

Quando iniziare la terapia anticoagulante nella fase acuta dell'ictus ischemico cardioembolico associato a fibrillazione atriale

Circa il 15-25% di tutti gli ictus ischemici sono correlati alla fibrillazione atriale (FA) non valvolare. La decisione su quando iniziare la terapia anticoagulante orale nella fase acuta di un ictus ischemico cardioembolico correlato a FA resta ad oggi una questione clinica non completamente risolta. Il problema principale nella gestione di questi pazienti è trovare un equilibrio tra il rischio di recidiva precoce di ictus e quello di trasformazione emorragica della lesione ischemica. E' noto che il rischio di recidiva di ictus ischemico nei pazienti con FA è nell'ordine di circa l'1% al giorno nelle prime due settimane; le lesioni ischemiche associate a ictus cardioembolico sono anche quelle a maggior rischio di trasformazione emorragica, la cui incidenza è di circa il 7-10% nelle prime due settimane dall'evento indice.

Uno studio fondamentale in tema di anticoagulazione nella fase acuta dell'ictus ischemico correlato a FA è rappresentato dal RAF (Early Recurrence and Cerebral Bleeding in Patients With Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation), studio osservazionale internazionale condotto da Paciaroni et al. su pazienti con ictus ischemico acuto e FA, pubblicato nel 2015. Dei 1029 pazienti arruolati, a un follow-up di 90 giorni, il 7.6% ha avuto una recidiva di ictus, TIA o embolia sistemica, il 3.6% un sanguinamento cerebrale sintomatico e l'1.4% un'emorragia maggiore extracranica, mentre il 10.9% dei pazienti è deceduto. Un CHA₂DS₂-VASc score e un punteggio NIHSS più elevati, maggiori dimensioni della lesione ischemica e il tipo di terapia anticoagulante sono risultati indipendentemente associati a un più alto rischio di recidiva ischemica e di sanguinamenti. All'analisi di regressione multivariata, l'inizio della terapia anticoagulante tra 4 e 14 giorni dall'ictus ischemico è risultato associato a una significativa riduzione del rischio di eventi rispetto all'inizio dell'anticoagulazione prima di 4 giorni o dopo 14 giorni. Questo studio è stato tuttavia condotto prevalentemente in epoca precedente l'introduzione degli anticoagulanti orali diretti (DOACs), farmaci che si sono dimostrati almeno altrettanto efficaci rispetto agli antagonisti della vitamina K (VKA) nella prevenzione primaria e secondaria dell'ictus ischemico correlato a FA, riducendo di circa la metà il rischio di emorragia intracranica. Tuttavia, nessuno degli studi randomizzati controllati sui DOACs ha incluso pazienti con ictus ischemico in fase acuta (entro le prime 2-4 settimane).

In una recente rassegna della letteratura Seiffge et al. hanno cercato di fare il punto circa le evidenze attualmente disponibili riguardo all'anticoagulazione nella fase acuta dell'ictus ischemico correlato a FA, con particolare riguardo ai DOACs. Nella rassegna vengono riportati in sintesi i risultati di studi prospettici osservazionali e di due piccoli studi randomizzati che hanno valutato il rischio-beneficio dell'inizio precoce (la maggior parte con timing mediano di 3-5 giorni) della terapia con DOACs nell'ictus ischemico associato a FA di gravità lieve-moderata. I risultati di questi studi hanno mostrato che il trattamento precoce con DOACs è associato a una bassa frequenza di emorragia intracranica clinicamente sintomatica o di lesioni emorragiche evidenziate in scansioni RM, mentre l'inizio più tardivo (cioè dopo 7 o 14 giorni dall'evento indice) è associato a un aumentato rischio di recidiva di ictus ischemico. I DOACs sembrano quindi mostrare un buon profilo di efficacia e sicurezza quando impiegati precocemente nella fase acuta dell'ictus ischemico cardioembolico associato a FA. Come concluso dagli autori della rassegna, saranno necessari tuttavia studi clinici randomizzati controllati, di potenza statistica adeguata, per definire la miglior strategia di approccio al problema utilizzando i DOACs (confrontando timing di inizio precoce o tardivo, oppure basati su gravità dell'ictus e caratteristiche delle lesioni ischemiche). Quattro di questi studi (che insieme dovrebbero includere un totale di circa 9.000 partecipanti) sono già in corso e i risultati sono attesi a partire dal 2021.

Nel frattempo, sulla base di questi dati e delle raccomandazioni ad oggi disponibili, si può suggerire un inizio precoce della terapia anticoagulante, intorno al quarto giorno, nei pazienti con infarto sovratentoriale di piccole dimensioni, gravità dell'ictus lieve (punteggio NIHSS <8) e basso rischio di trasformazione emorragica, riservando invece un inizio più tardivo, intorno al quattordicesimo giorno, ai pazienti con infarto sovratentoriale di grandi dimensioni o sottotentoriale, ictus severo (punteggio NIHSS > 16) e alto rischio di trasformazione emorragica; infine, nei pazienti con infarto di media dimensione, gravità dell'ictus moderata (NIHSS 8-16) e basso rischio di trasformazione emorragica il timing di inizio auspicabile della terapia anticoagulante potrebbe essere tra 7 e 10 giorni dall'insorgenza dell'ictus. Oltre alla dimensione dell'infarto e al punteggio NIHSS, altri elementi possono essere di aiuto e dovrebbero essere considerati

nella decisione sul timing ottimale di introduzione della terapia: per esempio, un elevato punteggio CHA₂DS₂-VASC, la presenza di dilatazione atriale sinistra moderata-severa sono fattori che depongono per un inizio più precoce, mentre l'instabilità neurologica, valori di pressione arteriosa non controllati, l'eventuale necessità di procedure chirurgiche o manovre invasive rappresentano fattori che possono richiedere di ritardare l'inizio della terapia anticoagulante.

In attesa di una strategia validata dai risultati degli studi clinici in corso, è quindi fondamentale un approccio individualizzato, basato su un'attenta stima del rischio ischemico ed emorragico nel singolo paziente.

Riferimento bibliografico:

Seiffge DJ, Werring DJ, Paciaroni M, Dawson J, Warach S, Milling TJ, Engelter ST, Fischer U, Norrving B. Timing of anticoagulation after recent ischaemic stroke in patients with atrial fibrillation. Lancet Neurol. 2019;18(1):117-126. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30356-9.