

Timing dell'introduzione di anticoagulanti orali diretti dopo ictus ischemico acuto nel paziente con fibrillazione atriale

La terapia anticoagulante orale è il cardine della prevenzione degli eventi tromboembolici associati a fibrillazione atriale (FA). Tuttavia, la tempistica ottimale dell'avvio di questa terapia dopo ictus ischemico acuto non è chiara, in quanto nei trial di confronto tra warfarin e anticoagulanti orali diretti (DOAC), questa categoria di pazienti era stata esclusa. Da un lato, il rischio di recidive sembra essere preponderante nei primi giorni dopo l'evento, giustificando una introduzione precoce dei DOAC, dall'altro il rischio di trasformazione emorragica può offuscarne i benefici.

In un recente studio basato su un registro (TIMING) sono stati arruolati 888 pazienti entro 72 ore dall'insorgenza di ictus ischemico e randomizzati ad avvio di terapia con DOAC precoce (≤ 4 giorni) o differita (5–10 giorni). La scelta del tipo di DOAC era lasciata al giudizio del medico. L'endpoint primario era un composito di ictus ischemico, emorragia intracranica sintomatica e morte per tutte le cause a 90 giorni di follow-up.

L'età media della popolazione era di 78.3 anni (SD, 9.9 anni); poco meno della metà dei pazienti erano di sesso femminile (46.2%). Nel 49.1% dei casi la FA era preesistente e il 17.5% dei soggetti avevano già presentato un precedente evento ischemico cerebrale. L'endpoint primario è stato osservato in 31 pazienti (6.89%) nel gruppo randomizzato ad avvio precoce e 38 (8.68%) in quello ad avvio tardivo (differenza assoluta di rischio -1.79% [95% CI, $-5.31\% - 1.74\%$]; $P_{\text{noninferiorità}}=0.004$). L'incidenza di ictus ischemico è stata di 3.11% e 4.57% rispettivamente (differenza di rischio, -1.46% [95% CI, $-3.98\% - 1.07\%$]) e quella di morte per tutte le cause di 4.67% e 5.71% (differenza di rischio, -1.04% [95% CI, $-3.96\% - 1.88\%$]). Nessun paziente ha presentato un evento emorragico cerebrale sintomatico (definito come un aumento di almeno 4 punti del punteggio totale NIHSS o di almeno 2 punti in una categoria della scala).

Questo è il primo studio randomizzato ad aver esplorato il timing di introduzione dei DOAC nella fase acuta successiva ad un evento ischemico cerebrale. I risultati erano particolarmente attesi, e la necessità di evidenze in questo contesto era stata sottolineata anche delle linee guida internazionali. Una recente revisione sistematica comprensiva di 28 studi aveva osservato una minor incidenza di eventi ischemici introducendo precocemente l'anticoagulante (eparina, warfarin o DOAC), ma a scapito di un pari aumento degli eventi emorragici cerebrali. Una possibile spiegazione relativa alla differenza in termini di sicurezza di questo nuovo studio rispetto ai precedenti è relativa al fatto che tutti i pazienti hanno ricevuto un DOAC. Il fatto che i sanguinamenti siano più comuni con warfarin rispetto a DOAC in questo contesto è un dato confermato anche dallo studio AREST (*Apixaban for Early Prevention of Recurrent Embolic Stroke and Hemorrhagic Transformation*) che ha randomizzato pazienti con FA e recente ictus ischemico ad avvio precoce di apixaban o ritardato con warfarin, osservando eventi emorragici cerebrali sintomatici solo nel gruppo in warfarin (2.1% vs. 0%). Quindi, anche se il messaggio principale del trial TIMING resta la non inferiorità dell'introduzione precoce del DOAC dopo un ictus ischemico acuto rispetto a quella differita, indirettamente si può avvalorare il noto vantaggio di sicurezza relativo alla classe di anticoagulanti diretti rispetto al warfarin. In generale, gli eventi emorragici sono stati inferiori a quanto previsto (10 in totale, 7 nel gruppo precoce e 3 nel gruppo tardivo), con solo tre casi di emorragia intracranica che non hanno raggiunto i criteri di sintomaticità (variazione della classe NIHSS 0 o 1). Pertanto, anche se un limite di questa analisi è l'assenza nel protocollo di imaging cerebrale per tutti i pazienti che avrebbe potuto identificare anche trasformazioni emorragiche subcliniche, è rilevante il fatto che gli eventi clinicamente significativi siano stati modesti, giustificando un avvio precoce della terapia che ha numericamente ridotto gli eventi ischemici e la mortalità per tutte le cause.

Gli autori, tuttavia, sottolineano un possibile segnale di svantaggio della terapia precoce nel sottogruppo di pazienti sottoposti a trombectomia o in classe NIHSS > 15 all'ingresso, ovvero i pazienti con evento più severo, anche se non sono state osservate interazioni per classe NIHSS. Per questo, si attendono i risultati di altri trial in corso che potranno confermare il dato di non inferiorità o di superiorità di questa strategia terapeutica (OPTIMAS [Optimal Timing of Anticoagulation After Acute Ischemic Stroke]; ELAN [Early vs Late Initiation of Direct Oral Anticoagulants in Post-Ischemic Stroke Patients With Atrial Fibrillation]; START [Optimal Delay Time to Initiate Anticoagulation After Ischemic Stroke in Atrial Fibrillation]).

Oldgren J, Åsberg S, Hijazi Z, Wester P, Bertilsson M, Norrving B; National TIMING Collaborators. Early Versus Delayed Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Therapy After Acute Ischemic Stroke in Atrial Fibrillation (TIMING): A Registry-Based Randomized Controlled Noninferiority Study. *Circulation*. 2022 Oct 4;146(14):1056-1066. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060666. Epub 2022 Sep 6. PMID: 36065821.