

## Parole chiave:

Ictus, assistenza, stroke unit

## ARTICOLO

Info Autori:

<sup>1</sup> UO Neurologia USL Umbria 1<sup>2</sup> Comitato Scientifico, Associazione Italiana IctusSilvia Cenciarelli<sup>1</sup>, Tatiana Mazzoli<sup>1</sup>, Stefano Ricci<sup>2</sup>

## ICTUS CEREBRALE: DOVE SIAMO

L'ictus o stroke si definisce come una sindrome clinica caratterizzata da comparsa improvvisa di un deficit neurologico focale (talora globale), che persiste per più di 24 ore o porta a morte, che è causato da infarto o emorragia in un territorio dell'encefalo.

Le caratteristiche cliniche che permettono la diagnosi clinica di ictus sono: inizio improvviso, perdita di una funzione focale, sintomi e segni che raggiungono il massimo livello entro pochi secondi o minuti e persistono per più di 24 ore.

L'ictus ischemico rappresenta la maggior parte di tutti gli ictus (65-90%), seguito dalle emorragie cerebrali (10-25%), e dalle emorragie subaracnoidee (0,5-5%). L'ictus rappresenta globalmente la seconda causa di morte, la terza causa di disabilità a livello mondiale e la seconda causa di demenza.

Nel mondo circa 15 milioni di persone sono colpite da ictus ogni anno; tra queste 5 milioni vanno incontro a morte ed altri 5 milioni a disabilità permanente.

Nei paesi europei l'incidenza di ictus varia tra 95 e 290 nuovi casi ogni 100.000 abitanti all'anno ed ogni anno ci sono circa 650.000 decessi causati da ictus. In Italia, l'incidenza oscilla tra 144 e 293/100.000/anno, di questi i due terzi dei casi si verificano sopra i 65 anni. Nella Regione Umbria diverse fonti epidemiologiche (studi su popolazione, proiezioni statistiche, valutazione dei DRG) concordano nel prevedere, in linea con quanto accade a livello nazionale, almeno 2000 nuovi casi ogni anno.

Nei paesi sviluppati l'incidenza si è ridotta del 42% nelle ultime 4 decadi grazie al migliore controllo dei fattori di rischio ed il miglioramento delle cure nei pazienti con ictus può portare ad una riduzione della mortalità e della disabilità secondaria con importanti implicazioni di tipo sociale ed economico.

Il trattamento di successo inizia dal riconoscimento sia da parte dei pazienti che delle istituzioni che l'ictus

è una emergenza così come l'infarto del miocardio ed il trauma, per cui sono necessari protocolli di trattamento che spazino dalla fase pre-ospedaliera a quella post-ospedaliera.

La carta dei diritti del paziente con ictus stilata dalla World Stroke Organization nel 2014 sancisce che ogni paziente con ictus ha diritto di ricevere un trattamento adeguato da una equipe specializzata durante la degenza sia ospedaliera che riabilitativa indipendentemente dalle condizioni economiche, dal sesso, dal livello culturale e dal paese.

## L' ASSISTENZA AL PAZIENTE CON ICTUS

La prima definizione di Stroke Unit è quella di una area geograficamente definita all'interno di un ospedale, dedicata specificatamente ai pazienti con ictus acuto e gestita da un team multidisciplinare; questo modello organizzativo riduce la mortalità, la disabilità e favorisce il rientro a domicilio.

La letteratura alla base dell'efficacia della stroke unit si riferisce principalmente alle Revisioni Sistematiche della Cochrane Collaboration, che concludono che la stroke unit (modello assistenziale ospedaliero gestito da un team multidisciplinare dedicato di medici, infermieri e terapisti della riabilitazione) è più efficace rispetto ad ogni altro modello nel ridurre mortalità, disabilità e nel favorire il ritorno a domicilio del paziente con ictus acuto; tale efficacia si mantiene indipendentemente dal tipo di ictus (sia ischemico che emorragico) dalla gravità dell'ictus e dall'età del paziente affetto da ictus acuto.

L'originale definizione di Stroke Unit (area geograficamente definita all'interno di un ospedale, dedicata specificatamente ai pazienti con ictus e gestita da un team multidisciplinare) è stata più recentemente ampliata includendo il monitoraggio continuo dei parametri vitali e la presenza di personale infermieristico specializzato per la

gestione dell'ictus. Sono stati individuati almeno 10 aspetti chiave a spiegare l'efficacia della stroke unit che verranno elencati a seguire.

1. La gestione della fase iperacuta dell'ictus, che concerne le terapie di rivascolarizzazione quale la trombolisi e la trombectomia meccanica, ma anche il rapido accesso alle neuroimmagini, il reversal delle terapie anticoagulanti nelle emorragie cerebrali ed il controllo della pressione arteriosa.
2. Il rapido inizio, dopo le neuroimmagini, della terapia di prevenzione secondaria.
3. L'assistenza infermieristica di alta qualità.
4. La mobilitazione precoce (entro 24-48 ore).
5. La prevenzione delle infezioni quale la prevenzione delle polmoniti.
6. la prevenzione delle infezioni delle vie urinarie evitando in particolare il posizionamento del CV a favore dei cateterismi intermittenti.
7. La prevenzione del tromboembolismo venoso e della più temibile embolia polmonare con il posizionamento della compressione pneumatica intermittente.
8. Il monitoraggio continuo dei parametri vitali che permette di procrastinare l'ordine di non rianimare di almeno 24 ore a meno che il paziente sia in procinto di morire o abbia una disposizione anticipata che afferma che non vuole essere rianimato.
9. La presenza di personale dedicato e qualificato che lavora in maniera coordinata.
10. La partecipazione alla ricerca sull'ictus.

L'assistenza in *stroke unit* può essere definita dunque un progetto condiviso che spazia dalla fase preospedaliera a quella postospedaliera, integrando durante il ricovero in stroke unit, attraverso un procedure codificate, tre percorsi essenziali: progetto diagnostico-terapeutico, nursing care e progetto riabilitativo. Il progetto condiviso sarà nello stesso tempo standardizzato e personalizzato, nel rispetto delle esigenze del soggetto affetto da ictus acuto e della rete familiare.

## LE TERAPIE DI RICANALIZZAZIONE NELL' ICTUS ISCHEMICO

E' stato ormai chiaramente dimostrato che è possibile somministrare una terapia trombolitica con r-tPA in caso di ictus ischemico, purchè l'intervallo tra inizio dei sintomi e inizio della terapia sia sufficientemente breve.

Anche se la revisione sistematica su dati individuali ha suggerito che l'efficacia della terapia si mantiene fino a circa 5 ore, è convenzionalmente accettato, stanti i risultati dei principali studi effettuati sul tema, il limite di 4 ore e 30 minuti.

La terapia può essere somministrata a qualunque età, quale che sia la gravità del caso, purchè ovviamente sia stata esclusa una emorragia con una TC di base. La dose di farmaco da utilizzare è 9,9mg per Kg di peso, fino ad un massimo di 90 mg; la somministrazione deve avvenire con un bolo pari al 10% della dose, da iniettare in uno/due minuti, e successivamente con una infusione della restante dose, della durata di un'ora.

Durante l'infusione vanno monitorate la PA e lo stato neurologico del paziente. Ove si verificasse un peggioramento clinico, o un sanguinamento severo, l'infusione va sospesa e, se del caso, eseguita una TC per verificare la possibile presenza di una emorragia secondaria al trattamento. Va precisato che lo stesso non può essere iniziato se la PA è > 180/110, ma può essere iniziata dopo che con idonea terapia la PA sia stata portata al di sotto di questi livelli.

Se non vi sono motivi particolari per sospettare una anomalia della coagulazione o una piastrinopenia, la terapia con r-tPA può essere iniziata senza attendere il risultato delle analisi, ed eventualmente interrotta in caso di rilevanti anomalie dei parametri valutati. L'infusione può essere praticata in diverse sedi, a seconda dell'organizzazione interna dell'Ospedale: Sala TC, PS, Reparto; l'obiettivo è sempre quello di ridurre al minimo l'intervallo tra arrivo in Ospedale e inizio della terapia (cosiddetto DTN, ovvero *door to needle time*, o tempo da ingresso a iniezione del bolo), poiché è ormai assodato che la terapia è tanto più efficace quanto prima viene iniziata.

Un DTN inferiore a 30' è considerato un obiettivo raggiungibile per ogni Ospedale che può trattare pazienti con ictus ischemico. La terapia può anche

essere effettuato in telemedicina, come ad esempio già succede in Umbria tra Orvieto e Foligno, quando non sia disponibile in sede un neurologo esperto di ictus, ma sia possibile contattarlo presso un altro presidio. Il vantaggio della terapia trombolitica è, in termini di sopravvivenza libera da disabilità, del 10% se il trattamento è iniziato entro 3 ore, ma si mantiene del 5% nei casi trattati tra 3 e 4,5 ore, a fronte di un rischio di emorragia fatale che non supera il 2%.

Peraltro, come ogni clinico sa, spesso non si è in grado di stabilire con certezze il momento dell'ictus, o perché il deficit si è evidenziato al risveglio, o perché non si hanno informazioni precise (p.es. paziente afasico). In questi casi il 118 deve trasportare il paziente nell' Ospedale più vicino ove può essere eseguita una RM; una positività nelle sequenza DWI, a fronte di una negatività delle sequenze FLAIR, consente di affermare che l' 'inizio dell' evento è databile a non più di 4,5 ore dall' esecuzione dell' esame, e quindi la terapia è possibile se si riesce a rientrare nella finestra temporale.

Studi più recenti hanno focalizzato l' attenzione sulla presenza di "tessuto salvabile", ovvero una zona di encefalo ipoperfusa ma recuperabile se si ripristina il flusso. E' stato dimostrato che se con idonea tecnologia si evidenzia la presenza di tale zona, la terapia con r-tPA e.v. può essere iniziata anche fino a 9 ore dall' inizio dei sintomi. Per evidenziare questa cosiddetta "penombra ischemica" è necessario disporre o di una RM con software per la perfusione, o di una TC anche essa dotata di programma per la valutazione della perfusione. Purtroppo al momento questa tecnologia non è disponibile in molti presidi.

Quando ci si trova di fronte ad un evento ischemico acuto dovuto a occlusione di un grosso vaso (tipicamente tratto M1 della cerebrale media), è ampiamente dimostrato che la procedura di trombectomia, eseguita entro 6 ore dall' inizio dei sintomi, associata al miglior trattamento medico possibile (compresa la trombolisi ev quando indicata) è superiore al solo trattamento medico in termini di miglioramento della prognosi a distanza (3-6-mesi).

Si discute molto sulla migliore strategia da seguire per accelerare i tempi della trombectomia, che comunque prevede che la TC di base sia accompagnata da un angioTC, allo scopo di evidenziare la presenza e la sede della possibile occlusione.

Al momento esistono 3 possibili scelte, che dipendono essenzialmente dalla organizzazione territoriale e dalle caratteristiche del territorio stesso.

Il modello "*mothership*" prevede che il paziente venga direttamente inviato ad un centro in grado di eseguire una eventuale trombectomia.

Ciò comporta numerosi trasporti "futili" (per i quali cioè non vi è indicazione alla trombectomia) e anche un certo ritardo nell' inizio della trombolisi ev, tuttavia accelera certamente la procedura interventistica. Tale soluzione può essere scelta, anche in base allo stato dei collegamenti stradali e alla distanza del domicilio del paziente rispetto ai centri che possono eseguire la trombectomia, quando si sappia che il paziente non potrebbe comunque essere sottoposto a trombolisi ev (p.es. in terapia anticoagulante orale).

Il modello "*drip and ship*" prevede che il paziente sia condotto dal 118 al centro ictus più vicino, dove sarà eseguita una TC + angioTC, e iniziate la trombolisi. Qualora sussista indicazione alla trombectomia, il paziente sarà poi portato al centro più vicino in grado di eseguire la procedura. Tale modello elimina i trasporti futili, accelera la procedura di trombolisi, ma causa un certo ritardo per la trombectomia, rispetto al precedente modello.

Infine il modello "*drip and drive*" prevede che il paziente sia sempre condotto al centro più vicino in grado di eseguire la trombolisi, e che poi, se vi è indicazione alla trombectomia, il neuroradiologo interventista si sposti presso tale centro (ove naturalmente deve essere disponibile una sala angiografica) per eseguire la procedura.

Questo modello (attualmente in uso in poche regioni) ha notevoli vantaggi per il paziente, ma sovraccarica la struttura neuroradiologica e non può al momento funzionare h 24 e 7/7 per carenza di personale disponibile. Se la trombectomia viene eseguita presso un centro di secondo livello, il paziente potrà poi essere ricondotto al centro di

primo livello nel più breve tempo possibile, evitando “appoggi” presso reparti non idonei a trattare pazienti con ictus.

Anche per la trombectomia vale il discorso del tessuto “salvabile” da evidenziarsi con studi di perfusione. Qualora sia possibile diagnosticare l’esistenza di tale parenchima ancora evidentemente recuperabile, la procedura di trombectomia è efficace potenzialmente fino a 24 ore. Rimane il problema, ben evidente in Umbria, della scarsa disponibilità della tecnologia necessaria.

Un accenno finale va dedicato ad una molecola d’azione fibrinolitica, il tenecteplase, già in uso presso le cardiologie, che presenta potenziali vantaggi rispetto all’alteplase: somministrazione in uno-due minuti senza necessità di infusione, ridotte complicanze emorragiche, possibile maggior efficacia nelle occlusioni di grosso vaso. Mancano peraltro studi definitivi in merito, e la disponibilità del farmaco è al momento scarsa.

## TRATTAMENTO DELL’EMORRAGIA CEREBRALE

L’emorragia cerebrale è la forma di ictus più grave e meno curabile e rappresenta circa il 15-20% dei quasi 20 milioni di nuovi ictus che si verificano a livello globale ogni anno.

L’ictus emorragico acuto, al pari di quello ischemico, rappresenta una emergenza tempo dipendente che prevede il trattamento intensivo della ipertensione arteriosa, il reversal di terapie anticoagulanti quando indicato, il trattamento neurochirurgico se si configura una condizione salvavita.

Una componente centrale della gestione dei pazienti con emorragia cerebrale è fornire un trattamento per ridurre la pressione arteriosa con l’obiettivo di raggiungere una pressione sistolica di 140 mm Hg o inferiore, anche se i risultati dei trials randomizzati, che dimostrano la relazione fra ipertensione arteriosa e deterioramento neurologico precoce secondario alla crescita dell’ematoma, sono stati finora controversi in termini di prognosi a lungo termine.

Recenti evidenze che derivano da uno studio australiano, l’INTERACT 3, mostrano che l’implementazione di protocolli di trattamento intensivo con la correzione rapida dell’ipertensione arteriosa, dell’iperlicemia, dell’iperpiressia e ede

eventualmente dello stato coagulativo, unitamente al triage per la neurochirurgia, ove indicato, ha migliorato la prognosi dell’ictus emorragico.

Questo studio internazionale multicentrico randomizzato ha dimostrato che, nei pazienti che si presentano in ospedale entro 6 ore dall’insorgenza dei sintomi da emorragia intracerebrale acuta, l’uso di protocolli di gestione di parametri anormali ha portato ad un miglioramento della prognosi a 6 mesi dei pazienti con emorragia intracerebrale spontanea acuta in termini di riduzione della disabilità e della mortalità.

Il protocollo di gestione, da iniziare in fase acuta e da proseguire per almeno per 7 giorni o fino alla dimissione, comprende:

1. riduzione della PAS <140 mm Hg con un target di pressione arteriosa sistolica di 130 mm Hg, riduzione della TC < 37,5’, ricoagulazione con target di INR <1,5 nei pz in Warfarin. Tutti questi obiettivi andrebbero raggiunti entro 1 ora dall’inizio del trattamento.
2. riduzione della glicemia a valori di 110-140 mg/dl nei non diabetici, a valori di 140-180 mg/dl nei diabetici. Questo obiettivo andrebbe perseguito nel più breve tempo possibile.

Le modalità di esecuzione dei protocolli di trattamento intensivo suggeriti sono i seguenti:

- ▶ riduzione della Pressione arteriosa con Urapidil fl 50 mg ev somministrato in boli (½ fl ev ripetibile), Labetalolo fl ev 100 mg (½ fl ev ripetibile), Furosemide fl ev 20 mg ripetibile, Nitroprussiato di sodio, Nicardipina, Nifedipina.
- E’ consigliata la prosecuzione della terapia antipertensiva assunta a domicilio
- ▶ riduzione della glicemia con insulina o ipoglicemizzanti orali
- ▶ riduzione della temperatura con Paracetamolo
- ▶ ricoagulazione in pz in terapia anticoagulante

- in caso di terapia con warfarin: terapia di prima scelta con Concentrati di Complesso Protrombinico (PCC) flacone da 500 U ev al seguente dosaggio:

INR < 2,00 somministrare 20 U.I./Kg

INR tra 2.1 e 3.9 somministrare 30 U.I./Kg

INR tra 4,00 e 5,9 somministrare 40 U.I./Kg

INR > 6,00 somministrare 50 U.I./Kg



L'infusione deve avvenire in 15-20 minuti

Dopo 5-10' dalla fine dell'infusione controllare l'INR (agiscono già dopo 20')

Se ancora > 1,5 ripetere l'infusione secondo lo schema posologico

- in caso di emorragia cerebrale, se INR non disponibile a breve, iniziare l'infusione al dosaggio minore e somministrare vit K (poi correggere in base all'INR)

La terapia di seconda scelta, nel caso di impossibilità ad eseguire PCC, prevede l'infusione di Plasma Fresco Congelato (FFP) 20 ml/kg.

Somministrare sempre Vit K 10 mg IV in 100 cc di SF da infondere in 30 minuti (effetto dopo 24 ore)

- in caso di terapia con inibitori del Fattore Xa (Apixaban, Rivaroxaban, Edoxaban)

somministrare PCC ev 25 U.I./Kg ripetibile 1-2 volte, considerando l'orario dell'ultima dose, il rischio trombo embolico del paziente, l'entità della emorragia e la presenza di IRC

Somministrare Vit K 10 mg ev in 100 cc di SF da infondere in 30 minuti se pz epatopatico o malnutrito. Andexanet f ev 200 mg (in attesa di registrazione): bolo endovenoso 30 mg/min in 15 minuti (dose bassa) o 30 minuti (dose elevata), seguita da infusione continua di 4 mg/min (dose bassa) o 8 mg/min (dose elevata) per 120 minuti. Decidere in base alla posologia del NOAC e all'orario dell'ultima dose

- in caso di terapia con Inibitori del Fattore II (Dabigatran)

Somministrare Idarucizumab f ev 2,5 g: 2 f ev in 5-10'

- in caso di terapia con eparina non frazionata o a basso peso molecolare:

Somministrare Solfato di Protamina f ev 50 mg/5 ml: 10 mg x 1000 UI di eparina o 25-50 mg in 20-30' Andexanet f ev 200 mg (in attesa di registrazione)

La consulenza Neurochirurgica è da richiedere generalmente se l'emorragia è in sede atipica (in assenza di angiopatia amiloide) o in sede cerebellare con dimensioni superiori a 3 cm o se c'è inondazione ventricolare con segni di idrocefalo, ma sempre solo dopo il confronto fra medico di PS, Neurologo e Radiologo.

Non appena possibile il paziente va ricoverato in Centro Ictus dove il Team multidisciplinare disporrà da subito le misure assistenziali dell'ictus acuto.

## PROSPETTIVE PER IL FUTURO

Interventi terapeutici promettenti hanno come obiettivo la riduzione della crescita dell'ematoma, con farmaci, la riduzione della pressione intracranica con la neurochirurgia, e la riduzione degli effetti tossici dei prodotti di degradazione dell'ematoma con neuroprotettori.

Altri potenziali approcci includono l'uso combinato di interventi medici, di biomarcatori clinici e di imaging per identificare i sottogruppi di pazienti a maggior rischio di crescita dell'ematoma e che trarrebbero quindi maggior beneficio dai trattamenti. Inoltre siamo in attesa dei risultati di trials in corso quali:

il **TICH 3** (*Tranexamic acid for IntraCerebral Haemorrhage*), trial internazionale multicentrico di fase III, randomizzato e controllato, che valuterà l'efficacia clinica dell'Acido Tranexamico, somministrato entro 4,5 ore dall'inizio dei sintomi, nel ridurre la mortalità e la disabilità dopo emorragia cerebrale.

Il **FASTEST** (*Recombinant Factor VIIa for Hemorrhagic Stroke Trial*), studio di fase III, randomizzato, controllato in doppio cieco, ha l'obiettivo di valutare se rFVIIa, somministrato entro 2 ore dall'insorgenza dell'ictus in un sottogruppo di pazienti a maggior probabilità di beneficio, migliorerà la disabilità a 6 mesi misurata con la Modified Rankin Score (mRS) e ridurrà l'espansione dell'ematoma.

Si è concluso recentemente il **DASH** (*Desmopressin for reversal of Antiplatelet drugs in Stroke due to Haemorrhage*) studio di fattibilità di fase 2, randomizzato e controllato, in pazienti con emorragia intracerebrale in trattamento antiplastrinico entro 24 ore dall'insorgenza dei sintomi.

I risultati mostrano che è possibile randomizzare i pazienti con emorragia intracerebrale spontanea, che stanno assumendo farmaci antiaggreganti, a desmopressina o placebo, e supportano la necessità di uno studio di fase 3 per valutare se la desmopressina

migliorerà la prognosi dei pazienti con emorragia cerebrale, quali pazienti trarranno maggior beneficio dalla terapia emostatica e quale sia il timing ottimale per iniziare tale trattamento.

Da quanto detto risulta che anche l'approccio dell'emorragia cerebrale prevede azioni da mettere in atto nel più breve tempo possibile per cui quando parliamo di 'Codice Ictus' dobbiamo comprendere non solo i trattamenti della fase iperacuta dell'ictus ischemico ma anche di quello emorragico che eseguiti tempestivamente è stato dimostrato possono modificare la prognosi del paziente.