

Epidemiologia dell'emorragia cerebrale nella popolazione livornese

Epidemiology of intracerebral haemorrhage in Livorno district

Luca Masotti¹, Sandro Filippi², Serenella Acciai³, Maria Teresa Mechi³, Sandra Gori¹, Annalisa Mannucci¹, Anna Maria Bellizzi¹, Fabio Paolo Scotto¹, Daniela Cannistraro¹, Chiara Bini¹, Euro Ubaldi¹, Daniele Gianhecchi¹, Arturo Corchia¹, Fabio Antonelli⁴, Paolo Pennati⁵, Alessandro Pampana¹

¹ UO Medicina Interna, Ospedale di Cecina, Cecina, ASL 6 Livorno

² UO Sistemi Informatici, ASL 6 Livorno

³ PO Basamenti Informativi e Diffusione Dati ed Informazioni Settore Sistema Informativo e Tecnologie Informatiche Diritti di Cittadinanza e Coesione Sociale Regione Toscana

⁴ UO Chimica Clinica, Ospedale di Cecina, Cecina, ASL 6 Livorno

⁵ UO Pronto Soccorso, Ospedale di Cecina, Cecina, ASL 6 Livorno

Abstract

BACKGROUND: Intracranial haemorrhage represents the most feared stroke subtype. **AIM:** To evaluate the burden of intracranial haemorrhage in Tuscany hospitals with special reference to Livorno district. **MATERIALS AND METHODS:** Data of patients discharged in 2009 from Tuscan and Livorno hospitals with codes ICD-9-CM related to any type of spontaneous intracranial haemorrhage were selected and analyzed. **RESULTS:** 3,472 patients were discharged from Tuscan hospitals with these diagnoses. Overall mortality was 24.3%. 50% of patients were admitted in Internal Medicine wards. Incidence of intracranial haemorrhage and intracerebral haemorrhage (ICH) in population of Livorno district was 64 and 45/100,000 inhabitants/year with related mortality of 36.5% and 39.4% respectively. Intra-hospital mortality of patients admitted in Livorno hospitals for intracranial haemorrhage were 36.7%. 40% of deaths occurred in the first 48 hours. 69.6% of intracranial haemorrhage were ICHs, 16.8% subaracnoideale. Intra-hospital mortality, admissions for intracranial haemorrhage in respect of total admissions and mortality for intracranial haemorrhage in respect of total mortality increased in the last decade. 23% of patients with intracranial haemorrhage and 16% of patients with ICH underwent to surgical procedures. ICHs related to antithrombotic treatment significantly increased in the last years. Mortality in patients on antithrombotic drugs was three times over compared to that in patients not undergone these drugs (43.7% vs 12.8%, $p < 0.01$). **CONCLUSION:** There is an increasing trend in frequency, mortality and hospital burden of intracranial haemorrhage and ICH. Efforts aimed at reducing the burden and consequences of this devastating disease are warranted.

Keywords

Intracerebral haemorrhage; Prognosis; Mortality; Risk factors; Outcomes

Corresponding author

Dott. Luca Masotti
UO Medicina Interna
Ospedale di Cecina
Via Montanara, Località Ladronaia
57023 Cecina (Li), Italia
Tel. +586-614212, Fax +586-614218
E-mail: luca.masotti@tin.it

Disclosure

Gli Autori dichiarano di non avere conflitti di interesse di natura finanziaria in merito ai temi trattati nel presente articolo

Introduzione

L'emorragia intracranica non traumatica (EIC) rappresenta ancora oggi un evento drammatico e spesso devastante per pazienti e familiari che la subiscono e per gli operatori sanitari che devono gestirla, data l'insorgenza imprevedibile e l'evoluzione spesso rapida e fatale [1]. L'elevata mortalità in fase acuta, la grave morbilità associata e la severa disabilità residua rendono l'EIC una delle patologie più temibili da affrontare nella pratica clinica. L'EIC non traumatica comprende circa il 15-20% di tutti gli stroke acuti [2]. Il sottotipo più frequente di EIC è rappresentato dall'emorragia cerebrale intraparenchimale (ICH) che ne costituisce circa il 70%. I rimanenti sottotipi sono rappresentati dall'emorragia subaracnoidea (ESA) non traumatica che ne costituisce il 25% circa, l'ematoma sub-durale acuto (ESD) e l'ematoma extra-durale acuto (EED) non traumatici.

Ogni anno in Italia si verificano 18.000-25.000 casi di ICH con un'incidenza di circa 30-45 casi/100.000 abitanti/anno [3]. La mortalità a 30 giorni per l'ICH è del 40% circa, mentre quella a 12 mesi è del 55% circa [3]. Un recente studio condotto in Italia riporta mortalità per ICH a 7 giorni, 30 giorni, 1 anno e 10 anni rispettivamente del 34,6%, 50,3%, 59% e 75,9% [4]. A 12 mesi solo il 12-33% dei pazienti affetti da ICH vive totalmente indipendente da altre persone [3].

Non è noto se l'incidenza dell'ICH stia aumentando nella popolazione. Una recente meta-analisi relativa a studi epidemiologici pubblicati tra il 1983 e il 2006 dimostra che l'incidenza dell'ICH nella popolazione generale è rimasta invariata [3]. Studi clinici, invece, documentano un aumento nell'impatto ospedaliero di tale patologia. Negli USA si sarebbe verificato un incremento del 18% dei ricoveri per ICH nella decade 1991-2001 [5]. Risultati simili sono stati descritti nel Regno Unito nel periodo 1981-2006 in pazienti ultra-settantacinquenni [6].

Segnalazioni della letteratura indicano che è aumentata soprattutto l'incidenza di ICH associata a trattamento antitrombotico, in particolare le ICH associate a terapia anticoagulante orale (TAO). Negli USA è stato evidenziato che la percentuale di ICH associate a TAO è salita dal 5% di circa venti anni fa al 17% attuale [8]. Nel Regno Unito, a fronte di una riduzione dei casi di ICH associata a ipertensione arteriosa, si è verificato un netto incremento della percentuale di ICH associate a terapia antitrombotica (3,6% nel 1981 di cui 0% in TAO vs 38,2% nel 2006 di cui il 12,7% in TAO) [6].

Scopo dello studio

Dal momento che esistono pochi dati di letteratura relativi all'impatto ospedaliero dell'EIC in Italia, lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare l'impatto ospedaliero dell'EIC e dell'ICH negli Ospedali della Toscana e in particolare in quelli della provincia di Livorno. In dettaglio gli obiettivi del nostro studio sono stati:

- quantificare numero, mortalità e reparti di ammissione dei pazienti ricoverati negli Ospedali della Toscana per EIC;
- identificare l'incidenza dell'EIC e dell'ICH nella popolazione residente nella provincia di Livorno;
- analizzare l'impatto dell'EIC e dell'ICH negli Ospedali della provincia di Livorno;
- valutare l'impatto della terapia antitrombotica nei pazienti con ICH.

Materiali e metodi

Abbiamo condotto uno studio retrospettivo osservazionale attraverso l'analisi delle schede di dimissione ospedaliera (SDO) codificate mediante l'*International Classification of Diseases, 9th revision, Clinical Modification* (ICD-9-CM) utilizzato dalla Regione Toscana quale strumento di codifica delle patologie e

degli interventi nei pazienti ricoverati in Ospedale dal quale derivano i *Diagnosis Related Groups* (DRGs). Sono stati identificati i pazienti dimessi nell'anno 2009 dagli Ospedali toscani con codice 430 (emorragia subaracnoidea non traumatica), 431 (emorragia intracerebrale non traumatica), 432.0 (ematoma subdurale non traumatico), 432.1 (ematoma extra durale non traumatico), 432.9 (altre emorragie cerebrali non traumatiche non classificate altrove) nelle sei diagnosi della SDO. Di questi pazienti sono stati analizzati i dati anagrafici, l'esito alla dimissione, il Reparto di ricovero, le procedure e gli interventi effettuati. Per i pazienti dimessi dagli Ospedali della Azienda Sanitaria Locale (ASL) di Livorno abbiamo utilizzato lo stesso criterio di ricerca. Dei pazienti selezionati abbiamo identificato il comune di residenza al fine della stima dell'incidenza sulla popolazione. Abbiamo inoltre confrontato i dati relativi all'anno 2009 con quelli relativi agli anni 2001 e 2005 per determinare le variazioni di impatto ospedaliero nel corso degli anni. Infine abbiamo analizzato il numero di ICH non traumatiche associate a terapia antitrombotica nei pazienti ricoverati in uno dei quattro Ospedali della provincia livornese, l'Ospedale di Cecina, e abbiamo analizzato le differenze percentuali di due periodi temporali diversi; prima dell'anno 2008 e dopo l'anno 2008. Per questa analisi sono state visionate le cartelle cliniche dei pazienti ricoverati per ICH in questo presidio ospedaliero.

Risultati

Nell'anno 2009, 3.472 pazienti sono stati dimessi dagli Ospedali toscani con almeno uno dei codici ICD-9-CM selezionati e riferiti all'EIC non traumatica su un totale di 665.152 ricoveri (0,52%). 844 pazienti con EIC sono deceduti; il tasso grezzo di mortalità è quindi risultato del 24,3% (range tra Aziende Sanitarie = 13,6-35,2%), con un incremento età-dipendente (Figura 1).

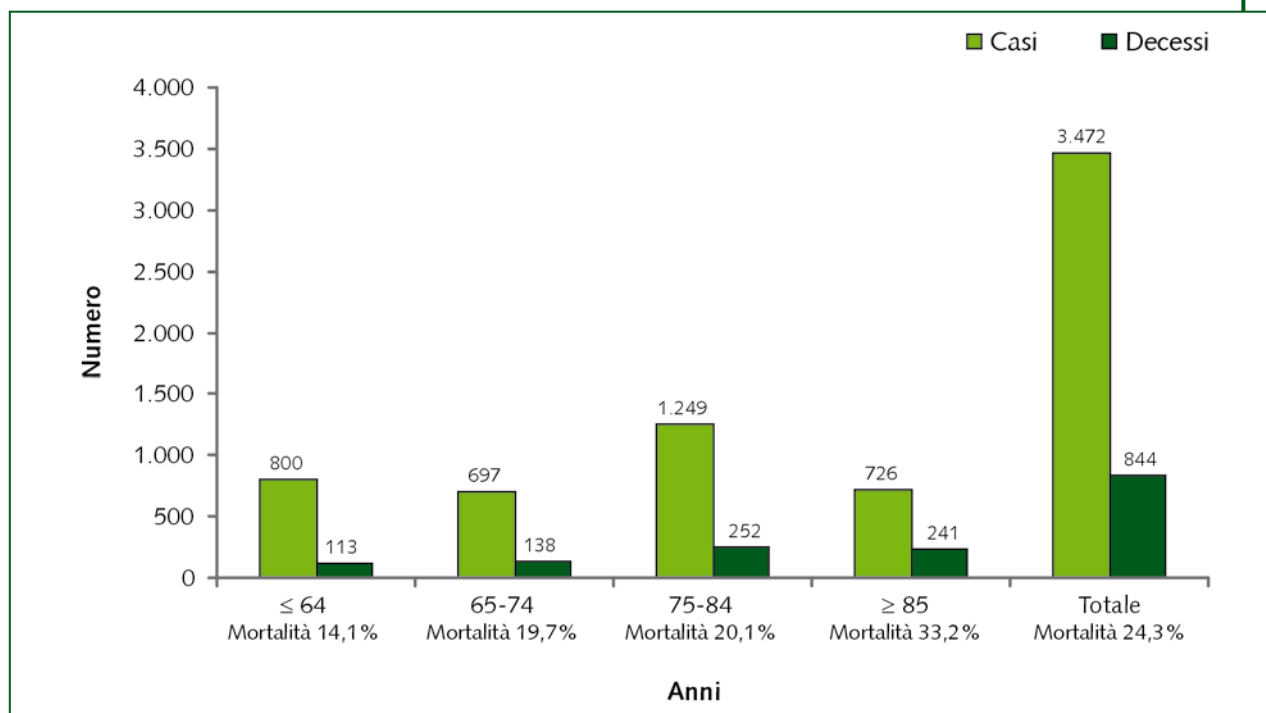


Figura 1. Numero di casi e mortalità per EIC non traumatiche in Toscana (dati riferiti anno 2009 analizzando le SDO con codici ICD-9-CM 430, 431, 432.0, 432.1 e 432.9 nelle prime 6 diagnosi). Range di mortalità nelle ASL toscane per EIC DRG 014 = 13,6-35,2%

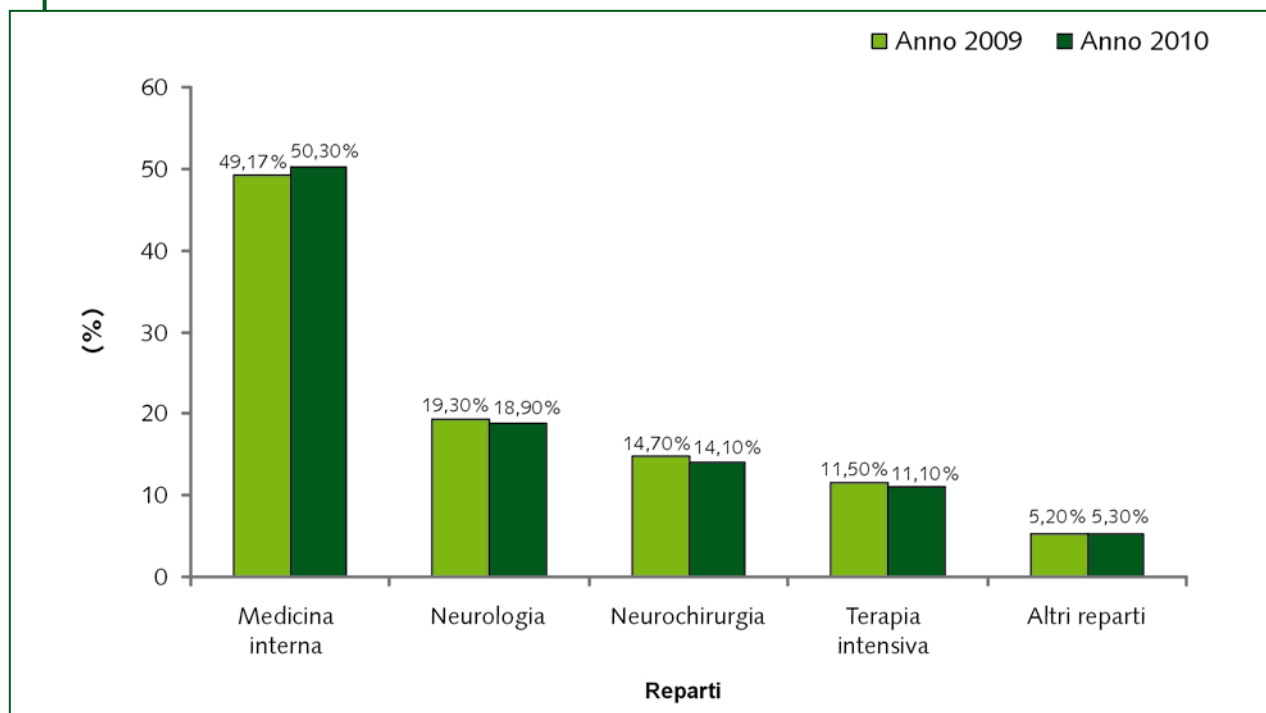


Figura 2. Reparto di ricovero dei pazienti con EIC in Toscana

Il 2,51% dei pazienti ricoverati negli ospedali toscani è deceduto. Il 5,01% dei pazienti deceduti negli ospedali toscani presentava una EIC. Il 50% circa dei pazienti con EIC non traumatica è stato ricoverato in Reparti di Medicina Interna. Il dato è stato confermato nell'anno 2010 (Figura 2).

Dall'analisi relativa alla valutazione delle SDO della ASL livornese, provincia che comprende quattro aree che afferiscono a quattro presidi ospedalieri che servono una popolazione di 349.324 abitanti (secondo i dati ISTAT del 2008), risulta che nell'anno 2009 sono stati ricoverati per EIC e ICH rispettivamente 222 e 157 pazienti. Su questi dati l'incidenza di EIC e ICH nella popolazione livornese risulta di 64,41/100.000 abitanti/anno e di 44,94/100.000 abitanti/anno per l'ICH con una mortalità del 36,5% e 39,4% rispettivamente.

L'analisi delle SDO e dei DRGs della ASL livornese riferita agli anni 2001, 2005 e 2009 indica che è presente una tendenza all'incremento dei casi di EIC e ICH non sottoposte a intervento chirurgico (diagnosi che confluiscono nel DRG 014), con un relativo incremento della mortalità avvenuta negli anni, mentre il numero di casi totali di EIC e ICH (insieme di casi non chirurgici che rientrano nel DRG 014 e dei casi che rientrano in DRGs chirurgici quali ad esempio DRG 001 e 002 che identificano rispettivamente craniotomia senza e con complicazioni, DRG 529 che definisce interventi di anastomosi ventricolare, DRG 542 che definisce interventi con impianto di dispositivo maggiore o diagnosi principali di patologia complessa del sistema nervoso centrale, ecc.) risulta essere stabile negli anni. Il numero di decessi per ICH totali risulta in incremento (Figura 3).

L'analisi dei tassi grezzi di mortalità evidenzia che nel periodo 2001-2009 si è verificata una riduzione netta del 5,30% per la mortalità correlata a stroke ischemico, una riduzione dello 0,5% per la mortalità correlata alle EIC totali, un aumento rispettivamente del 2,57% e 9,95% della mortalità per EIC e ICH che rientrano nel DRG 014 (quindi non sottoposte a intervento chirurgico) e del 5,0% delle ICH totali (sia non sottoposte a procedure chirurgiche sia sottoposte a procedure chirurgiche).

La Tabella I riporta le variazioni sull'impatto ospedaliero dell'EIC e dell'ICH dei pazienti residenti nella ASL livornese nel corso degli anni. Nel periodo di tempo analizzato si è verificato un incremento sia

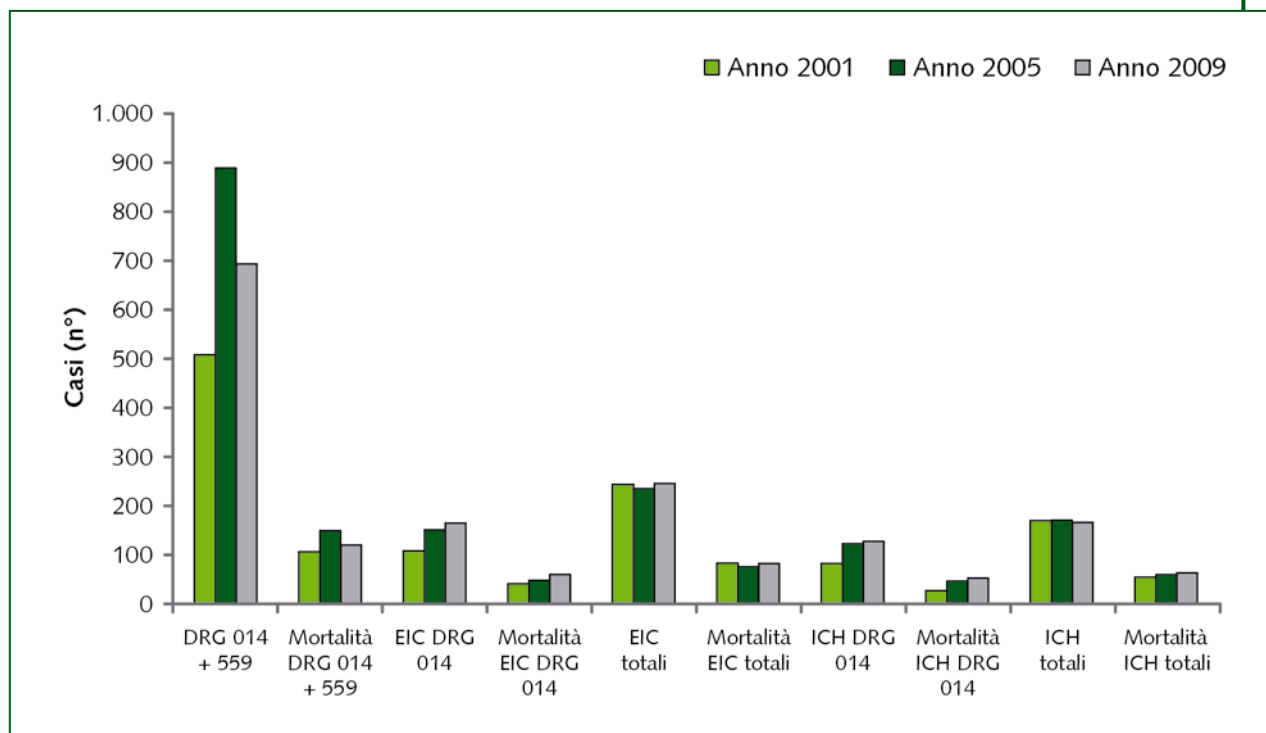


Figura 3. Trend ricoveri per EIC-ICH nella ASL livornese

della percentuale dei pazienti ricoverati per EIC sul totale dei pazienti ricoverati, sia della percentuale della mortalità per EIC sulla mortalità per tutte le cause, che nel 2009 è risultata del 4,2% (dato riferito ai soli residenti nella provincia livornese ricoverati sia nei presidi ospedalieri della ASL di Livorno sia in quelli extra ASL). Considerando anche i non residenti della ASL livornese, l'impatto della mortalità per EIC sulla mortalità ospedaliera per tutte le cause nei presidi ospedalieri della ASL livornese è del 5,0% circa, dato che risulta sovrapponibile al dato toscano generale (5,01%, vedi sopra).

La Tabella II evidenzia le caratteristiche generali dei pazienti ricoverati nel 2009 nei presidi ospedalieri della ASL livornese. Il 50% circa dei pazienti con EIC è stato ricoverato in Medicina Interna, circa il 20% in Neurochirurgia, il 15% circa in Terapia Intensiva. Il 23% dei pazienti con EIC è stato sottoposto

	2001	2005	2009
Ricoveri	71.758	65.093	61.491
Decessi	2.139 (2,98%)	1.789 (2,74%)	1.944 (3,16%)
Ricoveri stroke ischemico su ricoveri totali (DRG 014 + 559)	0,81%	1,43%	1,17%
Mortalità stroke ischemico su mortalità totale (DRG 14 + 559)	5,14%	8,49%	6,53%
Ricoveri EIC su ricoveri totali (DRG 014)	0,16%	0,24%	0,29%
Ricoveri EIC su ricoveri totali (totale)	0,29%	0,33%	0,36%
Mortalità EIC su mortalità totale (DRG 014)	1,82%	2,79%	3,24%
Mortalità EIC su mortalità totale (totale)	3,0%	3,7%	4,2%

Tabella I. Impatto EIC su ricoveri e mortalità intra-ospedaliera residenti nella ASL livornese

		N	%
Numero totale EIC		365	
EIC traumatiche		139	38
EIC non traumatiche		226	62
M/F		110/126	48,5/51,5
Età media \pm DS		72,37 \pm 14,67 anni	
Mortalità	Totale	83	36,7
	\leq 48 ore	90	40
	\leq 1° settimana	145	64
Tipo	%	Mortalità	Mortalità \leq 48 ore
ESA (ICD 9 CM 430)	39 (16,8%)	6 (15%)	1 (16,6%)
ICH (431)	157 (69,6%)	60 (38,2%)	25 (41,3%)
ESD (432,1)	18 (8,0%)	3 (16,5%)	0 (0%)
Altre (432,9)	12 (5,6%)	11 (90%)	7 (66,6%)

Tabella II. Caratteristiche generali EIC ricoverate nella ASL livornese

a procedure interventistiche neurochirurgiche (64% dei pazienti ricoverati in neurochirurgia); la percentuale cala al 16% dei casi totali se vengono considerate solo le ICH. Il 53% dei pazienti ricoverati in

neurochirurgia è risultato avere un'età \leq 65 anni (età media = 62,03 \pm 15,20 anni), quindi significativamente inferiore a quella dei pazienti ricoverati in Medicina Interna (età media = 78,85 \pm 10,93 anni, $p < 0,01$) e in Terapia Intensiva (età media = 65,97 \pm 12,71 anni, $p < 0,05$).

Nel periodo 2006-febbraio 2011 sono stati ricoverati nell'Ospedale di Cecina 127 casi di EIC, di cui 113 con ICH non traumatica con una mortalità del 30,9%. Nel periodo analizzato si è verificato un incremento dei casi di pazienti con ICH in terapia antitrombotica (57,2% nel periodo 2008-2011 contro 51,3% nel periodo 2006-2007), dei casi di ICH TAO correlate che sono passate dal 10,2% negli anni 2006-2007 al 23,4% dal 2008 ai primi mesi del 2011, con un aumento di circa il 130%, mentre si è ridotta la quota di pazienti con ICH in trattamento antiaggregante piastrinico (dal 41,1% al 33,8%) (Figura 4).

La mortalità nei pazienti in trattamento anticoagulante orale è stata del 54,5%, quella dei pazienti in terapia antiaggregante piastrinica del 39,5%, quella dei pazienti non trattati con terapia antitrombotica prima dell'evento del 12,8% ($p < 0,01$).

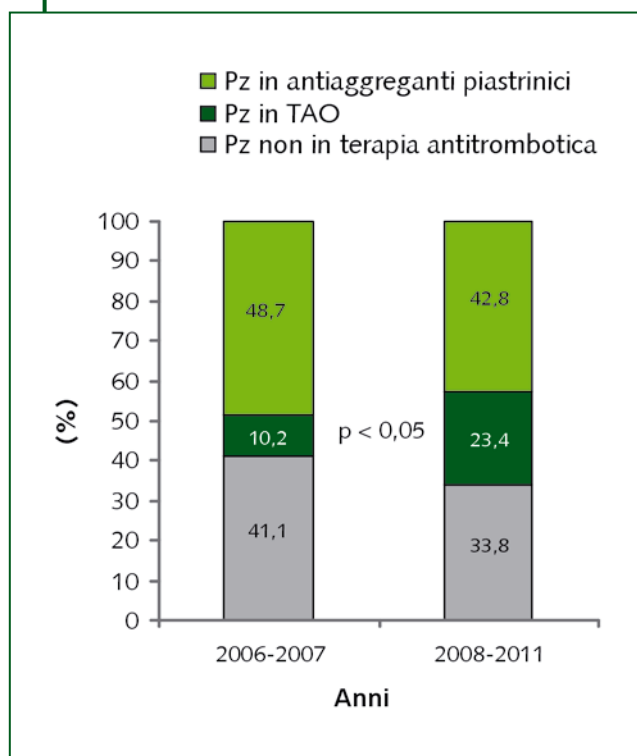


Figura 4. Variazioni temporali nella percentuale di pazienti con ICH in terapia antitrombotica

Discussione

L'EIC in generale e l'ICH in particolare rimangono condizioni cliniche gravate da elevata mortalità e disabilità residua. Negli ultimi anni sono stati fatti passi enormi nel management pratico dello stroke ischemico, mentre, purtroppo, minore attenzione è stata data a quello emorragico. I dati epidemiologici, che emergono anche dal nostro studio, indicano, tuttavia, che EIC e ICH non sono patologie trascurabili. Il nostro studio evidenzia che un paziente su 4 con EIC ricoverato negli Ospedali della Toscana muore (nella realtà livornese più di 1 su 3), spesso in maniera drammatica (circa 1 su 2 entro 48 ore) e 1 decesso su 20 negli ospedali toscani è EIC-correlato. Nel 2009 e nel 2010 circa 850 persone in Toscana sono decedute a causa o in conseguenza di una EIC. Nei prossimi anni, come è evidenziabile dallo studio relativo alla ASL livornese, questi numeri potrebbero incrementare soprattutto in relazione all'impatto nei confronti delle altre patologie ospedaliere.

Il corretto management in fase acuta dell'EIC in generale e dell'ICH in particolare è suggerito da linee guida sempre più aggiornate [8], la cui applicazione varia a seconda di disponibilità, risorse e protocolli locali. La gestione corretta inizia con la giusta e appropriata sede di ricovero. In Toscana un paziente su 2 con EIC viene ricoverato in Reparti di Medicina Interna, uno su 5 in Neurologia, 1 su 10 in Terapia Intensiva e 1 su 6/7 in Neurochirurgia dove riceve verosimilmente un trattamento chirurgico. Fermo restando che in Toscana molte realtà di Medicina Interna si sono dotate di aree Stroke dedicate o vere e proprie Stroke Units, la gravità e la complessità dell'EIC e dell'ICH presuppongono stretto e attento monitoraggio clinico-strumentale insieme a terapie aggressive generalmente somministrate per via infusiva. In altre parole molti pazienti con EIC o ICH dovrebbero essere gestiti in ambiti intensivi/semi-intensivi, in un'ottica multidisciplinare e complessa. L'atteggiamento fatalista, per anni evidente e forse presente ancor oggi in molte situazioni, di fronte a pazienti con EIC o ICH, non può essere più accettato e non deve essere più accettabile. Il nostro studio evidenzia che nella ASL livornese sono incrementati il numero e la mortalità dei pazienti con EIC e ICH non sottoposte a intervento chirurgico, (che, come evidenziato dai dati toscani e livornesi, è possibile solo in meno del 20% dei casi), strategia che ha dimostrato di essere efficace nel ridurre la mortalità e l'espansione dell'ematoma [9]. Diviene pertanto fondamentale migliorare la gestione del paziente con EIC e ICH non chirurgica che riceve un trattamento medico conservativo, che, come già segnalato, non ha comunque fino ad oggi ridotto la mortalità in fase acuta [3].

Merita di essere discusso il dato epidemiologico relativo all'incremento delle ICH associate a terapia antitrombotica, specie anticoagulante orale. Il nostro studio, in accordo con i dati di letteratura [6,7], evidenzia che negli ultimi anni sono più che raddoppiate le ICH TAO-correlate. La TAO ha rappresentato e rappresenterà ancora, magari affiancata dai nuovi farmaci anticoagulanti orali, un presidio terapeutico fondamentale per la profilassi tromboembolica arteriosa e venosa. La maggior diffusione di linee guida, la miglior gestione della TAO da parte di Centri dedicati, l'evidenza del beneficio della TAO nei pazienti anziani ha determinato un incremento nella prescrizione di questi farmaci negli ultimi venti anni. Purtroppo il limite principale della TAO è rappresentato dal rischio di sanguinamenti, il più temibile dei quali è quello intracranico. Il presente studio dimostra che anche la nostra realtà locale non si è tirata indietro nella prescrizione della TAO; come conseguenza della sua aumentata prescrizione sono cresciute le emorragie TAO-associate. Ciò non deve essere peraltro una remora nella prescrizione dato che, a fronte degli evidenti benefici della TAO, il rischio di ICH è nell'ordine dello 0,2% all'anno. Deve essere altresì sottolineato il dato secondo cui una ICH TAO-correlata si associa a una maggiore espansione dell'ematoma in fase acuta con un più alto rischio di deterioramento neurologico e mortalità. Esistono linee guida di reversal urgente della TAO in caso di ICH che devono essere messe in pratica e che, purtroppo, molto spesso sono disattese [10-12].

Il nostro studio presenta limitazioni che devono essere evidenziate. L'analisi osservazionale che abbiamo condotto si basa sulla valutazione dei dati derivanti dalle SDO. Come è noto, la compilazione

delle SDO è operatore-dipendente e quindi i dati devono essere interpretati con estrema cautela per la possibilità di errori di inserimento dei codici e/o procedure/interventi. A causa della numerosità del campione, soprattutto per i dati toscani complessivi, non è stato possibile verificare la rispondenza tra SDO e cartelle cliniche. Occorre altresì tenere presente che ad oggi la compilazione delle SDO non viene effettuata in molti Pronto Soccorso né viene praticata dai Medici di Medicina Generale; pertanto i dati potrebbero essere sottostimati nella quota di pazienti deceduti per EIC a domicilio senza essere giunti in Ospedale oppure deceduti in Pronto Soccorso. Questo potrebbe significare peraltro una sottostima nella valutazione dell'incidenza dell'EIC e dell'ICH nella popolazione della provincia di Livorno. Va peraltro evidenziato che avere utilizzato come criterio di ricerca la presenza di codici indicativi di EIC nelle sei diagnosi (principale + secondarie) della SDO potrebbe aver limitato errori di difetto delle EIC ospedaliere.

Conclusioni

In conclusione i dati relativi alla Regione Toscana e alla ASL livornese confermano che la problematica dell'EIC in generale e della ICH in particolare non è assolutamente trascurabile in termini di frequenza, mortalità e impatto ospedaliero. La diffusione culturale, l'implementazione di linee guida e protocolli condivisi sia medici sia chirurgici, la realizzazione di Stroke Units o Aree Stroke con la presenza di personale qualificato e dedicato, l'attenta valutazione di indicazioni e controindicazioni della terapia antitrombotica e il corretto management delle strategie finalizzate alla neutralizzazione della terapia antitrombotica nei pazienti con EIC appaiono aspetti fondamentali da portare avanti per poter tentare di arginare e ridurre al minimo l'impatto e le conseguenze di questa devastante patologia.

Bibliografia

1. Qureshi AI, Mendelow AD, Hanley DF. Intracerebral haemorrhage. *Lancet* 2009; 373: 1632-44
2. Qureshi AI, Thurim S, Broderick JP, Batjer HH, Hondo H, Hanley DF. Spontaneous intracerebral hemorrhage. *N Eng J Med* 2001; 344: 1450-60
3. Van Asch C, Luitse MA, Rinkel GE, van der Tweel I, Klijn CM. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2010; 9: 167-76
4. Sacco S, Marini C, Toni D, Olivieri L, Carolei A. Incidence and 10-year survival of intracerebral hemorrhage in a population-based registry. *Stroke* 2009; 40: 394-9
5. Qureshi AI, Suri MF, Nasar A, Kirmani JF, Ezzeddine MA, Divani AA, Giles WH. Changes in cost and outcome among US patients with stroke hospitalized in 1990 to 1991 and those hospitalized in 2000 to 2001. *Stroke* 2007; 38: 2180-4
6. Lovelock CE, Molyneux AJ, Rothwell PM; Oxford Vascular Study. Change in incidence and aetiology of intracerebral haemorrhage in Oxfordshire, UK, between 1981 and 2006: a population-based study. *Lancet Neurol* 2007; 6: 487-93
7. Flaherty ML, Kissela B, Woo D, Kleindorfer D, Alwell K, Sekar P, et al. The increasing incidence of oral anticoagulant-associated intracerebral haemorrhage. *Neurology* 2007; 68: 116-21
8. Morgenstern LB, Hemphill JC 3rd, Anderson C, Becker K, Broderick JP, Connolly ES Jr, et al; American Heart Association Stroke Council and Council on Cardiovascular Nursing. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2010; 41: 2108-29

9. Steiner T, Bösel J. Options to Restrict Hematoma Expansion After Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Stroke* 2010; 41: 402-9
10. Masotti L, Di Napoli M, Godoy D, Rafanelli D, Liumbruno G, Prisco D, et al. Emorragia cerebrale intraparenchimale associata a terapia anticoagulante orale: gestione pratica della terapia di neutralizzazione urgente. *Reviews in Health Care* 2011; 2: 9-28
11. Masotti L, Di Napoli M, Godoy DA, Rafanelli D, Liumbruno G, Koumpouros N, et al. The practical management of intracerebral hemorrhage associated with oral anticoagulant therapy. *Int J Stroke* 2011; 6: 228-40
12. Imberti D. Management pratico del reversal urgente della emorragia cerebrale in pazienti in trattamento con farmaci anticoagulanti orali. *Reviews in Health Care* 2011; 2(Suppl 1): 93-98