

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

Scuola di scienze mediche e farmaceutiche

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia



Tesi di Laurea

**Ictus ischemico acuto in corso di terapia con
anticoagulanti orali diretti**

Relatore

Chiar.mo Prof. Schenone

Correlatrice

Prof.ssa Finocchi

Candidato

Rizzalli Gabriele

Matricola n°4043810

Anno accademico 2019-2020

Indice

1. Generalità sugli eventi ischemici acuti	1
Introduzione	1
Ictus ischemico.....	1
TIA	21
2. Generalità sui farmaci anticoagulanti orali.....	22
Introduzione	22
TAO.....	22
NAO	25
3. Discussione	29
Introduzione	29
Epidemiologia.....	29
Fattori di rischio.....	30
Eziopatogenesi.....	33
Prognosi.....	33
Terapia	35
Profilassi secondaria	43
4. Conclusioni	46
Bibliografia.....	48
Ringraziamenti.....	53

1. Generalità sugli eventi ischemici acuti

Introduzione

Si definiscono come eventi ischemici acuti tutti quelle malattie vascolari ad eziologia ischemica che interessano il sistema nervoso centrale.

Le due categorie diagnostiche clinicamente più importanti sono l'ictus ischemico e l'attacco ischemico transitorio (TIA).

Nonostante alcune limitazioni un concetto rimasto in uso è quello della dicotomia:

- ictus minore (minor stroke) associato ad una regressione dei deficit molto soddisfacente ma non completa
- ictus maggiore (major stroke), gravato da pesanti esiti deficitari e mortalità.

Questa distinzione di fatto pone sullo stesso livello TIA e ictus a decorso benigno.

ICTUS ISCHEMICO

EZIOLOGIA

Le cause più frequenti di ictus sono quelle riportate di seguito:

1. Embolia cerebrale: viene causata da un corpo estraneo presente nel torrente circolatorio che si incunea in un arteria. Esso può essere un:

- Coagulo conseguente a:

- ✓ Tromboembolia aterosclerotica (20-25% dei casi):

Si osserva in soggetti con:

- Aterosclerosi dell'arco aortico
- Aterosclerosi dei grossi vasi epiaortici (in

particolare a livello della biforcazione carotidea).

Si può indagare tramite un'ecografia dei tronchi sovraortici con eco-Color Doppler o un'angio TC, importante il rilievo del grado di stenosi del vaso estensione e morfologia delle placche.

- Aterosclerosi dei vasi intracranici.

Si può indagare tramite eco-Color doppler transcranico, o con angio TC.

- ✓ Tromboembolia cardiogena (40% dei casi, è la causa più frequente di ictus ischemico), la presenza di trombi nel cuore sinistro può essere indagata efficacemente tramite l'ecocardiografia transtoracica e con maggior dettaglio transesofagea. Tra le cause più frequenti che giustificano la formazione di tali trombi ritroviamo:

- Fibrillazione atriale, è l'alterazione più frequente, essa porta ad un ristagno di sangue in atrio che non viene espulso efficientemente. Ristagnando il sangue fermo si coagula (soprattutto all'interno dell'auricola sinistra) e diversi coaguli possono staccarsi entrando in circolo. La patogenesi della FA primitiva vede come primum movens la dilatazione di un atrio sottoposto ad alte pressioni, questo porta ad un ingrandimento delle vene polmonari con conseguente iperstimolazione dei cardiomiociti che le circondano. L'atrio normalmente contribuisce per il 20% alla presistole, se il sangue che ristagna in atrio

aumenta, aumenta anche il contributo atriale, di conseguenza deve aumentare il lavoro dei cardiomiociti. Tutto ciò può dare origine all'attivazione di uno o più focolai ectopici che scaricano ad alta frequenza portando gli atri in fibrillazione. Nella FA secondaria si può invece individuare un'altra causa (tra le cause più frequenti ritroviamo: farmaci, droghe, alcool, tireopatia, IMA, riacutizzazioni di BPCO, embolia polmonare, interventi chirurgici recenti).

- Protesi cardiache valvolari meccaniche, in quanto corpi estranei sono trombogeniche.
- Infarto miocardico acuto e cardiomiopatia dilatativa, entrambe queste patologie sono caratterizzate da una discinesia cardiaca con conseguente ristagno di sangue e possibile formazione di trombi a livello del ventricolo sinistro.
- TVP in pazienti con shunt patologici tra atrio destro e sinistro. Sono le cosiddette embolie paradosse.

- Embolo settico conseguente a:
 - ✓ endocardite batterica
- Embolo neoplastico
- Embolo grassoso conseguente a:
 - ✓ frattura della testa del femore
- Embolo gassoso

Le ultime tre cause di embolia cerebrale sono poco frequenti.

2. Iperensione o diabete, essi causano la malattia dei piccoli vasi con la possibile evenienza dei cosiddetti infarti lacunari: l'ipertensione e il diabete, infatti, colpiscono le arterie perforanti, le quali, soggette a pressione o glicemia elevate, vanno incontro a ialinosi reattiva con conseguente restringimento del lume e ischemia del territorio irrorato a valle. Tutto questo genera una piccola lesione limitata al territorio di irrorazione che prende il nome di ictus lacunare (10-25% dei casi di ictus). Tale lesione ha delle sedi tipiche: nuclei della base, talamo, bulbo, ponte e cervelletto. La sintomatologia è molto variabile a seconda dell'importanza del territorio colpito e della grandezza della lesione. Questa causa viene presa in considerazione sulla base delle caratteristiche morfologiche e sede della lesione, se sono presenti ipertensione, diabete o altri fattori di rischio per microangiopatia.

3. Altre cause (più rare)

- ✓ Dissecazione vasale: consegue ad una lacerazione della tonaca intima dell'arteria, il sangue si infiltra nella lacerazione e a causa dell'alta pressione finisce per infiltrarsi nella tonaca media favorendo lo scollamento, che può ostruire il lume vero del vaso. Una delle complicazioni è la trombosi, eventualmente associata ad embolia cerebrale; ciò avviene soprattutto quando è coinvolta la carotide interna. Le cause possono essere traumatiche (es: incidenti stradali o interventi chirurgici) oppure spontanee (spesso associati ad una collagenopatia come la S. di Marfan). La dissecazione vasale ha come caratteristica fondamentale un dolore molto intenso che, soprattutto quando è coinvolta la carotide interna, può irradiarsi al capo simulando un'emigrania.

La diagnosi di tale patologia viene posta tramite eco-Color Doppler, Angio TC o Angio RM (in grado di visualizzare l'ematoma di parete anche in assenza di restringimenti rilevanti del lume) ed eventualmente confermata tramite angiografia.

- ✓ Ictus emodinamico ("Sindrome degli ultimi prati") dovuta ad una scarsa irrorazione conseguente ad ipotensione arteriosa in un paziente con stenosi congenite o acquisite del circolo di Willis. Tale paziente può andare incontro ad un'ipoperfusione cerebrale critica che porta ad ischemia. Il territorio colpito sarà al confine tra due territori arteriosi limitrofi (poiché sono le regioni più suscettibili ad un danno da ipoperfusione).
- ✓ Vasospasmo cerebrale in corso di emorragia subaracnoidea: una delle complicanze dell'emorragia subaracnoidea è un restringimento settoriale o generalizzato delle afferenze arteriose cerebrali, che, se si verifica a livello critico, può provocare un ictus ischemico. Il rischio di vasospasmo nella emorragia subaracnoidea si instaura a partire dalla terza giornata e tende a decrescere dopo 14 giorni.
- ✓ Sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi
Essa è caratterizzata da positività agli anticorpi anti-fosfolipidi (anti-cardiolipina, anti- β 2-glicoproteina I e lupus anticoagulant) poliabortività ed episodi di trombosi.
- ✓ Vasculiti
Sono una rara causa di ischemia cerebrale ed interessano soprattutto soggetti di giovane età. Il processo infiammatorio a carico dei vasi cerebrali che si può verificare in corso di queste

patologie ne altera la struttura favorendo la trombosi (favoriscono anche la formazione di microaneurismi la cui rottura porta a ictus emorragico). Esiste un'angioite primitiva del SNC oppure il coinvolgimento dei vasi cerebrali di può verificare in corso di forme sistemiche come l'arterite gigantocellulare e la poliarterite nodosa o come parte di una vasculite in corso di LES o malattie del connettivo.

✓ Displasia fibromuscolare

Interessa solitamente donne fra 40 e 60 anni, la causa è sconosciuta anche se ha come fattori di rischio alcune malattie genetiche del tessuto connettivo e il fumo. Questa malattia colpisce le arterie a piccolo e medio calibro di diversi distretti corporei; nel 30% dei casi interessa la carotide e le arterie endocraniche causando TIA o ictus ischemico.

✓ Malattie Ematologiche

In queste patologie l'ictus ischemico ha come patogenesi:

- Un aumento della viscosità ematica:
ciò può avvenire per aumento della componente corpuscolare del sangue come avviene nella policitemia, per alterata morfologia globulare come avviene nell'anemia falciforme, oppure per eccesso di proteine circolanti come avviene ad esempio nelle discrasie plasmacellulari.
- Un aumento della coagulabilità ematica:
ciò avviene in corso di sindromi paraneoplastiche o coagulazione intravascolare disseminata.

✓ Malattie genetiche

- Produzione del fattore V di Leiden (una variante del fattore V resistente all'inibizione fisiologica della proteina C attivata)
- Mutazioni che causano aumentata attività della protrombina
- Mutazioni che predispongono all'insorgenza di iperomocisteinemia (come la mutazione di MTHFR metilene-tetraidrofolato-reduttasi)
- Mutazioni del gene NOCT3 (che codifica per un recettore espresso dalle cellule muscolari lisce presenti nella tonaca media delle arterie) determinano una patologia chiamata CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy), essa si manifesta con infarti lacunari presenti anche in età giovanile in assenza di ipertensione o diabete, questa patologia porta alla leucoaraiosi (visibile alla TC/RM come danno diffuso della sostanza bianca conseguente ad un quadro di sofferenza ischemica cronica che si manifesta con alterazioni dell'equilibrio, incontinenza urinaria, deterioramento cognitivo e depressione del tono dell'umore) e evolve verso la demenza pseudobulbare.
- Mutazioni dell'enzima α -galattosidasi A. Essa porta a un disturbo dell'accumulo lisosomiale: la malattia di Fabry, la sua patogenesi vede un coinvolgimento diffuso a livello endoteliale responsabile di problemi gastrointestinali, cardiaci (tra cui la cardiomiopatia dilatativa), renali e a livello del SNC (in particolare rischio aumentato di ictus).

EPIDEMIOLOGIA

L'ictus ischemico rappresenta circa l'80- 85% dei casi di ictus o infarto cerebrale; l'ictus rappresenta la terza causa di morte nei paesi industrializzati e la prima causa di invalidità. Secondo i dati SPREAD del 2016 l'incidenza complessiva dell'ictus ischemico nel periodo 1990-2013 è scesa da 144 a 128 casi per 100000 abitanti. L'incidenza si è ridotta significativamente nei soggetti di età superiore ai sessant'anni soprattutto grazie al controllo dei fattori di rischio in particolare grazie alla prevenzione primaria sulle cause aterosclerotiche che sono nettamente diminuite, tanto che le cause principali di ictus ora sono su base cardioembolica. L'incidenza e la prevalenza dell'ictus aumentano con l'aumentare dell'età: il 70% degli ictus insorge dopo i 65 anni, il 50% dopo i 75 anni e il massimo dell'incidenza si ha dopo gli 85 anni.

PATOGENESI

Eventi immediatamente successivi all'occlusione

L'area colpita dall'ischemia non è omogenea (ciò dipende dalla presenza di anastomosi tra le grandi arterie cerebrali) possiamo distinguere:

- Core ischemico, dove il flusso è praticamente abolito: è al di sotto del 20% del normale; e nel giro di pochi minuti si ha deficit di membrana e necrosi. Nel core abbiamo un blocco del metabolismo totale con esaurimento anche dell'ATP di riserva. Circa il 75% dell'ATP intracellulare serve per mantenere il PdM tramite Na⁺/K⁺ ATPasi. Quando questa smette di funzionare il K⁺ resta fuori mentre Na⁺ entra e si lega al Cl⁻ formando NaCl che richiama acqua determinando edema citotossico (questo tipo di edema è autolimitante, l'accumulo di acqua avviene in uno spazio limitato: all'interno della cellula) e rapida morte cellulare.
- Penombra ischemica, dove il flusso è parzialmente compromesso grazie alle anastomosi: l'area di perfusione va dal 20% al 50% del

normale (sopra il 50% del normale il flusso è sufficiente per un corretto funzionamento cerebrale, grazie ad una grande riserva fisiologica). In questa zona vi è sofferenza cellulare, si osservano fenomeni di depolarizzazione più lenti e ripetuti (sotto il 25% del flusso normale si ha il cosiddetto silenzio elettrico dove il tessuto non genera PdA ma è ancora vivo). Questa sofferenza porterà alla morte neuronale nelle ore e nei giorni successivi a causa di una serie di processi tra i quali:

- . Rilascio di neurotrasmettitori che non vengono ricaptati.
- . Apoptosi cellulare per carenza di substrati.

Tutto ciò esita in un quadro di infiammazione con richiamo di cellule e perpetuazione del processo lesivo. Anche questa serie di eventi esiterà poi nella morte neuronale, ma nelle ore successive. Se si riesce a ristabilire prontamente il flusso questa zona ha un alto potenziale di recupero.

A distanza di ore o giorni dall'occlusione:

Una conseguenza importante dell'ictus non canalizzato è l'edema vasogenico. Esso si forma a seguito della morte cellulare astrocitaria che porta alla rottura della BEE con stravasamento di plasma nello spazio extracellulare e accumulo di proteine, le quali aumentano la pressione oncotica che a sua volta richiama altro liquido. Questo a differenza dell'edema citotossico non è un processo autolimitante, in quanto l'accumulo di liquido si ha a livello interstiziale: questo porta ad un ingrandimento dell'area lesionata con ipertensione endocranica ed erniazioni cerebrali.

Una conseguenza importante di una riperfusione tardiva dell'area ischemica è l'ictus emorragico, o meglio la trasformazione emorragica dell'ictus ischemico. La riperfusione tardiva può avvenire in seguito ad un intervento terapeutico tardivo oppure può avvenire spontaneamente ad opera delle proteasi plasmatiche che possono sciogliere il trombo tardivamente (dopo molte ore o addirittura giorni).

QUADRO CLINICO

I sintomi variano a seconda del circolo colpito, di seguito sono elencati alcuni dei disturbi principali:

1. Sidrome del circolo carotideo

a. *cerebrale media*

- Deviazione di capo e occhi controlaterale all'emiparesi (verso la lesione)
- Emiplegia / Emiparesi
- Emianestesia, fenomeno dell'estinzione
- Disartria
- Disturbi delle funzioni simboliche:
 - Afasia / Aprassia (in caso di lesione dell'emisfero dominante)
 - Agnosia visiva, acustica o tattile
 - Emidisattenzione spaziale, Emisomatoagnosia (in caso di lesione a livello dell'emisfero non dominante)
- Emianopsia controlaterale omonima

b. *cerebrale anteriore*

- Sindrome prefrontale mediale-cingolata (apatia, abulia, inerzia)
- Paresi dell'arto inferiore controlaterale
- Anestesia dell'arto inferiore controlaterale

c. *carotide interna*

- Sintomi della cerebrale media e anteriore combinati
- Se il circolo di Willis è pervio e funzionante l'occlusione può essere asintomatica o i sintomi possono essere parziali)

2. Sindromi del circolo vertebro- basilare:

a. *arteria cerebrale posteriore*

- Afasia di Wernicke (se è interessato l'emisfero dominante)
- Emianopsia controlaterale omonima con possibile risparmio maculare

b. arterie cerebellari (cerebellare superiore, AICA, PICA)

- Atassia
- Dismetria
- Disartria atassica (con linguaggio interciso e scandito, talora con “esplosione vocale”)
- Sintomi aspecifici (vomito, sopore...) per compressione del tronco encefalico da edema)
- Idrocefalo acuto (solitamente avviene per compressione da parte dell'edema vasogenico dell'acquedotto di Silvio)

c. arteria basilare

- Disturbi motori: (le arterie perforanti irrorano i fasci piramidali che passano per il tronco encefalico)
 - Emiparesi
 - Emiparesi alternante o a bascule
 - Tetraparesi (se le arterie perforanti sono interessate bilateralmente)
- Disfagia
- Disartria spastica (per interessamento bilaterale delle vie cortico-bulbari), con parola “abburattata”.
- Disartria flaccida
 - ✓ Con disfonia ed ipernasalità (per interessamento dei nuclei dei nervi cranici IX, X)
 - ✓ Con imprecisa articolazione delle consonanti (per interessamento dei nuclei V, VII, XII)
- Diplopia (per interessamento delle vie oculomotrici a livello di mesencefalo e ponte)
- Vertigine (per interessamento dei nuclei vestibolari)
- Coma improvviso (per interessamento del sistema ascendente attivante)

d. arteria vertebrale

- Il paziente è asintomatico se è occlusa l'arteria non dominante
- Presenta un quadro clinico simile all'occlusione dell'arteria basilare se è colpita la dominante eventualmente con quadri parziali meno gravi

DIAGNOSI

La diagnosi di ictus è essenzialmente clinica: si basa sulla individuazione della presenza di un deficit neurologico focale ad esordio improvviso generalmente in un soggetto che presenta fattori di rischio (es: punteggio CHA₂DS₂-VASc elevato).

L'anamnesi deve essere focalizzata sull'orario di esordio, dato necessario per decidere l'intervento terapeutico. In caso di ictus esorditi al risveglio si considera come ora di esordio quella in cui il soggetto era ancora privo di sintomi.

L'esame obiettivo neurologico prevede la quantificazione del deficit mediante scale quali la NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale), importante è anche l'esecuzione di un esame obiettivo generale volto soprattutto ad accertare eventuali problemi cardiovascolari (in questo bisogna porre particolare riguardo alla misurazione e al monitoraggio della pressione arteriosa ed alla valutazione della funzione cardiaca). Tuttavia, dopo aver fatto diagnosi clinica di ictus è necessario fare diagnosi differenziale tra ictus ischemico e ictus emorragico tramite neuroimaging; questa distinzione è fondamentale per poter decidere come effettuare il trattamento (che deve essere iniziato nel più breve tempo possibile poiché l'avanzamento del core ischemico, se non viene fermato, cresce all'interno della penombra ischemica).

In fase iperacuta (tra 0 e 24h) si possono effettuare:

➤ TC

TC senza MdC Essa permette di distinguere l'ictus ischemico dall'emorragico. L'ictus emorragico è rilevabile tramite un'immagine ad aumentata densità, tenendo presente che la presenza di soffiusioni emorragiche di modesta entità può mascherare la lesione. L'ictus ischemico invece non è rilevabile prima di 12 ore, tranne nei casi in cui sono presenti i segni precoci di infarto di seguito riportati:

- segno dell'arteria cerebrale media iperdensa: un coagulo di sangue all'interno dell'arteria che si rende evidente tramite un'iperdensità tubulare. Tale segno, che ha un significato prognostico negativo,

purtroppo ha una bassa specificità, in quanto la presenza di calcificazioni all'interno dell'arteria può dare dei falsi positivi.

- ipodensità precoce dell'area interessata a limiti sfumati: la causa di questo segno è la presenza di edema citotossico, il quale interessa la sostanza bianca, ma soprattutto la sostanza grigia.
- perdita di differenziazione tra sostanza bianca e sostanza grigia.
- affastellamento dei solchi cerebrali per effetto massa: i solchi risultano schiacciati a causa del rigonfiamento del parenchima, questo è un segno leggermente più tardivo rispetto ai primi tre.

Angio-TC: permette di pianificare un'eventuale trombosi arteriosa.

Si vede come il vaso ostruito ed il territorio vascolare a valle non si riempiono di MdC poiché esso trova un ostacolo determinato dal coagulo.

TC perfusion: mostra aree di ipoperfusione cerebrale fornendo informazioni dettagliate sul flusso ematico all'interno di quest'organo.

➤ **RM**

È molto più efficace della TC nel rilevare l'area infartuale in fase iperacuta: mentre le sequenze T2 pesate o in densità protonica sono in grado di rilevare l'edema citotossico a distanza di 8 ore dall'evento, le sequenze in diffusione sono in grado di rilevarlo anche a pochi minuti di distanza.

Grazie all'RM eseguita con tecniche di diffusione/perfusione possiamo individuare precocemente un elemento utile ai fini prognostici: la distinzione tra core e penombra (il core ischemico, porzione di tessuto nervoso nella quale i processi necrotici sono già avviati, è individuato da un'area di ridotta diffusione, la penombra ischemica, porzione di tessuto nervoso che potrebbe essere ancora recuperata, è individuata dalla discrepanza tra area globale di ipoperfusione e core ischemico). La situazione ottimale per la ricanalizzazione si ha quando abbiamo un'ampia discrepanza diffusione perfusione, cioè un core piccolo e tanta penombra. In presenza di un core ischemico vasto con

poca o nulla area di penombra si può prevedere che la ricanalizzazione del vaso sia futile o che la riperfusione possa comportare un'emorragia e un peggioramento eventuale del quadro. Purtroppo, l'uso dell'RM nella fase acuta dell'ictus ischemico è limitato dagli alti costi e dalla necessità di collaborazione da parte del soggetto oltretutto dalla durata maggiore dell'esame rispetto alla TC. Vengono utilizzate le seguenti sequenze:

- **RM con sequenze pesate in diffusione DWI (diffusion-weighted imaging)**

Essa permette lo studio di diffusione casuale delle molecole di acqua secondo il moto Browniano. Mentre in un bicchiere d'acqua tali movimenti sono casuali in tutte le direzioni, nei tessuti biologici sono ostacolati da strutture quali, ad esempio, membrane e macromolecole. Ciò consente di calcolare una "mappa di diffusione" espressiva dei valori locali del coefficiente di diffusione apparente ADC (apparent diffusion coefficient). Nella fase precoce dell'ictus abbiamo un'alterazione della diffusione dell'acqua che risulta meno libera di muoversi. Questo perché a causa dell'edema citotossico abbiamo una diminuzione dell'acqua extracellulare; invece a causa della dissociazione del citoscheletro e di altre strutture intracellulari abbiamo un aumento di viscosità intracellulare. Vedremo quindi una diminuzione della diffusione nella sede di lesione, la quale appare ipointensa nella rappresentazione della mappa ADC, mentre in diffusione ristretta appare iperintensa.

- **RM con sequenze pesate in perfusione (PWI)**

Essa prevede la marcatura magnetica del sangue arterioso prima che entri nella regione di interesse dell'imaging.

Permette di rilevare la zona di ridotta perfusione ematica che se più ampia dell'area di parenchima già danneggiato è indice di evoluzione peggiorativa del danno, in assenza di interventi di riperfusione.¹

TERAPIA:

La principale terapia della fase acuta dell'ictus ischemico si basa sulla trombolisi endovenosa che si esegue tramite la somministrazione per via endovenosa del rtPA (attivatore tissutale del plasminogeno ottenuto tramite la tecnica del DNA ricombinante): *Alteplase* (ACTILYSE®) alla dose di 0,9mg/kg di cui il 10% in bolo ed il rimanente in infusione per 60 minuti. Essa ha come indicazioni:

- Somministrazione effettuata entro 4h e 30minuti dai sintomi d'esordio.
- Esclusione di tutte le controindicazioni al trattamento (presenti nella scheda tecnica del farmaco).

Questo tipo di terapia aumenta il rischio di infarcimento emorragico dell'infarto cerebrale, per tale motivo sarà fondamentale nel corso delle 24h successive evitare di somministrare al paziente farmaci antiaggreganti o anticoagulanti. Allo stesso modo è necessario monitorare attentamente il quadro clinico del paziente: in particolare è necessario valutare l'EON, lo stato di coscienza, la comparsa di vomito e la pressione arteriosa (la pressione tende ad aumentare nella fase acuta dell'ictus, di per sé non è un problema, in quanto contribuisce ad aumentare la perfusione cerebrale, ma se è stata effettuata la trombolisi e.v., aumenta il rischio emorragico: il controllo della pressione arteriosa va effettuato qualora la pressione sistolica superi i 180 mmHg o la pressione diastolica i 100 mm Hg)

Nel soggetti con occlusione di grosso vaso (principalmente MCA e con minore evidenza ACA, PCA, arteria vertebrale, arteria basilare) la percentuale di ricanalizzazione ottenuta con la trombolisi e.v. è bassa quindi a questa si fa rapidamente seguire la procedura interventistica di rimozione meccanica del trombo.

Essa ha come indicazioni:

- Intervento effettuato entro 6h e 30minuti dai sintomi d'esordio.
- La presenza di un'occlusione di un vaso di grosso calibro intracranico.
- Pazienti che non rispondono al trattamento con trombolisi endovenosa.
- Pazienti in cui non si possa effettuare la terapia endovenosa.

PREVENZIONE PRIMARIA

Essa deve mirare a modificare i fattori di rischio presenti nella popolazione generale ai fini di ridurre l'incidenza di ictus. Alcuni tra i fattori più importanti e modificabili sono:

1. FUMO

L'obiettivo è la cessazione dell'abitudine al fumo e si può raggiungere tramite diverse strategie che possono essere:

- Non farmacologiche: attraverso educazione e counseling.
- Farmacologiche: con sostitutivi della nicotina per via transdermica o orale, farmaci anticraving e antiastinenza (*Bupropione* e *Clonidina*), antagonisti recettoriali della nicotina (*Vareniclina*)
- Immunologiche: si può effettuare un vaccino anti-nicotina.

2. IPERCOLESTEROLEMIA

Si può ridurre tramite trattamento farmacologico nel paziente ad alto rischio cardiovascolare, è raccomandata una riduzione delle LDL almeno al di sotto del 50% del valore di partenza, il target ideale per le LDL è < 55 mg/dL.

- [in prima linea]

Si utilizzano le *Statine*. Si parte da una dose bassa, se non si raggiunge il target si alza la dose fino al massimo dosaggio tollerato.

- [se non si raggiunge l'obiettivo]

Si può utilizzare l'associazione *Statine + Ezetimibe*

L'*Ezetimibe* riduce l'assorbimento intestinale di colesterolo inibendo il legame con il suo trasportatore.

- [nei pazienti con rischio molto alto che non raggiungono il target]

Si possono utilizzare gli inibitori di PCSK9: *Alirocumab* ed *Evolocumab*. PCSK9 è un enzima che regola la degradazione del recettore delle LDL.

3. STENOSI CAROTIDEA

Se la stenosi è asintomatica presenta un rischio annuo per ictus di circa il 2% e un maggior rischio di eventi vascolari non correlati ad ictus; per tale motivo vi è indicazione ad una profilassi antiaggregante con ASA per effettuare un intervento di prevenzione globale sul rischio di eventi cerebrovascolari.

Diverso è il discorso se la stenosi carotidea è sintomatica, in questi soggetti il rischio di ictus gravi è tale da giustificare pienamente le complicanze perioperatorie legate ad un intervento chirurgico di endoarteriectomia carotidea. L'angioplastica percutanea con applicazione di stent può essere presa in considerazione nei casi di stenosi di nuova insorgenza post-endoarteriectomia, oppure nei casi in cui quest'ultima non possa essere effettuata.

4. FIBRILLAZIONE ATRIALE

I punti cardine della terapia sono la gestione dell'aritmia (tramite controllo del ritmo o controllo della frequenza) e la gestione del rischio tromboembolico.

Per quanto riguarda il secondo punto il rischio cardioembolico dipende dai fattori di rischio riportati all'interno dello score CHA₂DS₂-VASc: secondo le linee guida europee i pazienti con score ≥ 2 vanno scoagulati (importante è anche valutare il rischio di sanguinamento tramite la scala HAS-BLED che considera ad alto rischio uno score ≥ 3). Si possono usare TAO o NAO, anche se in linea di massima nei pazienti di nuova diagnosi si utilizzano i NAO. Nei pazienti già in terapia con TAO si passa ai NAO se sussistono problemi logistici nel controllo dell'INR, oppure se il paziente ha un INR altalenante che passa spesso dal rischio tromboembolico al rischio emorragico. Nei pazienti con frequenti sanguinamenti, ma con rischio tromboembolico elevato si può procedere alla chiusura dell'auricola sinistra con successiva terapia antiaggregante cronica con ASA.

5. IPERTENSIONE ARTERIOSA

L'indicazione al trattamento di un paziente che presenta ipertensione in assenza di altre patologie note è $\geq 140 / 90$, se il paziente ha più di 80 anni si tratta quando la pressione sistolica supera i 160 mmHg, se il paziente presenta fattori di rischio cardiovascolare elevati si tratta quando è $\geq 135 / 85$, mentre se il paziente ha già avuto un ictus si può ricavare beneficio dal trattamento anche quando la pressione è $\geq 130/80$.

Il target del trattamento nel paziente con meno di 65 anni è quello di portare la pressione sistolica al di sotto dei 130 mmHg ma sopra i 120 mmHg in quanto non c'è evidenza di un maggiore beneficio oltre questa soglia. L'unica eccezione è il paziente iperteso con TIA o ictus, in questo caso vale il principio "the lower, the better".

Nel paziente con più di 65 anni o con insufficienza renale cronica il target per la pressione sistolica è sotto i 140 mmHg.

In tutti questi casi il valore target per la pressione diastolica è al di sotto di 80 mmHg.

Per quanto riguarda il trattamento Si possono utilizzare farmaci che agiscono sulla resistenza: *ACEi* (Angiotension-converting-enzymeinhibitors) o *ARBs* (Angiotensin II receptor blockers), e farmaci che agiscono sulla volemia: *CCB* (calciumchannelblockers) o *diuretici*.

La monoterapia si può utilizzare nei casi con ipertensione sistolica isolata < 150 mmHg oppure in pazienti con più di 80 anni o particolarmente fragili. In tutti gli altri casi si effettua una terapia combinata.

I pazienti che presentano ipertensione in assenza di altre comorbidità (quali diabete, insufficienza renale cronica, cardiopatia ischemica o pregresso ictus/TIA) seguono il seguente schema terapeutico:

- [prima linea] *ACEi / ARBs* + *CCB / diuretico*
- [seconda linea] *ACEi / ARBs* + *CCB* + *diuretico*

- [terza linea] Si utilizzano i farmaci della seconda linea a cui si aggiunge uno dei seguenti farmaci:
 - . *Diuretico*
 - . *Antagonista dei mineralcorticoidi*
 - . *α -bloccante*
 - . *β -bloccante*

PREVENZIONE SECONDARIA

Si rivolge ai soggetti che hanno già presentato un ictus minore o un TIA con lo scopo di evitare che in futuro si verifichi un ictus maggiore o recidive dei primi due.

Si utilizzano antiaggreganti piastrinici o anticoagulanti orali, e statine (in quanto è dimostrato che hanno un'azione stabilizzante sulla placca aterosclerotica a prescindere dalla presenza o meno di ipercolesterolemia).

La terapia preventiva va impostata sul singolo paziente a seconda di:

- o fattori intrinseci:
 - . età: sotto i 45 anni si vanno a cercare le cause più rare di ictus (quali vasculiti, malattie ematologiche, sindromi genetiche...) sulle quali si effettua la terapia preventiva indicata.
 - . presenza di comorbidità (ad esempio l'ulcera peptica costituisce controindicazione al trattamento con ASA, questa costituisce una controindicazione importante in quanto il paziente con ictus, nella fase acuta, è incline a sviluppare ulcere peptiche da stress).
- o eziologia dell'evento ischemico acuto:
 - ✓ Se l'origine dell'ictus è cardioembolica
si va a impostare una terapia anticoagulante orale la quale

ha una grande efficacia. I tempi di inizio della terapia anticoagulante in un soggetto con ictus ischemico dipende da molte variabili e in particolare dalle dimensioni della lesione, se questa è media o piccola si può iniziare la terapia dopo 2-5 giorni, se la lesione è più ampia si consiglia una terapia antiaggregante per 2 settimane seguita da TAO/NAO.

✓ Se l'origine non è cardioembolica

è indicata la profilassi a lungo termine con antiaggregante piastrinico. Il farmaco di prima indicazione è abitualmente ASA alla dose di 100-300 mg (è bene associare un gastroprotettore), in genere a 100 mg nella profilassi a lungo termine; in alternativa è valida anche l'associazione *ASA + Dipyridamolo*.

Se il soggetto è allergico o ci sono controindicazioni all'uso di ASA, si può utilizzare *Clopidogrel* 75 mg per OS. Recenti lavori indicano la superiorità della doppia antiaggregazione (*ASA + Clopidogrel*) verso la singola nei soggetti con TIA o minor stroke limitatamente alle prime 3 settimane dopo l'evento, con prosecuzione poi della antiaggregazione singola.

In ogni caso, anche se il soggetto non è ipercolesterolemico, è indicato il trattamento con statine (in quanto sono in grado di stabilizzare la placca aterosclerotica).

TIA (Transient Ischemic Attack)

Secondo la definizione WHO del 1978 l'attacco ischemico transitorio è un episodio caratterizzato da improvvisa comparsa di segni e sintomi riferibili a deficit focale cerebrale o visivo attribuibile ad insufficiente apporto di sangue di durata inferiore alle 24 ore. Tuttavia, tale definizione pone delle criticità ed il termine di 24 ore è puramente convenzionale poiché un terzo dei casi di TIA presenta una lesione ischemica alle neuroimmagini e di contro il 90% dei casi di TIA vede una risoluzione completa di segni e sintomi entro le 4h dall'esordio. Nonostante la definizione WHO non abbia ancora subito modifiche, nel corso degli anni sono state formulate nuove definizioni di TIA che sostituiscono al criterio temporale quello strutturale. Il TIA viene quindi definito come un episodio transitorio di disfunzione neurologica causato da un ischemia focale dell'encefalo, del midollo spinale o della retina senza infarto acuto.²

I sintomi hanno una durata variabile da pochi minuti a svariate ore e poi si autorisolvono (probabilmente le proteasi sciolgono il trombo quasi subito).

Bisogna comunque indagarlo in quanto ha tendenza a recidivare, nel corso del primo anno successivo all'episodio di TIA il rischio di un infarto cerebrale è circa il 10% e circa il 30% dei malati presenterà altri TIA³. Conseguentemente è necessario prevenire una recidiva impostando una terapia adeguata dopo aver fatto tutti gli accertamenti diagnostici necessari a chiarire il meccanismo causale del TIA.

Il TIA deve essere considerato come un'emergenza medica ed essere valutato sempre con urgenza e attenzione alla stregua di una "angina instabile cerebrale"⁴

2. Generalità sugli anticoagulanti orali

Introduzione

Sono farmaci che agiscono sulla cascata della coagulazione e si usano abitualmente in profilassi.

Nella pratica clinica si utilizza la terapia anticoagulante orale (TAO) tradizionale o i nuovi anticoagulanti orali (NAO).

TAO

La sigla TAO sta per terapia anticoagulante orale, e indica farmaci che agiscono come antagonisti della vitamina K. (VKA, Vitamin-K Antagonist).

A questa classe appartengono il *Dicumarolo*, l'*Acenocumarolo* (SINTROM®) e il *Warfarin* (COUMADIN®).

Quest'ultimo è il più utilizzato di questa classe di farmaci, perciò di seguito sono descritti farmacodinamica e farmacocinetica di questo farmaco (comuni in larga parte a tutti i farmaci appartenenti a questa classe):

FARMACODINAMICA

Il *Warfarin* è una miscela racemica che deriva dalla pianta *melilotus officinalis*. Esso era inizialmente utilizzato come rodenticida (attualmente si utilizza il *Dicumarolo*), successivamente si studiò il suo effetto anticoagulante.

Il principio attivo si basa sull'inibizione dell'enzima che trasforma la vitamina K da vitamina K epossido a vitamina K ridotta. La Vitamina K ridotta è quella che permette la carbossilazione dei fattori della coagulazione, quindi questo meccanismo impedisce la formazione, da parte del fegato, di tutti i fattori Vit.K dipendenti (fattore IX, VII, X e II).

Tuttavia il *Warfarin* agisce anche sulle proteine C ed S (anche esse Vit.K dipendenti),

e poiché tali proteine hanno un'azione anticoagulante (agiscono inibendo il fattore V e il fattore VIII) e un'emivita molto inferiore ai sopracitati fattori della coagulazione (il fattore II ad esempio ha un'emivita di 50h) il Warfarin nei primi 3 – 5 gg di terapia ha teoricamente un'azione pro-trombotica che sommandosi alla patologia di base porta a un'importante attivazione dei fattori della coagulazione.

Anche per questo motivo il *Warfarin* non viene abitualmente utilizzato in acuto. Per quanto riguarda le interazioni legate alla farmacodinamica la più evidente interferenza è quella legata alla vitamina K: l'effetto del *Warfarin* scende all'aumentare della Vitamina K. Questo porta ad interazione con:

- Antibiotici:

La flora batterica intestinale produce vitamina K che viene in parte assorbita dal nostro organismo; quindi l'antibiotico riduce la popolazione batterica intestinale e i livelli di Vit.K scendono.

Tutto ciò aumenta l'azione del *Warfarin* con conseguente rischio emorragico.

- Alimenti ricchi di vitamina K (es: ortaggi a foglia verde)

Questa interazione è legata non tanto ad un consumo abituale dell'alimento quanto all'assunzione in grandi quantità dello stesso.

In questo caso aumenta l'assorbimento della Vit.K con diminuita azione del *Warfarin* con conseguente rischio trombotico.

FARMACOCINETICA

Essendo un composto di origine naturale viene assorbito molto bene per OS senza grandi interferenze con altri farmaci.

Per quanto riguarda la distribuzione il *Warfarin* è un farmaco che si lega molto alle proteine plasmatiche (al 99%), essendo la quota libera bassa è un farmaco soggetto frequentemente a fenomeni di spiazzamento; basta uno spiazzamento modesto perché si abbia un marcato effetto di sanguinamento. Tale interazione avviene di

frequente con alcuni *FANS*.

Dal punto di vista metabolico viene metabolizzato da più i citocromi: CYP 2C9 (che, metabolizzando il racemo più attivo, risulta essere il citocromo più importante, purtroppo è anche quello con più polimorfismi, esso è responsabile di una varietà individuale nella risposta al *Warfarin*), CYP 3A4, CYP 2C19. Basta una minima inefficienza nell'attività dei citocromi per avere un marcato effetto di sanguinamento. Infine, dal punto di vista dell'eliminazione il *Warfarin* è escreto per via renale in particolare a livello tubulare tramite la glicoproteina P (con conseguente interazione tra il *Warfarin* e altri farmaci che usano la stessa via di eliminazione come ad esempio la *Digitale*).

Poiché questo farmaco ha tutte queste interazioni la dose di *Warfarin* deve essere attentamente monitorata tramite il tempo di Quick o tempo di protrombina (PT); in particolare si usa l'INR (che è il rapporto tra il tempo di Quick del paziente e il tempo di Quick calcolato sulla popolazione sana di riferimento).

Nei pazienti in profilassi per trombosi venosa l'INR può essere sufficiente pari a 2. In pazienti con fibrillazione atriale si cerca di mantenerlo tra 2 e 2,5.

Nel caso della valvola meccanica aortica l'INR è compreso tra 2 e 3.

Mentre nei pazienti con valvola cardiaca meccanica mitralica l'INR target è compreso tra 2,5 e 3,5,

In questi ultimi tre casi si tratta di un trattamento a vita.

NAO

Sono molecole nuove che hanno un vantaggio rispetto al Warfarin: hanno molte meno interazioni e quindi non richiedono monitoraggio dei parametri coagulativi.

Essi sono detti anche DOACs (Direct Oral Anti Coagulants) poiché hanno un'azione diretta sui fattori della coagulazione: si incastrano nel sito attivo dei fattori X e II e bloccano l'azione proteolitica; la loro azione è quindi diretta, a differenza dell'eparina che agisce sui fattori della coagulazione mediante l'antitrombina III.

Questi farmaci si possono dividere in due grandi gruppi:

INIBITORI DIRETTI DELLA TROMBINA

Il farmaco più rappresentativo di questa classe è il:

- *Dabigatran Etessilato* (PRADAXA®), esso agisce bloccando il fattore II attivato dopo che le esterasi plasmatiche catalizzano il distacco dell'*Etessilato*.

Esso è un pro-farmaco: il farmaco attivo sarebbe il *Dabigatran*, al quale viene attaccato durante la fase produttiva l'*Etessilato*, poiché da solo il *Dabigatran* aveva una biodisponibilità bassissima: non veniva assorbito.

Poiché la trombina attiva anche l'aggregazione piastrinica il *Dabigatran* inibendo tutta la trombina circolante (non solo quella legata al coagulo) ha effetti emorragici maggiori rispetto agli inibitori del fattore Xa. Tuttavia, è l'unico a possedere un antidoto: l'*Idarucizumab* (PRAXBIND®).

Per quanto riguarda la farmacocinetica il *Dabigatran Etessilato* ha una buona biodisponibilità con un volume di distribuzione ampio. Il legame con le proteine plasmatiche è del 35%, non viene metabolizzato dai citocromi quindi non ha interazioni metaboliche (a differenza del *Warfarin*), l'eliminazione avviene prevalentemente per via renale in forma immodificata attraverso la glicoproteina P (con possibili interazioni a questo livello), e in piccola parte viene eliminato con le feci (eliminato con la bile in seguito ad un'azione di

glucuronazione a livello epatico). Risulta quindi importante ridurre le dosi nei pazienti con insufficienza renale.

Ha un'emivita di 8-14 ore.

Ha come indicazioni:

- Prevenzioni di tromboembolia venosa (TEV) nei pazienti sottoposti a interventi di sostituzione di anca o ginocchio.
- Prevenzione nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare (FANV)
- Trattamento e prevenzione di trombosi venosa profonda (TVP) ed embolia polmonare (EP)

INIBITORI DIRETTI DEL FATTORE Xa

Sono tutti degli inibitori del fattore X attivo, il loro meccanismo d'azione può essere riconosciuto dal nome del farmaco: es: *Edo* (identificatore) + *xa* (fattore x attivo della coagulazione) + *ban* (inibitore).

Il loro antidoto (non specifico) è il complesso protrombinico 4 componenti. È in studio un antidoto specifico (*Andexanet alfa*) comune a tutti i farmaci di questa categoria.

Questi tre farmaci sono sovrapponibili in termini di efficacia, ma presentano delle differenze nel campo della cinetica.

A questa classe di farmaci appartengono:

- *Rivaroxaban* (XARELTO®)

Ha una biodisponibilità orale del 80-100%. Ha un ampio legame alle proteine plasmatiche (92-95%), viene metabolizzato dai CYP3A4 e 2J2 per essere poi eliminato in parte per via renale (30%) e in parte fecale (20%).

È substrato della glicoproteina P con interazioni.

L'emivita è circa 5-9 ore nei giovani, ma si allunga a 11-13 ore negli anziani.

La dose raccomandata è di 20 mg una volta al giorno per via orale. Negli interventi ortopedici la dose iniziale è di 10 mg e deve essere assunta 6-10 ore dopo l'intervento, a condizione che sia stata ottenuta l'emostasi.

Ha come indicazioni:

- Prevenzioni di tromboembolia venosa (TEV) nei pazienti sottoposti a interventi di sostituzione di anca o ginocchio. 10 mg / od deve essere assunta 6-10 ore dopo l'intervento a condizione che sia stata ottenuta l'emostasi.
- Prevenzione nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare (FANV) 20 mg / od
- Trattamento e prevenzione di trombosi venosa profonda (TVP) ed embolia polmonare (EP) 15 mg / bd per le prime 3 settimane poi **20 mg / od**
- In profilassi successivamente a sindrome coronarica acuta (SCA), si usa in prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti adulti in associazione alla DAPT (doppia terapia antiaggregante: ASA + Ticagrelor o Prasugrel), oppure solamente in associazione con ASA.
La dose è **2,5 mg / bd**

- *Edoxaban* (LIXIANA®)

Ha una biodisponibilità orale del 62%, mentre il legame alle proteine plasmatiche è del 55%. Il suo metabolismo avviene prevalentemente ad opera del CYP3A4. È substrato della glicoproteina P con interazioni.

L'emivita è circa 10-14 ore.

Eliminato come tale sia per via renale (50%) che per via biliare (50%) con poche interazioni.

Ha come indicazioni:

- Prevenzione nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare (FANV) 60 mg / od
- Trattamento e prevenzione di trombosi venosa profonda (TVP) ed embolia polmonare (EP) 60 mg / od per i primi 5gg, poi terapia anticoagulante parenterale.

- *Apixaban* (ELIQUIS®)

Ha una biodisponibilità orale del 50%.

Legame alle proteine plasmatiche del 87%.

Circa il 25% della dose somministrata viene metabolizzato da vari citocromi tra cui il più importante per quanto riguarda le interazioni è il CYP3A4.

È substrato della glicoproteina P con interazioni.

L'emivita è circa 12 ore.

Eliminato come tale per via renale, mentre per il 25% come metaboliti prevalentemente per via fecale.

Ha come indicazioni:

- Prevenzioni di tromboembolia venosa (TEV) nei pazienti sottoposti a interventi di sostituzione di anca o ginocchio. 2,5 mg / bd deve essere assunta 12-24 ore dopo l'intervento a condizione che sia stata ottenuta l'emostasi.
- Prevenzione nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare (FANV) 5 mg / bd
- Trattamento e prevenzione di trombosi venosa profonda (TVP) ed embolia polmonare (EP) 10 mg / bd per la prima settimana poi **5 mg/bd**

Anche per i farmaci inibitori del fattore Xa è indicata una riduzione delle dosi in rapporto alla funzione renale.

3. Discussione

Introduzione

Per molti anni i TAO sono stati gli unici anticoagulanti orali disponibili.

Dal 2011 è stato provato che i NAO hanno almeno la stessa efficacia dei TAO nel prevenire ictus ischemici, e, più in generale, eventi trombotici in corso di fibrillazione atriale non valvolare. I NAO offrono molti vantaggi rispetto ai TAO: non necessitano il monitoraggio della coagulazione e l'aggiustamento della dose e hanno minori interazioni con altri farmaci o con il cibo.⁵

Tuttavia, nonostante il trattamento anticoagulante con NAO, i pazienti (che, poiché in trattamento, hanno alla base una patologia pro-trombotica) possono andare incontro ad eventi cerebrovascolari ischemici.

L'ictus ischemico acuto in corso di NAO è caratterizzato da eziologia, fattori di rischio, presentazione clinica e all'imaging peculiare. Esso pone una serie di problematiche riguardo al trattamento e alla profilassi secondaria all'evento. Di seguito verrà esposta con ordine una revisione della letteratura sull'argomento.

EPIDEMIOLOGIA

Studi clinici hanno evidenziato come l'incidenza di eventi ischemici acuti (AIE) in pazienti in trattamento con NAO sia circa dell'1-2% negli individui con fibrillazione atriale^{6,7} e del 0,1-0,2% nei pazienti con trombosi venosa profonda.⁷

Visto l'aumento delle indicazioni all'uso di NAO, ci si aspetta che la percentuale di pazienti con AIE in trattamento con NAO aumenti significativamente.

Eventi ischemici acuti in corso di NAO avvengono più frequentemente nel primo mese di trattamento, con un declino degli stessi nei mesi successivi.⁸

Questo può suggerire che c'è un periodo di alto rischio all'inizio del trattamento.

Una possibile spiegazione di ciò può essere dovuta al fatto che all'inizio della terapia con NAO questi inducano una mobilitazione di un preesistente trombo.

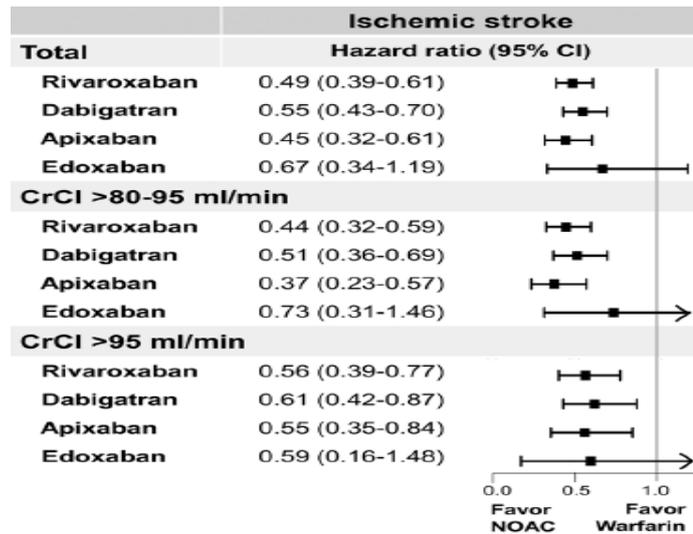
FATTORI DI RISCHIO

- Iperensione⁹
pressione $\geq 140 / 90$, uso di farmaci anti-ipertensivi.
- Diabete mellito⁹
uso di agenti ipoglicemizzanti, glicemia random superiore a 200 mg/dL,
emoglobina glicata superiore al 6,5%
- Iperlipidemia⁹
uso di statine, livello di colesterolo superiore a 220 mg/dL
- Fumo⁹
- Ingrandimento atriale¹⁰
- Precedente episodio di evento ischemico acuto¹¹
- CHA₂DS₂Vasc score elevato¹¹
- Filtrato glomerulare inferiore a 58 ml/min/ 1.73m²¹¹

È interessante notare come anche l'eccellente filtrazione glomerulare sia stata chiamata in causa come possibile fattore di rischio: è stata riscontrata in pazienti con clearance della creatinina superiore a 95 ml /min una maggiore incidenza di eventi ischemici acuti nel gruppo di pazienti in terapia con *Edoxaban* rispetto al gruppo in terapia con *Warfarin*.^{12,13}

Successivamente è stato dimostrato come per clearance della creatinina superiore a 80 ml / min vi sia una minor incidenza di eventi ischemici utilizzando i NAO (con l'eccezione di *Edoxaban* dove non vi è riportata una significativa differenza) rispetto all'uso di TAO.

Quanto appena detto è efficacemente rappresentato dal forest plot a fianco.¹⁴

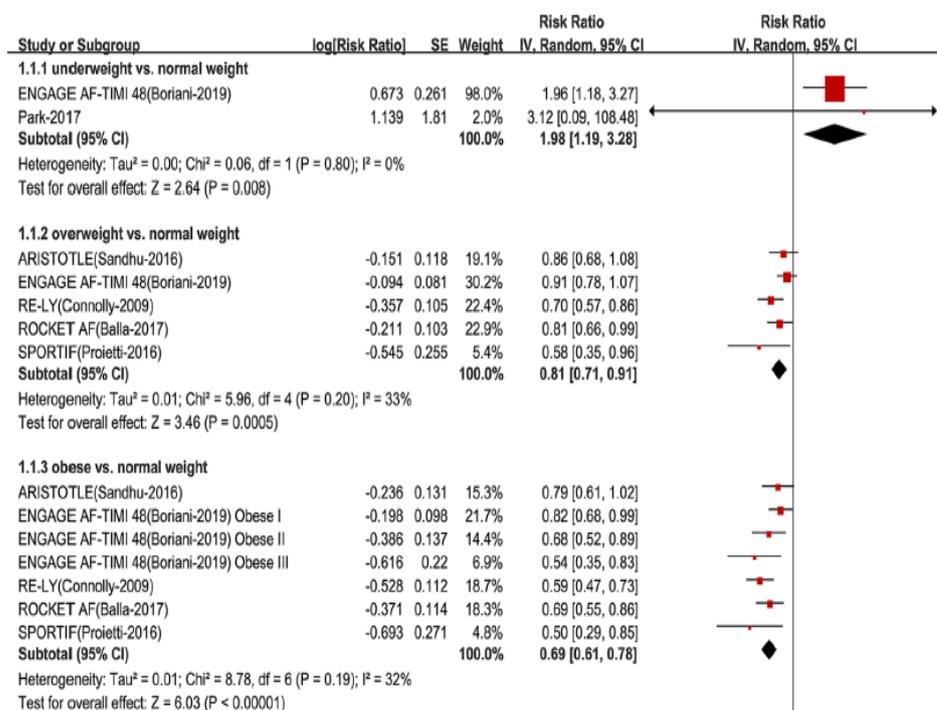


- Ridotto BMI

Pazienti sottopeso in terapia con NAO hanno un maggior rischio di eventi trombotici rispetto a pazienti normopeso.¹⁵

Invece per quanto riguarda un aumento di BMI vi è il cosiddetto “obesity paradox” per cui pazienti sovrappeso o obesi hanno lo stesso rischio di sanguinamenti rispetto ad un individuo normopeso e addirittura un minor rischio di eventi ischemici.¹⁶

Quanto detto può essere riassunto dal forest plot sottostante.¹⁵



- Polifarmacoterapia,
Questo ultimo punto è ancora dubbio, si è riscontrato che, ad esempio, l'interazione tra *Dabigatran* e *Simvastatina* o *Lovastatina* aumenta il rischio di ictus emorragico ma non di eventi ischemici acuti.¹⁷
Tuttavia, tramite la glicoproteina P e il CYP3A4 (quest'ultima solo per *Rivaroxaban*, *Edoxaban* e *Apixaban*) possono esservi interazioni farmacologiche che aumentano anche il rischio di trombosi, ma la rilevanza di questo fenomeno nella pratica clinica rimane poco chiaro.¹⁸
Tutte le interazioni con i NAO sono visibili nelle tabelle che si trovano all'interno delle linee guida ESC.¹⁹
- L'interruzione del trattamento con NAO è il fattore di rischio principale per un evento ischemico acuto.^{10,20}
Più in generale, un'adesione subottimale al regime terapeutico è associata ad un aumento del 50% del rischio di ictus ischemico, sia per NAO assunti una volta al giorno che per quelli assunti due volte al giorno.²¹ Mentre il 45% dei pazienti con eventi ischemici assume una dose ridotta di NAO,¹⁰ inoltre, una concentrazione plasmatica di NAO al di fuori della finestra terapeutica è una possibile spiegazione del fallimento della profilassi in un rilevante gruppo di pazienti.^{9,22,23}
Tuttavia, è vero anche che eventi ischemici acuti possono avvenire nonostante la concentrazione plasmatica dei NAO sia all'interno della finestra terapeutica.²⁴ Anche se, ad esempio l'assunzione regolare di *Dabigatran* rende questo tipo di ictus ischemico meno severo di quello che avverrebbe in adesione subottimale al trattamento.²⁵
Purtroppo, l'adesione subottimale al trattamento non è affatto rara, si riscontra, infatti, in uno su tre pazienti con fibrillazione atriale non valvolare trattato con NAO.²¹

I principali fattori predittivi di un'adesione terapeutica subottimale sono l'età, il sesso femminile, la presenza di demenza, la presenza di insufficienza renale, punteggi CHADS₂ e/o HAS-BLED elevati.^{26,27}

Le principali ragioni per cui il trattamento viene interrotto sono la presenza di eventi clinici avversi (frequentemente la terapia viene momentaneamente interrotta a causa di sanguinamenti) o per decisione del medico (i principali motivi sono: interventi chirurgici in elezione o altre procedure invasive).²⁷ Secondo alcuni studi esiste anche una variabilità genetica che influenza la concentrazione di NAO in circolo, questa è responsabile della rilevante differenza interindividuale nella concentrazione dei livelli plasmatici dei NAO.²⁸

EZIOPATOGENESI

Se la concentrazione plasmatica dei NAO non è all'interno della finestra terapeutica la causa principale sembra essere quella cardio-embolica.

Altrimenti, sembra che la malattia dei piccoli vasi sia quella più frequentemente implicata nella patogenesi dell'ictus ischemico. Questo perché l'effetto anticoagulante fornito dall'uso di NAO previene l'ictus ischemico in rapporto al meccanismo della patologia sottostante (ad esempio la fibrillazione atriale), ma non previene lesioni trombotiche dei piccoli vasi ad esempio su base ipertensiva. Questi tipi di ictus richiedono quindi una differente strategia di prevenzione e trattamento: è ragionevole presumere che una terapia antiaggregante potrebbe essere indicata in questi casi.²⁹

PROGNOSI

Se prendiamo ad esempio un gruppo di pazienti con fibrillazione atriale in trattamento con NAO confrontandolo con un altro gruppo in trattamento con TAO, i pazienti con NAO vanno incontro più facilmente ad attacchi ischemici transitori

(18,1% contro 10,8% nello studio in questione) e ictus minori a carico del circolo anteriore; che sono eventi ischemici a prognosi migliore.

Inoltre, gli ictus ischemici in corso di NAO sono gravati da un minor rischio di trasformazione emorragica (1,6% contro 4,6%) e un'ospedalizzazione più breve (una mediana di 6 giorni contro una mediana di 7).²⁶

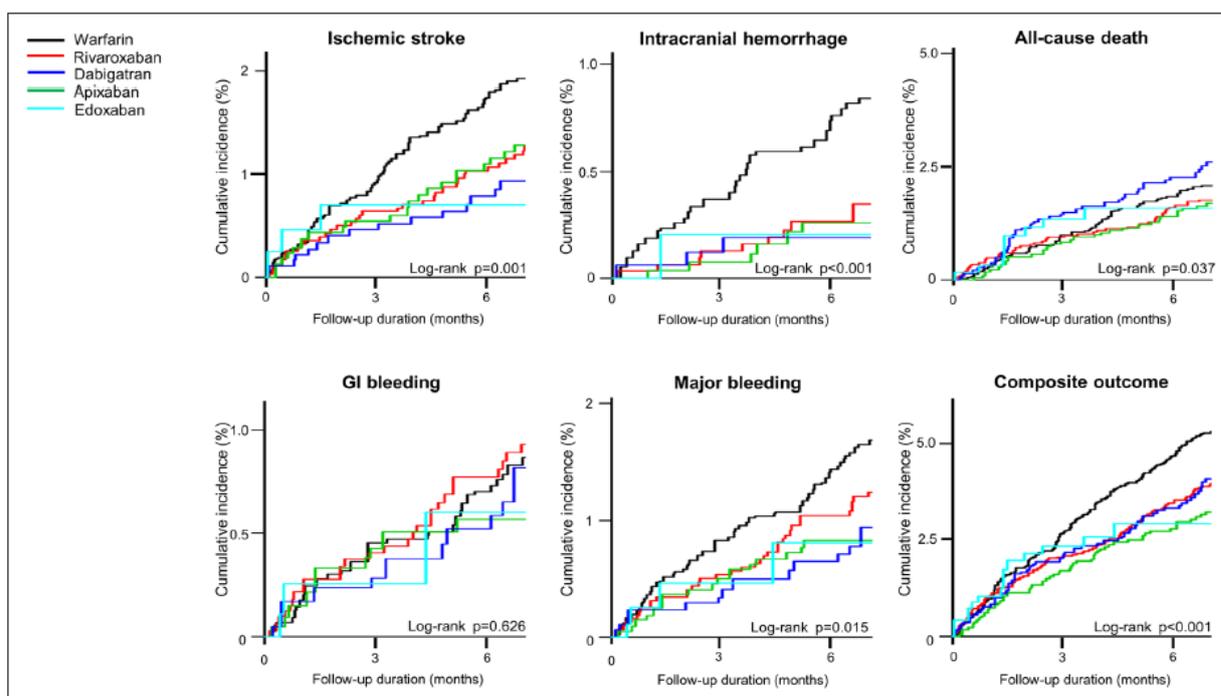
Considerando la NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) il punteggio ottenuto in pazienti con ictus ischemico in corso di NAO era inferiore rispetto a quello ottenuto in pazienti con ictus in corso di TAO.²²

Anche per quanto riguarda l'ampiezza della lesione alla risonanza magnetica, questa era significativamente inferiore con NAO rispetto ai TAO.²²

La trasformazione emorragica dell'ictus è più frequente nei pazienti trattati con TAO sia in generale: 11,9% contro 7,4%, sia per quanto riguarda forme clinicamente evidenti: 4,6% contro 1,6%.²⁶

Anche a tre mesi di follow up un buon outcome è più comune nei pazienti con NAO. Infine, i NAO hanno un minor rischio di sanguinamenti maggiori, e sono superiori ai TAO nella prevenzione di sanguinamenti.³⁰⁻³²

Quanto detto finora si può riassumere con i seguenti grafici tratti da Lee et al.¹⁴



TERAPIA

TROMBOLISI ENDOARTERIOSA (EVT)

Teoricamente l'assunzione di NAO non dovrebbe interferire con efficacia e sicurezza di una trombolisi endoarteriosa: la trombolisi meccanica in questo tipo di pazienti sembra sicura ed efficace, anche se ciò deve essere confermato da futuri trials.³³

Le linee guida raccomandano la ricanalizzazione meccanica associata o meno alla trombolisi endovenosa in pazienti con ictus ischemico in trattamento con

Dabigatran.^{34,35}

Tra pazienti in trattamento anticoagulante (sia TAO che NAO) e pazienti non sotto anticoagulanti la percentuale di ricanalizzazione è simile, e nei pazienti scoagulati non è stato osservato nessun aumento delle complicanze emorragiche durante questo tipo di procedura. È importante notare come anche il tipo di anestesia non sia influenzato dall'uso di anticoagulanti.³⁶

A tre mesi di follow up l'outcome funzionale è simile tra pazienti scoagulati e pazienti non scoagulati: infatti un mRS score ≤ 2 è stato raggiunto approssimativamente nel 55% dei pazienti a prescindere che questi siano o non siano sotto anticoagulanti.³⁶

TROMBOLISI ENDOVENOSA (IVT)

Per quanto riguarda la trombolisi farmacologica con *Alteplase* (ACTILYSE®) il discorso cambia: la presenza di una terapia anticoagulante nel momento della riperfusione costituisce una controindicazione per la trombolisi³⁷ poiché l'uso di NAO aumenta il rischio di eventi emorragici.³⁸

Tuttavia, in pazienti selezionati non vi è un aumento del rischio di emorragie sintomatiche.³⁹⁻⁴¹ Il problema che si pone sta nel come selezionare questi pazienti.

La valutazione dell'attività anticoagulante del paziente attraverso la misurazione specifica dei livelli di NAO sembra avere un ruolo essenziale nel decidere per l'eleggibilità del paziente ad un'eventuale trombolisi endovenosa.²⁹

Attualmente non vi sono valori soglia di concentrazione di NAO universalmente accettati che permettano di effettuare in sicurezza l'IVT.⁴²

Studi più vecchi raccomandavano come valore soglia al di sotto del quale si può eseguire l'IVT quello di 10 ng / mL per *Apixaban*, 50 ng /mL per *Dabigatran* e 100 ng / mL per *Rivaroxaban*.⁴³

Secondo alcuni studi più recenti se la concentrazione di NAO è inferiore a 50 ng /mL si può effettuare l'IVT, essa invece è controindicata per concentrazioni superiori a 100 ng /mL.⁴⁴Tra 50 e 100 ng / mL vi è quindi una zona grigia dove non vi sono raccomandazioni a riguardo.²⁹

TEST DI LABORATORIO DELL'EFFETTO ANTICOAGULANTE DEI NAO:

Misurare l'attività dei NAO in un contesto di emergenza può essere una sfida:

i test di routine della coagulazione (PT / INR, aPTT) generalmente non sono accurati nel misurare l'effetto dei NAO;⁴⁵ spesso danno risultati non lineari di difficile interpretazione, cioè non in grado di predire efficacemente l'effetto anticoagulante.⁴⁶Valori di INR o aPTT nella norma non sono affidabili nell'escludere livelli plasmatici rilevanti di NAO; sono quindi frequenti dei falsi-negativi.²⁴

Per esempio, una concentrazione plasmatica di *Dabigatran* in grado di causare un significativo effetto scoagulante può non causare una significativa alterazione del PT / INR.⁴⁷

Esistono in commercio diversi test per la coagulazione specifici correlati con i livelli plasmatici di NAO.⁴⁸ Un importante problema a cui si va incontro con questo tipo di test è che non sono generalmente accessibili e il risultato può non essere immediatamente disponibile.⁴⁹

Attualmente questi tipi di test sono disponibili solo in centri specializzati selezionati, dove, comunque, nella migliore delle ipotesi, per essere eseguiti richiedono almeno mezz'ora.⁴⁸

Per gli inibitori diretti della trombina (*Dabigatran Etessilato*) si usano:

- tempo di trombina su plasma diluito (dTT diluted thrombin time)
- saggio cromogenico con ecarina (ECA ecarin chromogenic assay)

Questi test mostrano una correlazione lineare con la concentrazione di *Dabigatran*, e sono quindi adatti per la valutazione quantitativa della sua concentrazione plasmatica.¹⁹

Per gli inibitori del fattore Xa (*Rivaroxaban*, *Edoxaban*, *Apixaban*) si usa:

- valutazione dell'attività anti-fattoreXa (Anti-FXa chromogenic assays)

Alti e bassi livelli plasmatici di inibitori del fattore Xa possono essere misurati con una precisione accettabile: l'assenza di attività anti-fattore Xa osservata con questi saggi esclude concentrazioni plasmatiche di farmaco clinicamente rilevanti.¹⁹

Anche se negli studi clinici i livelli plasmatici di NAO vengono misurati usando la cromatografia liquida ad alta prestazione/spettrometria di massa (HPLC/MS high performance liquidchromatography / mass spectrometry), tale concentrazione può essere approssimata ai saggi appena descritti.¹⁹

Andranno condotte altre ricerche per definire, in questo tipo di test, dei cut-off che siano accuratamente correlati con il rischio di trombosi o sanguinamenti. Questi valori soglia sono già stati proposti, ma la maggior parte di questi necessita ancora di una validazione clinica.⁴³

Riassumendo si può dire che un paziente in terapia con NAO che va incontro ad ictus non dovrebbe essere considerato un candidato valido per la trombolisi a meno che specifici test della coagulazione indichino un'assenza di effetto anticoagulante. Tuttavia, dei test per valutare la concentrazione plasmatica e l'effetto anticoagulante dei NAO sono in via di sviluppo.

VALUTAZIONE CLINICA DELL'EFFETTO ANTICOAGULANTE DEI NAO

In alternativa questo tipo di valutazione può essere utilizzato per determinare l'effetto anticoagulante; si basa su:

- Quando è stata presa l'ultima dose del farmaco

Secondo alcuni studi si raccomanda che sia trascorso il doppio dell'emivita del NAO per poter iniziare l'IVT (cioè circa 24h), altri studi considerano come sicuro che sia trascorso il quadruplo del tempo dell'emivita (approssimativamente 48h).⁵⁰

- La funzione renale del paziente

In caso di malattia renale cronica il tempo trascorso dall'ultima dose di farmaco andrà ulteriormente esteso.

- L'assunzione di altri farmaci che potrebbero fare interazione

Tutte le interazioni con i NAO sono visibili nelle tabelle che si trovano all'interno delle linee guida ESC.¹⁹

Utilizzando questi criteri è poco probabile che un paziente sia candidabile alla IVT, a meno che si sia dimenticato la sua dose giornaliera (o dei due giorni precedenti) di NAO.

Inoltre, secondo un recente studio osservazionale, 2/3 dei pazienti con ictus ischemico in corso di *Rivaroxaban* (con l'ultima dose assunta nella ultime 48h nel 92,5% dei casi) avevano bassi livelli plasmatici all'ammissione in ospedale.

I livelli di *Rivaroxaban* erano sotto i 100 ng / mL nel 57% dei pazienti, indicandone così la possibile eleggibilità alla trombolisi.⁵¹

Questo studio dimostra che in pazienti selezionati l'IVT eseguita soltanto sulla base del tempo trascorso dall'ultima dose di farmaco potrebbe risultare nell'esclusione di un rilevante numero di pazienti che avevano invece bassa attività plasmatica di NAO e nei quali l'IVT sarebbe stata sicura.

STRATEGIE ALTERNATIVE

Teoricamente si potrebbero utilizzare degli antidoti prima di effettuare l'IVT, gli stessi antidoti che vengono usati per trattare l'ictus emorragico; in corso di *Dabigatran* si può utilizzare l'*Idarucizumab*, invece per gli inibitori del fattore Xa si può usare l'*Andexanet alfa*.

L'uso di *Idarucizumab* è stato dimostrato essere correlato con un buon outcome in pazienti con eventi ischemici acuti in corso di NAO che dovevano andare incontro ad IVT, tuttavia i risultati non erano statisticamente significativi.⁵²

Alcune delle ultime linee guida per il trattamento dell'ictus in pazienti scoagulati raccomandano l'uso di *Idarucizumab* come antidoto contro il *Dabigatran* prima di iniziare un IVT. Tuttavia sono necessaria altre evidenze per poter supportare questa pratica.^{19,53}

Inoltre, generalmente l'utilizzo di questo farmaco non è raccomandato, in quanto si teme un effetto protrombotico.⁵⁴

Alcuni reports sull'uso dell'IVT dopo *Idarucizumab* sembrano promettenti, ma in quanto casi limitati non permettono di definire la sicurezza o meno dell'IVT⁵⁵

Inoltre, non è chiaro se ad ogni paziente con AIS in corso di *Dabigatran* sia necessario somministrare *Idarucizumab* prima di effettuare IVT oppure se questa scelta terapeutica debba essere effettuata solo nei casi in cui l'EVT non sia possibile.

Andexanet alfa, antidoto degli inibitori del fattore Xa è di utilizzo meno pratico perché richiede una infusione di circa un'ora invece della somministrazione e.v. in bolo come *Idarucizumab*; inoltre i dati di letteratura che ne supportino l'uso pre trombolisi e.v. in soggetti con ictus ischemico acuto sono ancora più scarsi.

LINEE GUIDA

Le linee guida del 2018 aggiornate al 2019 dell'**American Heart Association / American Stroke Association**³⁸ si esprimono a favore dell'IVT nel paziente in trattamento con TAO: l'IVT può essere effettuata entro 4 ore e 30 min se l'INR è inferiore a 1,7.

Le stesse linee guida si esprimono contro l'utilizzo dell'IVT in pazienti in terapia con NAO; ad esclusione dei casi in cui:

- Siano nella norma: aPTT, INR, conta piastrinica, tempo di ecarina (ECT ecarineclotting time), tempo di trombina su plasma diluito (dTT diluted thrombin time), valutazione dell'attività anti-fattore Xa (Anti-FXa chromogenic assays).
- Siano trascorse più di 48 ore dall'assunzione dell'ultima dose di farmaco in presenza di una funzione renale non alterata.

Le **linee guida nazionali Giapponesi** del 2018⁵³

Secondo queste linee guida la trombolisi può essere somministrata anche se sono trascorse solo 4 ore dall'ultima dose di NAO a patto che l'INR sia inferiore a 1,7 e l'aPTT sia inferiore a 1,5 volte il valore basale. Inoltre, sconsigliano l'uso di *Idarucizumab* prima dell'IVT.

Tuttavia, bisogna tenere presente che vi sono delle differenze nella risposta alla terapia anticoagulante tra la popolazione asiatica e le altre popolazioni (per esempio in Giappone per il trattamento dell'ictus ischemico raccomandano 0,6 mg / kg di *Alteplase* invece dei soliti 0,9 mg / kg⁵⁶).

Secondo le **linee guida dell'European Heart and Rhythm Association** del 2018¹⁹

l'IVT (entro 4h e 30 min dall'evento) nel paziente in trattamento con TAO non può essere effettuata se l'INR è $\geq 1,7$.

La terapia trombolitica nel paziente in trattamento con NAO non può essere somministrata se sono passate meno di 24h dall'ultima dose di farmaco, tale tempo

può essere prolungato in presenza di insufficienza renale, in pazienti anziani, o in altre situazioni. Il caso è differente per quanto riguarda l'uso di *Dabigatran*, in quanto può essere fattibile praticare l'IVT (sempre entro 4h e 30min dall'evento) dopo antagonizzazione con *Idarucizumab* a patto che sia stato successivamente monitorato lo stato coagulativo del paziente. Tuttavia, per quanto riguarda questo ultimo punto mancano ancora degli studi randomizzati a riguardo.

Rimane invece totalmente da dimostrare se lo stesso approccio sia attuabile con *Andexanet alfa*.

Secondo gli ultimi studi pubblicati l'IVT potrebbe essere affidabile anche in caso di bassi livelli plasmatici di NAO, anche se test rapidi e sensibili non sono ancora diffusamente disponibili.

Tuttavia, nei casi in cui sia disponibile un test per la coagulazione specifico per NAO senza lunghi tempi di attesa si può effettuare l'IVT se i livelli plasmatici di *Rivaroxaban*, *Apixaban* o *Edoxaban* sono inferiori a 30 ng / mL, a patto che siano passate più di 4h dall'ultima dose. Quest'ultimo punto si basa in realtà solo sull'opinione di esperti: l'efficacia e la sicurezza di questa strategia deve essere valutata da studi clinici randomizzati.

In ogni caso l'uso di IVT in situazioni di incertezza riguardo allo stato coagulativo del paziente (es: paziente in fibrillazione atriale con afasia, tempo trascorso dall'ultima dose di NAO non noto, e assenza di un test rapido e sensibile per il dosaggio plasmatico di NAO) non è raccomandato.

In particolare, è necessità urgente trovare un test che sia efficace e sicuro ma soprattutto facile e veloce da utilizzare in un contesto di emergenza quale quello di un evento ischemico acuto.

le linee guida dell'European Heart and Rhythm Association consigliano di seguire la seguente flow chart:

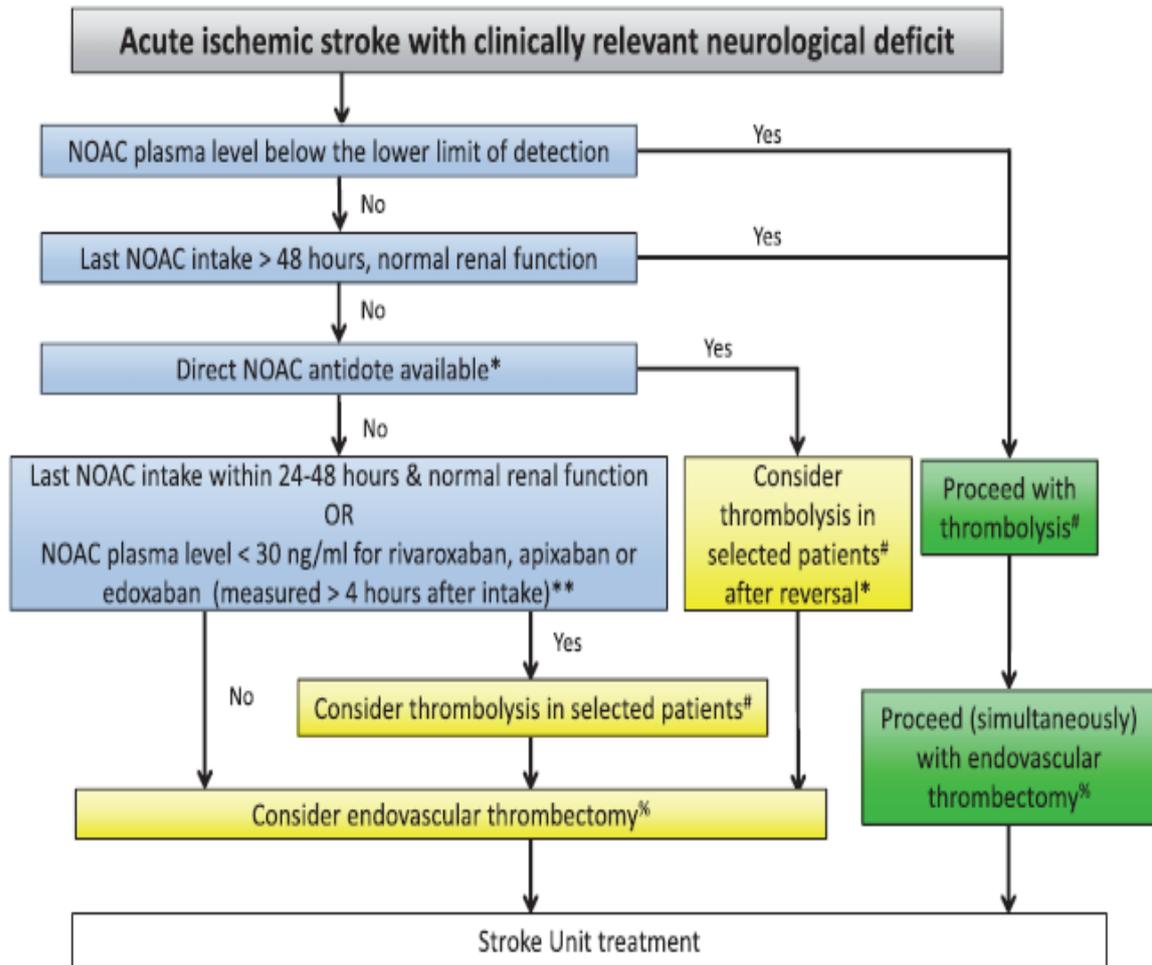


Figure 13 Acute management of acute ischaemic stroke in a patient on non-vitamin K antagonist oral anticoagulant. *Currently only available for dabigatran (idarucizumab). #Perform systemic thrombolysis only if there are no (other) contraindications for intravenous application of recombinant tissue plasminogen activator according to its label. %Perform endovascular thrombectomy only if there is a target vessel occlusion and procedure is indicated and feasible according to present evidence. **According to expert consensus.³⁷⁰

PROFILASSI SECONDARIA

Il rischio di un secondo ictus ischemico è elevato nei pazienti che non sono sotto terapia anticoagulante.⁵⁷ Gli anticoagulanti orali riducono di 2/3 il rischio di ictus ischemico (correlato a fibrillazione atriale non valvolare) rispetto al placebo, l'ASA a confronto lo riduce solamente di 1/5.⁵⁸

Tuttavia, è necessario considerare anche il rischio di trasformazione emorragica del tessuto infartuato, tale rischio è molto elevato nella fase iniziale post evento.

È necessario quindi bilanciare i rischi e i benefici di una terapia anticoagulante orale iniziata in fase precoce in seguito ad un evento ischemico acuto.

Non ci sono ancora studi clinici randomizzati sulla profilassi secondaria di pazienti con AIE in corso di NAO, quindi ci si basa sull'opinione di esperti.

Riguardo il tipo di NAO da reintrodurre, alcuni preferiscono utilizzare un NAO con un meccanismo d'azione diverso, altri autori preferiscono ricominciare, invece, con lo stesso NAO utilizzato precedentemente all'AIE.⁵⁹

Riguardo invece ai tempi di reintroduzione del NAO, in assenza anche in questo caso di evidenze scientifiche forti a riguardo, la decisione viene presa, caso per caso.

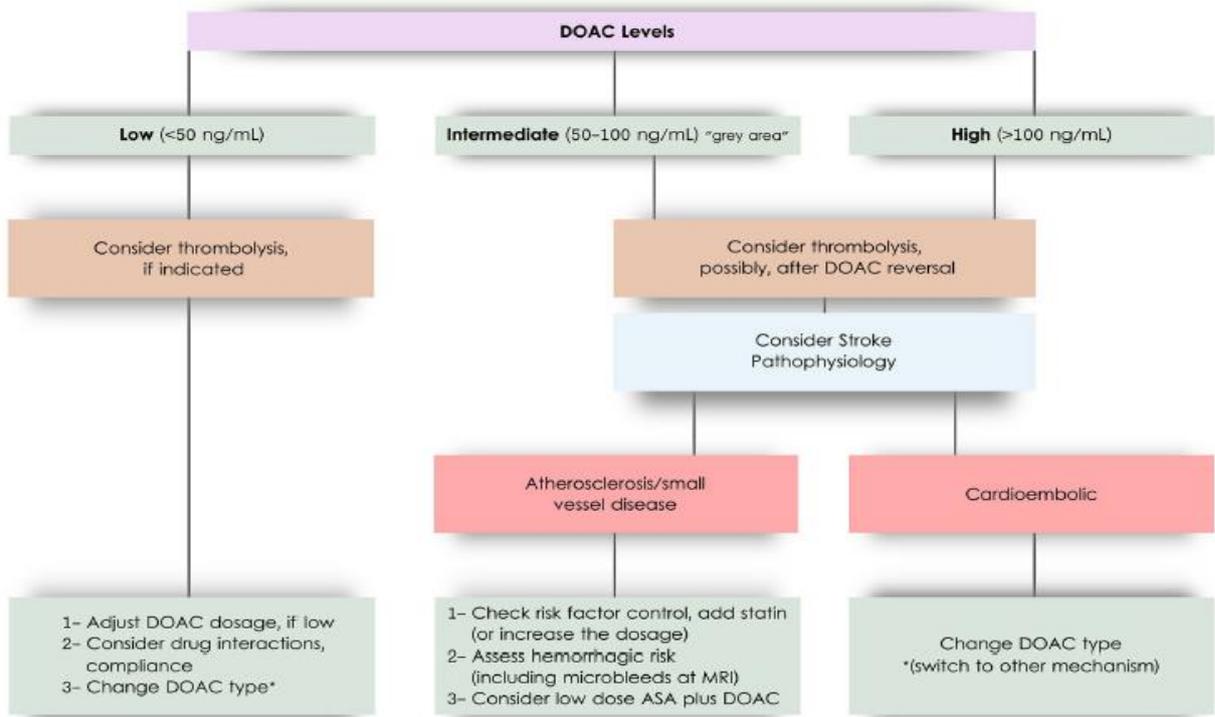
Occorre infatti soppesare il rischio tromboemorragico di ogni singolo paziente.

Pazienti a basso rischio di emorragia sono quelli con area ischemica di piccole dimensioni, pressione controllata (sistolica sotto i 140 mmHg), glucosio e piastrine nella norma⁶⁰

PROPOSTE DI MANAGEMENT

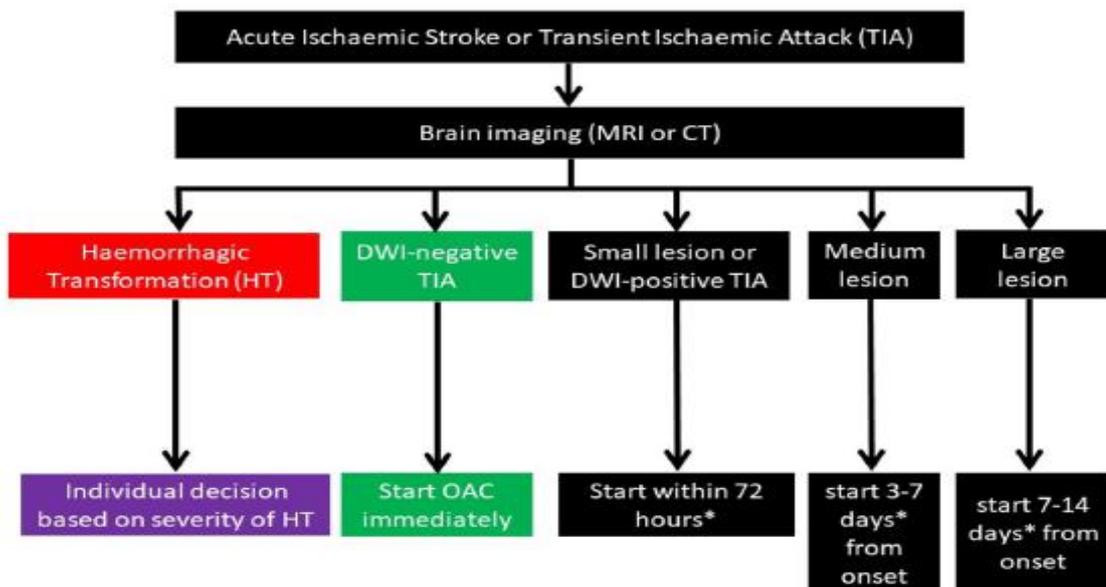
In attesa di migliori evidenze scientifiche una decisione su come trattare i pazienti deve essere, come abbiamo visto, presa su base individuale: una proposta viene

dallo studio Rota et al.²⁹



Quest'altra flow chart si basa su linee guida, studi osservazionali ed opinioni di esperti è stata presa dallo studio Seiffge et al.⁴¹

Definisce piccola lesione ischemica una lesione minore di 1,5 cm, lesione media una lesione inferiore ad 1/3 del territorio di vascolarizzazione di una delle arterie cerebrali maggiori e lesione grande una lesione che supera 1/3.



*consider bridging with aspirin 300mg/day

LINEE GUIDA

Le linee guida del 2018 aggiornate al 2019 dell'**American Heart Association / American Stroke Association**³⁸ raccomandano di riprendere la terapia anticoagulante orale tra 4 e 14 giorni dall'evento, tuttavia non vi sono ancora forti evidenze scientifiche alla base di ciò (COR IIa, LOE B-NR).

Secondo le **linee guida dell'European Heart and Rhythm Association** del 2018¹⁹ la terapia con NAO dovrebbe essere ripresa dopo 1 giorno nel caso di TIA, dopo 3 o più giorni nel caso di ictus minore, dopo 6-8 giorni nel caso di ictus moderato e dopo 12-14 giorni nel caso di ictus severo. Prima di riprendere la terapia è necessario escludere una trasformazione emorragica dell'ictus ischemico tramite TC o RM.

Tuttavia, non vi sono evidenze scientifiche che riguardano il tempo che deve trascorrere per il ripristino della terapia anticoagulante orale. Perciò le precedenti raccomandazioni sono basate sul parere di esperti.

Quanto appena detto può essere schematizzato dalla flowchart sottostante:

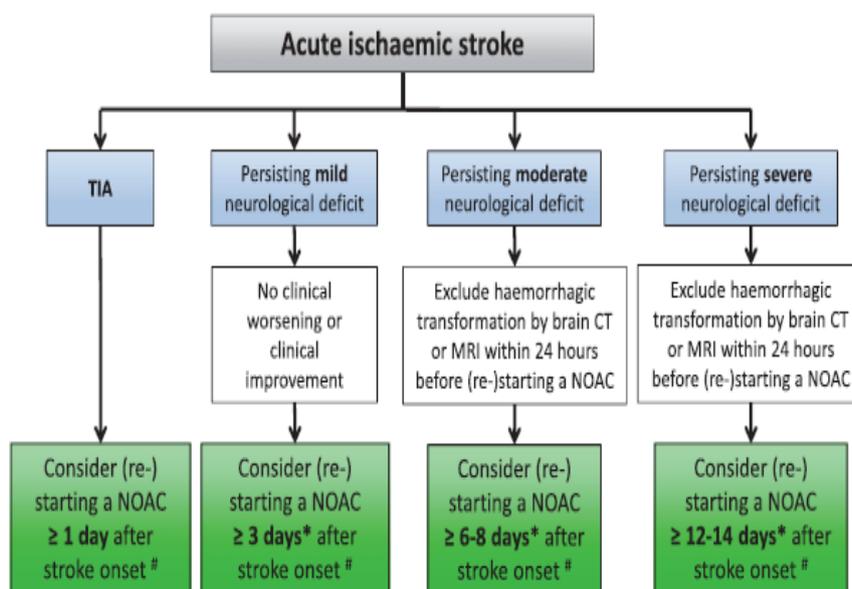


Figure 14 (Re-) initiation of anticoagulation after transient ischaemic attack/stroke. (Re-) start only in the absence of contraindications and if stroke size is not expected to substantially increase the risk of secondary haemorrhagic transformation. *Consider shorter delays to (re-) start a non-vitamin K antagonist oral anticoagulant if there is a very high risk of stroke recurrence (e.g. left atrial appendage thrombus) and no haemorrhagic transformation on follow-up brain imaging (using computed tomography or magnetic resonance imaging). Consider longer delays to (re-)start a non-vitamin K antagonist oral anticoagulant according to the recommendations made in the European Society of Cardiology Atrial Fibrillation Guidelines 2016. #Without proven evidence; consider inclusion of patient in an ongoing trial.

4. Conclusioni

Pazienti che presentano AIE in corso di NAO sono sempre più frequenti.

I fattori di rischio alla base possono essere molteplici, ma il principale è l'interruzione del trattamento.

Per quanto riguarda l'eziopatogenesi la principale causa sembra essere quella cardio-embolica correlata alla fibrillazione atriale non valvolare (patologia per la quale il paziente è in trattamento).

La prognosi di eventi ischemici acuti in corso di NAO è favorevole rispetto a quelli in corso di TAO (nel paziente con NAO si verificheranno più spesso ictus minori a carico del circolo anteriore e TIA). Inoltre, i NAO hanno un minor rischio di sanguinamenti maggiori.

TRATTAMENTI DI FASE ACUTA

1. La trombectomia meccanica (EVT) in pazienti che ricevono NAO è considerata il trattamento di prima linea.
2. La trombolisi farmacologica (IVT) dovrebbe essere iniziata solo in pazienti selezionati che presentano assenza di attività anticoagulante ai test di laboratorio specifici nel monitoraggio dell'attività dei NAO (dTT, ECA, Anti-FXa chromogenic assays...), oppure ridotta attività anticoagulante alla valutazione clinica (si valuta quando è avvenuta l'assunzione dell'ultima dose, la funzionalità renale e l'eventuale presenza di interazioni farmacologiche).
3. Una strategia alternativa nei pazienti con *Dabigatran* potrebbe prevedere l'utilizzo di *Idarucizumab* prima di effettuare l'IVT, alcuni reports sembrano promettenti. Ma finché non vi saranno degli studi clinici randomizzati questo farmaco non è raccomandato in quanto si teme un effetto protrombotico.

Questioni irrisolte:

Studi clinici randomizzati su larga scala sono urgentemente necessari per definire:

- Test coagulativi rapidi e sensibili che ci servano a definire livelli plasmatici di NAO sicuri per la trombolisi endovenosa (sarà anche necessario trovare i cut off specifici)
- strategie alternative quali l'uso di antidoti.

PROFILASSI POST-EVENTO

1. I tempi entro cui riprendere la terapia anticoagulante devono tenere in considerazione le dimensioni della lesione e il rischio di trasformazione emorragica. Anche se non vi sono forti evidenze che definiscano con precisione come deve avvenire il ripristino della terapia anticoagulante, le linee guida EHRA 2018 nella pratica clinica usano la regola dei 1-3-6-12 giorni. (si riprende la terapia dopo 1 giorno nel caso di TIA, dopo 3 giorni nell'ictus minore, dopo 6-8 nel moderato e dopo 12-14 nell'ictus maggiore).
2. In pazienti con una lesione ischemica di piccole dimensioni che sono a rischio di episodi ricorrenti di ictus, la terapia anticoagulante può essere ripresa prima di quanto raccomandato se vi è un basso rischio di trasformazione emorragica della lesione (piccole dimensioni, pressione controllata, glucosio e piastrine nella norma).

Questioni irrisolte:

Non ci sono ancora studi clinici randomizzati sulla profilassi secondaria di pazienti con AIE in corso di NAO, quindi ci si basa sull'opinione di esperti.

Bibliografía:

1. Barber PA, Darby DG, Desmond PM, et al. Prediction of stroke outcome with echoplanar perfusion- and diffusion-weighted MRI. *Neurology*. 1998;51(2):418-426. doi:10.1212/wnl.51.2.418
2. Easton JD, Saver JL, Albers GW, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke*. 2009;40(6):2276-2293. doi:10.1161/STROKEAHA.108.192218
3. Dennis MS, Burn JP, Sandercock PA, Bamford JM, Wade DT, Warlow CP. Long-term survival after first-ever stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke*. 1993;24(6):796-800. doi:10.1161/01.str.24.6.796
4. Hankey GJ. Redefining risks after TIA and minor ischaemic stroke. *Lancet Lond Engl*. 2005;365(9477):2065-2066. doi:10.1016/S0140-6736(05)66713-X
5. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Lond Engl*. 2014;383(9921):955-962. doi:10.1016/S0140-6736(13)62343-0
6. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, et al. 2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015;46(10):3020-3035. doi:10.1161/STR.0000000000000074
7. Meinel TR, Frey S, Arnold M, et al. Clinical presentation, diagnostic findings and management of cerebral ischemic events in patients on treatment with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants – A systematic review. Daadi MM, ed. *PLOS ONE*. 2019;14(3):e0213379. doi:10.1371/journal.pone.0213379
8. DeFelipe-Mimbrera A, Alonso Cánovas A, Guillán M, et al. Dabigatran in secondary stroke prevention: clinical experience with 106 patients. *BioMed Res Int*. 2014;2014:567026. doi:10.1155/2014/567026
9. Sakamoto Y, Okubo S, Nito C, et al. The relationship between stroke severity and prior direct oral anticoagulant therapy in patients with acute ischaemic stroke and non-valvular atrial fibrillation. *Eur J Neurol*. 2017;24(11):1399-1406. doi:10.1111/ene.13405
10. Paciaroni M, Agnelli G, Caso V, et al. Causes and Risk Factors of Cerebral Ischemic Events in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Stroke Prevention. *Stroke*. 2019;50(8):2168-2174. doi:10.1161/STROKEAHA.119.025350
11. Piccini JP, Stevens SR, Chang Y, et al. Renal dysfunction as a predictor of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: validation of the R(2)CHADS(2) index in the ROCKET AF (Rivaroxaban Once-daily, oral, direct factor Xa

-
- inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) and ATRIA (AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation) study cohorts. *Circulation*. 2013;127(2):224-232. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.107128
12. Yu HT, Yang P-S, Kim T-H, et al. Impact of Renal Function on Outcomes With Edoxaban in Real-World Patients With Atrial Fibrillation. *Stroke*. 2018;49(10):2421-2429. doi:10.1161/STROKEAHA.118.021387
 13. Bohula EA, Giugliano RP, Ruff CT, et al. Impact of Renal Function on Outcomes With Edoxaban in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *Circulation*. 2016;134(1):24-36. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022361
 14. Lee S-R, Choi E-K, Han K-D, et al. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Asian Patients With Supranormal Renal Function. *Stroke*. 2019;50(6):1480-1489. doi:10.1161/STROKEAHA.118.024264
 15. Zhou Y, Ma J, Zhu W. Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation Across BMI Categories: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Cardiovasc Drugs Drugs Devices Interv*. 2020;20(1):51-60. doi:10.1007/s40256-019-00362-4
 16. Proietti M, Guiducci E, Cheli P, Lip GYH. Is There an Obesity Paradox for Outcomes in Atrial Fibrillation? A Systematic Review and Meta-Analysis of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Trials. *Stroke*. 2017;48(4):857-866. doi:10.1161/STROKEAHA.116.015984
 17. Antoniou T, Macdonald EM, Yao Z, et al. Association between statin use and ischemic stroke or major hemorrhage in patients taking dabigatran for atrial fibrillation. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 2017;189(1):E4-E10. doi:10.1503/cmaj.160303
 18. Xiong Q, Lau YC, Lip GYH. Pharmacodynamic profile and drug interactions with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: implications for patients with atrial fibrillation. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015;11(6):937-948. doi:10.1517/17425255.2015.1027683
 19. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39(16):1330-1393. doi:10.1093/eurheartj/ehy136
 20. Hayashi T, Kato Y, Fukuoka T, et al. Clinical Features of Ischemic Stroke during Treatment with Dabigatran: An Association between Decreased Severity and a Favorable Prognosis. *Intern Med Tokyo Jpn*. 2015;54(19):2433-2437. doi:10.2169/internalmedicine.54.4948
 21. Alberts MJ, Peacock WF, Fields LE, et al. Association between once- and twice-daily direct oral anticoagulant adherence in nonvalvular atrial fibrillation patients and rates of ischemic stroke. *Int J Cardiol*. 2016;215:11-13. doi:10.1016/j.ijcard.2016.03.212
 22. Kanai Y, Oguro H, Tahara N, et al. Analysis of Recurrent Stroke Volume and Prognosis between Warfarin and Four Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants' Administration for Secondary Prevention of Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc*. 2018;27(2):338-345. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.09.007
 23. Shinoda N, Mori M, Tamura S, Korosue K, Kose S, Kohmura E. Risk of Recurrent Ischemic Stroke with Unintended Low-Dose Oral Anticoagulant Therapy and Optimal Timing of

-
- Review. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc.* 2018;27(6):1546-1551. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.01.002
24. Purrucker JC, Haas K, Rizos T, et al. Coagulation Testing in Acute Ischemic Stroke Patients Taking Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants. *Stroke.* 2017;48(1):152-158. doi:10.1161/STROKEAHA.116.014963
 25. Kato Y, Hayashi T, Tanahashi N, Takao M. The Dose of Direct Oral Anticoagulants and Stroke Severity in Patients with Acute Ischemic Stroke and Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc.* 2018;27(6):1490-1496. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.12.038
 26. Zapata-Wainberg G, Masjuan J, Quintas S, et al. The neurologist's approach to cerebral infarct and transient ischaemic attack in patients receiving anticoagulant treatment for non-valvular atrial fibrillation: ANITA-FA study. *Eur J Neurol.* 2019;26(2):230-237. doi:10.1111/ene.13792
 27. Cavallari I, Ruff CT, Nordio F, et al. Clinical events after interruption of anticoagulation in patients with atrial fibrillation: An analysis from the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Int J Cardiol.* 2018;257:102-107. doi:10.1016/j.ijcard.2018.01.065
 28. Reilly PA, Lehr T, Haertter S, et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(4):321-328. doi:10.1016/j.jacc.2013.07.104
 29. Rota E, Testa L, Di Brigida G, et al. The management of patients with acute ischemic stroke while on direct oral anticoagulants (DOACs): data from an Italian cohort and a proposed algorithm. *J Thromb Thrombolysis.* Published online April 17, 2020. doi:10.1007/s11239-020-02108-5
 30. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139-1151. doi:10.1056/NEJMoa0905561
 31. Szczerba E. [Summary of the article: Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011; 365: 1557-1559]. *Kardiol Pol.* 2012;70(1):102-103.
 32. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981-992. doi:10.1056/NEJMoa1107039
 33. Liu M, Zheng Y, Li G. Safety of Recanalization Therapy in Patients with Acute Ischemic Stroke Under Anticoagulation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc.* 2018;27(9):2296-2305. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.04.012
 34. Turc G, Bhogal P, Fischer U, et al. European Stroke Organisation (ESO) - European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) Guidelines on Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke. *J Neurointerventional Surg.* Published online February 26, 2019. doi:10.1136/neurintsurg-2018-014569
 35. Wahlgren N, Moreira T, Michel P, et al. Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: Consensus statement by ESO-Karolinska Stroke Update 2014/2015, supported by ESO, ESMINT, ESNR and EAN. *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc.* 2016;11(1):134-147.

doi:10.1177/1747493015609778

36. Zapata-Wainberg G, Ximénez-Carrillo Á, Trillo S, et al. Mechanical thrombectomy in orally anticoagulated patients with acute ischemic stroke. *J Neurointerventional Surg.* 2018;10(9):834-838. doi:10.1136/neurintsurg-2017-013504
37. De Keyser J, Gdovinová Z, Uyttenboogaart M, Vroomen PC, Luijckx GJ. Intravenous alteplase for stroke: beyond the guidelines and in particular clinical situations. *Stroke.* 2007;38(9):2612-2618. doi:10.1161/STROKEAHA.106.480566
38. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2019;50(12):e344-e418. doi:10.1161/STR.0000000000000211
39. Shahjouei S, Tsivgoulis G, Goyal N, et al. Safety of Intravenous Thrombolysis Among Patients Taking Direct Oral Anticoagulants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke.* 2020;51(2):533-541. doi:10.1161/STROKEAHA.119.026426
40. Tsivgoulis G, Safouris A. Intravenous Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke Patients Pretreated With Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants: An Editorial Review. *Stroke.* 2017;48(7):2031-2033. doi:10.1161/STROKEAHA.117.017206
41. Seiffge DJ, Polymeris AA, Fladt J, Lyrer PA, Engelter ST, De Marchis GM. Management of patients with stroke treated with direct oral anticoagulants. *J Neurol.* 2018;265(12):3022-3033. doi:10.1007/s00415-018-9061-y
42. Marsch A, Macha K, Siedler G, et al. Direct Oral Anticoagulant Plasma Levels for the Management of Acute Ischemic Stroke. *Cerebrovasc Dis Basel Switz.* 2019;48(1-2):17-25. doi:10.1159/000502335
43. Steiner T, Böhm M, Dichgans M, et al. Recommendations for the emergency management of complications associated with the new direct oral anticoagulants (DOACs), apixaban, dabigatran and rivaroxaban. *Clin Res Cardiol Off J Ger Card Soc.* 2013;102(6):399-412. doi:10.1007/s00392-013-0560-7
44. Touzé E, Gruel Y, Gouin-Thibault I, et al. Intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke in patients on direct oral anticoagulants. *Eur J Neurol.* 2018;25(5):747-e52. doi:10.1111/ene.13582
45. Folyovich A, Varga V, Béres-Molnár KA, Vadasdi K, Bereczki D. Dilemma of indication for thrombolysis in a patient with acute ischemic stroke treated with a novel oral anticoagulant. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc.* 2014;23(3):580-582. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.04.029
46. Drouet L, Bal Dit Sollier C, Steiner T, Purruicker J. Measuring non-vitamin K antagonist oral anticoagulant levels: When is it appropriate and which methods should be used? *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc.* 2016;11(7):748-758. doi:10.1177/1747493016659671
47. Kepplinger J, Prakapenia A, Barlinn K, et al. Standardized use of novel oral anticoagulants plasma level thresholds in a new thrombolysis decision making protocol. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;41(2):293-300. doi:10.1007/s11239-015-1229-z
48. Seiffge DJ, Traenka C, Polymeris A, et al. Feasibility of rapid measurement of Rivaroxaban plasma levels in patients with acute stroke. *J Thromb Thrombolysis.* 2017;43(1):112-116.

doi:10.1007/s11239-016-1431-7

49. Samama MM, Contant G, Spiro TE, et al. Laboratory assessment of rivaroxaban: a review. *Thromb J*. 2013;11(1):11. doi:10.1186/1477-9560-11-11
50. Hankey GJ, Norrving B, Hacke W, Steiner T. Management of acute stroke in patients taking novel oral anticoagulants. *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc*. 2014;9(5):627-632. doi:10.1111/ijvs.12295
51. Seiffge DJ, Kägi G, Michel P, et al. Rivaroxaban plasma levels in acute ischemic stroke and intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol*. 2018;83(3):451-459. doi:10.1002/ana.25165
52. Jin C, Huang RJ, Peterson ED, et al. Intravenous tPA (Tissue-Type Plasminogen Activator) in Patients With Acute Ischemic Stroke Taking Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Preceding Stroke. *Stroke*. 2018;49(9):2237-2240. doi:10.1161/STROKEAHA.118.022128
53. Toyoda K, Yamagami H, Koga M. Consensus Guides on Stroke Thrombolysis for Anticoagulated Patients from Japan: Application to Other Populations. *J Stroke*. 2018;20(3):321-331. doi:10.5853/jos.2018.01788
54. Kaatz S, Kouides PA, Garcia DA, et al. Guidance on the emergent reversal of oral thrombin and factor Xa inhibitors. *Am J Hematol*. 2012;87 Suppl 1:S141-145. doi:10.1002/ajh.23202
55. Suzuki K, Aoki J, Sakamoto Y, et al. Low risk of ICH after reperfusion therapy in acute stroke patients treated with direct oral anti-coagulant. *J Neurol Sci*. 2017;379:207-211. doi:10.1016/j.jns.2017.06.004
56. Yamaguchi T, Mori E, Minematsu K, et al. Alteplase at 0.6 mg/kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset: Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT). *Stroke*. 2006;37(7):1810-1815. doi:10.1161/01.STR.0000227191.01792.e3
57. Hart RG, Coull BM, Hart D. Early recurrent embolism associated with nonvalvular atrial fibrillation: a retrospective study. *Stroke*. 1983;14(5):688-693. doi:10.1161/01.str.14.5.688
58. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146(12):857-867. doi:10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007
59. Cappellari M, Bovi P. Continuation of direct oral anticoagulants in the acute phase of ischemic stroke. A case series. *J Thromb Thrombolysis*. 2017;43(2):248-251. doi:10.1007/s11239-016-1430-8
60. Paciaroni M, Agnelli G, Corea F, et al. Early hemorrhagic transformation of brain infarction: rate, predictive factors, and influence on clinical outcome: results of a prospective multicenter study. *Stroke*. 2008;39(8):2249-2256. doi:10.1161/STROKEAHA.107.510321

Testi di riferimento

Loeb, Fazio. Neurologia di Fazio – Loeb. 5° edizione. SEU Società Editrice Universo, 2019.

Cittadini, Cittadini, Sardelli, Mariani, Corvò. Diagnostica per Immagini e Radioterapia. 7° edizione. Edra-Masson, 2015.

Ringraziamenti

Ringrazio il Prof. Schenone per avermi guidato e supportato nella fase più importante del mio percorso accademico, senza di Lei questo lavoro non avrebbe preso vita.

Un sentito grazie anche alla Prof.ssa Finocchi per il supporto costante, per la rapidità encomiabile nel rispondere alle mail e per la precisione nelle correzioni di ogni capitolo della tesi.

A mamma e papà: non so da dove cominciare a ringraziarvi. Mi avete fatto nascere, mi avete amato, mi avete permesso di studiare, di scegliere la mia strada. Senza il vostro dolce e instancabile sostegno (sia morale che economico) tutto questo non sarebbe stato possibile.

Grazie anche a mio fratello Fabio, presenza costante e grata nella mia vita.

Grazie a tutta la mia famiglia, in particolare ai nonni Alda e Carlo, siete stati un supporto fondamentale, grazie al vostro amore e alla vostra pazienza mi avete permesso di diventare ciò che sono.

Alla mia fidanzata Maria-Paola, senza il tuo sostegno non so quando mi sarei laureato, anzi, non so nemmeno se mi sarei laureato; sei stata fondamentale, un dono prezioso, sei arrivata in un momento difficile della mia vita e hai saputo amarmi e cambiarmi in meglio. Grazie a tutto l'amore che mi hai dato sei stata la mia chiave: quella che mi ha permesso di uscire dal guscio in cui mi ero rintanato.

A tutti i miei coinquilini della Ringhiera, in particolare Grade, mi avete aiutato a crescere, è merito vostro se mi sono “desbelinato” un po' nel difficile passaggio tra adolescenza e età adulta.

A Dadu, Sofi, Ramona, mi ricorderò sempre di voi e di questo periodo a Genova, siete stati un punto di passaggio, di svolta; mi sembra ieri che eravamo tutti insieme in quel di via Torti. Grazie mille dei momenti passati insieme, indimenticabili nella loro semplicità. Qualsiasi strada prenderemo in futuro vi avrò sempre nel cuore.

A Tuomas, Sofia, Senne, Luca, Davide, Clara, Terezka, Anna, Evelina e Patricia, con voi ho vissuto uno dei periodi più belli della mia vita: l'erasmus ad Anversa. Sono stati mesi in cui, attraverso mille difficoltà, ma anche tanto divertimento, ho scoperto uno sguardo diverso sul mondo e su me stesso.

Al gruppo Murialdo, siamo stati il gruppo corsia più coeso e duraturo, mi sono divertito molto con voi, siete degli amici prima che dei colleghi.

A tutti i miei coinquilini passati e attuali, grazie per aver reso questo percorso meno difficile e noioso.