

Fattori predittivi di emorragia intracranica in corso di terapia con anticoagulanti orali diretti per la prevenzione di ictus ischemico

Le evidenze derivate dai trial registrativi e da studi osservazionali hanno ormai confermato che la terapia con anticoagulanti orali diretti (DOAC) nei pazienti con fibrillazione atriale (FA) è efficace nella prevenzione dell'ictus e più sicura degli inibitori della vitamina K per quanto riguarda il rischio di sanguinamenti maggiori e in particolare di emorragia intracranica (ICH). Ciononostante, tale complicanza si osserva comunque nello 0.2-0.5% dei pazienti.

Un recente studio prospettico multicentrico (condotto in Europa e Nord America) ha arruolato 419 pazienti consecutivi con FA e ICH in corso di terapia con DOAC, che sono stati confrontati con 1526 controlli (che nelle stesse condizioni non hanno presentato tale complicanza) con l'obiettivo di individuare eventuali fattori di rischio predittivi di ICH.

Secondo i modelli costruiti, i predittori indipendenti di ICH sono stati: età avanzata, uso concomitante di antiaggreganti, neoplasia attiva, alto rischio di cadute, ipercolesterolemia, ridotta clearance della creatinina, arteriopatia periferica e alterazioni della sostanza bianca. D'altra parte, risultavano protettivi l'utilizzo di DOAC a bassa dose (indipendentemente dalla corretta indicazione) e la presenza di scompenso cardiaco congestizio. La performance di HAS-BLED e CHA₂DS₂-VASc è stata invece modesta con dei valori di accuratezza di 0.496 (95% CI, 0.468–0.525) e 0.530 (95% CI, 0.500–0.560) rispettivamente.

Gli autori hanno concluso suggerendo che tali score non dovrebbero essere utilizzati per valutare l'indicazione a terapia anticoagulante con i DOAC (almeno sul versante emorragico).

Questo brief report ha alcune limitazioni, riconosciute dagli stessi autori, come la natura osservazionale, l'assenza di match tra casi e controlli e di informazioni su terapie concomitanti che avrebbero potuto interferire con il farmaco anticoagulante.

I predittori individuati sono in gran parte prevedibili; in particolare il concomitante uso di antiaggreganti è tra quelli con OR maggiore (3.54, 95% CI 2.07-6.07). Di fatto, questo è incluso nel punteggio HAS-BLED, come lo sono età e clearance della creatinina, che tuttavia hanno mostrato valori di OR inferiori, verosimilmente conseguenti all'inserimento di queste variabili come continue.

Gli altri due fattori maggiormente associati al rischio di ICH sono stati la presenza di alterazioni della sostanza bianca e l'ipercolesterolemia. Quest'ultimo dato è già stato descritto in letteratura: in particolare, oltre all'insorgenza di ICH, alcuni autori hanno riscontrato una correlazione con *micro bleeds* infratentoriali, motivo per cui è stato ipotizzato che questi eventi riflettano un diverso stadio della patologia aterosclerotica. Allo stesso modo, questo potrebbe spiegare l'associazione con la presenza di arteriopatia periferica. Inoltre, anche se tra la popolazione di casi e controlli non sono emerse differenze di punteggio CHA₂DS₂-VASc progressivo, si può osservare che solo lo 0.5% dei casi avesse un punteggio 0-1 contro il 6.7% dei controlli. Anche questa discrepanza, in parte spiegabile con l'età media più avanzata nel primo gruppo, fa riflettere su ciò che si osserva comunemente, ovvero una sostanziale sovrapposizione tra fattori di rischio emorragico e trombotico.

Proprio per questo, nonostante il ruolo protettivo di bassi dosaggi di DOAC (anche off label!), non si deve concludere che sia opportuno preferirli indipendentemente dai criteri raccomandati, in quanto si penalizzerebbe inevitabilmente il beneficio nei confronti del rischio ischemico (non valutato in questo lavoro) che è spesso preponderante nei pazienti anziani e comorbosi.

Il fatto che i punteggi HAS-BLED e CHA₂DS₂-VASc abbiano una performance modesta nella predizione di eventi emorragici non sorprende, e le stesse linee guida sottolineano come gli score disponibili non debbano essere utilizzati per individuare i pazienti a cui negare una terapia anticoagulante, ma piuttosto per identificare coloro che necessitano di un monitoraggio più serrato e, ove possibile, un intervento mirato sui fattori correggibili.

In definitiva, il merito di questo brief report è quello di aver confermato in una popolazione reale il ruolo di predittori di sanguinamento intracranico anche nell'ambito della terapia con DOAC: nonostante il rischio di ICH sia inferiore rispetto agli inibitori della vitamina K, è necessario mantenere un adeguato livello di attenzione anche in questi pazienti, considerando diversi fattori e non limitandosi ai classici punteggi di rischio emorragico.

Paciaroni M, Agnelli G, Giustozzi M, Caso V, Toso E, Angelini F, Canavero I, Miceli G, Antonenko K, Rocco A, Diomedei M, Katsanos AH, Shoamanesh A, Giannopoulos S, Ageno W, Pegoraro S, Putaala J, Strbian D, Sallinen H, Mac Grory BC, Furie KL, Stretz C, Reznik ME, Alberti A, Venti M, Mosconi MG, Vedovati MC, Franco L, Zeponi G, Romoli M, Zini A, Brancaloni L, Riva L, Silvestrelli G, Ciccone A, Zedde ML, Giorli E, Kosmidou M, Ntais E, Palaodimou L, Halvatsiotis P, Tassinari T, Saia V, Ornello R, Sacco S, Bandini F, Mancuso M, Orlandi G, Ferrari E, Pezzini A, Poli L, Cappellari M, Forlivesi S, Rigatelli A, Yaghi S, Scher E, Frontera JA, Masotti L, Grifoni E, Caliendo P, Zauli A, Reale G, Marcheselli S, Gasparro A, Terruso V, Arnao V, Aridon P, Abdul-Rahim AH, Dawson J, Saggese CE, Palmerini F, Doronin B, Volodina V, Toni D, Risitano A, Schirinzi E, Del Sette M, Lochner P, Monaco S, Mannino M, Tassi R, Guideri F, Acampa M, Martini G, Lotti EM, Padroni M, Pantoni L, Rosa S, Bertora P, Ntaios G, Sagris D, Baldi A, D'Amore C, Mumoli N, Porta C, Denti L, Chiti A, Corea F, Acciarresi M, Flomin Y, Popovic N, Tsvigoulis G. Risk Factors for Intracerebral Hemorrhage in Patients With Atrial Fibrillation on Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Stroke Prevention. *Stroke*. 2021 Apr;52(4):1450-1454. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.031827. Epub 2021 Mar 4. PMID: 33657853.