

## **Rischio di ictus ischemico dopo un episodio di emorragia extracranica nei pazienti con fibrillazione atriale**

Sebbene la terapia anticoagulante sia efficace e raccomandata nei pazienti con fibrillazione atriale (FA) per ridurre gli eventi cardioembolici, la sua prescrizione è gravata dal rischio emorragico che condiziona sfavorevolmente la prognosi. Infatti, oltre al rischio intrinseco legato al sanguinamento, la sospensione della terapia anticoagulante può predisporre ad un incremento degli eventi trombotici. In particolare, è stato ampiamente dimostrato l'incremento del rischio di ictus ischemico dopo un episodio di emorragia intracranica, mentre sussistono meno evidenze nel contesto dei sanguinamenti extracranici (EEC).

In un recente studio retrospettivo statunitense, gli autori hanno esplorato questo aspetto a partire da database amministrativi, includendo 764357 pazienti con storia di FA ricoverati in California tra il 2005 e il 2011, senza storia di precedenti episodi di ictus ischemico. Di questi, il 13% è stato ricoverato con diagnosi di EEC e il 3% ha sviluppato un ictus ischemico al follow-up. In particolare, tale evento è stato significativamente più frequente nel gruppo dei pazienti con EEC rispetto alla restante popolazione in esame (hazard ratio-aggiustato per variabili demografiche e comorbidità- 1.15; 95% CI, 1.11–1.19). Dall'analisi per sottogruppi è emerso come il rischio fosse superiore nei pazienti più anziani (età >60 anni) e nel caso in cui l'EEC fosse la diagnosi principale, di entità grave, di origine gastrointestinale o associata a neoplasie del tratto enterico o genito-urinario.

Come spiegare questo risultato? Un primo potenziale elemento confondente, ovvero la sostanziale sovrapposizione tra fattori di rischio ischemico ed emorragico, è stato ovviato tramite l'applicazione di modelli aggiustati per età e altre variabili cliniche. D'altra parte, alcune misure intraprese nella fase acuta, come emotrasfusioni o somministrazione di agenti emostatici, potrebbero giustificare la maggiore incidenza di eventi ischemici cerebrali in prossimità dell'episodio emorragico, in virtù della loro azione protrombotica. È però da considerare che in quest'analisi sono stati esclusi i pazienti in cui l'EEC e l'ictus ischemico si fossero verificati nel medesimo ricovero, ridimensionando probabilmente il ruolo di questi fattori nell'incidenza della complicanza trombotica registrata al follow-up. Resta quindi non spiegato il persistente aumento del rischio ben oltre la fase acuta: le curve infatti continuano a divergere anche a 18 mesi di follow-up. Purtroppo, i database su cui si è fondato questo studio non includevano informazioni sulla terapia e pertanto non è stato possibile portare prove a sostegno dell'ipotesi più verosimile, ovvero che l'eccesso di eventi ischemici potesse essere conseguente alla sospensione della terapia anticoagulante dopo l'evento emorragico (ammesso che fosse in atto al momento del ricovero). In effetti, il fatto che i pazienti sottoposti ad emotrasfusione siano stati tra coloro che hanno presentato un maggior rischio di ictus è probabilmente in parte attribuibile al fatto che si trattasse di sanguinamenti di gravità maggiore per i quali

potrebbero essere state adottate misure terapeutiche più drastiche. Inoltre, tra i possibili fattori confondenti non valutabili data l'assenza di informazioni sulla terapia o sugli esami di laboratorio, sono da considerare eventuali interferenze tra farmaci o insufficiente tempo terapeutico in range di INR.

In definitiva, seppur con i limiti dei dati estrapolati retrospettivamente da database amministrativi, questo studio sottolinea la rilevanza clinica delle complicanze tromboemboliche dopo EEC e nella pratica clinica rinforza indirettamente quelle che sono le indicazioni proposte dalle linee guida. In particolare:

- Qualora si decida di prescrivere una terapia anticoagulante nel paziente con FA è fondamentale mettere in atto tutte le strategie per minimizzare il rischio emorragico, a partire dalla scelta del farmaco più appropriato, fino alla correzione dei fattori di rischio modificabili.
- Nel caso in cui si verifichi un'EEC, è opportuno tenere bene in considerazione non solo il rischio legato all'evento in sé, ma anche le possibili ripercussioni trombotiche, personalizzando la terapia successiva del paziente in base al bilancio complessivo. In questo modo, nel paziente con elevato punteggio CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc che ha presentato un episodio minore di sanguinamento, o qualora sia possibile rimuoverne la causa, la terapia anticoagulante dovrebbe essere reintrodotta al dosaggio raccomandato; qualora invece il rischio emorragico sia percepito come prevalente, un'opzione da considerare per sospendere definitivamente la terapia rimane la chiusura dell'auricola.

In ogni caso, il limite relativo all'assenza di informazioni sulla terapia, lascia insoluti alcuni quesiti fondamentali, quali: l'aumento dell'incidenza di ictus ischemico dopo EEC si osserva anche in pazienti che non assumono terapia anticoagulante? In caso contrario, la gestione della terapia antitrombotica sulla base delle considerazioni sopracitate può impattare favorevolmente sulla prevenzione del rischio tromboembolico senza incrementare il rischio di recidive emorragiche? E infine, questi dati sono riproducibili anche in un contesto più recente in cui la prescrizione di anticoagulanti orali diretti è sostanzialmente maggiore? Questo lavoro può essere considerato un interessante punto di partenza per pensare ad ulteriori studi che indagano tali aspetti, nell'ottica di ottimizzare l'iter terapeutico dei pazienti con EEC.

Zhou E, Lord A, Boehme A, Henninger N, de Havenon A, Vahidy F, Ishida K, Torres J, Mistry EA, Mac Grory B, Sheth KN, Gurol ME, Furie K, Elkind MSV, Yaghi S. Risk of Ischemic Stroke in Patients With Atrial Fibrillation After Extracranial Hemorrhage. *Stroke*. 2020 Dec;51(12):3592-3599. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.029959. Epub 2020 Oct 8. PMID: 33028172.