



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

Medicina Clinica e Scienze del Comportamento

**Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica
(DIBIMIS)**

MED 37 - Scienze Biomediche e delle Immagini Morfologiche e Funzionali

**Sicurezza ed Efficacia
delle Procedure di Riperfusione
nell'Ictus Ischemico Acuto in Pazienti Over 90**

**IL DOTTORE
FRANCESCO GRILLO**

**IL COORDINATORE
Chiar.mo Prof. ANTONINO PINTO**

**IL TUTOR
Chiar.mo Prof. MARCELLO LONGO**

**CO TUTOR
Chiar.ma Prof.ssa ROSA MUSOLINO**

**CICLO XXXI
ANNO CONSEGUIMENTO TITOLO 2019**

INTRODUZIONE

L'ICTUS CEREBRALE

La problematica ictus impegna da secoli medici e scienziati in una sfida che continua ad essere assai ardua.

L'ictus, sia esso emorragico o ischemico, è la seconda causa di morte dopo le malattie cardiovascolari, causando a livello mondiale circa il 12% di tutti i decessi per anno, ed è al primo posto fra le cause di invalidità nella popolazione occidentale [i].

In Italia ogni anno si verificano oltre 186000 [ii] nuovi casi di ictus con un incidenza che aumenta progressivamente con l'età raggiungendo il valore massimo negli ultra-ottantacinquenni [iii]. Il tasso di prevalenza di ictus nella popolazione anziana (età 65-84 anni) italiana è del 6,5%, più alto negli uomini (7,4%) rispetto alle donne (5,9%) [iv]. Si calcola che in Italia l'evoluzione demografica, se l'incidenza rimarrà costante, porterà ad un aumento dei casi di ictus nel prossimo futuro [v].

L'ictus è una malattia sociale.

La proclamazione del "*World stroke day*" il 29 ottobre 2006 da parte dell'"*American Heart-Stroke Association*" (AHA-ASA), il continuo aggiornamento delle Linee Guida sugli aspetti clinici, operato dalle più accreditate società scientifiche, e la pubblicazione da parte di *World Health Organization* (WHO) del "*Global status report on non-communicable diseases 2014*" rendono conto delle

dimensioni di questo problema e dell'impegno che ad ogni livello si sta approfondendo nei riguardi della patologia in questione.

Il progresso scientifico ha permesso di rivoluzionare l'approccio alla patologia cerebrovascolare tramite l'utilizzo di strumenti diagnostici raffinati e di più ampia disponibilità, con l'impegno del personale sanitario, dal primo livello di assistenza sul territorio sino alla ricerca in laboratorio, e con una maggiore consapevolezza del cittadino, oggi, la lotta all'ictus si combatte in maniera efficace e sicura.

Dal momento in cui compaiono i primi sintomi di un ictus il fattore tempo è di decisiva importanza. Il pronto contatto con il servizio di emergenza territoriale, come il 118 in Italia, deve essere l'innescò per una serie di azioni che, accertato il sospetto di malattia cerebrovascolare acuta, conducano il paziente al pronto soccorso dell'ospedale più idoneo.

Come per l'infarto del miocardio, l'ictus richiede per una gestione efficace, il ricorso a strutture con particolari dotazioni professionali e tecnologiche. L'ospedale che riceve malati con ictus dovrebbe infatti assicurare Tomografia Computerizzata (TC) disponibile 24 ore su 24; laboratorio sempre funzionante per esami ematici, compresi quelli della coagulazione, come anche consulenze cardiologiche immediate; la possibilità di controllare con gli ultrasuoni la pervietà dei vasi del collo e intracranici nonché lo studio delle cavità cardiache. Va comunque garantito quale livello minimo di assistenza, la valutazione immediata da parte di personale medico esperto e specializzato nella gestione dell'ictus e da parte di terapisti della riabilitazione entro 24 – 48 ore [vi].

Una diagnosi differenziale affidabile tra ischemia ed emorragia cerebrale è stata possibile dall'affinamento delle tecniche di TC che è arrivata a dare risposte certe dopo la sua nascita negli anni '70 [vii]; la ricerca di agenti trombolitici con il miglior profilo rischio-beneficio ha portato nel 1996 all'approvazione all'uso dell'“Attivatore Tissutale del Plasminogeno Ricombinante” (rT-PA) da parte degli organi deputati [viii]; già dal 1993 sono disponibili consistenti evidenze scientifiche, sulla superiorità dei reparti specializzati nella gestione dei pazienti con ictus [ix].

EZIOPATOGENESI E FATTORI DI RISCHIO

Secondo la definizione di WHO l'ictus è l'improvvisa comparsa di segni e/o sintomi riferibili a deficit locale e/o globale (coma) delle funzioni cerebrali, di durata superiore alle 24 ore o con esito infausto, non attribuibile ad altra causa apparente se non a vasculopatia cerebrale. L'ictus ischemico rappresenta la forma più frequente (80% circa), le emorragie intraparenchimali sono il 15%-20% e le emorragie subaracnoidee circa il 3%.

Oggi circa $\frac{3}{4}$ della patologia ischemica sono attribuibili a tre condizioni: **aterotrombosi, cardioembolismo, patologia dei piccoli vasi**; il resto della malattia è da imputare a **cause** nel complesso **poco comuni**, come ad esempio arteriti, alcune malattie ematologiche, traumi, altre patologie arteriose (Tabella 1).

ELENCO DELLE CAUSE NOTE DI ICTUS ISCHEMICO

Cause più comuni	vasculopatia aterosclerotica - occlusione delle piccole arterie (TIA o ictus lacunare) - cardioembolia - embolia trans cardiaca	
Cause meno frequenti	disordine ematologico/altre cause specificabili - ictus emicranico - contraccettivi orali od estrogeni; farmaci (non estro-progestinici).	
Cause inusuali	vasculopatie infiammatorie primarie	Arter. a cellule giganti, di Takayasu, isolata del SNC; LES; s. di Sneddon; vasculiti necrotizzanti sistemiche; poliarterite nodosa; s. di Churg-Strauss; granulomatosi di Wegener; AR; s. di Sjögren; m. di Behçet; policondrite recidivante; sclerodermia; sarcoidosi; malattia di Bürger.
	vasculopatie infiammatorie secondarie	Infezioni; farmaci; radiazioni; morbo celiaco; malattie infiammatorie intestinali.
	anomalie congenite	displasia fibromuscolare; inginocchiamenti; <i>kinking</i> della carotide; dolicoectasia della basilare; s. di Ehlers-Danlos; pseudoxantoma elastico; s. di Marfan; MAV.
	vasculopatie traumatiche	dissecazione carotidea
	Varie	morso di serpente; embolia grassa/gassosa; CADASIL; m. di Fabry; sclerosi tuberosa; neurofibromatosi; aneurismi; vasculiti necrotizzanti sistemiche.

Tabella 1: Linee Guida SPREAD 2007

La classificazione Toast ci viene incontro fornendoci un prospetto completo delle possibili etiologie.

Seguendo questo documento è possibile pervenire ad una diagnosi di causa possibile o probabile in base al riscontro di criteri con diversa priorità.

La classificazione, dunque, in base a correlati clinico-strumentali permette l'inquadramento fisiopatologico dei sottotipi di ictus (Tabella 2).

CLASSIFICAZIONE SU BASE FISIOPATOLOGICA DEI SOTTOTIPI DELL'ICTUS ISCHEMICO (criteri del TOAST, 1993)

aterosclerosi dei vasi di grosso calibro	
cardioembolia (possibile/probabile)	
occlusione dei piccoli vasi	
ictus da cause diverse	
ictus da cause non determinate	<ol style="list-style-type: none"> identificazione di due o più cause valutazione negativa valutazione incompleta

Tabella 2: Linee Guida SPREAD 2007

Per quanto attiene le tre più rappresentate, non stupisce la loro maggiore frequenza giacché esse sono nient'altro che la manifestazione clinica di patologie tra le più frequenti nel panorama nosologico quali il diabete, le dislipidemie, l'ipertensione arteriosa, l'infarto del miocardio ed altre ancora.

Già in questa fase precoce dell'approccio al paziente è, dunque, di vitale importanza indagare in maniera quanto più precisa possibile i fattori di rischio che sono presenti nel singolo caso. L'utilità dell'anamnesi trova qui la sua massima espressione, dimostrandoci perché essa sia fortemente raccomandata dai WHO quale strumento insostituibile per la valutazione dei fattori di rischio.

Nel tempo, poi, si sono aggiunti sempre nuovi fattori di ordine ambientale e genetico, modificabili e non, capaci di incrementare il rischio di ictus che ormai costituiscono un documento di valore assoluto (Tabella 3, Tabella 4).

FATTORI DI RISCHIO PREVALENTEMENTE COINVOLTI NEI DIVERSI TIPI DI INFARTO CEREBRALE

tipo di infarto	fattori di rischio prevalentemente coinvolti
aterotrombotico	ipertensione arteriosa (componente dinamica)
	fumo di sigaretta
	Ipercolesterolemia
	abuso di alcol
	Iperomocisteinemia
cardioembolico	Età
	cardiopatìa ischemica
	fibrillazione atriale
	scompenso cardiaco
lacunare	ipertensione arteriosa (componente pressoria)
	Diabete

Tabella 3: Linee Guida SPREAD 2007

FATTORI DI RISCHIO PER ICTUS NON MODIFICABILI

fattore	incidenza	Rischio per la popolazione	Rischio relativo
età	tasso ictus x2 ogni 10 aa dai 55 aa	--	--
secco	♂ > ♀	--	--
storia familiare di ictus o TIA	--	--	RRstoria pat:2,4 RRstoria mat:1,4

FATTORI DI RISCHIO PER ICTUS MODIFICABILI BEN DOCUMENTATI

fattore	prevalenza	Rischio per la popolazione	rischio relativo	riduzione del rischio con trattamento
ipertensione (per età)				
50-60 anni	12,7%-27%	40%-35%	4,0-3,0	38%
70-80 anni	41%-42,0%	30%-20%	2,0-1,4	
90 anni	44,1%	0%	1,0	
malattie cardiovascolari				
coronaropatia - uomini	4,8%	5,8%	1,73	
coronaropatia - donne	4,3%	3,9%	1,55	
AOCP	2,25%	3,0%	-	
fumo	21,7%	12%-18%	1,5-3,0	50% in 1 anno. a 5 aa come p.
diabete	9%-6% (♂-♀)	5%-27%	1,8-6,0	Rid. del rischio con ↓PA. Controllo glic. riduce compli.
stenosi carotidea asint.	2%-8%	2-7% ⁴	3,15	50%
anemia falciforme	0,25% neri	-	200-400 ²	91% ³
dislipidemia				
colesterolo totale ↑	25%	15%	♂e♀<55;	Statine 27-32% cardiop. nota, PA↑ o diabete
colesterolo HDL ↓	25%	10%	♂1,5-2,5	
fibrillazione atriale (non valvolare) per età ¹				68% (warfarin) 22% (ASA)
50-69 anni	0,50%	1,50%	4,0	
60-79 anni	1,80%	2,80%	2,6	
70-79 anni	4,80%	9,90%	3,3	
80-89 anni	8,80%	23,50%	4,5	
ridotta attività fisica	27%	12%-20%	1,7-2,3	
abuso di alcool	5,3%	1%-3%	1,6	
iperomocisteinemia			1,3-2,3	
età 40-59 anni, uomini	29%	26%		
età 40-59 anni, donne	21%	37%		
età ≥ 60 anni, uomini	43%	35%		
età ≥ 60 anni, donne	47%	37%		

¹ fattori di rischio della fibrillazione atriale: ipertensione, diabete, pregresso TIA/ictus, protesi valvolare cardiaca (può richiedere un più alto valore di INR).

² relativo al rischio di ictus in bambini senza anemia falciforme.

³ per pazienti ad alto rischio trattati con trasfusione.

⁴ calcolato sulla base del valore di riferimento presentato nella tabella

FATTORI DI RISCHIO PER ICTUS MENO DOCUMENTATI O POTENZIALMENTE MODIFICABILI

fattore	prevalenza	Rischio per la popolazione	rischio relativo	riduzione del rischio con trattamento
sindrome metabolica	23,7%			
obesità	9,0%	12%-20%	1,7-2,3	
abuso di droga	3%-14%		6,5	
ipercoagulabilità				
Ab antifosfolipidi	0%-24%	0%-65%	0,8-8,83	
♂-♀	19,7%-	6%-14%	1,3-1	
♀ 15-44 anni	17,6%	11%	1,9	
fattore V di Leiden	26,9%	0%	0,92	
mutaz. 20210 ProT	7,7%	3%	1,9	
deficit proteina C	3,7%	0%	NS	
deficit proteina S	2,0%	0%	NS	
deficit AT- III	1,0%	1%	NS	
	4,1%			
terapia ormonale sostitut. (♀50-74 aa)	20%	7%	1,4	...
Contr.or.(♀25-44 aa)	13%	19%	2,8 ¹	...
processi infiammatori				...
paradontopatie				
25-74 anni	16,8%	16%	2,11	
60-64 anni	15,0%			
≥ 65 anni	45,0%			
<i>C. pneumoniae</i>				
≥ 65 anni	75-	72%-78%	4,51 (IgA	
5-20 anni	100%(IgA)		1:16)	
<5 anni	50%			
<i>Cytomegalovirus</i>	0%-5%			
infezioni acute				
infezioni respirat.		82%	1,2-3,2	
infezioni urinarie	69%		1,1-1,6	
PCR(>3mg/L)♀>45aa	28,13%		3,00	
emicrania	12%	17%	2,1	
		(♀20-44aa)		
Lp(a) elevata	20%	27%	2,92	
disturbi resp.in sonno	2%-4%		1,2 per a	

¹ calcolato assumendo un rischio relativo di 1,93 con 425 ictus ischemici totali per anno attribuibili all'uso di contraccettivi orali come dato in: Gillum LA e coll. (2000).

Tabella 4: Linee Guida SPREAD 2007

LA CURA DELL'ICTUS

LA STROKE UNIT

La SU è un reparto specializzato dotato di 4-16 letti, geograficamente delimitato, in cui i malati con ictus sono seguiti ed assistiti da un *team* multidisciplinare di infermieri, tecnici della riabilitazione e medici competenti, esclusivamente dedicati alle malattie cerebrovascolari. Gli aspetti qualificanti delle SU sono: la multiprofessionalità dell'*équipe* che garantisce un rapido inquadramento diagnostico integrato attraverso la collaborazione tra diversi specialisti medici, continuo monitoraggio e *management* delle funzioni fisiologiche basali nonché una precoce mobilitazione e riabilitazione del paziente stesso.

Indispensabile è, inoltre, la formazione continua del personale attraverso corsi di aggiornamento e riunioni di audit [x].

La gestione in Stroke Unit (SU) è in grado di ridurre il rischio di morte, dipendenza ed istituzionalizzazione ad un anno dall'evento acuto, senza aumento della degenza media nei pazienti con ictus [xi].

Un ruolo fondamentale, in uno scenario di così alta specializzazione, è occupato dalle terapie di riperfusione in acuto.

Sono trascorsi oltre 50 anni dalle prime pubblicazioni scientifiche sull'uso di farmaci fibrinolitici in pazienti con ictus [xii] e da allora numerosi sono stati i progressi ad ogni livello, con la possibilità di interventi terapeutici in grado di risolvere, in casi selezionati, l'ostruzione al flusso sanguigno cerebrale che è causa dell'ictus ischemico. La possibilità di somministrare per via endovenosa un agente

fibrinolitico analogo ad una proteina umana, rappresenta dalla fine degli anni 90' una svolta epocale nella lotta all'ictus acuto; oggi a questa opzione se ne sono affiancate altre, costituite da interventi endovascolari di radiologia interventistica che hanno portato a tassi di ricanalizzazione sempre maggiori attraverso la possibilità di frammentare e asportare meccanicamente il coagulo causa dell'ostruzione.

Ad oggi di fronte ad un paziente di età superiore a 18, stabilita una diagnosi di ictus ischemico acuto il fattore tempo resta quello primariamente limitante per le terapie riperfusive, infatti sin da subito è stato evidente che interventi troppo tardivi sono gravati da un'alta incidenza di fallimenti terapeutici e complicanze emorragiche talvolta con gravi ripercussioni sulle condizioni cliniche.

Inizialmente i limiti temporali sono stati fissati a 3 ore dall'esordio dei sintomi per la somministrazione della terapia endovenosa e fino a 6 ore, con il conforto di indagini radiologiche sofisticate, per le procedure endovascolari. Sulla scorta di nuove evidenze scientifiche e del miglioramento degli standard di assistenza la finestra terapeutica per gli interventi in acuto si è allargata fino a 4,5 ore [xiii] con la possibilità di trattare anche pazienti over-80 [xiv] inizialmente esclusi da tali terapie. Tutto questo non può esulare da una sempre più attenta selezione del paziente da candidare a questi trattamenti, pertanto è necessario escludere possibili controindicazioni quali traumi o interventi chirurgici recenti, uso di farmaci anticoagulanti e malattie che aumentano il rischio di sanguinamento.

La centralità del neurologo vascolare come specialista illuminato nella gestione dell'ictus cerebrale è di facile comprensione per una serie di fattori.

Il neurologo, attraverso l'esame obiettivo neurologico, con l'insieme di segni e sintomi più o meno facilmente evidenziabili o provocabili può avere un sospetto, smentire un dubbio, o porre con decisione la diagnosi di ictus; può identificare la sede della lesione riconoscendo i deficit tipici di un determinato territorio vascolare e classificare l'ictus in Sindrome completa del circolo anteriore (TACS); Sindrome parziale del circolo anteriore (PACS); Sindromi del circolo posteriore (POCS) o Sindromi lacunari (LACS) secondo la classificazione OCPS che fornisce importanti indicazioni sugli esami da svolgere e sulle precedenze da accordare agli stessi, oltre ad essere un predittore dell'*outcome* [xv].

Il neurologo vascolare, una volta posta la diagnosi e inquadrato almeno il territorio vascolare interessato, può ipotizzare, già con i primi dati anamnestici, l'eziopatogenesi dell'ictus, instaurando tempestivamente la terapia migliore e più adeguata.

TROMBOLISI ENDOVENOSA

L'uso su larga scala dell'Attivatore Tissutale del Plasminogeno da DNA ricombinante (rT-PA) per l'infarto miocardico acuto è cominciato dopo la pubblicazione del trial GUSTO-I, studio randomizzato che ha arruolato oltre 40000 pazienti per testare l'associazione tra Streptokinasi (SK) o rT-PA con eparina [xvi]. In questo trial rT-PA si è dimostrato superiore rispetto a SK.

I risultati del primo trial con rT-PA per l'ictus acuto sono stati pubblicati nel 1990 da Terashi e coll. [xvii], che hanno trattato 364 pazienti con rT-PA o Urokinasi (UK) e non hanno rilevato differenze fra i due gruppi.

Successivamente, nel 1992, sono stati pubblicati due studi pilota, sponsorizzati dal "*National Institute of Neurological Disorders and Stroke*" (NINDS), che hanno confrontato dosi crescenti di rT-PA, da 0.35 a 1.08 mg/kg, su un totale di 94 pazienti ed entro 3 ore dall'esordio dei sintomi di ictus [xviii, xix].

Sulla scorta di questi dati, nel 1995, il trial NINDS-2 ha dimostrato che la dose di 0.9 mg/kg di rT-PA in infusione endovenosa, somministrata entro 3 ore dall'esordio dei sintomi in pazienti con ictus ischemico alla TC e causa di deficit misurabile, è in grado di migliorare l'*outcome* clinico a 3 mesi rispetto placebo, nonostante un rischio di emorragia intracranica sintomatica del 6,4% [8]. Nel 1996 la *Food and Drug Administration* (FDA), basandosi principalmente sui risultati del NINDS-2, ha approvato l'uso dell'rT-PA in pazienti con ictus ischemico acuto.

Una abbondante letteratura è stata prodotta tra il 1998 ed il 2008 (trial ECASS-1/2/3, ATLANTIS-A/B ed EPITHET) per cercare indiscutibili conferme circa la

sicurezza e l'efficacia dell'rT-PA, ma solo ECASS-3 [xiii] ha dimostrato benefici incontrovertibili.

Ad oggi rT-PA è ancora l'unico agente trombolitico approvato per il trattamento dell'ictus ischemico acuto.

Nel 2009 la AHA-ASA ha dato parere positivo per l'uso dell'rT-PA tra le 3 e le 4,5 ore in pazienti con ictus ischemico acuto purché tenuti in considerazione alcuni criteri addizionali [xx]. Nel 2010 Lees e coll. [xxi], attraverso un'analisi globale dei dati, hanno dimostrato che la somministrazione di rT-PA tra le 3 e le 4,5 ore dall'esordio dei sintomi può ancora apportare beneficio, ma che i risultati migliori si hanno con una terapia quanto più tempestiva possibile, dato confermato anche dall'analisi del "*Canadian rT-PA registry*" [xxii], [xxiii].

L'ampliamento della finestra terapeutica si basa principalmente sui risultati del trial ECASS-3 [xxxiii], sui risultati dell'analisi di Lees [xxi] e sulla pubblicazioni estrapolate dai dati del registro "*Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke–International Stroke Treatment Registry*" (SITS-ISTR) [xxiv, xxv]. Questi dati hanno portato, nel 2011, all'approvazione dell'rT-PA come terapia entro le 4,5 ore dall'esordio dei sintomi da parte di "*European Medical Agency*" (EMA). L'FDA non ha esteso la licenza oltre le 3 ore.

Analisi post-hoc hanno evidenziato come pazienti con storia di diabete e pregresso ictus, possano essere esposti ad un rischio maggiore di trasformazione emorragica se sottoposti a trattamento fibrinolitico, ma in base ai risultati di 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.), che ha confrontato l'esito di pazienti diabetici (19%), con pregresso ictus (17%) o con entrambe le condizioni (6%), è stato dimostrato che i pazienti con pregresso ictus e diabete trattati con trombolisi e.v. hanno avuto esito clinico migliore dei controlli non trombolisati. Pertanto la presenza concomitante di pregresso ictus ischemico e diabete non rappresenta una controindicazione assoluta al trattamento trombolitico [xxvi].

RIPERFUSIONE NEI PAZIENTI “GRANDI ANZIANI”

La trombolisi effettuata entro tre ore dall'esordio dei sintomi di un ictus ischemico è notoriamente in grado di ridurre la mortalità e gli esiti clinici invalidanti dell'evento cerebrovascolare acuto, con indubbi vantaggi, non soltanto per il paziente, ma anche per il sistema sanitario, che vede ridursi in misura consistente la spesa associata alla gestione della disabilità residua a lungo termine. Purtroppo, gran parte dei soggetti che potrebbero beneficiarne non arrivano all'osservazione in tempo utile o non rientrano nei limiti d'età per i quali la trombolisi è attualmente autorizzata (80 anni), venendo esclusi a priori dal trattamento con rT-PA.

La possibilità di ampliare la popolazione dei potenziali beneficiari della trombolisi post-ictus è supportata da due considerazioni. In primo luogo, diversi studi clinici hanno segnalato potenziali benefici del trattamento trombolitico sull'*outcome* a lungo termine anche con somministrazione di rT-PA fra tre e sei ore, deponendo a favore di un'estensione della finestra temporale ammissibile. D'altro canto, la mancata autorizzazione all'uso negli over80 è fin qui dipesa, non dall'evidenza di esiti sfavorevoli certi indotti dal trattamento con rT-PA in questa popolazione di pazienti, ma dall'assenza di dati di sicurezza ed efficacia sufficientemente solidi a sostegno, dovuta a una scarsa rappresentazione delle fasce d'età superiori nei trial condotti finora.

Nel 2010 sono stati pubblicati i risultati di due studi [xxvii, xxviii] di confronto tra gli *outcomes* dei pazienti trombolisati e non trombolisati per

verificare il ruolo dell'età avanzata. I risultati furono promettenti, dato che l'efficacia della trombolisi fu nettamente superiore sia in termini di riduzione della mortalità che per il miglior recupero funzionale. Dunque non esiste barriera al trattamento dei più anziani.

Il "*3rd International Stroke Trial*" (IST-3) [xxix], è uno studio randomizzato controllato in aperto che ha coinvolto 156 Stroke Unit di 12 Paesi (tra cui l'Italia), intrapreso allo scopo di: stabilire il bilancio tra rischi e benefici della trombolisi in pazienti che non rientrano pienamente nei criteri previsti dalla normativa europea in vigore (in particolare, gli over80); verificare la possibilità di offrire la trombolisi a una popolazione più ampia e precisare le caratteristiche dei soggetti che potrebbero beneficiarne maggiormente; valutare l'opportunità di estendere a sei ore la finestra temporale in cui è consentito somministrare il rT-PA, rispetto alle tre ore attualmente autorizzate.

Per ottenere queste informazioni, 3.035 pazienti di qualunque età arrivati in Stroke Unit entro sei ore dall'esordio di segni e sintomi di un ictus ischemico acuto sono stati randomizzati per il trattamento fibrinolitico con **0,9 mg/kg di rT-PA endovena (n=1.515)**, fino a un massimo di 90 mg, o per l'inclusione nel gruppo di controllo (n=1.520). Oltre la metà del campione complessivo era costituito da over80 (53%). Per escludere la presenza di emorragia intracranica, tutti i pazienti coinvolti nello studio sono stati valutati con TAC e risonanza magnetica prima della randomizzazione e, quindi, rivalutati a 24 e 48 ore in caso di peggioramento dei parametri neurologici.

L'ipotesi di lavoro primaria di IST-3 prevedeva che i soggetti sottoposti a trombolisi entro sei ore ottenessero un vantaggio in termini di sopravvivenza e funzionalità globale a sei mesi dall'evento (che fu 37% vs 35%). Il livello di autonomia è stato valutato con scala HOS (*Oxford Handicap Score*), ritenendo liberi da esiti invalidanti i pazienti che ottenevano un punteggio tra 0 e 2.

La valutazione dell'*outcome* clinico a sei mesi ha permesso di rilevare un lieve aumento della quota di pazienti funzionalmente autonomi nel gruppo sottoposto a fibrinolisi entro sei ore rispetto ai controlli non trattati, con OR al *follow-up* di 1.17 (46.3% vs 42.1%). Il vantaggio osservato non è, però, risultato statisticamente significativo. Più affidabile, il dato relativo allo spostamento verso punteggi OHS a sei mesi più favorevoli nel gruppo trattato con rT-PA rispetto ai controlli.

Per contro, l'incidenza di emorragie intracraniche fatali e non fatali sintomatiche nei primi sette giorni dall'evento è risultata sensibilmente superiore tra i soggetti sottoposti a trombolisi rispetto ai non trattati (7% vs 1%). Nella prima settimana di osservazione, anche la mortalità è apparsa significativamente superiore nei pazienti che avevano ricevuto rT-PA, con un tasso di decessi pari all'11% contro il 7% registrato nel gruppo di controllo. Questo svantaggio iniziale è stato, tuttavia, compensato nel corso del *follow-up* dalla maggiore mortalità tra i non trattati, portando a esiti di sopravvivenza globale a sei mesi sovrapponibili nelle due coorti di pazienti (27% di decessi in entrambi i gruppi).

Contrariamente alle attese, effettuando l'analisi per sottogruppi, è emersa una sovrapponibilità dell'*outcome* clinico globale in pazienti con età inferiore o superiore a 80 anni, con benefici evidenti soprattutto nella quota di soggetti più anziani che riusciva ad accedere alla trombolisi entro tre ore dall'esordio dei sintomi.

Lo studio IST-3, il più ampio finora intrapreso per valutare gli effetti della terapia trombolitica e l'unico comprendente un'ampia quota di anziani, sembrerebbe confortare su entrambi i fronti. Considerando l'intero campione arruolato, il trial indica per i pazienti trattati con rT-PA entro sei ore un *outcome* sovrapponibile in termini di mortalità a sei mesi rispetto ai controlli e un, seppur modesto, vantaggio riguardo al grado di autonomia preservato (minore disabilità: 27% nei trattati vs 23.5%). Negli over80, lo studio IST-3 sembra addirittura sciogliere i dubbi relativi al potenziale impatto negativo della trombolisi su un rischio emorragico già fisiologicamente aumentato. Quel che manca all'indagine è una maggiore affidabilità statistica a supporto del giudizio favorevole espresso in merito alla somministrazione più estesa dell'rT-PA. Dai dati presentati, infatti, non si può escludere che il relativo beneficio sull'autonomia osservato a sei mesi dipenda da una combinazione di eventi del tutto casuale piuttosto che dagli effetti neuroprotettivi della trombolisi. E ciò impedisce di promuovere serenamente un maggior impiego di quest'ultima, soprattutto a fronte di un'aumentata incidenza di eventi emorragici letali e non nella prima settimana.

Ad oggi, dunque, ogni paziente colpito da ictus dovrebbe essere classificato come candidato alla trombolisi e gestito come una emergenza medica indipendentemente dall'età, gravità e presentazione clinica.

TERAPIA COMBINATA

La somministrazione combinata sistemica e intra-arteriosa di un agente trombolitico presenta teoricamente diversi vantaggi. Anzitutto, un approccio combinato consente di iniziare il trattamento il più precocemente possibile con la somministrazione del bolo per via sistemica, mentre viene attivato il personale interventista e viene allestita la sala angiografica. L'eventuale persistenza di occlusione vascolare al momento dell'angiografia consente inoltre di considerare l'opportunità di somministrare terapia aggiuntiva farmacologica e/o meccanica a livello dell'occlusione. Il rischio di tale approccio è legato all'esecuzione di puntura arteriosa (in sito comprimibile!) durante o subito dopo l'infusione endovenosa di rT-PA e il teorico maggior rischio di emorragie.

L'Emergency Management of Stroke (EMS) Trial [xxx] (1999) è uno studio pilota, randomizzato, controllato, in doppio cieco, disegnato per raccogliere dati preliminari di fattibilità sui relativi rischi e benefici di un approccio trombolitico combinato (rT-PA EV 0.6 mg/kg in 30 minuti più rT-PA IA in presenza di trombo occludente documentato all'angiografia a un dosaggio massimo di 20 mg in 2 ore versus placebo EV più rT-PA IA allo stesso dosaggio). Il trattamento sistemico doveva essere iniziato entro 3 ore. I pazienti dovevano avere gli stessi criteri di selezione del NINDS ad eccezione per il limite superiore di età fissato a 84 anni, il limite inferiore NIHSS di 5 e l'esclusione per ictus ischemico entro 6 settimane o emorragia, chirurgia o biopsia nei precedenti 30 giorni. Il numero totale di pazienti arruolati nell'EMS Trial è piccolo (35 pazienti, 17 nel gruppo rT-PA ev/ia e 18 nel

gruppo placebo ev/rT-PA ia), rendendo impossibile ogni tentativo di identificare differenze di efficacia clinica nei due trattamenti. L'efficacia clinica era stimata come un miglioramento di almeno 7 punti NIHSS o un NIHSS 0-1 a 7-10 giorni. La sicurezza era stimata comparando sia il numero di emorragie gravi totali che le emorragie intracraniche sintomatiche definite come ogni emorragia con un peggioramento di almeno 4 punti all'NIHSS. Gli outcome secondari erano l'indipendenza funzionale a 3 mesi (mediana mRs, BI, GOS), tasso di ricanalizzazione analizzato in rapporto al dosaggio di rT-PA totale. Il gruppo rT-PA EV/IA presenta una NIHSS mediana basale più alta del gruppo placebo EV/rT-PA IA (16 [range interquartile 9-21] versus 11 [range interquartile 9-16]). Per quanto riguarda gli outcome clinici non vi erano differenze significative. La mortalità tendeva ad essere maggiore nel gruppo combinato vs placebo (29% vs 5.5% p 0.06). Il tasso di trasformazione emorragica sintomatica non differiva significativamente nei due gruppi a 24 (0% EV/IA vs 5.5% IA, p 0.32) e a 72 ore (11.8% EV/IA vs 5.5% IA p 0.51). Le due complicanze emorragiche fatali (dissezione aortica, ESA) si sono verificate entrambi nel gruppo combinato. La diversa gravità clinica basale è importante per l'interpretazione dei risultati clinici e angiografici in quanto la NIHSS basale è direttamente correlata alla presenza di trombo occludente all'angiografia ed all'outcome funzionale. Per esempio, il 70% dei pazienti con NIHSS \geq 9 presentava evidenza di trombo occludente, ed il 100% sopra i 14. Nonostante lo squilibrio nei valori di NIHSS basale, la ricanalizzazione nel

gruppo rT-PA EV/IA è risultata più completa TIMI3 nel 54% pazienti vs 10% dei controlli (TIMI 2-3 81% vs 50%).

Lo studio Interventional Management of Stroke (IMS) I [xxxi] (2004) è stato realizzato dopo l'EMS trial per esplorare la sicurezza e la fattibilità della terapia trombolitica combinata secondo disegno in aperto, multicentrico, non controllato. I pazienti dovevano iniziare la terapia con rT-PA EV entro 3 ore dall'esordio (0,6 mg/Kg di cui 15% in bolo e resto infuso in 30 minuti, dosaggio massimo 60 mg) seguito da un'infusione di rT-PA IA entro 5 ore dall'esordio al dosaggio massimo di 22mg fino a ricanalizzazione o per due ore. Ottanta pazienti di età inferiore ad 80 anni ed NIHSS basale \geq 10 sono stati arruolati nello studio e confrontati poi con controlli storici (il gruppo trattato nello studio NINDS). NIHSS mediana nella coorte di pazienti è 18, con un tempo tra l'inizio dei sintomi e l'inizio del trattamento pari a 104 minuti, maggiore rispetto al NINDS. I risultati non hanno mostrato nessuna differenza in mortalità a 3 mesi, rispetto al gruppo NINDS (16% nei pazienti IMS, 21% nei pazienti NINDS trattati, 24% controlli); anche la frequenza di emorragia intracerebrale sintomatica è simile a quella già riportata in letteratura (6.3%, 6.6% NINDS trattati, 1% controlli). In termini di outcome a 3 mesi, i pazienti arruolati nello studio IMS hanno presentato evoluzione eccellente dell'ictus (mRs 0-1) in maniera statisticamente significativa rispetto ai pazienti trattati con placebo nello studio NINDS (30% vs 18%; OR [95% CI] = 2.26 [1.15-4.47]) e sovrapponibile ai pazienti trattati con rT-PA EV (30% vs 32%). Anche le altre misure di outcome dopo correzione per NIHSS, età, latenza trattamento risultano migliori rispetto placebo

storico. In conclusione, da questo studio derivano i primi dati preliminari che mostrano come la terapia trombolitica combinata sia sicura (almeno quanto la terapia sistemica da sola) e sembra essere altrettanto efficace. Successivamente è stato condotto il trial Interventional Management of Stroke II, con disegno identico all'IMS, ad eccezione del catetere usato per la somministrazione dell'rT-PA: nell'IMS II tale catetere produce ultrasuoni a bassa intensità (EKOS MicroLysUS System) per produrre alterazioni reversibili della struttura del trombo e facilitare la lisi del trombo. I pazienti che non presentavano un vaso prossimale occluso e quindi non raggiungibili con micro catetere EKOS erano comunque trattati con rT-PA IA come IMS I. lo studio ha arruolato 81 soggetti con una NIHSS mediana di 19 e un tempo medio di trattamento con rT-PA ev di 140 minuti. Di questi 81 pazienti 33 hanno ricevuto terapia combinata con EKOS, 26 solo trombolisi EV ed i rimanenti 22 combinata secondo IMS I. Per quanto riguarda la sicurezza intesa come sanguinamenti maggiori e emorragie intracraniche sintomatiche, i risultati sono sovrapponibili a quelli dell'IMS I (sistemiche 2.5%, SIH 9.9%) con una pari mortalità del 16%. Le emorragie intracraniche asintomatiche nel 32.1% dei pazienti di cui un 8.2% PH2 (42.5% nell'IMS I di cui 7.5% PH2) risultano superiori rispetto al NINDS (6.0% di cui 3.6% PH2). Il tasso di ricanalizzazione completa nel braccio EKOS è stata del 36.4% rispetto al 30.4% dell'IMS I e di grado TIMI 2 e 3 nel 73% dei vasi rispetto al 56% dell'IMS I. Il 33% dei pazienti EKOS ottengono un outcome funzionale eccellente (mRs 0-1) a 3 mesi.

Nel frattempo, un trial randomizzato controllato che metta a confronto le due modalità di trattamento vs combinata con strumenti quali EKOS e MERCI) ha iniziato la sua fase di arruolamento nell'agosto 2006 e prevede di arruolare 900 pazienti in 6 anni (Interventional Management of Stroke III).

Lo studio Multi MERCI (Aprile 2008, interim analisi 2006) riporta i risultati dell'embolectomia con un device di seconda generazione in 164 pazienti con ictus acuto trattati entro 8 ore dall'esordio di cui 48 precedentemente trattati con rT-PA ev con documentazione angiografica di persistente occlusione di un vaso intracranico maggiore (NIHSS mediana 19). L'utilizzo di rT-PA (fino a 24 mg) intra-arterioso o altri adiuvanti era comunque concesso se embolo non era meccanicamente stato rimosso e per emboli residui distali. Il Tasso di ricanalizzazione con il solo retriever era pressoché uguale, intorno 54% nei pazienti sottoposti a terapia combinata o no che eccedeva l'end point primario di efficacia stimato del 44% sui risultati del MERCI e che arrivava al 68% alla fine della procedura; in caso di terapia adiuvante infatti esso saliva al 73% nei pazienti con pre rT-PA e 66% senza. Le complicanze procedurali erano state del 5.5%. Il tasso di emorragie cerebrali asintomatiche era del 30.5% passava dal 25.9% al 40% se già trattati con rT-PA ev per un totale di 29.7% (p 0.166), senza una corrispondente però crescita delle SICH (10% rT-PA vs 9.5 no rT-PA, tot 9.8%). L'outcome funzionale a 3 mesi ($mRs \leq 2$) era ottenuto nel 36% dei pazienti nei vari gruppi, con una mortalità del 34%, variabile da 28% rT-PA a 36% non rT-PA. La mancanza di un gruppo di controllo nello studio non permette di trarre conclusioni sul beneficio

clinico dell'embolectomia combinata o no nell'ictus ischemico acuto. Ulteriori dati in tal senso proverranno dallo studio IMS-III e dal MR RESCUE.

LA RETE ICTUS NELLA PROVINCIA DI MESSINA

La necessità di competenze multi professionali, di avanzati mezzi tecnologici e di un approccio *time saving* per la corretta gestione dell'ictus, così come raccomandato da *consensus* internazionali ed esperti del settore in tutto il mondo, trova compimento in un sistema integrato, di rete, che sia da una parte diffuso in maniera capillare sul territorio e dall'altra capace di erogare il massimo dell'assistenza in maniera standardizzata e routinaria tutte le volte che è richiesto, ma allo stesso tempo abbastanza flessibile per adattarsi alle realtà locali.

Con questo obiettivo nella Provincia di Messina è stata ideata e resa operativa la **RETE ICTUS**, un modello di assistenza basato sulla **centralizzazione primaria** del paziente e l'istituzione del **CODICE ICTUS**.

Un modello di accentramento, infatti, consente sia un più alto numero di accessi a interventi clinici basati sulle evidenze, sia di guadagnare tempo e rientrare nella finestra terapeutica per le terapie di fase acuta; questo può aiutare a spiegare come alcuni studi mettano in evidenza migliori *outcome* associati a modelli completamente centralizzati, che si rivelano essere una strategia vincente al contrario di modelli di pre-centralizzazione in cui il paziente viene trasportato all'ospedale più vicino che non sempre è in grado di prestare le cure adeguate fornite invece da una STROKE UNIT di II livello [xxxii,xxxiii].

Sotto l'egida degli organi di controllo regionale, i principali attori della sanità della Provincia di Messina, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "G.Martino", Azienda Sanitaria Provinciale 205 di Messina (ASP205) e Servizio

Urgenza Emergenza Sicilia 118 (S.U.E.S.118), hanno collaborato alla stesura e adesso condividono, procedure interaziendali per la gestione del paziente con ictus sul territorio provinciale. Si traccia così un percorso che va dal primo contatto con il numero unico emergenza 112 fino al ricovero nella STROKE UNIT, struttura di II livello e centro di riferimento e coordinamento regionale, del Policlinico “G. Martino”.

IL PERCORSO PRE-OSPEDALIERO

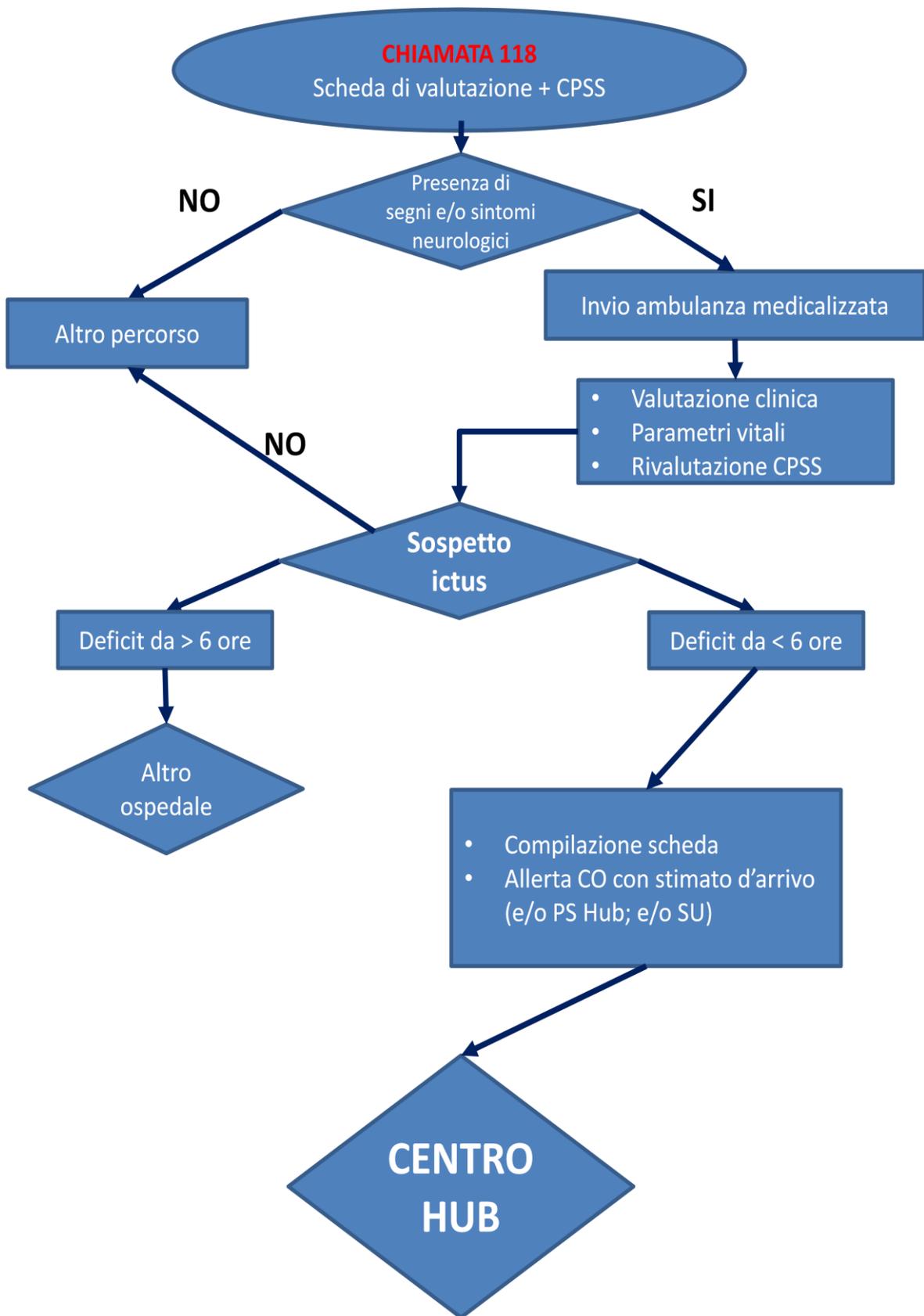


Figura 1

Il “CODICE ICTUS” che identifica sin dal primo contatto con i servizi sanitari la presenza di un paziente potenzialmente affetto da un disturbo cerebrovascolare acuto è stata la prima fondamentale tappa di questo percorso; l’operatore di centrale 118, che risponde alla chiamata al numero unico emergenza 112, se vengono segnalati sintomi neurologici ad esordio acuto compila una scheda apposita (ALLEGATO 1) corredata di una scala di valutazione, la Cincinnati Prehospital Stroke Scale [xxxiv] che può segnalare la presenza di un sospetto ictus. In questo caso l’operatore invierà sul luogo della chiamata un’ambulanza medicalizzata o un’auto medica. Sul luogo il medico del 118 valuta il caso (ALLEGATO 2) e se confermato il sospetto attiva il CODICE ICTUS con il percorso di centralizzazione primaria del paziente. Contatta la centrale operativa e comunica che il paziente sarà trasportato non più all’ospedale più vicino ma direttamente al Policlinico G. Martino, e fornirà il tempo stimato per l’arrivo. Dalla Centrale SUES 118 la comunicazione viene inoltrata al pronto Soccorso Generale del Policlinico G. Martino.

Come detto assegnare ad un paziente il CODICE ICTUS gli dà la possibilità di essere trasportato direttamente presso un centro con maggiori possibilità diagnostiche e terapeutiche, ad alto volume, e con una multi professionalità capace di affrontare problematiche diverse. Ciononostante deve essere tenuta nella giusta considerazione la possibilità di un iperafflusso di pazienti all’ospedale di riferimento a causa di un eccesso di questi codici. Per evitare ciò è giusto sottolineare come il CODICE ICTUS rappresenti non solo una diagnosi medica, ma

racchiude in se anche un criterio temporale che è necessario tenere bene in considerazione per evitare un sovraccarico del sistema.

Gli attori fin qui nominati dovranno considerare l'epoca di esordio dei sintomi. Come detto, le procedure di ri-perfusione per l'ictus ischemico hanno una ristretta finestra di utilizzo che arriva a 4,5 ore per la trombolisi ev, e a 6 ore per le procedure endovascolari; pertanto il medico 118 deve porre attenzione nel valutare l'eleggibilità del singolo paziente anche in base al criterio temporale.

È previsto inoltre, e regolamentato da altra procedura interaziendale condivisa, che nel caso di paziente che si rechi in autopresentazione presso uno degli ospedali del territorio provinciale, sia il medico di questo PS che riconoscendo i segni e sintomi di un possibile ictus, e rientrando la loro insorgenza nella finestra temporale di trattamento, attivi il CODICE ICTUS, allertando il S.U.E.S 118 e richiedendo un **“trasporto secondario”** grazie al quale il paziente potrà raggiungere il centro di riferimento e accedere agli standard di cura.

In una costante attività di integrazione professionale e scambio di esperienze, non è stata trascurata, negli anni precedenti e successivi l'istituzione di questo sistema, l'attività di informazione e formazione dei cittadini sul territorio e dei professionisti sanitari coinvolti in prima persona nella gestione della patologia ictus. Sono stati organizzati eventi formativi aziendali ed interaziendali, corsi, congressi, tavole rotonde, riunioni di *audit* e campagne di informazione e prevenzione in piazze e luoghi di aggregazione della città di Messina e in provincia.

IL PERCORSO INTRA-OSPEDALIERO

All'arrivo del paziente in ospedale questo passerà dal *triage* dove saranno ricontrollati i parametri vitali, effettuata la registrazione sui sistemi sanitari informatizzati aziendali e confermato dal personale ospedaliero il CODICE ICTUS (ALLEGATO 3); questo infatti permette al paziente di guadagnare una priorità, non in base alle condizioni cliniche che possono anche essere stabili, ma in base alla necessità di interventi quanto più rapidi possibile. Anche il percorso intra-ospedaliero del CODICE ICTUS è pensato dunque come un *fast track* capace di garantire la migliore assistenza in termini di professionalità coinvolte e riduzione del ritardo evitabile. A questo punto il paziente viene assistito dal Medico di Pronto Soccorso che lo visita e dispone prelievo ematico, elettrocardiogramma (ECG), e consulenza neurologica per paziente in CODICE ICTUS.

A supporto del neurologo coinvolto è stato creato un vademecum (ALLEGATO 4) contenente oltre ad una scheda anagrafica, una checklist con i criteri di inclusione ed esclusione per la trombolisi EV ed una copia della NIHSS Scale, per una valutazione standardizzata del paziente, i consensi informati da far firmare al paziente, ad un familiare, o ad altro medico esperto per l'avvenuta informazione sui rischi e benefici del farmaco, e una scheda di monitoraggio dei parametri clinici durante l'infusione di rT-PA e nelle successive 24 h.

Il Neurologo accompagna il paziente in Radiologia per eseguire la Tomografia Computerizzata (TC) del cranio, che se non dimostra controindicazioni alle procedure di riperfusione (presenza di emorragia, o di segni di ischemia estesa

a territori congrui con i sintomi del paziente) può essere già sufficiente, verificati gli altri criteri di inclusione ed esclusione, ad iniziare la trombolisi EV.

In caso di Ictus grave con NIHSS > 8, segni indiretti di occlusione dei tratti prossimali delle principali arterie intracraniche, in caso di condizioni mediche che controindichino la somministrazione di rT-PA EV, o ancora se richiesto dello **STROKE TEAM**, il paziente può essere sottoposto a ulteriori accertamenti diagnostici tramite Risonanza Magnetica (RM) dell'encefalo, Angio-TC dei Tronchi Sopra-Aortici (ANGIO-TC TSA), EcoColorDoppler Tronchi Sopra-Aortici (ECD-TSA) in urgenza, in maniera tale da individuare il miglior trattamento, sia esso la trombolisi EV, la trombectomia meccanica primaria, un trattamento combinato endovenoso ed endovascolare, o ancora nessun trattamento di riperfusione in acuto.

Solo in questo modo sarà possibile rispondere in maniera adeguata e personalizzata alle necessità diagnostiche e terapeutiche del singolo paziente, fornendo a lui e a tutti un percorso multi professionale, tecnologicamente avanzato e *time saving*.

Il concetto di STROKE TEAM all'interno dell'ospedale riveste un ruolo di particolare importanza, dovendo essere un meccanismo integrato, ben funzionante, che va oltre le singole competenze e i limiti di un determinato reparto. Con il termine STROKE TEAM ci si riferisce a tutta una serie di attori che uno dopo l'altro, come le ruote di ingranaggio, dall'infermiere del *triage*, che per primo in ospedale accoglie il paziente, passando per medici, radiologi, neurologi,

fisiatri, cardiologi, anestesisti, tecnici, fisioterapisti, infermieri, e ausiliari, rientrano a diverso titolo nell'assistenza del paziente con ictus.

Un ruolo sempre più importante è rivestito dal Neuroradiologo, dapprima come diagnosta quando deve interpretare e valutare gli esami radiologici, e successivamente come interventista in quei casi in cui è richiesto un approccio endovascolare. La pronta disponibilità di una diagnostica avanzata con possibilità di indagini vascolari e funzionali, oltre che di una sala angiografica h24/7, insieme alla presenza della Neurochirurgia e della Rianimazione, della Cardiologia anche invasiva e della Chirurgia Vascolare all'interno dello stesso ospedale in cui opera un team di Neurologi vascolari dedicati alla diagnosi e cura della patologia cerebrovascolare in un setting dedicato rende conto della caratterizzazione di STROKE UNIT di II livello secondo gli standard internazionali.

In questi anni di attività l'esperienza Messina e la presenza di un centro attivo hanno contribuito a coinvolgere in una gestione in "rete" del paziente con ictus ischemico acuto anche le altre strutture sanitarie operanti nella Regione Sicilia e nella vicina Calabria. Anche in assenza di procedure condivise, ma nel comune interesse di una migliore assistenza al paziente sono stati spesso intrapresi rapporti diretti tra le singole Stroke Unit siciliane e il centro di Messina con l'obiettivo di permettere l'accesso alle cure adeguate a un sempre crescente numero di persone che altrimenti non avrebbero potuto beneficiare dei progressi terapeutici degli ultimi anni. In quest'ottica la STROKE UNIT del Policlinico di Messina è spesso chiamata a valutare e a prendere in carico pazienti provenienti

da altre provincie o dalla Calabria in attesa che anche sul loro territorio venga organizzata una RETE ICTUS.

**Sicurezza ed Efficacia
delle Procedure di Riperfusione
nell'Ictus Ischemico Acuto in Pazienti Over 90
Studio Osservazionale Retrospektivo**

BACKGROUND

Secondo le stime del *World Population Prospects: the 2015 Revision, United Nations, 2015* [xxxv], negli ultimi anni il numero di persone anziane, con 60 anni o più, è incrementato in maniera sostanziale in molti paesi e regioni del mondo; questa crescita sembra essere destinata ad accelerare nelle prossime decadi. Globalmente la popolazione con 80 o più anni, i grandi anziani, sta avendo una crescita ancora più veloce rispetto al più vasto gruppo rappresentato dagli over 60. Le proiezioni prevedono oltre 434 milioni di grandi anziani nel 2050, il che significa più del triplo dei 125 milioni che si contavano nel 2015.

Se consideriamo il progressivo invecchiamento della popolazione, che l'incidenza dell'ictus aumenta con l'età, e che oltre il 30% dei pazienti con ictus ha 80 o più anni [xxxvi], appare evidente come la cura di questa patologia nella popolazione anziana sia diventata già oggi, e certamente continuerà a rappresentare sempre più una sfida per la salute pubblica. Il peggior esito funzionale e la mortalità più alta dei pazienti anziani colpiti da ictus sono chiaramente indicati da diversi studi in letteratura [xxxvii, xxxviii]. La mortalità a tre mesi aumenta del 72%, mentre la probabilità di esito favorevole diminuisce del 25%, ogni 10 anni [xxxix]. Sebbene i benefici della trombolisi con rT-PA EV per l'ictus ischemico siano stati ampiamente dimostrati [xxv, xl], molti degli studi condotti, hanno escluso pazienti over 80, con il risultato di limitare l'utilizzo di questa terapia nei grandi anziani. Diversi studi osservazionali, hanno riscontrato un'associazione tra infusione di rT-PA e più alta dipendenza funzionale nei pazienti

over 80 se confrontati con i più giovani [xxxvii, xxxviii, xli, xlii]. Tenendo però in considerazione il dato che in questa popolazione di pazienti anziani non è stato registrato un incremento significativo di trasformazione emorragica, il peggior esito funzionale sembra correlare piuttosto a peggiori condizioni generali prima dell'ictus, ad una maggiore gravità dell'ictus all'esordio ed alla maggiore frequenza di complicanze post-ictus durante la fase acuta (infezioni, scompenso cardiaco).

Nonostante questi risultati poco incoraggianti, ulteriori lavori sottolineano che la trombolisi EV ha la possibilità di migliorare la prognosi in pazienti di età compresa tra 80 e 90 anni [xxvii, xliii], sebbene per molti medici l'età avanzata rimanga di per se una limitazione all'uso di questa terapia [xliv, xlv]. Questo è ancora più vero in caso di pazienti molto anziani come gli over 90, per i quali i dati in letteratura sono assai scarsi. In questa fascia d'età, infatti, alcuni studi non hanno riscontrato alcun beneficio della trombolisi con rT-PA EV sull'esito funzionale o sulla mortalità a 3 mesi [xxvii, xxxviii].

Con queste premesse il presente studio retrospettivo osservazionale, è stato pensato per valutare sicurezza, efficacia ed utilità delle procedure di riperfusione nell'ictus ischemico acuto nei pazienti over 90 consecutivamente ricoverati per ictus ischemico presso la Unità Operativa Semplice Dipartimentale STROKE UNIT dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "G. Martino" di Messina dal 1 Febbraio 2014 al 30 Giugno 2018.

MATERIALI E METODI

Nel periodo in studio 72 pazienti con età pari o superiore a 90 anni hanno ricevuto una diagnosi di ictus ischemico. Per valutare efficacia e sicurezza delle terapie di riperfusione per ictus ischemico acuto, questi sono stati suddivisi in due gruppi. Il gruppo Treated patients (Tp) costituito da 29 pazienti (22 donne, 7 uomini; età media 92 anni, DS 1,68) e il gruppo Not Treated patients (NTp) costituito da 43 pazienti (35 donne, 8 uomini; età media 92,01 anni, DS 1,89).

I dati demografici e clinici sono stati dedotti dalle cartelle cliniche con particolare attenzione ad età, sesso, fattori di rischio vascolare (ipertensione arteriosa, diabete mellito, fibrillazione atriale, dislipidemia, stenosi carotidea > 50%, pregresso ictus), tempo dall'esordio dei sintomi al trattamento, o motivo di esclusione dalle procedure di riperfusione (sanguinamento o ictus recente, lesione ischemica alla TC estesa a territori congrui con i sintomi attuali, disabilità precedente l'ictus, superamento della finestra terapeutica), durata della degenza e mortalità. Sono stati inoltre considerati e valutati: l'incidenza di emorragia intracranica durante la degenza, la gravità dell'ictus tramite la National Institute of Health Stroke Scale [xlvi] (NIHSS) al ricovero (T0) ed alla dimissione (T1), ed il valore Δ NIHSS, espressione della differenza di punteggio tra il T0 ed il T1; la presenza di disabilità prima dell'evento indice, alla dimissione e a 3 mesi utilizzando la modified Ranking Scale [xlvii] (mRS). In questo ambito di popolazione un punteggio alla mRS minore o uguale a 3 (disabilità moderata, richiede qualche aiuto) è stato

valutato come condizioni necessaria al T0 per accedere alle procedure di riperfusione e ancora come esito favorevole al *follow-*.

L'eleggibilità al trattamento di riperfusione, sia esso endovenoso, con trombectomia meccanica primaria o con terapia combinata, è stata decisa dallo STROKE TEAM, cioè da un neurologo vascolare in collaborazione con un neuroradiologo, i criteri di inclusione ed esclusione utilizzati per la trombolisi con rT-PA EV sono quelli dello studio SITS-MOST [xlvi] senza però un limite superiore di età. I pazienti o i familiari sono stati informati della scarsa disponibilità di evidenze circa l'efficacia delle procedure di riperfusione in pazienti Over 90, ed è stato ottenuto un consenso informato prima del trattamento.

Una checklist codificata è stata fornita a supporto del processo decisionale del neurologo per garantire una standardizzazione delle cure nella fase acuta dell'ictus. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a TC del cranio e se necessario per una migliore accuratezza diagnostica, e se non controindicato, anche a RM encefalo o ANGIO-TC TSA.

Tutti i pazienti del gruppo Tp sono stati sottoposti a una TC cranio di controllo dopo 24 ore dalla procedura; i pazienti del gruppo di confronto, in assenza di peggioramento clinico, hanno eseguito una TC entro 72 ore.

La presenza di segni precoci di ischemia, iperdensità vascolari e sanguinamenti intracranici è stata registrata.

La diagnosi eziopatogenetica del sottotipo di ictus è stata effettuata in base ai criteri TOAST [xli].

End-points primari dello studio sono la variazione nei punteggi NIHSS dal ricovero alla dimissione, l'incidenza di trasformazione emorragica e i punteggi mRS a 3 mesi nei sopravvissuti. *End-points* secondari, invece, sono stati la mortalità intraospedaliera e la durata del ricovero.

ANALISI STATISTICA DEI DATI

Tutti i pazienti dello studio retrospettivo (n=72) sono stati sottoposti a sintesi ed analizzati. Le variabili continue sono state presentate mediante media \pm DS, mentre le variabili qualitative con frequenza assoluta e percentuale. E' stato scelto per il confronto fra tutte le variabili quantitative nei due bracci di studio un approccio non parametrico, poiché quasi tutte le variabili quantitative (NIHSS ingresso/dimissione/delta, Onset to treat) non hanno superato la verifica di normalità saggiata mediante il test di Shapiro-Wilk; pertanto, è stato utilizzato il test U di Mann-Whitney.

Per il confronto delle categoriche nei due bracci di studio sono stati impiegati il test chi-square con correzione di Yates ove era necessario o il test esatto di Fisher.

Sono stati utilizzati modelli univariati (regressione lineare) per verificare se i giorni di degenza (Y) dipendono in modo significativo dai valori di NIHSS ingresso/dimissione/delta.

E' stata effettuata un'analisi multivariata (regressione logistica multipla) nel solo braccio dei trattati (n=29) la quale non ha evidenziato in modo significativo la predittività delle variabili inserite nel modello (sesso, ipodensità, NIHSS, diabete, degenza, trasformazione emorragica, ecc.) ai fini dell'esito (0=positivo; 1=negativo) alla dimissione e a 3 mesi.

Ai fini della significatività statistica sono stati presi in considerazione i valori di $p < 0,05$ e le analisi statistiche di sintesi, univariate e multivariate sono state condotte mediante il software R [1]

RISULTATI

Dei 72 nonagenari arruolati, 21 pazienti sono stati trattati con sola trombolisi con rT-PA EV, 5 con trombectomia meccanica primaria, e 3 con protocollo *bridging* (gruppo Tp), cioè una terapia combinata di trombolisi EV e trombectomia meccanica; il tempo dall'esordio dei sintomi all'inizio del trattamento, *Onset-To-Treatment* (OTT), è stato in media di 3 ore e 17 minuti (DS 56,34). I 43 pazienti inclusi nel gruppo NTp non sono risultati eleggibili a trattamenti di riperfusione in acuto e trattati con terapie di supporto (Tabella 5).

Tabella 5

CARATTERISTICHE DELLA PROCEDURA (Tp: n= 29)	
Onset to treatment time in minuti	197; 42,49
Trombolisi con rT-PA EV	21; 72,41%
Trombectomia primaria	5; 17,24
Bridging	3; 10,34%
CAUSE DI ESCLUSIONE (NTp: n= 43)	
Ipodensità congrua con i sintomi alla TC cranio	14; 32,6%
Disabilità pre-ictus, mRS>3	12; 27,9%
Fuori finestra terapeutica	12; 27,9%
Rifiuta trattamento	2; 4,6%
Sanguinamento attivo	2; 4,6%
Procedura sospesa	2; 4,6%
Recente ictus	1; 2,3%
Miscellanea	2; 4,6%

Le variabili sono espresse come n, numero assoluto e (%) percentuale del totale, se non diversamente specificato.

La prevalenza dei fattori di rischio vascolare non differisce tra i due gruppi, non registrandosi differenze statisticamente significative nella loro frequenza; differenze altamente significative sono state invece registrate per i parametri

ipodensità come segno di ischemia recente e iperdensità vascolare come segno indiretto di occlusione vasale alla prima TC ($p < 0.002$ e $p < 0.001$ rispettivamente nei gruppi Tp e NTp) (Tabella 6).

Tabella 6: Caratteristiche dei due gruppi

	Tp (n=29)	NTp (n=43)	p	OR (IC 95%)
CARATTERISTICHE DEMOGRAFICHE				
Età	92; 1,68	92,01; 1,89		
Sesso (F; M)	22; 7	35; 8	0,389	0,71 (0,22-2,26)
FATTORI DI RISCHIO VASCOLARE				
Iperensione arteriosa	27; 93,1%	36; 83,7%	0,21	2,63 (0,50-13,65)
Diabete mellito	1; 3,4%	6; 14%	0,142	0,22 (0,03-1,94)
Fibrillazione atriale	19; 65,5%	24; 55,8%	0,282	1,50 (0,57-3,98)
Dislipidemia	9; 31%	13; 30,2%	0,572	1,04 (0,37-2,88)
Stenosi carotidea >50%	6; 20,7%	12; 27,9%	0,342	0,67 (0,22-2,06)
Pregresso ictus	8; 27,6%	14; 32,6%	0,428	0,79 (0,28-2,22)
CARATTERISTICHE CLINICHE E BIOLOGICHE				
Ipodensità precoce TC cranio	1; 3,4%	14; 32,6%	<0,002	0,07 (0,01-0,60)
Iperdensità vascolare TC cranio	23; 79,3%	17; 39,5%	<0,001	5,86 (1,98-17,38)
Punteggio NIHSS all'ingresso	15,97; 4,81	13,47; 6,74	0,089	
Punteggio NIHSS alla dimissione	9,84; 7,27	9,4; 7,07	0,821	
Δ NIHSS, differenza tra T0 e T1	5,76; 5,35	2,8; 4,91	0,037	
Trasformazione emorragica	2; 6,9%	12; 27,9%	<0,025	0,19 (0,04-0,93)
Decessi durante il ricovero	5; 17,2%	13; 30,2%	0,166	0,48 (0,15-1,54)
Durata della degenza	9,24; 5,19	8,88; 4,69	0,762	
TERRITORIO VASCOLARE COINVOLTO				
Circolo anteriore	26; 89,6%	38; 88,37%	0,865	1,40 (0,25-5,19)
Circolo posteriore	2; 6,89%	4; 9,3%	0,717	0,72 (0,12-4,23)
Territori multipli	1; 3,44%	1; 2,32%	0,776	1,50 (0,09-24,98)

Le variabili qualitative sono espresse come n, numero assoluto e (%) percentuale del totale;

Le variabili quantitative sono espresse come media e (DS)

La classificazione dell'ictus secondo i criteri TOAST vede come maggiormente rappresentata la genesi cardioembolica sia tra i Tp che tra i NTp (65,5% contro 48,8% rispettivamente), seguita dagli ictus a genesi indeterminata, per la compresenza di più cause probabili (27,6% contro 41,8% rispettivamente), e meno rappresentato il sottotipo aterotrombotico, in causa nel 6,9% dei Tp e nel 9,3% dei NTp (Figura 2).

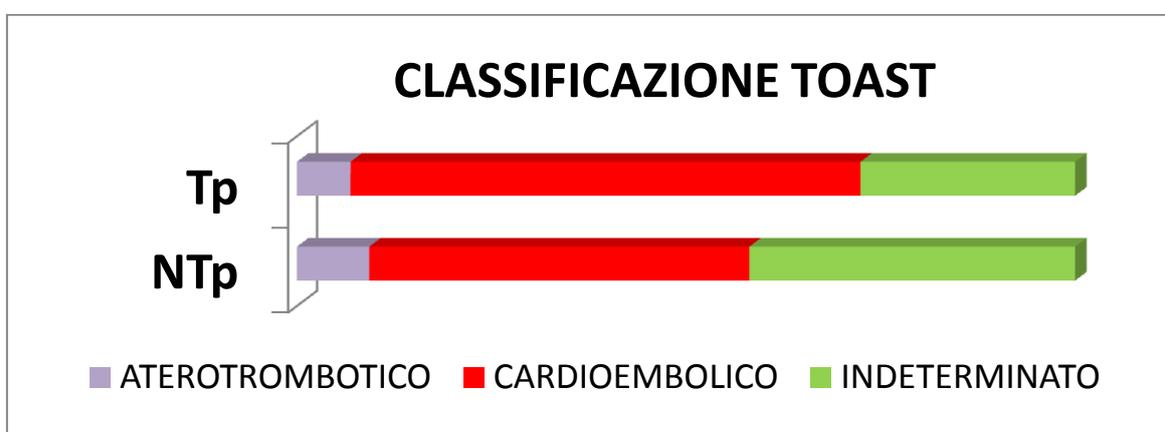


Figura 2

Durante la degenza è stato registrato un miglioramento delle condizioni neurologiche misurate con la NIHSS in tutto la popolazione analizzata, ma questo è stato significativamente maggiore nel gruppo Tp rispetto al gruppo NTp (Δ NIHSS 5,76 DS 5,35 Vs 2,8 DS 4,91; $p < 0,05$ rispettivamente). Quattordici pazienti hanno sviluppato una trasformazione emorragica dell'ischemia cerebrale, 2 nel gruppo Tp, 12 nel gruppo NTp ($p < 0,025$) risultando così una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi. I confronti tra mortalità e durata della degenza non sono risultati statisticamente significativi (). La mortalità intraospedaliera, quasi doppia tra i NTp, rispetto ai Tp, nonostante la minore gravità all'esordio dei primi,

è stata del 30,2% contro il 17,2% rispettivamente ($p=0.166$); mentre la durata del ricovero è stata maggiore per i Tp rispetto ai NTP (9,24 giorni DS 5,19 Vs 8,88 giorni DS 4,69; $p=0,762$) (Tabella 6).

A tre mesi dall'evento la metà dei pazienti Tp sopravvissuti alla fase acuta ha avuto un esito favorevole per come definito in questo studio (Figura 3).

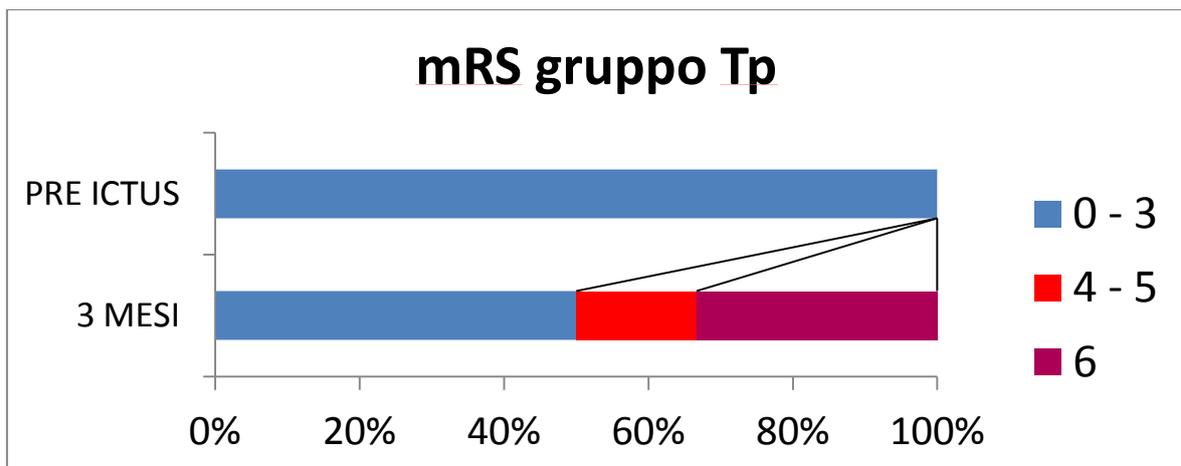


Figura 3

DISCUSSIONE

La distribuzione del sesso, è risultata comunque omogenea tra i due gruppi ed altrettanto è possibile affermare per i comuni fattori di rischio vascolare. Lo sbilanciamento femmine/maschi nella nostra popolazione di over 90 non deve sorprendere. È noto, infatti, come per le donne l'aspettativa media di vita sia maggiore rispetto agli uomini e che nelle fasce d'età più avanzate le donne siano maggiormente rappresentate [xxxv].

L'elevato numero di ictus cardioembolici, secondo i criteri TOAST, è sicuramente in relazione con l'alta presenza di fibrillazione atriale, presente in oltre il 65% ed il 55% dei casi nei due gruppi. Sebbene nessuno dei pazienti presi in esame abbia ricevuto una diagnosi di ictus lacunare, la grande maggioranza di essi (93% e 83% rispettivamente tra Tp e NTp) è risultata essere affetta da ipertensione arteriosa. Circa 1/3 dei pazienti per ogni gruppo è risultato avere avuto un ictus in anamnesi, o una dislipidemia, e ¼ è portatore di stenosi carotidea > 50%. Poco rappresentato invece il diabete mellito, presente in 1 solo paziente tra i trattati e in 6 dei non trattati. È bene riportare comunque che in entrambi i gruppi erano presenti, in media, almeno due fattori di rischio per paziente (2,41 e 2,44 rispettivamente in Tp e NTp). Tale complessità rende conto delle difficoltà diagnostiche che hanno condotto ad assegnare una diagnosi di ictus indeterminato (per presenza di due o più cause probabili) nel 27,6% e 41,8% dei pazienti rispettivamente nel gruppo Tp e NTp.

L'elevato OTT registrato in questa serie clinica, può essere spiegato tenendo in considerazione il protocollo di centralizzazione primaria vigente sul nostro territorio. Questo, se da una parte può comportare un allungamento dei tempi di ospedalizzazione, di converso permette a tutti i pazienti, anche over 90, di accedere ad un centro HUB dove la multi professionalità e le possibilità diagnostico-terapeutiche si traducono in una medicina di precisione, personalizzata, di certo fondamentale, soprattutto per pazienti fragili come quelli in esame. La Provincia di Messina ha caratteristiche orografiche peculiari, si estende per oltre 200 Km verso Ovest e per circa 70 Km verso Sud. La presenza di numerosissimi centri abitati, distribuiti in un territorio prevalentemente montuoso e collinare, collegati ai paesi costieri da strade tortuose, senza immediato accesso alle direttrici autostradali che conducono al capoluogo sede del centro Hub rende il trasporto di questi pazienti sicuramente oneroso sotto il profilo temporale. Ciò non di meno, l'assenza di ospedali adeguatamente attrezzati sul territorio ha richiesto la creazione della rete descritta, che da oltre 4 anni permette di trattare un elevato numero di pazienti secondo standard di cura ormai efficaci e raccomandati dalle società scientifiche.

Giungendo, anche se con latenza aumentata, presso un centro ad alto volume, il paziente può essere valutato con metodiche avanzate, ed essere selezionato in maniera più accurata, facendo sì che vengano ridotti i casi di terapie futili e/o troppo rischiose.

In 1 solo caso infatti un paziente è stato escluso dal trattamento endovenoso per superamento della finestra terapeutica, e trattato con trombectomia primaria a 320 minuti dall'esordio dei sintomi. I restanti 4 casi trattati con sola terapia endovascolare sono stati esclusi dalla trombolisi sistemica in due casi per ictus al risveglio con evidenza RM di lesione presente alle sequenze FLAIR, e in altri due casi perché in terapia con anticoagulanti orali (un paziente in terapia con Rivaroxaban assunto 10 ore prima, un paziente con INR > 1,7).

Tre pazienti sono stati sottoposti a terapia bridging, e 21 a trombolisi sistemica, di questi 6 giungono dalla provincia, e nonostante la distanza percorsa, hanno avuto accesso al centro Hub entro 4,5 ore dall'esordio dei sintomi. L'elevato OTT nel nostro campione non ha dunque precluso la possibilità di un trattamento con rT-PA EV nella maggior parte dei pazienti.

Nei pazienti del gruppo NTp, il disegno retrospettivo dello studio non ha permesso di stabilire in maniera altrettanto affidabile l'orario esatto di esordio dei sintomi e quindi il tempo *Onset To Door* (OTD). Secondo i dati disponibili 12 pazienti risultano arrivati in ospedale ad oltre 6 ore dall'esordio, un numero analogo di pazienti presentava una disabilità moderata-severa (mRS>3) già prima dell'evento indice; circa 1/3 (14) dei pazienti sono stati esclusi per evidenza TC di lesione ischemica congrua con i sintomi; in due casi è stata segnalata dai parenti la presenza di un sanguinamento recente (1 caso di melena, 1 caso di epistassi posteriore) in pazienti non candidabili a trombectomia per trombosi di rami arteriosi distali; un paziente aveva avuto un ictus nello stesso territorio vascolare 3

settimane prima; per due pazienti i familiari hanno rifiutato il trattamento e in altri due casi inizialmente candidati a trombectomia meccanica e condotti in sala angiografica, la procedura è stata sospesa per difficoltà tecniche. (Tabella 5)

L'analisi intra gruppo nella nostra popolazione dimostra come il ricovero in SU, di per sé, riesca a migliorare le condizioni cliniche dei pazienti. L'attenta gestione clinica quotidiana, con rapido accesso a protocolli diagnostici codificati, la disponibilità di specialisti per la definizione delle problematiche cardiologiche o vascolari, il monitoraggio continuo, oltre che il precoce supporto riabilitativo sono un prerequisito fondamentale per un reparto dedicato alla cura della patologia cerebrovascolare.

In un setting di questo tipo infatti è stato possibile rilevare una riduzione statisticamente significativa dei punteggi NIHSS dal T0 al T1 in entrambi i bracci (da 15,97 DS 4,81 a 9,84 DS 7,27; $p < 0.005$ nel gruppo Tp; da 13,47 DS 6,74 a 9,4 DS 7,07; $p < 0.05$ nel gruppo NTp) (Figura 4).

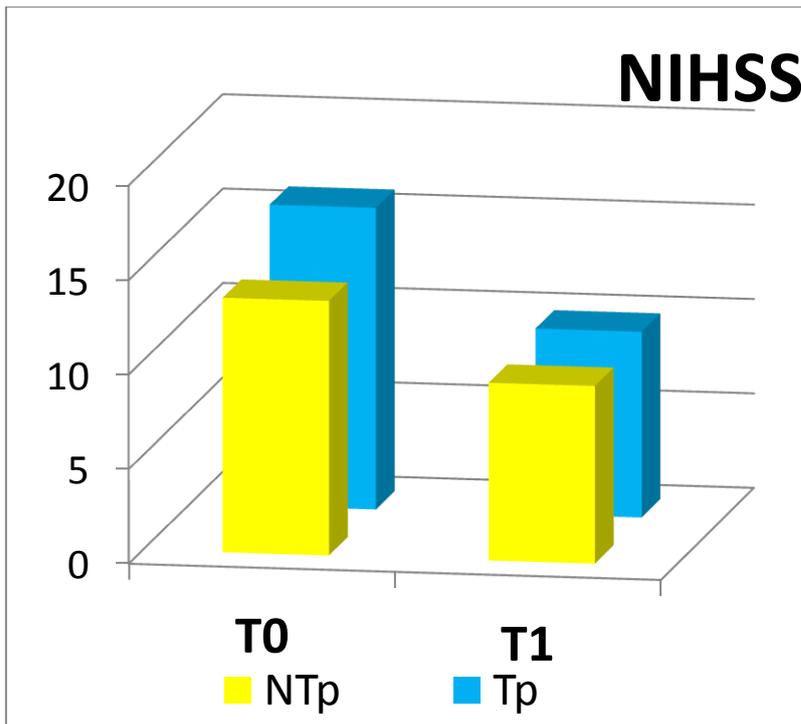


Figura 4

Il miglioramento delle condizioni cliniche, attestato dal decremento medio del punteggio NIHSS (Δ NIHSS), è stato significativamente maggiore ($p < 0,05$) tra i pazienti che hanno avuto accesso alle procedure di riperfusione; se si considera, poi, la maggiore gravità al T0 dei pazienti Tp rispetto ai NTP, sebbene con differenze poco al di sotto del limite di significatività statistica, il beneficio apportato appare più evidente.

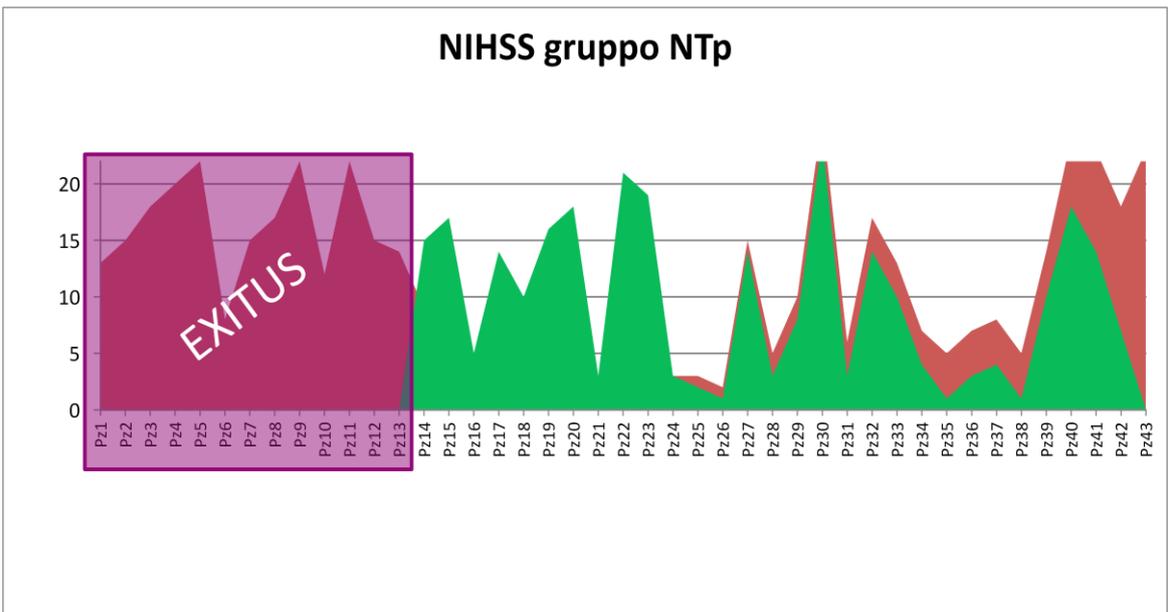
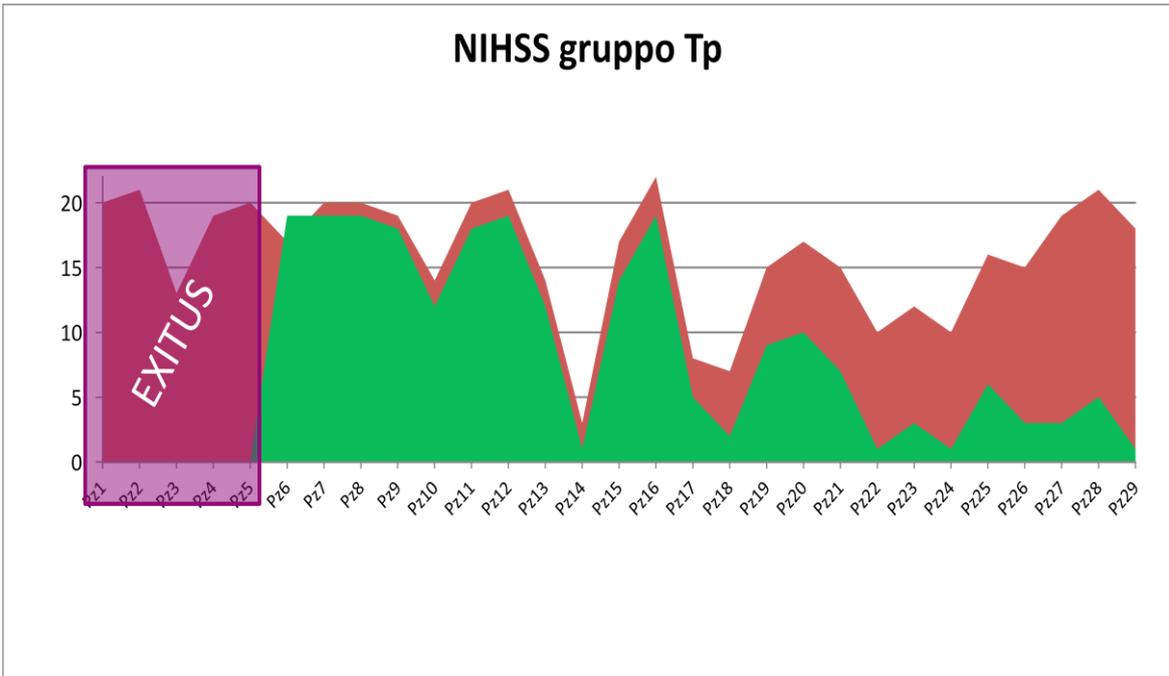


Figura 5

Inoltre questo maggior decremento dei punteggi NIHSS (5,76 DS 5,35 Vs 2,8 DS 4,91 rispettivamente nei gruppi Tp ed NTp) si è dimostrato correlare con una riduzione della degenza.

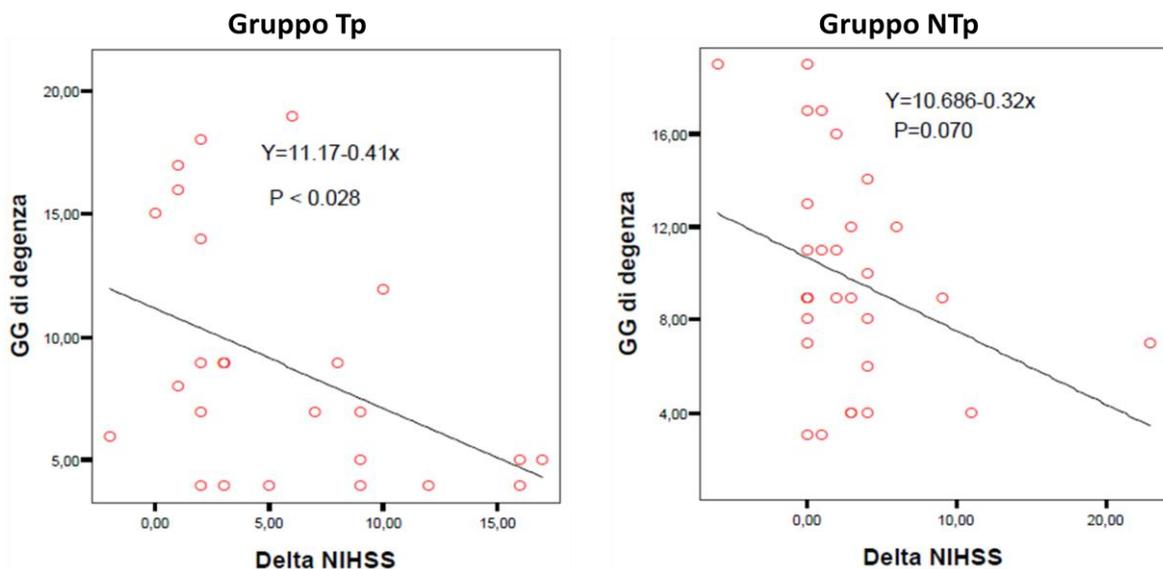


Figura 6

La trasformazione emorragica di una lesione ischemica cerebrale è una complicanza non rara, e viene giustamente temuta come possibile effetto collaterale dei trattamenti riperfusivi, capace di peggiorare le condizioni cliniche del paziente e con un impatto sull'*outcome*. Nella popolazione in esame sono state osservate solo trasformazioni emorragiche minori (HI1 o HI2 secondo la classificazione ECASS [1]) con una significativa prevalenza di sanguinamenti nel gruppo NTp (12 Vs 2; $p < 0.025$).

Le analisi condotte per individuare caratteristiche cliniche d'esordio predittive di trasformazione emorragica non hanno prodotto risultati significativi. Ciononostante un dato non trascurabile è la gravità dell'ictus in questo sottogruppo di pazienti. Esclusi due casi tra i NTp con ictus in circolo Vertebro-Basilare, in cui il punteggio NIHSS non risulta affidabile come indicatore di gravità

clinica, i pazienti con trasformazione emorragica presentano un ictus clinicamente severo con NIHSS medio maggiore di 17,5 ed in un solo caso inferiore a 14.

La bassa prevalenza di diabete mellito nella nostra popolazione concorre a giustificare un basso tasso di emorragie, il cui sbilanciamento nel gruppo NTp, può trovare spiegazione nelle peggiori condizioni generali di salute (27,9% con mRS>3), nel ritardato accesso (27,9% giunti oltre 6 ore dall'esordio) alle cure, e nella presenza di ictus in fase acuta/subacuta (32,4% con ipodensità congrua alla prima TC), registrati in questo gruppo di pazienti.

Il *cut-off* di 3 alla mRS come limite massimo di disabilità accettata per candidare un paziente alle procedure di riperfusione è stato usato anche come indicatore di esito favorevole a tre mesi dall'ictus. La valutazione in questa fascia d'età avanzatissima, infatti, deve tenere conto delle numerose comorbidità presenti, tutte comunque con un impatto non solo sulle condizioni precedenti l'evento indice, ma anche sulla capacità di recupero già inficiata dall'età. I 24 pazienti che hanno superato la fase acuta e sono stati dimessi sono stati sottoposti a follow-up attraverso valutazione ambulatoriale, o tramite intervista telefonica. Il 50% dei pazienti Tp ha avuto un esito favorevole per come definito in questo studio (mRS ≤ 3). Purtroppo la valutazione dell'*outcome* a più lungo termine in una popolazione così anziana, rischia di risultare fallace, proprio in considerazione della fragilità di queste fasce d'età.

CONCLUSIONI

Spesso i pazienti over 90 non hanno accesso alle procedure di riperfusione per ictus ischemico acuto sulla base del solo dato anagrafico, ed in assenza di veri e propri criteri di esclusione. Nel campione studiato, però, queste terapia si sono rivelate efficaci e sicure.

Il miglioramento del deficit neurologico registrato in entrambi i gruppi può essere dovuto al ricovero in un reparto dedicato e specializzato per la patologia in oggetto quale la Stroke Unit, ma il maggior recupero, nonostante le peggiori condizioni cliniche al ricovero, nel gruppo Tp deve essere attribuito all'efficacia delle procedure di riperfusione.

L'età è un noto fattore di rischio non solo per la patologia ischemica, ma porta con sé anche un maggior rischio emorragico. La bassa incidenza di trasformazione emorragia nel gruppo dei pazienti trattati può dipendere dall'accurata selezione ad all'elevato standard assistenziale di cui hanno beneficiato.

L'esiguo campione in studio non permette ovviamente di generalizzare i nostri risultati a tutti i pazienti grandi anziani, ma è possibile affermare che sicurezza, efficacia ed utilità delle procedure di riperfusione per ictus ischemico acuto sono mantenute nella pratica clinica quotidiana, in un setting di *"real world"* notoriamente ben differente da quello dei trial clinici randomizzati.

I pazienti over 90 non andrebbero esclusi dalle procedure di riperfusione sulla sola base della loro età.

ALLEGATO 1:

SCHEDA DI VALUTAZIONE PREOSPEDALIERA - OPERATORE CENTRALE SUES 118

COGNOME E NOME _____		
DATA DI NASCITA _____/_____/_____		
INDIRIZZO _____		
ORA ESATTA DELLA TELEFONATA		ORE _____
MINUTI _____		
TEMPO PRECISO DI INSORGENZA DEI SINTOMI		ORE _____
MINUTI _____		
IL PAZIENTE È COSCIENTE	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
IL PAZIENTE RESPIRA NORMALMENTE	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
IL PAZIENTE HA MAL DI TESTA (il primo così forte ed improvviso)	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
CINCINNATI PREHOSPITAL STROKE SCALE (CPSS)		
LA BOCCA DEL PAZIENTE È STORTA, O I DUE LATI DELLA FACCIA SI MUOVONO IN MANIERA DIVERSA	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
GLI ARTI DEL PAZIENTE SI MUOVONO IN MANIERA DIVERSA	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
IL PAZIENTE PARLA NORMALMENTE	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
L'ALTERAZIONE DI UNO DEI TRE SEGNI È FORTEMENTE SUGGESTIVA DI ICTUS	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
SE SÌ ATTIVAZIONE CODICE ICTUS: <u>NEUROLOGICO 3</u>		

ALLEGATO 2:

SCHEMA DI VALUTAZIONE PREOSPEDALIERA - Medico SUES 118

Cognome e nome del paziente _____				
Data di nascita ___/___/_____				
Indirizzo _____				
Ora d'insorgenza dei sintomi	Ore	Minuti		
Ora arrivo al domicilio	Ore	Minuti		
Ora partenza dal domicilio	Ore	Minuti		
Ora d'arrivo al P.S.G.	Ore	Minuti		
Tempo di esordio < 5 ore e/o Sintomi presenti al risveglio?	Si <input type="checkbox"/>		No <input type="checkbox"/>	
	SUL POSTO		AL P.S.G.	
Il paziente è cosciente?	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Il paziente respira normalmente?	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Il paziente ha mal di testa?	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Cincinnati prehospital stroke scale (CPSS)				
La bocca del paziente è storta, o i due lati della faccia si muovono in maniera diversa?	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Gli arti del paziente si muovono in maniera diversa?	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Il paziente parla normalmente?	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
L'alterazione di uno dei tre segni è fortemente suggestiva di ictus?	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
POSSIBILE ELEGGIBILITÀ AL TRATTAMENTO IN ACUTO	Si <input type="checkbox"/>		No <input type="checkbox"/>	
<u>SE CONFERMA CODICE ICTUS ALLERTARE IL P.S. DI DESTINAZIONE CON STIMATO D'ARRIVO tramite centrale operativa</u>				
PRESSIONE ARTERIOSA	FREQUENZA CARDIACA	SpO ₂	GLICEMIA CAPILLARE	TEMPERATURA CORPOREA
INDICARE I FARMACI ASSUNTI DAL PAZIENTE				

ALLEGATO 3:
SCHEDA DI VALUTAZIONE INFERMIERE DI TRIAGE

Cognome e nome del paziente:

Data di nascita ___/___/____

Indirizzo _____

Tempo preciso d'insorgenza dei sintomi: ora _____ minuti _____

Tempo preciso di arrivo al triage: ora _____ minuti _____

Il paziente è cosciente?	
Il paziente respira normalmente?	
Il paziente ha mal di testa (il primo così forte e improvviso)?	
Cincinnati prehospital stroke scale (CPSS)	
La bocca del paziente è storta, o i due lati della faccia si muovono in maniera diversa?	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
Gli arti del paziente si muovono in maniera diversa?	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
Il paziente parla normalmente?	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
L'alterazione di uno dei tre segni è fortemente suggestiva di ictus	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
Se SÌ ATTIVAZIONE CODICE ICTUS	
Il paziente assume terapia antitrombotica	NO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/>
Antiaggreganti: _____; Anticoagulanti: _____	

ALLEGATO 4:
CARTELLA TROMBOLISI



U.O.S.D. STROKE UNIT
Dir. Prof. R. Musolino

CARTELLA TROMBOLISI

Paziente _____

Data _____

Parte integrante della cartella clinica

CRITERI DI INCLUSIONE/ESCLUSIONE

AL TRATTAMENTO TROMBOLITICO E.V. PER L'ICTUS ACUTO

NOME _____ COGNOME _____ NATO IL ___/___/_____

SI NO

Pazienti di ambo i sessi di eta maggiore o uguale 18		
Ictus ischemico responsabile di un deficit misurabile di linguaggio, motorio, cognitivo, di sguardo, di visus e/o neglect		
Inizio dei sintomi entro 4,5 h alla somministrazione di tPA		
Sintomi presenti per almeno 30 min. I sintomi vanno distinti da un a sincope, crisi epilettica, crisi emicrania.		
I pazienti o un familiare devono aver ricevuto informazione sul trattamento ed aver dato in consenso all'utilizzo dei loro dati ed alle procedure di follow-up		

Criteria assoluti di esclusione

SI NO

Insorgenza dell'ictus maggiore 4,5 h		
Emorragia intracranica alla TC		
Sospetto clinico di ESA anche se TC normale		
Somministrazione di eparina e.v. nelle precedenti 48 h ed appt eccedente limite superiore della norma		
Conta piastrinica inferiore a 100.000 mmc		
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, epatiti attive		
Retinopatia emorragica, es in diabetici alterazioni del visus		
Alto rischio emorragico per comorbidity		
Recenti, meno di 10 giorni, massaggio cardiaco esterno traumatico, parto, puntura di vaso sanguigno non comprimibile.		
Malattia ulcerosa del tratto gastroenterico, meno di 3 mesi.		

Criteria relativi di esclusione

SI NO

Deficit lieve o rapido miglioramento dei sintomi entro 30 min		
Ora di insorgenza non nota o ictus al risveglio		
Crisi convulsiva all'esordio dell'ictus		
Paziente con storia di ictus o diabete concomitante		
Glicemia inferiore a 50 o maggiore 400		
Pregresso ictus negli ultimi 3 mesi		
Ipertensione arteriosa grave non controllata		
Ictus grave clinicamente NIHHS>25 e/o sulla base di adeguate tecniche di neuro immagini		
Paziente in terapia con anticoagulati orali INR>1,7		
Storia di patologia del SNC neoplasia, intervento chirurgico cerebrale o midollare, aneurisma		
Aneurisma arterioso, malformazione arterovenosa		
Storia di emorragia intracranica parenchimale o sub aracnoidea		
Stato di gravidanza		
Intervento chirurgico o grave trauma < a 3 mesi		

DATA ___/___/_____

FIRMA DEL MEDICO

NIH Stroke Scale - Versione italiana

Scala per l'ictus del National Institute of Health

Cognome	Nome
Diagnosi	
data di nascita	
data di ingresso	

Funzione da esaminare - Istruzioni	Punteggi	orario visita				
		8	12	16	20	24
1a. Livello di coscienza: vigilanza L'esaminatore deve scegliere una risposta anche se la valutazione è resa difficoltosa dalla presenza di tubi endotracheali, difficoltà linguistiche, traumi o lesioni articolari. Il punteggio 3 viene attribuito solo se il paziente non fa alcun movimento (eccettuati i riflessi posturali) in risposta a stimolazioni nocicettive.	0. Vigile 1. Soporoso, ma obbedisce, risponde o esegue in seguito a stimoli di modesta entità. 2. Stuporoso, presta attenzione solo in seguito a stimolazioni ripetute, oppure compie movimenti (non stereotipati) in seguito a stimoli intenzionali o dolorosi. 3. Gli stimoli suscitano solo risposte motorie riflesse o manifestazioni vegetative, oppure non c'è alcuna risposta.	0 <input type="checkbox"/>				
1b. Livello di coscienza: orientamento Va chiesto al paziente prima in che mese siamo e poi la sua età. Le risposte devono essere precise: risposte parziali non vanno considerate valide. Se il paziente è affarico o stuporoso (1+2) il punteggio è 2. Se il paziente non può parlare perché è intubato o per trauma orotracheale, disuria grave, difficoltà linguistiche o altro problema non secondario ad affasia, il punteggio è 1.	0. Risponde correttamente ad entrambe le domande. 1. Risponde correttamente ad una delle due domande. 2. Non risponde correttamente a nessuna delle due domande.	0 <input type="checkbox"/>				
1c. Livello di coscienza: comprensione ed esecuzione di ordini semplici Va chiesto al paziente di aprire e chiudere gli occhi e poi di aprire e chiudere la mano non paralitica. Se le mani non possono essere usate, l'ordine va sostituito con un altro comando semplice. L'ordine si considera correttamente eseguito anche se il paziente non riesce a portare a termine l'operazione. Se il paziente non risponde al comando verbale, l'esaminatore può toccare il gesto e dare comunque un punteggio. Se il paziente ha esiti di trauma, amputazioni o altri impedimenti fisici vanno utilizzati ordini semplici adeguati. Viene valutato solo il primo tentativo.	0. Esegue correttamente entrambi gli ordini. 1. Esegue correttamente uno dei due ordini. 2. Non esegue correttamente nessuno dei due ordini.	0 <input type="checkbox"/>				
2. Sguardo Si valutano solo i movimenti oculari orizzontali, volontari o riflessi (oculocefalici), ma senza ricorso al test calorico. Se il paziente ha una deviazione congenita dello sguardo che può essere coperta dall'attiva volontaria o riflessa, il punteggio è 1. In caso di paralisi periferica isolata (III, IV o VI nervo cranico) il punteggio è 1. Lo sguardo è valutabile anche negli atassici. In caso di trauma oculare, benda, cecità o altri disturbi visivi preesistenti, verrà valutata la reazione riflessa e il punteggio verrà attribuito a discrezione dell'esaminatore. Stabilire un contatto visivo col paziente e poi muoversi attorno a lui può a volte servire a svelare la presenza di una paralisi parziale dello sguardo.	0. Normale 1. Paralisi parziale dello sguardo orizzontale. Lo sguardo è anormale in uno od entrambi gli occhi, ma non c'è paralisi totale o deviazione forzata. 2. Deviazione forzata dello sguardo, o paralisi totale. La manovra oculoccefalica non riesce a spostare gli occhi oltre la linea mediana.	0 <input type="checkbox"/>				
3. Campo visivo Il campo visivo (quadranti superiori ed inferiori) viene valutato per confronto o con la tecnica della miniscia visiva, a seconda della situazione. Il movimento laterale dello sguardo verso le dita in movimento è considerato indice di normalità del campo visivo da quel lato. In presenza di cecità mono-oculare, si valuta il campo visivo dell'occhio sano. Il punteggio 1 va attribuito solo in caso di chiara asimmetria. In presenza di cecità bilaterale, qualsiasi ne sia l'origine, il punteggio è 0. Il test va concluso con la stimolazione simultanea bilaterale. Se c'è esitazione il punteggio è 1 e il risultato viene utilizzato per rispondere alla domanda 11 (infortunio).	0. Normale. Assenza di deficit campimetrici. 1. Emianopsia parziale (quadrantoposia). 2. Emianopsia completa. 3. Emianopsia bilaterale (include la cecità bilaterale di qualunque causa).	0 <input type="checkbox"/>				
4. Paralisi facciale Va chiesto al paziente di mostrare i denti, alzare le sopracciglia e chiudere gli occhi. Le richieste possono essere mimate. In caso di affasia o scarsa collaborazione, va valutata la simmetria dei movimenti del volto in risposta agli stimoli dolorosi. Se il paziente ha esiti di trauma, benda, tube orotracheale, orecchi o altre ostacoli fisici all'esame completo della faccia, questi dovrebbero essere rimossi per quanto possibile.	0. Assenti. Movimenti facciali simmetrici. 1. Paralisi totale. Spianamento del corno nasolabiale. Asimmetria del sorriso. 2. Paralisi parziale. Ipotonia totale o subtotale della metà inferiore della faccia. 3. Paralisi completa mono- o bilaterale. Assenza di movimenti della metà superiore ed inferiore della faccia.	0 <input type="checkbox"/>				

		0	1	2	3	4
<p>5a. Mobilità dell'arto superiore sinistro L'arto superiore va posizionato dall' esaminatore con le palme verso il basso, a 90° se il paziente è seduto o a 45° se è supino. Il paziente deve mantenere la posizione per 10 secondi. Se è affaticato viene incoraggiato usando un tono imperioso e la minaccia, ma non con stimoli dolorosi. Gli arti si esaminano uno alla volta, iniziando dal lato non paralizzato. In caso di asportazione o di anclilosi si assegna il punteggio 'NV' (non valutabile). Occorre comunque fornire spiegazione scritta del perché di tale punteggio.</p>	<p>0. Nessuno allungamento per 10" 1. Sfilacciamento (senza scotti) prima che siano trascorsi 10" 2. Caduta prima di 10" 3. Presenza di movimenti a gravità eliminata 4. Nessun movimento NV. Anquilosazione o anclilosi (spiegare)</p>	0	1	2	3	4
<p>5b. Mobilità dell'arto superiore destro idem come sopra</p>	idem come sopra	0	1	2	3	4
<p>6a. Mobilità dell'arto inferiore sinistro L'arto inferiore va esaminato sollevandolo con un angolo di 30° a partire supino. Il paziente deve mantenere la posizione per 5 secondi. Il paziente affatico viene incoraggiato usando un tono imperioso e la minaccia, ma non con stimoli dolorosi. Gli arti si esaminano uno alla volta, iniziando dal lato non paralizzato. In caso di asportazione o di anclilosi si assegna il punteggio 'NV' (non valutabile). Occorre comunque fornire spiegazione scritta del perché di tale punteggio.</p>	<p>0. Nessuno allungamento per 5" 1. Sfilacciamento (senza scotti) prima che siano trascorsi 5" 2. Caduta prima di 5" 3. Presenza di movimenti a gravità eliminata 4. Nessun movimento NV. Anquilosazione o anclilosi (spiegare)</p>	0	1	2	3	4
<p>6b. Mobilità dell'arto inferiore destro idem come sopra</p>	idem come sopra	0	1	2	3	4
<p>7. Atassia degli arti Questa prova è finalizzata al rilevamento di un disturbo di circolo posteriore. Deve essere eseguita con il paziente seduto o supino, in caso di deficit del campo visivo sinistramente che la prova avvenga nella parte non compromessa. La prova include uno o calceago ginechico viene eseguita su entrambi i lati, e la sinistria è considerata presente solo in presenza di deficit di forza. L'atassia è considerata presente in caso di piogio o paroni gravi, o se il paziente non collabora. Il punteggio 'NV' non assegnato solo in caso di asportazione o anclilosi dell'arto, fornendo spiegazione scritta.</p>	<p>0. Assente 1. Presente all'arto superiore o all'inferiore 2. Presente sia all'arto superiore che all'arto inferiore. NV. Anquilosazione o anclilosi (spiegare)</p>	0	1	2	3	4
<p>8. Sensibilità Si stima valutando la risposta del paziente alla puntura di spillo su tutte le sezioni superiori (braccia [non mani], gambe, tronco, viso). Il punteggio 2 dovrebbe essere assegnato solo quando può essere chiaramente dimostrata una perdita sensoriale grave e totale.</p>	<p>0. Normale 1. Ipoestesia lieve o moderata. Il paziente riferisce che la puntura di spillo è meno acuta sul lato affetto, oppure non avverte sensazioni dolorose ma è consapevole di essere toccato. 2. Ipoestesia grave. Il paziente non sente di essere toccato sul lato affetto.</p>	0	1	2	3	4
<p>9. Linguaggio Molte informazioni sulla comprensione si deducano dalle precedenti sezioni della scala. Al paziente viene chiesto di descrivere ciò che sta accadendo nella vignetta allegata, di denominare gli oggetti illustrati nella pagina allegata e di leggere l'elenco di frasi allegato. La comprensione verbale è valutata anche in base alle risposte ottenute nelle precedenti prove, incluso l'esame neurologico generale. Se un deficit visivo interferisce con i test, va chiesto al paziente di identificare gli oggetti che gli vengono posti nella mano, di ripetere e di pronunciare le parole. Al paziente anziano dovrebbe essere chiesto di scrivere una frase. Al paziente la coma (classificata da 1 a 3) viene abitualmente assegnato il punteggio 3. In caso di stupor o limitata collaborazione. Testimonare scegliere il punteggio ricordando che 3 va assegnato solo se il soggetto è tutto o non esegue alcun ordine.</p>	<p>0. Normale 1. Afasia da lieve a moderata. Nell'eloquio spontaneo, fluente o comprensione sono un po' ridotte, ma le idee vengono espresse senza significative limitazioni. Le conversazioni sul materiale allegato può essere difficile o impossibile, ma le risposte del paziente consentono di identificare le figure e gli oggetti denotativi. 2. Afasia grave. L'espressione è frammentaria e l'ascoltatore è costretto a fare domande e a tentare di extrapolare i contenuti dalle risposte. La quantità di informazioni scambiate è modesta e la comunicazione è possibile solo grazie allo sforzo dell'ascoltatore. Le risposte del paziente non consentono di identificare le figure o gli oggetti denotativi. 3. Muto, afasia totale. Fluente e comprensione totalmente inefficaci.</p>	0	1	2	3	4
<p>10. Disartria Anche se si ritiene che il paziente non sia di servizio, l'eloquio va comunque valutato chiedendo di leggere o ripetere le parole dell'elenco allegato. In caso di afasia grave può essere valutata la chiarezza dell'articolazione del linguaggio spontaneo. Il punteggio 'NV' va assegnato solo ad un paziente anabato o con altri impedimenti fisici a pronunciare le parole. Occorre comunque fornire spiegazione scritta del perché di tale punteggio.</p>	<p>0. Assente 1. Disartria da lieve a moderata. Il paziente pronuncia male almeno alcune parole ma l'eloquio è comprensibile. 2. Disartria grave. L'articolazione delle parole è talmente alterata da rendere l'eloquio incomprensibile, in assenza di afasia o in modo non spiegabile dall'entità dell'afasia. Il paziente può essere muto o anabato. NV: labbro o altro impedimento fisico all'articolazione delle parole (spiegare)</p>	0	1	2	3	4
<p>11. Inattenzione L'inattenzione può essere identificata mediante i test precedenti. In caso di deficit visivo grave che non consente la stimolazione simultanea visiva doppia, se gli stimoli cromatici sono normali, il punteggio è normale. Se il paziente è affatico, ma mostra normale attenzione verso entrambi i lati, il punteggio è normale. Il miglior voto spaziale e l'omografia vanno considerate come prove di inattenzione.</p>	<p>0. Assente 1. Inattenzione visiva, udile, uditiva, spaziale o corporea, oppure evasione alla stimolazione bilaterale simultanea in una delle modalità sensoriali. 2. Grave cui-inattenzione o evasione a più di una modalità. Non riconoscere la propria mano o si rivolge solo ad un lato dello spazio.</p>	0	1	2	3	4

Trombolisi per l'ictus ischemico acuto

Modulo di consenso per il paziente

Io,(nome e cognome del paziente), nato a
.....il.....abitante a
.....(indirizzo) dò il mio consenso
alla somministrazione di rt-PA.

Sono al corrente delle possibili conseguenze di questa scelta che mi sono state spiegate da
.....(nome del medico).....(firma del medico).

Ho avuto il tempo di pensare a quanto riportato nell'allegato e spiegatomi dal medico e ho
avuto risposta a tutte le mie domande.

Firma.....(firma del paziente)

Data.....

Trombolisi per l'ictus ischemico acuto

Modulo di consenso per il familiare

Io,(nome e cognome del familiare),
nato a il e abitante a
.....(indirizzo) dò il mio consenso
alla somministrazione di rt-PA al mio familiare.....

.....(nome e cognome del paziente) in qualità di
.....(grado di parentela). Sono al corrente delle possibili conseguenze di
questa scelta che mi sono state spiegate da.....(nome del medico)
.....(firma del medico).

Ho avuto il tempo di pensare a quanto riportato nell'allegato e spiegatomi dal medico e ho
avuto risposta a tutte le mie domande.

Firma.....(firma del familiare)

Data.....

Trombolisi per l'ictus ischemico acuto

Modulo in caso di impossibilità ad ottenere un consenso

Il paziente(nome e cognome) nato a
..... Il.....

È eleggibile alla somministrazione di rt-PA. Non è in grado di fornire il consenso perché ha:

- una grave afasia
- un deterioramento della coscienza

(crocettare il deficit appropriato)

Abbiamo tentato di ottenere un consenso dai familiari ma non è stato possibile contattarli per le seguenti ragioni:

.....
.....

Un altro medico esperto(nome del medico) ha valutato il paziente e concorda sul fatto che è eleggibile al trattamento trombolitico e.v.

Nel caso di recupero del deficit neurologico il paziente sarà informato sulla natura a carattere di emergenza della propria patologia e sul trattamento effettuato.

.....(firma di altro medico esperto)

.....(firma del medico)

Data

SCHEDA MONITORAGGIO PARAMETRI PER I PAZIENTI SOTTOPOSTI A TROMBOLISI

PAZIENTE: _____ DATA ____/____/____

PESO: _____ Kg DOSE FARMACO: bolo _____ mg; infusione _____ mg

GLICEMIA CAPILLARE: _____ mg/dl; TEMPERATURA CORPOREA: _____ °C

ORA	PRESSIONE ARTERIOSA	FREQUENZA CARDIACA	NIHSS
T: 0			
T: 15'			
T: 30'			
T: 45'			
T: 60'			

TERMINE TROMBOLISI

INFERMIERE: _____

T: 90'			
T: 2 h			
T: 150'			
T: 3 h			
T: 210'			
T: 4 h			
T: 270'			
T: 5 h			
T: 330'			
T: 6 h			

TC CRANIO DI CONTROLLO

T: 7 h			
T: 8 h			
T: 9 h			
T: 10 h			
T: 11 h			
T: 12 h			
T: 13 h			
T: 14 h			
T: 15 h			
T: 16 h			
T: 17 h			
T: 18 h			
T: 19 h			
T: 20 h			
T: 21 h			
T: 22 h			
T: 23 h			
T: 24 h			

INFERMIERE: _____

BIBLIOGRAFIA

- ⁱ. Sintesi 4-1. *Ictus cerebrale: linee guida italiane di prevenzione e trattamento. Stroke Prevention and Educational Awareness Diffusion (SPREAD)*. VII Edizione. 2012
- ⁱⁱ. C. Loeb, E. Favale. *Neurologia di Fazio Loeb*. SEU, Roma 2003
- ⁱⁱⁱ. Sintesi 4-3. *Ictus cerebrale: linee guida italiane di prevenzione e trattamento. Stroke Prevention and Educational Awareness Diffusion (SPREAD)*. VII Edizione. 2012
- ^{iv}. Sintesi 4-2. *Ictus cerebrale: linee guida italiane di prevenzione e trattamento. Stroke Prevention and Educational Awareness Diffusion (SPREAD)*. VII Edizione. 2012
- ^v. Sintesi 4-7. *Ictus cerebrale: linee guida italiane di prevenzione e trattamento. Stroke Prevention and Educational Awareness Diffusion (SPREAD)*. VII Edizione. 2012
- ^{vi}. Sintesi 8–8. *Ictus cerebrale: linee guida italiane di prevenzione e trattamento. Stroke Prevention and Educational Awareness Diffusion (SPREAD)*. VII Edizione. 2012
- ^{vii}. Report from the Joint Committee for Stroke Facilities XII. *Computed Tomography in the Management of Cerebrovascular Disease*. *Stroke*. 1975;6:103-107, doi:10.1161/01.STR.6.1.103
- ^{viii}. 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.
- ^{ix}. Langhome P, Williams BO, Gilchrist W, Howie K. *Do stroke units save lives?* *Lancet* 1993;342:395-8
- ^x. Sintesi 8-5. *Ictus cerebrale: linee guida italiane di prevenzione e trattamento. Stroke Prevention and Educational Awareness Diffusion (SPREAD)*. VII Edizione. 2012
- ^{xi}. Stroke Unit Trialists' Collaboration. *Organised in patient (stroke unit) care for stroke*. Editorial Group: Cochrane Stroke Group. Published Online: 23 JUL 2001. DOI: 10.1002/14651858.CD000197

-
- xii. Sussman BJ, Fitch TS. *Thrombolysis with fibrinolytic in cerebral arterial occlusion*. JAMA 1958; 167: 1705–1709
- xiii. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, et al. *Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 h after acute ischemic stroke*. N Engl J Med 2008; 359: 1317–1329
- xiv. Ford GA, Ahmed N, Azevedo E, Grond M, Larrue V, Lindsberg PJ, et al. *Intravenous alteplase for stroke in those older than 80 years old*. Stroke 2010; 41: 2568–2574.
- xv. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. *Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction*. Lancet 1991;22;337:1521-6
- xvi. The GUSTO investigators: *An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction*. N Engl J Med 1993; 329: 673–682.
- xvii. Terashi A, Kobayashi Y, Katayama Y, Inamura K, Kazama M, Abe T. *Clinical effects and basic studies of thrombolytic therapy on cerebral thrombosis*. Semin Thromb Hemost 1990; 16: 236–241.
- xviii. Brott TG, Haley EC Jr, Levy DE, Barsan W, Broderick J, Sheppard GL, et al. *Urgent therapy for stroke. I. Pilot study of tissue plasminogen activator administered within 90 min*. Stroke 1992; 23: 632–640
- xix. Haley EC Jr, Levy DE, Brott TG, Sheppard GL, Wong MC, Kongable GL, et al. *Urgent therapy for stroke. II. Pilot study of tissue plasminogen activator administered 91–180 min from onset*. Stroke 1992; 23: 641–645.
- xx. Del Zoppo GJ, Saver JL, Jauch EC, Adams HP Jr. *Expansion of the time window for treatment of acute ischemic stroke with intravenous tissue plasminogen activator: a science advisory from the American Heart Association/American Stroke Association*. Stroke 2009; 40: 2945–2948
- xxi. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brott TG, Toni D, Grotta JC, et al. *Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials*. Lancet 2010; 375: 1695–1703
- xxii. Shobha N, Buchan AM, Hill MD. *Thrombolysis at 3–4.5 h after acute ischemic stroke onset – evidence from the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study (CASES) registry*. Cerebrovasc Dis 2011; 31: 223–228

-
- xxiii. Parsons MW. *Treating as early as possible with thrombolysis is crucial, but can we do better in the sub-4.5-hour time window?* *Cerebrovasc Dis* 2011; 31: 229-35, 36
- xxiv. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, Hacke W, Millan M, Muir K, et al. *Thrombolysis with alteplase 3–4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study.* *Lancet* 2008; 372: 1303–1309
- xxv. Ahmed N, Wahlgren N, Grond M, Hennerici M, Lees KR, Mikulik R, et al. *Implementation and outcome of thrombolysis with alteplase 3–4.5 h after an acute stroke: an updated analysis from SITS-ISTR.* *Lancet Neurol* 2010; 9: 866–874.38, 39
- xxvi. Mishra NK, Davis SM, Kaste M, Lees KR. *Comparison of outcomes following thrombolytic therapy among patients with prior stroke and diabetes in the Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA).* *Diabetes Care* 2010; 33: 2531–2537.
- xxvii. Mishra NK, Ahmed N, Andersen G, Egido JA, Lindsberg PJ, Ringleb PA, et al. *Thrombolysis in very elderly people: controlled comparison of SITS International Stroke Thrombolysis Registry and Virtual International Stroke Trials Archive.* *Br Med J* 2010; 341:c6046
- xxviii. Ford GA, Ahmed N, Azevedo E, Grond M, Larrue V, Lindsberg PJ, et al. *Intravenous alteplase for stroke in those older than 80 years old.* *Stroke* 2010; 41: 2568–2574.
- xxix. Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI, Dennis M, Cohen G, Murray G, et al. *The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke [the Third International Stroke Trial (IST-3)]: a randomized controlled trial.* *Lancet* 2012; 379: 2352–2363. 40–43
- xxx. Lewandowski CA, Frankel M, Tomsick T, and the EMS Bridging Trial Investigators. *Combined intravenous and intra-arterial rrtPA versus intra-arterial therapy of acute ischemic stroke. Emergency Management of Stroke (EMS) Bridging Trial.* *Stroke* 1999; 30: 2598-2605.
- xxxi. The IMS Study Invetigators. *Combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke: the Interventional Management of Stroke Study.* *Stroke* 2004; 35 (4): 904: 11.

-
- ^{xxxii}. Ramsay AI, Morris S, Hoffman A, et al. *Effects of Centralizing Acute Stroke Services on Stroke Care Provision in Two Large Metropolitan Areas in England*. *Stroke*. 2015;46(8):2244-51.
- ^{xxxiii}. Bray BD, Campbell J, Cloud GC, Hoffman A, Tyrrell PJ, Wolfe CD, Rudd AG. *Bigger, faster?: associations between hospital thrombolysis volume and speed of thrombolysis administration in acute ischemic stroke*. *Stroke*. 2013 Nov 1;44(11):3129-35.
- ^{xxxiv}. Kothari RU, Pancioli A, Liu T, Brott T, Broderick J. *Cincinnati Prehospital Stroke Scale: reproducibility and validity*. *Ann Emerg Med* 1999 Apr;33(4):373-8
- ^{xxxv}. United Nation. Department of Economic and Social Affairs Population Division . *World Population Aging Report 2015*. New York. 2015
- ^{xxxvi}. Russo T. Felzani G. Marini C. *Stroke in the very old: a systematic review of studies on incidence. outcome. and resource use*. *J Aging Res*. 2011;2011:108785
- ^{xxxvii}. Boulouis G. Dumont F. Cordonnier C. Bodenant M. Leys D. Hénon H. *Intravenous thrombolysis for acute cerebral ischaemia in old stroke patients \geq 80 years of age*. *J Neurol*. 2012;259:1461-7
- ^{xxxviii}. Bay BD. Campbell J. Hoffman A. Tyrrell PJ. Wolfe CDA. Rudd AG. *Stroke thrombolysis in England: an age stratified analysis of practice and outcome*. *Age Ageing*. 2013;42:240-5
- ^{xxxix}. Berrouschot J. Röther J. Glahn J. Kucinski T. Fiehler J. Thomalla G. *Outcome and severe hemorrhagic complications of intravenous thrombolysis with tissue plasminogen activator in very old (> or =80 years) stroke patients*. *Stroke*. 2005;36:2421-5
- ^{xi}. Hacke W. Kaste M. Fieschi C. Toni D. Lesaffre E. von Kummer R. et al. *Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS)*. *JAMA*. 1995;274:1017-25
- ^{xli}. Engelter ST. Bonati LH. Lyrer PA. *Intravenous thrombolysis in stroke patients of > or = 80 versus < 80 years of age—a systematic review across cohort studies*. *Age Ageing*. 2006;35:572-8
- ^{xlii}. Simon JE. Sandler DL. Pexman JHW. Hill MD. Buchan AM. Calgary Stroke Programme. *Is intravenous recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA)*

safe for use in patients over 80 years old with acute ischaemic stroke? – The Calgary experience. Age Ageing. 2004;33:143–9

- ^{xliii}. Emberson J. Lees KR. Lyden P. Blackwell L. Albers G. Bluhmki E. et al. *Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. Lancet. 2014;384:1929-35*
- ^{xliv}. Shamy MCF. Jaigobin CS. *The complexities of acute stroke decision-making: a survey of neurologists. Neurology. 2013;81:1130–3*
- ^{xlv}. Liu Y. Zhao H. Zhou J. Wang Q. Chen Z. Luo N. *Mild stroke and advanced age are the major reasons for exclusion from thrombolysis in stroke patients admitted within 4.5 hours. J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc. 2014;23:1571–6*
- ^{xlvi}. Brott T. Adams HP. Olinger CP. Marler JR. Barsan WG. Biller J. et al. *Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. Stroke J Cereb Circ. 1989;20:864–70*
- ^{xlvii}. Van Swieten JC. Koudstaal PJ. Visser MC. Schouten HJ. van Gijn J. *Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. Stroke J Cereb Circ. 1988;19:604–7*
- ^{xlviii}. Wahlgren N. Ahmed N. Davalos A et al. *Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the safe implementation of thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. Lancet 2007; 369: 275–82*
- ^{xlix}. Adams HP. Bendixen BH. Kappelle LJ. Biller J. Love BB. Gordon DL. et al. *Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke J Cereb Circ. 1993;24:35–41*
- ^l. The R Project for Statistical Computing (<https://www.r-project.org/>)
- ^{li}. 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*