

La trombolisi nello stroke ischemico acuto: dove e quando?

Giuseppe Micieli, Simona Marcheselli, Stefano Ottolini* e Salvatore Badalamenti*

Neurologia I e Stroke Unit

* EAS - Dipartimento d'Urgenza, IRCCS Istituto Clinico Humanitas, Rozzano (Milano)

SINTESI

La terapia farmacologica e non dello stroke ischemico acuto rimane una sfida aperta per i clinici ed è strettamente connessa al pronto riconoscimento della sintomatologia, alla velocità della diagnostica strumentale e – di conseguenza – alla rapidità del trattamento farmacologico. Nonostante numerosi studi abbiano validato l'efficacia e la sicurezza del trattamento fibrinolitico per via sistemica, sono ancora troppi pochi i pazienti che beneficiano di tale opportunità terapeutica. Questo dato è in parte correlabile al ritardo con cui i pazienti raggiungono l'ospedale e alle perplessità dei sanitari legate ai possibili effetti collaterali, ma non vanno dimenticate anche le problematiche legate ad aspetti logistici e organizzativo-gestionali del paziente con ictus acuto. Queste ultime derivano in gran parte della carenza sul territo-

rio nazionale di strutture dedicate (Stroke Unit), dall'assenza di collegamenti operativi tra il servizio 118 e le Stroke Unit, dal ritardo nell'attivazione del neurologo nelle strutture di emergenza/urgenza che non permette un adeguato inquadramento diagnostico dell'evento ischemico. La diffusione della fibrinolisi sistemica deve quindi necessariamente passare attraverso la creazione di protocolli di intervento condivisi tra strutture ospedaliere dotate di Stroke Unit e soccorso primario, e tra dipartimento di emergenza/urgenza e personale delle Stroke Unit anche prevedendo la creazione di figure professionali come quelle del neurologo d'urgenza che potrebbe avere la piena titolarità dell'intervento in Pronto Soccorso per la gestione e il trattamento delle patologie ischemica/emorragica cerebrale.

Trombolisi sistemica: razionale ed evidenze cliniche

Sebbene siano stati fatti notevoli progressi nella prevenzione primaria e secondaria dello stroke ischemico, la sfida maggiore per i clinici è legata alla possibilità del trattamento, farmacologico e non, dell'evento ischemico in fase acuta; tale possibilità è strettamente connessa al pronto riconoscimento della sintomatologia alla velocità della diagnostica strumentale e di conseguenza alla rapidità dell'inizio del trattamento farmacologico. Ad oggi l'unica terapia farmacologica approvata per i pazienti con ischemia cerebrale in fase acuta è rappresentata dal rt-PA (alteplase) di cui numerosi studi randomizzati hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza quando somministrato per via endovenosa periferica entro tre ore dall'esordio dei sintomi. Questi studi hanno dimostrato che, a tre mesi di distanza dall'evento ictale, nei pazienti sottoposti a terapia trombolitica vi è una riduzione della disabilità pari a circa il 30% rispetto ai pazienti

trattati con placebo ed è necessario trattare solo tre pazienti per ottenere un reale beneficio clinico¹. Tuttavia, nonostante le numerose evidenze scientifiche favorevoli all'utilizzo della terapia fibrinolitica, pochi sono ancora i pazienti che beneficiano di tale opportunità terapeutica. La ragione principale è il ritardo con cui i pazienti raggiungono l'ospedale, ma anche laddove vi siano le indicazioni al trattamento molti neurologi e medici d'emergenza sono restii a utilizzare la fibrinolisi per lo più a causa dei possibili effetti collaterali e per le perplessità legate alla possibilità di una reale trasposizione dei risultati degli studi clinici randomizzati nella pratica clinica quotidiana. L'alteplase ha ottenuto l'approvazione per il suo utilizzo nell'ischemia cerebrale esordita da meno di tre ore in pazienti selezionati nel 1996 negli Stati Uniti e tre anni più tardi in Canada. Successivamente la Food and Drug Administration ha promosso uno studio prospettico osservazionale di fase IV (STARS)² per verificare il profilo di sicurezza del rt-PA quando

utilizzato nella normale pratica clinica; lo stesso è avvenuto in Canada nel 1999 con il registro prospettico CASES³.

Nel 2002 anche l'Unione Europea ha approvato l'utilizzo della fibrinolisi ma ha posto due condizioni: l'istituzione di uno studio osservazionale per verificare l'assicurezza dell'alteplase quando utilizzato al di fuori dei protocolli di ricerca e l'inizio di un nuovo studio randomizzato in cui la finestra terapeutica fosse ampliata oltre le tre ore (*European Cooperative Acute Stroke Study – ECASS III*).

Con lo scopo principale di verificare il profilo di sicurezza dell'alteplase nella pratica clinica comune e di metterlo in relazione ai risultati degli studi clinici randomizzati condotti precedentemente⁴, è stato progettato lo studio internazionale SITS-MOSTS (*Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study*): uno studio prospettico monitorato che ha incluso 6483 pazienti trattati in 285 centri europei e che rappresenta una coorte del già esistente registro per la trombolisi SITS-IRT (*International Stroke Thrombolysis Register*). I dati relativi a questo studio sono recentemente apparsi su *Lancet* e hanno dimostrato come l'alteplase sia un trattamento sicuro e di grande efficacia quando viene utilizzato da medici esperti e all'interno di strutture ospedaliere dotate di infrastrutture appropriate⁵.

I criteri di inclusione dei pazienti nello studio SITS-MOST erano quelli riportati nell'approvazione condizionata del farmaco da parte dell'EMA in cui si sottolineava la possibilità dell'utilizzo dell'alteplase nei pazienti con *stroke* ischemico esordito da non più di tre ore, con età compresa tra i 18 e gli 80 anni; dal protocollo venivano esclusi i pazienti con *stroke* severo valutato mediante analisi della TC basale e/o con deficit neurologico (valutato attraverso la *National Institute of Health Stroke Scale – NIHSS*) > di 25. Sebbene fosse possibile arruolare nel registro della trombolisi tutti i pazienti sottoposti a tale terapia, sono stati oggetto dell'analisi finale solo quelli che soddisfacevano tutti i criteri di inclusione precedentemente esposti.

I centri partecipanti sono stati classificati sulla base della loro pregressa esperienza nell'utilizzo della terapia trombolitica nell'ischemia cerebrale.

Gli *end point* primari dello studio erano rappresentati dalla mortalità a tre mesi e dalla percentuale di emorragie cerebrali sintomatiche. Queste ultime sono state definite come ematomi intraparenchimali di tipo 2 visibili alla TC encefalo di controllo eseguita a distanza di 22-36 ore dall'inizio del trattamento, associate a un peggioramento neurologico definito da un incremento di 4 o più punti alla *NIH Stroke Scale*, rispetto alla valutazione basale o al più basso valore

di NIHSS raggiunto nelle prime 24 ore⁶. Utilizzando questa definizione la percentuale di emorragie cerebrali sintomatiche è risultata essere dell'1,7% (CI 95%: 1,4-2,0%); la percentuale incrementa al 7,3% (CI 95%: 6,7-7,9%) quando la valutazione delle emorragie sintomatiche viene effettuata secondo i criteri dello studio NINDS (qualsiasi sanguinamento visibile alla TC associata a peggioramento clinico, quantificabile anche solo di un punto sulla NIHSS). Quest'ultimo dato è in linea con i risultati degli altri studi randomizzati così come sono sovrapponibili i dati relativi alla mortalità generale.

Un aspetto peculiare dello studio SITS-MOST è rappresentato dall'utilizzo di un algoritmo che escludeva automaticamente dall'analisi i pazienti che non soddisfacevano gli specifici criteri di inclusione. A differenza di quanto si è verificato nello studio americano e in quello canadese in cui tutti i pazienti trattati con alteplase sono stati oggetto dell'analisi statistica finale, lo studio europeo ha sistematicamente escluso i pazienti che venivano trattati in violazione ai criteri previsti dall'EMA nell'approvazione alla messa in commercio del farmaco. In particolare sono stati esclusi dallo studio i pazienti di età > 80 anni, quelli con punteggio NIHSS > 25 o con valori di pressione > 180/105 e quelli in cui il trattamento fibrinolitico è stato iniziato dopo 3 ore dall'esordio dei sintomi. Questi criteri di esclusione rendono ragione delle differenze che esistono in termini di età media e di valori di NIHSS tra lo studio SITS-MOST e gli altri studi condotti precedentemente, studi in cui la percentuale di pazienti trattati in violazione al protocollo varia tra il 15 e il 25%^{2,3}.

I dati degli altri studi dimostrano come la percentuale di emorragie intraparenchimali sintomatiche e l'*outcome* peggiore sia significativamente correlato all'utilizzo della terapia trombolitica nei pazienti che non soddisfano integralmente i criteri di inclusione al trattamento^{7,8}. Si può quindi ipotizzare che, quando il trattamento fibrinolitico venga effettuato senza aderire in modo puntuale ai criteri sopradescritti vi sia un incremento di emorragie sintomatiche e di mortalità rispetto ai dati riportati dallo studio SITS-MOST.

Circa la metà dei centri che hanno partecipato al protocollo avevano una esperienza limitata nell'utilizzo della terapia trombolitica, anche se per poter aderire allo studio dovevano dimostrare di essere dotati di medici esperti nella gestione dei pazienti con ischemia cerebrale e di poter assicurare ai pazienti il monitoraggio clinico e dei parametri vitali indispensabile nelle ore immediatamente successive alla somministrazione della terapia trombolitica.

La percentuale di emorragie cerebrali sintomatiche e l'indipendenza funzionale a tre mesi è risultata simi-

le in tutti i centri, ma nei centri meno "esperti" vi è un incremento della mortalità (13,3% CI: 11,6%-15,1%) rispetto ai centri con maggiore esperienza nell'utilizzo del trombolitico (10,6% CI: 9,8%-11,6%). Si ritiene che questo dato sia in parte correlabile a un livello di assistenza medica più elevato e alla presenza delle *Stroke Unit*.

La bassa percentuale di emorragie è verosimilmente correlata alla stretta definizione di emorragia utilizzata nello studio: per ematoma di secondo tipo si intende uno stravaso ematico che coinvolge un territorio superiore al 30% dell'area infartuata con significativo effetto-massa⁶. Questa definizione è sicuramente in grado di identificare tutti i sanguinamenti maggiori ma può non tenere conto di altri sanguinamenti intraparenchimali rilevanti dal punto di vista clinico. I ricercatori del CASES hanno infatti recentemente dimostrato come anche sanguinamenti intracerebrali di dimensioni minori (ematomi intraparenchimali di grado I e trasformazioni emorragiche) rappresentino un fattore prognostico negativo sull'outcome⁹.

Il protocollo SITS-MOST risulta essere maggiormente restrittivo rispetto agli studi precedentemente condotti; in particolare un'analisi ad hoc condotta su pazienti arruolati nello studio CASES con età > 80 anni non ha fatto rilevare un incremento di emorragie intraparenchimali in quel sottogruppo di pazienti¹⁰⁻¹³. Inoltre l'analisi statistica dello studio NINDS non è stata in grado di dimostrare un valore soglia per età e/o valori di NIHSS all'ingresso al di sopra dei quali la trombolisi endovenosa risulta essere priva di benefici¹⁴. In particolare, sebbene per i pazienti anziani con danno neurologico maggiore non ci si possa aspettare un completo recupero, si può prevedere che il trattamento possa determinare una minor disabilità rispetto a quella osservabile nei pazienti non trattati (o trattati con placebo)¹⁴.

Lo studio europeo recentemente pubblicato rafforza ulteriormente le evidenze di efficacia e sicurezza della terapia fibrinolitica nell'ischemia cerebrale ed è in grado di fornire le prove necessarie ai clinici per superare le perplessità relative all'utilizzo di tale trattamento nella comune pratica clinica.

È chiaro che il punto cruciale della fibrinolisi rimane la ridotta finestra terapeutica e quindi la valutazione precoce del paziente con ictus. Questo processo prevede uno sforzo coordinato da parte dei servizi di emergenza/urgenza del territorio, del personale dei dipartimenti di emergenza, dei neuroradiologi e dei neurologi che devono essere in grado di effettuare tale trattamento secondo le linee guida e devono essere formati nella gestione dell'ictus cerebrale. Tale trattamento dovrebbe inoltre essere effettuato in strutture sanitarie dotate di *Stroke Unit* (SU).

Contesto e modelli di intervento

Se l'efficacia e la tollerabilità del trattamento fibrinolitico nell'ictus ischemico sembra definitivamente validata sia sul piano teorico che clinico-pratico, problematiche interessanti si aprono quando si considerino alcuni aspetti logistici ed organizzativo-gestionali che nell'ambito della sanità del nostro Paese, ma non solo, possono avere un peso importante.

Va indubbiamente fatta, innanzitutto, una premessa relativa alla scarsa organizzazione sul territorio nazionale delle strutture dedicate al trattamento dell'ictus cerebrale, ormai sempre più spesso identificate con il termine di *Stroke Unit*. Una recente survey effettuata dal gruppo PROSIT ha potuto identificare solo 68 SU a fronte dei 678 servizi cosiddetti misti (assenza di personale dedicato e/o di letti dedicati) in tutta Italia. Il totale dei pazienti dimessi da queste strutture nel corso degli anni del rilevamento (2000-2003) era pari al 10% circa dei soggetti colpiti da ictus, ciò che fa pensare a un deciso sottodimensionamento (anche con connotazioni storiche interessanti) del fenomeno ictus e del suo impatto socio-economico nella cultura oltre che nell'organizzazione sanitaria italiana^{15, 16}.

A ridurre ulteriormente le possibilità che chi è stato colpito da ictus venga curato in modo appropriato nella nostra realtà, vi è anche l'assenza di collegamenti operativi codificati (a loro volta dipendenti dalla scarsa "connotabilità" delle stesse SU) tra il servizio di 118 e gli ospedali dotati di *Stroke Unit*. È soprattutto grazie, come si è visto, all'attivazione di sinergie tra la conoscenza/adequata percezione dei sintomi, al rapido trasporto in ospedali con SU e alla precoce attivazione dei protocolli assistenziali che caratterizzano questi ultimi, che risiede la possibilità, altrimenti remota, che il paziente possa accedere al trattamento trombolitico. Laddove uno qualsiasi di questi elementi che caratterizzano la catena di "sopravvivenza" (senza disabilità) sia carente, il meccanismo "virtuoso" assistenziale si inceppa e la storia dello *stroke* torna a modalità assistenziali di basso profilo e scarso impatto sugli elementi di *outcome* sopra considerati.

Data la frequenza con la quale tale condizione sembra destinata a verificarsi, è evidente come modelli di intervento differenti si siano sviluppati in questi anni per sopperire alle carenze di sistema prima rimarcate. In particolare il trattamento fibrinolitico appare evidentemente effettuabile, ed effettuato, nelle sedi più disparate: presso il Pronto Soccorso, presso la *Stroke Unit*, presso il reparto "misto" (medicina interna, neurologia, terapia intensiva, ecc.) ovvero nei settori presso i quali si è potuto sviluppare un insieme di competenza, professionalità, *expertise* nel campo delle malattie cerebrovascolari. Analogamente molto di-

verse appaiono, nelle varie regioni e città italiane, le figure professionali coinvolte nel processo decisionale, nella esecuzione materiale del trattamento e nel monitoraggio del quadro clinico, oltre che nella gestione delle complicanze possibili. In generale, tuttavia, è opportuno sottolineare come la cultura stessa della fibrinolisi sistemica nel trattamento dell'ictus ischemico ha trovato terreno fertile soprattutto in campo neurologico, anche in quelle realtà presso le quali la Neurologia tradizionalmente non aveva (come in molte Regioni italiane) l'appannaggio del trattamento della patologia cerebrovascolare. Sono neurologiche il 75% delle *Stroke Unit* identificate da PROSIT, a dimostrazione che la maggiore spinta culturale e il maggiore interesse di settore è nato proprio dalla Neurologia^{15, 16}. Tuttavia, in condizioni particolari, e spesso con eccellenti risultati, anche la medicina interna ha potuto annoverare strutture dedicate di grande interesse, specie in assenza di significative e incidenti realtà specialistiche.

Se da una parte rimangono ancora da definire le caratteristiche strutturali delle *Stroke Unit*, dall'altra il sostanziale interregno legislativo (oppure la vaghezza delle indicazioni fornite dal legislatore) ha consentito la realizzazione di forme prototipali di organizzazione ospedaliera rivolte specificamente al trattamento dello *stroke* nella fase acuta. In particolare, soprattutto interessanti sono gli approcci realizzati o in corso di realizzazione in alcune realtà ospedaliere riguardanti i rapporti con l'emergenza/urgenza (e quindi in primo luogo con l'organizzazione del 118). È ben noto come i collegamenti con questo servizio, fondamentali per l'approccio tempestivo alla patologia in particolare ischemica (trombolisi *ev*), sono grandemente condizionati dalla mancanza, anche laddove le *Stroke Unit* sono presenti, di protocolli di intervento che, dopo aver identificato le caratteristiche specifiche dei vari Centri, ne consentano la selezione da parte del 118 in funzione della tipologia del paziente soccorso. L'intervento in questo campo, necessariamente condiviso da tutte le strutture operanti sul territorio, è stato in parte realizzato in piccole aree provinciali nelle quali è stato possibile creare una gerarchia di intervento sul paziente con ictus acuto in funzione dell'eleggibilità dello stesso al trattamento trombolitico, alle caratteristiche organizzative e logistiche oltre che delle dotazioni strumentali dei vari ospedali operanti nell'area specificata (per esempio in quella di Reggio Emilia). La gerarchizzazione del sistema ospedaliero in funzione delle caratteristiche sopra descritte è relativamente semplice, ma è sostanzialmente resa molto complessa da tutta una serie di problematiche spesso a carattere localistico che non contribuiscono alla buona riuscita dei vari modelli di intervento.

Quando poi si passa alla fase strettamente ospedaliera, appare evidente come un'organizzazione efficiente rappresenti un elemento fondamentale per l'assistenza ottimale al paziente con ictus. Soprattutto realistico è che un'adeguata *équipe* dedicata alla diagnosi e al trattamento in fase acuta possa intervenire nell'area dell'urgenza (e quindi in Pronto Soccorso), qui espletando tutte le procedure diagnostiche (non invasive) che permettono, al di là della TC cerebrale per la diagnosi differenziale ischemia/emorragia, di definire il sottotipo eziopatogenetico di ictus e quindi di programmare adeguatamente e tempestivamente le ulteriori indagini e un trattamento di prevenzione secondaria precoce. Un simile approccio è stato auspicato dalla stessa Associazione Malattie Cerebrovascolari nella sua formulazione degli insegnamenti del Master in Patologia Cerebrovascolare, dal momento che l'apprendimento di tecniche come la diagnostica neurosonologica (ecocolordoppler TSA o anche doppler transcranico) fornisce, al momento, una possibilità concreta di individuare (o escludere) condizioni critiche (stenosi serrate intra- o extra-craniche) in funzione delle quali si può programmare l'iter verso la trombolisi sistemica o verso, ad esempio, trattamenti di *bridging* tra endovenosa e intrarteriosa (allorché la trombosi sia a carico di tronchi arteriosi maggiori e quindi se ne possa predire una scarsa responsività al trattamento per via sistemica). Al tempo stesso, un'adeguata e completa (quanto possibile in urgenza) definizione diagnostica può permettere di individuare i casi che possono beneficiare di trattamenti intrarteriosi (trombolisi o trombectomia meccanica), o chirurgici di fase acuta altrimenti rimandabili a tempi successivi ormai al di fuori della area di penombra "biologica". La figura del neurologo "vascolare", descritta a livello anglosassone, forse in Italia potrebbe trovare una giusta coniugazione in quella del neurologo d'urgenza, specialista dotato, cioè, della titolarità dell'intervento specialistico in Pronto Soccorso e quindi assimilato al medico d'urgenza per la diagnosi e il trattamento delle condizioni neurologiche (per lo più vascolari, ma non solo) della fase acuta. La definizione presso l'Istituto Humanitas di una Neurologia d'Urgenza ha queste premesse e rappresenta un modello di intervento specializzato propedeutico all'invio rapido e tecnicamente adeguato del paziente con ictus alla struttura di degenza dedicata (*Stroke Unit*) immediatamente dopo aver effettuato le indagini diagnostiche urgenti (ed eventualmente anche il trattamento trombolitico se il posto letto in SU non è disponibile) o dopo un più o meno breve periodo di gestione in Pronto Soccorso prima del trasferimento in *Stroke Unit*. Una figura professionalmente preparata in

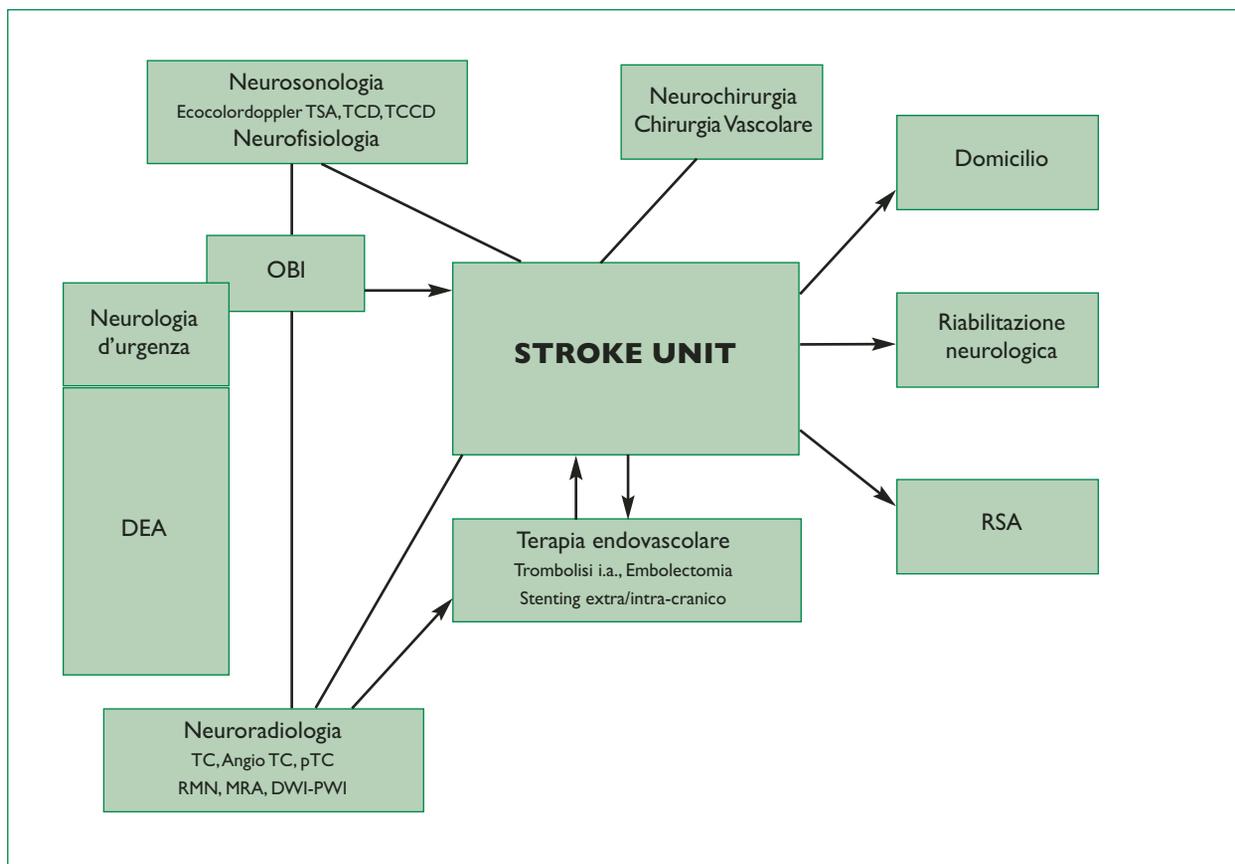


Fig. 1 - Possibile modello organizzativo della Neurologia d'Urgenza (Istituto Clinico Humanitas).

questo senso può essere di grande aiuto nella gestione dei TIA, delle sincopi, delle crisi parziali e, in genere, di quelle patologie che con i disturbi cerebrovascolari condividono dubbi diagnostici consistenti.

Indubbiamente il protocollo di intervento basato sullo *Stroke Team* del grande Ospedale presso il quale non sarebbe possibile altrimenti garantire la copertura degli aspetti specialistici di cui sopra, è stato e rimane di grande interesse e rilevanza organizzativa. Esso tuttavia tende a essere in parte superato dallo sviluppo di sempre maggiori competenze specialistiche al suo interno. È percezione diffusa, ad esempio, che anche lo specialista neurologo possa rappresentare un attore indiscutibilmente interessato al trattamento invasivo (interventistica endovascolare) della patologia cerebrovascolare. Una simile possibilità, dettata dal numero relativamente scarso delle neuroradiologie interventistiche, si prospetta come assolutamente interessante per la diffusione di tecniche che hanno rappresentato e ancora rappresentano il punto di forza del trattamento della coronaropatia ischemica.

Note conclusive

Come già accaduto per altri “trattamenti pilota” destinati a modificare – si spera radicalmente – l’approccio a patologie di grande rilevanza, come ad esempio l’infarto del miocardio, l’introduzione (graduale e con maggiore cautela) della trombolisi sistemica nel trattamento dell’ictus ischemico sta aprendo scenari assistenziali e organizzativi di grande interesse, anche perché destinati a modificare modelli stereotipati e poco funzionali finora esistenti. Lo si comprende proprio dalle difficoltà che la stessa procedura incontra nella pratica clinica anche di quei Centri che hanno da sempre effettuato questo tipo di trattamento. E tuttavia appare evidente come solo un cambiamento deciso di direzione, una piena consapevolezza che scaturisce solo da una collaborazione reale tra figure professionali diverse, e un sostanziale cambiamento nella progettazione degli interventi di emergenza-urgenza nel capitolo della malattia cerebrovascolare, potranno determinare il definitivo adeguamento delle strutture sanitarie al reale bisogno della popolazione. Non va dimenticato come si stia parlando di intervenire in

una patologia che, prima causa di disabilità e seconda di morte, rappresenta un autentico flagello sotto innumerevoli punti di vista e che, tuttavia, per lo scarso interesse suscitato, potrebbe anche essere considerata “orfana” e priva di una sua piena identità. Dati anche i costi esorbitanti della disabilità che dall’ictus – e in particolare da quello non adeguatamente e precocemente trattato – deriva, appare logico pensare che il sistema ospedaliero e quello territoriale si coordinino anche in funzione di questa priorità per il sistema sanitario, divenuta tale anche nel nostro Paese.

Bibliografia

1. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581-87.
2. Albers GW, Bates VE, Clark, WM *et al.* Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke: the Standard Treatment with alteplase to Reverse Stroke (STARS) study. *JAMA* 2000; 283: 1145-50.
3. Hill MD, Buchan AM. Thrombolysis for acute ischemic stroke: results of the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *CMAJ* 2005; 172: 1307-12.
4. Hacke W, Donnan G, Fieschi C *et al.* Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004; 363: 768-774.
5. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A *et al.* Thrombolysis with Alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 2007; 369: 275-282.
6. Fiorelli M, Bastianello S, von Kummer R *et al.* Hemorrhagic transformation within 36 hours of a cerebral infarct: relationships with

- early clinical deterioration and 3-month outcome in the European Cooperative Acute Stroke Study I (ECASS I) cohort. *Stroke* 1999; 30: 2280-84.
7. Tanne D, Bates VE, Verro P, and the rt-PA Stroke Survey Group. Initial clinical experience with IV tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke: a multicenter survey. *Neurology* 1999; 53: 424-427.
 8. Katzan IL, Furlan AJ, Lloyd LE *et al.* Use of tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke: the Cleveland area experience. *JAMA* 2000; 283: 1151-58.
 9. Dzialowski I, Pexman JH, Barber PA *et al.* Asymptomatic hemorrhage after thrombolysis may not be benign: prognosis by hemorrhage type in the Canadian alteplase for stroke effectiveness study registry. *Stroke* 2007; 38: 75-79.
 10. Tanne D, Gorman MJ, Bates VE *et al.* Intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in patients aged 80 years and older: the rt-PA stroke survey experience. *Stroke* 2000; 31: 370-375.
 11. Engelter ST, Reichhart M, Sekoranja L *et al.* Thrombolysis in stroke patients aged 80 years and older: Swiss survey of IV thrombolysis. *Neurology* 2005; 65: 1795-98.
 12. Berrouschot J, Rother J, Glahn J *et al.* Outcome and severe hemorrhagic complications of intravenous thrombolysis with tissue plasminogen activator in veryold (> or = 80 years) stroke patients. *Stroke* 2005; 36: 2421-25.
 13. Sylaja PN, Cote R, Buchan AM *et al.* Thrombolysis in patients older than 80 years with acute ischaemic stroke: Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 826-829.
 14. The NINDS rt-PA Stroke Study Group. Generalized efficacy of rt-PA for acute stroke. Subgroup analysis of the NINDS rt-PA Stroke Trial. *Stroke* 1997; 28: 2119-25.
 15. Bersano A, Candelise L, Sterzi R *et al.* Stroke Unit care in Italy. Results from PROSIT (Project on Stroke Services in Italy). A nationwide study. *Neurol Sci* 2006; 27: 332-339.
 16. Candelise L, Gattinoni M, Bersano A *et al.* Stroke-unit care for acute stroke patients: an observational follow-up study. *Lancet*. 2007; 369: 299-305.

ABSTRACT

The therapy of acute ischemic stroke remains an open challenge for the clinicians and is closely connected to the ready acknowledgment of symptoms, to the promptness of the instrumental diagnosis and consequently to the rapidity of the pharmacological intervention. Although several studies have validated the effectiveness and the safety profile of the intravenous fibrinolytic treatment, the number of patients who benefit of such therapeutic opportunity is still too little. This data is partially due to the delay within patients arrive to the hospital and to the doubts of the physicians on the possible collateral effects, but it is also related to logistic and organizational-managerial problematic of the patient with acute stroke. These last ones mainly derive from the de-

ficiency on the national territory of dedicated structures (Stroke Unit), from the absence of operative connections between the 118-service and the Stroke Unit, from the delay of the neurologist calling in the emergency room that does not allow an adapted diagnostic evaluation of the ischemic event. The spread of the intravenous fibrinolysis must therefore necessarily pass through the creation of participation protocols between hospitals with stroke unit and primary aid, and between department of emergency/urgency and staff of the stroke unit also previewing the creation of professional figures like those of the urgency neurologist that could have the full right of the management and the treatment of cerebral ischemic pathology.