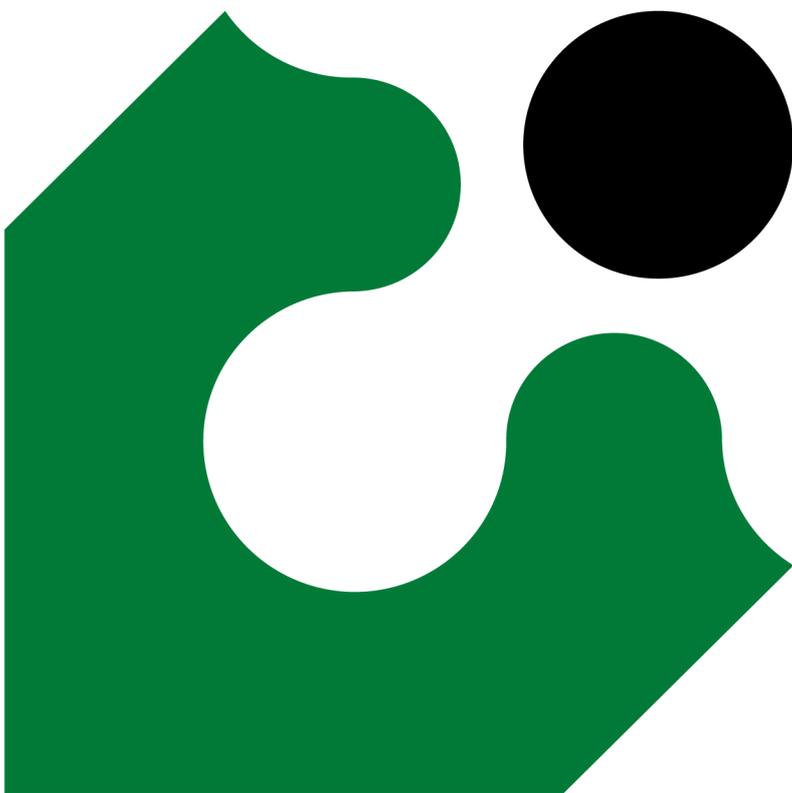


**Proposta per un modello organizzativo di unità
funzionale stroke nell'ambito della revisione rete
stroke Regione Lombardia secondo DGR XI/7473**

Ignazio Michele Santilli

Corso di Rivalidazione manageriale

Anno formativo: 2023



Corso di Rivalidazione manageriale

Lo sviluppo del manager in sanità: tra sfide e cambiamenti post-Covid

ECOLE – Enti Confindustriali Lombardi per l'Education

Codice corso: ECOLE – RIV 2301/AE

GLI AUTORI

Ignazio Michele Santilli, Direttore Struttura Complessa Neurologia e Stroke Unit,
ASST Brianza - Ospedale Pio XI - Desio

ignazio.santilli@asst-brianza.it, ignazosantilli@gmail.com

Publicazione non in vendita.
Nessuna riproduzione, traduzione o adattamento
può essere pubblicata senza citarne la fonte.
Copyright® PoliS-Lombardia

PoliS-Lombardia
Via Taramelli, 12/F - 20124 Milano
www.polis.lombardia.it

INDICE

Sommario

INDICE.....	3
INTRODUZIONE	4
OBIETTIVI SPECIFICI E STRATEGICI DEL PROGETTO.....	16
METODOLOGIA ADOTTATA.....	17
DESTINATARI/BENEFICIARI DEL PROGETTO.....	18
DESCRIZIONE DEL PROGETTO, DELLE SUE FASI E TEMPISTICHE	19
COSTI DI IMPLEMENTAZIONE O REALIZZAZIONE	24
RISULTATI ATTESI	25
CONCLUSIONI	26
RIFERIMENTI NORMATIVI.....	27
BIBLIOGRAFIA	28
SITOGRAFIA	30

INTRODUZIONE

L'Ictus è una sindrome clinica caratterizzata dal rapido sviluppo di segni focali o generali di disturbo delle funzioni cerebrali, che durano più di 24 ore e possono condurre a morte.

L'ictus cerebrale è la **seconda causa di morte a livello mondiale e la prima di disabilità nell'adulto**.

L'ictus ischemico rappresenta l'80% dei nuovi episodi e l'emorragia cerebrale il rimanente 20%. Nel caso dell'ictus ischemico, la più frequente causa è quella embolica; meno frequente è la patologia aterotrombotica. L'incidenza e la prevalenza aumentano con l'età. I tassi annui grezzi di incidenza dell'ictus ischemico per 100.000 abitanti in Italia variano tra 106 e 313/100.000/anno.

L'impatto dell'ictus, in termini di riduzione dell'autosufficienza e di incidenza dei bisogni assistenziali, risulta particolarmente gravoso. L'Italia dovrà prepararsi a spendere ogni anno dai 12 ai 30 miliardi di euro l'anno solo per curare le persone colpite da ictus cerebrale (dati *American Heart-Stroke Association*) ma se consideriamo i costi in termini di perdita di produttività, il danno per il nostro Paese aumenta in un range da 7 a 13 miliardi di euro. Gli obiettivi principali della lotta all'ictus cerebrale sono la prevenzione e il miglioramento dei percorsi di cura per la riduzione di mortalità e disabilità. Questi obiettivi possono essere raggiunti attraverso l'applicazione di modelli operativi applicati sia alle fasi acute e post-acute e sia alla riabilitazione.

Nella fase acuta dello stroke viene coinvolto principalmente il sistema dell'emergenza (Servizio 112 e PS/DEA) (fase prericovero). In regime di ricovero per acuti avviene il completo inquadramento diagnostico clinico, la terapia della fase acuta ed il monitoraggio e controllo delle complicanze (neurologiche e generali). È fondamentale la gestione multispecialistica ed è raccomandata l'assistenza in unità dedicate denominate Stroke Unit o Unità di Trattamento Neurovascolare.

La terapia dell'ictus ischemico ha vissuto in questi ultimi 15 anni una vera e propria rivoluzione, seguendo di qualche decade la storia della terapia dell'infarto acuto del miocardio, con molte similitudini ma anche con importanti differenze. La terapia della fase acuta dell'ictus ischemico si basa su tre pilastri: le due terapie di riperfusione (trombolisi endovenosa e trombectomia meccanica) e il ricovero in unità con letti e personale dedicato (Stroke Unit).

Fin dagli anni '80, e qualche decade prima delle evidenze relative alle terapie di riperfusione, la prima "terapia" che ha dimostrato una significativa riduzione di mortalità e disabilità nei pazienti con ictus è stata il ricovero in Stroke Unit, un reparto con letti e personale dedicato, rispetto al ricovero in reparti tradizionali.

STROKE UNIT

La Stroke Unit si configura come un'area assistenziale di un ospedale, dedicata e geograficamente definita, che tratta i pazienti con ictus, dotata di personale specializzato in grado di garantire un approccio multidisciplinare coordinato ed esperto al trattamento e all'assistenza.

In Italia secondo quanto stabilito dai Quaderni della Salute del 2010 (1) e dal Decreto Ministeriale n. 70/2015 (2) le Stroke Unit di II e III livello in cui si esegue terapia trombolitica e trombectomia meccanica sono a gestione neurologica e sono organizzate all'interno delle unità operative (UO) di Neurologia e dei Dipartimenti di Neuroscienze, esattamente come le unità coronariche (UTIC) sono organizzate all'interno delle UO di Cardiologia.

Nonostante queste forti evidenze e raccomandazioni, ad oggi in Italia le Stroke Unit non hanno una diffusione capillare come le UTIC, non rispettando ancora in tutte le regioni e province il rapporto di 1 Stroke Unit ogni 200.000 abitanti.

TERAPIE RIPERFUSIVE

La trombolisi endovenosa con l'attivatore tissutale del plasminogeno ricombinante (rt-PA), alteplase, è oggi considerato un trattamento standard nell'ictus ischemico, a partire dal primo trial randomizzato controllato (RCT) nel 1995, lo studio NINDS (3) (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) che dimostrò come i pazienti trattati con rt-PA (0.9 mg/kg) rispetto al placebo entro 3 h dall'esordio dei sintomi avevano il 30% di possibilità in più di avere una disabilità minima o assente a 3 mesi dall'evento.

L'Italia ha poi recepito l'utilizzo dell'rt-PA per l'ictus ischemico l'anno seguente rispetto all'approvazione europea (Gazzetta Ufficiale 190 del 18 agosto 2003).

L'EMA ha definitivamente approvato l'rt-PA entro 3 h dall'esordio di un ictus ischemico nel 2006, approvazione recepita dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) nel 2007.

Lo studio ECASS III ha a sua volta dimostrato l'efficacia dell'rt-PA anche nella finestra fra le 3 h e le 4.5 h successive all'esordio dei sintomi (4).

Questi risultati sono stati rafforzati anche dai dati del registro SITS-International Stroke Registry (SITS-ISTR) (5), prosecuzione del SITS-MOST, coordinato dal Karolinska Institute di Stoccolma, su 11 865 pazienti trattati con un'indipendenza funzionale del 58.0% e dalla metanalisi di Lees et al.¹⁹. L'insieme di questi dati ha portato all'approvazione dell'estensione a 4.5 h della finestra terapeutica per l'rt-PA per via endovenosa, nel 2010 da parte dell'EMA e nel 2013 da parte dell'AIFA.

L'ultima revisione Cochrane (6) sulla trombolisi nell'ictus ischemico ha confermato l'efficacia dell'rt-PA nell'ictus ischemico entro 6 h dall'esordio, con efficacia massima nelle prime 3 h, che si riduce progressivamente nella fascia 3-6 h (Tabella 1).

Tabella 1. "Number needed to treat" (NNT) per le terapie dell'ictus ischemico acuto e raffronto con NNT dell'angioplastica primaria vs trombolisi nell'infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST.

Trattamento	NNT	Endpoint
Ricovero in Stroke Unit (vs reparto tradizionale)	16	Mortalità e dipendenza a 1 anno
Trombolisi con rt-PA (0-1.5h) (vs placebo)	4-5	mRS 0-1 a 3 mesi
Trombolisi con rt-PA (1.5-3h) (vs placebo)	9	mRS 0-1 a 3 mesi
Trombolisi con rt-PA (3-4.5h) (vs placebo)	14	mRS 0-1 a 3 mesi
Trombectomia meccanica +/- trombolisi (0-6h) (vs trombolisi o migliore terapia medica)	3-7	mRS 0-2 a 3 mesi
Trombectomia meccanica (6-24h) (vs migliore terapia medica)	3-4	mRS 0-2 a 3 mesi
Angioplastica primaria nello STEMI (vs trombolisi)	17	Prevenzione IMA/ictus/morte

IMA, infarto miocardico acuto; mRS, modified Rankin scale, autonomia a 3 mesi; rt-PA, l'attivatore tissutale del plasminogeno ricombinante.

Alla luce delle evidenze nell'ultimo decennio, le linee guida americane AHA/ASA (7) e italiane ISO-SPREAD (8) hanno pertanto rivisto le indicazioni alla trombolisi endovenosa nei criteri di inclusione/esclusione rispetto a quelli "storici" dello studio NINDS¹ in particolare eliminando il limite di età e gravità clinica secondo la National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), oltre a declassare da criteri di esclusione assoluti a relativi i seguenti criteri:

- deficit lieve o in rapido miglioramento,
- esordio non noto o al risveglio,

- crisi epilettica all'esordio,
- storia di pregresso ictus e diabete concomitante,
- glicemia <50 o >400 mg/dl,
- storia di ictus negli ultimi 3 mesi,
- ipertensione arteriosa non controllata,
- ictus clinicamente severo (es. NIHSS >25) e/o grave secondo appropriate tecniche di neuroimaging,
- pazienti in terapia con anticoagulanti orali,
- pazienti in terapia con eparina a basso peso molecolare,
- storia di patologie del sistema nervoso centrale (tumori cerebrali, aneurismi, interventi neurochirurgici all'encefalo o spinali),
- storia di pregressa emorragia cerebrale o subaracnoidea,
- gravidanza,
- trauma maggiore o chirurgia maggiore negli ultimi 3 mesi.

In particolare per i pazienti con ictus ischemico in corso di terapia anticoagulante orale le linee guida ISO-SPREAD indicano la trombolisi endovenosa possibile:

- in corso di terapia anticoagulante con antagonisti della vitamina K (AVK) in presenza di un international normalized ratio (INR) ≤ 1.70 ;
- in corso di terapia anticoagulante con anticoagulanti orali diretti (DOACs) valutando caso per caso e solo previo dosaggio dei DOACs (dabigatran, apixaban, edoxaban e rivaroxaban) o previa somministrazione dell'antidoto.

DALL'APPROCCIO "TIME BASED" A QUELLO "TISSUE BASED".

Nei requisiti diagnostici pre-trombolisi dello studio NINDS era richiesta unicamente una tomografia computerizzata (TC) dell'encefalo senza mezzo di contrasto per escludere un'emorragia cerebrale o altre cause ("stroke mimics"). Negli anni è rimasta da linea guida l'indicazione a non aggiungere ulteriori indagini di neuroimaging avanzato propedeutici alla trombolisi all'interno della finestra terapeutica di 4.5 h, al fine di non perdere tempo in una patologia tempo-dipendente ("time is brain"), ma parallelamente diversi gruppi di ricerca accademici hanno sviluppato algoritmi diagnostici basati su studio dei vasi extra- ed intracranici e studi perfusionali con metodiche principalmente di TC ed in alcuni casi con risonanza magnetica (RM) (Figura 1).

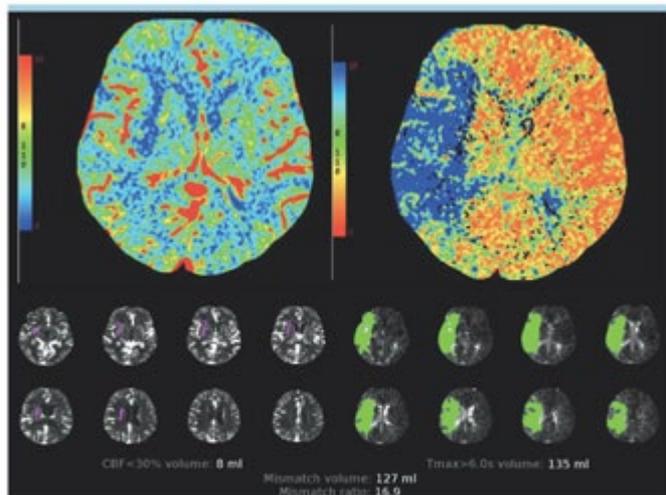


Figura 1. Tomografia computerizzata di perfusione in paziente al risveglio che evidenzia core ischemico (mappe di volume ematico cerebrale) e penombra (mappe di tempo di transito medio). Software automatizzato (RAPID) con quantificazione (8 ml) del core ischemico (flusso ematico cerebrale [CBF] <30%) e della penombra (Tmax >6s) e relativo mismatch ratio (16.9).

Tale approccio ha spostato il trattamento trombolitico fino ad allora “time-based” su un profilo “tissue-based”, cioè selezionando i pazienti al trattamento trombolitico non più sul tempo intercorso dall’esordio dei sintomi (noto ed entro 4.5 h), ma sul reale quadro di core ischemico e di presenza di penombra cerebrale documentabile con il neuroimaging avanzato, al fine di offrire chance terapeutiche a tutti quei pazienti che giungevano in ospedale con un esordio non databile o al risveglio o fuori finestra terapeutica (>4.5 h), così come di non sottoporre al trattamento trombolitico soggetti giunti entro la finestra temporale terapeutica, ma in cui le neuroimmagini documentassero la totale assenza di penombra ischemica, casi in cui il trattamento avrebbe portato solo ad un’eventuale ricanalizzazione futile e con elevati rischi emorragici.

Le linee guida italiane ISO-SPREAD nell’ultima versione del 2015 hanno per la prima volta indicato il trattamento con rt-PA in pazienti con ora di insorgenza dell’ictus non nota o al risveglio possibile qualora le neuroimmagini avanzate (RM o TC multimodali) definiscano una zona di “mismatch” tessutale e/o consentano di datare l’evento almeno entro le 3 h (raccomandazione debole a favore, grado D).

Una risposta definitiva sull’utilizzo del neuroimaging avanzato nella selezione dei pazienti con esordio non databile e/o al risveglio giunge nel maggio 2018 quando viene pubblicato il trial multicentrico WAKE-UP (9) che ha reclutato 503 pazienti dimostrando come la selezione tramite studio RM con DWI/FLAIR abbia permesso di ottenere un outcome più favorevole (mRS 0-1) a 3 mesi nei pazienti sottoposti a trombolisi rispetto a quelli randomizzati a placebo.

Altri due studi hanno permesso di estendere la finestra temporale del trattamento con trombectomia meccanica: i trial DEFUSE 3 e DOWN (10, 11). Questi due trial hanno dimostrato il beneficio del trattamento endovascolare nei pazienti con occlusione di grosso vaso del circolo anteriore, rispettivamente tra le 6-16 h e le 6-24 h dall’ultima volta visti in benessere, purchè siano presenti precisi criteri all’imaging (mismatch DWI-FLAIR alla RM o mismatch core/penombra alla TAC con studio perfusionale).

Questi ultimi trial hanno comportato una revisione della pratica clinica nei pazienti con un’esordio sintomatologico entro le 24 ore o al risveglio o non databili.

Le linee guida italiane ISO SPREAD, AHA/ASA e le recenti linee guida ESO-ESMINT (12) hanno pertanto modificato l'indicazione al trattamento endovascolare nell'ictus ischemico introducendolo come "standard of care" associato alla migliore terapia medica (che includeva anche la trombolisi con rt-PA) negli ictus del circolo anteriore entro le 6 h dall'esordio, con mRS pre-ictus 0-1, con occlusione di carotide interna o arteria cerebrale media con qualità di evidenza moderata e grado di raccomandazione forte a favore (Tabella 2).

Tabella 2. Finestra terapeutica del trattamento trombolitico e della trombectomia meccanica nell'ictus ischemico.

Finestra terapeutica e indicazioni	Trombolisi endovenosa	Trombectomia meccanica
Finestra temporale esordio sintomi-trattamento	0-4.5h*	0-6h**
Finestra temporale allargata (previo neuroimaging avanzato)	4.5-9h [§]	6-24h ^{§§}
Al risveglio (previo neuroimaging avanzato)	Si [§]	Si ^{§§}
Esordio non databile (previo neuroimaging avanzato)	Si [§]	Si ^{§§}

DWI, sequenze in diffusione; RM, risonanza magnetica; TC, tomografia computerizzata.

Indagine neuroradiologica necessaria prima del trattamento: *TC; **TC e angio-TC; [§]TC di perfusione con software RAPID o RM DWI/FLAIR; ^{§§}angio-TC + TC di perfusione o RM DWI/PWI e angio-RM con software RAPID.

Questi presupposti sono alla base del rationale delle reti territoriali e dei protocolli per la gestione dell'ictus ischemico acuto, che sono improntate sull'efficacia, sicurezza e rapidità del trattamento. Nella fase preospedaliera l'educazione della popolazione, la formazione specifica del personale sanitario e paramedico, la creazione di reti territoriali per la gestione dell'urgenza cerebrovascolare e l'implementazione di "codici ictus" da attivare in caso di deficit neurologico acuto dal personale dei servizi di primo soccorso hanno come obiettivo la riduzione del tempo intercorrente tra l'esordio dei sintomi e l'arrivo in un centro di trattamento ("onset-to-door time").

Flusso EMUR-118, dati Lombardia 2019-2021, dalla chiamata all'arrivo in PS (minuti)

	2019	2020	2021
gennaio	52,9	54,5	57,3
febbraio	53,4	57,3	62,3
marzo	52,7	93,1	62,1
aprile	51,7	71,9	58,4
maggio	53,3	62,4	60,4
giugno	53,2	58,3	59,0
luglio	54,3	60,1	60,6
agosto	55,9	60,8	59,7
settembre	50,7	59,7	64,1
ottobre	56,9	58,3	57,9
novembre	54,1	60,1	60,5
dicembre	54,7	63,8	62,7
Media anno	53,6	63,3	60,4

All'arrivo in ospedale, spesso preceduto da un pre-allertamento da parte della centrale operativa 112/118, il paziente viene sottoposto nel più breve tempo possibile ad inquadramento clinico-

anamnestico, per valutare la gravità del quadro clinico e quantificarla tramite l'utilizzo della scala NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) a cui fa seguito l'esame tomografico diretto ("onset-to-imaging time"), per valutare la presenza e l'estensione di eventuali lesioni ischemiche e/o emorragiche. Una volta accertata l'assenza di emorragie cerebrali e di altre controindicazioni sulla base dei dati clinico-anamnestici, la somministrazione del trattamento trombolitico endovenoso con attivatore tissutale del plasminogeno ricombinante (r-tPA) è indicata entro le 4.5 h dall'esordio, senza limiti superiori di età o di gravità.

Negli ospedali che dispongono di un servizio di neuroradiologia interventistica è possibile sottoporre il paziente a trattamento endovascolare dell'ictus ischemico, che risulta indicato in caso di occlusione di arterie cerebro-afferenti o dei tratti prossimali delle arterie cerebrali dimostrata con esame angio-tomografico (o, più raramente, con angio-risonanza), effettuato al pronto soccorso immediatamente dopo la valutazione clinica. In questi pazienti il trattamento endovascolare presenta tassi di ricanalizzazione e outcome clinico migliori rispetto alla sola trombolisi sistemica. Nel caso in cui vi sia un'indicazione anche alla terapia endovenosa, questa viene avviata subito dopo l'esame con tomografia computerizzata (TC) prima di inviare il paziente, con l'infusione del trombolitico ancora in corso, alla sala angiografica. **Laddove questa non sia presente nello stesso ospedale, il paziente deve essere trasferito in emergenza verso la struttura di riferimento per l'intervento endovascolare** senza attendere la fine dell'infusione dell'r-tPA (sistema "drip & ship").

Nel recente passato sono stati conclusi numerosi studi con l'**obiettivo di valutare modelli diversi di gestione preospedaliera delle reti territoriali dell'ictus ischemico, come ad esempio il sistema "mothership", che a differenza del "drip & ship" implica una centralizzazione primaria dei pazienti candidabili a trombectomia in centri in cui questa è possibile** (13, 14, 15, 16, 17).

Come dimostrato dai numerosi studi effettuati ad oggi **non è stato possibile dimostrare una chiara superiorità del modello mothership rispetto al modello drip & ship.**

Anche da una metanalisi condotta da autori italiani nel 2020 (18) che ha incluso 18 studi e 7.017 pazienti ha dimostrato tassi simili nei due gruppi ("**mothership**" e "**drip & ship**") per ricanalizzazione del vaso occluso, emorragia intracranica sintomatica e mortalità a 90 giorni. Ha dimostrato inoltre associazione tra basso tempo di trattamento con trombolisi endovenosa (onset-to-needle time) ed outcome favorevole ed un dato tendenzialmente favorevole per indipendenza funzionale per il modello mothership rispetto al modello drip & ship. In conclusione stante l'indeterminatezza della superiorità di un modello organizzativo rispetto ad un altro sono auspicati ulteriori studi randomizzati che ad oggi non sono ancora disponibili.

ANALISI DEL CONTESTO

In Regione Lombardia a seguito del Decreto Direzione Generale Sanità n. 10068 del 18/9/2008, identificativo atto n. 864 "Determinazione in rete e criteri di riconoscimento delle Unità di Cura Cerebrovascolari" sono state definite le indicazioni per l'invio dei pazienti con ictus acuto dal Servizio Sanitario Urgenza Emergenza 118 (S.S.U.Em. 118) alle Unità di Cura Cerebrovascolari (UCV).

Al fine di garantire al maggior numero possibile di pazienti colpiti da ictus cerebrale ischemico il trattamento fibrinolitico per via endovenosa, da effettuarsi sempre in UCV riconosciute (Determinazione AIFA 16/11/2007), viene disposto il trasporto da parte del S.S.U.Em. 118 nelle UCV raggiungibile nel più breve tempo, sulla base dei criteri di distribuzione territoriale utilizzando codifiche di gravità elevata (codice rosso), prevedendo sempre l'attivazione delle segnalazioni acustiche e visive durante il trasporto.

In pratica sino all'emergenza Covid-19 del 2020 l'organizzazione regionale lombarda per l'ictus ischemico acuto ha sposato il modello drip & ship.

Tale organizzazione ha consentito di mantenere percentuali di pazienti affetti da ictus ischemico trattati con terapie riperfusivo superiori al 15% e quindi considerabili in linea con gli standard internazionali.

Nel marzo 2020, all'inizio della diffusione della pandemia di Covid-19, con il fine di rimodulare le attività di ricovero ospedaliero mediante un modello di assistenza che preveda la concentrazione delle attività delle reti tempo dipendenti e delle patologie le cui cure non possono essere procrastinate, dando la possibilità alle strutture sanitarie pubbliche e private accreditate e a contratto di liberare risorse strutturali, tecnologiche e professionali da destinare all'assistenza dei pazienti affetti da Covid-19 è stata definita la centralizzazione dei pazienti con ictus acuto in 10 hub regionali pubblici e privati accreditati (ASST Spedali Civili di Brescia, IRCCS Humanitas Rozzano (MI), ASST Lariana (Ospedale Sant'Anna di Como), ASST 7 Laghi (Ospedale di Circolo di Varese), Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo Pavia, ASST Mantova (in collaborazione con equipe di ASST Cremona), ASST Ovest Milanese (Ospedale di Legnano), ASST Monza, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, ASST Lecco.

I dati dell'anno 2020 confrontati con i dati dell'anno 2019, al netto della flessione dei ricoveri per paziente acuti evidenziata in tutta l'Italia, ha dimostrato una flessione del numero dei pazienti trattati con trombolisi ev a fronte di un incremento dei pazienti trattati con trombectomia meccanica, la percentuale di pazienti trattati non si è dimostrata significativamente incrementata.

REGIONE LOMBARDIA

ANNO 2019

Ricoveri ictus acuto (isch + emorr) tutti gli H	18.159
Ricoveri ictus acuto SOLO ISCHEMICI tutti gli H	13.816
A Trombolisi	1.586
B Trombectomia	914
C Trombolisi + trombectomia	337
Pazienti trattati: (A + B – C)	2.163 (15.6% degli ischemici)

ANNO 2020

Ricoveri ictus acuto (isch + emorr) tutti gli H	15.968
Ricoveri ictus acuto SOLO ISCHEMICI tutti gli H	12.521
A Trombolisi	1.399
B Trombectomia	1.082
C Trombolisi + trombectomia	334
Pazienti trattati: (A + B – C)	2.147 (17.1% degli ischemici)

ANNO 2019

Ricoveri ictus acuto (isch + emorr) SOLO H con SU*	15.095
Ricoveri ictus acuto SOLO ISCHEMICI SOLO H con SU	11.648
A Trombolisi	1.582
B Trombectomia	913

Proposta per un modello organizzativo di unità funzionale stroke nell'ambito della revisione rete stroke Regione Lombardia secondo DGR XI/7473

C Trombolisi + trombectomia	337
Pazienti trattati: (A + B – C)	2.158 (18.5% degli ischemici)

ANNO 2020

Ricoveri ictus acuto (isch + emorr) SOLO H con SU	13.860
Ricoveri ictus acuto SOLO ISCHEMICI SOLO H con SU	10.724
A Trombolisi	1.397
B Trombectomia	1.081
C Trombolisi + trombectomia	334
Pazienti trattati: (A + B – C)	2.144 (20% degli ischemici)

*SU: Stroke Unit

I dati del 2019 e del 2020 hanno dimostrato di fatto uno spostamento solo parziale dei pazienti con ictus ischemico acuto ricoverati nei 10 hub.

ischemici	2019	2020	
Spedali Civili Brescia	654	724	
Niguarda Milano	448	588	
S. Matteo Pavia	474	566	
S. Gerardo Monza	445	539	
Humanitas Rozzano	298	491	
Legnano	430	453	
Mantova	409	448	
Varese	403	388	
Como	284	364	
Lecco	328	353	
	4.173	(su 13.816)	4.914 (su 12.521)

Proposta per un modello organizzativo di unità funzionale stroke nell'ambito della revisione rete stroke Regione Lombardia secondo DGR XI/7473

La scala di Rankin modificata (mRS) a tre mesi dei pazienti trattati nel 2020 in alcuni hub confrontata con la scala degli stessi hub relativa all'anno precedente ha dimostrato un trend in peggioramento (Fonte SITS Safe Implementation of Treatment in Stroke).

In linea con gli anni precedenti nell'anno 2021 in Regione Lombardia sono stati registrati 13.931 ictus ischemici con un ulteriore spostamento dei pazienti dai centri spoke (4.001 pazienti) ai centri hub (7.589 pazienti).

In quest'anno sono stati effettuati 2.298 trattamenti riperfusivi pari al 13.2% di tutti gli ictus (ischemici ed emorragici) e pari al 17.1% degli ischemici con una leggera flessione rispetto agli anni precedenti.

In particolare le trombectomie meccaniche (TM) sono state 1.152 e quindi con accesso a tale risorsa da parte del 6.6% di tutti i pazienti con ictus e dell'8.2% degli ischemici.

In data 30/11/2022 la Giunta Regionale di Regione Lombardia approva la DGR XI/7373 circa ulteriori determinazioni in merito alla rete stroke ed in particolare identificazione in fase preospedaliera del paziente adulto con ictus, criteri di centralizzazione e definizione dei nodi della rete.

In particolare ridefinisce come la rete clinico-assistenziale per l'Ictus sia un modello organizzativo che deve assicurare la presa in carico dei pazienti, mettendo in relazione professionisti, strutture e servizi che erogano interventi sanitari e sociosanitari di tipologia e livelli diversi.

Nel 2021 il sistema di emergenza e urgenza pre-ospedaliero 118 ha trasportato circa 10.200 pazienti con sospetta patologia cerebrovascolare. Il codice ictus in uso (CPSS positiva, esordio evento entro 6 ore, autonomia preevento) è stato attribuito a quasi il 50 % di questi.

In base ad un'indagine condotta da AREU, l'accuratezza dell'assegnazione del codice ictus, confrontato con la diagnosi di dimissione da PS, è stato pari al 50 %. Quindi è possibile stimare che nel 2021 su un totale di 4.849 codici ictus, 2.424 pazienti venivano ricoverati con diagnosi di ictus ischemico.

Del restante 50 % dei pazienti a cui non era stato attribuito un codice ictus, in ambito intra-Ospedaliero è stata fatta diagnosi di Stroke nel 50 % dei casi.

Nel periodo 2018-2021 le Stroke Unit di II livello hanno ricevuto, in media, direttamente dal sistema emergenza urgenza pre-Ospedaliero il 61 % dei pazienti con codice ictus mentre il 39 % afferivano a Stroke Unit di I livello.

In qualità di endpoint di efficacia del sistema è stata presa in esame la mortalità nei ricoveri per ictus su pazienti adulti acuti a 30 giorni dal ricovero (indicatore oggetto di monitoraggio del Programma Nazionale Esiti - PNE di Agenas) è stata quantificata come media pesata per l'attività di ogni singola struttura.

Si evidenziano in Tabella 3 i dati relativi ad una minore mortalità a 30 giorni nei Centri Hub rispetto ai Centri Spoke.

Tabella 3 Mortalità a 30 giorni per ictus (media pesata).

INDICATORE: MORTALITA' A 30 GG- ICTUS				
	media pesata			
	2018	2019	2020	2021
Hub	7%*	7%*	9%*	7%*
Spoke	9%*	9%*	11%*	9%*
PS non spoke	13%	13%	16%	16%
Totale	9%	9%	10%	9%

*significatività hub-spoke: $p\text{-value} < 0.05$

Corre l'obbligo di formulare almeno tre considerazioni:

- 1) fermo restando la significatività assoluta dell'indicatore Programma Nazionale Esiti "mortalità a 30 giorni dal ricovero" tale indicatore non viene significativamente influenzato dai trattamenti ripercussivi che consentono, in tutti gli studi considerati ed adottati per la formulazione delle varie linee guida, di ridurre la **disabilità a tre mesi** misurata con la Scala di Rankin modificata (mRS).
- 2) È inoltre del tutto evidente che le differenze tra spoke ed hub non consistano solo in un più facile e rapido accesso alla sala angiografica e quindi relative al trattamento ripercussivo mediante trombectomia meccanica bensì anche e soprattutto ad una maggiore dotazione complessiva di risorse sia umane che tecnologiche messe a disposizione dei pazienti e riferibili non solo alla Stroke Unit ed alla Neuroradiologia Interventistica ma all'intero presidio nel quale il centro hub insiste.
- 3) I pazienti ricoverati nei centri stroke di I e di II livello sono tutt'altro che omogeneamente distribuiti per trasporto preferenziale ed in progressivo crescendo negli ultimi anni dei pazienti potenzialmente trattabili nei centri di II livello. Ogni tipo di confronto tra popolazioni di pazienti non omogenee come in questo caso appare quindi inficiato da bias di selezione dei pazienti stessi, privo di significatività statistica e con assai scarsa possibilità di trarre corrette inferenze in ambito sanitario ed ancor più scientifico.

L'utilizzo del codice ictus nella comunicazione tra le SOREU e gli Ospedali permette la repentina attivazione di percorsi diagnostici e terapeutici, garantendo l'ottimizzazione dei tempi, fondamentale nella cura di una patologia tempo-dipendente (10). Questo dovrebbe garantire, in accordo con i PDTA, la presa in carico tempestiva da parte dello stroke-team e il corretto tempo door-to-needle e door-to-groin. Si raccomanda quindi che alla comunicazione del codice ictus da parte di SOREU al pronto soccorso, lo stesso provveda a allertare immediatamente lo stroke team (neurologo e radiologo) per esempio tramite un codice su cellulare di servizio o cercapersona.

In altre parole il Codice Ictus in Regione Lombardia è a tutti gli effetti un codice di "prenotifica" al PS circa l'arrivo di un paziente potenzialmente trattabile.

Ad oggi non è stata dimostrata la significatività di scale preospedaliere (o codici ictus) che dimostrino significativa sensibilità circa l'occlusione di un grosso vaso e quindi con potenziale beneficio della centralizzazione presso un centro hub (modello mothership) con finalità di ottimizzazione dei tempi relativi al possibile trattamento ripercussivo mediante trombectomia meccanica (19).

La DGR XI/7374 ridefinisce inoltre come le reti territoriali rappresentano aree comprendenti strutture sanitarie che garantiscono livelli di cura differenti (**Unità Funzionali**).

La Rete Stroke regionale è formata da più **Unità Funzionali ciascuna costituita da: un centro Stroke di II livello, una o più centro Stroke di I livello e uno o più ospedali senza stroke unit ma sede di PS/PPI**. Per Stroke Unit di I o II livello non si intende unicamente il reparto di degenza di Stroke Unit bensì quell'insieme di servizi e competenze, definiti dal DM n. 70/2015, che, attraverso una coordinata e multidisciplinare attività, ha la responsabilità della gestione del paziente affetto da stroke al fine di garantirne il miglior trattamento e di ridurre la mortalità e la disabilità. Oltre ai requisiti sotto riportati, i nodi della rete devono registrare e garantire i tempi di presa in carico, di trattamento e di ricovero identificati come standard. In particolare, garantire un iniziale tempo dall'arrivo in Ospedale all'inizio della trombolisi (door-to-needle) < 60 min per tendere a un tempo di 30 minuti (7) e un tempo dall'arrivo in Ospedale all'inizio della trombectomia (door-to-groin) < 90 minuti. È necessario anche garantire un ricovero immediato in Stroke Unit al termine dell'iter diagnostico e terapeutico.

Come detto nelle varie linee guida nazionali ed internazionali non ci sono evidenze a favore di un modello di centralizzazione rispetto ad un altro. È raccomandato quindi di formulare un modello adeguato alle caratteristiche geografiche e alle risorse presenti sul territorio e di considerare di centralizzare verso la struttura hub nel caso in cui sia equidistante dalla struttura spoke o nel caso in cui sia a 30 o 45 minuti dal luogo dell'evento.

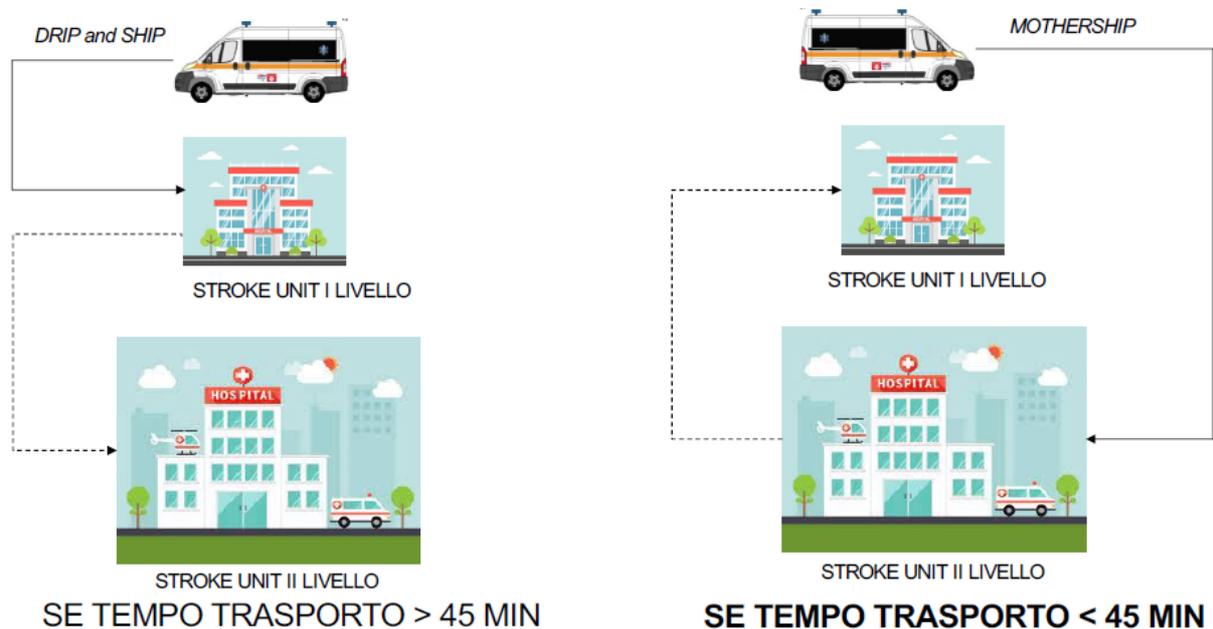
A livello regionale è comunque apparso adeguato applicare un modello che centralizzi nella Stroke Unit di II livello (modello mother-ship) quando la distanza di percorrenza dal luogo dell'evento sia uguale a quella per Stroke Unit di I livello oppure nel caso in cui questa distanza sia minore di 45 minuti. Quindi al fine di garantire, ove indicato, il trattamento con fibrinolisi entro 9 ore e con trombectomia entro 24 ore dall'esordio dei sintomi, la SOREU procede alla centralizzazione dei pazienti con codice ictus nella Stroke Unit di II livello di competenza territoriale nei seguenti casi:

- Se presenti le controindicazioni assolute a trombolisi valutate da SOREU.
- Se paziente in gravidanza.
- Se necessità di trasporto tramite elisoccorso (trasporto su gomma stimato maggiore di 60 minuti).
- Se tempo di trasporto alla Stroke Unit di II livello uguale a quello della Stroke Unit di I livello.
- Se tempo di trasporto alla Stroke Unit di II livello minore di 45 minuti.
- Se esordio dell'evento oltre le 4,5 ore ma entro le 24 ore e Stroke Unit di I livello temporaneamente sprovvista di TAC perfusionale con software per la ricostruzione di immagini e teleradiologia.

In tutti gli altri casi è indicato il trasporto nella Stroke Unit più vicina.

In base a questi criteri di centralizzazione, come da Linee Guida Europee, il trasporto dei codici ictus nelle zone urbane seguirà principalmente il modello mothership mentre, nelle zone rurali, il modello drip and ship ad eccezione dei casi in cui la Stroke Unit di I livello non sia temporaneamente in grado di eseguire lo studio radiologico della penombra ischemica.

CRITERIO DI CENTRALIZZAZIONE



Non da ultimo nella DGR in oggetto si definisce che al fine di garantire a tutti i pazienti un posto letto in ambiente semi-intensivo al termine dell'iter diagnostico terapeutico in emergenza/urgenza, nel caso non ci sia disponibilità di posto letto in Stroke Unit, in prima istanza è **l'Unità Funzionale che deve rendere disponibile al suo interno un posto letto** anche tramite l'ausilio del bedmanager e del sistema informatizzato regionale di disponibilità posti letto (EUOL). È per questo fondamentale che i Bed-Manager della stessa Unità Funzionale lavorino abitualmente in rete.

OBIETTIVI SPECIFICI E STRATEGICI DEL PROGETTO

Definire, razionalizzare ed identificare i percorsi diagnostico-terapeutico-assistenziale nel paziente con ictus cerebrale acuto all'interno dell'Unità Funzionale Brianza composta da un centro stroke di II livello o hub (Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori), da due centri stroke di I livello o spoke (Ospedale Pio XI Desio ed Ospedale di Vimercate) e da un ospedale senza stroke unit ma sede di PS (Ospedale di Carate Brianza).

Ridurre i tempi extraospedalieri (onset to door) attualmente elevati in Regione Lombardia (vedi pagina 8).

Ridurre i tempi intraospedalieri di trattamento con trombolisi ev (door to needle) nei Pronto Soccorso dei tre centri stroke.

Ridurre il tempo DIDO (door in door out) e DTG (door to groin) nei due centri spoke nei pazienti ictus ischemico da occlusione di grosso vaso e non identificati come tali da parte di SOREU.

Identificare il criterio clinico/anamnestico più corretto finalizzato non tanto e non solo alla prenotifica al PS dell'arrivo di un paziente quanto ad un trasporto primario centralizzato dei pazienti candidabili a trombectomia per occlusione di un grosso vaso negli hub (STUDIO PRESTO).

Evitare di svantaggiare i pazienti trattabili con trombolisi ev nei centri spoke in un tempo più breve con centralizzazione inappropriata negli hub con un tempo onset di door più elevato.

Evitare la centralizzazione futile di pazienti con ictus non trattabile

Evitare la centralizzazione inutile di pazienti con patologia non cerebrovascolare.

Evitare la frammentazione dei ricoveri in differenti Stroke Unit a pari livello di intensità di cure all'interno della stessa Unità Funzionale in quanto ad alto rischio di:

- aumento dei tempi di degenza medi del sistema,
- incremento atteso dell'errore medico, legato principalmente a possibili difetti di comunicazione, che ricorrentemente accompagna un trasferimento di pazienti in differenti ambiti di ricovero (anche all'interno dello stesso presidio),
- incremento dei costi per inutile replicazione di esami radiologici, strumentali e di laboratorio nei diversi presidi
- ritardo e scarsa personalizzazione nella programmazione del ricovero riabilitativo
- duplicazione formale dei ricoveri

METODOLOGIA ADOTTATA

Incontri periodici tra il dicembre 2022 ed il luglio 2023 tra Direzioni Sanitarie di Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori ed ASST Brianza, Neurologi di Stroke Unit dei presidi dell'Unità Funzionale, Medici di Pronto Soccorso dei presidi dell'Unità Funzionale, Neuroradiologia Interventistica IRCCS San Gerardo dei Tintori, AREU, bed managers dei presidi dell'Unità Funzionale.

Elaborazione di documento di lavoro.

Incontri di follow up ed analisi condivisa degli indicatori.

DESTINATARI/BENEFICIARI DEL PROGETTO

Nell'area dell'Unità Funzionale Brianza, corrispondente sostanzialmente alla Provincia di Monza e Brianza sono residenti 874.000 abitanti.

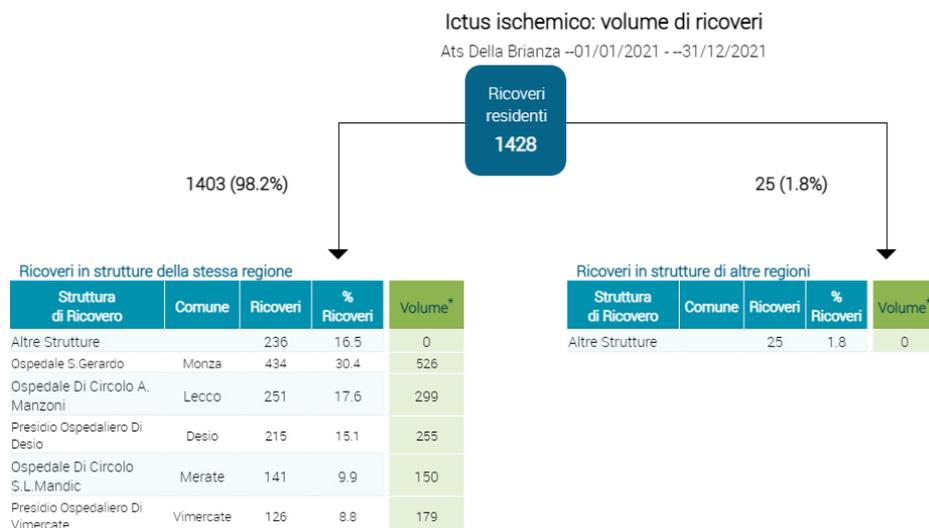
Considerando la media regionale di 1.700 ictus per milione di abitanti/anno all'interno dell'Unità Funzionale Brianza sono attesi circa 1.500 ictus/anno.

I pazienti trasportati da Soreu in Regione Lombardia sono stati 10.200 nel 2021 meno della metà dei quali sono stati confermati ictus acuto mentre oltre il 50% dei pazienti trasportati con codice di prenotifica ictus ha ricevuto una diversa diagnosi.

Nell'area presa in considerazione è quindi lecito attendersi 1/3 circa dei pazienti con ictus trasportati da Soreu (500 pazienti) ed i 2/3 autopresentati o trasportati da Soreu in urgenza ma non identificati come ictus.

I pazienti presi in carico non saranno solo quelli con eventi ischemici ma anche emorragici in quanto queste due popolazioni sono clinicamente indistinguibili nella fase preospedaliera prime dell'esecuzione di TAC encefalo. C'è poi un terzo novero di pazienti con deficit neurologico focale ad esordio acuto attribuibile ad attacco ischemico transitorio che sono spesso indistinguibili da un ictus ischemico nella fase preospedaliera.

Un modello organizzativo di unità funzionale stroke nell'ambito della revisione rete stroke Regione Lombardia secondo DGR XI/7473 è necessariamente rivolta non solo alla minoranza dei pazienti centralizzati da Soreu con codice ictus per prenotifica ma anche ai restanti pazienti con patologia cerebrovascolare acuta affinché ricevano ogni migliore trattamento ripercussivo, di stabilizzazione nella fase acuta, di prevenzione secondaria, riabilitativo ed una corretta comunicazione ai caregivers.



*Volume totale di ricoveri nella struttura per l'indicatore in studio

DESCRIZIONE DEL PROGETTO, DELLE SUE FASI E TEMPISTICHE

Le nuove regole stabiliscono che i pazienti con codice ictus siano condotti direttamente all'Hub dell'Unità Funzionale e cioè al Pronto Soccorso dell'Ospedale San Gerardo di Monza, sede della Stroke Unit di II livello. Questo cambiamento operativo, sulla base di una rilevazione della durata di 6 mesi, eseguita da AREU, è previsto produca un aumento di accessi al PS del Centro Stroke di II livello di 0,63 pazienti al dì.

Non è realisticamente prevedibile che, stanti le risorse disponibili, presso la Stroke Unit dell'Ospedale San Gerardo vengano accolti oltre a quanti vengono già oggi ricoverati ulteriori 200-250 pazienti/anno.

E' dunque necessario che sia previsto ed organizzato un flusso di pazienti dall'Hub ai Centri Spoke ovvero all'Ospedale Pio XI di Desio ed all'Ospedale di Vimercate che compensi questo maggiore afflusso che avviene in assenza di complete capacità recettive.

Con questo progetto si intende descrivere fondamentalmente le regole di questo flusso tenendo conto che il buon funzionamento del sistema è fondato sulla concreta collaborazione delle componenti dell'Unità Funzionali e sulla quotidiana interazione attraverso il sistema dei Bed Manager.

Campo di Applicazione

Il documento riguarda esclusivamente i pazienti con attribuzione da parte di Soreu del "**Codice Ictus**", come infatti espresso nella DGR 7473, rimangono invariate le precedenti regole di ingaggio di Soreu per tutte le altre tipologie di pazienti.

Il comune di residenza del paziente rappresenta il **tag territoriale** attribuito al paziente che dovrà essere preso in considerazione per il back-transfer (vedi figura).

Suddivisione Territoriale



Ambito territoriale Ovest:

Albate; Carate Brianza; Sovico; Verano Brianza; Bovisio Masciago; Cesano; Desio; Limbiate; Varedo; Barlassina; Ceriano Laghetto; Cogliate; Giussano; Lazzate; Lentate sul Seveso; Meda; Misinto; Seregno; Seveso.

Ambito territoriale Monza:

Monza; Biassono; Brughiero; Lissone; Vedano al Lambro; Muggiò; Nova Milanese; Villasanta.

Ambito territoriale Est:

Agrate Brianza; Aicurzio; Arcore; Bellusco; Besana Brianza; Bernareggio; Briosco; Burago di Molgora; Busnago; Camparada; Caponago; Carnate; Cavenago di Brianza, Concorezzo; Cornate d'Adda; Correzzana; Lesmo; Macherio; Mezzago; Ornago; Renate; Roncello; Ronco Briantino; Sulbiate; Triuggio; Usmate Velate; Vimercate; Veduggio con Colzano.

Procedura Operativa

I Centri Spoke si impegnano ad accettare h 24 presso le relative Stroke Unit tutti i pazienti con Ictus Ischemico confermato, condotti al Centro Hub e provenienti dai rispettivi ambiti territoriali. Le tempistiche di trasferimento del paziente dal Centro Hub saranno decise dal Neurologo di Guardia presso Centro stroke di II livello (San Gerardo), in accordo con il collega Neurologo di guardia presso il Centro Spoke di riferimento.

Proposta per un modello organizzativo di unità funzionale stroke nell'ambito della revisione rete stroke Regione Lombardia secondo DGR XI/7473

I criteri di selezione dei pazienti per il trasferimento devono essere dettati da prudenza e sicurezza per il paziente (pazienti stabili, non evolutivi), coordinati dai Bed Manager.

I trasferimenti previsti avverranno esclusivamente tra PS o eventualmente da Neuroranimazione del Centro Hub a Stroke Unit di uno dei Centri Spoke.

Non è previsto trasferimento ai PS dei Centri Spoke.

Non è previsto trasferimento tra Stroke Unit a pari livello di intensità di cure all'interno della stessa Unità Funzionale in quanto ad alto rischio di:

- aumento dei tempi di degenza medi del sistema,
- incremento atteso dell'errore medico, legato principalmente a possibili difetti di comunicazione, che ricorrentemente accompagna un trasferimento di pazienti in differenti ambiti di ricovero (anche all'interno dello stesso presidio),
- incremento dei costi per inutile replicazione di esami radiologici, strumentali e di laboratorio nei diversi presidi
- ritardo e scarsa personalizzazione nella programmazione del ricovero riabilitativo
- duplicazione formale dei ricoveri

Il Bed Manager svolgerà il ruolo di coordinatore del flusso del back-transfer in modo da rendere prontamente disponibile, compatibilmente con la situazione contingente, un posto letto nella Stroke Unit territorialmente coerente con l'area di provenienza del paziente con "Codice Ictus".

In attesa che sia possibile organizzare una **condivisione telematica delle neuroimmagini** il paziente trasferito sarà accompagnato dalla documentazione clinica cartacea e da copia su CD delle immagini radiologiche.

Data la previsione che circa il 50% dei pazienti con codice ictus non risulti confermata alla valutazione in Pronto Soccorso, vi è da prevedere che una quota di questi pazienti non siano da trasferire dal PS dell'Hub alla Stroke Unit di uno dei Centri Spoke ma piuttosto in un letto di degenza ordinaria di Neurologia o addirittura in un letto di Reparto Internistico. Non essendovi nella DGR indicazioni specifiche a tal riguardo, in particolare sul coinvolgimento dei Pronto Soccorso e dei Reparti Internistici il problema di un eventuale flusso generato da questi pazienti verrà monitorato ed affrontato mediante l'interazione dei Bed Manager con spirito collaborativo tra i Centri dell'Unità Funzionale.

Per quanto riguarda invece i pazienti che giungono direttamente ai Centri Spoke e dovessero necessitare di centralizzazione secondaria per l'effettuazione di una procedura di trombectomia meccanica restano in vigore le attuali regole organizzative che prevedono, salvo complicanze, il ritorno del paziente al Centro Spoke dopo la procedura.

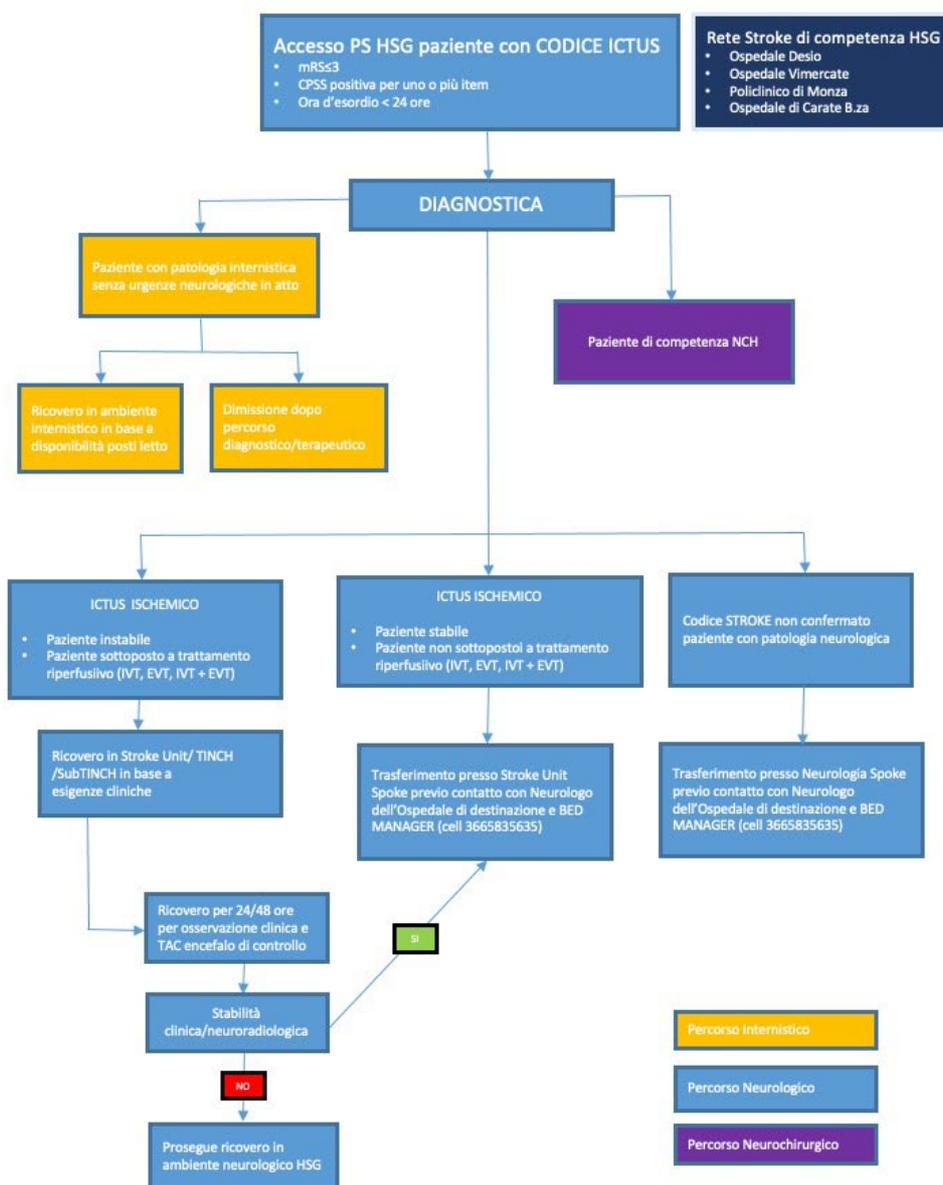
Nelle more della messa a disposizione nei Centri Spoke di esame **TAC perfusionale** le eventuali centralizzazioni secondarie eseguite allo scopo di poter eseguire queste indagini e le conseguenti terapie, non essendo al momento codificate regole organizzative precise, sono subordinate all'intesa tra i Neurologi di guardia dell'Hub e dello Spoke.

Qualora la diagnosi di Ictus Ischemico venga posta in uno dei Pronto Soccorso del **Presidio del territorio non dotato di Stroke Unit** e non in grado di eseguire angio-TAC (Ospedale di Carate

Proposta per un modello organizzativo di unità funzionale stroke nell'ambito della revisione rete stroke Regione Lombardia secondo DGR XI/7473

Brianza), il paziente verrà riferito al PS dell'Hub per la fase diagnostica/procedurale e successivamente alla Stroke Unit dello Spoke del territorio di pertinenza.

Flow-Chart



In data 15/6/2023 è stata avviata da parte delle Sale Operative Regionali Emergenza Urgenza (SOREU) di AREU, l'applicazione dei criteri di centralizzazione nelle aree di afferenza delle Unità Funzionali dichiaratesi in grado di soddisfare gli standard richiesti tra le quali l'Unità Funzionale Brianza.

Indicatori

La novità dell'esperienza organizzativa ed il ruolo di sperimentazione pilota affidato all'Unità Funzionale Stroke Brianza suggerisce la necessità di monitorare, in termini di efficacia ed efficienza, l'applicazione di questo nuovo modello organizzativo.

Per quanto riguarda l'efficacia è già in atto in tutte le Stroke Unit una raccolta delle informazioni relative ai pazienti con Ictus Ischemico sottoposti a procedure di riperfusione (SITS-Registry). In particolare, trattandosi di una patologia tempo-dipendente, sono di importanti i tempi impiegati dall'esordio della sintomatologia all'avvio della procedura di riperfusione e quelli tra ciascuno step diagnostico.

Verrà compilato un elenco dei pazienti con Codice Ictus e relative attribuzioni territoriali trasportati mensilmente presso i Centri Hub e Spoke del nodo.

Per quanto riguarda l'efficienza dell'organizzazione verranno conteggiati:

Codici Ictus trasportati all'Hub

Codici Ictus confermati all'Hub

Codici Ictus trasportati agli Spoke

Codici Ictus confermati agli Spoke

Codici Ictus trasferiti da Hub a Spoke (e relativi tempi)

Codici Ictus non confermati trasferiti in Neurologia Spoke

Codici Ictus non confermati trasferiti in Medicina

Eventuali non disponibilità di posto letto in Stroke Unit dei Centri Spoke

Eventuali non disponibilità di posto letto per codici ictus non confermati nei Centri Spoke

COSTI DI IMPLEMENTAZIONE O REALIZZAZIONE

L'ictus ha un peso economico significativo per la società: trattamenti di emergenza, valutazione preventiva e diagnostica, assistenza formale e informale. Nell'UE il costo totale dell'ictus per le cure sanitarie e non, stimato a 45 miliardi di €, è destinato a salire (20). Ogni anno, come risulta dai dati SDO derivati dall' "Archivio Nazionale dati SDO, Ministero della Salute, Direzione Generale della Programmazione, Ufficio VI", in Italia vengono ricoverati circa 100.000 ictus, dei quali circa 80.000 (80%) sono primi eventi. In Italia le persone che hanno avuto un ictus e sono sopravvissute, con esiti più o meno invalidanti, sono oggi circa 940.000, ma il fenomeno è in costante crescita, a causa dell'invecchiamento della popolazione. L'80% del numero totale degli ictus è rappresentato da ictus ischemici con una mortalità a 30 i giorni di circa il 20% e del 30% a un anno, mentre la mortalità a 30 giorni dopo un ictus emorragico raggiunge il 50%.

È globalmente condiviso che il consumo delle risorse sanitarie sia principalmente attribuibile al ricovero ospedaliero e al percorso di riabilitazione: la fase acuta è responsabile del 30-40% e i servizi di riabilitazione del 15-35% dei costi totali (4,5). La gravità dell'ictus è il determinante più importante per i costi.

In Italia i costi diretti per il SSN ammontano a circa 16 miliardi di euro all'anno, ai quali vanno aggiunti circa 5 miliardi di euro in termini di costi indiretti, calcolati principalmente come perdita di produttività. Da un'analisi condotta dal EEHTA (Economic Evaluation and HTA) del CEIS, dell'Università Tor Vergata di Roma, in collaborazione con la banca dati INPS, le malattie del sistema cardiocircolatorio rappresentano la seconda voce di costo (seconda solo alle patologie oncologiche) in termini di prestazioni previdenziali, pari al 19% della spesa totale dal 2009 al 2015, per una spesa totale nel periodo suddetto di circa € 13,7 miliardi, con una media annua di € 1,9 miliardi. In particolare, considerando le singole prestazioni previdenziali per gli assegni ordinari di invalidità e le pensioni di invalidità previdenziali, i disturbi del sistema circolatorio rappresentano la prima voce di costo rispetto agli altri gruppi patologici (al pari, più o meno, delle patologie oncologiche). Complessivamente è stato stimato che il Sistema sanitario italiano sostiene una spesa per paziente pari a circa 20.000 €/anno a cui aggiungere i costi sociali a carico della famiglia e dalla collettività pari a circa 30.000 €/anno (21).

L'adeguata gestione del paziente può migliorare l'efficacia dell'intervento ed incidere positivamente sull'esito clinico della fase acuta dell'ictus e, quindi, sulla qualità di vita del paziente, così da garantire, nel medio-lungo periodo, anche una riduzione importante della spesa sanitaria, previdenziale e delle cosiddette informal-care (costi sostenuti direttamente dalle famiglie). La stima dei costi economici include la terapia in acuto, l'aderenza alle terapie di prevenzione e la prevenzione dell'ictus in pazienti con FA

Costo/beneficio dei trattamenti in fase acuta

La somministrazione di alteplase (t-PA) entro 4.5 ore dall'insorgenza dei sintomi porta alla rivascolarizzazione nel 33% dei casi con occlusione dei grossi vasi cerebrali. Nell'ultimo decennio, sono stati sviluppati dei dispositivi di trombectomia meccanica (TM), progettati per ripristinare il flusso sanguigno cerebrale da occlusione embolica/trombotica di un grosso vaso cerebrale. La TM consente di limitare la disabilità nei pazienti nel 40-50% dei casi ma ad oggi in Lombardia viene eseguita in una percentuale di casi attorno all'8%.

- **Costo/beneficio della Unità neurovascolare.** Il calcolo dei costi è reso difficile dal fatto che i modelli di Unità neurovascolari esistenti sono numerosi, in particolare può variare sensibilmente il costo del cosiddetto "personale dedicato". Esistono comunque numerosi e accurati studi, condotti in Italia e in altri Paesi, che dimostrano che i costi di una giornata di degenza in Unità neurovascolari sono pari o di poco superiori ai costi dei normali reparti di degenza medica o specialistica e che tali costi sono ampiamente compensati dalla riduzione complessiva della durata della degenza per la

riduzione delle complicanze. La riduzione della degenza media ha un impatto significativo sui costi di cura correlati all'ictus. A ciò va aggiunta la riduzione sensibile dei costi sociali e assistenziali derivante dalla minore invalidità residua.

- **Costo/beneficio della trombolisi venosa.** Il beneficio della terapia trombolitica è legato significativamente alla riduzione della disabilità residua. Infatti, i costi della degenza dei pazienti con grave disabilità aumentano di 4.5 volte rispetto ai pazienti con ictus lieve. È stato calcolato che il numero necessario al beneficio (NNT) della trombolisi è di 4-5, 11 e 14 pazienti per le finestre terapeutiche rispettivamente di 90, 90-180 e 240 minuti. Una ricerca francese del 2015 ha stimato che per ogni aumento dell'1% del numero di pazienti sottoposti a trattamento trombolitico, vi è una diminuzione di 439.800 € in totale nei costi per il sistema sanitario dovuto alla riduzione della disabilità (22).

- **Costo/beneficio della trombectomia meccanica.** In un report italiano del 2018 è stato valutato il rapporto costo-efficacia della TM con il SolitaireTM®, dispositivo di rivascolarizzazione (stent retriever) per il trattamento dell'ictus acuto, confrontando la TM in associazione con IV t-PA con il t-PA da solo, utilizzando un modello Markov (23). I risultati sono riportati in termini di rapporto costo-efficacia incrementale (ICER). I costi totali di TM più IV t-PA e IV t-PA da solo, erano pari a € 31.798 e € 34.855 rispettivamente.

La TM più t-PA consente un incremento delle QALY ("Quality Adjusted Life Years") dello 0,77, determinando un ICER positivo. Sono state condotte ulteriori analisi per calcolare la spesa totale per livello di morbilità confrontando i due percorsi terapeutici. In particolare, la TM riduce il numero totale di pazienti dipendenti dal punto di vista funzionale (mRS 3-4, e in particolare mRS 5). In altre parole, la maggior parte del risparmio viene ottenuto nella vita dopo l'ictus (oltre tre mesi dall'evento) ed è determinato dall'aver più pazienti vivi e indipendenti dopo TM (mRS 0-2).

In un'altra analisi costo-beneficio condotta in Spagna (24) è stato stimato che la trombectomia meccanica con stent retriever a seguito di trattamento con trombolisi venosa confrontata con la sola trombolisi ev è associata con un migliore outcome funzionale di 2.51 QALYs tale da consentire un risparmio economico lungo l'orizzonte temporale dell'intera vita dei pazienti di 44.378 €

Un ulteriore studio condotto nel 2020 negli Stati Uniti (25) ha dimostrato per i pazienti con ictus ischemico acuto e occlusione dei grandi vasi anteriori trattati ≥6 ore dopo l'insorgenza dei sintomi che la trombectomia meccanica associata alle cure mediche standard (Standard Medical Care, SMC) presenta un migliore rapporto costo-efficacia rispetto alla sola SMC. In tutti i sottogruppi, MT+SMC ha soddisfatto gli standard convenzionali per il rapporto costo-efficacia e ha determinato esiti di salute migliori. MT+SMC ha determinato infatti più QALY rispetto alla sola SMC e i rapporti incrementali costo-efficacia (ICER) hanno dimostrato che MT+SMC offre cure di valore elevato in base agli standard dell'Associazione americana di cardiologia (American Heart Association) e della Società americana di cardiologia (American College of Cardiology). Gli autori hanno concluso che MT+SMC ≥6 ore dall'insorgenza dei sintomi ha un rapporto costo-efficacia vantaggioso in tutti i sottogruppi ma è necessario un ulteriore studio sui pazienti di età superiore a 80 anni o con punteggio NIHSS ≥16.

Interessante notare come una revisione sistematica di ben venti studi pubblicata nel 2023 (26) ponendo in considerazione i modelli organizzativi finalizzati ad ottimizzare i tempi di trattamento - e ribaltando quindi l'approccio di studi ugualmente recenti ma con un approccio basato sulla modalità di trattamento (27) - dimostri come la riduzione dei ritardi nel percorso del paziente con ictus acuto migliori l'outcome clinico dei pazienti candidabili ai trattamenti riperfusivi. L'impatto economico delle molteplici strategie volte a ridurre il tempo dall'esordio dell'evento al trattamento (OTT, onset to treatment) è quindi di grande rilievo e va a sua volta preso in considerazione nelle scelte organizzative circa i percorsi dei pazienti tenendo conto delle risorse localmente a disposizione. Le variabili riguardanti l'ottimizzazione dei tempi messe a fuoco nella revisione sistematica in oggetto e dimostratamente "cost-effectiveness" in differenti setting riguardano principalmente interventi educativi volti ad evitare perdite di tempo, modelli organizzativi locali, telemedicina tra diversi Ospedali, Stroke Unit mobili.

Proposta per un modello organizzativo di unità funzionale stroke nell'ambito della revisione rete stroke Regione Lombardia secondo DGR XI/7473

In Italia ed ovunque nel mondo la centralizzazione comporta uno svantaggio tendenziale per i pazienti trattabili per via venosa anche negli spoke (per ritardo nei trasporti) ed un vantaggio tendenziale per coloro i quali vengono trattati per via endovascolare negli Hub (per by pass del trasporto primario differito) e non è mai stato dimostrato un evidente vantaggio complessivo dell'organizzazione mediante centralizzazione (mothership).

Attualmente AREU dichiara di trasportare con codice ictus 10.200 pazienti/anno in Regione Lombardia e di questi solo il 50% si confermano ictus in Pronto Soccorso.

Nel 2021 in tutta la Lombardia sono stati codificati 13.149 ictus ischemici 4.151 emorragici e 2.602 TIA (19.902 pazienti in totale), nella fase territoriale questi gruppi non sono distinguibili ma una volta giunti in PS solo gli ictus ischemici sono trattabili.

Dei 13.149 ictus ischemici lombardi del 2021 ne sono stati trattati con tutte le modalità disponibili 2.298 ovvero il 17.4%

Le trombectomie (ovvero i trattamenti che potrebbero avvantaggiarsi del trasporto primario nell'hub) sono state 1.124 nel 2021 (1.081 nel 2020) pari all'8.5% degli ischemici e pari al 5.6% del totale dei pazienti con patologia neurovascolare acuta. Se consideriamo che i trasportati da AREU per il 50% non sono ictus si evince che di questi pazienti si potrebbe avvantaggiare di trasporto diretto il 2.8% e viene svantaggiata una analoga percentuale che riceve la sola trombolisi che potrebbe ricevere più precocemente nello spoke (vantaggio neutro per il restante 94.4%).

Dei pazienti trattati in sala angiografica, 1.124 nel 2021, già 947 sono stati dimessi dai 14 Hub e solo 177 da tutti gli spoke della Lombardia una significativa "centralizzazione" è di fatto già in essere almeno da 2 anni.

Se prendiamo in considerazione solo il territorio di competenza di Monza e Brianza (874.000 abitanti e di questi circa 1.800/anno con patologia cerebrovascolare acuta) ci aspettiamo un trasporto da parte di Areu di circa 900 pazienti/anno dei quali solo 450 hanno patologia cerebrovascolare acuta e 300 sono ictus ischemici acuti trattabili, di questi avranno tendenziale vantaggio circa 25 e tendenziale svantaggio per lo stesso numero. Considerato che la maggior parte di questi 25 raggiunge già ora primariamente il PS del San Gerardo possiamo stimare un potenziale vantaggio dalla centralizzazione per 8-12 pazienti anno tra Desio e Vimercate, ancora una volta lo stesso numero di pazienti sarà tendenzialmente svantaggiato per ritardo nel trattamento per via venosa.

Dal punto di vista economico appare assai ardua la stima del contenimento dei costi derivante da una riduzione dei tempi di esecuzione di una procedura tempo-dipendente come la trombectomia meccanica ma anche stimando il vantaggio economico della procedura circa 44.000 € "lifetime" per paziente (24) si può senz'altro dire che il vantaggio economico della sola riduzione dei tempi di trasporto per TM sia senz'altro inferiore rispetto al trattamento con sola trombolisi venosa senza TM e che possa essere rivolto a 8-12 pazienti/anno.

A fronte di questo vantaggio occorre considerare un incremento dei costi in fase acuta di circa 5.500 € per paziente trattato con TM (6.435 €) rispetto alla sola trombolisi venosa (918 €) (23).

Proposta per un modello organizzativo di unità funzionale stroke nell'ambito della revisione rete stroke Regione Lombardia secondo DGR XI/7473

	IV-TPA + MT	IV-TPA	Incremental	ICER	NMB
1 ANNO					
Treatment	€6,435.01	€918.36	€5,516.65	€23,990.44	€1,017.45
Adverse event costs	€2.75	€3.60	-€0.85		
Acute costs	€3,153.44	€3,444.99	-€274.88		
Long term care costs	€3,433.50	€4,821.04	-€1,387.54		
Recurrent stroke	€389.44	€164.45	€224.99		
Total Costs	€13,430.81	€9,352.44	€4,078.37		
Total QALYs	0.55	0.38	0.17		
2 ANNO					
Treatment	€6,435.01	€918.36	€5,516.65	€6,696.22	€7,662.72
Adverse event costs	€2.75	€3.60	-€0.85		
Acute costs	€3,153.44	€3,444.99	-€291.55		
Long term care costs	€7,958.69	€11,297.11	-€3,338.42		
Recurrent stroke	€546.99	€230.98	€316.01		
Total Costs	€18,096.88	€15,895.04	€2,201.84		
Total QALYs	1.08	0.75	0.33		
3 ANNO					
Treatment	€6,435.01	€918.36	€5,516.65	€798.00	€14,061.75
Adverse event costs	€2.75	€3.60	-€0.85		
Acute costs	€3,153.44	€3,444.99	-€291.55		
Long term care costs	€12,444.51	€17,690.22	-€5,245.71		
Recurrent stroke	€701.77	€296.05	€405.72		
Total Costs	€22,737.48	€22,353.22	€384.26		
Total QALYs	1.59	1.11	0.48		
4 ANNO					
Treatment	€6,435.01	€918.36	€5,516.65	Dominant	€20,199.61
Adverse event costs	€2.75	€3.60	-€0.85		
Acute costs	€3,153.44	€3,444.99	-€291.55		
Long term care costs	€16,863.71	€23,952.31	-€7,088.60		
Recurrent stroke	€853.56	€359.58	€493.98		
Total Costs	€27,308.47	€28,678.84	-€1,370.37		
Total QALYs	2.07	1.44	0.63		
5 ANNO					
Treatment	€6,435.01	€918.36	€5,516.65	Dominant	€26,072.82
Adverse event costs	€2.75	€3.60	-€0.85		
Acute costs	€3,153.44	€3,444.99	-€291.55		
Long term care costs	€21,204.99	€30,066.56	-€8,861.57		
Recurrent stroke	€1,002.03	€421.39	€580.64		
Total Costs	€31,798.22	€34,854.90	-€3,056.68		
Total QALYs	2.52	1.75	0.77		

Abbreviation. NMB, Net Monetary Benefit.

Ruggeri M et al (23)

Appare infine mandatorio **evitare il trasferimento tra reparti di pari intensità di cure con frammentazione del ricovero** all'interno della stessa Unità Funzionale oltre che per l'allungamento dei tempi e per l'incremento del rischio di errore medico anche per l'alta probabilità di replicazione di esami radiologici, strumentali e di laboratorio nei diversi presidi con incremento dei costi. La duplicazione formale dei ricoveri per lo stesso evento nello stesso paziente comporterebbe inoltre la duplicazione dei DRG come sotto:

nella prima fase di ricovero:

Emorragia intracranica o infarto cerebrale: VM (valorizzazione media) € 4.165.21

o

Ictus ischemico acuto con uso di agenti trombolitici: VM € 4.591.27

o

Infarto cerebrale con rimozione endovascolare di ostruzione dei vasi: VM € 12.519,20

Alle valorizzazioni medie sopra riportate in caso di duplicazione dei ricoveri si aggiungerebbe per la seconda fase di ricovero:

Postumi di malattie cerebrovascolari: VM € 3.214.31

RISULTATI ATTESI

- Ottimizzazione dell'integrazione tra professionisti di più discipline nei diversi presidi dell'Unità Funzionale stroke Brianza.
- Incremento pazienti trattati con terapie riperfusivo nell'area Monza e Brianza mediante maggiore fluidità dell'organizzazione locale.
- Mantenimento dei costi diretti per la cura ospedaliera dell'ictus cerebrale.
- Riduzione della disabilità misurata con Scala di Rankin modificata (mRS) a tre mesi.
- Riduzione dei costi diretti ed indiretti per la cura postacuta dei pazienti con esiti di ictus cerebrale con particolare riferimento ai costi dell'intervento riabilitativo.

CONCLUSIONI

L'ictus cerebrale rappresenta la seconda causa di morte nel mondo occidentale e una delle prime cause di disabilità nell'adulto. Il volume dei ricoveri per patologia cerebrovascolare acuta è di grande rilievo sia dal punto di vista dell'organizzazione sanitaria così come dei costi economici.

Il costo medio dell'assistenza in Italia per i primi tre mesi dopo l'ictus (valore medio per pazienti trattati e non trattati in fase acuta con terapie riperfusive) è di circa 6.000 € per ogni caso e arriva a circa 10.000 € per caso per i primi sei mesi.

A questi costi diretti vanno aggiunti i costi indiretti life-time del paziente per l'assistenza e il supporto sociale: circa il 35% dei pazienti con ictus, infatti, presenta una invalidità residua che interferisce con lo svolgimento delle attività quotidiane.

Negli ultimi anni a livello internazionale e italiano è cresciuta l'attenzione intorno al problema in quanto è stato dimostrato che una migliore organizzazione dell'assistenza può ridurre (fino al 20%) la quantità dei pazienti che muoiono o rimangono disabili. Questo risultato può essere conseguito organizzando un'assistenza dedicata, localizzata in un'area geograficamente definita, dove operi un gruppo multidisciplinare di operatori professionali esperti che possiamo definire Stroke Unit e più ampiamente Unità Funzionale stroke. Questo tipo di organizzazione può ottenere un significativo miglioramento degli esiti che può consentire, in fase di riabilitazione e assistenza sociosanitaria, una riduzione dei costi diretti e indiretti, che sono a carico del SSN ma anche dei pazienti e delle famiglie.

I trattamenti riperfusivi oggi a disposizione ovvero la trombolisi endovenosa, la trombectomia meccanica ed i due trattamenti combinati sono ancora appannaggio di una minoranza dei pazienti in fase acuta sia per possibili controindicazioni ma anche per ritardi nella fase definita di "finestra terapeutica" ovvero dall'esordio sintomatologico al trattamento.

Occorre quindi ottimizzare nella fase di precovero il riconoscimento dei pazienti con ictus ischemico acuto ed ancor più identificare i pazienti trattabili affinché ricevano senza ritardi il trattamento più indicato nella struttura più idonea.

Una Unità Funzionale per la cura dell'ictus cerebrale composta da una unità di II livello e più unità di I livello appare un ambito diagnostico-terapeutico idoneo per rendere effettivi percorsi virtuosi per i pazienti.

RIFERIMENTI NORMATIVI

- Decreto della DG Sanità (ora Welfare) n. 10068 del 18/09/2008 *“Organizzazione in rete e criteri di riconoscimento delle Unità di Cura Cerebrovascolari (UCV - Stroke Unit)”*
- Decreto della DG Sanità n. 10854 del 26/10/2010 *“Determinazioni in merito alla presa in carico ed alla gestione riabilitativa del paziente con Ictus Cerebrale”*
- Decreto del Ministero della Salute 2 aprile 2015, n. 70 *“Regolamento recante definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera”*
- Ministero della Salute - Consiglio Superiore di Sanità Sessione LI (2017-2020) *“CODICE BLU: PERCORSO ICTUS - Strategia, Principi attuativi ed Analisi dell'impatto socio-economico del Percorso Ictus in Italia”*
- Conferenza Stato-Regioni, seduta del 24/01/2018 *“Linee guida per la revisione delle reti cliniche - Le reti cliniche tempo dipendenti”*, predisposto dall'Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali (AGENAS).
- DGR n. XI/1694 del 3/06/2019 *“Reti sociosanitarie: ulteriore evoluzione del modello per l'attivazione e implementazione delle nuove reti clinico-assistenziali e organizzative”*.
- DGR n. XI/2906 dell'8/3/2020 *“Ulteriori determinazioni in ordine all'emergenza epidemiologica da COVID – 19”*
- DGR n. XI/4078 del 21/12/2020 *“Determinazioni in ordine all'attuazione dell'articolo 11 della legge regionale n. 22/2019 - costituzione dell'Agenzia Regionale Emergenza Urgenza”*
- DGR n. XI/7473 del 30/11/2022 *“Rete regionale delle Neuroscienze: ulteriori determinazioni in merito alla rete stroke di Regione Lombardia”*

BIBLIOGRAFIA

- 1) Quaderni del Ministero della Salute. Organizzazione dell'assistenza all'ictus: le Stroke Unit. Numero 2, marzo-aprile 2010.
- 2) Decreto Ministeriale 2 aprile 2015 n. 70. Regolamento recante definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera. Gazzetta Ufficiale 4 giugno 2015, n. 127.
- 3) 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;333:1581-7.
- 4) Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al.; European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) Investigators. Alteplase compared with placebo within 3 to 4.5 hours for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1317-29.
- 5) Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, et al.; SITS investigators. Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet* 2008;372:1303-9.
- 6) Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo GJ. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(7):CD000213.
- 7) Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al.; American Heart Association Stroke Council. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2018;49:e46-e110.
- 8) Toni D, Mangiafico S, Agostoni E, et al. Intravenous thrombolysis and intra-arterial interventions in acute ischemic stroke: Italian Stroke Organisation (ISO)-SPREAD guidelines. *Int J Stroke* 2015;10:1119-29.
- 9) Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, et al. WAKE-UP Investigators. MRI-guided thrombolysis for stroke with unknown time of onset. *N Engl J Med* 2018;379:611-22.
- 10) Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al. Thrombectomy to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N Engl J Med*, 2018; 378(1): 11–21.
- 11) Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, et al. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *N Engl J Med*, 2018; 378(8): 708–18.
- 12) Turc G, Bhogal P, Fischer U, et al. European Stroke Organisation (ESO) - European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) Guidelines on mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke. *J Neurointerv Surg* 2019 Feb 26. doi: 10.1136/neurintsurg-2018-014569
- 13) Gerschenfeld G, Muresan I-P, Blanc R, et al. Two paradigms for endovascular thrombectomy after intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke. *JAMA Neurol.* 2017;74:549-556.
- 14) Froehler MT, Saver JL, Zaidat OO, et al. Interhospital transfer before thrombectomy is associated with delayed treatment and worse outcome in the STRATIS registry (Systematic Evaluation of Patients Treated with Neurothrombectomy Devices for Acute Ischemic Stroke). *Circulation.* 2017; 136:2311-2321.
- 15) Weisenburger-Lile D, Blanc R, Kyheng M, et al. Direct admission versus secondary transfer for acute stroke patients treated with intravenous thrombolysis and thrombectomy: insights from the endovascular treatment in ischemic stroke registry. *Cerebrovasc Dis.* 2019;47:112-120.

- 16) Ciccone A, Berge E, Fischer U. Systematic review of organizational models for intra-arterial treatment of acute ischemic stroke. *Int J Stroke*. 2019;14: 12-22.
- 17) Wu X, Wira C, Matouk C, et al. Drip-and-Ship versus Mothership for Endovascular treatment of acute stroke: a comparative effectiveness analysis. *Int J Stroke*. 2022;17:315-322.
- 18) Romoli M, Paciaroni M, Tsigoulis G, et al. Mothership versus drip-and-ship model for mechanical thrombectomy in acute stroke: a systematic review and metaanalysis for clinical and radiological outcomes. *J Stroke*. 2020;22:317.
- 19) Duvekot MHC, Venema E, Rozeman AD, et al. on behalf of the PRESTO investigators. Comparison of eight prehospital stroke scales to detect intracranial large-vessel occlusion in suspected stroke (PRESTO): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 2021;20
- 20) Stevens E, McKeivitt C, Emmett E, et al. The burden of stroke in Europe. London: Stroke Alliance For Europe (SAFE), 2017.
- 21) Lucioni C, Mazzi S, Micieli G et al. 2010 Indagine ALICE Italia Onlus 2011
- 22) Schmidt A, Heroum C, Caumette D, et al. Acute Ischemic Stroke (AIS) patient management in French stroke units and impact estimation of thrombolysis on care pathways and associated costs. *Cerebrovasc Dis*. 2015;39(2):94-101
- 23) Ruggeri M, Basile M, Zini A, et al. A cost-effectiveness analysis of mechanical thrombectomy with stent-retriever in the treatment of acute ischemic stroke in Italy. *Journal of Medical Economics*. <https://doi.org/10.1080/13696998.2018.1484748>
- 24) Andres-Nogales F, Alvarez M, de Miquel MA, et al. Cost-effectiveness of mechanical thrombectomy using stent retriever after intravenous tissue plasminogen activator compared with intravenous tissue plasminogen activator alone in the treatment of acute ischaemic stroke due to large vessel occlusion in Spain. *Eur Stroke J* 2017;2:272-84
- 25) Peultier A-C, Pandya A, Sharma R, et al. *JAMA Network Open*. 2020;3(8):e2012476. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.12476
- 26) Nguyen CP, Maas WJ, van der Zee DJ, et al. Cost-effectiveness of improvement strategies for reperfusion treatments in acute ischemic stroke: a systematic review. *BMC Health Services Research* 2023; 23:315 <https://doi.org/10.1186/s12913-023-09310-0>
- 27) Qureshi AI, Akinci Y, Huang W, et al. Cost-effectiveness analysis of endovascular treatment with or without intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke. *J Neurosurg* Volume 138. January 2023: 223-232

SITOGRAFIA

- 1) http://www.quadernidellasalute.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1698
- 2) <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2015/06/04/15G00084/sg>
- 3) <http://www.strokeeurope.eu/downloads/TheBurdenOfStrokeInEuropeReport.pdf>