

Trattamento intensivo con statine dopo ictus ischemico acuto dovuto ad aterosclerosi intracranica

L'aterosclerosi intracranica (ICAD) è una delle principali cause di ictus ischemico, soprattutto nella popolazione asiatica, e si associa ad un elevato rischio di recidive. Questa eziologia in passato è stata poco studiata e in molti trial è stata raggruppata con l'aterosclerosi del circolo carotideo extracranico. In realtà l'ICAD si differenzia dall'aterosclerosi extracranica per molti aspetti, inclusi i fattori di rischio e la tipologia di ictus. L'ictus associato ICAD può essere sotteso a diversi meccanismi quali occlusione trombotica in situ, embolia inter-arteriosa, insufficienza emodinamica o malattia occlusiva di un ramo (BOD). Quest'ultima eziologia è la più comune e si riferisce all'occlusione dell'ostio di un'arteria collaterale da parte di una placca presente sull'arteria principale che si traduce in un'ischemia sottocorticale con caratteristiche clinico-radiologiche peculiari tanto che l'ictus associato a ICAD viene spesso distinto nei sottotipi BOD e non-BOD.

Dal punto di vista terapeutico sono state proposte tre strategie: (I) terapia antitrombotica, (II) angioplastica con stenting per prevenire il tromboembolismo e ripristinare il flusso ematico e (III) identificazione e controllo dei fattori di rischio. I trial improntati sulle prime due strategie hanno fallito nel dimostrare una riduzione nell'incidenza di eventi vascolari. Pertanto è tuttora raccomandato un trattamento aggressivo dei fattori di rischio, per esempio mantenendo livelli di colesterolo LDL <70mg/dL o di pressione arteriosa sistolica <140mmHg.

In questo contesto la capacità delle statine di stabilizzare la placca aterosclerotica è stata dimostrata nella patologia coronarica e carotidea extracranica, anche attraverso studi di imaging vascolare che hanno documentato un rallentamento nella progressione dell'aterosclerosi. Per quanto riguarda invece l'ICAD, alcuni studi hanno dimostrato un effetto sulla modulazione dell'enhancement di placca con l'utilizzo di statine pre-ictus, ma esistono pochi dati sugli effetti a lungo termine della stabilizzazione di placca con le statine. Inoltre gli studi esistenti hanno valutato unicamente le modifiche luminali tramite angiografia convenzionale o risonanza magnetica.

La novità di questo studio coreano, the Intensive statin Treatment in acute Ischaemic stroke patients with Intracranial atherosclerosis - high-Resolution Magnetic Resonance Imaging (sTaMINa-MRI) Trial, consiste proprio nell'utilizzo di una nuova tecnica di risonanza magnetica ad elevata risoluzione (HR-MRI) che permette di valutare anche la morfologia della placca, le pareti arteriose e le strutture circostanti. Questo allo scopo di validare l'ipotesi che la terapia con statine ad elevato dosaggio nella fase acuta post ictus ischemico potesse risultare in una stabilizzazione della placca in assenza di eventi avversi significativi.

Gli autori hanno condotto uno studio prospettico osservazionale arruolando 77 pazienti tra il 2011 e il 2017 dopo un episodio acuto di ictus ischemico dovuto a ICAD. La terapia cronica con statine, l'evidenza di stenosi dei tronchi sovraaortici extracranici > 50% o di ictus di origine cardioembolica e la presenza di severa insufficienza epatica o renale sono stati i principali fattori di esclusione. I pazienti hanno assunto statine ad elevato dosaggio (atorvastatina 40-80 mg o rosuvastatina 20mg) per sei mesi e sono stati sottoposti a HR-MRI prima e dopo il trattamento.

L'endpoint primario è stato la modifica nelle caratteristiche vascolari in termini di entità della stenosi, indice di rimodellamento, wall area index e volume di enhancement della placca aterosclerotica. Gli endpoint secondari includevano modifiche in biomarcatori sierici (indici di funzionalità epatica, glicemia, profilo lipidico) e outcome clinici (modified Rankin scale score a 3 mesi e recidiva di ictus, attacco ischemico transitorio o morte per tutte le cause a 6 mesi).

Dei 77 pazienti inclusi il 61% erano uomini e l'età media è stata 62.6 ± 13.7 anni. I valori di LDL misurati all'inizio e al termine del follow-up erano rispettivamente 125.81 ± 35.69 e 60.95 ± 19.28 . Il trattamento con statine si è associato a una riduzione significativa del volume di placca (mm^3 , 32.07 ± 39.15 vs 17.06 ± 34.53 ,

$p=0.013$), del wall area index (7.50 ± 4.28 vs 5.86 ± 4.05 , $p=0.016$) e dell'entità della stenosi (%), 76.47 ± 20.23 vs 64.05 ± 21.29 , $p<0.001$), ma non dell'indice di rimodellamento ($p=0.195$). Tuttavia, il 35% dei pazienti ha mostrato reperti invariati o addirittura un incremento dell'entità della stenosi dopo il trattamento (pazienti definiti come non- o poor-responder rispettivamente). I predittori di riduzione del volume di enhancement di placca sono stati la maggior riduzione dei valori di LDL e la prolungata terapia con statine. In termini di sicurezza non sono state osservate variazioni significative in termini di indici di funzionalità epatica, creatina chinasi, e glicemia. Per quanto riguarda gli outcome clinici, l'83.1% della popolazione era funzionalmente indipendente (mRS <2) a 3 mesi. Non ci sono stati decessi durante i sei mesi di follow-up e 4 pazienti hanno presentato una recidiva di ictus al follow-up nella stessa area vascolare (3 dei quali appartenenti al gruppo dei non-responder).

Questo studio ha il merito di focalizzare l'attenzione su un particolare tipo di ictus ischemico, meno studiato rispetto ad altri, che rappresenta un modello di aterosclerosi interessante proprio per il fatto che la terapia ipolipemizzante è finora risultata una delle più incisive sulla riduzione del rischio di recidive. Come già dimostrato in molti studi sull'aterosclerosi coronarica o carotidea extracranica, la terapia con statine ad elevato dosaggio si è dimostrata efficace nella stabilizzazione della placca. Il dato relativo a un 35% di pazienti "non/poor-responder" potrebbe sembrare deludente. In effetti considerando il target di $LDL<70$ mg/dl come raccomandato dalle linee guida americane del 2017 non si osservava una differenza nella percentuale di soggetti a target tra i coloro considerati responder e i non-responder in base ai parametri di imaging. Tuttavia, secondo l'indicazione a una riduzione di almeno il 50% dei valori di LDL (linee guida del 2018) la percentuale di soggetti a target era invece del 76% e 44% nei due gruppi rispettivamente. Questo, insieme alla dimostrazione del fatto che i predittori di risposta sono stati la maggior riduzione dei valori di LDL e la durata della terapia con statine, deve essere uno stimolo al trattamento aggressivo di questi pazienti, alla stregua del paziente reduce da una sindrome coronarica acuta. I dati di outcome clinico, seppure non significativi in una popolazione così esigua, sono in linea con il dato anatomico: le recidive di ictus si sono in effetti verificate nel 75% dei casi nei pazienti non-responder. I meccanismi alla base della mancata risposta sono stati in parte indagati dagli autori; un merito dello studio è aver valutato la compliance alla terapia che è stata superiore al 95%. Inoltre è stata esclusa un'interferenza di elevati valori di hs-CRP o lipoproteina(a), fattori spesso ritenuti responsabili del rischio residuo. I fattori implicati sono quindi probabilmente relativi alla durata ridotta della terapia e alla componente genetica, e in quest'ultimo caso potrebbero trovare indicazione altri farmaci ipolipemizzanti. Queste due ipotesi potrebbero trovare una conferma con gli studi in corso, il registro STAMINA-MRI che fornirà dati a lungo termine, e lo STAMINA-MRI genetic substudy che valuterà eventuali polimorfismi associati con il metabolismo lipidico e l'effetto di stabilizzazione di placca delle statine.

In conclusione, pur con i limiti di un piccolo studio monocentrico con un solo braccio di trattamento, questo lavoro ribadisce l'importanza di un stretto controllo del profilo lipidico nei pazienti che presentano un ictus dovuto a ICAD e potrebbe rappresentare un punto di partenza per la valutazione di terapie alternative già sperimentate in altri contesti come gli inibitori di PCSK9 o l'associazione con ezetimibe.

Fonti:

Chung J, Cha J, Lee MJ, et al Intensive Statin Treatment in Acute Ischaemic Stroke Patients with Intracranial Atherosclerosis: a High-Resolution Magnetic Resonance Imaging study (STAMINA-MRI Study) Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry Published Online First: 01 August 2019. doi: 10.1136/jnnp-2019-320893