

## Il trattamento con statine nei pazienti con ictus embolico di origine indeterminata

Il termine ESUS (ictus di origine indeterminata) è usato per descrivere i casi di ictus ischemico con caratteristiche indicative di un'origine embolica la cui fonte di embolia rimane sconosciuta nonostante gli esami diagnostici raccomandati. All'interno di questo contenitore possono essere sottese diverse eziologie come la presenza di placche aterosclerotiche subcritiche, fibrillazione atriale misconosciuta, forame ovale pervio, cardiomiopatie e molte altre patologie che spesso coesistono. Non si tratta di una realtà marginale, in quanto in questa categoria rientrano fino al 17% di tutti gli ictus ischemici, con un considerevole rischio di recidiva ed eventi cardiovascolari.

Data l'eterogeneità di questo sottogruppo, non è facile individuare una strategia terapeutica univoca. La terapia con statine, di dimostrata efficacia nei casi legati a patologia aterosclerotica, è stata testata in pazienti con ictus senza documentazione di fibrillazione atriale o altre cause emboliche nel trial SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) (1), dimostrando una riduzione della recidiva di ictus o eventi cardiovascolari. Inoltre, un'analisi post hoc esplorativa di questo studio, aveva dimostrato che alte dosi di atorvastatina erano ugualmente efficaci, indipendentemente dal sottotipo di ictus all'arruolamento (2).

Considerando il ridotto potere statistico di questa analisi, l'utilizzo di statine nei casi di ESUS rimane dubbio; in particolare, allo stato attuale, le linee guida europee la raccomandano in tutti i casi di ictus, seppure riconoscano l'incerta associazione tra ictus e dislipidemia in caso di ESUS, mentre nelle linee guida americane la prescrizione di tale terapia è circoscritta agli eventi di sospetta origine aterosclerotica.

A questo proposito sono stati recentemente pubblicati i risultati elaborati a partire da 264 pazienti con ESUS estrapolati dall'Athens Stroke Registry (comprensivo di 2735 pazienti con ictus ischemico) (3). Di questi, gli 89 (33.7%) dimessi in terapia con statine, hanno presentato ad un follow-up di 4 anni una ridotta incidenza di recidiva di ictus (3.58 vs. 7.23/100 pazienti/anno, HR: 0.48; 95% CI 0.26–0.90), MACE (4.98 vs. 9.89/100 pazienti/anno, HR: 0.49; 95% CI 0.29–0.85), e morte (3.93 vs. 8.21/100 pazienti/anno, HR: 0.50; 95% CI: 0.28–0.89). All'analisi multivariata, la terapia con statine risultava essere indipendente associata alla riduzione di incidenza di ictus (adjusted HR: 0.48; 95% CI 0.26–0.91), MACE (adjusted HR: 0.48; 95% CI 0.28–0.82), e morte (adjusted HR: 0.50; 95% CI 0.27–0.93).

Questo in effetti è il primo studio a documentare l'efficacia delle statine nei casi di ictus di non chiara origine aterosclerotica, e lascia pertanto spazio a due possibili interpretazioni: la prima, riconducibile ad un effetto pleiotropico delle statine anche nei confronti di ictus a diversa patogenesi; la seconda lascerebbe supporre che all'interno dell'ESUS ci sia una discreta quota di ictus secondari ad aterosclerosi misconosciute. Dall'esperienza maturata anche in altri ambiti della cardiologia, come nel caso dello scompenso cardiaco a frazione sistolica preservata, sappiamo quanto sia difficile individuare una strategia terapeutica univoca in sottogruppi di patologia estremamente eterogenei per definizione. Anche in questo caso, pertanto, sembra più logico avvallare la seconda ipotesi, anche considerando l'entità del beneficio dimostrato con la terapia statinica (riduzione del 50% di MACCE e morte). In effetti, gli stessi autori citano a supporto i trial di fase III degli inibitori di PCSK9 che hanno dimostrato una ridotta incidenza di ictus nel gruppo di trattamento, senza aumento del rischio di emorragia cerebrale anche per bassi valori di LDL.

Certamente questo studio porta con sé i limiti di un'analisi monocentrica, retrospettiva, con il relativo bias di selezione dei pazienti a cui è stata prescritta la statina (che in effetti erano più spesso dislipidemici, e più spesso in terapia anche con inibitori del sistema renina-angiotensina e diuretici), nonostante poi l'analisi multivariata abbia confermato come la terapia con statine sia un predittore indipendente.

In ogni caso questo studio offre diversi spunti di ricerca, sia in ambito fisiopatologico, indirizzando la ricerca eziologica dell'evento sul versante aterosclerotico, sia dal punto di vista terapeutico, in attesa di trial randomizzati che confermino l'efficacia delle statine in questo contesto.

### Bibliografia

1. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE et al (2006) High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 355(6):549–559
2. Amarenco P, Benavente O, Goldstein LB, Callahan A, Sillensen H, Hennerici MG et al (2009) Results of the stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels (SPARCL) trial by stroke subtypes. *Stroke* 40(4):1405–1409
3. Sagris, D., Perlepe, K., Leventis, I. et al. Statin treatment and outcomes after embolic stroke of undetermined source. *Intern Emerg Med* (2021). <https://doi.org/10.1007/s11739-021-02743-7>