

## **Ictus ischemico nei pazienti con fibrillazione atriale: quando introdurre la terapia anticoagulante? Risultati del trial ELAN**

**Dr.ssa Martina Berteotti, Prof. Domenico Prisco**

Keywords: ictus ischemico, terapia anticoagulante, fibrillazione atriale, DOAC.

La terapia anticoagulante è essenziale per ridurre l'incidenza di eventi embolici nei pazienti con fibrillazione atriale (FA). In prevenzione secondaria, nella fase acuta successiva ad un evento ischemico cerebrale, non è chiaro quale sia la tempistica ottimale di introduzione della terapia con anticoagulanti orali diretti (DOAC), per bilanciare il rischio di eventi ischemici ricorrenti con quello di trasformazione emorragica delle lesioni cerebrali. In assenza di solide evidenze scientifiche, alcuni documenti di consensus, come quello dell'European Heart Rhythm Association, consigliano l'avvio della terapia 1, 3, 6 o 12 giorni dopo l'evento ischemico cerebrale in base alla gravità dello stesso sulla base della classe NIHSS.

Recentemente sono stati pubblicati i risultati del trial ELAN (Early versus Late Initiation of Direct Oral Anticoagulants in Post-ischemic Stroke Patients with Atrial Fibrillation), che ha coinvolto 2013 pazienti con ictus ischemico acuto e fibrillazione atriale randomizzandoli a introduzione precoce della terapia anticoagulante (entro 48 ore nel caso di ictus minore/moderato o dopo 6-7 giorni nel caso di ictus maggiore) o ritardata (al giorno 3-4 nel caso di ictus minore, 6-7 nell'ictus moderato e dopo 12-14 giorni nel caso di un ictus maggiore). La popolazione finale era costituita da pazienti con ictus minore nel 37% dei casi, moderato nel 40% e maggiore nel restante 23%.

L'outcome primario (definito come un composito di ictus ischemico ricorrente, embolia sistemica, sanguinamento maggiore extracranico o intracranico sintomatico, o morte per cause vascolari entro 30 giorni dalla randomizzazione) si è verificato in 29 pazienti (2.9%) nel gruppo di trattamento precoce e 41 pazienti (4.1%) nel gruppo di trattamento ritardato (risk difference, -1.18%; 95%CI, -2.84- 0.47). Una recidiva di ictus ischemico si è verificata in 14 soggetti (1.4%) del primo gruppo e in 25 (2.5%) del secondo (OR, 0.57; 95% CI, 0.29 - 1.07) dopo 30 giorni e in 18 (1.9%) e 30 pazienti (3.1%) rispettivamente a 90 giorni (OR, 0.60; 95% CI, 0.33 - 1.06). Solo in due partecipanti in entrambi i gruppi (0.2%) si è verificato un episodio di emorragia intracranica sintomatica entro i primi 30 giorni.

Apparentemente, dunque, non c'è stata nessuna differenza significativa tra i due gruppi di trattamento. È da notare comunque che il trial non era stato disegnato per dimostrare superiorità o non inferiorità di una strategia, ma per fornire informazioni pratiche al clinico. Il dato che emerge è che la terapia anticoagulante precoce è sostanzialmente sicura dal punto di vista del rischio emorragico (nessuna differenza rispetto a quella ritardata, almeno se consideriamo eventi emorragici sintomatici, in quanto il protocollo di studio non prevedeva l'esecuzione di esami di imaging per escludere trasformazione emorragica asintomatica). Questa sicurezza è anche in parte attribuibile all'uso dei DOAC, ormai la terapia di prima scelta per la prevenzione del cardioembolismo in corso di FA. Nello specifico è rilevante sottolineare che la maggior parte dei pazienti aveva assunto un DOAC a dosaggio pieno (80% dei casi) e che apixaban era stato prescritto in 2/3 dei casi. Questa "preferenza" può essere attribuita al fatto che nel trial registrativo apixaban poteva essere somministrato già dopo 7 giorni dall'evento ischemico, mentre rivaroxaban e dabigatran solo dopo 14 giorni.

D'altra parte, è stata osservata una minor incidenza numerica di eventi ischemici nel gruppo randomizzato a trattamento precoce, dato questo che ne supporterebbe l'utilizzo nella pratica clinica. Ci troviamo infatti a trattare pazienti ad elevato rischio ischemico

(CHA2DS2VASc mediano 5, anche in ragione del recente ictus), per cui il rischio di recidiva non va trascurato per il solo timore della trasformazione emorragica. Come già dimostrato in precedenza questo evento avverso sembra essere probabilisticamente correlato alla gravità dell'ictus. Una novità di questo trial è stata quella di giudicare questo parametro in base ai dati di imaging in alternativa al punteggio NIHSS, in quanto quest'ultimo è influenzato anche dalla sede -oltre che dalle dimensioni- dell'area infartuata. È interessante notare che nonostante un punteggio NIHSS medio di 5 (al limite tra la definizione di ictus minore e moderato), circa il 23% dei soggetti sono stati inquadrati come ictus maggiori sulla base dei dati di imaging. Questa strategia era stata anche adottata nello studio RAF-NOACs, che aveva usato simili criteri per stabilire il timing di introduzione dei DOAC dopo un ictus. Tuttavia, in quel caso nei pazienti con lesioni meno estese erano stati osservati meno eventi ischemici ricorrenti senza differenze in termini di trasformazione emorragica, un dato che quindi non giustificerebbe la posticipazione della terapia anticoagulante sulla base dell'estensione della lesione. Tra l'altro, questo studio aveva descritto una maggior incidenza di eventi emorragici rispetto al trial ELAN (1.6% vs. 0.2% di ICH sintomatica a 90 giorni), probabilmente secondaria al fatto che la popolazione iniziale era più anziana e compromessa.

Sebbene interessanti, questi dati necessitano dunque di ulteriori conferme circa la sicurezza di questa strategia guidata sui dati di imaging. È in corso il trial OPTIMAS (Optimal Timing of Anticoagulation after Acute Ischaemic Stroke, NCT03759938) che ha lo stesso obiettivo e potrà fornire ulteriori evidenze in questo ambito.

#### Bibliografia

- Fischer U, Koga M, Strbian D, Branca M, Abend S, Trelle S, Paciaroni M, et al. Early versus Later Anticoagulation for Stroke with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2023 Jun 29;388(26):2411-2421. doi: 10.1056/NEJMoa2303048. Epub 2023 May 24. PMID: 37222476.
- Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, Tsivgoulis G, Vadikolias K, Liantinioti C, et al. Early Recurrence and Major Bleeding in Patients With Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation Treated With Non-Vitamin-K Oral Anticoagulants (RAF-NOACs) Study. *J Am Heart Assoc*. 2017 Nov 29;6(12):e007034. doi: 10.1161/JAHA.117.007034. PMID: 29220330; PMCID: PMC5779022.