

Apixaban per prevenire le recidive dopo ictus criptogenico in pazienti con cardiopatia atriale: lo studio clinico randomizzato ARCADIA

Francesco Bianco e Raffaele De Caterina

Keywords: Apixaban; ictus criptogenico; cardiopatia atriale; anticoagulanti orali; stroke.

Già da diverso tempo è nota l'associazione tra cardiopatia atriale ed *ictus* criptogenico (IC) in assenza di fibrillazione atriale (FA) clinicamente evidente. Non è noto, però, se l'anticoagulazione, che ha dimostrato benefici nella FA, sia in grado di prevenire l'IC in questa tipologia di pazienti. Per questo motivo, gli sperimentatori dello studio ARCADIA, uno studio clinico randomizzato di fase 3, multicentrico, in doppio cieco, si sono posti l'obiettivo di confrontare la terapia anticoagulante con la terapia antiplastrinica per la prevenzione secondaria dell'ictus in pazienti con IC ed evidenza di cardiopatia atriale.

A tal fine, sono stati arruolati dal 1° febbraio 2018 al 28 febbraio 2023 1.015 pazienti con IC ed evidenza di cardiopatia atriale, definita dalla presenza di almeno un criterio tra: una forza terminale dell'onda P superiore a 5000 $\mu\text{V} \times \text{ms}$ nella derivazione V1 all'elettrocardiogramma; un NT-proBNP superiore a 250 pg/ml; o un indice del diametro atriale sinistro di 3 cm/m^2 o superiore all'ecocardiogramma. I partecipanti sono stati successivamente assegnati ad un trattamento con apixaban 5 mg o 2,5 mg, due volte al giorno (n=507), o con aspirina, 81 mg, una volta al giorno (n=508).

L'esito primario di efficacia era costituito dall'evidenza di ricorrenza di ictus a un'analisi tempo-evento. Tutti i partecipanti, compresi i 149 che hanno ricevuto una diagnosi di FA dopo la randomizzazione, sono stati analizzati in base ai gruppi cui erano stati assegnati. In termini di sicurezza, gli esiti principali erano costituiti dal riscontro di un'emorragia intracranica sintomatica, da quello di altre emorragie gravi e dalla mortalità totale.

Dopo un *follow-up* medio di 1,8 anni lo studio è stato interrotto per futilità: il numero totale di partecipanti doveva essere di 1.100, con almeno 150 eventi relativi all'*endpoint* primario dall'analisi *ad interim* pre-specificata, mentre l'ictus ricorrente si era verificato in 40 pazienti nel gruppo apixaban (tasso annuo: 4,4%) e in 40 pazienti nel gruppo aspirina (tasso annuo: 4,4%) (HR 1,00 [95% CI: 0,64-1,55]; P per il test log-rank= 0,99). Il numero di ictus ricorrenti è risultato paragonabile tra i due gruppi anche considerando solo i soggetti a cui era stata diagnosticata una FA dopo la randomizzazione (tasso annuo del gruppo apixaban: 1,8%;

tasso annuo del gruppo aspirina: 2,2%; HR 0,84 [95% CI: 0,19-3,74]). Pertanto, nei pazienti con IC ed evidenza di cardiopatia atriale senza FA, apixaban non ha ridotto significativamente il rischio di ictus ricorrente rispetto all'aspirina.

Sebbene I risultati dello studio ARCADIA siano fondamentalmente negativi, non chiudono però definitivamente le porte alla possibilità di trattare i pazienti in base alla presenza o meno di cardiopatia atriale, indipendentemente dall'evidenza di FA. Innanzitutto, perché l'NT-proBNP, utilizzato per l'arruolamento di oltre la metà dei partecipanti allo studio, potrebbe non essere sufficientemente specifico rispetto alla presenza o meno di cardiopatia atriale. Inoltre, i dati derivati da studi clinici randomizzati hanno dimostrato che la sospensione della terapia anticoagulante a fronte del mantenimento del ritmo sinusale può essere dannosa, e che il beneficio della soppressione della FA può essere ottenuto solo quando viene mantenuta anche la terapia anticoagulante.

Una potenziale spiegazione a questi risultati è che la cardiopatia atriale sia non causale per l'IC solo un epifenomeno, che funge da indicatore di una sottostante aterosclerosi aortica e di aterotrombosi a loro volta responsabili dell'ictus. Se vero, ciò suggerirebbe che la selezione ottimale dei pazienti per la terapia anticoagulante potrebbe non basarsi esclusivamente sull'evidenza di FA, ma piuttosto su altri biomarcatori, anche e soprattutto ecocardiografici, di propensione alla formazione di trombi.

Bibliografia:

Kamel H, Longstreth WT Jr, Tirschwell DL, Kronmal RA, Marshall RS, Broderick JP, Aragón García R, Plummer P, Sabagha N, Pauls Q, Cassarly C, Dillon CR, Di Tullio MR, Hod EA, Soliman EZ, Gladstone DJ, Healey JS, Sharma M, Chaturvedi S, Janis LS, Krishnaiah B, Nahab F, Kasner SE, Stanton RJ, Kleindorfer DO, Starr M, Winder TR, Clark WM, Miller BR, Elkind MSV; ARCADIA Investigators. Apixaban to Prevent Recurrence After Cryptogenic Stroke in Patients With Atrial Cardiopathy: The ARCADIA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2024 Feb 7;331(7):573–81. doi: 10.1001/jama.2023.27188.

Marcus GM, Ovbiagele B. Anticoagulation for Atrial Cardiopathy in Cryptogenic Stroke. *JAMA*. 2024;331(7):564–566. doi:10.1001/jama.2023.23916.

Bianco F, De Caterina R, Chandra A, Aquila I, Claggett B, Johansen MC, Gonçalves A, Norby FL, Cogswell R, Soliman EZ, Gottesman R, Mosley T, Alonso A, Shah A, Solomon SD, Chen LY. *J Am Heart Assoc*. 2022 May 3;11(9):e024292. doi: 10.1161/JAHA.121.024292.