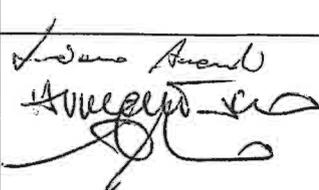




## PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO AZIENDALE DELLO STROKE ISCHEMICO

REV	02	
DATA	27/4/21	
REDAZIONE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Direttore U.O.C. Neurologia</li> <li>• Direttore U.O.C. Neuroradiologia</li> <li>• Direttore UOC di Neurochirurgia</li> </ul>	
VERIFICA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Direttore f.f. U.O.C. Direzione Medica di Presidio Unico</li> <li>• Dirigente Responsabile UOSD Governo dell'Eccellenza e della Qualità</li> <li>• Dirigente Responsabile UOSD Governo Clinico e Risk Management</li> </ul>	
APPROVAZIONE	Direttore Sanitario Aziendale f.f.	



## LISTA DI DISTRIBUZIONE

118 – DEA
U.O.C. Neurologia - Stroke Unit
U.O.C. Neuroradiologia
U.O.C. Radiologia
U.O.C. Neurochirurgia
U.O.C. Terapia Intensiva
U.O.S.D. Terapia Intensiva Post-Operatoria
U.O.C. Cardiologia
U.O.C. Medicina e Chirurgia D'Accettazione e di Emergenza
U.O.C. Medicina
U.O.C. Pneumologia
U.O.C. Fisiatria
Direttore Sanitario Aziendale
Direttore Sanitario di Presidio
U.O.S.D. Governo Clinico e Risk Management



## SOMMARIO

### 1. GENERALITÀ

Proposito .....  
Campo di applicazione.....  
Riferimenti.....  
Definizioni / Abbreviazioni.....  
Inquadramento clinico-assistenziale del percorso.....

### 2. PERCORSO ASSISTENZIALE.....

### 3. DAL TERRITORIO AL PRONTO SOCCORSO

Il ruolo del 118.....

### 4. DAL PRONTO SOCCORSO ALLA STROKE UNIT/ REPARTO DI DEGENZA

Il ruolo del Pronto Soccorso.....  
Ictus che insorge nel paziente ricoverato.....

### 5. IL RICOVERO NELLA STROKE UNIT .....

### 6. DALLA STROKE UNIT AL REPARTO DI DEGENZA.....

### 7. APPLICAZIONE.....

### 8. REGISTRAZIONI E ALLEGATI .....



## 1. GENERALITÀ

### 1.1 Proposito

Il presente documento ha lo scopo di tracciare un percorso clinico-assistenziale e organizzativo per la persona con Ictus che afferisce alla nostra azienda, in tutte le sue fasi acuta, subacuta e cronica.

Nello specifico, l'applicazione del PDTA si propone di ottenere i seguenti risultati:

- Migliorare i tempi di attesa dell'appropriato iter diagnostico-terapeutico, fissando degli standard aziendali
- Ottimizzare e monitorare i livelli di qualità delle cure prestate, attraverso l'identificazione di indicatori di processo e di esito e la messa a punto di un sistema di raccolta e analisi dei dati
- Migliorare gli aspetti informativi e comunicativi con i pazienti

### 1.2 Campo di applicazione

Il presente documento rappresenta un percorso assistenziale da applicare ai soggetti affetti da Ictus che accedono in questo Presidio Ospedaliero, e indirizzato a tutte le professioni coinvolte nella diagnosi, trattamento e assistenza, relativamente ad ogni specifico setting.



### 1.3 Definizioni / Abbreviazioni

*rt-PA*: recombinant tissue plasminogen activator  
*IA*: intra arteriosa  
*SPREAD*: Stroke Prevention And Educational Awareness Diffusion  
*SITS-ISTR*: Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke – International Stroke Thrombolysis Register  
*ABC*: airway, breathing, circulation  
*ALS*: Supporto Vitale Avanzato  
*BLS*: Supporto Vitale di Base  
*C4R ICTUS*: C4 - patologia di origine neurologica R - rosso  
*C.O. 118*: Centrale Operativa 118  
*DEA*: Dipartimento Emergenza Accettazione  
*Plt SNC*: patologie del Sistema Nervoso Centrale  
*MCE*: Massaggio Cardiaco Esterno  
*EOG*: Esame Obiettivo Generale  
*EON*: Esame Obiettivo Neurologico  
*GCS*: Glasgow Coma Scale  
*NIHSS*: National Institute of Health Stroke Scale  
*HGT*: glicemia capillare  
*SNG*: sondino naso gastrico  
*CVC*: catetere venoso centrale  
*NCH*: neurochirurgia  
*MMG*: Medico di Medicina Generale PEG:  
Percutaneous Endoscopic Gastrostomy  
*NET*: Nutrizione Enterale Totale  
*FKT*: Fisiokinesiterapia  
*SCAHT*: Servizio di Continuità Assistenziale Ospedale Territorio  
*ADI*: Assistenza Domiciliare Integrata  
*PAP*: Progetto Assistenziale Personalizzato  
*RSA*: Residenza Sanitaria Assistenziale  
*ADT*: Assistenza Domiciliare Territoriale

### 1.4 Inquadramento clinico-assistenziale del percorso Dati Epidemiologici



L'ictus cerebrale rappresenta la seconda causa di morte nel mondo e la terza causa di morte nei paesi industrializzati, dopo le malattie cardiovascolari ed i tumori (1). Rappresenta, inoltre, la prima causa di disabilità nell'adulto, spesso anziano, con un rilevante impatto individuale, familiare e sociosanitario. (2-3-4)

Dal 1990 al 2010 la prevalenza dell'ictus cerebrale ha subito un progressivo aumento; i dati più recenti, riferiti all'anno 2013, indicano, a livello mondiale, una prevalenza di 4,9% per l'ictus ischemico e di 1,9% per l'ictus emorragico. In Italia, la prevalenza generale dell'ictus cerebrale è pari a 6,5% (5-6-7). L'incidenza, come la prevalenza, aumenta esponenzialmente con l'aumentare dell'età raggiungendo il massimo negli ultra-ottantacinquenni. In Italia, l'incidenza grezza oscilla tra 144 e 293/100.000/anno. L'incidenza dell'ictus globalmente considerato nell'età giovanile (età inferiore a 45 anni) è pari a circa 7/100.000/anno.

La frequenza percentuale delle diverse forme di ictus è così suddivisa:

- forme ischemiche 80 %
- emorragie intraparenchimali meno del 15 %
- emorragie subaracnoidee meno del 5 %
- forme non classificabili 1,2% (8).

L'ictus ischemico su base aterotrombotica costituisce tra 11% e 15% degli ictus ischemici globalmente considerati. La frequenza percentuale dell'ictus cardio-embolico è pari a 35% circa e quella dell'ictus lacunare a 15% circa del totale degli ictus ischemici.

In Italia ogni anno vi sono 196.000 nuovi ictus, di cui il 20% decede nel primo mese successivo all'evento e circa il 30% sopravvive con esiti gravemente invalidanti. Dei 196.000 nuovi ictus l'80% sono primi episodi, il 20% sono recidive. La mortalità ad 1 anno dei pazienti con ictus ischemico è pari a circa il 30-40%, mentre la frequenza di recidiva è tra 10% e 15% nel primo anno e tra 4% e 9% nei primi 5 anni dopo l'evento iniziale. (9)

In **Calabria** gli stroke possono quantificarsi in circa **5000 per anno**, di cui un 20% circa sono emorragici. La prevalenza (si fa riferimento ai pazienti con esiti di ictus) è invece circa 5 volte tanto, ovvero 25.000 circa. Il riferimento è estrapolato dai dati di uno studio di incidenza condotto nella Provincia di Vibo Valentia (A Prospective Community Based Study of Stroke in Southern Italy: The Vibo Valentia Incidence Stroke Study)

Con lo sviluppo delle stroke unit e con il miglioramento dell'assistenza ai soggetti con patologie acute e gravi come l'ictus, la fatality ratio per ictus è in progressivo calo dagli anni Settanta. I dati epidemiologici sottolineano l'entità del carico assistenziale che grava sul sistema sanitario nazionale e sulle famiglie dei pazienti affetti da esiti invalidanti di ictus. I dati di letteratura sono ormai concordi nell'indicare come una corretta gestione della fase acuta possa radicalmente migliorarne la prognosi a lungo termine.

La terapia dell'ictus ischemico in fase acuta ha subito una svolta nella seconda metà degli anni '90 con l'inizio degli studi clinici sulla trombolisi sistemica e locoregionale (10-11-12-13-14-15).



Nel settembre 2002 l'EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Product) ha approvato l'utilizzo della terapia trombolitica con rt-PA e.v. entro 3 ore dall'esordio dei sintomi di un ictus ischemico nell'ambito dello studio osservazionale post-marketing, denominato Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke – Monitoring Study (SITS- MOST) (16).

Il Ministero della Salute, ponendo l'accento sulla sicurezza del trattamento, nel decreto di approvazione del SITS-MOST, ha pubblicato in dettaglio le caratteristiche organizzative che i centri clinici dovevano possedere per essere ammessi allo studio e che in generale consentono di essere autorizzati ad effettuare la terapia trombolitica. Si tratta di caratteristiche che possono consentire di minimizzare l'intervallo di tempo fra arrivo del paziente e inizio trattamento, di assicurare una monitoraggio accurata della pressione arteriosa e dello stato neurologico durante il trattamento e per le 24-48 ore successive a questo e di intervenire tempestivamente in caso di complicanze.

Lo studio SITS-MOST è terminato nell'Aprile 2006 dopo il trattamento di 6.483 pazienti in 285 centri in 14 paesi europei. La trasformazione emorragica sintomatica, intesa come peggioramento clinico di almeno 1 punto alla NIHSS in presenza di qualunque tipo di sanguinamento, è stata riscontrata nel 7,3% dei pazienti, contro l'8,6% negli studi randomizzati controllati precedentemente eseguiti; la mortalità a 3 mesi è risultata dell'11,3% contro il 17,3% negli studi randomizzati controllati, l'indipendenza funzionale a 3 mesi è stata conseguita dal 54,8% contro il 49,0% negli studi randomizzati controllati. (13-16)

Alla luce di questi risultati il trattamento trombolitico è stato consentito ai centri accreditati dal SITS-MOST nei pazienti con ictus acuto entro le 3 ore dall'esordio, con la sola clausola di registrare tutti i pazienti trattati in un registro internazionale denominato SITS-ISTR [Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke – International Stroke Thrombolysis Register. (17-18) La pubblicazione dei risultati dello European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS III) (19), ha permesso un ulteriore ampliamento degli orizzonti terapeutici. I risultati dello studio hanno mostrato che le percentuali di emorragia intracerebrale, la mortalità ed il mantenimento dell'indipendenza dopo 3 mesi dall'evento sono simili tra i pazienti trattati tra le 3 e le 4.5 ore, e i pazienti trattati entro 3 ore dall'insorgenza dell'ictus ischemico.

I pazienti trattati con rt-PA in tale finestra temporale hanno un incremento del 34% delle probabilità di avere un esito favorevole rispetto al placebo.

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

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

La finestra terapeutica approvata per il trattamento è stata di 3 ore dall'esordio dei sintomi fino a Novembre 2013, quando l'AIFA l'ha estesa a 4 ore e mezza. Il 50% degli ictus ischemici giungono in ospedale entro le 3 ore dall'esordio dei sintomi. Circa il 25% dei pazienti giunti in PS in tempo utile sono eleggibili alla trombolisi endovenosa.



Secondo questo approccio dunque in Calabria, il 50% degli ictus ischemici, vale a dire circa 1800 pazienti/anno, giungono in tempo utile per la trombolisi e di questi il 25% (circa 450) sarebbero trattabili.

In casi selezionati, la terapia trombolitica intra-arteriosa (IA) può rappresentare un'alternativa o un supporto al trattamento trombolitico sistemico. Due trial randomizzati, il PROlyse in Acute Cerebral Thromboembolism (PROACT) I e II (20-21), hanno esplorato la sicurezza ed efficacia della terapia loco-regionale con pro-urokinasi verso placebo entro 6 ore dall'inizio dei sintomi, in pazienti con ictus ischemico nel territorio dell'arteria cerebrale media. Lo studio PROACT I (20) ha dimostrato l'efficacia della pro-urokinasi nella ricanalizzazione del vaso occluso (58% versus 14% del gruppo placebo/eparina). La frequenza di emorragia cerebrale sintomatica era del 7%. Nonostante l'alta frequenza di ricanalizzazione nel gruppo trattato con trombolitico, pur non essendo un trial di efficacia clinica, non è stata osservata nessuna differenza significativa in termini di disabilità residua.

Lo studio PROACT II (21) ha arruolato pazienti con occlusione del tratto M1 o M2 dell'arteria cerebrale media. I pazienti sono stati randomizzati entro 6 ore dall'esordio dei sintomi a ricevere 9 mg di pro-urokinasi IA e basse dosi di eparina sistemica versus placebo più basse dosi di eparina sistemica. Dei pazienti nel gruppo pro-urokinasi, il 40% ha presentato indipendenza funzionale a 3 mesi (modified Rankin Scale 0-2), rispetto al 25% del gruppo placebo ( $p=0.04$ ), con un beneficio assoluto del 15% e un number needed to treat pari a 7. Il 67% dei soggetti trattati con pro-urokinasi ha presentato ricanalizzazione completa o parziale del vaso occluso a 2 ore di trattamento contro il 18% dei pazienti riceventi placebo ( $p<0.001$ ). La presenza di emorragia cerebrale sintomatica è stata osservata nel 10% dei casi trattati con il farmaco trombolitico. Come per la via sistemica, la terapia trombolitica IA appare efficace nel ridurre la disabilità residua, senza nessun aumento della mortalità (pro-urokinasi 24%, controlli 27%), nonostante vi sia una maggiore frequenza di emorragia cerebrale sintomatica. Le linee-guida dell'American Stroke Association (2007) e le Linee Guida Italiane di Prevenzione e Trattamento dell'Ictus Cerebrale (SPREAD) (17) indicano la terapia IA con urokinasi come opzione terapeutica in pazienti selezionati con ictus da occlusione dei tronchi arteriosi maggiori (carotide interna, tronco principale dell'arteria cerebrale media, arteria basilare) con quadro clinico predittivo di elevato rischio di morte o gravi esiti funzionali, e che non siano candidati al trattamento sistemico. La terapia loco-regionale deve essere somministrata in Centri esperti con rapido accesso alla sala angiografica e disponibilità di neuroradiologi interventisti qualificati, entro 6 ore dall'esordio dei sintomi.

In alternativa alla lisi farmacologica alla superficie del trombo, la procedura IA permette la somministrazione di manovre meccaniche di embolectomia, tra cui l'esecuzione di angioplastica a livello dei vasi cervicali o intracranici (con o senza posizionamento di stent), la lisi meccanica del trombo, o l'estrazione dello stesso dal vaso occluso.

In relazione soprattutto all'avvento di strumenti di seconda generazione, l'utilizzo della trombolisi locale è diventato quasi esclusivamente un approccio adiuvante. Recenti dati di letteratura indicano, inoltre, la trombectomia meccanica quale procedura di scelta nelle occlusioni di vasi prossimali della circolazione anteriore in concomitanza o meno della trombolisi con rt-PA nelle prime 4,5 ore, e da sola tra 4,5 e 6 ore. In particolare, cinque trials (MR CLEAN, ESCAPE, SWIFT PRIME, EXTEND IA e REVASCAT) hanno dimostrato la superiorità del trattamento meccanico intrarterioso rispetto al solo trattamento sistemico intravenoso.

**MR CLEAN (32)** è il più inclusivo dei trial citati, con 500 pazienti (23-96 anni con media 65) arruolati, esaminati con angiografia digitale che ha confermato l'occlusione di un vaso prossimale del circolo anteriore. I criteri d'inclusione prevedevano età minima di 18 anni, senza limiti superiori, NIHSS  $\geq 2$ , presenza di occlusione nei tratti M1 o M2 dell'arteria cerebrale media, nell'arteria cerebrale



anteriore o nel tratto intracranico dell'arteria carotide interna dimostrata da tecniche angioTC, angioRM o angiografiche. I risultati hanno mostrato bassa percentuale di pazienti con buon outcome ( $mRS \leq 2$ ), ma significativamente maggiore nel gruppo trattato con terapia endovascolare rispetto al controllo (OR: 2, 16; 95 per cento CI 1,39-3,38), senza aumenti della mortalità o della percentuale di emorragie intracraniche sintomatiche. L'alta mortalità dei due gruppi di pazienti e la bassa percentuale di pazienti con buon outcome sono probabilmente legate al ritardo nel trattamento.

Nel trial **ESCAPE (33)** sono stati inclusi pazienti con occlusione di grandi vasi del circolo anteriore, dimostrata con tecniche angioTC o angioRM, con

8 sintomatologia insorta nelle dodici ore precedenti o al risveglio, e pazienti in cui la trombolisi endovenosa era controindicata. La selezione dei pazienti è stata operata in base alla presenza di occlusione arteriosa e all'estensione ridotta del core ischemico. Il gruppo che ha ricevuto il trattamento endovascolare ha mostrato miglior outcome funzionale, con maggiore proporzione di pazienti con  $mRS \leq 2$  a 90 giorni (OR: 2,6; 95 per cento CI 1,73,8), senza significativo aumento delle emorragie intracraniche. La ricanalizzazione con TICI 2b-3 è stata ottenuta in 72 % dei pazienti. EXTEND-IA (34) è stato l'unico tra i nuovi trials in cui il criterio di penombra è stato utilizzato in maniera stringente nei criteri d'inclusione. Sono stati inclusi pazienti con età 18 anni, senza limiti di NIHSS e con occlusioni del tratto intracranico dell'arteria carotide interna o del tratto M1 dell'arteria cerebrale media. Tutti i pazienti reclutati hanno ricevuto il trattamento con rtPA endovenoso entro 4,5 ore dall'esordio dei sintomi. Nel gruppo trattato con terapia endovascolare, dopo la trombolisi endovenosa, è stata praticata la trombectomia con stent retriever Solitaire™ entro sei ore dall'esordio dei sintomi. Si sono raggiunti tassi di ricanalizzazione di 94 per cento (TICI 2 o 3) e buon outcome funzionale ( $mRS \leq 2$ ) si è avuto in 71 % dei pazienti trattati con approccio combinato trombolisi endovenosa e trombectomia, contro 40 % dei pazienti del gruppo di controllo. Questo studio ha messo in evidenza l'importanza della presenza di un'ampia area di tessuto recuperabile a scapito di una piccola area ischemica nella risposta al trattamento endovascolare.

Il trial **SWIFT-PRIME (35)** ha valutato l'efficacia della trombectomia mediante Solitaire™ oltre la terapia standard in pazienti con occlusione del tratto M1 dell'arteria cerebrale media o del tratto intracranico della carotide interna. I tempi limite d'intervento sono identici a quelli dello studio EXTENDIA. Tutti i pazienti inclusi nello studio hanno ricevuto il trattamento con rtPA endovenosa. Anche nel protocollo SWIFT-PRIME, come in EXTEND-IA, è stata svolta una selezione dei pazienti in base all'estensione dell'area di penombra perfusionale. Dapprima è stato applicato un criterio di target mismatch con TC o RM multimodale che includeva studi perfusionali, mentre successivamente il protocollo è stato modificato, sostituendo queste tecniche con l'applicazione dell'ASPECTS su immagini TC o RM basali. I tassi di rivascolarizzazione > 50 per cento (TICI 2b-3) hanno raggiunto 88 % dei pazienti. L'outcome funzionale ( $mRS \leq 2$ ) a 90 giorni è stato significativamente maggiore rispetto al gruppo di controllo, con differenza assoluta di 25 %.

Il "randomized trial of REVASCularization with Solitaire™ device versus best medical therapy in the treatment of Acute sTroke" (**REVASCAT (36)**) ha preso in considerazione pazienti con occlusione dell'arteria cerebrale media o del tratto intracranico dell'arteria carotide interna, trattati entro otto ore dall'esordio dei sintomi. Anche in questo studio sono stati esclusi pazienti con core ischemico ampio, sulla base di un ASPECT score < 7; 68 % dei pazienti del gruppo di trattamento endovascolare ha ricevuto anche il trattamento trombolitico endovenoso. Il gruppo di controllo ha ricevuto rtPA per via endovenosa in 78 % dei casi. Anche questo trial ha confermato i risultati dei precedenti mostrando, per un outcome favorevole nello score mRS a 90 giorni, OR di 1,7 (95 per cento CI 1,05 - 2,80) in favore del trattamento endovascolare. Per la corretta selezione del paziente



è essenziale un protocollo di imaging multimodale - TC basale, angioTC, TC perfusionale, TC trifasica - che evidenzi:

- la presenza o meno di lesione emorragica
- la sede dell'occlusione
- la valutazione di un eventuale mismatch
- la quantificazione dei circoli collaterali, laddove presenti.

Nelle prime sei ore dall'evento la trombectomia meccanica è indicata:

- per occlusioni della ACI nel suo decorso cervicale e intracranico
- NIHSS  $\geq 6$
- persistenza dei deficit neurologici
- ASPECT alla TC basale  $\geq 6$
- Età  $\geq 18$

Benché non corroborato da inequivocabili evidenze scientifiche, per le occlusioni dell'arteria basilare, delle arterie vertebrali e dei tratti P1, con l'avvento degli strumenti di seconda generazione, il trattamento endovascolare meccanico appare primariamente indicato fino alle 12 ore dopo l'inizio dell'evento ischemico in combinazione o meno con precedente terapia trombolitica sistemica.

Una metanalisi pubblicata su JAMA nel 2015 (31) ha incluso 8 trials, coinvolgenti 2423 pazienti, di cui 1313 sottoposti a trombectomia, mentre i restanti 1110 erano stati sottoposti a trombolisi endovenosa. La metanalisi ha dimostrato che la terapia endovascolare era associata a un significativo beneficio in termini di outcome funzionale, calcolato sulla base del punteggio della Rankin Scale (OR, 1.56; 95% CI, 1.14-2.13;  $P = .005$ ). Il trattamento endovascolare determinava un tasso significativamente più alto di rivascolarizzazione angiografica a 24 ore (75.8% vs 34.1%; OR, 6.49; 95% CI, 4.79-8.79;  $P < .001$ ), senza significative differenze del tasso di emorragia intracranica sintomatica entro 90 giorni e del tasso di mortalità per qualunque causa a 90 giorni.

La Stroke Unit e la Neurologia del nostro Ospedale accolgono il 75-80 % degli ictus che afferiscono al nostro ospedale.

## 2. PERCORSO ASSISTENZIALE

### 2.1 Il Percorso Pre-Ospedaliero dei pazienti potenzialmente eleggibili alla trombolisi.

#### 2.1.1 Il ruolo del 118

##### *Allertamento del 118*

Ricevuto l'input di chiamata, l'infermiere della centrale operativa del 118, effettua il triage telefonico (vedi allegato 1), che prevede la valutazione dei dati anagrafici e dell'ABC (airway, breathing, circulation). Se rileva l'alterazione delle funzioni vitali, invia l'ambulanza ALS (Supporto Vitale Avanzato).

Se non rileva alterazioni delle funzioni vitali effettua l'intervista telefonica mirata applicando la Cincinnati Prehospital Stroke Scale (Allegato 2). Se uno o più sintomi sono presenti, assegna il codice ICTUS. Se il tempo di insorgenza dei sintomi è databile e inferiore alle 4.5 ore invia l'ambulanza ALS.



Se non è possibile inviare un mezzo di soccorso ALS, invia comunque il mezzo BLS (Supporto Vitale di Base) in codice ROSSO e allerta il Pronto Soccorso. Se il tempo di insorgenza dei sintomi non è databile o superiore alle 5 ore invia l'ambulanza BLS.

Gli operatori del 118 dovranno, invece, provvedere alla conferma del sospetto di ictus e alla valutazione di una potenziale eleggibilità alla terapia fibrinolitica. A tal proposito si rinvia alle scale di valutazione della gravità usate in tutto il mondo, in particolare la Cincinnati Prehospital Stroke Scale o ancor meglio l'NIH stroke scale, il cui utilizzo è soggetto a certificazione (in seguito a training gratuito on line) e che dovrà essere acquisita obbligatoriamente da tutti gli operatori del 118, di Ambulanza o Elicottero. Particolare attenzione verrà posta all'ora d'inizio dei sintomi, poiché solo nelle prime ore dal loro esordio potrà essere effettuato un intervento medico specifico, atto a ridurre l'entità del danno neurologico

### Soccorso

Il soccorso avviene secondo Procedura Intervento ALS su codice ICTUS.

Personale impiegato:

- Medico EST 118
- Infermiere

Scopo dell'intervento:

- I. Valutare ABC e trattare i parametri vitali alterati
- II. Confermare il sospetto ictus, applicando anche la Cincinnati Prehospital Stroke Scale (allegato 2), oppure l'NIHSS (allegato 4)
- III. Stabilire l'ora esatta di insorgenza dei sintomi (Tempo 0) [se il paziente si è svegliato con la sintomatologia in atto o se non riesce a definire l'esordio dei sintomi, si considera come Tempo 0 l'ultimo momento in cui sicuramente il paziente era, o è stato osservato, normale].
- IV. Raccogliere l'anamnesi personale, la documentazione sanitaria, verificare la presenza dei criteri semplificati di non eleggibilità alla fibrinolisi.
- V. Attivare PS tramite C.O. 118 per rientro in codice ROSSO ICTUS TROMBOLISI (il PS preallerta il neurologo dell'arrivo di una possibile TROMBOLISI)
- VI. Assicurare che i familiari o i presenti al fatto si rechino subito al PS in alternativa procurarsi i recapiti telefonici degli stessi

Di seguito le specifiche del codice ictus.

"Codice Ictus":

- **ROSSO:** pazienti con probabile ictus cerebrale in stato di Coma (avendo cura di escludere le possibili cause di coma di natura metabolica e/o farmacologica) e pazienti con segni di ictus, con esordio dei sintomi inferiore alle 3 ore e assenza di fattori di esclusione per un eventuale trattamento fibrinolitico desumibili già sul luogo dell'evento secondo gli standard. Questi pazienti verranno trasportati direttamente



presso il Pronto Soccorso dell'Ospedale sede di S.U. più vicino, allertando PS, Sala TAC e neurologo.

- **GIALLO:** pazienti con probabile ictus in rapido miglioramento (probabile TIA), o con esordio dei sintomi superiore alle 3 ore (circolo carotideo) o 12 ore (circolo vertebro-basilare). Questi pazienti dovranno essere trasportati nell'ospedale più vicino dotato di TAC.

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

#### Manovre Sanitarie

##### A. Durante il trasporto verso il DEA:

- monitorare l'ossigenazione;
- monitorare la pressione arteriosa;
- controllo della glicemia con stick glicemico;
- esecuzione ECG 12 derivazioni (se possibile);
- rassicurare il paziente (anche se non può parlare, può spesso capire);
- assicurare la pervietà delle vie aeree;
- procurare un accesso venoso, effettuare, se possibile, il prelievo ematico da consegnare al P.S. all'arrivo e iniziare l'infusione di liquidi (evitando le glucosate a meno che vi sia ipoglicemia);
- dare ossigeno a 2 l/min se pO<sub>2</sub> è <92% e pCO<sub>2</sub> >35%;
- mantenere il paziente in posizione corretta (testa sollevata di 30° se non vomita);
- proteggere le estremità paralizzate.

B. Trasportare, laddove possibile, il paziente direttamente in sala TAC bypassando il TRIAGE in Pronto Soccorso.

### 2.2 Autopresentazione in Ospedale con Stroke Unit

L'addetto al Triage in PS dovrà confermare l'eventuale sospetto di ictus cerebrale acuto, applicando la Cincinnati Pre-Hospital Stroke Scale e la NIHSS Score Scale, e verificare l'eventuale eleggibilità alla terapia fibrinolitica. In caso positivo, va assegnato un idoneo codice ictus, allertato il neurologo e la radiologia, chiedendo di velocizzare l'accesso alla TC ed effettuato il prelievo ematico.

La positività dell'esame TC angiografico e un NIHSS  $\geq 7$ , con occlusione di un vaso di grosso calibro, potrà richiedere un intervento endovascolare. La positività dell'esame TC angiografico e un NIHSS <7 richiede la terapia con rtPA in Stroke Unit.

### 2.3 Dal Pronto Soccorso alla Stroke Unit/Reparto di Degenza

Il Triage (Tempo massimo 5 min.)

Solo in caso di autopresentazione, l'addetto al TRIAGE di P.S. dovrà essere in grado di riconoscere i segni ed i sintomi della malattia e dovrà essere formato sia alla somministrazione delle apposite scale come la Cincinnati Pre-Hospital Stroke Scale, sia al riconoscimento delle condizioni (limiti di



tempo soprattutto) che consentono la somministrazione di trombolisi sistemica. Il codice d'urgenza assegnato sarà pertanto Codice Ictus e contestualmente sarà avvertita l'equipe di PS ed il Neurologo.

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

In particolare, l'operatore di P.S. all'arrivo del 118, riceverà la scheda del 118 unitamente all'anagrafica completa del paziente, già raccolta durante il trasporto, per regolarizzare la registrazione al P.S. qualora non sia stata già effettuata telefonicamente, ed ageverà il "transito" del paziente direttamente verso la sala TAC.

### L'Equipe di P.S.

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

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

In caso di trasporto direttamente da parte del 118, il paziente, se possibile, bypasserà tale valutazione e andrà direttamente in sala TAC.

Il personale di supporto (OSS, OTA, Ausiliari) del PS provvederà ad accompagnare il paziente in sala TAC e porterà il prelievo ematico al laboratorio d'analisi sottolineandone l'urgenza.

Il medico del Pronto Soccorso inoltre valuta, anche con i familiari, se esistono controindicazioni assolute:

	SI	NO
Esordio > 4.5 ore		
Sospetto di ESA (anche in caso di TC normale) o di emorragia intracranica in atto o riscontro di emorragia intracranica TC		
Sanguinamento grave in atto o recente		
Presunto embolo settico		
Endocardite infettiva nota		
Presunta pericardite o presenza di nota di trombo o di aneurisma ventricolare da IMA recente.		
Grave trauma cranico ≤ 3 mesi o trauma di qualunque entità ≤ 14 gg		
Pancreatite acuta		
Rettocolite ulcerosa, varici esofagee		
Diagnosi di ulcera gastroduodenale, emorragia gastrointestinale o urinaria ≤ 1 mese		
Retinopatia emorragica, es in diabetici alterazioni del visus		
Diatesi emorragica ereditaria o acquisita nota inclusa		



<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uso corrente di anticoagulanti orali con INR &gt;1.7</li> <li>• Somministrazione di eparina entro le 48 ore precedenti l'esordio dell'ictus</li> <li>• aPTT eccedente il limite normale superiore del laboratorio al ricovero</li> <li>• Conta piastrinica &lt; 100.000/mm<sup>3</sup></li> </ul>		
Puntura arteriosa o venosa complicata ed in sede non comprimibile ≤ 7 giorni		
Puntura lombare ≤ di 7 giorni		
Recente massaggio cardiaco esterno traumatico (<10 giorni)		
Parto recente (entro 30 giorni)		
Recente massaggio cardiaco esterno traumatico (≤ di 10 giorni)		

Anche una sola risposta positiva costituisce controindicazione assoluta.

Il medico del PS, in assenza dei criteri di non eleggibilità conferma il CODICE ROSSO TROMBOLISI.

In presenza di una o più controindicazioni, fa rivalutare il paziente in CODICE GIALLO.

La valutazione generale del paziente da parte del medico del PS si articola come segue:

- Prendere contatto immediato con i familiari e i testimoni (se non sono presenti in PS procurare il contatto telefonico)
- Stabilire l'ora di inizio dei sintomi
- Valutare l'ABC e i segni vitali
- Eseguire l'EOG-EON
- Trattare l'eventuale ipoglicemia
- Preallertare la radiologia dell'arrivo del "codice rosso trombolisi"
- Chiamare il neurologo reperibile (se non già avvertito dal 118)
- Chiamare rianimatore se GCS < = 8

L' infermiere

a) Applicazione dei protocolli diagnostico-terapeutici (esempio: somministrazione di O<sub>2</sub> con cannula nasale in caso di ipossia, accesso venoso periferico, misurazione pressione arteriosa, frequenza al polso, valutazione respiro, prelievo ematico per routine ematochimica urgente, con enzimi cardiaci e coagulazione completa + emogruppo. Allerta il laboratorio analisi con "codice trombolisi", esegue ECG).

b) Monitoraggio segni e sintomi di complicanze potenziali (problemi collaborativi), correlate al quadro clinico, alla terapia e agli accertamenti diagnostici

Sarebbe utile posizionare catetere vescicale, se non ritarda i tempi di esecuzione della TAC

Se non strettamente necessario: non eseguire EGA, non posizionare sondino naso-gastrico

Non posizionare catetere venoso centrale in vena non comprimibile



## Il Neurologo in PS

Il Neurologo, se precedentemente allertato dall'equipe del 118, attenderà l'arrivo del paziente in PS.

Procederà alla lettura e conferma dell'anamnesi raccolta dal 118, per quanto attiene ai punti suddetti: orario e modalità di insorgenza, malattie concomitanti, assunzione di farmaci o droghe, ecc. visiterà il paziente quantificando il deficit con adeguata scala (NIHSS) (allegato 4), verificherà i criteri di inclusione e di esclusione alla trombolisi (allegato 3 e 12), acquisirà l'informazione sul peso del paziente, userà eventuali presidi terapeutici per correggere condizioni che non consentirebbero la pronta esecuzione della trombolisi (ad esempio riducendo valori di PA non compatibili con l'utilizzo del farmaco trombolitico), informerà il paziente o i parenti della possibilità di essere sottoposto a terapia trombolitica. Il consenso verrà espressamente acquisito dal paziente in grado di esprimerlo (paziente vigile, senza turbe della coscienza e del linguaggio), mentre per le altre circostanze bisogna ricordare che il trattamento è approvato, per cui è necessario informare i familiari sul percorso diagnostico terapeutico al quale il paziente sarà sottoposto, più che acquisire il loro consenso). La problematica del Consenso Informato si pone per i trattamenti intra-arteriosi e/o per eventuali particolari condizioni che prefigurino un trattamento off-label, perché sostenuti da evidenze scientifiche di grande peso e da sintesi o da raccomandazioni minori di LLGG ma non ancora "label" o codificati in scheda tecnica, per esempio età > 80 aa, ictus al risveglio DWI/ FLAIR etc.).

Il Neurologo disporrà il ricovero nella Stroke Unit, qualora si proceda alla trombolisi ev, all'arrivo dell'infermiere dedicato che provvederà alla ricomposizione della dose esatta di farmaco trombolitico previsto.

## La Neuroradiologia

Allertata dal medico di Pronto Soccorso su indicazione telefonica del medico di 118 che ha prestato il primo soccorso, provvederà alla pronta esecuzione dell'esame. Il neuroradiologo viene informato tempestivamente dell'arrivo del codice rosso trombolisi e concorda il tempo di arrivo in sala TC. Il neuroradiologo procederà con il più opportuno iter diagnostico nel rilevare:

- La sede dell'occlusione
- La presenza o meno di mismatch
- La valutazione dei circoli di compenso

Il Neuroradiologo comunicherà prontamente al Neurologo il risultato dell'esame.

- 1) se il paziente rimane candidato alla trombolisi venosa, viene trasportato direttamente dalla Neuroradiologia alla Stroke Unit (< 45 minuti dall'arrivo in PS).

Nel caso in cui vi sia indicazione alla procedura di interventistica endovascolare, viene avviata la trombolisi endovenosa, nel frattempo che si proceda all'attivazione della sala angiografica della Neuroradiologia, che effettuerà la trombectomia meccanica, previa acquisizione del consenso informato del paziente o dei familiari, se questi non è in grado di fornirlo autonomamente (allegati).

- 2) se il paziente non è candidato alla trombolisi venosa, viene ricondotto in PS per:

- 
- a) Ricovero ordinario in Stroke Unit o in Neurologia.
  - b) Riaffidamento al Medico del Pronto Soccorso per eventuale valutazione specialistica e ricovero in Neurochirurgia, OBI, Medicina d'Urgenza, qualora ricorrano le condizioni in base all'evoluzione delle condizioni cliniche del paziente.

### *Il codice giallo Ictus*

Il codice giallo ictus segue le procedure diagnostiche secondo le priorità dei codici gialli. Eseguita TC cranio ed esami viene richiesta la consulenza neurologica, se necessario ai fini della diagnosi o dell'assegnazione, e concordata la sede più idonea del ricovero:

- Neurologia
- Medicina

È indicato il ricovero in neurologia in tutti quei casi in cui l'evento ictale costituisce la principale patologia emergente, mentre va eseguito il ricovero in Medicina dei pazienti in cui la patologia ictale non è prioritaria rispetto ad altre patologie (scompenso cardiaco, tachiaritmie e importanti, broncopolmoniti con insufficienza respiratoria, insufficienza renale, ecc.).

### **Il Laboratorio Analisi**

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

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

### **Ictus che insorge nel paziente ricoverato del presidio ospedaliero**

L'infermiere e il medico del Presidio Ospedaliero

Qualora la comparsa del deficit neurologico focale si verifichi in un paziente ricoverato nel presidio ospedaliero, il medico del reparto attiva la consulenza neurologica urgente. Se l'esordio dei sintomi è databile e < alle 4,5 ore e alla prima valutazione non rileva fattori di esclusione alla trombolisi (Allegati 3 e 12), il neurologo richiede:

- le urgenze per il laboratorio analisi - l'ECG.

Il neuroradiologo viene informato tempestivamente dell'arrivo del codice rosso trombolisi e concorda il tempo di arrivo in sala TC. Il neuroradiologo procederà con il più opportuno iter diagnostico nel rilevare:

- La sede dell'occlusione
- La presenza o meno di mismatch
- La valutazione dei circoli di compenso



Se il paziente rimane candidato alla trombolisi venosa, viene trasportato direttamente dalla Radiologia alla Stroke Unit.

Nel caso in cui vi sia indicazione alla procedura di interventistica endovascolare, viene avviata la trombolisi endovenosa, nel frattempo che si proceda all'attivazione della sala angiografica della Neuroradiologia, che effettuerà la trombectomia meccanica, previa acquisizione del consenso informato del paziente o dei familiari, se questi non è in grado di fornirlo autonomamente (allegati).

Se il paziente non è candidato alla trombolisi venosa torna nel reparto di provenienza per:

- Consulenza NCH se presenta una emorragia cerebrale con indicazioni chirurgiche
- Impostazione della terapia
- Trasferimento ordinario in Neurologia o in Medicina, se disponibile posto letto, o consulenza programmata in accordo con il Medico del Reparto.

Se, alla prima valutazione, il neurologo rileva fattori di esclusione alla trombolisi, il medico e l'infermiere del reparto si occupano della esecuzione delle urgenze per il laboratorio analisi, dell'ECG e della TC cranio urgente. Successiva rivalutazione neurologica degli esami per:

- Consulenza NCH se presenta una emorragia cerebrale con indicazioni chirurgiche
- Trasferimento ordinario in Neurologia o in Stroke Unit o in Medicina
- Impostazione della terapia

### Il ricovero nella Stroke Unit

Il paziente con ictus ischemico o emorragico di grado moderato/grave viene ricoverato in Stroke Unit e trasferito in degenza ordinaria alla stabilizzazione del quadro clinico. Il TEAM multidisciplinare è costituito dal neurologo, dall'infermiere, dal fisioterapista come figure stabilmente presenti, dal cardiologo, dal fisiatra e dal dietologo attivati su consulenza.

### La trombolisi sistemica

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

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

Peraltro, il beneficio risultava inversamente proporzionale alla latenza del trattamento, per cui, quanto più precocemente il tPA veniva somministrato, tanto maggiori erano le probabilità di



guarigione del paziente. Nel "mondo reale", la conferma dei risultati conseguiti negli studi randomizzati è stata fornita in una revisione sistematica dei casi trattati in "aperto" e più recentemente dai risultati dello studio SITS-MOST, di quelli dell'IST 3 e di molte revisioni sistematiche che hanno portato alla possibilità di somministrare l'rTPA fino a 4,5 ore dall'insorgenza dei sintomi.

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

### *L'Infermiere della Stroke Unit*

ha un ruolo importantissimo per la gestione del paziente e per la prevenzione delle complicanze precoci (disfagia, piaghe da decubito, ipertermia, incontinenza sfinterica). Egli sistema nel letto munito di materasso antidecubito il paziente, provvede alla monitorizzazione dei parametri vitali (PA, temperatura corporea, ECG, Saturazione d'ossigeno, Frequenza cardiaca e respiratoria) comunicando al medico eventuali scostamenti dalla norma, e, in caso di necessità di trombolisi, provvede, con la supervisione del Neurologo, alla sua effettuazione. Ogni 3 ore provvederà alla mobilizzazione del paziente.

Attuazione del piano assistenziale standard sulla base dei bisogni rilevati (cartella infermieristica) (allegato 7)

### *Il neurologo della Stroke Unit*

Riceve le informazioni preliminari dal medico del PS. All'arrivo in reparto:

- Esegue anamnesi, EOG, EON.
- Verifica criteri di inclusione e controindicazioni (allegati 3 e 12)
- Nell'ictus ischemico candidato alla terapia trombolitica sistemica applica il "Protocollo Trombolisi Sistemica" (allegato 6). In particolare, provvede all'acquisizione del consenso informato, laddove il paziente sia in grado di esprimerlo espressamente.
- Nell'ictus ischemico non candidato alla terapia trombolitica applica la terapia medica secondo le linee guida italiane ed internazionali.
- Nell'ictus emorragico applica il protocollo emorragia cerebrale.
- Imposta la diagnostica cerebrovascolare, cardiologica e neuroradiologica.
- Attiva la fisioterapia (entro 24 ore dall'esordio dell'ictus).
- Procede con l'infermiere al posizionamento di sondino nasogastrico in caso di disfagia (allegato 8) severa con necessità di nutrizione enterale entro 48 ore dall'esordio dell'ictus.
- Attiva il rianimatore in caso di peggioramento clinico.
- Dopo la stabilizzazione della fase acuta, imposta il percorso riabilitativo e il programma di dimissione.
- Se ritenuto necessario contatta il Chirurgo Vascolare per eventuale consulenza urgente, attivando eventuali iter diagnostici e procedure terapeutiche concordate.



## Il trattamento Endovascolare

- La rimozione dell'occlusione arteriosa trombo/embolica, alla base dell'ictus ischemico acuto, nel tentativo di ripristinare un normale flusso ematico nell'area di penombra ischemica (territorio cerebrale ipoperfuso ma ancora vitale) può avvenire, oltre che con la trombolisi effettuata per via venosa, anche con tecniche di intervento endovascolare, mediante l'utilizzo di devices per trombectomia meccanica, di trombo aspirazione o con altre tecniche ed infine mediante trombolisi intrarteriosa con Urokinasi o con rTPA per le lesioni più distali o con ambedue le tecniche di trombectomia e trombolisi.
- In pazienti eleggibili alla trombolisi e.v., i trattamenti di riperfusione endoarteriosi non sono indicati come alternativa a questa (Raccomandazione Grado A ISO-SPREAD 2014). Se si è documentata un'occlusione dei vasi intracranici di grosso calibro è possibile praticare la trombolisi ev (comunque terapia d'elezione), in attesa del trattamento intrarterioso (tecnica di bridging, caratterizzata dalla somministrazione in vena dei 2/3 della dose di rTPA prima della procedura intraarteriosa).
- Trial randomizzati controllati di confronto della trombolisi e.v. con il trattamento intrarterioso non hanno dimostrato maggior efficacia degli approcci alternativi al trattamento e.v. Il loro utilizzo va riservato ai pazienti che non rispondono bene alla trombolisi e.v. e ad alcune categorie di pazienti che non possono essere trattati con trombolisi e.v.
- La durata della procedura interventistica non dovrebbe superare i 60 minuti e comunque non dovrebbe essere superato il limite della finestra terapeutica di 6 ore per il circolo anteriore e di 8 ore per il posteriore (se il paziente non è in coma). I trattamenti vanno iniziati pertanto rispettivamente non oltre le 5 e le 7 ore

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

- **La prima condizione (RESCUE)** può verificarsi quando, dopo trombolisi e.v. a dose piena permanga un punteggio NIHSS $\geq$ 10, con occlusione di arteria intracranica (carotide interna; arteria cerebrale media tratti M1-M2; arteria cerebrale anteriore tratti A1-A2; arteria cerebrale posteriore tratti P1-P2; arteria basilare; arteria vertebrale dominante), con/senza concomitante occlusione di arteria extracranica (carotide interna o vertebrale) valutata al doppler, o mediante angioTC o angio RMN effettuata prima, durante o dopo la trombolisi e.v.

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

- insorgenza dell'ictus > 4.5 ore
- intervento chirurgico maggiore o grave trauma recente
- pazienti in anticoagulante orale a-VK e INR > 1.7
- paziente in terapia anticoagulante con eparine basso peso molecolare
- paziente in terapia con anticoagulante diretto (NOA)

### **Criteri di esclusione assoluta** al trattamento endoarterioso sono:

- Deficit neurologico minore (NIHSS  $\leq$  6) o rapido miglioramento valutato prima di iniziare il trattamento endovascolare (guadagno > 2 punti alla NIHSS);
- Coma con deviazione dello sguardo e segni di grave infarto emisferico;

- Emorragia alla TC Cranio
- Estese alterazioni ischemiche precoci ASPECT < 0 = 7)
- Qualsiasi altra controindicazione al trattamento trombolitico secondo i criteri SITS-MOST
- Pressione arteriosa >200/120 resistente alla terapia
- Endocardite batterica
- Pancreatite acuta
- Cirrosi epatica
- Diatesi emorragica nota o grave sanguinamento in atto
- Aspettativa di vita < di 1 anno

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

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

### **La gestione dell'ictus non eleggibile a trombolisi**

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

- a) iniziare la terapia antiaggregante con ASA alla dose di 300 mg/die se non controindicato, il più precocemente possibile
- b) somministrare eparina non frazionata, eparinoidi o eparine a basso peso molecolare in caso di trombosi dei seni venosi
- c) rimandare di alcuni giorni l'inizio del trattamento antiipertensivo se i valori di PA non superino i 160/90 mmHg monitorandone rigidamente i valori. Proseguire il trattamento antiipertensivo già in corso, salvo che non sopraggiungano segni di



ipovolemia. In caso di necessità di ridurre una elevata Pressione Arteriosa è consigliabile una riduzione graduale (nell'arco di un giorno piuttosto che di ore)

- d) Monitorare i valori glicemici
- e) Idratazione e nutrizione adeguata previa effettuazione del test della deglutizione
- f) Ridurre l'ipertermia con farmaci e/o mezzi fisici
- g) Trattare le complicanze infettive preferibilmente dopo antibiogramma

È importante inoltre ricordare:

- a) Non somministrare eparina non frazionata, eparinoidi ed eparine a basso peso molecolare, perché aumentano il rischio di complicanze emorragiche senza efficacia sulla riduzione del rischio di morte, fatta salva la necessità dell'uso a dosaggio preventivo per la TVP ed EP ove indicato
- b) Non somministrare glicerolo o altri diuretici osmotici. Tale terapia è consentita soltanto per il trattamento farmacologico prolungato dell'edema cerebrale
- c) Non somministrare steroidi perché non migliorano l'outcome e favoriscono le complicanze infettive
- d) Non è indicato il trattamento antiepilettico a scopo profilattico. La terapia va iniziata nei pazienti con ictus (evitando i barbiturici per l'effetto negativo sul recupero) in caso di prima crisi o crisi subentranti
- e) Il trattamento anticoagulante è indicato in presenza di fibrillazione atriale con possibile cardioembolismo.

Il ricovero in Stroke Unit comporta una riduzione significativa, sia alla dimissione sia a distanza di tempo, della mortalità, della disabilità e della percentuale di istituzionalizzazioni (ad 1 anno l'end-point combinato morte-istituzionalizzazione è ridotto del 25% e quello morte-dipendenza del 29%, evitando così 1 istituzionalizzazione ogni 14 ricoverati ed il raggiungimento di 1 autosufficienza in più ogni 16 ricoverati in Stroke Unit, così come la mortalità considerata separatamente sarà significativamente ridotta). Questi benefici sono mantenuti anche a distanza di 5 anni e senza distinzione di sesso, età o gravità dell'ictus (1,6,7, 8, 9). Una recente metanalisi del 2017 (Association Between Patient outcomes and key performance indicators of stroke care quality a systematic review and meta-analysis Jerard Urimubenshi, Peter Langhorne et all. European Stroke Journal 2017, vol 2 (4) 287-307) ha evidenziato come gli indicatori di performance per il miglior outcome in SU e per il più basso indice di mortalità per pazienti affetti da stroke in fase acuta correlino rispettivamente con:

- Ammissione in SU
- Valutazione nutrizionale e deglutitoria
- Management dell'ipossia
- Atteggiamento educativo nei confronti dei familiari e dei malati.
- Riabilitazione precoce
- Gestione e monitoraggio della PA
- Terapia con antidepressivi, gestione della depressione
- Febbre



## Il Fisiatra

Tutti i pazienti con patologia cerebro vascolare acuta vengono valutati dal fisiatra entro 72 ore dall'esordio dell'ictus. La scelta del setting riabilitativo emerge dal confronto tra le valutazioni del fisiatria, del neurologo e del fisioterapista.

Il Fisiatra è il responsabile del progetto riabilitativo individuale e di conseguenza della scelta del setting, dopo il confronto con i colleghi del team.

Nei pazienti con deficit motori, sensitivi e di coordinazione il fisioterapista:

- imposta il programma di riabilitazione neuromotoria nel reparto di terapia sub intensiva e nel reparto di degenza ordinaria
- collabora con gli infermieri nei posizionamenti e nella verticalizzazione
- imposta la terapia occupazionale
- collabora con gli infermieri nella educazione del caregiver alla corretta mobilitazione domiciliare
- opera la scelta di eventuali ausili domiciliari
- collabora con il fisiatra e con il neurologo nella scelta del setting riabilitativo
- collabora con i medici del reparto nelle riunioni periodiche con il personale del reparto

## Il Cardiologo

Viene convocato in caso di concomitanza di una patologia cardiaca.

## Dalla Stroke Unit al Reparto di Degenza

Il paziente in Stroke Unit con deficit neurologico e parametri vitali stabili viene trasferito nel reparto di degenza ordinaria, dove il TEAM multidisciplinare prosegue il programma di cura, organizza la riabilitazione e predispone la dimissione. Al reparto di degenza afferiscono anche i pazienti che provengono dal Pronto Soccorso e che non hanno i requisiti per accedere in Stroke Unit.

### *La Programmazione della dimissione*

Se il paziente è dotato di un setting familiare adeguato, si convoca precocemente il caregiver per:

- fornire informazioni sanitarie - educare all'assistenza domiciliare con riunioni congiunte con il fisioterapista e gli infermieri - fornire ausili per il domicilio - programmare la data di dimissione.

## I Servizi Sociali e sanitari territoriali

L'attivazione dei Servizi Sociali durante la degenza permette una precoce pianificazione delle dimissioni difficili, favorendo l'approccio ai servizi territoriali sia dal punto di vista dei servizi sanitari sia sociali, agevolando anche il contatto tra servizi territoriali, paziente e familiari.

I servizi sociali e sanitari territoriali, con valutazione multidimensionale del bisogno, in base alle necessità assistenziali del paziente, alle risorse personali e della rete familiare del paziente,



formulano il Progetto Assistenziale Personalizzato (PAP) che può essere orientato verso diverse tipologie di risposte assistenziali.

## APPLICAZIONE

### Strumenti di valutazione

- Incontri (briefing periodici, audit, mortality e morbidity, etc) tra i referenti del PDTA ed il rispettivo gruppo professionale per l'esame dei risultati e delle criticità emerse.

I referenti del PDTA effettueranno periodicamente la revisione del presente documento alla luce dei risultati e di eventuali nuovi bisogni.

### REGISTRAZIONI E ALLEGATI

Allegato 1 - Scheda triage telefonico per sospetto codice Ictus

Allegato 2 - Cincinnati Prehospital Stroke Scale

Allegato 3- Criteri per Trombolisi

Allegato 4 - NIHSS (National Institute Stroke Scale)

Allegato 5 - Scheda di consenso informato

Allegato 6 - Protocollo Trombolisi Sistemica

Allegato 7 - Cartella Infermieristica Trombolisi Sistemica

Allegato 8 - Test per la disfagia

Allegato 9 - Scheda monitoraggio

Allegato 10 - Scheda Rilevamento Pressione Arteriosa in caso di Trombolisi ev

Allegato 11 - Scheda dosaggio Actylise in base al peso

Allegato 12 - Aggiornamento Raccomandazioni e Sintesi gruppo ISO (Italian Stroke Organisation), (stesura 21 Luglio 2016)

Allegato 13 - Consenso informato Trombectomia meccanica

Allegato 14 - Consenso informato Trombectomia meccanica Familiari



## Allegato n. 1

### SCHEDA TRIAGE DEL 118 PER SOSPETTO CODICE 4R ICTUS

- 1) Raccolta dati anagrafici ed indirizzo
- 2) Valutazione ABC
- 3) Scala Cincinnati
  - a) Paresi facciale
  - b) Deficit motorio arti superiori
  - c) Difficoltà linguaggio

Se almeno uno di questi segni è presente → CODICE ICTUS

- 4) Determinazione timing esordio clinico
  - a) Entro le 4.5 ore
  - b) Dopo le 4.5 ore o non determinabile
- 5) Invio mezzo soccorso idoneo
- 6) Registro CO 118 dei Codici R ICTUS



## Allegato n. 2

### CINCINNATI PREHOSPITAL STROKE SCALE

L'alterazione di uno dei tre segni è fortemente suggestiva per ictus

- a. Paresi facciali
- b. Chiedere al Paziente di sorridere e di mostrare i denti, notare:

- se entrambi i lati della faccia si muovono ugualmente: normale
- se un lato non si muove bene come l'altro: non normale

Deficit motorio degli arti superiori

Chiedere al paziente di estendere gli arti superiori per 10 secondi mentre tiene gli occhi chiusi e notare:

- se gli arti si muovono alla stessa maniera: normale
- se uno non si muove o cede quando confrontato con l'altro: non normale

Anomalie del linguaggio

Chiedere al Paziente di ripetere una frase (ad esempio "trecentotrentatreesimo reggimento di cavalleria") e notare:

- se il Paziente usa le parole correttamente con linguaggio fluente: normale
- se strascica le parole o usa parole inappropriate o è incapace di parlare: non normale



## Allegato n. 3

### Criteri di inclusione

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

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



## Criteri di esclusione assoluta (v. anche allegato 12)

Esordio > 4.5 ore		
Sospetto di ESA (anche in caso di TC normale) o di emorragia intracranica in atto o riscontro di emorragia intracranica TC		
Sanguinamento grave in atto o recente		
Presunto embolo settico		
Endocardite infettiva nota		
Presunta pericardite o presenza nota di trombo o di aneurisma ventricolare da IMA recente		
Grave trauma cranico $\leq 3$ mesi, o trauma di qualunque entità $\leq 14$ giorni		
Pancreatite acuta		
Rettocolite ulcerosa, varici esofagee		
Diagnosi di ulcera gastroduodenale, emorragia gastrointestinale o urinaria $\leq 1$ mese		
Retinopatia emorragica, es in diabetici alterazioni del visus		
Diatesi emorragica ereditaria o acquisita nota incluso <ul style="list-style-type: none"> <li>• uso corrente di anticoagulanti orali con INR <math>&gt; 1.7</math></li> <li>• somministrazione di eparina entro le 48 ore precedenti l'esordio dell'ictus</li> <li>• aPTT eccedente il limite normale superiore del laboratorio al ricovero</li> <li>• conta piastrinica <math>&lt; 100.000/mm^3</math></li> </ul>		
Puntura arteriosa o venosa complicata ed in sede non comprimibile $\leq 7$ giorni		
Puntura lombare $\leq 7$ giorni		
Parto recente (entro 30 giorni)		
Recente massaggio cardiaco esterno traumatico ( $< 10$ giorni)		
Qualunque condizione clinica (neoplasie, grave insufficienza renale, respiratoria, epatica, altro) che a giudizio del medico riduca significativamente l'aspettativa di vita a breve termine del paziente		



## Criteri di esclusione relativa (v. anche allegato 12)

Età >80 anni		
Ora d'esordio dell'ictus non chiara (n.b. per i pazienti che si svegliano col deficit l'ora presunta d'esordio è quella in cui sono andati a dormire)		
Paziente grave (NIHSS >25) e/o sulla base di adeguate tecniche di neuroimmagine, stupor o coma. Paziente troppo lieve (es. punteggio NIH Stroke Scale <4)		
Rapido miglioramento prima del trattamento		
Storia clinica di crisi epilettiche. Ictus esordito con una crisi epilettica		
Ictus ischemico progressivo con esiti invalidanti (Rankin $\geq 2$ )		
Ictus ischemico progressivo $\leq 3$ mesi		
Storia di emorragie intracraniche		
Paziente con altra malattia neurologica invalidante		
Storia di patologie del SNC: neoplasia, aneurisma. Intervento neurochirurgico (cerebrale o spinale) $\leq 3$ mesi		
Iperensione non controllabile al momento del trattamento (PAS >185 o PAD >110 mmHg in ripetute misurazioni e non controllabile farmacologicamente)		
Intervento chirurgico, grave trauma (< 3 mesi) o biopsia di un organo ( $\leq 1$ mese). Trauma con danno di organi interni o con ferite ulcerate $\leq 1$ mese		
Paziente in terapia anticoagulante orale o con eparine a basso peso molecolare		
Aneurisma arterioso o malformazione artero-venosa. Aneurisma dell'aorta		
Glicemia di base <50 mg/dl o >400 mg/dl		
Paziente con storia di ictus e diabete concomitante		
Puerpera in fase di allattamento, o donna in stato di gravidanza • (in caso di sospetta gravidanza eseguire un test immediato)		

## Allegato n. 4



## NIHSS (National Institute Stroke Scale)

		NIHSS						
1A LIVELLO COSCIENZA								0=Vigile; 1= Facilmente risvegliabile; 2= Obnubilato; 3= nessuna risposta
1B RISPOSTA DOMANDE								0= Corretta a 2; 1= Corretta a 1; 2= a nessuna
1C COMANDI								0= Esegue 2 com.; 1 Esegue 1; 2 = nessuno
2 MOVIMENTO SGUARDO								0= Normale; 1= Paralisi parziale; 2= paral. completa
3 CAMPO VISIVO								0= Normale; 1= emianopsia parziale; 2= emianopsia completa; 3= bilaterale
4 PARALISI FACCIALE								0=Assente; 1=ipostenia lieve; 2= moderata; 3= completa
5 FORZA ARTI SUPERIORI	DX							0=Non caduta;1=caduta dopo 5 sec; 2=prima di 5 sec; 3=nessuno sforzo contro gravità; 4=nessun movimento
	SIN							
6 FORZA ARTI INFERIORI	DX							0=Non caduta;1=caduta dopo 5 sec; 2=prima di 5 sec; 3=nessuno sforzo contro gravità; 4=nessun movimento
	SIN							
7 ATASSIA								0= ASSENTE; 1= 1 ARTO; 2= 2 ARTI
8 SENSIBILITA'								0= normale; 1= Ipoestesia lieve; 2= Ipoestesia grave
9 LINGUAGGIO								0=Normale; 1= afasia lieve; 2= afasia grave; 3=anartria globale
10 DISARTRIA								0= Normale; 1= lieve; 2= grave
11 Estinzione/disattenzione								0= normale; 1= lieve;2= grave
TOTALE								

Allegato n.5



- *Scheda di Consenso Informato per la somministrazione del farmaco Alteplasi*

### Informazioni per i pazienti

1. L'ictus ischemico è causato da un coagulo che impedisce l'afflusso di sangue in una parte del cervello.
2. Farmaci che dissolvono i coaguli (uno dei quali è il l'Alteplasi) possono risolvere l'ictus e rendere più rapido il recupero.
3. L'Alteplasi, somministrato per via endovenosa, è un trattamento efficace, utilizzato nella pratica clinica ma in alcuni casi può favorire la fuoriuscita di sangue nel cervello (emorragia cerebrale) e peggiorare il danno dell'ictus e in altri non è efficace.
4. Le chiediamo di accettare la somministrazione per via endovenosa, attraverso una fleboclisi di Alteplasi per il trattamento del suo ictus ischemico.
5. Rispetteremo la sua decisione qualunque essa sia e le cure che riceverà in ospedale saranno comunque le migliori previste dalle linee guida.

Per maggiori informazioni non esiti a contattare i medici o gli infermieri.

### Introduzione

Lei ha appena avuto un ictus ischemico. Ciò significa che in una parte del cervello non affluisce più sangue a causa di un coagulo o trombo che ne ostacola il flusso. Si tratta di una malattia seria in quanto a distanza di tre mesi da un ictus, circa la metà dei pazienti ha un certo grado di disabilità ed alcuni muoiono. Vi sono oggi a disposizione farmaci efficaci che agiscono dissolvendo il coagulo di sangue: si tratta dei trombolitici. I trombolitici vengono già utilizzati nella pratica clinica da anni per l'infarto cardiaco e oggi si ritiene che possano servire anche per l'ictus. Tali trattamenti, permettendo il restaurarsi del flusso di sangue, potrebbero aumentare le probabilità di limitare i danni, se somministrati entro poche ore dalla comparsa dell'ictus.

### Perché proponiamo i trombolitici

L'ictus può essere una malattia grave e nel passato non vi erano trattamenti specifici. Oggi sappiamo che i trombolitici funzionano ed il nome del trombolitico in oggetto è Alteplasi.



## Quali sono i rischi ed i benefici della trombolisi

- Ad oggi sono diverse migliaia i pazienti con ictus che sono stati sottoposti a trattamento con Alteplasi endovena. L'Alteplasi può risolvere il deficit neurologico in alcuni pazienti o ridurre il grado di disabilità in altri ed è oggi un trattamento autorizzato per la terapia dell'ictus entro 4,5 ore dall'esordio dei sintomi. Dai dati disponibili dagli studi clinici si evince che ogni 1000 pazienti trattati entro 3 ore, 140 evitano morte o dipendenza, mentre se trattati entro 6 ore, sono 57 per ogni 1000 trattati ad evitare morte o dipendenza. Pertanto risulta che circa 1 persona su 10 trattate con Alteplasi migliora, vale a dire il 10 %.
- Sfortunatamente l'Alteplasi può avere gravi effetti collaterali: dissolvendo i trombi, cioè i coaguli di sangue, può provocare emorragie nei giorni successivi al trattamento. Alcune emorragie sono minori, come piccole perdite in sede d'iniezione, altre, come quelle che si verificano nel cervello, possono avere conseguenze gravi. In circa il 6% dei pazienti trattati si può verificare un'emorragia cerebrale che determina un peggioramento delle condizioni neurologiche o addirittura la morte (può comunque capitare che un paziente abbia una grave emorragia cerebrale anche senza aver ricevuto l'Alteplasi). Inoltre in circa la metà dei casi l'Alteplasi endovena non ha alcun effetto. Nonostante le cure alcuni pazienti decedono nelle prime settimane.
- E' stato calcolato che dal punto di vista statistico il rapporto rischio-beneficio è a favore di quest'ultimo.

## Perché le diciamo ora tutto ciò

Abbiamo bisogno ora del suo permesso per poterla sottoporre a trattamento con il suddetto farmaco. Le ricerche disponibili indicano che l'Alteplasi deve essere somministrato nel più breve tempo possibile dall'inizio dell'ictus: è necessario che non trascorrono più di 4 ore e mezza dall'esordio dei sintomi. Ecco perché le chiediamo il consenso rapidamente e in circostanze per lei difficili.

La decisione è completamente volontaria. Se lei decide di non concederci il permesso rispetteremo la sua decisione e ciò non cambierà le cure che riceverà in Ospedale e comunque potrà essere trattato con l'Alteplase per via endovenosa entro le 4 ore e mezza dall'esordio dei sintomi.

Al momento attuale in Italia il foglietto illustrativo del farmaco limita ancora la prescrizione ai casi trattabili entro 4 ore e mezza ed a pazienti di età inferiore a 80 anni. La letteratura mondiale più recente e studi clinici attuali mostrano però

in maniera chiara che i pazienti di qualsiasi età traggono beneficio dal trattamento e che è possibile iniziare la terapia anche dopo le 4 ore e mezza, fino a 6 ore dall'insorgenza dei sintomi, anche se il miglioramento è maggiore quanto prima il paziente viene trattato.  
Le proponiamo perciò di essere sottoposto al trattamento con t-PA.

### **Come viene somministrato il trattamento**

Il trattamento viene somministrato per via endovenosa attraverso una cannula posizionata in una vena superficiale dell'avambraccio. Ci vorrà circa un'ora per somministrare l'Alteplasi. Durante il trattamento lei sarà sorvegliato con particolare attenzione e sarà monitorata la sua pressione arteriosa. Terminato il trattamento, il personale continuerà a seguirla come sempre. Dopo 24-72 ore è prevista una seconda TAC dell'encefalo al fine di valutare l'effetto del trattamento. La durata del ricovero sarà decisa dai medici. Dopo 3 mesi uno specialista Neurologo dello staff si metterà in contatto con lei per telefono e le farà alcune domande sul suo stato di salute.

Tutti i Suoi dati personali saranno trattati nel rispetto della legge 196 del 30 giugno 2003 sulla "Protezione dei dati personali" e successive modifiche e integrazioni. Ai sensi di questa legge l'Azienda Ospedaliera "Bianchi-Melacrino-Morelli" di Reggio Calabria è titolare dei suoi dati personali e i responsabili sono nominati dall'Ente Ospedaliero.

### **Che cosa succede ora**

Pensi con attenzione se lei desidera dare il consenso alla somministrazione del farmaco. Le ricordiamo ancora una volta che l'adesione è completamente volontaria e che rispetteremo ogni sua decisione. La sua scelta non influirà sulle cure successive.

Grazie per aver dedicato del tempo a questo scritto.



Reggio Calabria li,

Il sottoscritto paziente .....,

nato/a il....., a....., Prov. ....

Il familiare.....,

(nel caso il paziente non possa dare il consenso, indicare il grado di parentela)

nato/a il....., a....., Prov. ....

edotto/a sulla terapia fibrinolitica nell'ictus ischemico e del fatto che la suddetta terapia è autorizzata in Italia attualmente solo entro 4.5 ore e al di sotto degli 80 anni, ma che le più recenti evidenze scientifiche dimostrano che vi è beneficio anche al di là di questi limiti (in particolare vi è indicazione in scheda tecnica oltre gli 80 anni entro le 3 ore dall'esordio dei sintomi), acconsente al trattamento.

Firma del paziente

Firma del Medico

Firma del testimone



## Allegato n.6

### PROTOCOLLO TROBOLISI SISTEMICA

#### Dati anagrafici Paziente:

#### Timing dello stroke

**inizio dei sintomi (data e ora):**

**fino a quando il paziente è stato asintomatico (data e ora):**

#### Recapiti telefonici

**recapito telefonico h 24 familiari:**

**recapito telefonico ev. testimoni:**

#### Invasività

Venflon (possibilmente verde) con raccordo a 3 vie

evitare se possibile nelle prime 24 ore CVC, catetere arterioso, SNG, farmaci per via intramuscolare

se necessario catetere vescicale, posizionarlo preferibilmente prima dell'avvio della terapia o dopo 2-3 ore (comunque non prima di 30 min) dalla fine della terapia trombolitica

se necessari CVC o catetere arterioso, posizionarli non prima di 8 ore dalla fine della terapia trombolitica

#### Esami ematochimici pre-trombolisi

**emergenza:** emocromo, enzimi cardiaci, INR, aPTT ratio, D-dimero, Astra 6, GOT, GPT, test di gravidanza se donna in età fertile

**urgenza:** emogruppo (conservare la provetta e inviarla solo in caso di effettuata trombolisi)

**Glucometer** correggere glicemia <50 mg/dl o >200 mg/dl

#### Decubito



supino, con testa a 30 °

## Saturazione Hb

O<sub>2</sub>se < 95

## Pressione arteriosa pre-trombolisi

Se i valori di pressione diastolica, in due misurazioni successive a distanza di minuti, superano i 140 mm Hg, iniziare l'infusione continua e.v. di un agente antipertensivo come la nitroglicerina o il nitroprussiato di sodio (0,5 -1,0 mg/kg/min). Pazienti con tali rilievi non sono candidati al trattamento trombolitico con t-PA.

Se i valori di pressione sistolica sono >220 mm Hg, o la pressione diastolica è tra 121 - 140 mm Hg, o la pressione arteriosa media è >130 mm Hg in due misurazioni successive a distanza di 20 minuti, somministrare un farmaco antipertensivo facilmente dosabile come il labetalolo, 10 mg e.v. in 1-2 minuti. Tale dose può essere ripetuta o raddoppiata ogni 10-20 minuti fino ad un dosaggio cumulativo di 300 mg.

In alternativa si può usare l'urapidil (10- 50mg in bolo, ovvero infusione 0,15 -0,5 mg/min).

I pazienti che richiedono più di due dosi di labetalolo o altri farmaci antipertensivi per ridurre la pressione arteriosa sistolica <185 mm Hg o diastolica < 110 mm Hg, non sono generalmente candidati alla terapia trombolitica.

Se PA sist. ≤100 mmHg (preferibile PA sist. >130 mmHg) somministrare volume: se insufficiente trattare con catecolamine

## Temperatura corporea

paracetamolo se >37.5 C° (T cutanea)

causa della febbre?

## ECG (non deve ritardare la TC)

ritmo?

alterazioni ischemiche?

## Valutazione neurologica pre-trombolisi

anamnesi + esame obiettivo (NIHSS) (allegato 4)

## TC pre-trombolisi

subito dopo la valutazione neurologica

alla presenza del radiologo e del neurologo

esclusione di stroke emorragico o di altra patologia controindicante la trombolisi

stima estensione di eventuali segni ischemici precoci

### **Controindicazioni imaging**

- a) emorragia intracranica
- b) segni ischemici precoci estesi all'imaging (es infarto multilobare o >1/3 del territorio della art. cerebrale media o ASPECTS  $\leq$ 7)

### **Consenso informato (allegato 5)**

consenso del paziente (unico con valore medico-legale)

in alternativa, se possibile, documentare l'informazione di eventuali familiari (senza valore medico-legale di consenso se non sono i tutori legali del paziente)

### **Verifica condizioni neurologiche**

#### **Verifica indicazioni e controindicazioni (allegato 3 e 12)**

Valutazione referto esami ematochimici

Invio prelievo per emogruppo

#### **Preparazione e somministrazione di Actilyse (allegato 11)**

#### **Monitoraggio clinico durante e post-trombolisi (allegato 9)**

- a) controllo neurologico ogni 15 min per 2 ore
- b) controllo neurologico ogni 30-120 min dalla 3. alla 24. ora a seconda dei casi
- c) esaminare l'orofaringe ogni 15 min dai 30 ai 90 min dopo il bolo di Actilyse (cave edema Quincke), in particolare in pazienti in terapia con ACE-inibitori

#### **Monitoraggio e controllo pressione arteriosa durante e post-trombolisi**

misurazione non invasiva

ogni 15 min per 2 ore

ogni 30 min dalla 3. alla 8. ora

ogni ora dalla 9. alla 24. ora

controlli più ravvicinati se PA non OK



Labetalolo, 10 mg e.v. in 1-2 minuti se **>180/105** mmHg in 2 misurazioni

Ebrantil iv (boli da 2 ml -10 mg) se **>180/105** mmHg in 2 misurazioni distanziate da 10 min  
volume se PA sist.  $\leq 100$  mmHg (preferibile PA sist.  $>130$  mmHg)

### Controllo diuresi

se necessario catetere vescicale, posizionarlo preferibilmente dopo 2-3 ore (comunque non prima di 30 min) dalla fine della terapia trombolitica

### Farmaci post-trombolisi nelle prime 24 ore

#### NO antiaggreganti, anticoagulanti o FANS prima del controllo TC a 24 ore

restante terapia del paziente se attualmente non controindicata (non antitrombotici, non farmaci per os se disfagia)

profilassi ulcera da stress per os o iv

soluzione fisiologica o elettrolitica 2000-2500 ml/die (no glucosate se non ipoglicemia)

Labetalolo, 10 mg e.v. in 1-2 minuti se **>180/105** mmHg in 2 misurazioni

Ebrantil (boli da 5-10 mg iv o infusione continua) se PA **>180/105** mmHg in 2 misurazioni

volume (ev. catecolamine) se PA sist.  $\leq 100$  mmHg (preferibile PA sist.  $>130$  mmHg)

Actrapid se glicemia  $>180$  mg/dl

paracetamolo iv o cp al bisogno (se  $T > 37.5^\circ$  o se dolore)

calze elastiche

### Nutrizione post-trombolisi

in generale digiuno per le prime 24 ore (solo terapia per os se non disfagia)

se disfagia apposizione di SNG dopo 24 ore

### Esami ematochimici post-trombolisi

emocromo, piccola routine, INR, aPTT-ratio dopo 6 ore



emocromo, profilo biochimico, colest. tot., colest. LDL, TSH, Hb glicata, INR, aPTT ratio entro 24 ore

ev. controllo enzimi cardiaci

ev. screening vasculite e trombofilia

### **Neuroimaging post-trombolisi (generalmente TC in bianco)**

di regola entro 22-36 ore dalla trombolisi,

urgentemente in caso di peggioramento clinico, cefalea, nausea, vomito, marcata elevazione della PA (interrompere eventualmente la trombolisi se ancora in corso)

### **Emorragia endocranica post-trombolisi**

sospettare emorragia endocranica ed interrompere la terapia trombolitica se ancora in corso in caso di peggioramento clinico, cefalea, nausea, vomito, importante aumento della PA

TC immediata

allertamento del NCH

prelievo per emogruppo (se non già eseguito), emocromo, PT-INR, aPTT ratio, fibrinogeno

mantenimento PA sist. <150-160 mmHg

Consulenza Centro Emostasi, infusione di plasma 3 U (900 ml) e PLT 1 U (400 ml)

Lasix iv se sovraccarico di volume

ripetizione ogni 2 ore di emocromo, PT-INR, aPTT ratio, fibrinogeno, fino a loro normalizzazione

Consulenza Centro Emostasi e somministrazione di fibrinogeno (Farmacia) se fibrinogeno ematico < 100 mg/dl

ultima ratio = terapia antifibrinolitica nelle prime 2-3 ore (Tranex fiale 500 mg 2 fiale ev in 10' ogni 8 ore per 24 ore)

### **Emorragia non endocranica post-trombolisi**

compressione se fonte emorragica comprimibile

consulenza specialistica (chirurgica, angiochirurgica, gastroenterologica)

prelievo per emogruppo (se non già eseguito), emocromo, PT-INR, aPTT ratio, fibrinogeno



mantenimento PA sist. <150-160 mmHg

consulenza Centro Emostasi, infusione di plasma 3 U (900 ml) e PLT 1 U (400 ml).

emazie concentrate in caso di anemizzazione

Lasix iv se sovraccarico di volume

ripetizione ogni 2 ore di emocromo, PT-INR, aPTT ratio, fibrinogeno fino a loro normalizzazione

Centro Emostasi, eventuale infusione di fibrinogeno (Farmacia) se fibrinogeno ematico < 100 mg/dl

ultima ratio = terapia antifibrinolitica nelle prime 2-3 ore (Tranex fiale 500 mg 2 fiale ev in 10' ogni 8 ore per 24 ore)

### **Reazioni anafilattoidi**

rare

in casi isolati pericolose

interrompere la trombolisi

trattare in maniera convenzionale (idrocortisone, antistaminici...)

### **Modalità di preparazione e di somministrazione di Actilyse (0.9 mg/Kg PC, max 90 mg) (allegato 11)**

peso corporeo riferito o stimato

individuazione di quantità totale, quantità bolo e velocità di infusione

Peso corporeo  $\leq$  Kg 77.5: Actilyse 1 flacone da 50 mg + 1 flacone da 20 mg  
Peso corporeo  $>$  Kg 77.5: Actilyse 2 flaconi da 50 mg

preparazione della soluzione utilizzando il solvente e il transfer set allegati

trasferimento di 50 ml di soluzione in una siringa da 50 ml, e della eventuale rimanente quantità necessaria a completare il dosaggio totale in una seconda siringa da 50 ml

identificazione siringhe con nome del paziente, contenuto e dosaggio

collegamento della siringa da 50 ml a un raccordo per pompa siringa

somministrazione del 10% della dose totale in bolo in 1 min



infusione della restante quantità (90% della dose totale, in 1 o 2 siringhe da 50 ml) in 60 min con pompa-siringa

finita l'infusione di Actilyse, lavaggio del raccordo di infusione utilizzando 10 ml di soluzione fisiologica in siringa da 50 ml, la stessa pompa siringa e la stessa velocità di infusione

controllo disponibilità di Actilyse per successivi pazienti



## Allegato n. 7 Cartella Infermieristica

### CARTELLA INFERMIERISTICA TROMBOLISI SISTEMICA

Data \_\_\_\_\_  
Cognome e Nome \_\_\_\_\_ data di nascita \_\_\_\_\_  
Indirizzo \_\_\_\_\_ Tel. \_\_\_\_\_

INIZIO SINTOMI	INIZIO TROMBOLISI
Data _____	Data _____
Ora _____	Ora _____

### PRIMA DELL' INIZIO DEL TRATTAMENTO

NIHSS

Peso Kg \_\_\_\_\_ Altezza \_\_\_\_\_

PA \_\_\_\_\_ mm/Hg Trattamento: \_\_\_\_\_

PA \_\_\_\_\_ mm/Hg Trattamento: \_\_\_\_\_

PA \_\_\_\_\_ mm/Hg Trattamento: \_\_\_\_\_

Rt-PA

dose totale: mg \_\_\_\_\_

bolo: mg \_\_\_\_\_

Infusione continua: mg \_\_\_\_\_

### TRATTAMENTO 0-60 min

PA 15 min \_\_\_\_\_ mm/Hg Trattamento: \_\_\_\_\_

PA 30 min \_\_\_\_\_ mm/Hg Trattamento: \_\_\_\_\_

PA 45 min \_\_\_\_\_ mm/Hg Trattamento: \_\_\_\_\_

PA 60 min \_\_\_\_\_ mm/Hg Trattamento: \_\_\_\_\_

Reazioni avverse al farmaco SI  NO



**DOPO DUE ORE DALL' INIZIO DEL TRATTAMENTO**

NBSS \_\_\_\_\_

Reazioni avverse al farmaco SI  NO

**PA ogni 30min per 6 ore**

H \_\_\_\_\_ PA \_\_\_\_\_ mmHg Trattamento \_\_\_\_\_

**PA ogni 60 min per 16 ore**

H \_\_\_\_\_ PA \_\_\_\_\_ mmHg Trattamento \_\_\_\_\_

**DOPO 24h DALL' INIZIO DEL TRATTAMENTO**

data \_\_\_\_\_

TC craniale \_\_\_\_\_

NBSS \_\_\_\_\_

PA \_\_\_\_\_ mmHg Trattamento \_\_\_\_\_

Trattamenti concomitanti \_\_\_\_\_

Reazioni avverse al farmaco SI  NO

**UNA SETTIMANA DALL' INIZIO DEL TRATTAMENTO**

data \_\_\_\_\_

TC craniale \_\_\_\_\_

NBSS \_\_\_\_\_

PA \_\_\_\_\_ mmHg Trattamento \_\_\_\_\_

Trattamenti concomitanti \_\_\_\_\_

Reazioni avverse al farmaco SI  NO



## Allegato n. 8 Test per la disfagia

### TEST PER LA DISFAGIA

NOME \_\_\_\_\_  
DATA \_\_\_\_\_

#### Test preliminare test di deglutizione indiretto

	SI	NO
Vigilanza (il pz deve essere sveglio da almeno 15min)	1 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>
Tosse volontaria e/o schiarirsi la voce (per due volte)	1 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>
Deglutire la saliva provocata	1 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>
fuoriesce dalla bocca	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
cambiamento della voce (rauca, gorgogliante umida, debole)	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
SOMNIA (1-4 STOP, 5 continua con la seconda parte)	(1)	

#### Test di deglutizione diretto

In questo ordine	1 SEMSOLIDI	2 LIQUIDI	3 SOLIDI
<b>DEGLUTIZIONE</b> - impossibile - mista (< 2sec., solidi > 10 sec.) - possibile	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>
<b>TOSSE involontaria</b> (Prima durante e dopo la deglutizione, fino a 3 min dopo) SI NO	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/>
<b>Fuoriesce dalla bocca</b> SI NO	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/>
<b>CAMBIAMENTI DELLA VOCE</b> SI NO	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/>
<b>SOMNIA</b>	(1-4 STOP, 5 continua )	(1-4 STOP, 5 continua )	(1-4 STOP, 5 normale )
SOMNIA test preliminare e test di deglutizione diretto ----- (10) FIRMA _____			

### RISULTATO DEL TEST

RISULTATO	SEVERITA'	RACCOMANDAZIONE
20 Possibile con semisolidi, liquidi e solidi	Non disfagia, minimo rischio di aspirazione	Dietà libera Liquidi per es. la prima volta sotto la supervisione del personale
15-19 Possibile con semisolidi e liquidi impossibile con solidi	Disfagia lieve con basso rischio di aspirazione	Dietà semisolida Liquidi molto lentamente, un sorso alla volta Lepipedata se non migliora dopo test settimana
10-14 Possibile con semisolidi Impossibile con liquidi	Disfagia moderata con rischio di aspirazione	Dietà semisolida Non liquidi per es Lepipedata
0-9 Test preliminare separato, niente per es	Disfagia severa con alto rischio di aspirazione	Nutrizione enterale Lepipedata

Trapi Stroke 2007 modificato



## Allegato n. 9 Monitoraggio

### *Stato Neurologico*

Monitorare stato neurologico:

- infusione: ogni 15 min
- per 6 ore: ogni 30 min
- per 16 ore: ogni 60 min

In caso di peggioramento neurologico, grave cefalea, ipertensione acuta, nausea o vomito, interrompere infusione se ancora in corso; eseguire TC d'urgenza in qualunque momento si manifestino i sintomi descritti.

In caso di emorragia, valutazione neurochirurgica e, se indicato, svuotamento chirurgico dopo normalizzazione dei parametri coagulativi.

### *Pressione Arteriosa*

Se il paziente è eleggibile al trattamento trombolitico (tPA) o per altri interventi di riperfusione acuta con PAS > 185 mmHg e PAD > 110 mmHg. trattare con:

Labetalolo 10-20 mg ev in 1-2 min, ripetibile una volta. Il Labetalolo è sconsigliato nei pazienti con asma, scompenso cardiaco o gravi turbe della conduzione. In tal caso potrà essere usato l'Urapidil (10- 50 mg in bolo, ovvero infusione 0,15 -0,5 mg/min). I pazienti che richiedono più di due dosi di labetalolo o altri farmaci antipertensivi per ridurre la pressione arteriosa sistolica <185mm Hg o diastolica < 110 mm Hg, non sono generalmente candidati alla terapia trombolitica.

**N.B. se la pressione arteriosa non si abbassa e rimane superiore a 185/110 mmHg, non somministrare tPA.**

### **In caso si decida la somministrazione di tPA**

Monitorare PA (allegato 10):



per 2 ore: ogni 15 min

per 6 ore: ogni 30 min

per 16 ore: ogni 60 min

- misurazioni più frequenti in caso di PAS > 180 mmHg o PAD > 105 mmHg

1. PAD > 140 mmHg: nitroprussiato di sodio (0.5 mcg/kg/min)

2. PAS > 230 o PAD 121 – 140 mmHg

(a) labetalolo 10-20 mg in bolo e.v. ripetibile ogni 20 min fino a massimo 300 mg, oppure bolo iniziale e poi infusione a 2-8 mg/min.

Preparazione infusione: 2 f. da 10 mg/20 ml, diluite fino a 200 cc di soluzione fisiologica infusa con pompa 2mg (2ml) per minuto (120ml/h) (poi modificare in base alla risposta)

(b) se la PA non è ben controllata con labetalolo, considerare sodio nitroprussiato.

Non anticoagulanti né antiaggreganti per 24 ore

Rimandare il posizionamento di sondino naso-gastrico, catetere vescicale o cateteri arteriosi.

N.B.: evitare labetalolo in pazienti con asma, scompenso cardiaco o gravi alterazioni della conduzione cardiaca; per i pazienti con ipertensione arteriosa refrattaria pensare alternativamente a sodio nitroprussiato.



**Allegato n.10**

**PZ SIG**

	<b>Pressione Arteriosa</b>
tempo zero	
15 minuti	
30 minuti	
45 minuti	
<b>60 minuti (UN'ORA)</b>	
75 minuti	
90 minuti	
<b>120 minuti (due ore)</b>	
////////////////////	
<b>2 ore e 30</b>	
3 ore	
3 ore e 30	
4 ore	
4 ore e 30	
5 ore	
5 ore e 30	
6 ore	
6 ore e 30	



7 ore	
7 ore e 30	
8 ore	
9 ore	
10 ore	
11 ore	
12 ore	
13 ore	
14 ore	
15 ore	
16 ore	
17 ore	
18 ore	
19 ore	
20 ore	
21 ore	
22 ore	
23 ore	
24 ore	



Allegato n. 11

Docaggio Actilyse 40.9 mg/kg PC, max 90 mg)

peso corporeo Kg	dose totale mg ml	10% in bolo mg ml	90% in 1 ora ml/ora pompa
45	44,7	4,9	44,8
46	45,4	5,0	45,4
47	46,1	5,1	46,2
48	46,7	5,2	47,0
49	47,4	5,3	47,8
50	48,0	5,4	48,6
51	48,6	5,5	49,4
52	49,3	5,6	50,2
53	49,9	5,7	51,0
54	50,6	5,8	51,8
55	51,2	5,9	52,7
56	51,9	5,9	53,5
57	52,5	6,0	54,3
58	53,2	6,1	55,2
59	53,8	6,2	55,9
60	54,5	6,3	56,7
61	55,1	6,4	57,5
62	55,8	6,5	58,3
63	56,4	6,6	59,1
64	57,1	6,7	59,9
65	57,7	6,8	60,8
66	58,4	6,8	61,6
67	59,1	6,9	62,4
68	59,7	7,0	63,2
69	60,4	7,1	64,0
70	61,0	7,2	64,8
71	61,7	7,3	65,6
72	62,3	7,4	66,4
73	63,0	7,5	67,2
74	63,6	7,6	68,0
75	64,3	7,7	68,8
76	64,9	7,8	69,7
77	65,5	7,9	70,5
78	66,2	8,0	71,3
79	66,8	8,1	72,1
80	67,5	8,2	72,9
81	68,1	8,3	73,7
82	68,8	8,4	74,5
83	69,4	8,5	75,3
84	70,1	8,6	76,1
85	70,7	8,7	76,9
86	71,4	8,8	77,7
87	72,0	8,9	78,5
88	72,7	9,0	79,3
89	73,3	9,1	80,1
90	74,0	9,2	80,9
91	74,6	9,3	81,7
92	75,3	9,4	82,5
93	75,9	9,5	83,3
94	76,6	9,6	84,1
95	77,2	9,7	84,9
96	77,9	9,8	85,7
97	78,5	9,9	86,5
98	79,2	10,0	87,3
99	79,8	10,1	88,1
100	80,5	10,2	88,9



## Allegato n 12

# Aggiornamento Raccomandazioni e Sintesi ISO (Italian Stroke Organisation) (Linee Guida 2020)

## Ictus acuto: Fase di ospedalizzazione

### Raccomandazione 9.1 - Grado Forte a Favore

In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, è raccomandata la trombolisi con r-TPA e.v. (0,9 mg/kg, dose massima 90 mg, il 10% della dose in bolo, il rimanente in infusione di 60 minuti) senza limiti superiori di età e di gravità. E' inoltre raccomandato che il trattamento sia effettuato il più precocemente possibile.

### Raccomandazione 9.2 - Grado Forte Contro

In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, la trombolisi con r-TPA a dosi diverse da quella standard di 0,9 mg/Kg non è raccomandata.

### Raccomandazione 9.3 - Grado Forte a Favore

In pazienti adulti con ictus ischemico acuto candidabili a trombolisi con r-TPA e.v., per ridurre in maniera rilevante l'intervallo di tempo fra esordio dei sintomi e trattamento è raccomandata l'applicazione delle seguenti dieci strategie di intervento:

1) pre-notifica dell'ospedale ricevente quando l'ictus è riconosciuto sul territorio da parte del Servizio Medico di Emergenza; 2) protocolli che rendano rapidi il triage in Pronto Soccorso (entro 10 minuti) e la notifica dell'ictus (entro 15 minuti); 3) sistema di attivazione per singola chiamata dello stroke team e del protocollo per gli studi di imaging cerebrale;

4) kit di strumenti di supporto per la decisione clinica (linee guida, algoritmi specifici dell'ospedale, NIHSS score, ecc.); 5) acquisizione e interpretazione rapida degli studi di imaging cerebrale (TC entro 25 minuti dall'arrivo in Pronto Soccorso e completa interpretazione dell'esame radiologico entro 45 minuti dall'arrivo); 6) test di laboratorio (conta piastrinica quando indicato, INR/PT e PTT nei pazienti portatori di coagulopatie o in terapia anticoagulante) disponibili il più rapidamente possibile e non oltre 45 minuti dopo l'arrivo in Pronto Soccorso; 7) preparazione dell'agente trombolitico (dose di bolo e pompa di infusione) non appena un paziente viene riconosciuto come possibile candidato alla trombolisi (anche prima dello studio di imaging cerebrale); 8) accesso rapido alla trombolisi e.v. (l'agente trombolitico dovrebbe essere prontamente disponibile in Pronto Soccorso, o nella sala TC o in Unità Neurovascolare); 9) approccio interdisciplinare basato su percorsi standardizzati per l'ictus e protocolli efficaci nell'aumentare il numero di pazienti eleggibili al trattamento e nel ridurre il DNT (incontri frequenti per rivedere i processi intra-ospedalieri, la qualità dell'assistenza, i parametri di sicurezza del paziente e gli esiti clinici, nonché formulare raccomandazioni finalizzate al miglioramento); 10) sistema di monitoraggio dei dati e feedback tempestivo (misurazione e monitoraggio del DNT, dei tassi di trattamento in pazienti eleggibili e delle prestazioni su altre misure di qualità, identificazione delle aree di miglioramento e adozione di misure appropriate).



### Sintesi 9.1

La letteratura disponibile evidenzia che la partecipazione alla raccolta dei dati di pazienti adulti con ictus ischemico acuto che ricevono il trattamento con r-TPA e.v. nel registro internazionale SITS-ISTR è parte del processo di miglioramento continuo della qualità dell'assistenza ed è obbligatoria in base a quanto riportato nella determina AIFA del novembre 2007 (Determinazione n. 1/AE, GU Serie Generale n.278 del 29-11-2007).

### Raccomandazione 9.4 Grado - Forte a Favore

In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, la trombolisi con r-TPA e.v. è raccomandata in presenza di deficit lieve (NIHSS  $\leq 5$ ) o in rapido miglioramento ma ancora rilevabile al momento di iniziare il trattamento. Sintesi 9.2 Il trial PRISMS non ha evidenziato un miglior esito clinico di pazienti adulti con ictus ischemico acuto lieve (NIHSS  $\leq 5$ ) e deficit non disabilitante trattati con r-TPA e.v. rispetto a quelli trattati con aspirina entro 3 ore dall'esordio dei sintomi. Il trial è stato interrotto prematuramente, dopo l'arruolamento di solo un terzo dei pazienti previsti ed i risultati non sono quindi generalizzabili e non portano a formulare una raccomandazione contraria alla trombolisi e.v. in pazienti con deficit lieve.

### Raccomandazione 9.5 Grado - Forte a Favore

In pazienti adulti con ictus ischemico acuto al risveglio, la trombolisi con r-TPA e.v. è raccomandata qualora il confronto fra RM DW positiva e FLAIR negativa consenta di datare l'esordio dell'evento entro le 4.5 ore.

### Sintesi 9.3

La letteratura riporta serie di pazienti adulti con ictus ischemico acuto al risveglio trattati con efficacia e sicurezza con r-TPA e.v., essendo stati selezionati in base a presenza ed estensione dei segni precoci di infarto alla TC.

### Raccomandazione 9.6 - Grado Forte a Favore

In pazienti adulti con ictus ischemico acuto fra le 4.5 e le 9 ore dall'esordio teorico dei sintomi (incluso l'ictus al risveglio che rientri in questo intervallo di tempo), la trombolisi con r-TPA e.v. è raccomandata qualora la RM DWI/PWI o la TCP evidenzino tessuto ischemico in penombra salvabile.

### Sintesi 9.4

Nei trial ECASS IV, EXTEND ed EPITHET il tessuto ischemico in penombra salvabile è stato definito con le seguenti modalità:

- ECASS IV: utilizzo di RM DW e PW; rapporto volumetrico tessuto ipoperfuso/core ischemico  $> 1.2$ ; volume di ipoperfusione alla PW  $\geq 20$  ml; lettura visuale
- EXTEND: utilizzo di RM DW e PW o di TCP; volume core ischemico  $< 70$  ml; rapporto volumetrico tessuto ipoperfuso/core ischemico  $> 1.2$ ; differenza assoluta di volume fra tessuto ipoperfuso e core ischemico  $> 10$  ml; lettura con software automatizzato
- EPITHET: utilizzo di RM DW e PW; rapporto volumetrico PW/DW  $> 1.2$ ; volume PWIDWI  $\geq 10$  mL; lettura con software automatizzato effettuata centralmente su pazienti selezionati in base ai segni precoci di ischemia alla TC cerebrale

### Sintesi 9.5

Nei trial ECASS IV ed EXTEND i pazienti con ictus ischemico acuto al risveglio sono stati inclusi ipotizzando come ora di esordio il tempo medio fra ultima volta in cui erano stati visti/sentiti in



benessere e risveglio e qualora il trattamento fosse possibile fra le 4.5 e le 9 ore dal teorico esordio dei sintomi.

### **Raccomandazione 9.7 - Grado GPP**

In pazienti adulti con ictus ischemico acuto esordito con crisi epilettica, Il Gruppo di lavoro suggerisce il trattamento con r-TPA e.v. entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi quando ci siano evidenze cliniche, eventualmente supportate con neuroimmagini, che il deficit neurologico residuo non sia un deficit post-critico ma sia attribuibile ad ischemia cerebrale. Raccomandazione 9.8 Grado Debole a favore In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi e storia di peggioramento ictus e diabete, la trombolisi con r-TPA e.v. è indicata.

### **Raccomandazione 9.8 - Grado Debole a favore**

In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi e storia di peggioramento ictus e diabete, la trombolisi con r-TPA e.v. è indicata.

### **Raccomandazione 9.9 - Grado GPP**

In pazienti adulti con sospetto ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi e glicemia <50 mg/dl, il Gruppo di lavoro suggerisce il trattamento con r-TPA e.v. qualora il deficit neurologico focale permanga invariato anche dopo ripristino di una glicemia normale.

### **Raccomandazione 9.10**

Grado GPP In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi e glicemia > 400 mg/dl, il Gruppo di lavoro suggerisce il trattamento con r-TPA e.v. qualora la glicemia, trattata con insulina rapida s.c. o in infusione e.v., scenda sotto i 200 mg/dl.

### **Sintesi 9.6**

La letteratura disponibile evidenzia che in pazienti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi trattati con trombolisi e.v., per ogni 10 mg/dl di glicemia in più e fino al valore di 200 mg/dl aumenta il rischio di mortalità intra-ospedaliera e di trasformazione emorragica sintomatica. Inoltre, con valori di glicemia >158 mg/dl si riduce significativamente il tasso di ricanalizzazione dopo trombolisi e.v.

### **Raccomandazione 9.11 - Raccomandazione per la ricerca**

È raccomandata l'esecuzione di trial clinici che confrontino una riduzione della glicemia standard (al di sotto dei 400 mg/dl) con una riduzione più intensa (al di sotto dei 200 mg/dl) in pazienti con ictus ischemico acuto sottoposti a trombolisi e.v.

### **Raccomandazione 9.12**

Grado GPP In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi e storia di peggioramento ictus negli ultimi 3 mesi, il Gruppo di lavoro suggerisce il trattamento con r-TPA e.v., dopo aver valutato: estensione della lesione ed esito clinico/funzionale del primo ictus e intervallo temporale dal primo ictus (rischio di emorragia cerebrale sintomatica e di mortalità più elevato per lesioni più recenti di 14 giorni e beneficio potenzialmente ridotto per peggiori ictus con lesioni più estese e/o esiti clinico-funzionali più gravi); territori vascolari interessati dal primo e secondo ictus (rischio di emorragia cerebrale potenzialmente più elevato per medesimi territori interessati); gravità potenziale del nuovo evento (definibile anche con tecniche di neuroimmagini come RM DW/PW o TCP) in relazione all'età e all'aspettativa di vita del paziente.



### Raccomandazione 9.13

Grado Forte a favore In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, la trombolisi con r-TPA e.v. è raccomandata in presenza di ipertensione arteriosa grave trattata con riduzione standard, una volta raggiunto il range pressorio PAS <185 e/o PAD <110, che dovrà essere mantenuto anche nelle 24 ore successive alla terapia trombolitica.

### Sintesi 9.7

Il trial ENCHANTED non ha dimostrato un miglior rapporto rischio / beneficio del trattamento di riduzione più intensiva della PAS a 130-140 mmHg rispetto a riduzione standard a valori <180 mmHg nei pazienti sottoposti a trombolisi con r-TPA e.v. entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi. Sintesi 9.8 Sulla base della letteratura per quanto riguarda l'estensione dell'ipodensità precoce visibile alla TC, non è possibile definire un limite superiore oltre il quale è legittimo escludere pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi dal trattamento con r-TPA e.v. Tuttavia, quando i segni precoci sono molto estesi (>1/3 del territorio dell'arteria cerebrale media o ASPECTS score <7), il rapporto rischi/benefici del trattamento diviene meno favorevole.

### Raccomandazione 9.14 - Grado Debole a Favore

In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi ed in terapia anticoagulante orale con farmaci aVK ed INR  $\leq$  1.7, la trombolisi con r-TPA e.v. è indicata.

### Sintesi 9.9

Un recente studio pilota ha riportato dati di efficacia e sicurezza del trattamento con r-TPA e.v., in pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi in terapia con warfarin e INR >1.7, immediatamente dopo infusione di complesso protrombinico concentrato a 4 fattori e vitamina K.

### Raccomandazione 9.15 - Grado GPP

In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, in terapia con anticoagulanti orali diretti, il Gruppo di lavoro suggerisce il trattamento con r-TPA e.v., qualora sia possibile definire rapidamente se l'attività anticoagulante è "subterapeutica" mediante la determinazione della concentrazione plasmatica del farmaco con i test specifici e standardizzati (Tempo di Trombina, Tempo di Ecarina o Hemoclot per dabigatran, anti-Xa per rivaroxaban, apixaban e edoxaban).

Nelle situazioni in cui non sia possibile valutare la concentrazione plasmatica di rivaroxaban, apixaban o edoxaban con i test specifici e standardizzati, il trattamento con rTPA e.v. entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi potrebbe essere preso in considerazione quando l'intervallo temporale dall'ultima assunzione dell'anticoagulante diretto sia >24 ore e la funzionalità renale sia normale.

### Raccomandazione 9.16 - Grado Debole a Favore

In pazienti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi ed in terapia con dabigatran, la trombolisi con r-TPA e.v. è indicata subito dopo reversal con idarucizumab 5 g e.v.

### Sintesi 9.10

La letteratura disponibile evidenzia che in pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi in terapia con eparina a basso peso molecolare (EBPM) a dosaggi profilattici e terapeutici, il trattamento con r-TPA e.v. aumenta il rischio di emorragia cerebrale sintomatica e di esito sfavorevole a causa delle frequenti gravi comorbidità associate. Tuttavia, non sono disponibili dati sufficienti per valutare se tempi di somministrazione e dosaggi diversi comportino sempre lo stesso aumento di rischio.



### **Raccomandazione 9.17 - Grado Forte a Favore**

In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, la trombolisi con r-TPA e.v. è raccomandata in presenza di concomitante terapia antiaggregante. Sintesi 9.11 La sotto-analisi dello studio ENCHANTED non ha dimostrato un miglior rapporto rischio / beneficio della dose ridotta di r-TPA e.v. rispetto alla dose standard in pazienti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi ed in terapia antiaggregante.

### **Sintesi 9.12**

La letteratura disponibile evidenzia che, pur essendo un fattore associato ad un più elevato rischio di sanguinamento intra-cranico, la doppia terapia antiaggregante non è motivo di esclusione dal trattamento con r-TPA e.v. in pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi. La sotto-analisi dello studio ENCHANTED non è in grado di dimostrare un miglior rapporto rischio/ beneficio della dose ridotta di r-TPA e.v. rispetto alla dose standard in pazienti in doppia terapia antiaggregante.

### **Raccomandazione 9.18**

Grado GPP In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi e concomitante neoplasia cerebrale benigna ed extra-assiale, il Gruppo di lavoro suggerisce il trattamento con r-TPA e.v.

### **Sintesi 9.13**

I dati di letteratura indicano che il trattamento con r-TPA e.v. in pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi e concomitante tumore cerebrale maligno ed intra-assiale è fattibile, ma che vanno tenuti in considerazione fattori rilevanti, tra cui l'aspettativa di vita legata al tumore, il grado di autonomia prima dell'ictus, la prognosi in assenza del trattamento, il sostegno sociale e le preferenze dei pazienti e delle famiglie.

### **Sintesi 9.14**

Non sono disponibili dati sufficienti per valutare la sicurezza e l'efficacia del trattamento con r-TPA e.v. in pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi sottoposti ad intervento neurochirurgico cranico o midollare negli ultimi 3 mesi.

### **Sintesi 9.15**

Non sono disponibili dati sufficienti per valutare la sicurezza e l'efficacia del trattamento con r-TPA e.v. in pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi e trauma cranico grave negli ultimi 3 mesi.

### **Raccomandazione 9.19**

Grado GPP In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi e concomitante aneurisma intracranico non rotto noto o incidentale di piccole o medie dimensioni (diametro < 15 mm) il Gruppo di lavoro suggerisce il trattamento con r-TPA e.v.

### **Sintesi 9.16**

La letteratura disponibile evidenzia che il trattamento con r-TPA e.v. in pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi e concomitante angioma cavernoso noto o incidentale non sembra aumentare il rischio di emorragia cerebrale sintomatica.



### Sintesi 9.17

Non sono disponibili dati sufficienti per valutare la sicurezza e l'efficacia del trattamento con r-TPA e.v. in pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi e concomitante malformazione artero-venosa, fistola durale o telangiectasia capillare.

### Sintesi 9.18

Piccole serie cliniche di pazienti adulti con storia di pregressa emorragia cerebrale e con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi trattato con r-TPA e.v., non riportano un incremento del rischio di emorragia cerebrale sintomatica o di peggior esito clinico rispetto a pazienti trombolisati e senza pregressa emorragia cerebrale.

### Raccomandazione 9.20

Grado GPP In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi e storia di emorragia cerebrale da possibile o probabile angiopatia amiloide cerebrale, il Gruppo di lavoro suggerisce di escludere il trattamento con r-TPA e.v.

### Sintesi 9.19

La letteratura mostra che la presenza e il carico di microsanguinamenti cerebrali (MSC) alla RM basale sono correlati con un aumentato rischio di emorragia cerebrale parenchimale dopo trattamento con r-TPA e.v. in pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi. Tuttavia, il riscontro di MSC è prevalente in pazienti con pregressa emorragia cerebrale in particolare se ricorrente, ma può essere variabilmente presente anche in altre condizioni (età >80 anni, deficit cognitivo lieve, malattia di Alzheimer, insufficienza renale cronica, pregresso trauma cranico) non necessariamente associate ad un più elevato rischio di emorragia cerebrale. Inoltre, la capacità di individuazione dei MSC dipende dal diverso potere di alcuni parametri di RM. Il riscontro di un elevato carico di MSC rappresenta comunque una condizione rara. Pertanto, la letteratura indica che la ricerca di MSC alla RM basale prima del trattamento con r-TPA e.v. non è ragionevole in pazienti senza storia di emorragia cerebrale, mentre è ragionevole in pazienti con pregressa emorragia cerebrale suggestiva di angiopatia amiloide cerebrale, per formulare l'eventuale diagnosi di possibilità o probabilità di malattia, in relazione alla tendenza di questa a sviluppare spontaneamente emorragie cerebrali ricorrenti.

### Raccomandazione 9.21 - Grado GPP

L'utilizzo delle tecniche di diagnostica neuroradiologica è giustificato e non procrastinabile nelle pazienti in gravidanza con ictus ischemico acuto, in quanto l'ictus ischemico acuto è da considerare un caso di estrema necessità. Il Gruppo di lavoro suggerisce che TC e RM ed i relativi mezzi di contrasto, rispettivamente iodato e paramagnetico, possono essere utilizzati nelle diverse finestre terapeutiche per trombolisi endovenosa e trattamento endovascolare. Tuttavia, la RM va preferita alla TC in quanto tale tecnica si è rivelata sostanzialmente priva di rischi per il feto e non comporta l'erogazione di radiazioni ionizzanti.

### Sintesi 9.20

Il trattamento con r-TPA e.v. in pazienti adulte in gravidanza con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi non ha effetti teratogeni poiché non passa la placenta. La letteratura disponibile ha riportato che il rischio di travaglio prematuro, distacco della placenta o morte del feto è basso e i pochi casi riportati si sono risolti più frequentemente in maniera positiva. Sintesi 9.21 I pochi dati della letteratura indicano che in pazienti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi e concomitanti mestruazioni, il trattamento con r-TPA e.v. è fattibile nonostante possa comportare un incremento del flusso mestruale, che raramente può richiedere una trasfusione, in particolare all'inizio della mestruazione o in pazienti con storia di dismenorrea.



### Sintesi 9.22

I dati di letteratura indicano che il trattamento con r-TPA e.v. è fattibile in pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi sottoposti ad intervento chirurgico maggiore extra-cranico negli ultimi 3 mesi; tuttavia l'intervento chirurgico maggiore extra-cranico recente (entro gli ultimi 10-14 giorni) rappresenta una condizione di rischio di sanguinamento locale significativamente più elevato rispetto a quello non recente (oltre gli ultimi 10-14 giorni).

### Sintesi 9.23

In base a serie limitate di casi, il trattamento con r-TPA e.v. sembra fattibile in pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi e trauma maggiore extra-cranico recente (<14 giorni secondo le linee guida AHA, <3 mesi secondo la licenza EMA).

### Sintesi 9.24

I pochi dati di letteratura mostrano che il rischio potenziale di emopericardio in pazienti adulti con STEMI recente e ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi trattato con r-TPA e.v. è molto basso.

### Sintesi 9.25

La letteratura disponibile indica che in pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi che presentano IMA concomitante, è fattibile il trattamento con r-TPA e.v., seguito da angioplastica e stenting coronarico per via percutanea se indicati, in quanto il pretrattamento con r-TPA non diminuisce il beneficio dell'angioplastica coronarica percutanea e dello stenting.

### Sintesi 9.26

Non sono disponibili dati sufficienti per valutare la sicurezza e l'efficacia del trattamento con r-TPA e.v. in pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi correlato alla cateterizzazione cardiaca.

### Raccomandazione 9.22 - Grado Debole a Favore

In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi la trombolisi con r-TPA e.v. è indicata in presenza di dissecazione nota o sospetta dei vasi epiaortici.

### Sintesi 9.27

Non sono disponibili dati sufficienti per valutare la sicurezza e l'efficacia del trattamento con r-TPA e.v. in pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi e dissecazione dei vasi intra-cranici. Raccomandazione 9.23 Grado Forte Contro In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi la trombolisi con r-TPA e.v. non è raccomandata in presenza di concomitante dissecazione nota o sospetta dell'arco aortico.

### Sintesi 9.28

I dati di letteratura mostrano che in pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi e disabilità pre-esistente (mRS >2) il trattamento con r-TPA e.v. non comporta un significativo aumento di rischio emorragico e di esito clinico sfavorevole rispetto a pazienti senza disabilità pre-esistente, ma fattori rilevanti come l'aspettativa di vita legata alla condizione, il grado di autonomia prima dell'ictus, la prognosi in assenza del trattamento, il sostegno sociale e le preferenze dei pazienti e delle famiglie, hanno un peso nella decisione terapeutica.



### Sintesi 9.29

I dati di letteratura mostrano che in pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio e demenza pre-esistente, il trattamento con r-TPA e.v. non comporta un incremento del rischio emorragico e di esito clinico sfavorevole rispetto a pazienti senza pre-esistente demenza, ma fattori rilevanti come l'aspettativa di vita legata alla condizione, il grado di autonomia prima dell'ictus, la prognosi in assenza del trattamento, il sostegno sociale e le preferenze dei pazienti e delle famiglie, hanno un peso nella decisione terapeutica.

### Sintesi 9.30

I dati di letteratura mostrano che in pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi e neoplasia maligna extra-cranica, il trattamento con r-TPA e.v. comporta un incremento del rischio di mortalità in caso di tumori maligni solidi o metastatici attivi, mentre non è univoco se il rischio di sICH sia aumentato, ma fattori rilevanti, tra cui l'aspettativa di vita legata al tumore, il grado di autonomia prima dell'ictus, la prognosi in assenza del trattamento, il sostegno sociale e le preferenze dei pazienti e delle famiglie, hanno un peso nella decisione terapeutica.

### Sintesi 9.31

I dati di letteratura sul trattamento con r-TPA e.v. in pazienti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi di età < 18 anni sono limitati. Secondo il RCP del farmaco, qualora si ritenga di dover sottoporre a trombolisi con r-TPA e.v. pazienti pediatrici, i criteri di eleggibilità ed i protocolli devono essere allineati a quelli per adulti in caso di età 16 -18 anni. In età prepuberale le dosi per adulti possono essere insufficienti (sistema fibrinolitico immaturo, concentrazione di TPA endogeno più bassa, livelli di inibitore dell'attivatore del plasminogeno più alti, volume di distribuzione maggiore e clearance epatica più rapida).

### Raccomandazione 9.24 - Grado Forte Contro

In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi la trombolisi con desmoteplase non è raccomandata.

### Sintesi 9.32

I dati di letteratura mostrano che in pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi di gravità lieve moderata, il trattamento con tenecteplase e.v. non si è dimostrato superiore al trattamento con r-TPA e.v. in termini di efficacia e ha presentato un profilo di sicurezza simile. La dose di tenecteplase con il miglior profilo di sicurezza ed efficacia è risultata quella di 0,25 mg/Kg. Ulteriori evidenze sul profilo di sicurezza ed efficacia del tenecteplase potranno derivare dagli studi tuttora in corso (ATTEST-2, TASTE-2, TWIST, TEMPO-2).

### Raccomandazione 9.25 - Grado GPP

In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, il Gruppo di lavoro suggerisce che è ragionevole iniziare il trattamento con r-TPA e.v. in attesa di disporre della conta piastrinica, qualora non vi siano motivi per sospettare alterazioni di tale parametro. Il trattamento con r-TPA e.v. dovrà essere sospeso qualora la conta piastrina risultasse inferiore a 100.000/mm<sup>3</sup>.

### Raccomandazione 9.26 - Grado GPP

In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, il Gruppo di lavoro suggerisce che è ragionevole iniziare il trattamento con r-TPA e.v. in attesa di disporre dei parametri della coagulazione, qualora non vi siano motivi per sospettare alterazioni di tali parametri. Il trattamento con r-TPA e.v. dovrà essere sospeso qualora il valore di INR risulti maggiore di 1,7 o l'APTT eccessivamente elevato rispetto ai parametri di riferimento.



### Raccomandazione 9.27 - Grado GPP

In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi sottoposti a trombolisi con r-TPA e.v., il Gruppo di lavoro suggerisce la somministrazione precoce (entro 24 ore dal termine della trombolisi) di farmaci antitrombotici (antiaggreganti o anticoagulanti) qualora siano presenti condizioni ad alto rischio di recidiva precoce (quali ad esempio, posizionamento di stent extra/intracranico, stenosi intracraniche, trombi cardiaci intracavitari ad alto rischio embolico).

### Sintesi 9.33

I dati di letteratura mostrano che in pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi con occlusione di arteria carotide interna extra-cranica, il trattamento con r-TPA e.v. consente di ottenere una ricanalizzazione completa in una bassa percentuale di pazienti adulti con ictus ischemico acuto; tuttavia, in circa un terzo dei casi si ottiene un esito clinico favorevole.

### Sintesi 9.34

I dati di letteratura mostrano che la coagulopatia precoce da trattamento con r-TPA in pazienti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi è dovuta al consumo di fibrinogeno circolante, è associata al rischio di sICH post-trombolisi e può essere identificata attraverso il dosaggio del fibrinogeno negli esami pre-trombolisi, così come in caso di emorragia cerebrale ed extra-cerebrale post-trombolisi.

### Raccomandazione 9.28 - Grado Forte a favore

In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, in caso sia documentata una emorragia intracerebrale sintomatica (sICH) in corso di trattamento con r-TPA e.v., è raccomandata l'immediata interruzione della trombolisi.

### Sintesi 9.35

In caso di documentata sICH entro 24 ore dal trattamento con r-TPA e.v. in pazienti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, i pochi dati di letteratura indicano come possibili trattamenti:

- Piastrine (8-10 U) in caso di piastrinopenia (<100.000/uL). - Derivati protrombinici a 3 o 4 fattori 25-50 U/kg nei pazienti in DOAC e secondo valori di INR associati a vitamina K 10 mg ev in caso di terapia anticoagulante con farmaci anti-vitK

- Crioprecipitati 10 U fino a raggiungere valori di fibrinogeno >150 mg/dl oppure fibrinogeno 2 gr ev eventualmente ripetibile negli altri casi.

- Plasma fresco congelato 12 mL/kg in assenza di crioprecipitati o fibrinogeno ev. I farmaci con il profilo di sicurezza più incerto per il rischio trombotico sono:

- rFVIIa 20-160 µg/kg;

- acido tranexamico 1 gr ev (massimo 2 gr), che andrebbe limitato a sICH dopo trombolisi in cui sia documentato uno stato di iperfibrinolisi tramite tromboelastogramma.

È opportuna anche una valutazione neurochirurgica urgente.



## TRATTAMENTI ENDOVASCOLARI

### ASPETTI CLINICI

#### Raccomandazione 9.29 - Grado Forte Contro

In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria, candidabili sia a trombolisi e.v. che a trattamento endovascolare, il solo trattamento endovascolare non è raccomandato in alternativa al trattamento combinato con la trombolisi e.v.

#### Sintesi 9.36

Il trial cinese DIRECT-MT ha evidenziato la non inferiorità della trombectomia meccanica diretta rispetto a trombectomia preceduta da trombolisi intravenosa, in pazienti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria del circolo anteriore. Tuttavia il limite inferiore dell'IC95% di 0.8 scelto per definire la non inferiorità, comporta una probabilità del 20% che il trattamento bridging sia più efficace. Con un tale limite, il campione di pazienti arruolato è troppo piccolo per consentire di discriminare variazioni seppure minime di mRS a 3 mesi.

#### Raccomandazione 9.30 - Raccomandazione per la ricerca

In pazienti in cui sono possibili clinicamente e logisticamente entrambi gli approcci, è raccomandato proseguire gli studi di confronto tra trombectomia primaria e associazione della trombectomia con la trombolisi e.v.

#### Raccomandazione 9.31 - Grado Forte a favore

In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria di circolo anteriore (carotide interna intracranica e arteria cerebrale media tratto M1), il trattamento endovascolare associato al miglior trattamento medico (MTM), che include la trombolisi e.v. quando indicata, è raccomandato entro 6 ore dall'esordio dei sintomi rispetto al solo MTM, in pazienti precedentemente autonomi (mRS pre-ictus <2), con punteggio NIHSS  $\geq 6$ , di età  $\geq 18$  anni ed in assenza di ampia lesione ischemica (ASPECTS  $\geq 6$ ).

#### Sintesi 9.37

I pochi dati disponibili in letteratura sul trattamento endovascolare entro 6 ore dall'esordio dei sintomi, associato al "miglior trattamento medico" (MTM), che include la trombolisi e.v. quando indicata, in pazienti con occlusione di arteria cerebrale anteriore tratto A1, sono verosimilmente legati al fatto che il tratto A1, essendo un tratto prossimale, viene comunemente incluso nei trattamenti.

#### Raccomandazione 9.32

Raccomandazione per la ricerca In pazienti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria di circolo anteriore entro 6 ore dall'esordio dei sintomi e ASPECTS <6 o core ischemico >70 ml, è raccomandata l'inclusione in RCT.

#### Raccomandazione 9.33 - Grado GPP

In pazienti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria di circolo anteriore entro 6 ore dall'esordio dei sintomi e ASPECTS 3-5 o core ischemico >70 ml, qualora non sia possibile l'arruolamento in trial randomizzati, il Gruppo di lavoro suggerisce la possibilità di effettuare il trattamento endovascolare, ma la decisione dovrebbe prendere in considerazione l'età del paziente, lo stato funzionale preesistente e il tempo stimato per ottenere la riperfusione.



### Sintesi 9.38

I dati disponibili in letteratura evidenziano che in pazienti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria di circolo anteriore e disabilità pre-esistente lieve-moderata (mRS 2-3), il trattamento endovascolare entro 6 ore dall'esordio dei sintomi associato al miglior trattamento medico, che include la trombolisi e.v., in caso di punteggio NIHSS  $\geq 6$  ed in assenza di evidenze di ampio core ischemico (ASPECTS  $\geq 6$ ), consente il ritorno allo stato funzionale pre-ictus in circa il 20% dei casi, tenendo in considerazione fattori rilevanti, tra cui l'aspettativa di vita legata alla condizione che compromette l'autonomia funzionale e cognitiva prima dell'ictus, la prognosi in assenza del trattamento, il sostegno sociale e le preferenze dei pazienti e delle famiglie.

#### Raccomandazione 9.34 - Grado Forte a favore

In pazienti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria di circolo anteriore candidabili sia alla trombolisi e.v. che all'intervento endovascolare, è raccomandato attivare immediatamente la sala angiografica subito dopo la documentazione neuroradiologica dell'occlusione arteriosa. L'intervento endovascolare non deve ritardare l'inizio della trombolisi e.v. e la trombolisi e.v. non deve ritardare l'intervento endovascolare.

#### Raccomandazione 9.35 - Grado Debole a favore

Il trattamento endovascolare associato al miglior trattamento medico (MTM), che include la trombolisi e.v., è indicato entro 6 ore dall'esordio dei sintomi in pazienti con occlusione di M2 (in particolare M2 prossimale o M2 dominante) con punteggio mRS pre-ictus  $< 2$ , punteggio NIHSS  $\geq 6$ , età  $\geq 18$  anni ed in assenza di evidenze di ampia lesione ischemica (ASPECTS  $\geq 6$ ).

#### Raccomandazione 9.36 - Grado GPP

In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di arteria vertebrale, basilare o cerebrale posteriore tratto P1, il Gruppo di lavoro suggerisce il trattamento endovascolare entro 6 ore dall'esordio dei sintomi, associato al miglior trattamento medico (MTM) che include la trombolisi e.v. quando indicata.

### Sintesi 9.39

Dati provenienti da studi di coorte mostrano un potenziale beneficio del trattamento endovascolare in presenza di occlusione di arteria basilare oltre le 6 ore dall'esordio dei sintomi e in assenza di ampio core ischemico a livello del tronco-encefalo e cervelletto, documentata con pc-ASPECTS (posterior-circulation Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score), RM encefalo (DWI-FLAIR o DWI-PWI) o TC perfusionale (CTP).

### Sintesi 9.40

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

**Raccomandazione 9.37 - Grado Forte a favore** In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria del circolo anteriore (arteria carotide interna intracranica e/o arteria cerebrale media tratto M1) fra 6 e 24 ore dall'ultima volta in cui sono stati visti/sentiti in benessere, è raccomandato il trattamento endovascolare associato al miglior trattamento medico (MTM) rispetto al solo MTM, secondo i criteri dei trial DEFUSE 3 e DAWN. Sintesi 9.41 I criteri di selezione dei pazienti arruolati nei trial DEFUSE 3 e DAWN sono i seguenti: DEFUSE-3: RM DW/PW o TCP

- 6-16 ore dall'ultima volta visti/sentiti in benessere

- età  $< 90$  anni



- NIHSS > 6

- presenza di core infartuale < 70 ml, area di penombra > 15 ml, rapporto volumetrico fra area di ipoperfusione e area infartuale  $\geq 1.8$  DAWN: RM DW o TCP (solo core)

- 6-24 ore dall'ultima volta visti/sentiti in benessere

- età  $\geq 80$  anni, punteggio NIHSS  $\geq 10$  e volume infartuale < 21 ml

- età < 80 anni, punteggio NIHSS  $\geq 10$  e volume infartuale < 31 ml

- età < 80 anni, punteggio NIHSS  $\geq 20$  e volume infartuale fra 31 e 51 ml

### **Raccomandazione 9.38 - Grado Forte contro**

In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria, in caso di trattamento endovascolare non è raccomandato porre un limite superiore di gravità clinica secondo la scala NIHSS.

### **Raccomandazione 9.39 - Raccomandazione per Ricerca**

In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria del circolo anteriore e deficit lieve (NIHSS  $\leq 5$ ), è raccomandata l'inclusione in RCT sul trattamento endovascolare.

### **Raccomandazione 9.40 - Grado GPP**

In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria del circolo anteriore e NIHSS  $\leq 5$ , in attesa dei risultati di RCT, il gruppo di lavoro suggerisce il trattamento endovascolare associato al miglior trattamento medico (MTM), che include la trombolisi e.v. quando indicata, in caso di:

a. deficit disabilitante in grado di modificare la qualità di vita (afasia, emianopsia, deficit motorio);

b. peggioramento dopo trombolisi non dovuto a trasformazione emorragica secondaria.

### **Raccomandazione 9.41 - Grado Debole a favore**

In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da steno-occlusione tandem del circolo anteriore (steno/occlusione di arteria carotide interna extra-cranica dissecativa o aterotrombotica e occlusione di carotide interna intracranica o di arteria cerebrale media omolaterali) entro 6 ore dall'esordio dei sintomi, è indicato il trattamento endovascolare associato al miglior trattamento medico (MTM), che include la trombolisi e.v. quando indicata.

### **Sintesi 9.42**

In caso di steno/occlusione tandem del circolo anteriore, la letteratura indica che l'approccio tecnico e, di conseguenza, quello farmacologico, vanno decisi sul singolo paziente, avendo comunque come obiettivo primario la ricanalizzazione dei vasi intracranici nel più breve tempo possibile.

### **Sintesi 9.43**

In pazienti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria ed intervento chirurgico maggiore extra-cranico recente (entro 30 giorni), i pochi dati di letteratura disponibili mostrano un vantaggio del trattamento endovascolare, dopo attenta valutazione clinica, del rischio procedurale ed emorragico.



#### Sintesi 9.44

In pazienti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria e trauma maggiore extracranico recente (<14 giorni secondo le linee guida AHA, < 3 mesi secondo la licenza EMA), i pochi dati di letteratura indicano la fattibilità del trattamento endovascolare, dopo attenta valutazione clinica, del rischio procedurale ed emorragico.

#### Raccomandazione 9.42 - Grado Debole a favore

In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria in presenza di terapia anticoagulante orale con farmaci aVK e con INR >1.7, è indicato il trattamento endovascolare.

#### Sintesi 9.45

In pazienti adulti con ictus ischemico da occlusione di grossa arteria in terapia con farmaci anticoagulanti orali diretti, i pochi dati di letteratura disponibili indicano un vantaggio del trattamento endovascolare.

#### Sintesi 9.46

In pazienti con ictus ischemico da occlusione di grossa arteria ed in terapia prima dell'ictus con eparine a basso peso molecolare con qualunque dose o con eparina sodica, i pochi dati di lettura suggeriscono di prendere in considerazione il trattamento endovascolare.

#### Sintesi 9.47

L'uso di eparina sodica durante procedura di trombectomia meccanica sembra essere correlato con rischio maggiore di trasformazione emorragica sintomatica e di peggiore esito clinico.

#### Sintesi 9.48

Gli scarsi dati di letteratura non segnalano controindicazioni al trattamento endovascolare in pazienti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria e concomitante neoplasia maligna, ematoma subdurale, piastrinopenia, endocardite, gravidanza, parto e post-partum, pregressa emorragia cerebrale intraparenchimale, ma fattori rilevanti come il rapporto rischio/beneficio, le aspettative di vita legate alla patologia concomitante, la mRS prima dell'ictus, la prognosi in assenza del trattamento, il sostegno sociale e le preferenze dei pazienti e delle famiglie, hanno un peso nella decisione terapeutica.

#### Sintesi 9.49

Non sono al momento disponibili dati di letteratura relativi al trattamento endovascolare in pazienti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria e concomitante emorragia subaracnoidea, insufficienza epatica, cirrosi, ipertensione portale (varici esofagee), epatite attiva, pancreatite acuta, pericardite acuta, retinopatia emorragica, patologie con rischio emorragico per comorbidità, recente massaggio cardiaco esterno traumatico (<10 gg), parto, puntura di vaso sanguigno non comprimibile (es. vena succlavia o giugulare); malattia ulcerosa del tratto gastroenterico (<3 mesi). Si tratta di situazioni cliniche a rischio potenzialmente elevato di sanguinamento (intra o extracranico) in caso di trombolisi con r-TPA e.v., ma probabilmente non in caso di trattamento endovascolare, il rapporto rischio/beneficio del quale, tuttavia, non è noto.

### ASPETTI PROCEDURALI

#### Raccomandazione 9.43 - Grado Forte a favore

In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria sottoposti a trattamento endovascolare è raccomandato cercare di raggiungere il più rapidamente possibile un grado completo di ricanalizzazione (TICI 3), se ottenibile con ragionevole sicurezza.



### **Raccomandazione 9.44 - Grado Forte a favore**

In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria, è raccomandato il trattamento endovascolare con stentriever.

### **Sintesi 9.50**

Non vi sono al momento evidenze che la tromboaspirazione da sola consenta di raggiungere un tasso di riperfusione superiore rispetto alla trombectomia con stentriever.

### **Raccomandazione 9.45**

Grado GPP Il gruppo di lavoro suggerisce che la tromboaspirazione con tecnica ADAPT può essere utilizzata come tecnica di prima linea, seguita dall'utilizzo di stentriever in caso di mancata ricanalizzazione, alla luce dei risultati dello studio COMPASS.

### **Sintesi 9.51**

Non vi sono al momento sufficienti evidenze relative alla tromboaspirazione su vasi distali.

### **Raccomandazione 9.46 - Grado GPP**

In caso di trombectomia meccanica con stentriever specie in assenza di catetere distale, il Gruppo di lavoro suggerisce che venga preferibilmente associato l'utilizzo di un catetere portante con pallone (proximal balloon guide catheter).

### **Sintesi 9.52**

In caso di trattamento endovascolare per occlusione di grossa arteria di circolo anteriore non ci sono dati che controindicano il rilascio di stent intracranici come intervento rescue per ricanalizzazione instabile o incompleta, da effettuarsi solo in caso di fallimento delle manovre di trombectomia e/o tromboaspirazione, pur con la necessità di valutare il rischio di embolizzazione a distanza o quello correlato con la necessità di terapia anti-aggregante piastrinica.

### **Raccomandazione 9.47 - Grado GPP**

In caso di trattamento endovascolare per occlusione di grossa arteria del circolo anteriore, il Gruppo di lavoro suggerisce l'utilizzo della sedazione cosciente ogni volta che questa sia possibile nel rispetto della sicurezza del paziente. Non sono disponibili dati che indichino quali farmaci o tecniche anestesiolgiche preferire.

### **Sintesi 9.53**

In caso di trattamento endovascolare per occlusione di grossa arteria del circolo anteriore i dati della letteratura sottolineano l'importanza del controllo della pressione arteriosa, sia in anestesia generale che in sedazione cosciente, nelle diverse fasi intra-operatorie e, in caso di anestesia generale, nella fase di intubazione, di risveglio e post-intervento.

### **Raccomandazione 9.48 - Grado GPP**

Nella gestione dei pazienti in sala angiografica, il Gruppo di lavoro suggerisce che è necessaria l'assistenza anestesiolgica, se possibile neuroanestesiolgica e da equipe dedicata. La disponibilità dell'anestesista deve essere garantita con gli stessi tempi e le stesse modalità degli altri operatori coinvolti nel trattamento endovascolare dei pazienti con ictus acuto. Ogni centro dovrebbe sviluppare protocolli operativi locali al riguardo.



### **Raccomandazione 9.49 - Grado GPP**

In caso di trattamento endovascolare per occlusione di grossa arteria del circolo posteriore, considerata la complessità del quadro clinico determinata dalla sede del danno ischemico, il Gruppo di lavoro suggerisce come preferibile la gestione in anestesia generale.

### **Raccomandazione 9.50 - Grado GPP**

In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria sottoposti a trattamento endovascolare, il Gruppo di lavoro suggerisce che la decisione sul tipo di anestesia sia presa rapidamente e che i ritardi legati all'induzione della anestesia generale debbano essere minimizzati.

## **ASPETTI ORGANIZZATIVI**

### **Raccomandazione 9.51 - Grado Forte contro**

In pazienti adulti con sospetto ictus acuto l'utilizzo di scale pre-ospedaliere non è raccomandato per identificare pazienti con ictus ischemico candidabili al trattamento endovascolare.

### **Raccomandazione 9.52 - Raccomandazione per ricerca**

In pazienti adulti con sospetto ictus acuto potenziali candidati all'intervento endovascolare nel setting pre-ospedaliero, non vi è evidenza della superiorità del modello "mother-ship" rispetto al modello "drip&ship", per cui è raccomandato l'arruolamento dei pazienti in trial specifici.

**Sintesi 9.54** In assenza di evidenze a favore del modello mother-ship o del modello drip&ship, la letteratura indica che il modello adottato dovrebbe dipendere dall'organizzazione locale e dalle caratteristiche del paziente.

Il modello mother-ship sarebbe da preferire quando il tempo di trasporto al centro di secondo livello dotato di interventistica endovascolare sia al di sotto dei 30-45 minuti, mentre il modello drip&ship sarebbe preferibile quando i tempi per raggiungere il centro ictus di secondo livello siano superiori ai 45 minuti, purché il tempo door-to-needle del centro ictus di primo livello non sia superiore ai 60 minuti.

### **Sintesi 9.55**

Alcuni dati di letteratura indicherebbero un vantaggio del modello dell'interventista mobile rispetto al modello drip-and-ship. Le circostanze ideali per il modello dell'interventista mobile sono quelle in cui l'interventista è in grado di raggiungere il centro ictus di primo livello mentre il paziente sta effettuando il trattamento fibrinolitico sistemico.

Questo modello potrebbe costituire una alternativa preferibile al modello drip&ship, ma non sembra più vantaggioso del modello mother ship.

### **Sintesi 9.56**

Sul modello della mobile stroke unit, cioè ambulanza attrezzata con TC e con connessione in telemedicina con un centro di riferimento di secondo livello, sono disponibili dati relativi alla trombolisi e.v. ma non ai trattamenti endovascolari. Tale modello sembra essere ideale nei luoghi dove i tempi di trasporto ad un centro ictus sono molto lunghi per distanza o congestione di traffico urbano.



### **Raccomandazione 9.53 - Grado Forte contro**

In pazienti adulti con ictus acuto da occlusione di grossa arteria candidati al trattamento endovascolare non è raccomandato eseguire la procedura al di fuori di centri di 2° Livello, che debbono garantire una copertura 24/7.

### **Sintesi 9.57**

I dati di letteratura e l'esperienza clinica indicano che la partecipazione alla raccolta dei dati di pazienti adulti con ictus ischemico acuto che ricevono il trattamento endovascolare nel registro internazionale SITS-ISTR e nel registro endovascolare italiano (REI) è parte integrante del processo di miglioramento continuo della qualità dell'assistenza.

### **Raccomandazione 9.54**

Grado GPP Il Gruppo di lavoro suggerisce che i centri per i trattamenti endovascolari tendano a raggiungere le seguenti mediane procedurali:

- Door-to-CT <30 minuti
- CT-to-groin <30 minuti (per i centri di II livello con neurointerventistica in sede)
- Door-to-groin <60 minuti
- Groin-to-reperfusion <60 minuti
- Door-to-reperfusion <120 minuti

### **Raccomandazione 9.55 - Grado GPP**

Il Gruppo di lavoro suggerisce che i centri di primo livello che eseguono la trombolisi e.v. per poi inviare al centro di secondo livello il paziente candidato al trattamento endovascolare, raggiungano un tempo door-in-door-out (DIDO) < 75 minuti.

### **Sintesi 9.58**

In un singolo studio il trattamento endovascolare con stentriever associato a trombolisi e.v. è risultato costo-efficace rispetto alla sola trombolisi e.v. nei pazienti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria nel contesto del servizio sanitario nazionale italiano.

**Sintesi 9.59** Nello studio COMPASS la predefinita analisi di costo-efficacia ha mostrato come il gruppo "tromboaspirazione come prima scelta" ha avuto costi significativamente inferiori rispetto al gruppo "stentriever come prima scelta".

### **Raccomandazione 9.56 - Grado GPP**

In pazienti di età inferiore a 18 anni con ictus ischemico da occlusione di grossa arteria del circolo intracranico (carotide interna, M1 e basilare), il Gruppo di lavoro suggerisce che il trattamento endovascolare può essere ragionevole, tenendo conto di una attenta valutazione dei possibili rischi e benefici.



## DIAGNOSTICA

### **Raccomandazione 9.57 - Grado Forte a favore**

La TC standard senza somministrazione e.v. di mezzo di contrasto è raccomandata nei pazienti con ictus ischemico acuto candidati alla trombolisi e.v. entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi per identificare i segni precoci di infarto.

### **Sintesi 9.60**

In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, il punteggio ASPECTS alla TC standard senza somministrazione e.v. di mezzo di contrasto correla con esito clinico e rischio emorragico, sebbene non vi siano evidenze sufficienti per giustificare l'applicazione di soglie specifiche per l'avvio del paziente a trombolisi e.v..

### **Raccomandazione 9.58 - Grado Forte a favore**

L'utilizzo del mismatch DWI-FLAIR è raccomandato nei pazienti con ictus ischemico acuto al risveglio, per identificare quelli con esordio datato entro le 4.5 ore candidabili alla terapia con trombolisi e.v. Tale procedura deve però essere necessariamente accompagnata dall'acquisizione di immagini angio-RM che verifichino l'eventuale presenza di occlusione di un grosso vaso arterioso cerebrale candidabile anche al trattamento endovascolare. In quest'ultimo caso, è necessario completare lo studio con immagini di RM perfusione (PWI) ed utilizzare il mismatch DWI/PWI come criterio di selezione al posto del mismatch DWI-FLAIR.

### **Raccomandazione 9.59 - Grado Forte a favore**

L'utilizzo di TC perfusionale (TCP) o di RM diffusione e perfusione (DWI e PWI) come criteri di selezione è raccomandato per i pazienti candidati alla terapia con trombolisi e.v. fra 4.5 e 9 ore dall'esordio dei sintomi.

### **Sintesi 9.61**

La letteratura suggerisce che l'impiego di software di analisi volumetrica basati sulle soglie per il calcolo automatico del volume del core infartuale, del volume della penombra ischemica e del rapporto fra ipoperfusione totale e core infartuale (mismatch ratio), è utile ma non indispensabile per una più corretta valutazione dello stato del tessuto ischemico in pazienti candidati alla terapia con trombolisi e.v. fra le 4.5 e le 9 ore dall'esordio dei sintomi, e che i valori da utilizzare come criterio di inclusione per la trombolisi e.v. sarebbero: volume di core infartuale < 70 ml, volume di penombra ischemica > 10 ml, mismatch ratio (rapporto ipoperfusione totale/core infartuale) > 1.2.

### **Raccomandazione 9.60 - Grado Forte a Favore**

La TC standard senza somministrazione e.v. di mezzo di contrasto è raccomandata nei pazienti con ictus ischemico acuto candidati al trattamento endovascolare entro 6 ore dall'esordio dei sintomi per identificare i segni precoci di infarto, utilizzando il punteggio ASPECTS  $\geq 6$  come criterio di inclusione.

### **Raccomandazione 9.61 - Grado GPP**

Il Gruppo di lavoro suggerisce l'utilizzo della MRA standard dei vasi extra ed intracranici nei pazienti con ictus ischemico acuto candidati al trattamento endovascolare per identificare la sede di occlusione in centri specializzati attrezzati che garantiscono un'esecuzione rapida di questo tipo di esame.



### **Raccomandazione 9.62 - Grado Forte a favore**

In pazienti con ictus ischemico acuto candidati al trattamento endovascolare, è raccomandata l'acquisizione di CTA almeno a fase singola (sCTA), ma preferibilmente a fase multipla (mCTA), per lo studio dei vasi extra ed intracranici con lo scopo di identificare la sede di occlusione e l'estensione dei circoli collaterali (questi ultimi meglio valutabili con la mCTA).

### **Sintesi 9.62**

Alcune evidenze di letteratura suggeriscono che la TC perfusione (TCP) o la RM diffusione e perfusione (DWI e PWI) come criteri di selezione per i pazienti candidati al trattamento endovascolare entro 6 ore dall'esordio dei sintomi siano tecniche promettenti anche se è al momento non raccomandate.

### **Raccomandazione 9.63 - Grado Forte a favore**

L'utilizzo di TC perfusione (TCP) o di RM diffusione e perfusione (DWI e PWI) come criteri di selezione è raccomandato per i pazienti candidati al trattamento endovascolare fra 4.5 e 9 ore dall'esordio dei sintomi e potenzialmente candidabili anche alla terapia con trombolisi e.v.

### **Raccomandazione 9.64 - Grado Forte a favore**

In pazienti adulti con ictus ischemico acuto da occlusione di grossa arteria candidati al trattamento endovascolare fra 6 e 24 ore dall'ultima volta in cui sono stati visti/sentiti in benessere, inclusi i pazienti con esordio della sintomatologia al risveglio, è raccomandato l'utilizzo di TC perfusione (TCP) o di RM diffusione e perfusione (DWI e PWI) come criteri di selezione.

### **Sintesi 9.63**

L'impiego di software di analisi volumetrica basati sulle soglie per il calcolo automatico del volume del core infartuale, del volume della penombra ischemica e del rapporto fra ipoperfusione totale e core infartuale (mismatch ratio) è indicato dalla letteratura come utile per una più corretta valutazione dello stato del tessuto ischemico, utilizzando come criteri di inclusione per il trattamento endovascolare: volume di core infartuale < 70 ml, volume di penombra ischemica > 15 ml, mismatch ratio (rapporto ipoperfusione totale/core infartuale) > 1.8.

### **Sintesi 9.64**

I dati disponibili in letteratura mostrano che la somministrazione e.v. di mezzo di contrasto iodato durante l'esecuzione in regime di urgenza di CTA e TCP nei pazienti con ictus ischemico acuto è ragionevolmente sicura e priva di elevato rischio di danno renale.

## **MEDICINA DI GENERE**

### **Sintesi 9.65**

È stato riportato che gli uomini ricevono più spesso la terapia trombolitica ed endovascolare rispetto alle donne. Riguardo all'accesso all'ospedale, diversi studi hanno messo in evidenza che le donne tendono a chiamare meno i servizi di emergenza. Questo potrebbe essere legato all'età avanzata, allo stato funzionale e cognitivo e al fatto che le donne anziane più spesso vivono da sole.

### **Raccomandazione 9.65**

Raccomandazione per la ricerca. È raccomandata l'esecuzione di studi atti ad esaminare quali sono gli ostacoli all'accesso al trattamento endovascolare e trombolitico nella donna.



## Allegato n 13



Grande Ospedale Metropolitano  
U.O.C. di NEURORADIOLOGIA  
Direttore: Dr. Antonio Armentano

### CONSENSO INFORMATO

Il/la sottoscritto/a \_\_\_\_\_ nato/a a \_\_\_\_\_ il \_\_\_\_\_, ricoverata  
nel Reparto di \_\_\_\_\_ di questo Ospedale, affetta da Stroke ischemico Iperacuto  
provocato dall'occlusione dell'arteria \_\_\_\_\_

### ACCETTA

Di essere sottoposta ad intervento endoarterioso di disostruzione meccanica.

**Descrizione dell'intervento:** L'intervento sarà eseguito in sedazione farmacologica o in anestesia generale qualora le condizioni del paziente lo richiedessero, e si tenterà una disostruzione meccanica dell'asse vascolare mediante rilascio di stent extracranico e qualora non si dovesse disostruire verrà effettuata una trombospirazione associata eventualmente a trombectomia meccanica mediante Stentriever o Stent a distacco controllato.

**Rischi dell'intervento:** I rischi generali connessi all'intervento sono rappresentati dalla possibilità di conversione emorragica dal territorio cerebrale ischemico. Altri rischi sono, oltre a quelli legati alle procedure di cateterismo (dissezione arteriosa, creazione di fistole artero-venose, trombo-embolia), anche quelli legati alle procedure di microcateterismo con possibilità di dissezione o perforazione vasale.

Ognuno degli incidenti sopra descritti potrebbe causare deficit neurologici transitori o anche persistenti, aggravamento di quelli già esistenti, o, in casi estremi, portare anche a morte del paziente.

Accettando l'intervento e i possibili rischi ad esso connessi, il/la sottoscritto/a dichiara di aver ben compreso quanto prima esposto, essendole stato illustrato verbalmente dagli operatori anche in termini non strettamente tecnici e comprensibili.

Reggio Calabria, li \_\_\_\_\_

Firma del Medico Neuroradiologo

Firma del paziente  
(o del familiare più prossimo in caso  
di incapacità di intendere e volere)



## Allegato n 14



Grande Ospedale Metropolitano  
U.O.C. di NEURORADIOLOGIA  
Direttore: Dr. Antonio Acciari

### CONSENSO INFORMATO

Il/la sottoscritto/a \_\_\_\_\_ in qualità di \_\_\_\_\_  
del sig. \_\_\_\_\_ nato a \_\_\_\_\_ il \_\_\_\_\_ ricoverato nel reparto  
di \_\_\_\_\_ di questo Ospedale, affetto da Stroke Ischemico acuto provocato  
dall'occlusione \_\_\_\_\_

### ACCETTA

che il proprio \_\_\_\_\_ sia sottoposto ad intervento endoarterioso di dissezione meccanica

**Descrizione dell'intervento:** L'intervento sarà eseguito in sedazione farmacologica o in anestesia generale qualora le condizioni del paziente lo richiedessero, e si tenterà una dissezione meccanica dell'asse vascolare mediante rilascio di stent extracranico e qualora non si dovesse dissestare verrà effettuata una tromboaspirazione associata eventualmente a trombectomia meccanica mediante Stentriever o Stent a distacco controllato.

**Rischi dell'intervento:** i rischi generali connessi all'intervento sono rappresentati dalla possibilità di conversione emorragica del territorio cerebrale ischemico. Altri rischi sono, oltre a quelli legati alle procedure di cateterismo (dissezione arteriosa, creazione di fistole artero-venosa, trombo-embolia), anche quelli legati alle procedure di microcateterismo con possibilità di dissezione o perforazione vasale.

Ognuno degli incidenti sopra descritti potrebbe causare deficit neurologici transitori o anche persistenti, aggravamento di quelli già esistenti, o, in casi estremi, portare anche a morte del paziente.

Accettando l'intervento e i possibili rischi ad esso connessi, il/la sottoscritto/a dichiara di aver ben compreso quanto prima esposto, essendogli stato illustrato verbalmente dagli operatori anche in termini non strettamente tecnici e comprensibili.

Reggio Calabria, li \_\_\_\_\_

Firma del Medico Neuroradiologo

Firma della Paziente  
(o del familiare più prossimo in caso  
di incapacità di intendere e volere)



## Riferimenti Bibliografici

- 1) Sarti C, Rastenyte D, Cepaitis Z, Tuomilehto J. International trends in mortality from stroke, 1968 to 1994. *Stroke* 2000; 31:1588-1601.
- 2) Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurol* 2003; 2: 43-53.
- 3) Murray CJL, Lopez AD. Global mortality, disability and the contribution of risk factors. Global burden of the disease study. *Lancet* 1997; 349: 1436-1442.
- 4) Marini C., Baldassarre M., Russo T., De Santis F., Sacco S., Ciancarelli I., Carolei A.: Burden of first-ever ischemic stroke in the oldest old: evidence from a population-based study. *Neurology* 2004; 62:77-81.
- 5) The Italian Longitudinal Study on Aging Working Group. Prevalence of chronic diseases in older Italians: comparing self-reported and clinical diagnoses. *Int J Epidemiol* 1997; 26: 995-1002.
- 6) Di Carlo A, Baldereschi M, Gandolfo C, Candelise L, Ghetti A, Maggi S, Scafato E., Carbonin P, Amaducci L, Inzitari D, for the ILSA working group. Stroke in an Elderly Population. Incidence and Impact on Survival and Daily Function. The Italian Longitudinal Study on Aging. *Cerebrovasc Dis* 2003; 16: 141-150.
- 7) Di Carlo A, Launer LJ, Breteler MM, Fratiglioni L, Lobo A, Martinez-Lage J, Schmidt R, Hofman A. Frequency of stroke in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. ILSA Working Group and the Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Italian Longitudinal Study on Aging. Neurology* 2000; 54 (Suppl 5): S28-S33.
- 8) Sacco S, Di Gianfilippo G, Di Napoli M, Santalucia P, Euforbio M, Triggiani L, Cimini L, Ciancarelli, De Santis F, Olivieri L, Pistoia F, Marini C, Carolei A. L'ictus in Italia: Risultati a 5 anni de L'Aquila Stroke Registry (1994-1998) e confronto con studi comparabili di popolazione nazionali ed internazionali per una politica di gestione programmata della patologia. *Riv Ital Neurobiol* 2006; 2:109-136.
- 9) Dennis MS, Burn JP, Sandercock PA, Bamford JM, Wade DT, Warlow CP. Long-term survival after first-ever stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke* 1993; 24:796-800.
- 10) 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.
- 11) Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, Boysen G, Bluhmki E, Höxter G, Mahagne MH, Hennerici M for the ECASS-study group. Safety and efficacy of intravenous thrombolysis with a recombinant tissue plasminogen activator in the treatment of acute hemispheric stroke. *JAMA* 1995; 274: 1017-1025.

- 12) 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.
- 13) Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventive Therapy in Ischemic Stroke. *JAMA* 1999; 282: 2019-2026.
- 14) Hacke W, Brodt T, Caplan L, Meier D, Fieschi C, von Kummer R, Donnan G, Heiss WD, Wahlgren NG, Spranger M, Boysen G, Marler JR. Thrombolysis in acute ischemic stroke: controlled trials and clinical experience. *Neurology* 1999; 53 (7 Suppl 4): S3-S14.
- 15) Wardlaw JM, del Zoppo G, Yamaguchi T, Berge E. Thrombolysis for acute ischaemic stroke (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2003. Oxford: Update Software.
- 16) Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, Hennerici MG, Kaste M, Kuelkens S, Larrue V, Lees KR, Roine RO, Soenne L, Toni D, Vanhooren G; SITS- MOST investigators. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 2007; 369: 275-282.
- 17) SPREAD Stroke Prevention And Educational Awareness Diffusion. VI Edizione. Ictus cerebrale: Linee guida italiane di prevenzione e trattamento. Stesura del 7 gennaio 2010.
- 18) Harold P. Adams, Jr, MD, FAHA, Chair; Gregory del Zoppo, MD, FAHA, Vice Chair; Mark J. Alberts, MD, FAHA et al: Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke*. 2007;38:1655-1711.
- 19) Werner Hacke, M.D., Markku Kaste, M.D., Erich Bluhmki, Ph.D., Miroslav Brozman, M.D., Antoni Dávalos, M.D., Donata Guidetti, M.D., Vincent Larrue, M.D., Kennedy R. Lees, M.D., Zakaria Medeghri, M.D., Thomas Machnig, M.D., Dietmar Schneider, M.D., Rüdiger von Kummer, M.D., Nils Wahlgren, M.D., Danilo Toni, M.D., for the ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 359: 1317-1329
- 20) del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, Pessin MS, Rowley HA, Gent M. PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. PROACT Investigators. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*. *Stroke* 1998; 29: 4-11.
- 21) Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, Pessin M, Ahuja A, Callahan F, Clark WM, Silver F, Rivera F. Intraarterial pro-urokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*. *JAMA* 1999; 282: 2003-2011.
- 22) AHA/ASA Guidelines. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke. *Circulation* 2007; 115: e478-e534)



- 23) Jerard Urimubenshi, Peter Langhorne et al. Association Between Patient outcomes and key performance indicators of stroke care quality a systematic review and meta-analysis European Stroke Journal 2017, vol 2 (4) 287-307
- 24) Smith WS, Sung G, Starkman S, Saver JL, Kidwell CS, Gobin YP, Lutsep HL, Nesbit GM, Grobelny T, Rymer MM, Silverman IE, Higashida RT, Budzik RF, Marks MP; MERCI Trial Investigators. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. Stroke 2005; 36: 1432-1438.
- 25) The Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators. The Penumbra Pivotal Stroke Trial. Safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease. Stroke 2009; 40: 2761-2768.
- 26) Brandt T. Diagnosis and thrombolytic therapy of acute basilar artery occlusion: a review. Clin Exp Hypertens 2002; 24: 611-622.
- 27) Lin DD, Gailloud P, Beauchamp NJ, Aldrich EM, Wityk RJ, Murphy KJ. Combined stent placement and thrombolysis in acute vertebrobasilar ischemic stroke. AJNR Am J Neuroradiol 2003; 24: 1827-1833.
- 28) Ezaki Y, Tsutsumi K, Onizuka M, Kawakubo J, Yagi N, Shibayama A, Toba T, Koga H, Miyazaki H. Retrospective analysis of neurological outcome after intra-arterial thrombolysis in basilar artery occlusion. Surg Neurol 2003; 60: 423-429.
- 29) Schonewille WJ, Wijman CA, Michel P, Rueckert CM, Weimar C, Mattle HP, Engelter ST, Tanne D, Muir KW, Molina CA, Thijs V, Audebert H, Pfefferkorn T, Szabo K, Lindsberg PJ, de Freitas G, Kappelle LJ, Algra A, on behalf of the BASICS Study Group. Treatment and outcomes in acute basilar artery occlusion in the Basilar Artery International Cooperation Study: a prospective registry study. Lancet Neurol 2009; 8: 724-730.
- 30) Mishra NK, Ahmed N, Andersen G, Egido JA, Lindsberg PJ, Ringleb PA, Wahlgren NG, Lees KR; Trombolysis in very elderly people: controlled comparison of SITS International Stroke thrombolysis Registry and Virtual International Stroke Trials Archive. BMJ 2010 Nov 23; 341:c6046. doi: 10.1136/bmj.c6046.
- 31) Sandercock P, Lindley R, Wardlaw J. Update on the third international stroke trial (IST-3) of thrombolysis for acute ischaemic stroke and baseline features of the 3035 patients recruited Trials 2011, 12:252 doi:10.1186/1745-6215-12-252
- 32) Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. N Engl J Med 2015; 372:11.
- 33) Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. N Engl J Med 2015; 372:1019.
- 34) Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. N Engl J Med 2015; 372:1009.
- 35) Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. N Engl J Med 2015; 372:2285.
- 36) Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. N Engl J Med 2015; 372:2296.

