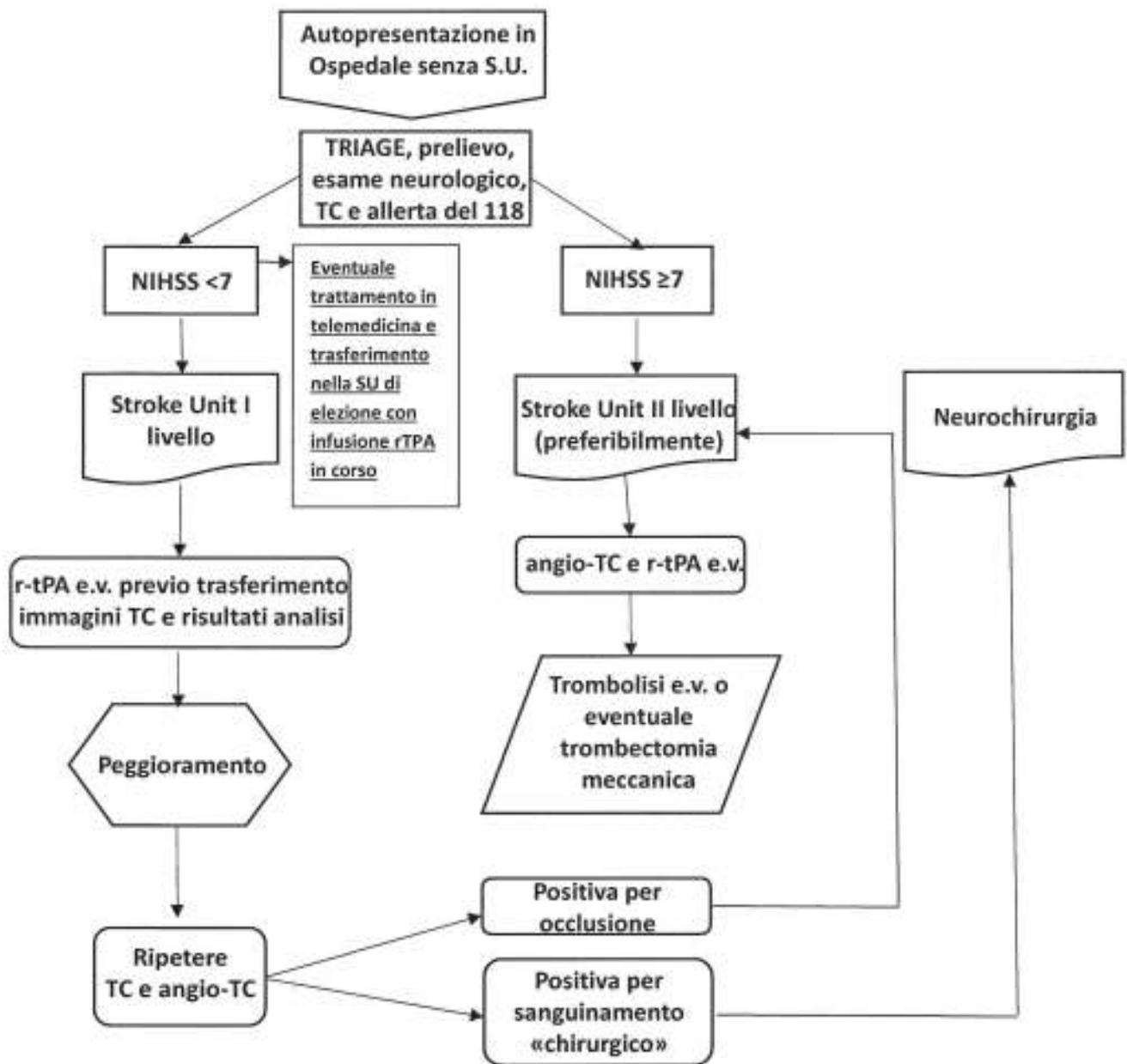
Il Medico del P.S. dovrà stabilizzare il paziente perseguendo il contestuale obiettivo di facilitare la rapidità del trasferimento.

Alla Stroke Unit di destinazione il paziente che ha già eseguito TAC ed esami ematochimici nel posto di primo soccorso accederà direttamente, senza il tramite del secondo Pronto Soccorso. La regolarizzazione del ricovero in PS sarà compito del Neurologo che dovrà raccogliere i dati anagrafici e l'anamnesi del paziente già telefonicamente (TRIAGE telefonico), allo scopo di non ritardare l'accesso del paziente in Stroke Unit.

In caso di paziente che non ha effettuato TC e/o esami ematochimici sarà il PS dell'Ospedale accettante a provvedere a tali incombenze.

Di seguito la flow-chart del percorso:





Warning :

Nel caso di ictus evolutivo (edema maligno) non altrimenti trattabile si raccomanda la chirurgia la più precoce possibile e comunque prima dell'insorgenza dei segni dell'erniazione. 9,10,11

AR

Tutte le figure professionali mediche multidisciplinari e tutto il personale infermieristico appartenente alle varie espressioni multidisciplinari è obbligato alla personale certificazione per l'utilizzo delle scale NIHSS e RANKIN, provvedendo al rinnovo, quando scaduta. Si precisa che la Certificazione è acquisibile online, gratuitamente.

Ad integrazione di questa prima fase del percorso appare indispensabile precisare che la Regione Calabria, per il tramite della Struttura Commissariale e della Direzione del Dipartimento della Salute della Regione Calabria si impegna a :

- ✓ delegare il direttore scientifico della Rete dell'Ictus a coordinare l'attività della Rete e del PDTA con report semestrali sul relativo funzionamento, predisponendo indicatori di qualità e degli indici di efficacia ed a garantire tutte le informazioni indispensabili al funzionamento del PDTA (rintracciabilità delle figure professionali di riferimento, addestramento, verifica dell'acquisizione delle certificazioni etc);
- ✓ garantire le dotazioni organiche per consentire l'ottimizzazione dei processi di percorso (implementare omogeneamente i livelli di integrazione e di conoscenza per garantire il massimo delle cure ai pazienti con ictus cerebrale

4.3 Formazione, aggiornamento e verifiche

Tutto il personale del Servizio d'Emergenza Territoriale 118 (Medici ed Infermieri di Centrale, Medici ed Infermieri delle PET, Medici ed Infermieri dell'Elisoccorso) saranno formati ed aggiornati nel merito dell'organizzazione della Rete Stroke, sull'inquadramento epidemiologico, diagnostico-clinico e terapeutico, secondo specifici ed appropriati programmi. I direttori delle centrali operative 118 e dell'Elisoccorso, dopo la pubblicazione Regionale della RETE STROKE provvederanno ad aggiornare i protocolli e procedure interne al servizio 118 per migliorare quanto già in atto.

A tal fine la Regione si avvarrà della collaborazione di esperti, possibilmente regionali, coordinati da una figura terza rispetto al personale strutturato .

5 PERCORSO OSPEDALIERO

5.1 In P.S.

Giunto al Pronto Soccorso dell'Ospedale dotato di Stroke Unit, il paziente sarà sottoposto a:



5.1.1 II TRIAGE (TEMPO MASSIMO 5 MIN) .

Solo in caso di autopresentazione, l'addetto al TRIAGE di P.S. dovrà essere in grado di riconoscere i segni ed i sintomi della malattia e dovrà essere formato sia alla somministrazione delle

apposite scale come la Cincinnati Pre-Hospital Stroke Scale, sia al riconoscimento delle condizioni (limiti di tempo soprattutto) che consentono la somministrazione di trombolisi sistemica. Il codice d'urgenza assegnato sarà pertanto Codice Ictus e contestualmente sarà avvertita l'equipe di PS ed il Neurologo.

Per pazienti accompagnati dal 118 e dallo stesso acclarati, il percorso di triage potrà essere bypassato ed è auspicabile che la pratica di acquisizione delle generalità del paziente con sospetto ictus cerebrale venga effettuata già telefonicamente durante il trasporto in ambulanza, per evitare di ritardare la terapia e prolungare il TRIAGE di più di 5 minuti.

In particolare, l'operatore di P.S. all'arrivo del 118, riceverà la scheda del 118 unitamente all'anagrafica completa del paziente, già raccolta durante il trasporto, per regolarizzare la registrazione al P.S. qualora non sia stata già effettuata telefonicamente, ed agevererà il "transito" del paziente direttamente verso la sala TAC, dove ad attenderlo ci sarà il neurologo accompagnato da un'infermiera dedicata.

Valuterà la presenza di eventuali controindicazioni assolute per pazienti con sospetto stroke giunti nella "finestra temporale" per possibile trombolisi.

In questo modo il paziente all'arrivo "transita" nel Pronto Soccorso e viene portato direttamente in sala TC.

In caso di richiesta di trasferimento del paziente in un'altra struttura ospedaliera, qualsiasi comunicazione dev'essere resa tracciabile attraverso l'utilizzo di posta elettronica certificata (PEC) o fax e/o messaggio tracciabile da telefonini cellulari aziendali.

5.1.2 L'Equipe di P.S. (TEMPO MASSIMO 10 MIN)

In caso di autopresentazione, il Medico di PS raccoglierà una anamnesi dettagliata finalizzata anche alla conferma dell'orario di insorgenza dei sintomi già individuata dal triagista, all'individuazione di malattie concomitanti, all'uso di farmaci o droghe, visiterà e stabilizzerà il paziente per quanto attiene ai parametri vitali, stabilirà gli esami da eseguire, disporrà il ricovero.

L'Infermiere del PS misurerà la Pressione arteriosa, eseguirà un ECG ed un prelievo ematico per la determinazione dell'emocromo, della coagulazione e degli esami ematochimici standard.

In caso di trasporto direttamente da parte del 118, il paziente non sarà sottoposto a tale valutazione e andrà direttamente in sala TAC.

Il personale di supporto (OSS, OTA, Ausiliari) del PS provvederà ad accompagnare il paziente in sala TAC e porterà il prelievo ematico al laboratorio d'analisi sottolineandone l'urgenza, laddove non esistano vie meccaniche dedicate e più performanti. Sarà compito dell'infermiere dedicato, accompagnare il paziente in Stroke Unit o in reparto di degenza, come stabilito dal Neurologo.

Per una rapida valutazione da parte del neurologo, è necessario che tutti gli specialisti abbiano libero accesso al sistema di consulenza informatizzato del P.S. e conseguente refertazione on-line.

5.1.3 Il Neurologo in PS (TEMPO MASSIMO 10 MIN)

Il Neurologo, precedentemente allertato dall'èquipe del 118:

- attenderà l'arrivo del paziente in PS;
- procederà alla lettura e conferma dell'anamnesi raccolta dal 118, riguardo a orario e modalità di insorgenza, malattie concomitanti, assunzione di farmaci o droghe, allergia al mezzo di contrasto e valuta i parametri emodinamici, la saturazione periferica, l'ECG, la glicemia capillare rilevati in ambulanza;
- Visiterà il paziente quantificando il deficit con adeguata scala (NIHSS) ed il peso, userà eventuali presidi terapeutici per correggere condizioni che non consentirebbero la pronta esecuzione della trombolisi (ad esempio riducendo valori di PA non compatibili con l'utilizzo del farmaco trombolitico), informerà il paziente o i parenti della possibilità di essere sottoposto a terapia trombolitica.

Più che per un vero e proprio consenso informato (è un trattamento approvato, per cui non sarebbe coerente la richiesta del consenso informato) l'informazione verterà sul percorso diagnostico terapeutico al quale sarà sottoposto ed, alla luce della legge Gelli, sarà chiesto, in pazienti collaboranti, vigili e cognitivamente complianti, un consenso sul percorso di cura. Il neurologo spiegherà i vantaggi ed i possibili effetti collaterali e ne otterrà il consenso ad attuare il trattamento, come eventualmente per altri farmaci. Nel caso in cui il paziente presenti impedimenti/limitazioni (afasia o altri deficit neurologici) ad esprimere il consenso, il neurologo agirà secondo scienza e coscienza nell'interesse esclusivo del paziente, tenendo conto dello stato di necessità. La materia, in Italia, necessita forse di ulteriori approfondimenti e definizioni; il trattamento trombolitico rimane comunque (pur nel contesto di rischi contenuti se praticato con consapevole expertise, prudenza ed attenta valutazione di ciascun caso nelle varie problematiche) un inalienabile diritto "tempo-dipendente". Procedure di richiesta di nomina di amministratore di sostegno o" di tutele a favore del paziente o di copertura del medico non apparirebbero risolvibili nei tempi di finestra terapeutica e

potrebbero essere rinviabili alla responsabilità individuale. La problematica del Consenso Informato si pone per i trattamenti intra-arteriosi e/o per eventuali particolari condizioni che non prefigurino un trattamento "off label tout court" perché sostenuti da evidenze scientifiche di grande peso e da sintesi o da raccomandazioni minori di LLGG ma non ancora "label" o codificati in scheda tecnica, per esempio età > 80 aa, ictus al risveglio DWI/ FLAIR etc).E' auspicabile che i Comitati Etici di riferimento delle strutture interessate si pronuncino in merito alla questione del consenso informato al trattamento fibrinolitico e così il potere

legiferante, vista la frequente ricorrenza con cui si ripropone la questione.

(In alcuni Paesi, diversi dall'Italia, nel contesto europeo ed extra-europeo, la problematica si risolve col ricorso alla richiesta di un parere terzo ad altro professionista di altra branca affine.)

- disporrà il ricovero nella Stroke Unit, allenterà l'infermiere dedicato che provvederà alla ricomposizione della dose esatta di farmaco trombolitico previsto.

5.2 La Radiologia (TEMPO MASSIMO 20 MIN)

La radiologia verrà allertata dal medico di Pronto Soccorso su indicazione telefonica del medico di 118 che ha prestato il primo soccorso, al fine di garantire che la sala TAC sia libera (evitando per esempio l'inizio di uno studio "differibile" contrasto-grafico di lunga durata, e provvederà alla pronta esecuzione dell'esame. In caso di paziente con NIHSS ≥ 7 (laddove possibile anche con punteggio inferiore) l'esame TC basale sarà seguito da una Angio TC dei vasi intracranici (**nei centri in cui l'esame è effettuabile**). Il Radiologo comunicherà prontamente al Neurologo il risultato dell'esame.

In caso di esame da eseguire in orario di pronta disponibilità, il radiologo potrà essere allertato anche dal medico di 118 riducendo al massimo il tempo impiegato per l'arrivo in Ospedale.

L'uso routinario di RMN o TC multimodali non è indicato per la selezione dei pazienti da sottoporre a trombolisi e.v. entro le 4.5 ore dall'esordio dei sintomi (**RACCOMANDAZIONE forte a favore ISO-SPREAD 2016**). Tuttavia, laddove ritenuto opportuno ai fini della possibilità del trattamento trombolitico, al di fuori della finestra terapeutica e/o in caso di ora di esordio non definibile, il ricorso **all'uso di RMN o TC multimodali può essere indicato e consigliato.**

Sintesi ISO-SPREAD 2016: RM e TC Multimodali possono essere utili per selezionare pazienti che possono giovare della trombolisi e.a e dei trattamenti endoarteriosi dopo le 4.5 ore e nel contesto di studi clinici e protocolli di ricerca.



5.3 Il Laboratorio Analisi (TEMPO MASSIMO 30 MIN – da non sommare al restante tempo)

Il laboratorio analisi provvederà in urgenza ad eseguire gli esami richiesti, su prelievo ematico effettuato durante il trasporto in ambulanza e consegnato all'arrivo, ed a comunicarne prontamente, anche per telefono, i risultati al neurologo incaricato della gestione del paziente.

Al fine di anticipare i tempi di refertazione, ridurre il rischio clinico e velocizzare la comunicazione dei risultati degli esami, è necessario che i reparti siano collegati al sistema informatico del laboratorio d'analisi.

5.4 La Stroke Unit

La Stroke Unit è un'area di degenza esclusiva per l'ictus acuto, geograficamente definita, con uno staff costituito da medici, infermieri, fisioterapisti, logopedisti, dedicati, quand'anche non esclusivamente, alla gestione del paziente con ictus cerebrale, e che abbia come elementi caratterizzanti la multidisciplinarietà, il lavoro in equipe concretizzato con incontri periodici a cadenza fissa settimanale, condotti con la metodologia dell'audit e finalizzati alla discussione dei casi (1,2,3).

Oltre alla multidisciplinarietà degli operatori dedicati e specificamente formati per la cura dell'ictus (formazione che avviene sia attraverso un percorso individuale iniziale sia attraverso periodici incontri di formazione e discussione di casi clinici con rivisitazione ed affinamento dei modelli organizzativi e di formazione continua), la Stroke Unit deve essere gestita attraverso protocolli diagnostico-terapeutici e linee guida locali condivise dal gruppo multidisciplinare e attraverso il coinvolgimento dei familiari nel processo terapeutico-riabilitativo (4,5).

In Stroke Unit, oltre agli interventi che richiedono expertise e percorsi mirati, avviene la presa in carico globale della persona, della malattia, dei processi riabilitativi, delle esigenze del singolo e di quanto ruota intorno alla sua malattia. In sintesi il nucleo fondamentale della Stroke Unit si identifica in una commistione di strutture e processi fondati sulla multidisciplinarietà e sul coordinamento dei suoi elementi, che portano ad un percorso diagnostico-terapeutico individualizzato.

Il ricovero in Stroke Unit quindi comporta una riduzione significativa, sia alla dimissione sia a distanza di tempo, della mortalità, della disabilità e della percentuale di istituzionalizzazioni (ad 1 anno l'end-point combinato morte-istituzionalizzazione è ridotto del 25% e quello morte-dipendenza del 29% evitando così 1 istituzionalizzazione ogni 14 ricoverati ed il raggiungimento di autosufficienza in 1 in più ogni 16 ricoverati in Stroke Unit, così come la mortalità considerata separatamente sarà significativamente ridotta). Questi benefici sono mantenuti anche a distanza di 5 anni e senza distinzione di sesso, età o gravità dell'ictus (1,6,7,8,9).



Una recente metanalisi del 2017 (Association Between Patient outcomes and key performance indicators of stroke care quality a systematic review and meta-analysis Jerard Urimubenshi, Peter Langhorne et al. European Stroke Journal 2017, vol 2 (4) 287-307) ha evidenziato come gli indicatori di performance per il miglior outcome in SU e quelli di esito per il più basso indice di mortalità per pazienti affetti da stroke in fase acuta correlino rispettivamente con

- Ammissione in SU
- Valutazione nutrizionale e deglutitoria
- Management dell'ipossia
- Atteggiamento educativo nei confronti dei familiari e dei malati.

e con

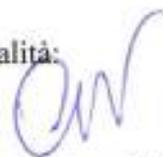
- Ammissione in SU
- Trattamento con antiaggreganti
- Anticoagulazione
- Riabilitazione precoce
- Gestione e monitoraggio della PA
- Terapia con antidepressivi, gestione della depressione
- Febbre

Questi indicatori (eventualmente associati ad altri indicatori di struttura e di processo) saranno riportati in apposita scheda da inserire nelle cartelle cliniche dei pazienti trattati nelle SU e condivisa dall'ufficio di coordinamento su proposta della Direzione Scientifica. Ciò consentirà, nel tempo, di correlare i dati di anni diversi misurando gli indici di scostamento.

Allo stato sono operative cinque Stroke Unit nelle diverse province della Calabria (Catanzaro, Cosenza, Crotona, Reggio Calabria, Vibo Valentia), due delle quali, Cosenza e Reggio Calabria, sono SU di II livello con associata la Neuroradiologia e quindi con possibilità di trattamento endovascolare.

L'ambito territoriale di riferimento può essere individuato nelle rispettive province nelle more dell'attivazione delle restanti SU previste. Ovviamente per quelle zone di confine tra due ambiti territoriali, la distanza chilometrica ed il tempo di percorrenza indicherà, caso per caso, la Stroke Unit di riferimento.

Il percorso all'arrivo in Stroke Unit prevede compiti specifici per le varie professionalità:



- 1) **L'Infermiere** ha un ruolo importantissimo per la gestione del paziente e per la prevenzione delle complicanze precoci (disfagia, piaghe da decubito, ipertermia, incontinenza sfinterica). Egli

sistema nel letto munito di materasso antidecubito il paziente, provvede alla monitorizzazione dei parametri vitali (PA, temperatura corporea, ECG, saturazione d'ossigeno, frequenza cardiaca e respiratoria) comunicando al medico eventuali scostamenti dalla norma, e, in caso di necessità di trombolisi, provvede, con la supervisione del Neurologo, alla sua effettuazione. Si ribadisce l'indispensabilità della certificazione e dell'uso della Scala NIHSS e RANKIN. Contestualmente valuta la necessità di presidi per la continenza sfinterica, anche con bladder scanner ove possibile, l'eventuale cateterizzazione vescicale. Successivamente stabilisce, di concerto con la logopedista, la quantità e la qualità del vitto nonché la modalità di successiva alimentazione e la necessità di indicazione per eventuali presidi in caso di disfagia (sondino naso gastrico ad esempio) e lascerà in consegna la notifica dell'avvenuto ricovero alla nutrizionista per i successivi step. Ogni 3 ore provvederà alla mobilizzazione del paziente.

- 2) **Il Neurologo** rivaluta il paziente somministrando le scale di valutazione per le quali è abilitato e che ritiene necessarie (NIHSS, Rankin, Barthel ecc), provvede all'eventuale somministrazione del bolo di trombolitico ed alle indicazioni in merito alla quantità di farmaco da somministrare, stabilisce gli orari di somministrazione della restante terapia, valuta secondo i criteri temporali del SITS MOST il paziente che ha effettuato la trombolisi o secondo i criteri e le indicazioni da Linee Guida per i pazienti non trattati, successivamente provvede a praticare o far praticare un ECOCOLORDOPPLER TSA.
- 3) **Il Fisiatra (laddove presente) o il Neurologo con il supporto del Fisioterapista** provvede alla stesura di un piano riabilitativo personalizzato ed inizia già in seconda giornata la riabilitazione cercando di ridurre al massimo il tempo di allettamento anche in pazienti con grave deficit stenico.
- 4) **Il/La Logopedista** perfeziona la somministrazione dei test per la disfagia (se già valutata, in sua assenza, ed in prima istanza dall'infermiere), al fine di evitare complicanze (polmonite ab-ingestis, malnutrizione, disidratazione, formazione di ulcere da decubito, mancata/alterata assunzione della terapia farmacologica orale). Inoltre, collabora con la nutrizionista per la qualità (densità e modalità di somministrazione) del vitto, valuta il linguaggio ed inizia prontamente una adeguata terapia riabilitativa ove necessario. Effettua una consulenza logopedica rivolta ai familiari riguardante, preliminarmente, la descrizione della problematica e, successivamente, la modalità di preparazione e somministrazione dei cibi, l'uso di manovre compensatorie e l'impiego di prodotti addensanti.

5.4.1 La trombolisi sistemica

Per trombolisi sistemica s'intende la somministrazione endovenosa di farmaci in grado di lisare i trombi occludenti i vasi, con lo scopo di ricanalizzarli e di ri-perfondere l'area ischemica ancora "ripristinabile". Nel caso che un vaso cerebrale occluso stia causando ischemia nel territorio a valle, la precoce somministrazione di rtPA (attivatore tissutale del plasminogeno ricombinante) si è dimostrata in grado di ridurre l'estensione dell'infarto cerebrale e conseguentemente la disabilità secondaria all'ictus (1,2,3).

Nel 1995 lo studio NINDS (1) dimostrò che la somministrazione di rtPA al dosaggio di 0.9 mg/Kg entro tre ore dall'esordio dei sintomi ictali era in grado di aumentare significativamente il recupero funzionale a tre mesi rispetto al placebo, nonostante un aumento delle emorragie secondarie (4,5,6). Si dimostrava inoltre che il beneficio persisteva a distanza di un anno. In seguito, metanalisi condotte su plurimi studi randomizzati confermarono che l'rtPA migliorava in modo significativo l'*endpoint* combinato morte/dipendenza. In altri termini, per ogni 1.000 pazienti trattati con rtPA, 140 (IC 95 % 77-203) di quelli trattati entro 3 ore evitavano morte o dipendenza a 3 mesi, ed era sufficiente trattare 7 pazienti (NNT) per evitare un evento morte/dipendenza.

Peraltro, il beneficio risultava inversamente proporzionale alla latenza del trattamento, per cui, quanto più precocemente il tPA veniva somministrato, tanto maggiori erano le probabilità di guarigione del paziente. Nel "mondo reale", la conferma dei risultati conseguiti negli studi randomizzati è stata fornita in una revisione sistematica dei casi trattati in "aperto" e più recentemente dai risultati dello studio SITS-MOST, di quelli dell'IST 3 e di molte revisioni sistematiche che hanno portato alla possibilità di somministrare l'rtPA fino a 4,5 ore dall'insorgenza dei sintomi (7,8,9,10,11).

Recenti acquisizioni hanno inoltre consentito di superare molte delle limitazioni prescritte dal SITS-MOST, ampliando così la percentuale di pazienti che possono giovare di tale terapia, con la stessa sicurezza nella pratica clinica rispetto ai trials e con una notevole riduzione di costi complessivi attribuibili all'ictus (12,13,14).

La Trombolisi farmacologica per via endovenosa (e.v.) con attivatore tissutale del plasminogeno (Actilyse®) è quindi l'approccio più ampiamente testato, con quasi 7000 pazienti studiati in otto trial randomizzati controllati, dai quali si evince che la trombolisi e.v. è efficace e sicura fino a 4.5 ore (1-10) dall'esordio dei sintomi in pazienti di età anche superiore agli 80 anni (11,12).

Di seguito si riportano le tabelle indicative dei criteri di inclusione e di esclusione dal trattamento trombolitico per via e.v., nonché i commenti, secondo le recenti linee guida ISO SPREAD del 2014, relativi alla reale praticabilità della trombolisi:



Tabella A. Criteri di Inclusione

Pazienti di ambo i sessi di età ≥ 18 anni*
Ictus ischemico responsabile di un deficit misurabile di linguaggio, motorio, cognitivo, di sguardo, del visus e/o di neglect
Inizio dei sintomi entro 4.5 ore (alla somministrazione di rt-PA)
Sintomi presenti per almeno 30 minuti. I sintomi vanno distinti da quelli di un episodio di ischemia generalizzata (cioè una sincope), di una crisi epilettica o di una crisi di emicrania.
I pazienti (o un familiare) debbono aver ricevuto informazione sul trattamento e aver dato il consenso all'utilizzo dei loro dati e alle procedure di follow-up

Nota

* L'attuale RCP dell'Actilyse® riporta un limite superiore di età di 80 anni. Tuttavia, come detto sopra il trial IST 3 (11) e l'ultima metanalisi Cochrane dei trial con alteplase (12) hanno dimostrato che i pazienti ultraottantenni si giovano della trombolisi e.v. in maniera analoga ai pazienti di età inferiore agli 80 anni.

E' ormai entrato nella pratica comune, sulla base delle evidenze scientifiche, il trattamento (sia sistemico che endo-vascolare) degli ultraottantenni nella pratica clinica. Una sparuta minoranza di sanitari ritiene di seguire le prescrizioni del bugiardino, probabilmente da rivedere alla luce delle evidenze, anche perché alcune controindicazioni relative sembrerebbero non avere solidi sostegni culturali e scientifici.

Un PDTA deve fare scelte in funzione della migliore opzione terapeutica in termine di ricaduta complessiva di salute sulla base delle evidenze ed essere attento alle inalienabili e non denegabili esigenze correlate ai diritti tempo-dipendenti dei pazienti.

Le eventuali scelte individuali, comunque, in un caso e nell'altro, ove non documentabili da chiare e robuste evidenze o che scotomizzano importanti moli di dati derivanti dalla letteratura, troveranno soluzione nelle individuali coscienze di ciascuno .

La scienza e le conoscenze vanno avanti nel superamento di riferimenti che, se figli della rigidità e privi di una duttilità che consenta di spostare in avanti , di volta in volta, il baricentro e l'asticella delle scoperte, ci lascerebbe in condizioni di crepuscolare staticità culturale.



Tabella B. Criteri Assoluti di Esclusione

Insorgenza dell'ictus > 4.5 ore
Emorragia intracranica alla TAC cerebrale
Sospetto clinico di ESA, anche se TAC normale
Somministrazione di eparina endovena nelle precedenti 48 ore e aPTT eccedente limite normale superiore del laboratorio
Conta piastrinica < 100.000/mm ³
Diatesi emorragica nota
Sanguinamento grave in atto o recente
Sospetto di emorragia intracranica in atto
Endocardite batterica, pericardite
Pancreatite acuta
Neoplasia con aumentato rischio emorragico
Grave epatopatia, compresa insufficienza epatica, cirrosi, ipertensione portale (varici esofagee), epatite attiva
Retinopatia emorragica, es in diabetici alterazioni del visus
Alto rischio emorragico per comorbidità
Recenti (< 10 giorni) massaggio cardiaco esterno traumatico, parto, puntura di vaso sanguigno non comprimibile (es. vena succlavia o giugulare)
Malattia ulcerosa del tratto gastroenterico (<3mesi)

Le controindicazioni relative alla trombolisi e.v.

Le controindicazioni all'uso di Actilyse® riportate in tabella C vanno interpretate in maniera non assoluta, essendo state introdotte in base non ad evidenze scientifiche ma ad opinioni di esperti, finalizzate esclusivamente a massimizzare il criterio di sicurezza. L'esperienza accumulata negli anni dai centri che praticano la trombolisi e.v. ha portato alla consapevolezza che anche in presenza di queste controindicazioni l'uso del farmaco è efficace e sufficientemente sicuro.

Tabella C. Criteri relativi di esclusione

Deficit lieve o rapido miglioramento dei sintomi (30 minuti)
Ora di insorgenza non nota o ictus presente al risveglio
Crisi convulsiva all'esordio dell'ictus
Paziente con storia di ictus e diabete concomitante
Glicemia < 50 o > 400 mg/dl
Pregresso ictus negli ultimi 3 mesi
Iperensione arteriosa grave non controllata
Ictus grave clinicamente (es. NIHSS >25) e/o sulla base di adeguate tecniche di neuro immagini
Paziente in terapia anticoagulante orale
Paziente in terapia anticoagulante con eparine a basso peso molecolare
Storia di patologie del SNC: neoplasia, intervento chirurgico cerebrale o midollare, aneurisma
Aneurisma arterioso, malformazione artero-venosa
Storia di emorragia intracranica (parenchimale o subaracnoidea)
Stato di gravidanza
Intervento chirurgico maggiore o grave trauma (< 3 mesi)

I dati di letteratura di seguito riportati possono essere utili per dare informazione attenta al paziente e/o ai familiari

Molti dei parametri riferiti ai criteri di esclusione relativa sono state oggetto di valutazione e di comunicazioni scientifiche da parte di molti gruppi che hanno fatto riconsiderare in termini di linee guida la loro applicabilità. Nonostante ciò, "i bugiardini del farmaco" non sono stati variati né da FDA né da EMA né da AIFA anche se un ad hoc statement americano del 2016 abbia "rivisitato ogni criterio di esclusione, di rischio, di controindicazione. (Scientific Rationale for the inclusion and exclusion criteria for intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke Statement for Healthcare Professional from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke 2016: 47)

Ne consegue che quanto segue nei paragrafi fino alla fine del 5.4.1 è rappresentativo di elementi di valutazione che orientano il medico consentendogli sia la valutazione attenta del suo caso specifico che la valutazione di potenziali variabili alla luce di alcune evidenze riportate a supporto nell'esclusivo

interesse del paziente. Tutto ciò nell'intento di sostenerlo in termini di equilibrio e consapevolezza, rifuggendo posizioni spesso assunte per le vie brevi, senza fornire l'adeguata garanzia per il paziente di un diritto non denegabile.

DEFICIT LIEVE O RAPIDO MIGLIORAMENTO DEI SINTOMI

Il trial IST 3 (11) ha dimostrato che pazienti con deficit lieve (NIHSS < 5) possono trarre giovamento dalla trombolisi e.v.

Per questo motivo, il rapido miglioramento può essere considerato come un criterio di esclusione dal trattamento solo se porta ad un punteggio NIHSS di 0, perché fin quando persiste un deficit misurabile c'è indicazione alla trombolisi e.v.. A maggior ragione, se il rapido miglioramento si ferma a valori di NIHSS ≥ 10 il paziente va trattato, perché ha una probabilità superiore al 90% di avere un'occlusione di una principale arteria extra- o intra-cranica (17). Il rapido miglioramento potrebbe essere correlato ad iniziale spontanea parziale ricanalizzazione che a sua volta potrebbe essere seguita da ri-occlusione definitiva(18).

E' stato dimostrato che il 25% dei pazienti esclusi dal trattamento trombolitico perché con deficit neurologico lieve, hanno presentato successivamente un peggioramento clinico con conseguente esito sfavorevole (19). Peraltro, il trattamento trombolitico e.v. di pazienti con ictus lieve è sostanzialmente sicuro (20).

ORA D' INSORGENZA NON NOTA O ICTUS PRESENTE AL RISVEGLIO

Talora ci si imbatte in pazienti affetti da ictus cerebrale in fase acuta e con impossibilità a definire esattamente l'ora di esordio dei sintomi. Per convenzione, questa si fa risalire all'ultima volta che i pazienti sono stati visti o sentiti in condizione di normalità (da un parente, da un vicino di casa ecc.).

Anche in caso di ictus presente al risveglio non è possibile definire con esattezza l'ora di esordio che, per convenzione, viene fatta risalire al momento in cui il paziente è andato a dormire.

Queste definizioni convenzionali di ora d'esordio portano spesso il primo tipo di paziente (trovato in casa) e praticamente sempre il secondo tipo di paziente (ictus al risveglio) fuori dalla finestra terapeutica delle 4.5 ore. Tuttavia con la RM in diffusione (DW) e perfusione (PW) è possibile evidenziare se esiste una zona di "mismatch" (piccola lesione in DW, ampia ipoperfusione in PW) che dà indicazione al trattamento (21-22). Lo studio WAKE UP ha dato conferma di questo approccio consolidato ormai nella pratica clinica. Analoga informazione sull'esistenza di un "mismatch" si può ottenere con la TC di perfusione (pTC).



Inoltre, alla RM FLAIR la non visibilità o una tenue iperintensità dell'area che appare lesa nelle sequenze in DW è indicativa di un esordio dei sintomi almeno entro le 3 ore (23).

Peraltro, anche in una serie di pazienti con ictus al risveglio e segni precoci di ischemia alla TC assenti o coinvolgenti <1/3 del territorio dell'arteria cerebrale media, la trombolisi e.v. è risultata sicura ed efficace (24).

CRISI CONVULSIVA ALL'ESORDIO DELL'ICTUS

Pubblicazioni su serie di pazienti (25-26) hanno suggerito che la trombolisi e.v. può essere somministrata a pazienti con crisi epilettiche all'esordio dei sintomi, quando ci siano evidenze cliniche, eventualmente supportate con neuroimmagini (27), che il deficit neurologico residuo non è un deficit post-critico ma è attribuibile ad ischemia cerebrale. Quindi, se il quadro clinico è suggestivo di ictus, la trombolisi e.v. può essere effettuata (28-29). In caso di dubbio, la RM DW, la pTC o l'angioTC consentono di confermare la diagnosi di ictus ischemico.

PAZIENTE CON STORIA DI ICTUS E DIABETE CONCOMITANTE

Uno studio caso-controllo su 29.500 pazienti tratti dal registro SITS-ISTR (casi, trattati con trombolisi e.v.) e dal registro VISTA (Virtual International Stroke Trials Archive) (controlli, non trattati con trombolisi e.v.), ha confrontato l'esito di pazienti diabetici (19%), con pregresso ictus (17%) o con entrambe le condizioni (6%). I pazienti con pregresso ictus e diabete trattati con trombolisi e.v. hanno avuto esito clinico migliore dei controlli non trombolisati (30).

GLICEMIA < 50 o > 400 mg/dl

Valori di glicemia <50 mg/dl richiedono l'immediata correzione per escludere che l'ipoglicemia sia responsabile dei segni neurologici focali mimando un ictus. Se il disturbo neurologico permane, è possibile effettuare la trombolisi e.v. entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi. In caso di dubbio diagnostico, si può ricorrere a RM con sequenze DW/PW o a TC con pTC.

In caso di valori di glicemia >400 mg/dl, prima di escludere il paziente dal trattamento si deve procedere a ridurre la glicemia con insulina rapida s.c. o eventualmente in infusione e.v.. Se i valori glicemici scendono sotto i 200 mg/dl entro le 4.5 ore dall'esordio dei sintomi si può procedere con la trombolisi e.v.

PREGRESSO ICTUS NEGLI ULTIMI 3 MESI

I pochi dati disponibili in letteratura non evidenziano un incremento significativo del rischio di esito clinico peggiore o di complicanza emorragica nell'area cerebrale colpita dal primo ictus (31-32).



La decisione di trattare va presa caso per caso tenendo in considerazione: dimensione e tempo del primo ictus (rischio di emorragia maggiore per lesioni più estese e più recenti); età del paziente (rischio di emorragia maggiore con età più avanzata e rapporto rischio/beneficio in funzione dell'aspettativa di vita); gravità potenziale del nuovo evento (definibile anche con neuro immagini come MR DW/PW o pTC).

IPERTENSIONE ARTERIOSA GRAVE NON CONTROLLATA

Definita come pressione arteriosa sistolica(PAS)> 185 mmHg, o pressione arteriosa diastolica (PAD)> 110 mmHg, o necessità di terapia aggressiva (più di una somministrazione di urapidil o labetalolo e.v.) per riportare la PA entro questi limiti. La terapia trombolitica e.v. può essere somministrata una volta raggiunto e mantenuto il range pressorio PAS< 185 e PAD<110. Tale range dovrà essere mantenuto anche nelle successive 24 ore dopo la terapia trombolitica.

ICTUS GRAVE CLINICAMENTE (ES. NIHSS >25) E/O SULLA BASE DI ADEGUATE TECNICHE DI NEURO IMMAGINI

Il trial IST 3 ha dimostrato che pazienti gravi (NIHSS \geq 25) possono trarre beneficio dalla trombolisi e.v (11).

Lo stesso trial ha dimostrato che anche in presenza di segni precoci di lesione visibili alla TC, il beneficio della trombolisi e.v. si mantiene. Tuttavia, cautela è opportuna nei casi con segni precoci molto estesi (>1/3 del territorio dell'arteria cerebrale media o ASPECTS score < 7, in presenza dei quali è opportuno discutere il rapporto rischi/benefici del trattamento.

Pazienti con ictus da occlusione dell'arteria basilare possono presentarsi in condizioni molto gravi (tetraplegia o coma) e comunque giovare della trombolisi e.v (33).

Per i pazienti con ictus grave, da circolo anteriore o posteriore, considerare anche l'opzione endoarteriosa immediatamente dopo la trombolisi e.v.

PAZIENTE IN TERAPIA ANTICOAGULANTE ORALE CON FARMACO aVK E INR \leq 1.7.

In uno studio di confronto fra 768 pazienti in terapia con warfarin e con INR \leq 1.7 al momento del trattamento con rt-PA e.v. con 44.306 pazienti non in terapia anticoagulante orale prima della trombolisi e.v., ha evidenziato che la pregressa terapia anticoagulante con INR \leq 1.7 non incrementa il rischio di emorragia sintomatica o di morte e non ha alcun impatto negativo sull'esito clinico a lungo termine (34). Sulla base di questi dati ne consegue che i pazienti in terapia anticoagulante orale con farmaco aVK con INR \leq 1.7 possono essere sottoposti a trombolisi e.v. (28-29).



Resta comunque l'opzione , soprattutto per pazienti con $INR \geq 1.7$ di trattamento con trombectomia meccanica.

PAZIENTE IN TERAPIA ANTICOAGULANTE CON EPARINE A BASSO PESO MOLECOLARE

In uno studio multicentrico prospettico su 1.482 pazienti trattati con trombolisi e.v., 21 (1.4%) erano in trattamento con eparina a basso peso molecolare (EBPM) prima dell'ictus, dei quali 5 a dosi terapeutiche ($\geq 60\text{mg} \times 2$) per trombosi venosa profonda o embolia polmonare o profilassi di embolia sistemica, e 16 a bassa dose (40 mg die) per prevenzione di trombosi venosa profonda. In un paziente l'intervallo di tempo fra ultima dose di EBPM e somministrazione di alteplase era < 6 ore, in 2 casi era < 12 ore e in 18 casi < 24 ore. Rispetto a quelli non trattati con precedente terapia anticoagulante, questi pazienti hanno presentato un più elevato rischio di emorragia secondaria sintomatica (O.R. 8.42; $IC_{95\%}$ 2.20 - 32.23; $p = 0.002$) e di mortalità (O.R. 5.3, $IC_{95\%}$ 1.8–15.5; $p = 0.002$), con una minor probabilità di esito clinico favorevole (O.R. 0.3; $IC_{95\%}$ 0.1–0.97; $p = 0.043$) (35).

Nel complesso, i limitati dati a disposizione non consentono di valutare il rapporto fra diversi dosaggi e tempi di somministrazione e rischio emorragico. Pertanto, è necessario valutare nel singolo caso la possibilità di trattare il paziente con trombolisi e.v., tenendo conto del rapporto rischio-beneficio calcolabile sulla base dei dati disponibili e della prognosi presumibile del paziente in assenza di trombolisi.

PAZIENTE IN TAO CON UN ANTICOAGULANTE DIRETTO (INIBITORE DELLA TROMBINA O DEL FATTORE Xa)

In letteratura non ci sono dati su pazienti in terapia con rivaroxaban o apixaban, mentre fino ad oggi sono stati pubblicati nove casi clinici (allo stato sono molto più numerosi) di pazienti in terapia con dabigatran (36-46) e due di pazienti (anche questi molto più numerosi) in terapia con rivaroxaban (44-45) sottoposti a trombolisi e.v. Dei pazienti in terapia con dabigatran, solo uno, sottoposto a trombolisi 6 ore dopo l'ultima di tre dosi di dabigatran, ha sviluppato una trasformazione emorragica fatale, ma si trattava di un paziente di per sé a rischio emorragico in quanto diabetico (con glicemia basale di 233 mg/dl), con un ictus cardioembolico con un'ipoperfusione alla RM-PW coinvolgente tutto il territorio dell'arteria cerebrale media e sottoposto recentemente a cardioversione per fibrillazione atriale (38). Negli altri casi non sono state riportate complicanze emorragiche sintomatiche, con esito clinico soddisfacente o molto buono (non riportato in 1 caso). In tutti i casi, i parametri di coagulazione standard (aPTT, PT, INR) e la conta piastrinica erano nella norma o appena al di sopra della norma.



I due pazienti in terapia con rivaroxaban hanno avuto entrambi un esito clinico molto buono, senza complicanze emorragiche. I test di coagulazione, in particolare PT ed INR erano nella norma (44-45).

Considerato il profilo di maggior sicurezza dei nuovi farmaci anticoagulanti orali rispetto al warfarin relativamente al rischio di emorragie intracerebrali, confermato nel sottogruppo dei pazienti con storia di pregresso TIA o ictus, è possibile prendere in considerazione la trombolisi e.v. in pazienti trattati con i nuovi anticoagulanti orali con effetto sub terapeutico, evidenziato dalla storia clinica (dose e intervallo temporale dall'ultima assunzione, funzionalità renale) e da test specifici e standardizzati (Tempo di Trombina, Tempo di Ecarina o Hemoclot per il dabigatran, anti-Xa per il rivaroxaban o l'apixaban) (46). Una recente esperienza calabrese ha valutato, con successo la possibilità di approccio al trattamento trombolitico con un dosaggio ridotto di un terzo rispetto la dose canonica (dato che conferma **quanto** sperimentato in altre realtà soprattutto nell'oriente asiatico). (Intravenous thrombolysis in stroke patients taking novel oral anticoagulants: experience with the low-dose 0.6 mg/kg of rTPA case reports. L.Giofrè, M. Plastino, D. Bosco, F.Galati, P.Postorino, A. Consoli, D.Consoli. Atti del LVIII° congresso Nazionale SNO Riccione 2018)

Per pazienti, inoltre, in terapia con dabigatran il ricorso all'uso dell'antidoto idarucizimab può precedere col reversal il trattamento trombolitico come da recenti comunicazioni scientifiche. (Internationa J Stroke 2015 World Stroke Organization vol 10 ,october 2015 D.Toni et al Reversal of the Anticoagulation Effects of Dabigatran Etextilate by Idarucizumab in Three Patients Needing Urgent Surgical Intervention and One Case of Intravenous Thrombolysis in Ischaemic Stroke. Von Wowern, Fredrik Andreas and Brizzi, Marco and Holst, Jan Reversal of the Anticoagulation Effects of Dabigatran Etextilate by Idarucizumab in Three Patients Needing Urgent Surgical Intervention and One Case of Intravenous Thrombolysis in Ischaemic Stroke. European Journal of Case Reports in Internal Medicine, 4 (4). ISSN 2284-2594)

Il dato non autorizza l'utilizzo in maniera label della procedura nelle more di ulteriori conferme. Gli antidoti dabigatran e andexanet alfa per gli inibitori del fattore Xa) rendono i NAO piu gestibili in corso di sanguinamento. E' inoltre in corso di sviluppo un antidoto "universale" (aripazina) in grado di antagonizzare sia l'effetto degli inibitori diretti orali della trombina e del fattore Xa, sia dell'eparina a basso peso molecolare, dell'eparina non frazionata e del fondaparinux. Allo stato però non si possono trarre indicazioni o suggerimenti per un PDTA



PAZIENTE IN TERAPIA ANTIAGGREGANTE SINGOLA O DOPPIA

Pur non essendo una terapia antiaggregante precedente l'ictus fra i criteri di esclusione dalla trombolisi e.v., merita di essere discusso in questa sede il possibile rischio emorragico ad essa correlato.

Gli studi finalizzati all'identificazione di variabili predittive di rischio di emorragia secondaria sintomatica dopo trombolisi e.v., hanno dato risultati discordanti su un possibile ruolo di una terapia con singolo antiaggregante. Più consistente, invece, appare il ruolo di una doppia terapia antiaggregante (47).

Tuttavia, il trial IST 3¹¹ ha dimostrato che pazienti con pregressa terapia antiaggregante si giovano della trombolisi e.v. in maniera analoga a quella di pazienti senza pregressa terapia antiaggregante (analisi ordinale: O.R. 1.27, IC_{95%} 0.98-1.66 vs 1.24, IC_{95%} 0.94-1.62; p = 0.792).

Pertanto, si conferma che la pregressa terapia antiaggregante non controindica la trombolisi e.v., ma è consigliabile informare il paziente del maggior rischio emorragico.

STORIA DI PATOLOGIE DEL SNC: NEOPLASIA, INTERVENTO CHIRURGICO CEREBRALE O MIDOLLARE, ANEURISMA

I pochi dati disponibili in letteratura, non evidenziano un maggior rischio di esito clinico peggiore o di complicanza emorragica in pazienti trattati con trombolisi e.v. e patologie del SNC come: interventi per ematoma subdurale o contusione cerebrale (N=8), meningiomi (N=3) o shunt per un idrocefalo normoteso (N=2) (48), o concomitanza di tumori come meningiomi (N=3), colesteatomi (N=1) o tumori paranasali. (N=1)(49).

Circa la presenza in storia clinica di aneurismi cerebrali vedi sotto.

ANEURISMA ARTERIOSO, MALFORMAZIONE ARTERO-VENOSA

In un'analisi retrospettiva di 236 pazienti trattati con trombolisi e.v., 22 (9.3%) avevano un aneurisma cerebrale non rotto. Emorragia cerebrale post-trombolisi si è verificata nel 14% dei pazienti con aneurismi contro il 19% di quelli senza aneurismi, ed emorragia cerebrale sintomatica si è verificata in nessuno dei pazienti con aneurismi contro il 5% di quelli senza aneurismi (50).

I casi riportati in letteratura di pazienti con malformazioni artero-venose sottoposti a trombolisi e.v. sono troppo pochi (51-52) per poter esprimere un'indicazione. Valutare l'opportunità di un trattamento e.a. primario.



STORIA DI EMORRAGIA INTRACRANICA (PARENCHIMALE O SUBARACNOIDEA)

In letteratura sono riportati 3 casi di pazienti con storia di emorragia parenchimale o subaracnoidea sottoposti a trombolisi e.v. (48), senza nessuna complicanza emorragica e in due casi con esito funzionale favorevole. In questi casi è fondamentale valutare il rapporto rischio/beneficio del trattamento trombolitico, eventualmente tenendo conto anche di condizioni di rischio specifiche come presenza di microemorragie, grave leucoaraiosi o angiopatia amiloide ben evidenziabili con RM multimodale. Valutare l'opportunità di un trattamento e.a. primario.

GRAVIDANZA

L'esperienza sull'impiego di rt-PA durante la gravidanza è relativamente limitata. Una revisione sistematica di 172 donne in gravidanza trattate con agenti trombolitici per varie patologie tromboemboliche, ha riportato complicanze emorragiche nel 8% dei casi (53). In letteratura sono riportati in totale dati su 8 pazienti con ictus in gravidanza trattate con trombolisi e.v., con un solo caso di sanguinamento uterino importante, e con un esito clinico positivo nella maggioranza dei casi (54). Il rt-PA è una molecola di grosse dimensioni e non passa la placenta, così da non avere effetti teratogeni. Tuttavia, può agire sulla placenta con il rischio potenziale di travaglio prematuro, distacco della placenta o morte del feto (55).

Discutere il rischio/beneficio con la paziente e/o i familiari.

TROMBOLISI E MESTRUAZIONE

Un sanguinamento in atto è una controindicazione alla terapia trombolitica. Tuttavia, i pochi dati disponibili in letteratura (in tutto 30 pazienti) dimostrano che il rt-PA può essere somministrato in maniera sicura a donne con mestruazione (56). Le pazienti possono avere un incremento del flusso e possono richiedere una trasfusione (solo 2 pazienti su 30 trattate), in particolare se si è all'inizio della mestruazione o la donna ha una storia di dismenorrea. Quindi, informare la paziente e predisporre un'eventuale trasfusione.

INTERVENTO CHIRURGICO MAGGIORE O TRAUMA MAGGIORE

Serie di casi di pazienti con ictus ischemico acuto e recente (<14 giorni secondo le linee guida AHA, <3 mesi secondo la licenza EMA), intervento chirurgico maggiore (ad esempio: ernia inguinale, resezione di tumore ovarico, by-pass coronarico o femoro-popliteo, resezione intestinale, splenectomia)



o trauma maggiore non cranico (ad esempio: frattura di femore, di arto superiore, di ginocchio) trattati off-label (48,49-57), suggeriscono la possibilità di somministrare la trombolisi e.v.

In questi casi, valutare l'opportunità di un trattamento e.a. meccanico primario (vedi in seguito).

Il percorso relativo alla somministrazione del trombolitico per via sistemica prevede il rispetto preliminare delle condizioni che autorizzano alla trombolisi (tempo dall'insorgenza (15,16) ed assenza di controindicazioni come da allegato) nonché una serie di passaggi, dall'arrivo in Stroke Unit, rigidamente codificati ed operati dalle diverse figure professionali che concorrono alla somministrazione del farmaco. Questi passaggi comprendono:

- a) **L'acquisizione del consenso informato.** E' pratica corrente che il **Neurologo** acquisisca il consenso informato alla trombolisi da parte del paziente o, in casi particolari (afasia, gravità ecc) da parte dei familiari. A tal proposito c'è una diffusa diatriba, in Italia circa la validità di un consenso rilasciato da familiari fatto salvo il caso di tutori riconosciuti attraverso la consueta procedura di legge. Cionondimeno, negli ultimi tempi è parere degli esperti che, trattandosi di trattamento approvato, non ci sia bisogno di un consenso informato finalizzato all'autorizzazione al trattamento ma di una legittima informazione al paziente. Il consenso Informato dovrebbe essere riservato ai trattamenti intra-arteriosi ancorchè qualche comitato etico si sia espresso a favore del trattamento endovascolare se ritenuto specificamente "trattamento salvavita".
- b) **Peso del paziente, collegamento al monitor e ricostituzione del farmaco.** **L'Infermiere** provvede ad acquisire il peso del paziente (se non è noto attraverso apposita barella munita di bilancia o attraverso il "peso stimato" se altre procedure non sono possibili) e, considerando la posologia di 0.9 mg/kg, ricostituirà il trombolitico che, avvertito dal Neurologo in PS aveva provveduto a riportare a temperatura ambiente, distribuendo il 10% in siringa pronta per il bolo ed il restante per la pompa sistemata preventivamente al lato del letto.
- c) **Controllo NIHSS e PA, eventuale terapia aggiuntiva e somministrazione del bolo.** Il **Neurologo** rivaluterà il paziente con la scala NIHSS, controllerà la Pressione Arteriosa e, in caso di valori di Sistolica superiore a 185 mmHg e/o Diastolica superiore a 110 mmHg, provvederà a riportarla al di sotto di tali valori attraverso la somministrazione di Labetololo in bolo lento ripetibile ogni 20 minuti o, in caso di controindicazione all'utilizzo del beta bloccante (asma, scompenso cardiaco, gravi alterazioni della conduzione), attraverso il nitroprussiato di sodio. Successivamente, valutata la correttezza della quantità, inizierà la somministrazione del bolo in vena, in 2-3 min annotandone l'ora d'inizio ed autorizzerà l'infermiere a dare inizio all'infusione del restante 90% con la pompa siringa.



- d) Somministrazione del farmaco con pompa-siringa.** L'Infermiere provvederà alla somministrazione del 90% del farmaco attraverso l'infusione continua, in un'ora, mediante pompa siringa adeguatamente tarata e predisposta.
- e) Timing di controllo. Il Neurologo** controllerà la Pressione Arteriosa (provvedendo ad eventuali correzioni se i valori supereranno i suddetti limiti) e valuterà il paziente (assegnando un punteggio NIHSS) ogni 15 minuti per le prime due ore, ogni 30 minuti per le successive 6 ore ed ogni ora per le successive 16 ore. Ovviamente ogni variazione delle condizioni cliniche o al monitor, osservata da qualsiasi componente dell'equipe sarà motivo di controllo aggiuntivo da parte del Neurologo. La comparsa di grave cefalea, di nausea o vomito, di crisi ipertensiva non controllabile e comunque un peggioramento clinico quantificabile in più di un punto di di NIHSS riscontrato in corso di trombolisi imporrà un controllo TAC e la immediata sospensione della somministrazione del trombolitico. In caso di sanguinamento si impone immediata consulenza neurochirurgica (anche sulle immagini eventualmente inviate per via telematica come da determina AIFA -GU n°278 del 29.11.2007-)
- f) Procedure aggiuntive o collaterali.** Si cercherà di evitare ogni procedura che comporti anche un minimo traumatismo (ad es la cateterizzazione, il posizionamento di sondino naso gastrico o altri prelievi ev) durante la somministrazione del trombolitico e possibilmente nelle ore successive. L'equipe dovrà cercare di prevedere tali necessità e di eseguire le suddette manovre preventivamente (ad es ricercare un globo vescicale in un paziente che non urini da ore, indagare la presenza di nausea o vomito ecc).

5.4.2 Il trattamento Endovascolare

La rimozione dell'occlusione arteriosa trombo/embolica che è alla base dell'ictus ischemico acuto, nel tentativo di ripristinare un normale flusso ematico nel territorio cerebrale ipoperfuso ma ancora vitale (area di penombra ischemica) può avvenire, oltre che con la trombolisi effettuata per via venosa, anche con tecniche di intervento endovascolare con utilizzo di devices per trombectomia meccanica, di trombo aspirazione o con altre tecniche ed in fine con trombo lisi intrarteriosa con Urokinasi o con rTPA per le lesioni più distali o con ambedue le tecniche di trombectomia e trombolisi anche se quest'ultima è ora meno utilizzata.

In pazienti eleggibili alla trombolisi e.v., trattamenti di riperfusione endoarteriosi non sono indicati in alternativa a questa (Raccomandazione Grado A ISO-SPREAD 2014) Se si è documentata un'occlusione dei vasi intracranici di grosso calibro è possibile praticare la trombolisi e.v (comunque



terapia d'elezione) (1,2) in attesa del trattamento intraarterioso (bridging: tecnica caratterizzata dalla somministrazione in vena dei 2/3 della dose di rTPA prima della procedura intra-arteriosa).

Trial randomizzati controllati che hanno confrontato la trombolisi e.v. con il trattamento intraarterioso non hanno dimostrato la maggior efficacia degli approcci alternativi al trattamento e.v. (3,4,5) per cui il loro utilizzo va indirizzato ai pazienti che non rispondono bene alla trombolisi e.v. e ad alcune categorie di pazienti che non possono essere trattati con trombolisi e.v.

La durata della procedura interventistica non dovrebbe superare i 60 minuti e comunque non dovrebbe essere superato il limite della finestra terapeutica di 6 ore per il circolo anteriore e di 8 ore per il posteriore (se il paziente non è in coma). I trattamenti vanno iniziati pertanto rispettivamente non oltre le 5 e le 7 ore

Gli **interventi endoarteriosi** eseguiti nel 2017 nelle diverse Regioni Italiane sono 2675 (40 in Calabria –dato” Registro Italiano dei trattamenti endovascolari rispetto ad un numero di “potenziali, possibili” interventi più elevato (234 pari a 120 casi per milioni di abitanti).

Una stima di quanti trattamenti dovrebbero essere effettuati si può basare sulla nozione che pazienti con **punteggio alla scala NIHSS ≥ 10** hanno una probabilità superiore al 90% di avere un'occlusione di una arteria intra-cranica principale, con una teorica minor risposta alla trombolisi endovenosa, qualificandosi come **potenziali candidati a trattamenti endoarteriosi**. Ma anche pazienti con NIHSS ≥ 7 hanno alte possibilità di avere una occlusione di grossi vasi cerebro afferenti.

NIHSS ≥ 7 corrisponde al nostro (mutuato da più autorevoli fonti) break point per dicotomizzare i pazienti che propendono verso l'una o l'altra metodica. Ovviamente in un mondo idealmente dotato di ogni tecnologia e di personale adeguato ed esperto per trattamenti endovascolari il limite NIHSS potrebbe scendere o addirittura essere considerato solo per livelli molto bassi.

Dal registro SITS-ISTR risulta che questi **rappresentano circa il 50% del totale dei pazienti**. Quindi, se 10.000 sono i pazienti trattabili ogni anno con trombolisi endovenosa, circa 5.000 potrebbero essere i pazienti candidati a trattamenti endoarteriosi. E riferendosi ai dati reali, se 3522 sono state le trombolisi endovenose nel 2013, teoricamente i trattamenti endoarteriosi avrebbero dovuto essere circa 1700.

Resta comunque inteso che il **primo imperativo categorico** cui bisogna rispondere è la **dichiarazione di Helsinborg** “nel 2015 in Europa tutti i pazienti affetti da ictus debbono essere ricoverati nelle SU”, dove, indipendentemente dalla trombolisi, ad 1 anno l'end-point combinato morte-istituzionalizzazione è ridotto del 25% e quello morte-dipendenza del 29% evitando così 1 istituzionalizzazione ogni 14 ricoverati ed il raggiungimento di autosufficienza in 1 in più ogni 16 ricoverati in Stroke Unit, così come la mortalità considerata separatamente sarà significativamente

ridotta. E' fra l'altro questa la motivazione del progetto Angels che con ESO ed ISO (European Stroke Organization- Italian Stroke Organization) prevede almeno 1500 Stroke Unit in Europa entro il 2019.

Il trattamento endovascolare e/o la trombolisi endovascolare può seguire la trombolisi ev (RESCUE) o essere un trattamento "primario".

La prima condizione (RESCUE) può verificarsi quando, dopo trombolisi e.v. a dose piena permanga un punteggio NIHSS \geq 10, con occlusione di arteria intracranica (carotide interna; arteria cerebrale media tratti M1-M2; arteria cerebrale anteriore tratti A1-A2; arteria cerebrale posteriore tratti P1-P2; arteria basilare; arteria vertebrale dominante), con/senza concomitante occlusione di arteria extracranica (carotide interna o vertebrale) valutata al doppler, o mediante angioTC o angio RMN effettuata prima, durante o dopo la trombolisi e.v. In questo caso il paziente va trasferito, per quanto attiene, in atto alla Calabria, alla Neuroradiologia di Cosenza e/o alla Neuroradiologia di Reggio Calabria (ora operativa), in funzione dei tempi di trasporto, laddove l'intervento possa essere iniziato entro le 5 ore per il circolo anteriore e 7 per il posteriore. Solo nell'ipotesi di uno sfioramento del tempo prima di iniziare la procedura il paziente può essere sottoposto a studio TC perfusionale per verificare, in caso di mis match, l'ipotesi di trattamento oltre il suddetto tempo. (Al limite ad angioTc per valutare i circoli collaterali)

Il Trattamento intrarterioso "primario" può essere preso in considerazione in presenza di alcuni dei criteri di esclusione dalla trombolisi e.v. e precisamente:

INSORGENZA DELL'ICTUS > 4.5 ORE (6,7, 8,9)

Studi in aperto di asportazione meccanica del trombo hanno suggerito la possibilità di un intervento meccanico fino a 8 ore dall'esordio dei sintomi. Il trial MR RESCUE non ha dimostrato la superiorità della trombectomia meccanica (con sistema MERCI o con PENUMBRA) rispetto al trattamento standard (che nel 40% dei casi includeva trombolisi e.v.) entro 8 ore dall'esordio dell'ictus in pazienti con area di penombra ischemica salvabile (così come analoghi altri trials).

Quindi, in pazienti con ictus esordito oltre le 4.5 ore, l'opzione endovascolare va realizzata preferibilmente entro un massimo di 6 ore dall'esordio dei sintomi, che significa inizio della procedura possibilmente entro 5 ore dall'esordio. Con prudenza, sulla base degli ultimi due trials DAWN e DEFUSE 3 può essere presa in considerazione l'ipotesi di trattamento allorchè si dovessero riscontrare condizioni analoghe a quelle dei trials, ottimale riscontro di circoli di compenso e persistenza di mis match (che nei trials sono stati prevalentemente riscontrati poco dopo le sei ore e nella stragrande maggioranza in pazienti al risveglio)



Se si prevede che i tempi di inizio procedura siano superiori alle 5 ore dall'esordio dei sintomi, opportuno comunque evidenziare la presenza di mismatch alla RM DW-PW (o alla pTC).

In presenza di occlusione di rami arteriosi distali si può valutare l'opportunità di somministrare agenti trombolitici per via intra-arteriosa.

INTERVENTO CHIRURGICO MAGGIORE O GRAVE TRAUMA RECENTE

In pazienti con ictus ischemico acuto e recente (<14 giorni secondo le linee guida AHA, <3 mesi per EMA) intervento chirurgico maggiore o trauma maggiore non cranico, dopo valutazione clinica e valutazione del rischio emorragico, può essere preso in considerazione il trattamento endoarterioso.

PAZIENTI IN ANTICOAGULANTE ORALE CON FARMACO a-VK E INR>1,7.

In questi pazienti è possibile il trattamento endoarterioso, previa valutazione del rapporto rischi/benefici della procedura.

PAZIENTE IN TERAPIA ANTICOAGULANTE CON EPARINE A BASSO PESO MOLECOLARE

Non ci sono dati di letteratura sull'esito di pazienti in terapia con eparine a basso peso molecolare prima dell'ictus e sottoposti a trattamenti endoarteriosi. Tuttavia, laddove possibile è ragionevole valutare in questi pazienti l'opportunità di un intervento endoarterioso meccanico primario.

PAZIENTE IN TERAPIA CON ANTICOAGULANTE DIRETTO

Ad oggi, in letteratura sono stati pubblicati tre casi clinici di pazienti con ictus in terapia con dabigatran trattati con trombectomia meccanica, con ricanalizzazione raggiunta entro un massimo di 5.30 ore dall'esordio dei sintomi. Tutti e tre hanno avuto esito clinico favorevole, senza complicanze emorragiche. In tutti i casi l'aPTT prima del trattamento era nel range di normalità.

RIMANENTI CRITERI

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

Criteri di esclusione assoluta al trattamento endoarterioso sono:

- a) Deficit neurologico minore (NIHSS ≤ 6) o rapido miglioramento valutato prima di iniziare la TLR (guadagno superiore a 2 punti NIHSS);
- b) Coma con deviazione dello sguardo e segni di grave infarto emisferico;
- c) Emorragia alla TC Cranio
- d) Estese alterazioni ischemiche precoci ASPECT < 6 (7)
- e) Qualsiasi altra controindicazione al trattamento trombolitico secondo i criteri SITS-MOST
- f) Pressione arteriosa $>200/120$ resistente alla terapia
- g) Endocardite batterica
- h) Pancreatite acuta
- i) Cirrosi epatica
- j) Diatesi emorragica nota o grave sanguinamento in atto
- k) Aspettativa di vita $<$ di 1 anno

Criteri di esclusione relativa, ossia casi di fronte ai quali è il singolo neuroradiologo a dover decidere sono:

- a) PTT oltre i limiti normali
- b) INR tra 1.7 e 3
- c) Iper (>400 mg/dl) o ipo (<50 mg/dl) glicemia
- d) Trauma commotivo grave negli ultimi 3 mesi o trauma toracico (compresa la rianimazione cardiopolmonare) negli ultimi 10 giorni
- e) Grave ictus cerebrale ischemico (Rankin >2) negli ultimi 3 mesi
- f) Pregressa emorragia intracranica o emorragia in altra sede negli ultimi 21 giorni
- g) Chirurgia maggiore nelle ultime 2 settimane
- h) Gravidanza fino a 10 giorni dopo il parto o allattamento



i) Estesa leucoaraiosi alla TC Cranio

Nella realtà calabrese allo stato esistono due Neuroradiologie Interventistiche allocate presso l'Ospedale Annunziata di Cosenza (ed un'altra attiva da pochi mesi presso gli ospedali OORR di Reggio Calabria). In attesa di un incremento di tali strutture e quindi di una migliore distribuzione territoriale, le tre Stroke Unit regionali dovranno provvedere al trasferimento (con qualsiasi mezzo in grado di assicurare la finestra temporale – ad esempio anche con l'elisoccorso) dei pazienti deputati al trattamento endovascolare presso queste Neuroradiologie dopo aver anticipato il caso al Neuroradiologo di turno, sulla base delle cogenti e vincolanti note qui riferite e supportate dalle Linee Guida Nazionali ed Internazionali, ed averlo sotto questa luce con lo stesso discusso. A proposito dell'incremento numerico delle neuroradiologie interventistiche non appare pleonastico ricordare che il decreto 70 prevede, anche sulla base dei quaderni del MINSAL N°2 e N° 14 che le neuroradiologie interventistiche vadano previste almeno ogni milione di abitanti. Andrebbero localizzate, secondo le caratteristiche orografiche del territorio in ambiti di equidistanza dagli estremi territoriali. L'ipotesi di "mini dipartimenti leggeri" con organizzazione di tipo "Pseudo-divisionale" e mini organici di tipo chirurgico e neuro radiologico (finalizzati questi ultimi solo alla diagnostica ed alla sola trombectomia) potrebbero prefigurarsi come un modello snello finalizzato (HUB intermedi) a decongestionare gli HUB sia per la Neurotraumatologia che per la Neuroradiologia di alta specializzazione che deve restare a carico degli HUB di alto volume .

5.4.3 La gestione dell'ictus non eleggibile a trombolisi



Il ritardo nell'arrivo in Ospedale o la presenza di controindicazioni fanno sì che la maggior parte degli ictus acuti che si ricoverano in Stroke Unit non possano beneficiare della trombolisi. In questi casi è necessario:

- a) *iniziare il più precocemente possibile il trattamento antiaggregante con Acido acetil salicilico alla dose di 300 mg/die se non controindicato;*
- b) *somministrare eparina non frazionata, eparinoidi o eparine a basso peso molecolare in caso di trombosi dei seni venosi*
- c) *rimandare di alcuni giorni l'inizio del trattamento antiipertensivo se i valori di PA non superano i 160/90 mmHg monitorandone rigidamente i valori. Proseguire il trattamento antiipertensivo già in corso salvo che non sopraggiungano segni di ipovolemia. In caso di necessità di ridurre una elevata Pressione Arteriosa è consigliabile una riduzione graduale (nell'arco di un giorno piuttosto che di ore)*
- d) *Monitorare i valori glicemici*

- e) *Idratazione e nutrizione adeguata previa effettuazione del test della deglutizione*
- f) *Ridurre l'ipertermia con farmaci e/o mezzi fisici*
- g) *Trattare le complicanze infettive preferibilmente dopo antibiogramma*
- h) *Soprattutto in ricovero di Stroke Unit*

E' importante inoltre ricordare:

- a) Non somministrare eparina non frazionata, eparinoidi ed eparine a basso peso molecolare perché aumentano il rischio di complicanze emorragiche senza efficacia sulla riduzione del rischio di morte fatta salva la necessità dell'uso a dosaggio preventivo per la TVP ed EP ove indicato
- b) Non somministrare glicerolo o altri diuretici osmotici. Tale terapia è consentita soltanto per il trattamento farmacologico prolungato dell'edema cerebrale
- c) Non somministrare steroidi perché non migliorano l'outcome e favoriscono le complicanze infettive
- d) Non è indicato il trattamento antiepilettico a scopo profilattico. La terapia va iniziata nei pazienti con ictus (evitando i barbiturici per l'effetto negativo sul recupero) in caso di prima crisi o crisi subentranti
- e) Il trattamento anticoagulante è indicato in presenza di fibrillazione atriale con possibile cardioembolismo (seguendo il timing indicato dalle linee guida per il TAO o il "THUMB RULE" dell'HEART (1-3-6-12) per gli anticoagulanti diretti inibitori del fattore II o X), di stenosi carotidee di grado severo e nel caso di stenosi/trombosi dell'arteria basilare.

5.4.4 Il monitoraggio

La fase acuta dell'ictus rappresenta una delle condizioni neurologiche, e più in generale mediche, che richiedono, e indubbiamente beneficiano, di una gestione assistenziale mirata al pronto riconoscimento e cura di possibili complicanze. Atteso che la miglior organizzazione può trattare complessivamente meno di 1000 pazienti/anno con tutti i tipi di trattamento riperfusivo, in Calabria rimangono almeno 4000 pazienti/anno che rappresentano il carico sociale della malattia di elevati impegno e carico economico.

Circa il 25% dei pazienti con ictus peggiora durante le prime 24-48 ore di ricovero, un rimanente 10% può ancora peggiorare dopo 96 ore, ed è stato descritto un peggioramento anche dopo una settimana dall'esordio dei sintomi. Nella maggior parte dei casi è difficile prevedere la comparsa di deterioramento per cui tutti i pazienti dovrebbero essere considerati a rischio di peggioramento neurologico, e tutto il periodo nel quale tale evoluzione è possibile deve essere considerato fase acuta. È

in questa fase che la gestione generale del paziente secondo protocolli standardizzati può modificare significativamente l'evoluzione clinica.

Laddove sia disponibile, il monitoraggio ECG continuo è indicato nelle prime ore dall'esordio di ictus nei pazienti con una delle seguenti condizioni: cardiopatie preesistenti, storia di aritmie, pressione arteriosa instabile, elementi clinici suggestivi di insufficienza cardiaca, alterazioni dell'ECG di base e nei casi in cui siano coinvolti i territori profondi dell'arteria cerebrale media e in particolare la corteccia insulare. In caso di instabilità clinica il monitoraggio va proseguito oltre le 48 ore. In caso di insufficienza cardiaca clinicamente conclamata è indicata l'esecuzione precoce dell'ecocardiogramma transtoracico. La crucialità del monitoraggio cardiologico continuo è, negli ultimi anni, particolarmente sotto la lente d'ingrandimento vista la verosimile crescita degli ictus attribuibili a causa cardioembolica, anche alla luce dei più recenti lavori, background culturale di importanti trial italiani tuttora in corso come OPTION e SAFFO, nonché della disponibilità di sistemi di "Internal Loop Recorder" sempre più piccoli, sofisticati e maneggevoli.

Il monitoraggio, continuo o discontinuo, dello stato di ossigenazione ematica è indicato almeno nelle prime 2 ore dall'esordio di un ictus medio-grave. In caso di anomalie va proseguito fino alla stabilizzazione del quadro respiratorio. La somministrazione di ossigeno è indicata nei pazienti con $SaO_2 < 92\%$. Nei pazienti non stabilizzati e comunque nei pazienti gravi con marcata compromissione motoria e/o dello stato di vigilanza è indicato il monitoraggio continuo.

E' indicato, inoltre, il monitoraggio della pressione arteriosa, soprattutto nei pazienti già ipertesi o con elevati valori pressori all'esordio.



5.4.5 La Prevenzione delle complicanze immediate

L'infezione delle vie urinarie è la più comune complicanza infettiva nel paziente con ictus acuto, ed il rischio dipende sostanzialmente dalla durata della cateterizzazione. La terapia iniziale è empirica e basata sulla prescrizione di una penicillina semisintetica protetta o, in pazienti allergici, di un fluorochinolone (tenendo conto del rischio convulsivo associato); nei casi gravi si potrà associare un aminoglicosidico oppure somministrare un carbapenemico in monoterapia; Il sempre più frequente isolamento di bacilli gram-negativi totiresistenti (ad esempio, in quanto produttori di carbapenemasi) richiederà l'utilizzo di una "vecchia" molecola potenzialmente nefrotossica quale la colistina.

Il posizionamento a dimora di un catetere vescicale è indicato solo nei pazienti con grave disfunzione vescicale. Nei pazienti senza apparenti disfunzioni vescicali è indicato controllare periodicamente l'esistenza di residuo post-minzionale e qualora se ne verifichi la presenza praticare la cateterizzazione sterile intermittente; è indicato evitare il cateterismo vescicale quando non è necessario.

Il BLADDER SCAN (ce ne sono di vario tipo) è una strumentazione medica portatile utile per misurare il volume vescicale ed il residuo post minzionale (PVR). Tale strumentazione dovrebbe essere in dotazione delle Stroke Unit al fine di poter calcolare il residuo minzionale onde poter ridurre cateterizzazioni non necessarie.

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

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

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

La polmonite, che include la **polmonite da aspirazione**, è la seconda più frequente complicanza infettiva nel paziente con ictus acuto. La terapia sarà almeno inizialmente empirica e basata, nelle forme precoci, su un'aminopenicillina protetta, una cefalosporina di II o III generazione, un carbapenemico (ertapenem) o, in pazienti allergici alle beta-lattamine, un fluorochinolone (tutte queste molecole in associazione ad un agente antianaerobio).

Nelle **polmoniti ad esordio tardivo** si dovrà impiegare una monoterapia con meropenem o un'associazione tra il cefepime (oppure una penicillina semisintetica ad ampio spettro) ed un aminoglicoside. Considerato il possibile ruolo eziologico di S. Aureus e la sua frequente meticillino-resistenza, può essere opportuno aggiungere alla terapia un glicopeptide o, meglio, il linezolid. Il trattamento dovrà essere protratto per 7-10 giorni nelle infezioni da S. Aureus meticillino-sensibile o da patogeni respiratori classici; per 10-14 giorni in quelle dovute a S. Aureus meticillino-resistente e bacilli aerobi gram-negativi; per 14-21 giorni in caso di coinvolgimento multilobare, cavitazioni, gravi condizioni di fondo.

Le **piaghe da decubito** rappresentano una grave complicanza dell'ictus acuto associata ad un'aumentata mortalità e ad un peggior andamento clinico e funzionale. Il rischio di piaghe da decubito è più alto nei pazienti obesi, nei diabetici e nei pazienti iponutriti.

Nei pazienti con ictus acuto è indicata la prevenzione delle piaghe da decubito basata sul cambiamento di posizione del paziente, con intervallo variabile da una a quattro ore a seconda dei

fattori di rischio per lesioni da decubito, su una minuziosa igiene e sull'uso di un materasso ad aria o ad acqua.

Per il trattamento d'emergenza dell'**ipertensione** nei pazienti con ictus acuto è indicato il seguente algoritmo:

- Lo sfigmomanometro automatico dovrebbe essere verificato contro uno di tipo manuale.

- Se i valori di pressione diastolica, in due misurazioni successive a distanza di minuti, superano i 140 mm Hg, iniziare l'infusione continua e.v. di un agente antipertensivo come la nitroglicerina o il nitroprussiato di sodio (0,5 - 1 mg/kg/min), di cui però va attentamente monitorizzato il rischio di edema cerebrale, particolarmente nei grandi infarti, data la loro capacità di aumentare la pressione intracranica. Pazienti con tali rilievi non sono candidati al trattamento trombolitico con t-PA.

- Se i valori di pressione sistolica sono >220 mm Hg, o la pressione diastolica è tra 121 - 140 mm Hg, o la pressione arteriosa media è > 130 mm Hg in due misurazioni successive a distanza di 20 minuti, somministrare un farmaco antipertensivo facilmente dosabile come il labetalolo, 10 mg e.v. in 1-2 minuti. Tale dose può essere ripetuta o raddoppiata ogni 10-20 minuti fino ad un dosaggio cumulativo di 300 mg. Il labetalolo è sconsigliato nei pazienti con asma, scompenso cardiaco o gravi turbe della conduzione. In questi casi può essere usato l'urapidil (10- 50 mg in bolo, ovvero infusione 0,15 -0,5 mg/min). I pazienti che richiedono più di due dosi di labetalolo o altri farmaci antipertensivi per ridurre la pressione arteriosa sistolica <185 mm Hg o diastolica < 110 mm Hg, non sono generalmente candidati alla terapia trombolitica.

- Se il valore di pressione sistolica è di 185-220 mm Hg o diastolica di 105 - 120 mm Hg, la terapia d'emergenza dovrebbe essere rimandata, se non coesiste una insufficienza ventricolare sinistra, una dissecazione aortica o un infarto miocardico acuto. Pazienti

candidati alla terapia con t-PA, che presentano persistenti valori pressori elevati, sistolici

>185 mm Hg o diastolici > 110 mm Hg, possono essere trattati con piccole dosi di antipertensivi ev per mantenere la PA nei limiti durante la terapia

- Non è indicato l'uso di calcio-antagonisti per via sublinguale per la rischiosa rapidità d'azione di questo tipo di somministrazione.

- Nei pazienti con ictus ischemico acuto e pressione sistolica <185 mm Hg o diastolica <110 mm Hg, la terapia antipertensiva non è usualmente indicata.

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

L'**iperglicemia** è associata ad una maggiore gravità della lesione ischemica cerebrale e ad una aumentata morbosità e mortalità sia in condizioni sperimentali che nell'uomo, indipendentemente dalla diagnosi precedente di diabete. Nel paziente diabetico lo scompenso del metabolismo glucidico

rappresenta una grave complicanza. L'ipoglicemia può essere un fattore aggravante del danno ischemico cerebrale.

In pazienti con ictus acuto ed iperglicemia che richiedono trattamento con insulina, è possibile ricorrere agli analoghi dell'insulina per ridurre il rischio di ipoglicemia notturna (analoghi long-acting) e per il miglior controllo della glicemia post-prandiale (analoghi rapidi).

In pazienti con ictus acuto e diabete in trattamento con ipoglicemizzanti orali, è possibile proseguire la loro somministrazione in presenza di un quadro clinico lieve e stabile e di situazione metabolica altrettanto stabile. Sono da preferire ipoglicemizzanti orali a emivita breve (Biguanidi, Glicazoni) per il minor rischio di ipoglicemia, ponendo attenzione a possibili controindicazioni che si potrebbero verificare durante il ricovero quali insufficienza renale, instabilità emodinamica, necessità di eseguire esami diagnostici che prevedono utilizzo di MdC.

In pazienti con ictus acuto in coma e/o con danno neurologico severo, è indicato correggere la glicemia quando > 180 mg/dl, con target di glicemia fra 140 e 180 mg/dl, utilizzando insulina endovena.

In tutti gli altri pazienti con ictus acuto, è indicato correggere la glicemia quando $> 140-180$ mg/dl, con target di glicemia pre-prandiale di 140 mg/dl, utilizzando insulina sottocute.

Il **programma nutrizionale** del soggetto affetto da ictus in fase acuta prevede le seguenti opzioni:

- **soggetti non disfagici normonutriti**: alimentazione per os seguendo il profilo nutrizionale delle Linee Guida per una sana alimentazione;

- **soggetti non disfagici con malnutrizione proteico-energetica**: alimentazione per os con l'aggiunta di integratori dietetici per os;

- **soggetti con disfagia**: adattamento progressivo della dieta alla funzionalità deglutitoria e alla capacità di preparazione del bolo o nutrizione enterale, eventualmente integrate.

Nel soggetto affetto da ictus in fase acuta la terapia nutrizionale artificiale di scelta è rappresentata dalla nutrizione enterale. È indicato iniziare il trattamento di nutrizione enterale precocemente e comunque non oltre 5-7 giorni nei pazienti normonutriti e non oltre le 24-72 ore nei pazienti malnutriti.

In pazienti con ictus acuto è indicato controllare attentamente i fattori in grado di aumentare la **pressione intracranica**, quali l'ipossia, l'ipercapnia, l'ipertermia e la posizione del capo, che andrebbe mantenuta elevata di 30° rispetto al piano del letto.

Nel trattamento farmacologico prolungato dell'edema cerebrale sono indicati i diuretici osmotici quali:

- glicerolo



- mannitolo

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

La terapia antiepilettica:

- non è indicata in caso di crisi epilettiche isolate;
- è indicata in caso di crisi ripetute, evitando il fenobarbital per un possibile effetto negativo sul recupero.

5.4.6 La Riabilitazione Precoce

Gli interventi mirati alla prevenzione della disabilità conseguente all'ictus influenzano sensibilmente la qualità dell'assistenza prestata a soggetti colpiti da questa malattia, così da risultare determinanti nel produrre vantaggi delle strutture dedicate alle malattie cerebrovascolari acute.

Un compito della stroke unit è di combinare l'assistenza nella fase acuta, che comprende la riabilitazione precoce, all'attività di contenimento della disabilità residua espressa come riabilitazione a lungo termine. Sulla base di tali presupposti, appare necessario realizzare correntemente l'attività di prevenzione della disabilità residua all'ictus fin dai primi giorni dopo l'evento, utilizzando le risorse di personale disponibili, indipendentemente dal numero di fisioterapisti impegnati nell'assistenza agli acuti.

Gli obiettivi della prevenzione della disabilità post-ictale, da realizzare precocemente, possono essere sintetizzati come segue:

- a. contenimento della rigidità articolare indotta dall'immobilità;
- b. conservazione dell'integrità cutanea;
- c. potenziamento della profilassi delle infezioni respiratorie e delle trombosi venose profonde;
- d. esaltazione della partecipazione all'attività fisica e ai programmi assistenziali;
- e. facilitazione della verticalizzazione e prevenzione delle cadute (dal letto e nei trasferimenti);
- f. formulazione di una prognosi ai fini della identificazione delle esigenze assistenziali destinate al recupero da attivare a breve-medio termine.

Le attività abitualmente realizzate per raggiungere gli obiettivi sopra indicati possono essere indicate nei seguenti approcci:

- mobilizzazione passiva degli arti paretici o plegici secondo tutto il range di movimento delle articolazioni per almeno 3-4 volte al giorno
- utilizzo di presidi antidecubito, mantenimento dell'igiene e cambiamento della posizione con intervallo variabile da 1 a 4 ore a seconda dei fattori di rischio per lesioni da decubito

- Protezione della cute basata su igiene, mantenimento dell'idratazione e del trofismo
- Riduzione della pressione sui punti di appoggio, preferibilmente con mezzi "attivi" (es. letti ad aria o ad acqua)
- Prevenzione delle complicanze polmonari e trombotiche
- Stimolare ed incoraggiare i pazienti con ictus alla partecipazione alle attività quotidiane.
- Selezionare i farmaci utilizzati per evitare interferenze negative con il recupero.
- Promuovere la verticalizzazione precoce attraverso l'acquisizione della posizione seduta entro il terzo giorno, se non sussistono controindicazioni al programma.
- Favorire la comunicazione con il paziente ed i familiari anche al fine di indicare e far apprendere le modalità di partecipazione al processo assistenziale.

5.4.7 La dimissione dalla Stroke Unit

La pianificazione della dimissione dovrebbe essere avviata precocemente dopo l'accettazione del paziente e dovrebbe prendere in considerazione i bisogni dei pazienti e dei loro familiari.

È opportuno indicare le attività correlate alla prevenzione secondaria ed all'attività destinata al recupero delle abilità compromesse, indicando anche eventuali referenti dell'unità ictus che possono fornire un aiuto nel coordinamento dell'assistenza.

La dimissione del soggetto che ha subito un ictus, dalla struttura dedicata all'assistenza alla fase subacuta, realizza un passaggio che dovrebbe essere predefinito nell'ambito del progetto assistenziale redatto al momento dell'ammissione del paziente. In altri termini, ogni struttura dovrebbe identificare i propri criteri per la dimissione e realizzare un collegamento con altre strutture assistenziali ospedaliere e territoriali, che garantisca la continuità dell'assistenza.

6) La Riabilitazione

La finalità degli interventi riabilitativi è quella di favorire il raggiungimento e mantenimento del miglior livello di autonomia e partecipazione sociale consentito dal danno cerebrale.

La stesura di un percorso omogeneo e coerente per la riabilitazione dell'ictus cerebrale nella regione Calabria viene pregiudicata in partenza dallo "stato dell'arte" della riabilitazione nella nostra Regione, che è caratterizzato dalla nettissima prevalenza di attori privati disseminati in assenza di criteri di ottimizzazione delle risorse sul territorio, con zone servite oltre ogni misura e vaste zone quasi prive di offerta riabilitativa.

Nelle more di una seria riorganizzazione dell'offerta riabilitativa in Calabria, di modo da realizzare la piena integrazione tra la fase diagnostico - terapeutica in acuto e la presa in carico riabilitativa sia in regime di ricovero, sia territoriale, si tracciano le diverse modalità di approccio riabilitativo dei diversi setting. Si ritiene altresì fondamentale sollecitare la creazione di un registro che consenta di monitorare tutto il percorso di un paziente con ictus, nonché di valutare, tramite appositi indicatori, l'efficacia dei percorsi riabilitativi.

LE FASI DELLA RIABILITAZIONE

Il percorso assistenziale a fini riabilitativi è caratterizzato da obiettivi diversi a seconda delle esigenze correlate alla fase di evoluzione della malattia. In linea generale possiamo distinguere:

fase di acuzie: nella quale l'assistenza è caratterizzata da interventi finalizzati alla prevenzione dei danni secondari ed al tempestivo raggiungimento della stabilizzazione clinica; l'argomento è stato già affrontato nel capitolo dedicato alle Stroke Unit

fase post-acuta: nella quale il quadro clinico è stabilizzato e l'intervento riabilitativo può influenzare positivamente i processi biologici che sottendono il recupero. Tale condizione può prevedere una presa in carico in modalità **intensiva od estensiva**, a seconda del fabbisogno riabilitativo ed assistenziale.

Le Stroke Unit contatteranno le strutture riabilitative di riferimento che, ove private accreditate, dovranno prevedere nella codifica dei rapporti istituzionali la disponibilità di letti dedicati a portatori di esiti acuti di stroke stabilizzati ai fini di non gravare sul non utile prolungamento della degenza. Ciò al fine di garantire la chiusura dei vari snodi della rete. Anche il meccanismo di trasferimento del paziente dalla fase di intensività a quella di estensività o il diretto trasferimento dalla Stroke Unit alla degenza estensiva va codificato dalla regione in termini di snodo di rete. Queste fasi (trasferimenti da SU a degenze riabilitative intensive o semintensive) dovranno seguire percorsi demandati dalla Regione alle Aziende con protocolli rigidi da applicarsi per il tramite del fisiatra aziendale o di figura affine.

fase di completamento del processo di recupero previsto dal progetto riabilitativo che in genere è caratterizzata da interventi riabilitativi di tipo estensivo;

fase del mantenimento e/o di prevenzione della progressione della disabilità che si protrae per tutta la sopravvivenza residua, ed è finalizzata al mantenimento delle prestazioni acquisite, al controllo periodico dei fattori di rischio di ulteriori eventi disabilitanti, alla prevenzione delle compromissioni

funzionali favorite dall'invecchiamento ed alla organizzazione dell'attività quotidiana in maniera adeguata alle caratteristiche individuali ed ambientali.

Come sopra ricordato, secondo le linee guida del Ministero della Salute 1998, sono previsti due livelli essenziali di medicina riabilitativa:

- **Riabilitazione Intensiva:** per un soggetto che può giovare dell'esposizione a più di 3 ore di attività in ambienti specifici dove operano i professionisti della riabilitazione medica o che necessita di team interprofessionale;

- **Riabilitazione Estensiva:** per un soggetto che necessita dell'esposizione a più di un'ora di riabilitazione e non in grado di trarre giovamento da 3 o più ore di attività o che non necessita del team interprofessionale;

Assume particolare importanza, soprattutto nella necessità di operare con risorse limitate, identificare, già nella Stroke Unit, l'approccio più efficace e più utile per il singolo paziente; si propone di suddividere i pazienti in tre gruppi, in relazione alla prognosi di recupero:

- Gruppo 1:** con buon recupero spontaneo anche senza riabilitazione, passibili di interventi solo ambulatoriali, se necessari;

- Gruppo 2:** con possibilità di recupero soddisfacente solo con una presa in carico riabilitativa intensiva;

- Gruppo 3:** con ridottissimo recupero indipendentemente da tipologia e intensità della riabilitazione, per cui va previsto un adeguato piano assistenziale e addestramento dei caregivers, con possibile breve intervento di riabilitazione estensiva.

Ogni ASP dovrebbe poter disporre, tra strutture accreditate pubbliche e private, di una dotazione di posti letto di riabilitazione intensiva adeguata al fabbisogno, da dedicare a pazienti con disabilità di origine neurologica e sarebbe auspicabile, a garanzia della migliore continuità di cura, che tali degenze riabilitative intensive siano funzionalmente collegate con la sede della Stroke Unit.

Anche le strutture territoriali (estensiva, day service, ambulatorio, ADI) dovrebbero essere commisurate alla vastità del bacino di utenza ed ai casi attesi di ictus.

La valutazione iniziale, di tipo multidimensionale ed indirizzata non solo agli aspetti di menomazione e disabilità ma anche a quelli di attività e partecipazione del soggetto, prendendo in esame tutti gli aspetti precedenti, deve consentire, sulla base di criteri predittivi, l'individuazione dell'ambiente maggiormente appropriato per la fase post-acuta.



Tale individuazione dovrebbe avvenire di norma entro circa 7 giorni dall'evento ictale. Auspicabile inoltre l'adozione a livello regionale di strumenti valutativi omogenei degli aspetti riabilitativi, rappresentati per esempio da una scheda unica di valutazione multidimensionale.

I settings assistenziali individuabili consistono in:

- Degenza riabilitativa ordinaria o diurna di tipo intensivo
- Lungodegenza riabilitativa
- Riabilitazione in regime di "day service ambulatoriale"
- Riabilitazione in strutture protette extraospedaliere (es. RSA ed altre strutture)
- Riabilitazione in regime ambulatoriale
- Riabilitazione domiciliare

Quale che sia il setting individuato, il trattamento riabilitativo del paziente con ictus deve basarsi su un "progetto riabilitativo individuale" come definito dalle disposizioni normative nazionali e regionali*, recepite dalla Regione Calabria con DPGR n° 76 del 2012

Qui di seguito si descrivono le caratteristiche dei pazienti da indirizzare ai diversi setting riabilitativi

Degenza in strutture di Riabilitazione Intensiva

E' indicata per pazienti con disabilità medio-grave modificabile che presentino le seguenti caratteristiche:

- Pazienti suscettibili di miglioramenti funzionali durante il ricovero;
- Pazienti in condizioni cliniche che richiedono la disponibilità continuativa, nell'arco delle 24 ore, di prestazioni diagnostico-terapeutico-riabilitative ad elevata intensità. La necessità di assistenza medica continuativa è legata ad un alto rischio di potenziale instabilità clinica e quella infermieristica alla necessità di un nursing riabilitativo multiplo o complesso;
 - Pazienti che non presentino stato di deterioramento cognitivo diagnosticato e documentato (MMSE \leq 18), o una disabilità funzionale medio-grave precedentemente all'evento ictale;
 - Pazienti che necessitano dell'effettuazione di percorsi terapeutici di elevata complessità quali il management della disfagia con richiesta di valutazioni strumentali (es. fibroscopia, videofluoroscopia; endoscopia digestiva), management delle disabilità cognitive complesse (es. disturbi visuo-percettivi che richiedono

trattamenti di alta specializzazione e/o tecnologici, necessità di valutazioni strumentali per particolari applicazioni ortesiche o in previsione di interventi di chirurgia o neurochirurgia funzionale, etc.), per i quali, a garanzia della loro sicurezza, è auspicabile la formalizzazione di collegamenti funzionali con i servizi di emergenza e di diagnostica disponibili a livello locale;

- Pazienti che, pur non presentando gravi deficit motori, abbiano rilevanti deficit cognitivi di tipo lesionale che impediscono l'autonomia (negligenze visuospatiali marcate, grave afasia / aprassia)
- Pazienti che necessitano e possono trarre vantaggio da trattamenti riabilitativi intensivi, di norma quantificabili in 3 ore/die per 6 giorni alla settimana, con un approccio multidisciplinare e multi professionale.

Degenza in strutture di Riabilitazione Estensiva

È indicata nei pazienti con disabilità medio-grave e importante dipendenza non in grado di sostenere l'impegno della riabilitazione intensiva e particolarmente per soggetti anziani e con disabilità pregresse o con ridotta autonomia pregressa.

In questo caso si possono prevedere programmi meno intensivi (1 ora/die minimo) integrati da adeguati piani assistenziali. Al modificarsi delle condizioni cliniche può essere indicato il passaggio ad un setting riabilitativo di tipo intensivo.

Riabilitazione nella fase di post-dimissione

Nell'organizzare l'assistenza al paziente con ictus nella fase post-ospedaliera occorre prestare particolare attenzione all'eterogeneità dei bisogni e alla conseguente necessità di offrire percorsi di assistenza diversificati e personalizzati.

Interventi riabilitativi in regime di

DAY SERVICE

AMBULATORIO



DAY SERVICE

I pazienti appropriati per questo tipo di regime assistenziale sono quelli che presentano menomazioni e disabilità multiple (es. coesistenza di menomazioni motorie e cognitive).

Importante requisito per un efficace svolgimento di tale attività è la sinergia in rete con le strutture che erogano servizi territoriali ed un adeguato sistema di trasporti.

RIABILITAZIONE IN REGIME AMBULATORIALE

La riabilitazione ambulatoriale, in particolare nell'ictus cerebrale, rappresenta il contesto più appropriato per la gestione degli esiti.

Essa deve essere effettuata in stretta coordinazione con le altre fasi deve garantire un adeguato monitoraggio clinico funzionale longitudinale, con possibilità di rivalutazioni e riprese di trattamento ove indicato.

La presa in carico ambulatoriale deve anche prevedere attività di prevenzione secondaria indirizzate alle menomazioni e alla disabilità.

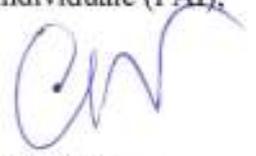
Il mantenimento di condizioni fisiche, motorie e psicologiche ottimali riduce nel tempo il ricorso all'ospedalizzazione ed alle cure riabilitative.

RIABILITAZIONE DOMICILIARE

La riabilitazione in regime domiciliare delle persone affette da stroke ha lo scopo di favorire il recupero o il mantenimento dell'autonomia, e l'integrazione nell'ambiente di vita abituale, attraverso interventi sulla persona (rieducazione all'autonomia) e sull'ambiente.

Gli interventi riabilitativi a domicilio per le persone affette da stroke si svolgono di norma in continuità rispetto alla dimissione dalle strutture di degenza riabilitativa, o da reparti per acuti.

La presa in carico riabilitativa in ambito domiciliare si inserisce nel contesto organizzativo della Assistenza Domiciliare Integrata (ADI), e nell'ambito di un Progetto Assistenziale Individuale (PAI), cui il paziente possa accedere:



- con presa in carico diretta post dimissione con un percorso di "dimissione protetta" ed un programma riabilitativo definito dal medico specialista in Medicina Fisica e Riabilitazione, sulla base delle indicazioni contenute nelle Linee Guida regionali per la presa in carico;
- su richiesta del MMG e successiva valutazione specialistica fisiatrica, sulla base delle indicazioni contenute nelle Linee Guida Regionali per la presa in carico.

MONITORAGGIO DELL'ATTIVITA'

Per il monitoraggio dell'attività è necessaria la raccolta sistematica dei dati sia della fase acuta che di quella riabilitativa, auspicando l'istituzione di un apposito registro che consenta di monitorare tutto il percorso dei soggetti con ictus e la messa in rete delle strutture riabilitative.

A tal fine sono stati identificati i seguenti indicatori da valutare anche rispetto all'anno precedente la pubblicazione del PDTA:

- n° pazienti con Ictus ischemico ricoverati nelle Stroke Unit/totale ricoveri per ictus ischemico
- n° pazienti sottoposti a trombolisi/totale ricoveri per ictus ischemico
- n° pazienti sottoposti a trombectomia arteriosa/totale ricoveri per ictus ischemico
- n° interventi per TEA in fase acuta
- degenza media nelle Stroke Unit
- tasso di mortalità durante il ricovero per ictus acuto
- Rankin a 3 mesi
- re-ricovero a 30 giorni per la stessa patologia/totale ictus ischemici
- Tempi di percorso extraospedalieri e intraospedalieri per i pazienti sottoposti a trombolisi
- Destinazione alla dimissione e tipologia di intervento riabilitativo attuato
- Livello di autonomia finale (Barthel e/o FIM)

Il gruppo tecnico e il coordinatore scientifico dovranno monitorare trimestralmente gli indicatori proposti mentre il coordinamento regionale effettuerà un monitoraggio semestrale di tutti gli indicatori proposti.

Alcune informazioni da raccogliere ad integrazione di quelle della fase acuta sono riportate di seguito.



Etiologia

- Data insorgenza (indicatore di percorso)
- Data ricovero in riabilitazione e data dimissione (durata complessiva del ricovero)
- Struttura di ricovero
- Variabili anagrafiche
- Variabili cliniche:
 - Alimentazione (SNG, PEG, OS)
 - Incontinenza
 - Emiplegia destra o sinistra

Afasia si no
Sindrome emisfero minore si no
Motricity index arto superiore
Motricity index arto inferiore
Trunk control test
Functional Independence Measure (FIM)
Rankin
NIHSS
Complicanze intercorrenti

La Regione Calabria si impegna, nel termine di non più di 6 mesi, di procedere ad una profonda revisione della rete dell'offerta riabilitativa, privilegiando criteri di certezza dei criteri di accreditamento, omogeneità dell'offerta tra le varie zone, networking efficace tra le strutture per acuti, le degenze riabilitative ed il territorio, verifica di qualità basata su indicatori di esito.

*Linee-guida del Ministero della Sanità per le attività di riabilitazione. Gazzetta Ufficiale 30 maggio 1998, n. 124.

**Piano di Indirizzo per la Riabilitazione, Ministero della Salute, approvato dalla Conferenza Permanente per i Rapporti tra lo Stato, le Regioni e Le Provincie Autonome di Trento e di Bolzano il 10.2.2011.*

Il Dipartimento Tutela della Salute effettuerà semestralmente il monitoraggio dello stato di attuazione del PDTA, attraverso la valutazione degli indicatori e con il supporto del gruppo regionale di coordinamento del progetto coordinato dal responsabile scientifico e predisporrà la relazione per la Struttura Commissariale.



7) Appendice

Quest'ultimo capitolo, che è parte integrante di questo percorso, mira ad una serie di riflessioni che, più che concludere, rappresentano un ulteriore percorso da implementare e da portare, nel medio termine, a compimento (massimo 18 mesi).

In Italia il numero complessivo di pazienti affetti da stroke ricoverati nelle 190 SU e, complessivamente, nelle neurologie è di circa il 50% del totale.

I dati calabresi, segnatamente all'ictus ischemico, sono, allo stato, ancora meno rappresentativi.

La previsione dell'incremento numerico delle SU verosimilmente consentirà un numero di ricoveri intorno ai 3500/anno, che assorbirà pressoché totalmente la richiesta di ricoveri.

Resta inteso che, oltre la nota percentuale del 14% dei pazienti che non si ricovera, esiste una percentuale di misdiagnosi ed una percentuale di ictus del giorno/i prima che afferiscono ad ospedali minori ed in UO generaliste, così come quelli affetti da pluripatologie o gli anziani fragili o particolari casi di ictus insorti in corso di altre gravi patologie, dove il ricovero è più indicato in reparti diversi dalla Neurologia. In precedenza è stato accennato un riferimento cronologico alla implementazione delle Stroke Unit della Regione Calabria

Due annotazioni fondamentali per il futuro su cui la Regione Calabria (nella veste di struttura dipartimentale della salute e struttura Commissariale) assume impegno organizzativo e di realizzazione: la cartella clinica informatizzata, il FAST – TRACK per i TIA.

La Cartella Clinica Informatizzata

La cartella clinica informatizzata è uno strumento informatico finalizzato alla realizzazione di un Registro centralizzato dell'Ictus Cerebrale in Calabria, coordinato da un esperto terzo rispetto agli specialisti ospedalieri e/o universitari strutturati con notevole esperienza scientifica di settore e finalizzato a:

- Verifica dell'assistenza, dei processi di cura e del governo clinico
- Modifica consequenziale dei comportamenti in AUDIT periodici interaziendali
- Creazione di casistiche di particolare numerosità con ricaduta di informazione finalizzata alla ottimizzazione organizzativa
- Verifica delle procedure e valutazione dell'efficacia
- Valutazione dei bisogni delle diverse strutture
- Valutazione dell'efficacia dei vari modelli organizzativi dell'intero percorso di cura (dalla fase preospedaliera alla riabilitazione)
- Verifica dell'efficacia degli interventi di prevenzione primaria e secondaria
- Monitoraggio del timing di applicazione delle procedure



FAST TRACK per il TIA

L'ottimizzazione delle risorse delle diverse SU consentirà di realizzare, nel medio termine, percorsi veloci per il TIA, a cui bisognerà garantire la possibilità di una definizione etiologica completa nell'arco di poche ore, così abbattendo significativamente l'incidenza di nuovo stroke che, come noto (Rothwell et al., *Neurology* 2005) si verifica nelle prime 24 ore e comunque nei primi giorni dopo un TIA. Ciò si traduce in un ricovero breve, di poche ore, in un posto dedicato (anche in DH o SU), proponendo ogni giorno una "prenotazione - TIA" delle indagini strumentali indicate nel percorso ai vari servizi (ECG, valutazione cardiologica, Esame ecocardiografico, eventuale Holter - ECG, Ecocolordoppler TSA, RM Encefalo, esami di laboratorio, EEG, eventuale valutazione neuropsicologica).

Ciò abbatterebbe l'incidenza dell'ictus dopo TIA in termini assoluti dal 4,7% all'1,76% (Amarenco et al., *Lancet Neurology* 2007). Ne deriverebbe, ovviamente, un notevole beneficio economico ed un abbattimento dei costi sociali.

8) Bibliografia

EPIDEMIOLOGIA

1. Dati SDO derivati da "Archivio Nazionale dati SDO, Ministero della Salute, Direzione Generale della Programmazione, Ufficio VI"
2. Quaderno della Salute n. 2 (www.salute.gov.it - www.quadernidellasalute.it/archivio-quaderni/index.php)
3. Quaderno della Salute n. 14 (www.salute.gov.it - www.quadernidellasalute.it/archivio-quaderni/index.php)
4. *A Prospective Community Based Study of Stroke in Southern Italy: The Vibo Valentia Incidence Stroke Study*. A. Di Carlo, D. Inzitari, F. Galati, D. Consoli. *Cerebrovascular Disease* 16 (4). 410-417, 2003
5. *MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset*. G. Thomalla, C.Z. Simonsen, F. Boutitie, G. Andersen, Y. Berthezene, B. Cheng, B. Cheripelli, T.-H. Cho, F. Fazekas, J. Fiehler, I. Ford, I. Galinovic, S. Gellissen, A. Golsari, J. Gregori, M. Gunther, J. Guibernau, K.G. Hausler, M. Hennerici, A. Kemmling, J. Marstrand, B. Modrau, L. Neeb, N. Perez de la Ossa, J. Puig, P. Ringleb, P. Roy, E. Scheel, W. Schonewille, J. Serena, S. Sunaert, K. Villringer, A. Wouters, V. Thijs, M. Ebinger, M. Endres, J.B. Fiebach, R. Lemmens, K.W. Muir, N. Nighoghossian, S. Pedraza, and C. Gerloff, for the WAKE-UP Investigators* *The new england journal of medicine* May 16, 2018
6. *Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging* G.W. Albers, M.P. Marks, S. Kemp, S. Christensen, J.P. Tsai, S. Ortega-Gutierrez, R.A. McTaggart, M.T. Torbey, M. Kim-Tenser, T. Leslie-Mazwi, A. Sarraj, S.E. Kasner, S.A. Ansari, S.D. Yeatts, S. Hamilton, M. Mlynash, J.J. Heit, G. Zaharchuk, S. Kim, J. Carrozzella, Y.Y. Palesch, A.M. Demchuk, R. Bammer, P.W. Lavori, J.P. Broderick, and M.G. Lansberg, for the DEFUSE 3 Investigators* *The new england journal of medicine* January 24, 2018, at NEJM.org.
7. *Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct* R.G. Nogueira, A.P. Jadhav, D.C. Haussen, A. Bonafe, R.F. Budzik, P. Bhuva, D.R. Yavagal, M. Ribo, C. Cognard, R.A. Hanel, C.A. Sila, A.E. Hassan, M. Millan, E.L. Levy, P. Mitchell, M. Chen, J.D. English, Q.A. Shah, F.L. Silver, V.M. Pereira, B.P. Mehta, B.W. Baxter, M.G. Abraham, P. Cardona, E. Veznedaroglu, F.R. Hellinger, L. Feng, J.F. Kirmani, D.K. Lopes, B.T. Jankowitz, M.R. Frankel, V. Costalat, N.A. Vora, A.J. Yoo, A.M. Malik, A.J. Furlan, M. Rubiera, A. Aghaebrahim, J.-M. Olivot, W.G. Tekle, R. Shields, T. Graves, R.J. Lewis, W.S. Smith, D.S. Liebeskind, J.L. Saver, and T.G. Jovin, for the DAWN Trial Investigators* *The new england journal of medicine*

8. CT perfusion and angiographic assessment of pial collateral reperfusion in acute ischemic stroke: the CAPRI study. **Consoli A, Andersson T, Holmberg A, Verganti L, Saletti A, Vallone S, Zini A, Cerase A, Romano D, Bracco S, Lorenzano S, Fainardi E, Mangiafico S; CAPRI Collaborative Group.**
9. Assessment of outcome following decompressive craniectomy for malignant middle cerebral artery infarction in patients older than 60 years of age: A review Ahmet Arac, M.D.,¹ Vanessa Blanchard, M.A., O.T.R./L.,² Marco Lee, M.D., Ph.D.,¹ and Gary K. Steinberg, M.D., Ph.D.¹
10. Decompressive Craniectomy for Malignant Middle Cerebral Artery Stroke
Mark M. Landreneau, MD¹ Kevin N. Sheth, MD²Section of Neurocritical Care and Emergency Neurology, Yale University, New Haven, Connecticut²Department of Neurology, Yale University, New Haven, Connecticut³Department of Neurosurgery, Yale University, New Haven, Connecticut
Semin Respir Crit Care Med 2017;38:737-744.
11. Early Decompressive Hemicraniectomy for Malignant Middle Cerebral Artery Infarction in Asian patients: A single centre study Prakash Paliwal, MRCP, Farasat Kazmi, MB Bch BAO, Hock Luen Teoh, MRCP, Leonard LL. Yeo, MRCP, Raymond CS. Seet, MRCP, Tseng Tsai Yeo, FRACS, Lwin Sein, FRCS, Ning Chou, FRCS, Thomas TCH, MRCS, Bernard PL. Chan, MD, VijayK. Sharma, MD
Accepted Date: 26 December 2017 *World Neurosurgery*

STROKE UNIT

1. Aboderin I and Venables G for the Pan European Consensus Meeting on Stroke management: Consensus report: stroke management in Europe. *J Intern Med*, 1996,240,173-180
2. Adams HP et al.: Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups. *Stroke* 2007,38, 1655-711.
3. Alberts MA, Hademenos G, Latchaw RE, Jagoda A, Marler JR, Mayberg MR, Starke RD, Todd HW, Viste KM, Girgus M, Shephard T, Emr M, Schwayder P, Walker MD, for the Brain Attack Coalition. Recommendations for the establishment of primary stroke centers. *J Am Med Assoc.* 2000;283:3102-3109
4. Bersano A, Candelise L, Sterzi R, Micieli G, Gattinoni M, Morabito A and the PROSIT study Group. Stroke Unit care in Italy. Results from PROSIT (Project on Stroke Services in Italy). A nationwide study. *Neurol Sci.* 2006 Nov;27(5):332-9
5. European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management – Update 2003. The European Stroke Initiative Executive Committee and the EUSI Writing Committee. *Cerebrovasc Dis* 2003;16:311–337
6. Evans A, Perez I, Harraf F, Melbourn A, Steadman J, Donaldson N, Kalra L: Can differences in management processes explain different outcomes between stroke unit and stroke-team care? *Lancet.* 2001 Nov 10;358:1586-92
7. Hacke W, Schwab S, De Georgia M: Intensive care of acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*, 1994,4,385-392.
8. Ictus cerebrale; Linee guida italiane di prevenzione e trattamento, stesura del 15 marzo 2005; www.spread.it
9. Indredavik B, Stordahl SA, Bakke F, Rokseth R, Haheim LL : Stroke unit treatment. Long term effects. *Stroke*, 1997, 28, 1861-1866.
10. Recommendations for Comprehensive Stroke Centers: A Consensus Statement from the Brain Attack Coalition. *Stroke.* 2005;36:1597-1616
11. Rincon F, Mayer SA. Neurocritical care: a distinct discipline? *Curr Opin Crit Care*, 2007, 13,115-21
12. Schwamm LH et al.: Recommendations for the establishment of stroke systems of care: recommendations from the American Stroke Association's Task Force on the development of Stroke Systems. *Circulation* 2005, 111, 1078-1091
13. Seenan P, Long M, Langhorne P. Stroke Units in Their Natural Habitat. Systematic Review of Observational Studies. *Stroke*, 2007, 38, 1886-1892
14. Stroke Unit Trialists Collaboration: Collaborative systematic review of the randomised trials of organised inpatients (stroke unit) care after stroke. *BMJ*,1997,314,1151-1159.
15. Stroke Unit Trialists' Collaboration : How do stroke units improve patient outcomes? *Stroke*, 1997, 28, 2139-2144
16. Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, issue 3. article No. CD000197. DOI:10.1002/14651858. CD000197.
17. Stroke Unit care for acute stroke patients: an observational follow up study. *Lancet* 2007 Jan 27, 369 (9558):299-305
18. Warlow CP, Dennis MS, van Gijn J et al.: A practical approach to the management of stroke patients. In : *Stroke. A practical guide to management.* Blackwell Science Ltd, Oxford, 1996,360-384.

TROMBOLISI E.V.

1. Adams HP et al.: Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups. *Stroke* 2007;38, 1655-711.
2. Barber PA, Zhang J, Demchuk AM, Hill MD, Buchan AM.: Why are stroke patients excluded from TPA therapy? An analysis of patient eligibility. *Neurology* 2001, 56, 1015-20.
3. Campbell C: A stroke strategy for Canada. Canadian Stroke Network.[cited 2005 July 9]. Available at: <http://canadianstrokenetwork.ca/news/newsletters/newsletter8en.pdf>.
4. Graham GD: Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke in Clinical Practice. A Meta-Analysis of Safety Data. *Stroke* 2003; 34: 2847-2850.
5. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, Brott T, Frankel M, Grotta JC, Haley EC Jr, Kwiatkowski T, Levine SR, Lewandowski C, Lu M, Lyden P, Marler JR, Patel S, Tilley BC, Albers G, Bluhmki F, Wilhelm M, Hamilton S, ATLANTIS Trials Investigators, ECASS Trials Investigators, NINDS rt-PA Study Group Investigators: Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004; 363: 768-774.
6. Hodgson C, Lindsay P, Rubini F: Can mass media influence emergency department visits for stroke? *Stroke* 2007, Jul;38(7):2115-22
7. Katzan IL, Hammer MD, Hixson ED, Furlan AJ, Abou-Chebl A, Nadzam DM; Cleveland Clinic Health System Stroke Quality Improvement Team: Utilization of intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *Arch Neurol* 2004, Mar;61(3):346-50
8. Ictus cerebrale: Linee guida italiane di prevenzione e trattamento, stesura del 15 marzo 2005; www.spread.it
9. Mehdiratta M, Caplan LR: Stroke thrombolysis 2006: an update progress in cardiovascular diseases. *Prog Cardiovasc Dis* 2007, 49(6), 430-8.
10. Sciolla R for the SINPAC Group: Who calls 118? ER access in a cohort of stroke patients from Piemonte and Valle Aosta. *Neurol Sci* 2000, suppl to n.4, 21, S155.
11. Silver FL, Rubini F, Black D, Hodgson CS: Advertising strategies to increase public knowledge of the warning signs of stroke. *Stroke* 2003, Aug;34(8):1965-8.
12. 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
13. Wahlgren N. et al: Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 2007, Jan 27;369(9558):275-82
14. Wardlaw JM, del Zoppo G, Yamaguchi T, Berge E: Thrombolysis for acute ischaemic stroke (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2003, Oxford: Update Software
15. Yip TR, Demaerschalk BM: Estimated Cost Savings of Increased Use of Intravenous Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke in Canada. *Stroke* 2007, Jun;38(6):1952-5.
16. Zeevi N, Chhabra J, Silverman IE, Lee NS, McCullough LD: Acute stroke management in the elderly. *Cerebrovasc Dis* 2007;23(4):304-8

TROMBOLISI E.A.

1. 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
2. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo G, Sandercock P, Lindley RL, Cohen G. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012; 379: 2364-72
3. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R, Edoardo Boccardi, for the SYNTHESIS Expansion Investigators. Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke. *New Eng J Med* 2013;368:904-13
4. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD, Jauch EC, Jovin TG, Yan B, Silver FL, von Kummer R, Molina CA, Demaerschalk BM, Budzik R, Clark WM, Zaidat OO, Malisch TW, Goyal M, Schonewille WJ, Mazighi M, Engelter ST, Anderson C, Spilker J, Carrozzella J, Ryckborst KJ, Janis LS, Martin RH, Foster LD, Tomsick TA, 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
5. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, Alger JR, Nenov V, Ajani Z, Feng L, Meyer BC, Olson S, Schwamm LH, Yoo AJ, Marshall RS, Meyers PM, Yavagal DR, Wintermark M, Guzy J, Starkman S, Saver J, for the MR RESCUE

Investigators* A Trial of Imaging Selection and Endovascular Treatment for Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2013;368:914-23

6. GU estensione della ft a 4.5 or
7. Fischer U, Arnold M, Nedeltchev K, Brekenfeld C, Ballinari P, Remonda L, Schroth G, Mattle HP. NIHSS score and arteriographic findings in acute ischemic stroke. *Stroke* 2005;36:2121-5
8. Alexandrov AV, Felberg RA, Demchuk AM, Christou I, Burgin WS, Malkoff M, Wojner AW, Grotta JC. Deterioration following spontaneous improvement: sonographic findings in patients with acutely resolving symptoms of cerebral ischemia. *Stroke* 2000;31:915-919.
9. Nedeltchev K, Schwegler B, Haefeli T, Brekenfeld C, Gralla J, Fischer U, Arnold M, Remonda L, Schroth G, Mattle HP. Outcome of stroke with mild or rapidly improving symptoms. *Stroke* 2007;38:2531-5
10. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno AJ, Connors JJ (Buddy), Demaerschalk BM, Khatri P, McMullan PW, Qureshi AI Jr, Rosenfield K, Scott PA, Summers DR, Wang DZ, Wintermark M, Yonas H on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Peripheral Vascular Disease, and Council on Clinical Cardiology. 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* 2013;44:870-947
11. Meyers P, Schumacher HC, Higashida RT, Barnwell SL, Creager MA, Gupta R, McDougall CG, Pandey DK, Sacks D, Wechsler LR. Indications for the performance of intracranial endovascular neurointerventional procedures. A scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, Stroke Council, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. *J NeuroIntervent Surg* 2010;2:177-88
12. Moey AW, Koblar SA, Chryssidis S, Robinson M, Jannes J. Endovascular therapy after stroke in a patient treated with dabigatran. *Medical Journal of Australia* 2012;196:469-71.
13. Müller Petra, Topakian R, Sonnberger M, Nußbaumer K, Windpessic M, Eder V, Nesser HJ, Trenkler J, Haringa HP. Endovascular thrombectomy for acute ischemic stroke patients anticoagulated with dabigatran. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2013;115:2257-2259

LETTURE CONSIGLIATE PER TROMBOLISI E.V.

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. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, Boysen G, Bluhmki E, Höxter G, Mahagne MH, Hennerici M for the ECASS-study group. Safety and efficacy of intravenous thrombolysis with a recombinant tissue plasminogen activator in the treatment of acute hemispheric stroke. *JAMA* 1995;274:1017-1025.
3. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, Larrue V, Bluhmki E, Davis S, Donnan G, Schneider D, Diez-Tejedor E, Trouillas P. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet* 1998;352:1245-1251.
4. Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. *JAMA* 1999; 282: 2019-2026.
5. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, Brott T, Frankel M, Grotta JC, Haley EC Jr, Kwiatkowski T, Levine SR, Lewandowski C, Lu M, Lyden P, Marler JR, Patel S, Tilley BC, Albers G, Bluhmki F, Wilhelm M, Hamilton S, ATLANTIS Trials Investigators, ECASS Trials Investigators, NINDS rt-PA Study Group Investigators. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004;363: 768-774
6. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, Hennerici MG, Kaste M, Kuelkens S, Larrue V, Lees KR, Roine RO, Soine L, Toni D, Vanhooren G; SITS-MOST investigators. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 2007; 369: 275-282.
7. Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N, Aichner F, Bluhmki E, Dávalos A, Erilä T, Ford GA, Grond M, Hacke W, Hennerici MG, Kaste M, Köhrmann M, Machnig T, Larrue V, Lees KR, Roine RO, Toni D, Vanhooren G, for the SITS-MOST investigators. Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-MONitoring Study (SITS-MOST): multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data profile in randomized controlled trials. *Stroke* 2008;39:3316-22

8. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D, 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
9. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, Hacke W, Millan M, Muir K, Roine RO, Toni D, Lees KR; SITS investigators. Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet* 2008;372:1303-9
10. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brott TG, Toni D, Grotta JC, Albers GW, Kaste M, Marler JR, Hamilton SA, Tilley BC, Davis SM, Donnan GA, Hacke W; ECASS, ATLANTIS, NINDS and EPITHET rt-PA Study Group Investigators. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet* 2010;375:1695-703
11. 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
12. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo G, Sandercock P, Lindley RL, Cohen G. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012; 379: 2364-72
13. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R, Edoardo Boccardi, for the SYNTHESIS Expansion Investigators. Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke. *New Eng J Med* 2013;368:904-13
14. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD, Jauch EC, Jovin TG, Yan B, Silver FL, von Kummer R, Molina CA, Demaerschalk BM, Budzik R, Clark WM, Zaidat OO, Malisch TW, Goyal M, Schonewille WJ, Mazighi M, Engelster ST, Anderson C, Spilker J, Carrozella J, Ryckborst KJ, Janis LS, Martin RH, Foster LD, Tomsick TA, 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
15. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, Alger JR, Nenov V, Ajani Z, Feng L, Meyer BC, Olson S, Schwamm LH, Yoo AJ, Marshall RS, Meyers PM, Yavagal DR, Wintermark M, Guzy J, Starkman S, Saver J, for the MR RESCUE Investigators. A Trial of Imaging Selection and Endovascular Treatment for Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2013;368:914-23
16. GU estensione dellaft a 4.5 ore
17. Fischer U, Arnold M, Nedeltchev K, Brekenfeld C, Ballinari P, Remonda L, Schroth G, Mattle HP. NIHSS score and arteriographic findings in acute ischemic stroke. *Stroke* 2005;36:2121-5
18. Alexandrov AV, Felberg RA, Demchuk AM, Christou I, Burgin WS, Malkoff M, Wojner AW, Grotta JC. Deterioration following spontaneous improvement: sonographic findings in patients with acutely resolving symptoms of cerebral ischemia. *Stroke* 2000;31:915-919.
19. Nedeltchev K, Schwegler B, Haefeli T, Brekenfeld C, Gralla J, Fischer U, Arnold M, Remonda L, Schroth G, Mattle HP. Outcome of stroke with mild or rapidly improving symptoms. *Stroke* 2007;389:2531-5
20. Steffenhagen N, Hill MD, Poppe AY, Buchan AM, Coutts SB. Should you thrombolize all or any stroke patients with baseline National Institutes of Health Stroke Scale Scores ≤ 5 ? *Cerebrovasc Dis* 2009;28:201-202
21. Fink JN, Kumar S, Horkan C, Linfante I, Selim MH, Caplan LR, Schlaug G. The stroke patient who woke up. Clinical and radiological features, including diffusion and perfusion MRI. *Stroke* 2002;33:988-993
22. Ebinger M, Scheitz JF, Kufner A, Endres M, Fiebich JB, Nolte CH. MRI-based intravenous thrombolysis in stroke patients with unknown time of symptom onset. *Eur J Neurol*. 2012;19:348-50
23. Petkova M, Rodrigo S, Lamy C, Oppenheim G, Touzé E, Mas JL, Méder JF, Oppenheim C. MR imaging helps predict time from symptom onset in patients with acute stroke: implications for patients with unknown onset time. *Radiology*. 2010;257:782-92
24. Manawadu D, Bodla S, Keep J, Jarosz J, Kalra L. An observational study of thrombolysis outcomes in wake-up ischemic stroke patients. *Stroke* 2013;44:427-431
25. Selim M, Kumar S, Fink J, Schlaug G, Caplan LR, Linfante I. Seizure at stroke onset: should it be an absolute contraindication to thrombolysis? *Cerebrovasc Dis* 2002;14:54-57
26. Sylaja PN, Dzialowski I, Krol A, Roy J, Federico P, Demchuk AM; Calgary Stroke Program. Role of CT angiography in thrombolysis decision-making for patients with presumed seizure at stroke onset. *Stroke* 2006;37:915-7

27. De Reuck J, Vanhee F, Van Maele G, Claeys I. Magnetic resonance imaging after seizures in patients with an ischemic stroke. *CerebrovascDis*2007;23:339-43
28. Ictus cerebrale: Linee guida italiane di prevenzione e trattamento SPREAD 2012. <http://www.spread.it>
29. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno AJr, Connors JJ(Buddy), Demaerschalk BM, Khatri P, McMullan PW, Qureshi AI Jr, Rosenfield K, Scott PA, Summers DR, Wang DZ, Wintermark M, Yonas H on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Peripheral Vascular Disease, and Council on Clinical Cardiology. 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*2013;44:870-947
30. Mishra NK, Ahmed N, Davalos A, Iversen HK, Melo T, Soenne L, Wahlgren N, Lees KR, for the SITS and VISTA collaborators. Thrombolysis outcomes in acute ischemic stroke patients with prior stroke and diabetes mellitus. *Neurology*2011;77:1866-72
31. Karlinski M, Kobayashi A, Mikulik R, Sanak D, Wahlgren N, Czlonkowska A, on behalf of the SITS-EAST Collaborative Group. Intravenous alteplase in ischemic stroke patients not fully adhering to the current drug license in Central and Eastern Europe. *Int J Stroke* 2012;7:615-622
32. Alhazzaa M, Sharma M, Blacquiere D, Stotts G, Hogan M, Dowlatshahi D. Thrombolysis despite recent stroke: a case series. *Stroke*2013;44:1736-1738
33. Schonewille WJ, Wijman CAC, Michel P, Rueckert CM, Weimar C, Mattle HP, Engelter ST, Tanne D, Muir KW, Molina CA, Thijs V, Audebert H, Pfefferkorn T, Szabo K, Lindsberg PJ, de Freitas G, Kappelle L J, Algra A, on behalf of the BASICS study group. Treatment and outcomes of acute basilar artery occlusion in the Basilar Artery International Cooperation Study (BASICS): a prospective registry study. *Lancet Neurol*2009;8:724-30
34. Mazya MV, Lees KR, Markus R, Roine RO, Seet RC, Wahlgren N, Ahmed N; for the SITS investigators. Safety of IV thrombolysis for ischemic stroke in patients treated with warfarin. *Ann Neurol* 2013 Jun 6. doi: 10.1002/ana.23924. [Epub ahead of print]
35. Matute MC, Masjuan J, Egido JA, Fuentes B, Simal P, Diaz-Otero F, Reig G, Diez-Tejedor E, Gil-Nuñez A, Vivancos J, de Leciana MA. Safety and outcomes following thrombolytic treatment in stroke patients who had received prior treatment with Anticoagulants *Cerebrovasc Dis* 2012;33:231-239
36. De Smedt A, De Raedt S, Nieboer K, De Keyser J, Brouns R. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator in a stroke patient treated with dabigatran. *Cerebrovasc Dis* 2010;30:533-534
37. Matute MC, Guillan M, Garcia-Caldentey J, Buisan J, Aparicio M, Masjuan J, Alonso de Leciana M. Thrombolysis treatment for acute ischaemic stroke in a patient on treatment with dabigatran. *ThrombHaemost* 2011;106:178-179.
38. Naranjo IC, Portilla-Cuenca JC, Caballero PEJ, Calle Escobar ML, Sevilla RMR. Fatal intracerebral hemorrhage associated with administration of recombinant tissue plasminogen activator in a stroke patient on treatment with dabigatran. *Cerebrovasc Dis* 2011;32:614-615
39. Sangha N, El Khoury R, Misra V, Lopez G. Acute ischemic stroke treated with intravenous tissue plasminogen activator in a patient taking dabigatran with radiographic evidence of recanalization . *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012;21:917.e5-e8
40. Marrone LC, Marrone ACH. Thrombolysis in an ischemic stroke patient on dabigatran anticoagulation: a case report. *Cerebrovasc Dis* 2012;34:246-247
41. Lee VH, Connors JJ, Prabhakaran S. Intravenous thrombolysis in a stroke patient taking dabigatran. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012;21:916.e11-e12
42. Pfeilschifter W, Abruscato M, Hövelmann S, Baasb H. Thrombolysis in a stroke patient on dabigatran anticoagulation: case report and synopsis of published cases. *Case Rep Neurol* 2013;5:56-61
43. Kate M, Szkotak A, Witt A, Shuaib A, Butcher K. Proposed approach to thrombolysis in dabigatran-treated patients presenting with ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014 Published ahead of print.
44. Kawiorski MM, Alonso-Canovas A, de Felipe Mimbrenra A, de la Maza SS, Alvarez-Velasco R, Zarza B, Masjuan J. Successful intravenous thrombolysis in acute ischaemic stroke in a patient on rivaroxaban treatment. *ThrombHaemost* 2014; 111 doi:10.1160/TH13-06-0472
45. Fluri F, Heinen F, Kleinschnitz C. Intravenous thrombolysis in a stroke patient receiving rivaroxaban. *Cerebrovasc Dis Extra* 2013;3:153-155
46. Steiner T, Böhm M, Dichgans M, Diener H-C, Ell C, Endres M, Epple C, Grond M, Laufs U, Nickenig G, Riess H, Rother J, Schellinger PD, Spannagl M, Veltkamp R. Recommendations for the emergency management of complications associated with the new direct oral anticoagulants (DOACs), apixaban, dabigatran and rivaroxaban. *Clin Res Cardiol*

47. Inzitari D, Arba F, Piccardi B, Poggesi A. Predictors of hemorrhagic transformation of ischemic stroke after thrombolysis. In: Micieli G, and Amantea D, Eds. Rational Basis for Clinical Translation in Stroke Therapy, Clinical needs: diagnosis and brain imaging techniques. Frontiers in Neurotherapeutics Series, CRC Press, 2014.
48. Meretoja A, Putaala J, Tatlisumak T, Atula S, Arto V, Curtze S, Häppölä O, Lindsberg PJ, Mustanoja S, Piironen K, Pitkaniemi J, Rantanen K, Sairanen T, Salonen O, Silvennoinen H, Soenne L, Strbian D, Tiainen M, Kaste M. Off-label thrombolysis is not associated with poor outcome in patients with stroke. *Stroke* 2010;41:1450-8.
49. Guillan M, Alonso-Canovas A, Garcia-Caldentey J, Sanchez-Gonzalez V, Hernandez-Medrano I, Defelipe-Mimbrera A, Matute MC, Alonso-Arias MA, Alonso de Lecifana M, Masjuan J. Off-label intravenous thrombolysis in acute stroke. *Eur J Neurol* 2012;19:390-4.
50. Edwards NJ, Hooman K, Josephson SA. The safety of intravenous thrombolysis for ischemic stroke in patients with pre-existing cerebral aneurysms. A case series and review of the literature. *Stroke* 2012;43:412-416
51. Katz BS, Flemming KD. Successful IV thrombolysis followed by mechanical thrombectomy in a patient with cerebral ischemia and a dural AV fistula. *Am J Emerg Med* 2013;31:637
52. Sumner CJ, Golden JA, Hemphill JC 3rd. Should thrombolysis be contraindicated in patients with cerebral arteriovenous malformations? *Crit Care Med*. 2002;30:2359-62
53. Cronin CA, Weisman CJ, Llinas RH. Stroke treatment. Beyond the three hour window and in the pregnant patient. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1142:159-78.
54. Demchuk AM. Yes Intravenous thrombolysis should be administered in pregnancy when other clinical and imaging factors are favorable. *Stroke* 2013;44:864-865
55. Tassi R, Acampa M, Marotta G, Cioni S, Guideri F, Rossi S, Cerase A, Martini G. *Am J Emerg Med* 2013;31:448.e1-3.
56. Wein TH, Hickenbottom SL, Morgenstern LB, Demchuk AM, Grotta JC. Safety of tissue plasminogen activator for acute stroke in menstruating women. *Stroke* 2002;33:2506–2508
57. Breuer L, Blinzler C, Huttner HB, Kiphuth IC, Schwab S, Köhrmann M. Off-label thrombolysis for acute ischemic stroke: rate, clinical outcome and safety are influenced by the definition of 'minor stroke'. *Cerebrovasc Dis* 2011;32:177-85.
58. Nogueira RG, Yoo AJ, Masrur S, Batista LM, Hakimelahi R, Hirsch JA, Schwamm LH. Safety of full-dose intravenous recombinant tissue plasminogen activator followed by multimodal endovascular therapy for acute ischemic stroke. *J Neurointerv Surg*. 2013;5:298-301
59. Rubiera M, Ribo M, Pagola J, Coscojuela P, Rodriguez-Luna D, Maisterra O, Ibarra B, Piñeiro S, Meler P, Romero FJ, Alvarez-Sabin J, Molina CA. Bridging intravenous-intra-arterial rescue strategy increases recanalization and the likelihood of a good outcome in non responder intravenous tissue plasminogen activator-treated patients: a case-control study. *Stroke* 2011;42:993-997
60. Meyers P, Schumacher HC, Higashida RT, Barnwell SL, Creager MA, Gupta R, McDougall CG, Pandey DK, Sacks D, Wechsler LR. Indications for the performance of intracranial endovascular neurointerventional procedures. A scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, Stroke Council, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. *J NeuroIntervent Surg* 2010;2:177-88
61. Moey AW, Koblar SA, Chryssidis S, Robinson M, Jannes J. Endovascular therapy after stroke in a patient treated with dabigatran. *Medical Journal of Australia* 2012;196:469–71.
62. Müller Petra, Topakian R, Sonnberger M, Nußbaumer K, Windpessic M, Ederd V, Nesserd HJ, Trenkler J, Haringa HP. Endovascular thrombectomy for acute ischemic stroke patients anticoagulated with dabigatran. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2013;115:2257–2259