



Università degli Studi di Cagliari



Università degli Studi di Sassari

SCUOLA DI SPECIALIZZAZIONE IN NEUROLOGIA

Direttore Sede Amministrativa: Prof. Giovanni Defazio

Direttore Sede Aggregata: Prof. GianPietro Sechi

*Rilevazione dei MES (Micro-Embolic Signals) in pazienti in terapia
anticoagulante per FANV: studio Holter-doppler*

Relatore

Prof. GianPietro Sechi

Correlatore

Dott. Sandro Sanguigni

Tesi di specializzazione di:

Noemi Murdeu

Esame di Diploma anno accademico 2019/2020

INDICE

INTRODUZIONE

L'ICTUS

STROKE E FIBRILLAZIONE ATRIALE

ECOCOLORDOPPLER TRANSCRANICO E RICERCA DEI MES (Micro Embolic Signals)

OBIETTIVI DELLO STUDIO

MATERIALI E METODI

- *Popolazione*
- *Strumentazione e metodologia di registrazione Holter – TCD*
- *Analisi statistica*

RISULTATI

DISCUSSIONE

CONCLUSIONI

BIBLIOGRAFIA

RINGRAZIAMENTI

INTRODUZIONE

La patologia cerebrovascolare è ormai estremamente diffusa, e l'ictus, in particolare, rappresenta una delle principali cause di mortalità ma anche, e soprattutto, di morbidità e invalidità con danni e deficit più o meno gravi e permanenti che si ripercuotono in maniera importante sulla qualità di vita dei soggetti colpiti e del rispettivo entourage familiare ma che impattano in maniera rilevante anche sulla spesa sanitaria. La diffusione di tali disturbi va di pari passo con l'aumento dell'età media e dell'aspettativa di vita, ma le stesse patologie cardio e cerebrovascolari sono causa di altre affezioni legate all'invecchiamento.

In due terzi dei casi si tratta di ictus ischemico, mentre meno frequentemente lo stroke si associa ad eventi emorragici. L'eziologia sottostante l'evento ischemico acuto può essere riconducibile nella gran parte dei casi alla patologia aterosclerotica dei piccoli e grandi vasi o al cardio-embolismo. Esiste tuttavia una percentuale di eventi in cui la causa non è determinata: "ictus criptogenetico".

Si è affermata negli ultimi decenni una riduzione dei tassi d'incidenza di cerebropatia vascolare ischemica in relazione verosimilmente al perfezionamento nella gestione dei fattori di rischio e nella prevenzione primaria, ma per contro, si assiste ad un aumento del rischio di incorrere in tale patologie e ad un incremento dei casi di ictus giovanile. (1)

A fronte di una riduzione degli stroke da patologia aterosclerotica, gli ictus cardio-embolici sono triplicati negli ultimi decenni e si stima un ulteriore incremento nelle prossime decadi. La gestione degli eventi cardio-embolici risulta più complessa in acuto, in quanto determinano infarti più estesi e a maggior rischio di infarcimento emorragico; più articolata inoltre sia la prevenzione primaria, in relazione alla imprevedibilità e spesso transitorietà del disturbo cardiaco e sia la gestione terapeutica e la prevenzione secondaria. (3)

Il riscontro di cardiopatia aritmogena quale la fibrillazione atriale impone un trattamento farmacologico specifico con l'anticoagulante come prevenzione secondaria di recidive cerebrovascolari. Storicamente gli inibitori della vitamina K (AVK) rappresentavano prima e unica scelta terapeutica. La terapia con tale tipologia di farmaci richiede controlli con prelievi ematici periodici, particolare attenzione alle interazioni farmacologiche e alimentari. Negli ultimi anni sono stati approvati e immessi in commercio i cosiddetti NAO (Nuovi Anticoagulanti Orali), inibitori diretti dei fattori della coagulazione che dovrebbero apportare vantaggi sia in termini di riduzione delle interferenze che di minor rischio emorragico rispetto ai tradizionali AVK, con una gestione della terapia più agevole per il paziente.

Con tali premesse diventa importante nella pratica clinica identificare precocemente eventuali fonti emboligene e gestire al meglio i pazienti con storia di ictus cardio-embolico riducendo il più possibile il rischio di recidiva.

L'innovazione tecnologica ci viene incontro fornendoci strumenti utili ai fini dell'inquadramento diagnostico degli ictus criptogenetici e, nello specifico, l'Holter Doppler Transcranico ci consente di effettuare un monitoraggio ecografico prolungato per identificare la presenza di segnali micro-embolici sui principali vasi intracranici. La ricerca dei microemboli può risultare utile nello studio di placche "instabili" o "a rischio" o nella valutazione del rischio emboligeno in presenza di PFO, durante le procedure chirurgiche sulla carotide o di sostituzione valvolare cardiaca.

Abbiamo pensato tuttavia che tale strumentazione potesse anche essere utilizzata per verificare se in pazienti con storia di aritmia cardiaca tipo fibrillazione atriale e che assumono regolarmente la terapia anticoagulante (TAO o NAO), si registri comunque il passaggio di segnali microembolici a livello dell'Arteria Cerebrale Media (ACM). La clinica infatti ci dimostra che spesso, nonostante una buona compliance farmacologica, alcuni pazienti fibrillanti vanno incontro a recidiva di ictus, in assenza di altra fonte emboligena strumentalmente documentabile (approfondimenti diagnostici negativi per patologia aterosclerotica dei grossi vasi, PFO ..)che possa correlarsi all' ischemia .

Il nostro studio si propone di andare a ricercare la presenza /persistenza di segnali micro-embolici a livello dell'Arteria Cerebrale Media in pazienti affetti da FANV (Fibrillazione Atriale Non Valvolare) e sotto terapia anticoagulante orale (TAO o NAO) mediante monitoraggio Holter Doppler Trans-cranico prolungato.

L'ICTUS

L'ictus rappresenta la prima causa di disabilità nei paesi più sviluppati e una delle principali cause di morte. A livello mondiale si stima che una persona su sei abbia avuto un evento ischemico cerebrale nel corso della vita, per un totale di 13.8 milioni di casi ogni anno e 5,8 milioni di decessi. (1) I soggetti che sopravvivono sono circa 80 milioni con esiti e livelli di disabilità più o meno importanti (fisici e, non da meno, psichici e cognitivi).

Il 70% degli stroke è classificabile come ischemico, i restanti si associano ad emorragia intraparenchimale o più raramente subaracnoidea. Negli USA si evidenzia una maggior percentuale di ictus ischemici (circa 80%). (2)

Si è assistito negli ultimi decenni ad una diminuzione dei casi di ictus in pazienti di età superiore ai 60 anni ma a un incremento degli stroke in età media (45-59 anni). A fronte inoltre di una riduzione dei tassi di incidenza di patologia cerebrovascolare ischemica, si è affermato un aumento della probabilità di andare incontro ad ictus nel corso della vita, da correlare verosimilmente all'incremento dell'aspettativa di vita e dell'età media che si associa tuttavia a un aumento di fattori di rischio cardiovascolari. (2)

Oltre all'ictus, è notevolmente incrementata la percentuale di TIA (eventi ischemici transitori, cosiddetti in quanto i sintomi o segni clinici vanno incontro a regressione nell'arco di 24 ore dall'esordio e non si associano a danno ischemico tissutale permanente). Si stima infatti che negli USA la prevalenza di sintomi riferiti dal paziente e riconducibili a un TIA è del 2,3% (5 milioni di persone), dato sicuramente sottostimato in quanto buona parte dei pazienti che avverte o manifesta sintomi neurologici transitori non ne fa menzione al proprio medico. L'evento ischemico transitorio si associa peraltro ad un incremento notevole del rischio di andare incontro a stroke nel breve periodo (10% a 2 giorni, 20% a 90 giorni). (2) I pazienti che hanno anamnesi positiva per TIA, senza complicanze nel post-acuzie, hanno un rischio di manifestare uno stroke a 10 anni del 19% che diventa del 40% se si parla più ampiamente di rischio cardiovascolare. (16)

L'ictus viene definito come una improvvisa riduzione del flusso ematico in un'area del cervello che determina un deficit perfusionale tale da indurre danno tissutale e deficit funzionale correlato.

La distinzione in due grandi categorie di ictus, ischemico ed emorragico, è essenziale in relazione alle grosse differenze in termini di cause, manifestazioni cliniche, terapia in acuto, decorso, outcome e gestione in cronico del paziente.

L'ictus emorragico è meno frequente, circa il 20% degli eventi cerebrovascolari, e può manifestarsi come emorragia intra-parenchimale o, più raramente, come emorragia subaracnoidea.

L'ictus ischemico, che invece rappresenta il 70 – 80% degli stroke, può essere ricondotto ad un evento trombotico, embolico o ipoperfusionale sistemico.

L'ischemia correlata ad una trombosi è dovuta ad una ostruzione locale, in situ, del lume vasale conseguente a un danno parietale aterosclerotico piuttosto che a displasia fibromuscolare o a dissezione con successiva apposizione di formazione trombotica.

L'embolia è invece secondaria all'occlusione del lume vasale da parte di un frammento di materiale trombotico o di altra natura proveniente da altra sede e che determina un ipoafflusso in una determinata area cerebrale. Va quindi ricercata in questo caso la fonte emboligena al fine di evitare la comparsa di recidive.

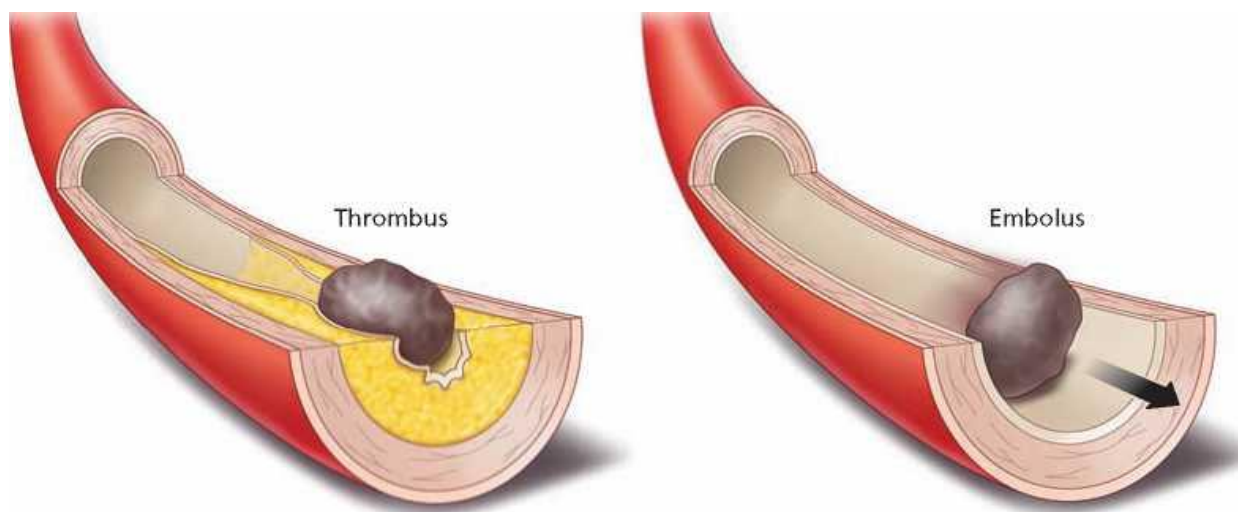


Fig. 1 Rappresentazione grafica della differenza tra trombo e embolo

L'ischemia cerebrale secondaria ad ipoperfusione sistemica è molto più rara e da inquadrare solitamente in un contesto di sofferenza generalizzata multiorgano. (4)

Gli ictus ischemici possono a loro volta essere classificati in sotto-tipologie:

- Patologia dei grandi vasi (sia extra -circolo carotideo vertebrale-, che intracranici -poligono di Willis)
- Patologia dei piccoli vasi;

I trombi che si sviluppano all'interno dei grossi vasi possono determinare un'occlusione più o meno completa con ipoafflusso a valle o diventare una fonte emboligena (embolia artero-arteriosa). Le patologie che interessano i grossi vasi vanno dalla più comune aterosclerosi, alle dissecazioni, la displasia fibrosa, alle forme infiammatorie e disimmuni quali le arteriti (Takayasu, Horton, Moya-Moya).

L'aterosclerosi rappresenta sicuramente il disturbo più frequente, inducendo la formazione di placche ateromasiche che comportano un irrigidimento parietale e possono ridurre il lume vasale e predisporre alla

sovrapposizione di materiale trombotico con conseguente occlusione completa o, in seguito alla frammentazione della placca, generare formazioni emboligene che possono a loro volta ostruire vasi di diametro inferiore più a valle.

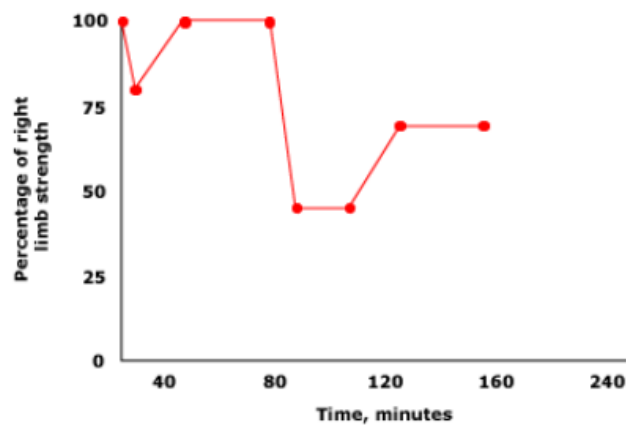
La patologia dei piccoli vasi va invece ad interessare le formazioni di minor calibro intracraniche, quali le arterie penetranti del sistema vertebro-basilare e i rami perforanti che originano dalle ramificazioni dell'arteria cerebrale media (ACM). In questi vasi il meccanismo patogenetico che induce l'occlusione è legato più spesso alla lipoalinosi e alla degenerazione fibrotica parietale, conseguente allo stimolo continuo derivato da elevati valori pressori. È possibile tuttavia che anche questi piccoli vasi siano interessati primitivamente dalla apposizione di placche ateromasiche o che le formazioni createsi nei vasi di maggior calibro vadano ad interessare anche l'origine di queste piccole ramificazioni. Non di rado emboli provenienti da vasi di principali posti a monte possono determinare la chiusura del lume vasale distale.

La distinzione della patologia ischemica da interessamento dei piccoli e grandi vasi ha una valenza importante in quanto porta con sé differenze rilevanti in termini di patogenesi, quadro clinico, trattamento e outcome.

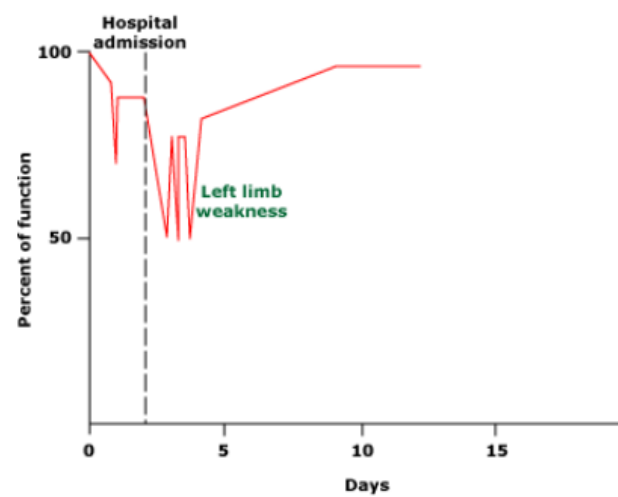
Lo stroke conseguente a occlusione dei piccoli vasi determina solitamente infarti lacunari, è più spesso correlato a elevati valori pressori, e si associa a una sintomatologia che si sviluppa in un periodo di tempo relativamente breve, di ore o giorni, rispetto all'interessamento dei grossi vasi che invece si correla a un quadro clinico che evolve nel lungo periodo. Anche la prognosi è differente con una gravità del quadro clinico, outcome peggiore e maggiore mortalità per l'occlusione dei vasi di maggior calibro. In relazione anche all'aspetto terapeutico la prevenzione primaria e secondaria dell'ictus lacunare è più agevole (controllo dei fattori di rischio quali diabete, ipertensione, ipercolesterolemia). Nel caso invece dell'ictus ischemico da trombosi dei grossi assi vascolari è possibile che vi sia necessità di intervenire chirurgicamente (stenting, endoarterectomia) e più spesso i pazienti sviluppano quadri di disabilità importanti con una gestione che diventa complessa e articolata anche nel lungo periodo.

Lo stroke secondario ad evento embolico si caratterizza per esordio rapido ed improvviso dei sintomi che appaiono importanti sin dall'inizio (negli ictus trombotici si ha spesso un andamento in crescendo della sintomatologia) e determina coinvolgimento di più territori vascolari contemporaneamente. Talora può essere preceduto da sintomi transitori legati al micro-embolismo (emboli piccoli che si dissolvono o che determinano occlusione di piccoli vasi terminali). La fonte emboligena può essere cardiaca (FA, mixoma, endocardite, PFO) o extra cardiaca (ateromatosi arco aortico, placca ateromasica sui grossi vasi del collo). Si associa peraltro a un tasso maggiore di recidiva. Anche in questo caso, non è raro riscontrare quadri clinici complessi con esiti importanti.

Stuttering time course of thrombotic stroke



Time course of lacunar infarction



Time course of embolic stroke

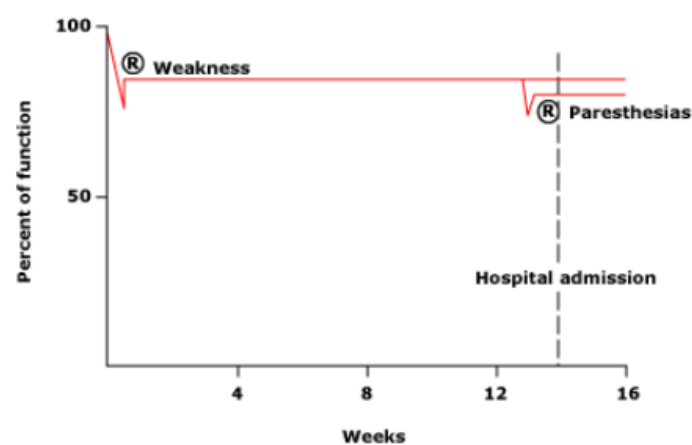
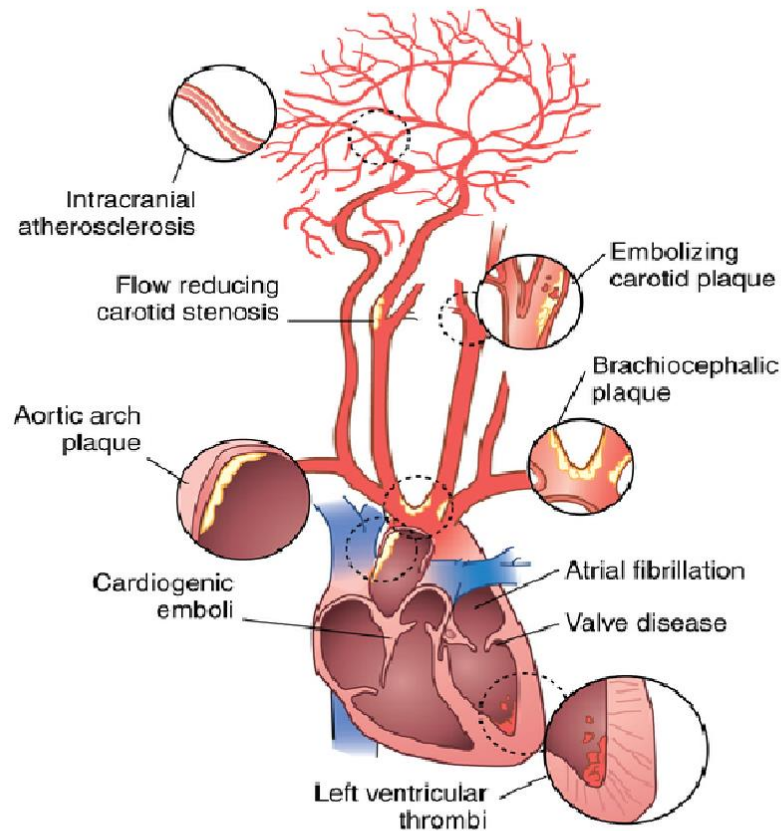


Fig. 2 Timing di esordio ed evoluzione dei sintomi nell'ictus trombotico, lacunare e embolico

L'ictus da ipoperfusione sistemica non interessa una sola e isolata area del cervello ma induce sofferenza diffusa con sintomatologia che non sarà pertanto caratterizzata da segni focali e localizzatori. L'infarto interessa le cosiddette zone di confine, aree di transizione tra territori di competenza di differenti

formazioni vascolari che sono particolarmente vulnerabili all'ipoafflusso (legge dell'ultimo prato di Schneider).

Più rari sono gli ictus legati a patologie vascolari che si associano ad ipercoagulabilità quali disturbi dell'emostasi in senso trombofilico, iperomocisteinemia ecc.



Sabiston textbook of surgery (18th ed.). Philadelphia: Saunders Elsevier.]

Fig. 3 Rappresentazione grafica delle varie eziologie dell'ictus ischemico

Sono stati proposti nel tempo diversi schemi di sotto-classificazione dell'ictus ischemico che potessero fornire al clinico un supporto per la definizione eziologica e, conseguentemente, terapeutica e prognostica del disturbo.

La classificazione TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) prevede la distinzione di 5 categorie: (5)

- Aterosclerosi dei grossi vasi
- Cardio-embolismo
- Occlusione dei piccoli vasi
- Stroke da altra causa

- Stroke a eziologia indeterminata (quadri in cui l'eziologia non può essere determinata con buon grado di probabilità o in cui sono state identificate plurime condizioni predisponenti o ancora in cui non si è completato l'iter diagnostico o è stato effettuato in maniera incompleta).

La distinzione si basa sulla raccolta di una serie di dati che includono quadro clinico, radiologico (TC, RMN..), studio cardiologico (ECG, ecocardiogramma), Eco-color-doppler dei vasi del collo per studiare la patologia aterosclerotica (e eventuale approfondimento con angio-TC), esami di laboratorio atti ad identificare eventuali condizioni di ipercoagulabilità.

TABLE 1. TOAST Classification of Subtypes of Acute Ischemic Stroke

Large-artery atherosclerosis (embolus/thrombosis)*
Cardioembolism (high-risk/medium-risk)*
Small-vessel occlusion (lacune)*
Stroke of other determined etiology*
Stroke of undetermined etiology
a. Two or more causes identified
b. Negative evaluation
c. Incomplete evaluation

TOAST, Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment.

*Possible or probable depending on results of ancillary studies.

Fig. 4 Classificazione TOAST

TABLE 2. Features of TOAST Classification of Subtypes of Ischemic Stroke

Features	Subtype			
	Large-artery atherosclerosis	Cardioembolism	Small-artery occlusion (lacune)	Other cause
Clinical				
Cortical or cerebellar dysfunction	+	+	—	+/-
Lacunar syndrome	—	—	+	+/-
Imaging				
Cortical, cerebellar, brain stem, or subcortical infarct >1.5 cm	+	+	—	+/-
Subcortical or brain stem infarct <1.5 cm	—	—	+/-	+/-
Tests				
Stenosis of extracranial internal carotid artery	+	—	—	—
Cardiac source of emboli	—	+	—	—
Other abnormality on tests	—	—	—	+

TOAST, Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment.

Fig. 5 Item considerati nella classificazione TOAST.

Le successive classificazioni sono scaturite a fronte del progresso tecnologico e della possibilità di effettuare uno studio più completo e approfondito.

La SSS-TOAST distingue le 5 tipologie identificate dal sistema TOAST in sottocategorie – evidente, possibile o probabile- a seconda dell’evidenza diagnostica raggiunta.

Un ulteriore perfezionamento si è avuto con la digitalizzazione nella classificazione CCS (Causative Classification System) che prevede l’utilizzo di un algoritmo computerizzato permettendo di ottenere una più precisa distinzione delle sotto-tipologie di stroke ischemico. (6)

L’ASCOD (Atherosclerosis, Small-vessel disease, Cardiac pathology, Other causes, or Dissection) è un ulteriore score che come il CCS ammette la possibile coesistenza di plurime comorbidità distinguendo il grado di probabilità di compartecipazione per i vari potenziali meccanismi. (7)

Yang et al

The Neurologist • Volume 24, Number 4, July 2019

	TOAST (Causative)	SSS-TOAST (Causative and Phenotypic)	ASCOD (Phenotypic)
Subtypes	Large artery atherosclerosis Cardiac embolism Small artery occlusion Stroke of another determined Undetermined cause (cursory evaluation, unknown, ≥ 2 causes or unclassified)	Large artery atherosclerosis Cardioaortic embolism Small artery occlusion Other uncommon causes Undetermined (unknown, incomplete valuation, cryptogenic embolism)	Atherosclerosis Cardiac pathology Small vessel disease Other uncommon causes Dissection
Grades	Probable Possible	Evident Probable possible	1—the disease is present and can potentially be a cause 2—the disease is present, but the causal link is uncertain 3—the disease is present, but the causal link is unlikely 0—the disease is absent 9—the workup is insufficient to grade the disease
	—	—	
	—	—	
	—	—	

ASCOD indicates A-atherosclerosis, S-small vessel disease, C-cardiac pathology, O-other cause, and D-dissection; SSS-TOAST, Stop Stroke Study TOAST; TOAST, Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment.

Fig. 6 Confronto tra i sistemi di classificazione dell’ictus ischemico; TOAST, SSS-TOAST, ASCOD

Resta comunque una percentuale di casi in cui non si riesce ad inquadrare, sulla base dei criteri proposti, una eziologia precisa e si parla in questo caso di ictus criptogenetico, o ictus da causa indeterminata. Circa un terzo degli stroke rimane tale al termine dell’iter diagnostico.

Talora tuttavia, le caratteristiche cliniche e radiologiche dell’ictus criptogenetico suggeriscono una sottostante fonte emboligena che non è stata identificata. Si è introdotto nel 2014 il concetto di ESUS (Embolic Stroke of Undetermined Source), definito come ictus non associato a infarto lacunare, a stenosi sulle arterie prossimali e senza evidenti fonti cardio-emboliche, escludendo quindi i pazienti in cui non sia stata completata l’analisi eziologica o in cui erano state identificate plurime cause concomitanti. (8)

Gli ESUS rappresentano dal 9 al 25% degli ictus ischemici, interessano solitamente pazienti giovani con meno fattori di rischio rispetto alle altre tipologie di ictus ischemico.

Per poter definire l'ESUS è necessario aver completato l'iter diagnostico con un ecocardiogramma transtoracico, ECG holter 24ore, imaging vascolare approfondito e studio Eco-color-doppler dei vasi extra e intracranici per escludere la presenza di placche e rare cause quali vasculiti o dissecazioni.

I criteri per definire un ESUS comprendono:

- Riscontro al neuroimaging di stroke non lacunare (si intende come lacunare un infarto subcorticale nel territorio dei piccoli vasi penetranti di dimensioni inferiori ai 1,5 cm in TC o 2 cm nelle sequenze in diffusione in RMN).
 - Assenza di aterosclerosi su vasi intra o extracranici determinante stenosi > al 50% o emodinamicamente significativa, o sulle arterie che suppliscono il territorio vascolare colpito.
 - Assenza delle principali fonti emboliche cardiache (FA, trombi intra-atriali, patologia valvolare, mixomi..).
 - Assenza di altre condizioni particolari quali trombofilia, neoplasie o condizioni di ipercoagulabilità.
- (24) (25)

Diversi sono i meccanismi che possono sottendere un ESUS.

La presenza di una placca ateromatosa su un grosso vaso può causare un embolia artero-arteriosa sul circolo cerebrale. Talora tuttavia questa non viene identificata come causa potenziale perché non determina una stenosi significativa del lume vasale. Nelle classificazioni proposte si considera infatti una placca determinante una stenosi di almeno il 50% come criterio per definire la patologia dei grossi vasi.

Si sta facendo strada tuttavia il concetto di placca "a rischio", per cui non è rilevante solo l'entità del restringimento del lume, quanto le caratteristiche intrinseche alla placca che la rendono comunque una potenziale fonte di emboli. (26)-(27)

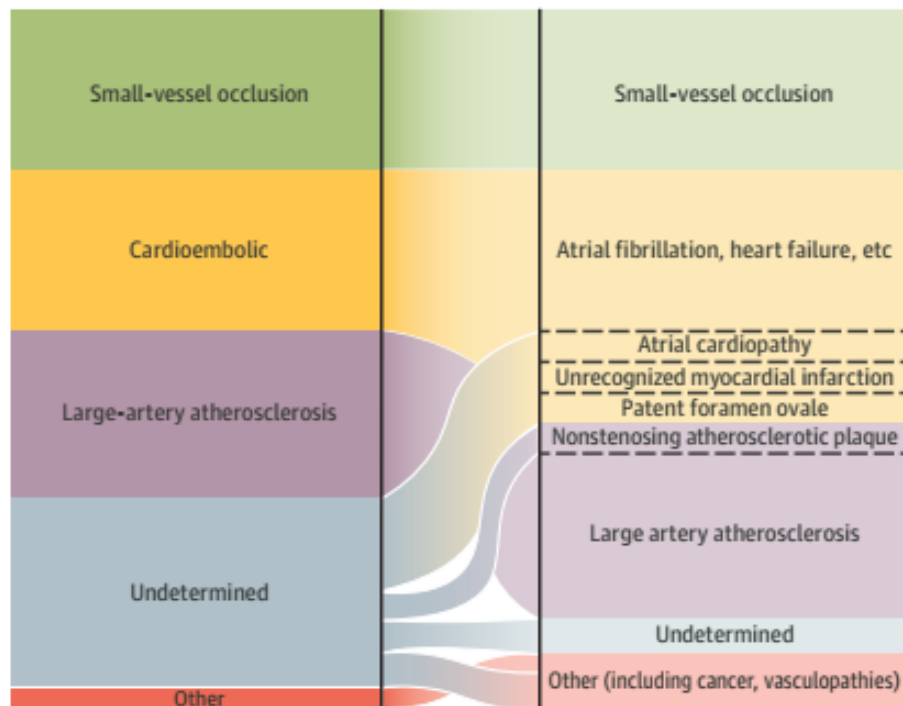
Si va verso uno studio della morfologia di placca per il quale la metodica ecografica neurosonologica offre grandi vantaggi in quanto consente di valutare le caratteristiche della formazione ateromasica in termini di regolarità della superficie, ulcerazioni, omogeneità o disomogeneità dell'ateroma consentendo di dare un giudizio non solo puramente quantitativo ma anche qualitativo su quella formazione, tenendo conto anche e soprattutto, delle ripercussioni emodinamiche correlate. Permette inoltre di monitorizzarla in maniera seriata e periodicamente per valutarne l'evoluzione in maniera non invasiva, innocua per il paziente, evitando di esporlo a ripetuti esami radiologici.

Una placca ateromasica che aumenta di volume nel tempo incrementando il grado di stenosi, ma ancor di più si modifica dal punto di vista strutturale (disomogeneità, ulcerazioni, micro-calcificazioni, emorragia

intra-placca) è una lesione a rischio embolico maggiore e richiede trattamento adeguato o monitoraggio stretto.

Altra fonte di emboli che si associa ad ESUS è sicuramente il cuore. Spesso alla base di un ictus criptogenetico c'è un cardio-embolismo che può non essere identificato nel momento in cui vengono effettuati gli esami di routine in quanto trattasi di aritmia transitoria quale la FA parossistica. In questi casi solo il monitoraggio prolungato del ritmo cardiaco in pazienti con ictus criptogenetico spesso rivela la presenza di una cardiopatia emboligena. (9), (10)

Si evince quindi che non è sempre possibile una sotto-categorizzazione in quanto spesso sono multiple le eziologie che sottendono lo stroke. I diversi meccanismi possono coesistere e potenziarsi reciprocamente, contribuendo in maniera sinergica a determinare l'evento ischemico.



(Kamel H, Merkle AE, Iadecola C, et al. Tailoring the Approach to Embolic Stroke of Undetermined Source: A Review. JAMA Neurol 2019; 76:855)

Fig. 7 Eziologie dell'ictus e reciproche inter-connessioni.

Si delinea una sovrapposizione tra i concetti di ictus criptogenetico, cardio-embolico e ESUS. L'ictus criptogenetico è secondario a causa non identificata, talora per iter non sufficientemente approfondito. Criptogenetico non è tuttavia sinonimo di stroke cardio-embolico in quanto può essere legato anche a patologia ateromatosa (arco aortico..); la sovrapposizione è comunque inevitabile in quanto parte degli stroke criptogenetici hanno all'origine una cardiopatia non identificata.

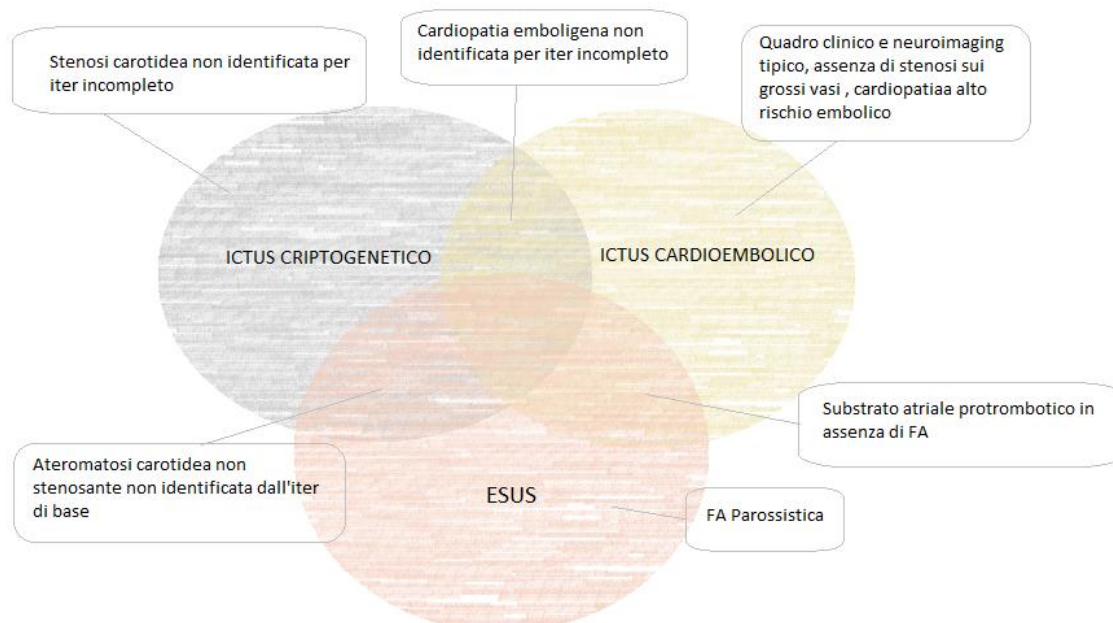


Fig. 8 L'immagine mostra la sovrapposizione tra concetto di ictus criptogenetico, cardio-embolico e ESUS

Per il caso specifico dell'ESUS, il concetto nasceva dal riscontro di caratteristiche peculiari, sia nella clinica che nel neuroimaging, per cui si riteneva altamente probabile l'eziologia embolica (tuttavia non individuata anche a fronte di un iter accurato), pertanto potenzialmente gestibile in termini di prevenzione secondaria con la terapia anticoagulante. Diversi studi hanno quindi cercato di investigare le potenziali eziologie; emerge ad oggi dalla letteratura che l'ESUS non può essere inquadrato come una singola entità, ma che alla luce della moltitudine di substrati patologici che ne possono stare alla base, si rende necessario un iter diagnostico e soprattutto terapeutico da valutare singolarmente, caso per caso. (25)

Una metanalisi delle sotto-tipologie di ictus ischemici ha messo in evidenza una riduzione della patologia aterosclerotica dei piccoli e grandi vasi, a fronte di un incremento degli ictus cardio-embolici. (2) A dispetto inoltre di un generale calo dell'incidenza dell'ictus, gli stroke cardio-embolici sono triplicati negli ultimi 25 anni, nonostante la diffusione della terapia anticoagulante e si stima che siano destinati a triplicare ulteriormente nei prossimi trent'anni. (11)

Lo stroke di origine cardio-embolica presenta delle peculiarità nella manifestazione clinica, nel decorso e nell'outcome che ne rendono complessa la gestione sia in acuto che in cronico. Si tratta infatti di infarti che coinvolgono più territori vascolari contemporaneamente (circolo anteriore e posteriore, a differenza delle forme da embolia artero - arteriosa), andando ad interessare le arterie distali che suppliscono le aree corticali (gli ictus da interessamento dei piccoli vasi interessano solitamente le aree sottocorticali). Determinano quadri clinici di gravità maggiore con coinvolgimento delle funzioni corticali (afasia, aprassia, disturbi del linguaggio) che comportano un tasso marcato di disabilità.

L'inquadramento eziologico richiede un approfondito iter, atto ad escludere altre potenziali noxae. Lo studio radiologico ed ecografico dei vasi extra ed intracranici finalizzato a evidenziare eventuali placche ateromatose, un studio cardiologico con ECG Holter di 24 ore, ecocardiogramma transtoracico per valutare cardiopatie aritmogene, infarti o altre fonti emboligene. In casi in cui sia forte il sospetto di cardio-embolismo è opportuno estendere lo studio con un monitoraggio del ritmo prolungato (> 24 ore) e un ecocardiogramma trans-esofageo.

La patologie che possono causare un ictus cardio-embolico sono molteplici. La più frequente e la più nota è sicuramente la aritmia da Fibrillazione Atriale (FA), ma anche l'infarto miocardico acuto o recente e l'insufficienza cardiaca sistolica, nonché le valvulopatie, infettive e non, e le placche dell'arco aortico possono determinare la formazione e la disseminazione cerebrale e sistemica di emboli.

Altra condizione da escludere in presenza di ictus, specie se giovanile, è il PFO (Patent Foramen Ovale). Interessa circa il 25-30 % della popolazione generale e predispone al passaggio paradossale di emboli dal sistema venoso al circolo sistemico. Tra i pazienti con ictus criptogenetico la pervietà del forame ovale si riscontra con una frequenza maggiore rispetto alla popolazione generale. (55) Tuttavia si è visto che in soggetti con recente ictus la presenza di PFO non si associa ad un rischio elevato di recidiva. In individui asintomatici senza storia di cerebropatia vascolare, il PFO non si accompagna a eventi clinici o segni subclinici radiologici di ischemia. Anche in pazienti in cui lo stroke può apparire attribuibile alla presenza di PFO, la tendenza alla recidiva non è superiore rispetto alle altre noxae eziologiche. (56) Può rappresentare tuttavia la causa dell'evento ischemico in pazienti molto giovani, senza altri fattori predisponenti. Diversi studi hanno dimostrato che l'efficacia dell'intervento di chiusura del forame ovale è superiore alla sola terapia medica, antiaggregante (69) o anticoagulante (70), nel ridurre le recidive. Tuttavia si sottolinea che il beneficio derivato dall'intervento dipende strettamente da una accurata selezione dei pazienti che vengono trattati. (57) Inoltre non esistono allo stato attuale studi di follow-up prolungati (30-40 anni) che dimostrino la tenuta e la non comparsa di possibile patologia da parte degli stessi devices usati.

STROKE E FIBRILLAZIONE ATRIALE

La fibrillazione atriale (FA) è un disturbo del ritmo cardiaco legato a un'attività elettrica anomala e caotica che sopprime e rimpiazza il fisiologico meccanismo sinusale. Viene classificata in diverse sottocategorie:

- FA parossistica, quando l'episodio di aritmia si risolve spontaneamente, senza trattamento, in meno di 7 giorni (più spesso in 24 ore);
- FA persistente, se l'aritmia persiste per più di 7 giorni o richiede intervento terapeutico per il ripristino del ritmo sinusale;
- FA cronica se l'aritmia è continua e sono falliti i tentativi di ripristino del ritmo sinusale o tali interventi non sono stati effettuati.

Spesso asintomatica, soprattutto negli anziani, si può tuttavia manifestare con palpitazioni, dispnea, ridotta resistenza all'esercizio fisico, dolore toracico o malessere. Le manifestazioni cliniche predominano all'esordio e tendono a scemare specie se la patologia va incontro a cronicizzazione o laddove venga controllata dalla terapia.

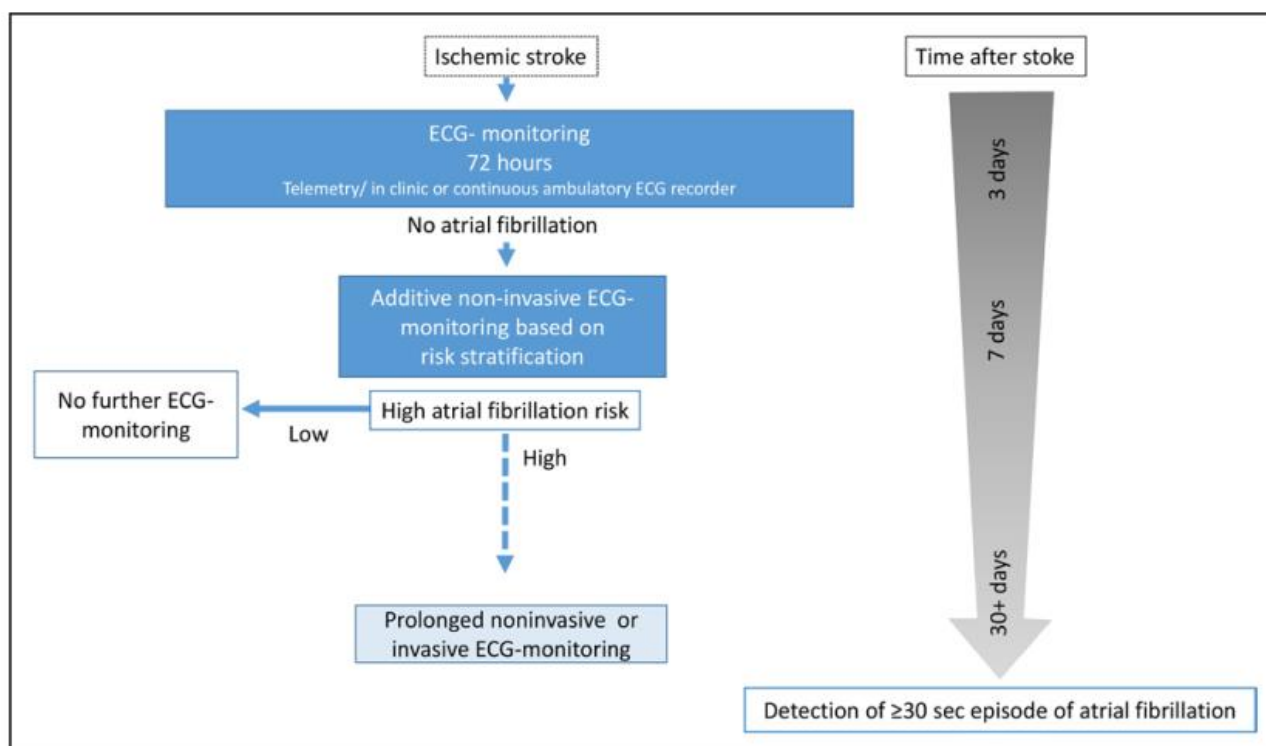
Interessa 33 milioni di persone nel mondo. (13). La prevalenza della FA passa dallo 0,1% nei soggetti con età inferiore ai 55 anni al 10% nella popolazione con più di 80 anni. Il numero dei pazienti potrebbe raddoppiare nei prossimi decenni e gli stroke cardio-embolici ad essa correlati triplicare, soprattutto nei paesi occidentali. (12)

La percentuale di stroke FA relati aumenta dall'1,5% nei soggetti tra 50- 59 anni al 23% tra gli 80-89 anni (2). Dal momento che l'FA non sempre è clinicamente evidente, l'incidenza di ictus secondari ad aritmia cardiaca è senz'altro sottostimata.

La fibrillazione atriale clinicamente manifesta, dimostrata con ritmo irregolare e assenza delle onde P per la durata di almeno 30 secondi in una registrazione ECG con 12 derivazioni, è associata a un rischio 3-5 volte maggiore di ictus ischemico. Tuttavia, non sempre si è in grado di individuare l'aritmia con i monitoraggi routinari di 24 ore. I device impiantabili quali pacemaker e defibrillatori sono in grado di registrare anche episodi isolati e si è visto che i pazienti senza storia di FA che vanno incontro anche a un solo episodio di aritmia parossistica hanno un rischio 2,5 volte maggiore di sviluppare ischemia cerebrale. (15)

Un trial randomizzato (ASSERT) ha mostrato che in pazienti con ictus criptogenetico l'incidenza cumulativa di FA, diagnosticata mediante monitor cardiaci impiantabili era del 30% in 3 anni e che circa l'80% degli episodi di aritmia decorreva in maniera asintomatica (14) .

Incrementando la durata delle registrazioni con device più sofisticati è maggiore la possibilità di registrare l'aritmia. I pazienti da indirizzare al monitoraggio prolungato andrebbero attentamente selezionati valutando anche la copresenza di altri fattori di rischio.



(Searching for Atrial Fibrillation Poststroke *Circulation*. 2019;140:1834–1850. CIRCULATIONAHA.119.040267)

Fig. 9 Algoritmo per il monitoraggio intensivo per FA nei pazienti con ictus ischemico

Il meccanismo per il quale l'aritmia da FA rappresenterebbe fattore predisponente per l'insorgenza di ictus è stato storicamente correlato all'anomala contrattilità delle pareti atriali che determinando stasi ematica favorirebbe la formazione di trombi che possono poi embolizzare al circolo sistemico. Questo da solo non spiegherebbe tuttavia la relazione temporale tra FA e ictus specie in casi di brevi run di aritmia spesso asintomatici; da una analisi approfondita del trial ASSERT emerge che solo nel 30 % dei pazienti che sviluppavano ictus la FA precedeva l'evento ischemico e di questi solo l'8% aveva avuto l'episodio di aritmia nei 30 giorni antecedenti l'evento ictale. (17) In alcuni casi il riscontro di FA era addirittura successivo allo stroke.

L'interconnessione tra le due patologie è ben più complessa. La fibrillazione può essere talora solo una di varie anomalie atriali che possono predisporre alla trombosi (tachicardia parossistica sopraventricolare (18), disfunzione endoteliale, fibrosi, dilatazione delle camere atriali) e che rappresentano esse stesse fattore di rischio indipendente per ischemie cerebrali. Peraltro i più comuni fattori di predisposizione all'ictus favoriscono anche lo sviluppo di cardiopatie e disfunzione atriale. Età, fattori di rischio cardiovascolare sistemici possono indurre anomalie del ritmo; la cardiopatia atriale con disfunzione contrattile e rimodellamento cardiaco favoriscono a loro volta il tromboembolismo. Anche piccoli run di aritmia possono indurre danno endoteliale e esposizione di fattori pro-trombotici sulla superficie atriale

con attivazione di piastrine e cellule infiammatorie, contribuendo a determinare uno stato pro-trombotico generalizzato. (74)

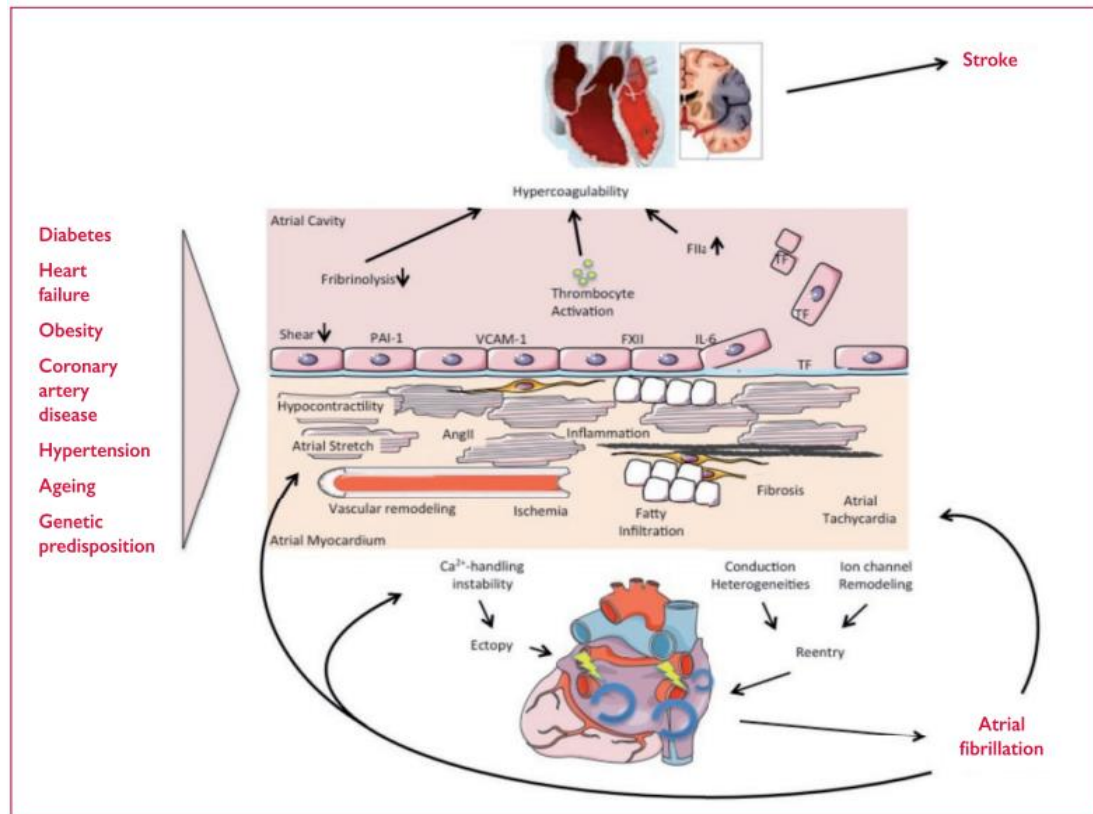
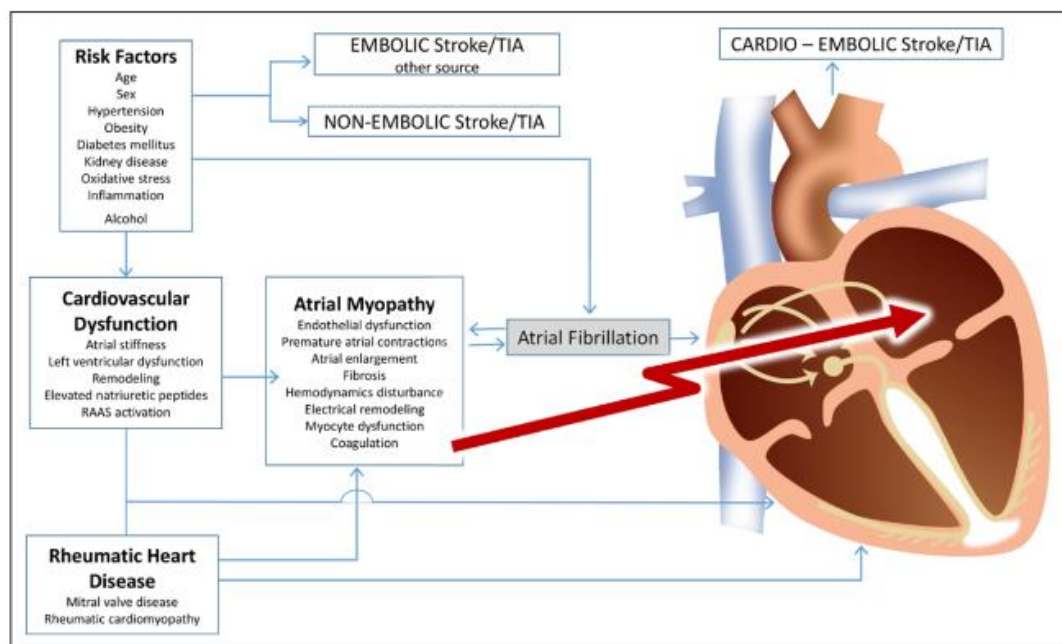


Fig.10 Rappresentazione grafica della rete di fattori che favoriscono la trombosi nei pazienti con FA

Vi è quindi una interazione complessa tra fattori di rischio sistemici, cardiopatia e FA nel determinare una predisposizione allo sviluppo di ictus e anche in chiave terapeutica e di prevenzione bisogna tener conto di questo aspetto e agire in parallelo su più fronti (la sola terapia antiaritmica e/o anticoagulante in caso di aritmia non protegge da recidive se non coadiuvata da un controllo di ipertensione, diabete, obesità). (19)

Pazienti con ESUS potrebbero beneficiare della terapia anticoagulante alla luce del fatto che non necessariamente c'è la sola aritmia alla base dell'evento cardio-embolico ma un anomalo substrato anatomico funzionale dell'atrio inserito in una complessa interconnessione di fattori sistemici.

Due grandi trial, NAVIGATE ESUS (Rivaroxaban Versus Aspirin in Secondary Prevention of Stroke and Prevention of Systemic Embolism in Patients with Recent Embolic Stroke of Undetermined Source)(72) e RESPECT ESUS(Dabigatran Etexilate for Secondary StrokePrevention in Patients with Embolic Stroke of Undetermined Source) (73) non hanno dimostrato una riduzione delle recidive ischemiche in pazienti con ESUS trattati con i NAO rispetto a quelli in terapia antiaggregante. Allo stato attuale non vi sono dati sufficienti per trattare i pazienti con ESUS senza FA evidente con la terapia anticoagulante. Si considera auspicabile un approccio più ampio nella valutazione di altre condizioni predisponenti (dilatazione atrio sinistro, miopatie) che potrebbero beneficiare della scoagulazione in prevenzione secondaria.



Circulation. 2019;140:1834–1850. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040267

Con la nuova visione della relazione FA-stroke diventa complessa anche la gestione terapeutica e l'applicazione delle linee guida. Quando è indicata la terapia anticoagulante? I pazienti con FA subclinica possono beneficiarne? In casi di substrato atriale patologico ma in assenza di FA è indicato tale approccio terapeutico? (20)-(21) In trial clinici randomizzati la sola terapia antiaritmica non riduce il rischio di stroke, anche laddove si riesca ad ottenere un ritmo sinusale, mentre le recidive insorgono a seguito dell'interruzione della terapia anticoagulante. È l'anticoagulante ad essere protettivo anche in assenza di aritmia, andando a limitare il rischio legato agli altri fattori trombotici. (22-23)

Il trattamento della FA mira a ridurre la sintomatologia (che, laddove presente, può essere disabilitante) ma soprattutto a prevenire cardiomiopatie e tromboembolismo sistemico.

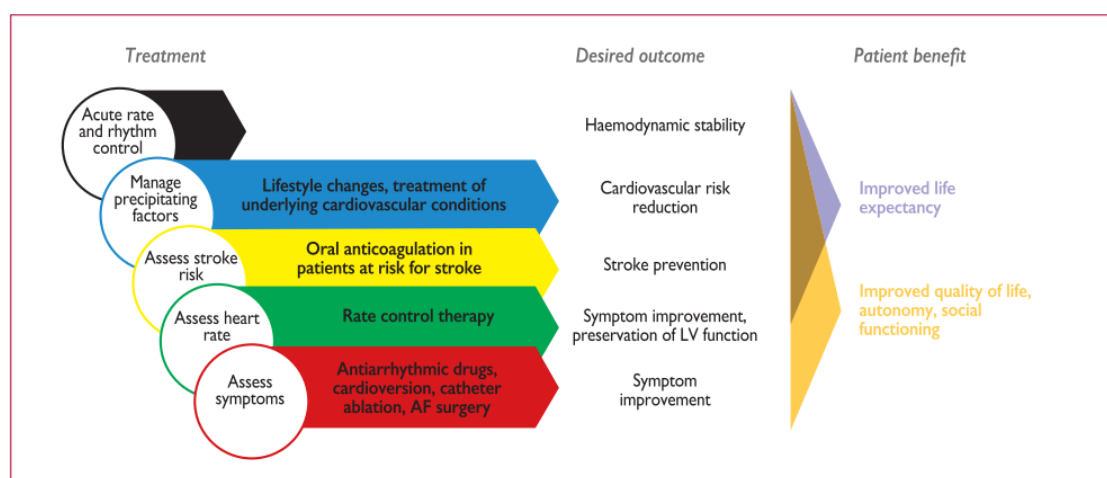


Fig. 11 L'immagine mostra il trattamento integrato nella corretta gestione dell'FA.

La cardioversione (elettrica o farmacologica) può essere indicata in caso di FA di nuovo riscontro e databile, se l'aritmia è presente da meno di 48 ore (solitamente pazienti monitorati durante la degenza ospedaliera).

La terapia farmacologica può mirare al controllo della frequenza o del ritmo; nel primo caso si tratta di farmaci più maneggevoli e con meno complicanze rispetto agli antiaritmici. Il controllo del ritmo si rende tuttavia necessario in pazienti giovani o con sintomatologia importante che non presentano cardiopatie. (33)

La prevenzione dello stroke e del tromboembolismo sistemico rimane il caposaldo nella gestione terapeutica della FA. Tutte le sotto-categorie di fibrillazione atriale, indipendentemente dalla frequenza degli episodi, hanno la stessa indicazione alla terapia anticoagulante. La TAO (Terapia Anticoagulante Orale) previene lo stroke ischemico nei pazienti con FA e riduce la mortalità (34-35), è superiore all'aspirina in pazienti con profili di rischio differenti. (36) Nonostante ciò è comune nella pratica clinica un sottoutilizzo degli anticoagulanti o una prematura interruzione della terapia; la percezione dell'eccessivo rischio emorragico, la tendenza a andare incontro a "fastidiosi" micro-sanguinamenti e la difficile gestione della terapia con AVK sono le motivazioni che sottendono il rifiuto o l'interruzione precoce della stessa. (37) Tuttavia il rischio di ictus in assenza di TAO eccede quello di sanguinamento sotto terapia, soprattutto in soggetti anziani e con deficit cognitivo o fragilità. (38-39) Peraltro il rischio di sanguinamento legato alla terapia con aspirina non è ridotto rispetto alla terapia anticoagulante (sia con AVK che con NAO), mentre entrambe le classi di molecole anticoagulanti, ma non l'aspirina, prevengono l'ictus. (40-41)

Si deve tuttavia, nel singolo paziente, valutare il rapporto tra rischio embolico e emorragico. Sono stati proposti nel corso degli anni diversi score per valutare il rischio individuale.

I primi sistemi di classificazione del rischio (AFI –Atrial Fibrillation- e SPAF-Stroke Prevention and Atrial Fibrillation) identificavano diversi fattori come predittori indipendenti di stroke. Questi due sistemi furono poi riuniti nel CHADS₂ (Congestive heart failure, Hypertension, Age >75, Diabetes, prior Stroke/transient ischemic attack); l'applicazione nella quotidianità evidenziò una scarsa capacità di identificare i pazienti a basso rischio e, inoltre, non considerava fattori che avevano dimostrato stretta correlazione con l'ictus.

CHADS ₂	
CHADS ₂ RISK	SCORE
CHF	1
Hypertension	1
Age > 75	1
Diabetes	1
Stroke or TIA	2

Tab 1 . CHADS₂ score

È stato quindi proposto il CHA₂DS₂VASc score, che aggiunge elementi quali sesso femminile e alcune patologie vascolari e sotto categorizza le fasce di età.

CHA ₂ DS ₂ VASc	
CHA ₂ DS ₂ VASc RISK	SCORE
CHF OR LVEF ≤ 40%	1
Hypertension	1
Age > 75	2
Diabetes	1
Stroke or TIA Thromboembolism	2
Vascular Disease	1
Age 65-74	1
Female	1

Tab. 2 CHA₂DS₂VASc score

Le attuali linee guida Americane e Europee convergono nell'utilizzo del CHA₂DS₂VASc score per la stratificazione del rischio e raccomandano la terapia anticoagulante in caso di fibrillazione atriale documentata (sintomatica o no) e con punteggio >1 per gli uomini >2 per le donne al CHA₂DS₂VASc. Da valutare invece il possibile beneficio della TAO in caso di presenza di un solo fattore di rischio (in relazione ad altre comorbidità). (28-29)

Anche questo sistema presenterebbe delle limitazioni, in quanto non tiene in considerazione aspetti anatomici, fisiologici ed altri fattori che hanno dimostrato ruolo importante nella definizione del rischio ischemico del paziente. Peraltro vengono annoverati solo fattori clinici e manca di specificità nel prevedere il rischio di stroke FA o non-FA-correlati. (31)

Quando si intraprende una terapia anticoagulante è importante valutare anche il rischio di sanguinamento, considerando fattori modificabili e non. Anche in questo caso sono stati sviluppati diversi sistemi di scoring; il sistema HAS-BLED rappresenta il più affidabile sistema predittivo di rischio emorragico. (77) Un elevato punteggio di rischio per sanguinamenti (HAS-BLED ≥3) non controindica l'utilizzo degli anticoagulanti, ma consente di identificare pazienti più fragili che devono quindi essere attentamente monitorizzati e che necessitano di un follow-up stretto. Deve inoltre indurre a correggere e controllare al meglio i fattori di rischio modificabili. (78)

HAS-BLED SCORE		
RISK FACTORS	DEFINITION	SCORE
Hypertension	Uncontrolled Hypertension SBP>160 mmHg	1
Abnormal renal/hepatic function	Dialysis, transplant, serum creatinine >200 µmol/l, cirrhosis, bilirubin > 2 upper limit of normal and AST-ALT-ALP >3 upper limit of normal	1 for each
Stroke	Previous ischaemic or haemorrhagic stroke	1
Bleeding history or predisposition	Previous major haemorrhage or anemia or severe thrombocytopenia	1
Labile INR	TTR <60% in patient receiving VKA	1
Elderly	Aged > 65 years or extreme frailty	1
Drugs or excessive alcohol drinking	Concomitant use of antiplatelet or NSAID; and/or excessive alcohol per week	1 for each

Tab. 3 HAS-BLED score

Sia il rischio ischemico che quello emorragico sono da inquadrare in un contesto dinamico per cui possono cambiare nel tempo e andrebbero periodicamente rivalutati per garantire una gestione terapeutica ottimale del paziente. Un recente studio dimostra una significativa riduzione dei sanguinamenti in pazienti in cui veniva effettuata una rivalutazione periodica del profilo di rischio emorragico con associata correzione dei fattori di rischio modificabili, nonché una maggior compliance terapeutica rispetto a quelli in cui la terapia era gestita esclusivamente sulla base del punteggio HAS-BLED basale. (79)

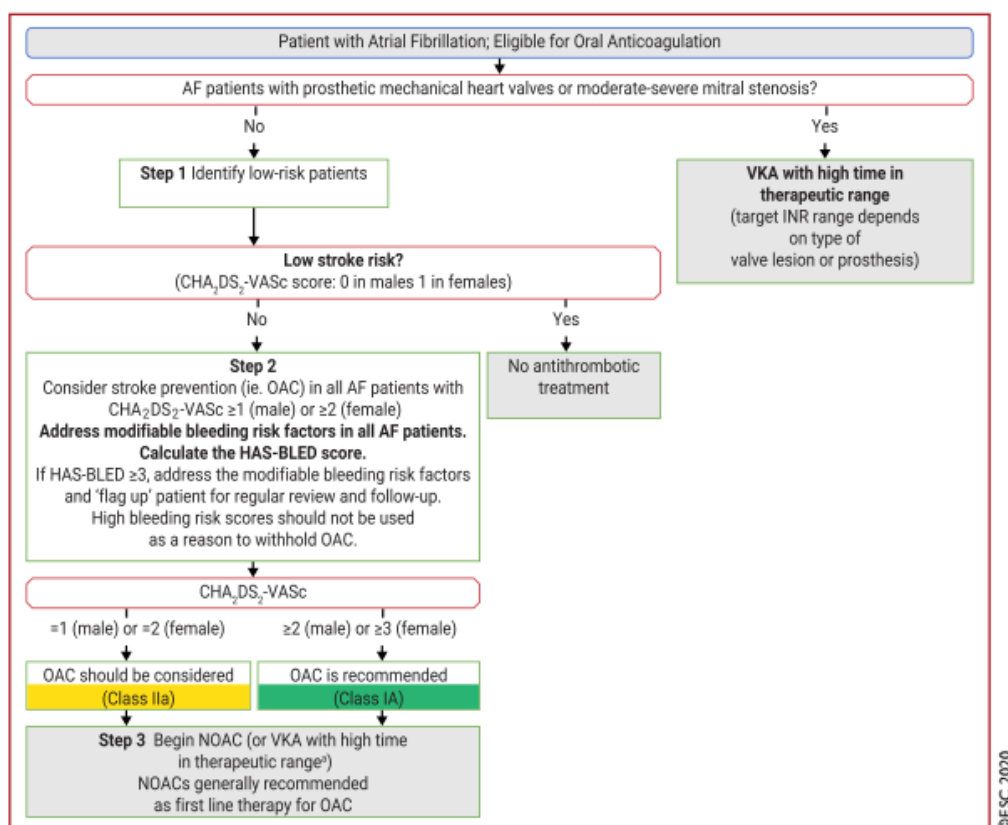


Fig.12 Algoritmo per scelta della terapia anticoagulante

Per i pazienti in cui vi sia controindicazione all'utilizzo degli anticoagulanti o intolleranza a tali molecole, si può ricorrere alla procedura di chiusura percutanea dell'auricola.

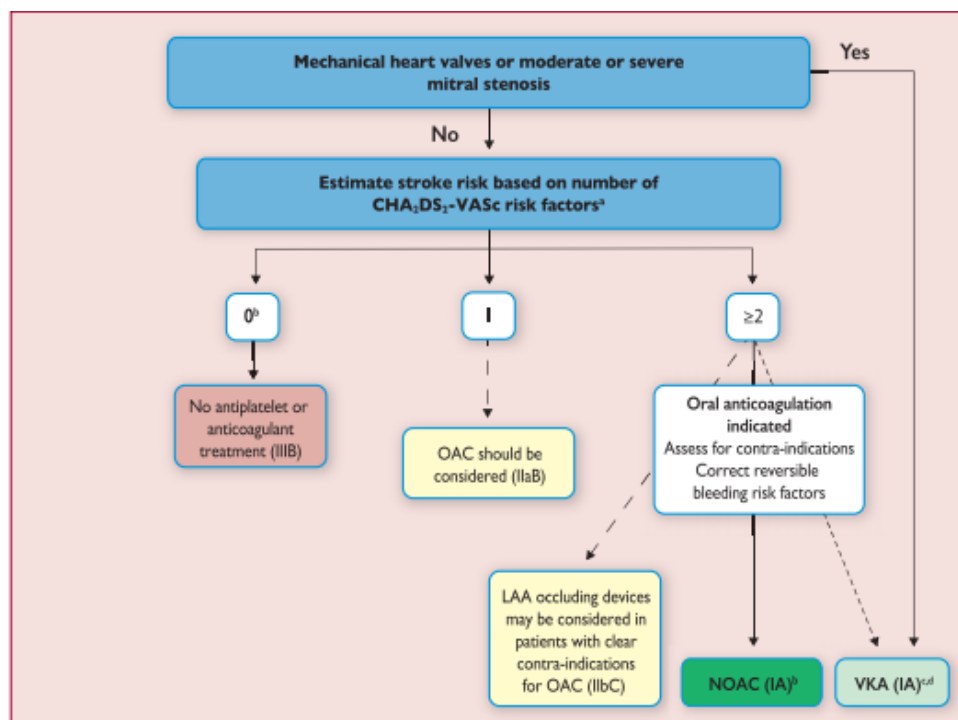


Fig.13 Algoritmo di approccio terapeutico alla FA

I farmaci antagonisti della vitamina K (AVK) sono le molecole storicamente usate come anticoagulanti nella prevenzione dello stroke nei pazienti con FA e nel trattamento del tromboembolismo venoso.

Una metanalisi di diversi trial clinici randomizzati dimostra una riduzione del rischio relativo del 64% rispetto al placebo. (30); riducono di due terzi il rischio di stroke e di un quarto la mortalità rispetto alla sola terapia antiaggregante con aspirina o a nessuna terapia(42). Per decenni questi farmaci hanno avuto un ruolo centrale nella prevenzione dell'ictus nei pazienti con FA e rappresentano ancora oggi l'unica opzione terapeutica per il trattamento della valvulopatia mitralica reumatica e in presenza di protesi valvolare meccanica.

Gli antagonisti della vitamina K hanno un meccanismo d'azione indiretto: vanno infatti a inibire la sintesi dei fattori della coagulazione vitamina K dipendenti, mediante l'inibizione competitiva dell'enzima epossido reduttasi. Questo rende conto della latenza nel raggiungimento dell'effetto anticoagulante (per la presenza in circolo dei fattori della coagulazione già prodotti) e per contro, del perdurare dell'attività anche in seguito alla sospensione della terapia (nel lasso di tempo necessario alla sintesi dei nuovi fattori).(43-44)

Si spiega quindi anche il maggior rischio trombotico a cui si è esposti quando si intraprende la terapia con AVK, quando la si interrompe o nello switching ad altro anticoagulante. Nella fase iniziale tali molecole inducono transitorio effetto pro-trombotico perché vanno ad inibire l'attività delle proteine anticoagulanti

C ed S prima di bloccare gli altri fattori (X, IX, VII e II), creando uno temporaneo sbilanciamento a favore dei fattori pro-coagulanti. In uno studio caso-controllo in pazienti con FA il Warfarin è stato associato ad un incremento del rischio di stroke nei primi 30 giorni di terapia. (43) È necessario pertanto quando si intraprende terapia con AVK, effettuare la bridging-therapy con eparina fino al raggiungimento di valori terapeutici di INR (2-3). L'utilizzo temporaneo di farmaci ad azione anticoagulante rapida si rende necessario anche in caso di procedure chirurgiche programmate. La lunga emivita degli AVK potrebbe rappresentare un problema per gli interventi urgenti, sopperito dalla possibilità di effettuare reversal con la somministrazione della vitamina K.

Le caratteristiche farmacologiche dei differenti AVK (warfarin, fenocumarolo e acenocumarolo) sono associate agli aspetti svantaggiosi che ne rendono complessa la gestione terapeutica. Hanno una stretta finestra terapeutica che richiede un monitoraggio periodico dei valori di INR (range ottimale 2-3) e eventuale adeguamento del dosaggio; risentono di numerose interazioni farmacologiche e alimentari.

Presentano tuttavia dei vantaggi: non avendo escrezione renale possono essere utilizzati nei pazienti con insufficienza renale, hanno un basso costo, lo stretto monitoraggio che richiede la terapia favorisce rapporto ravvicinato medico paziente e la necessità di una visita periodica potrebbe giocare a vantaggio di una maggiore compliance terapeutica. La dimenticanza di una singola dose di farmaco espone il paziente a minor rischio trombotico (rispetto ai NAO che hanno una emivita minore), per cui in casi di aderenza non ottimale alla terapia si beneficia della prolungata durata d'azione(43-44).

Un importante parametro di monitoraggio della terapia con AVK è la percentuale di tempo in cui il paziente presenta un range terapeutico di INR. Diversi studi hanno dimostrato che il controllo dell'INR è subottimale nella pratica clinica e che i pazienti trascorrono il 40% del tempo fuori del range ideale, con conseguente incremento del rischio trombotico (se INR è inferiore al valore minimo) o emorragico (se super limite massimo).

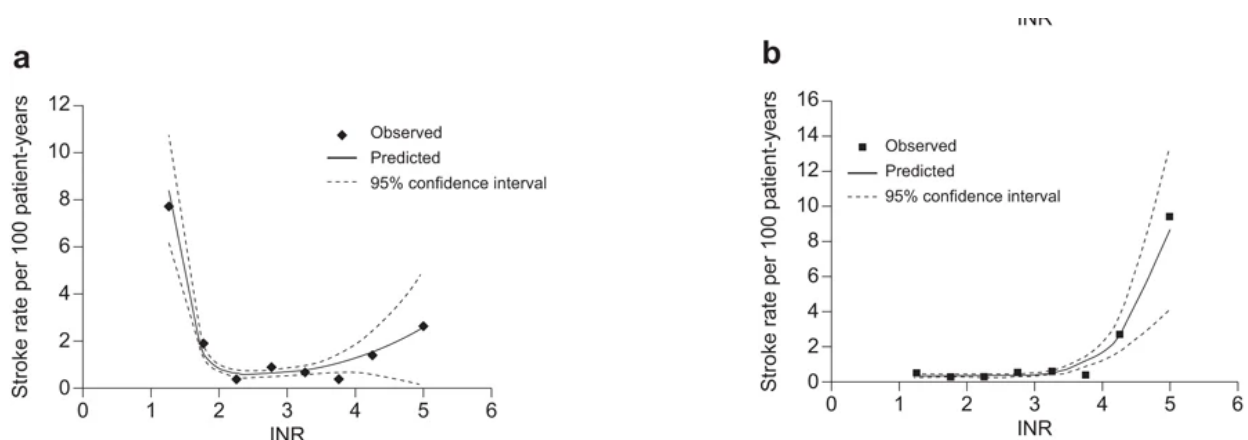


Fig.14 Rischio osservato e predetto di ictus ischemico (a) e emorragico (b) in relazione all'INR

Il tempo trascorso in range varia tuttavia in relazione a età, contesto socio-familiare del paziente, gestione specialistica da parte di cardiologo, neurologo, medico di famiglia. Il 74% dei pazienti con FA in terapia con Warfarin che vanno incontro a stroke hanno valori di INR sub-terapeutici al momento dell'evento ictale. Se si ottiene una buona compliance e si resta entro valori di INR ottimale è garantita tuttavia la protezione rispetto agli eventi ischemici; il rischio di sanguinamento e la mortalità sono ridotti nei pazienti che tengono valori di INR entro il range per > 75% del tempo. (45)

È possibile, tramite uno score SAME-TT₂R₂ basato su una serie di parametri clinici, identificare i pazienti che potrebbero avere una buona compliance e tenere costantemente buoni intervalli di TTR (Time in Therapeutic Range). (75) È stato dimostrato che pazienti con un buon punteggio avevano TTR migliori rispetto a quelli con punteggi minori. (76)

<i>SAME-TT₂R₂ Score</i>		
Acronym	Definitions	Points
S	Sex (female)	1
A	Age (< 60 y)	1
M	Medical history*	1
e		
T	Treatment (interacting drugs, eg, amiodarone for rhythm control)	1
T	Tobacco use (within 2 y)	2
R	Race (nonwhite)	2
Maximum points		8
*Defined as more than two of the following: hypertension, diabetes, coronary artery disease/myocardial infarction, peripheral arterial disease, congestive heart failure, previous stroke, pulmonary disease, and hepatic or renal disease. SAME-TT ₂ R ₂ = sex female, age < 60 years, medical history (more than two comorbidities), treatment (interacting drugs, eg, amiodarone for rhythm control), tobacco use (doubled), race (doubled).		

Fig.15 SAME-TT₂R₂ score

I dati relativi alla pratica clinica mostrano un sotto-utilizzo dei farmaci anticoagulanti AVK in pazienti con elevato profilo di rischio. Spesso vi è riluttanza del medico o rifiuto del paziente per il rischio emorragico, le limitazioni dietetiche, i controlli periodici. Si è evidenziato un sotto utilizzo nei pazienti con CHA₂DS₂VASc > 2 e un'eccessiva prescrizione in pazienti a basso rischio con punteggio zero, con difficoltà nell'applicazione quotidiana delle indicazioni derivanti dalle linee guida internazionali. (46)

Sono stati introdotti nel decennio scorso i cosiddetti NAO (Nuovi Anticoagulanti Orali) o DOACs (Direct Oral Anticoagulants), con l'obiettivo di superare i limiti intrinseci all'utilizzo dei farmaci AVK, quali la necessità di uno stretto monitoraggio INR per la ridotta finestra terapeutica con adeguamento del dosaggio, le interazioni farmacologiche e alimentari e il rischio emorragico.

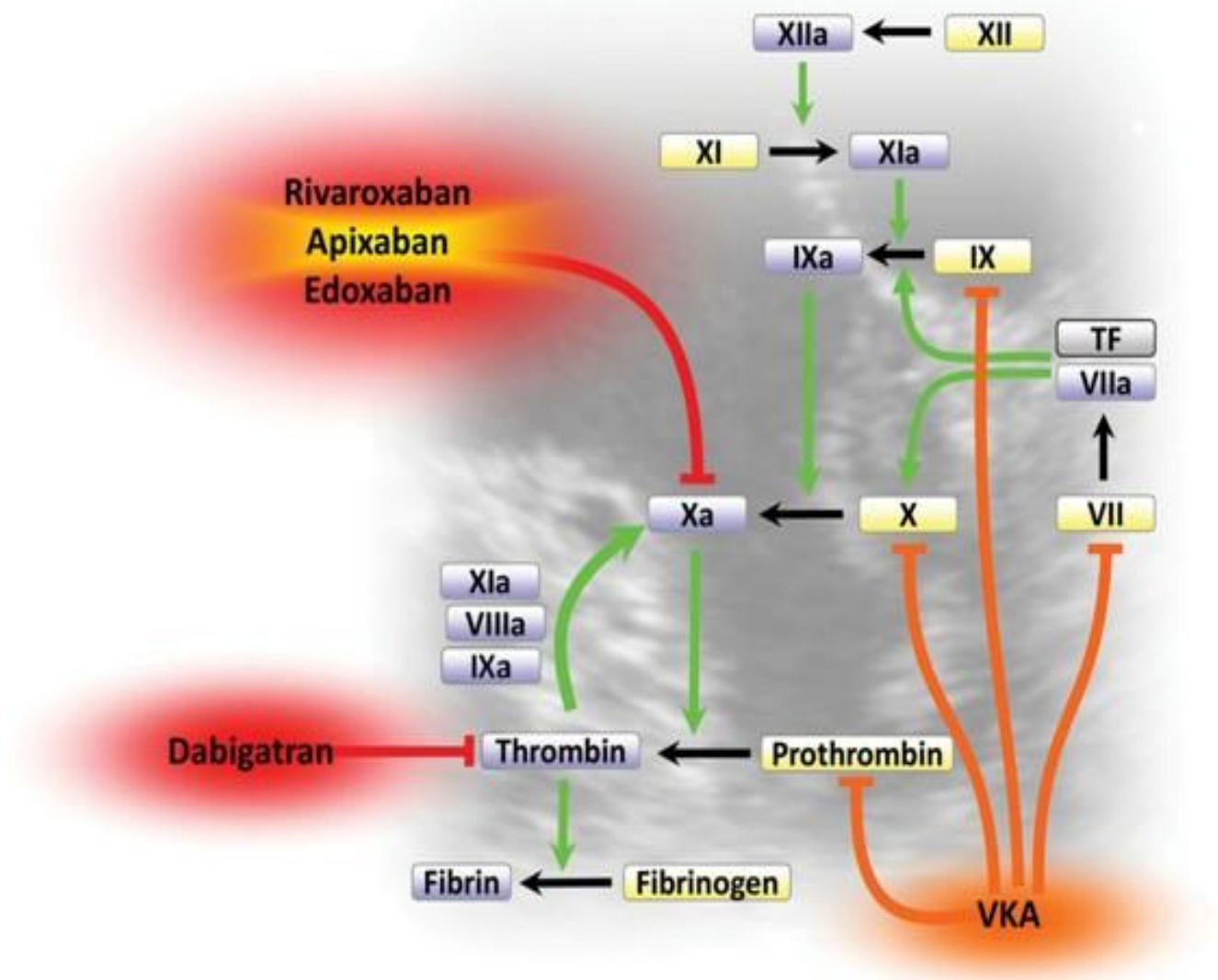


Fig 16 Meccanismo d'azione dei farmaci anticoagulanti (NAO e AVK)

Characteristics	Dabigatran	Apixaban	Rivaroxaban	Edoxaban	Warfarin	Acenocoumarol	Phenprocoumon
Target	Factor II	Factor Xa	Factor Xa	Factor Xa	Factors II, VII, IX and X, protein S and C	Factors II, VII, IX and X, protein S and C	Factors II, VII, IX and X, protein S and C
Oral bioavailability (%)	3–7	50	80–100 ^a	62	~100	S-Acc: 60 R-Acc: ~100	~100
t _{max} (h)	0.5–2	1–4	2–4	1–2	1.5	1–4	1–4
Half-life (h)	12–17	8–12	5–13	10–14	S-warfarin: 21–43 R-warfarin: 37–89	S-acenocoumarol: 0.5 R-acenocoumarol: 9.0	S-phenprocoumon: 132 R-phenprocoumon: 132
Protein binding (%)	34–35	87	92–95	55	>99	>98	>99
Renal clearance of absorbed active drug (%)	80	27	33	50	80	65	65
CYP substrate	No	3A4/5	3A4, 2J2	3A4/5	2C9	2C9	2C9
P-gp substrate	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No
Food interaction	No	No	No ^b	NR	Yes	Yes	Yes
Routine coagulation monitoring required	No	No	No	No	Yes	Yes	Yes

Fig.17 Caratteristiche farmacologiche dei principali farmaci anticoagulanti

Vengono definiti diretti perché vanno ad inibire direttamente i fattori della coagulazione (Fattore Xa o Trombina a seconda della molecola), ne deriva quindi una rapida insorgenza d'azione anticoagulante, e un altrettanto veloce cessazione dell'effetto terapeutico alla sospensione del farmaco. Da una parte il vantaggio di non richiedere il bridging con l'eparina e la comodità di una scomparsa dell'effetto anticoagulante in poche ore (utile in caso di procedure chirurgiche urgenti o programmate) ma dall'altra l'incremento del rischio trombotico che deriva dalla dimenticanza anche solo di una singola dose. Vengono somministrati a dosaggio fisso (con riduzione in relazione alla funzionalità renale), senza monitoraggio e adeguamento periodico. Hanno inoltre caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche da cui deriva una ridotta interazione con farmaci e alimentazione. Si tratta tuttavia di molecole a prevalente escrezione renale, con limitazioni nell'utilizzo in pazienti nefropatici. Se è vero che non richiedono prelievi ematici periodici, è vero anche però che non abbiamo possibilità di quantificare l'effetto anticoagulante del farmaco e i suoi livelli ematici, utile in condizioni cliniche particolari e con carattere di urgenza quali il sospetto di sovradosaggio, sanguinamento in atto, procedure chirurgiche o invasive urgenti, in caso di peggioramento della funzione renale o necessità di procedere a trattamento trombolitico. Inoltre non esiste la possibilità di effettuare un reversal se non per Dabigatran (Idarucizumab), Apixaban e Rivaroxaban (Andexanet) recentemente approvato. (29)

Le linee guida europee e americane raccomandano la terapia anticoagulante nei pazienti con FA e un punteggio CHA₂DS₂VASc > a 2 per gli uomini e 3 per le donne; nei soggetti con score pari a 1 vanno valutate singolarmente le comorbidità e le preferenze del paziente. Se eleggibile alla terapia con NAO, questi sono raccomandati e indicati come prima scelta rispetto agli AVK. (28-29)

I NAO sono stati introdotti nella pratica clinica in seguito ai risultati di diversi trial che hanno dimostrato la non inferiorità rispetto al Warfarin nella prevenzione degli eventi ischemici, garantendo un miglior profilo per quel che concerne invece il rischio emorragico. Sono in corso tuttavia diversi studi atti a verificare i risultati della terapia real-life. Non è possibile peraltro fare un confronto tra i diversi farmaci in quanto i trial sono stati condotti con disegni di studio differenti. Una metanalisi dei quattro trial mostra che i NAO e il Warfarin sono altrettanto efficaci nella riduzione del tromboembolismo sistemico e dell'ictus; i primi tuttavia si associano a una riduzione degli eventi emorragici maggiori, più frequenti sono invece i sanguinamenti del tratto gastrointestinale (53)

Abbiamo a disposizione diverse molecole: Apixaban, Rivaroxaban e Edoxaban, inibitori del fattore Xa e il Dabigatran, inibitore diretto della trombina.

APIXABAN

Il trial ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thrombo-embolic Events in Atrial Fibrillation) ha posto a confronto Apixaban (5 mg per due somministrazioni giornaliere) e Warfarin, con studio randomizzato in doppio cieco. (49) Apixaban riduceva il tasso di stroke e embolismo sistemico del 21% rispetto al Warfarin, con un decremento del 31% dei sanguinamenti maggiori e dell'11% di tutte le cause di morte. Con Apixaban si avevano una riduzione degli stroke emorragici e emorragie intracraniche ma non degli eventi ischemici. Per quel che riguarda il sanguinamento intestinale non si evidenziavano differenze tra i due farmaci. Apixaban è stato l'unico NAO a essere messo a confronto con l'aspirina nei pazienti con FA, dimostrando una riduzione degli stroke e degli eventi embolici senza differenze in termini di sanguinamento. (51-52)

EDOXABAN

Il trial in doppio cieco ENGAGE AF-TIMI 48 (Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation–Thrombolysis in Myocardial Infarction) poneva a confronto Edoxaban (30 o 60 mg in mono-somministrazione giornaliera) e Warfarin (dosi corrette). Edoxaban 60 mg riduceva significativamente la frequenza di stroke e eventi embolici e emorragici maggiori; il dosaggio ridotto si era dimostrato non inferiore al Warfarin nella prevenzione degli eventi ischemici riducendo in maniera significativa il rischio di sanguinamento maggiore (del 53%). (50)

RIVAROXABAN

Nel trial 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), randomizzato in doppio cieco, si poneva a confronto il Warfarin e il Rivaroxaban (a dosaggio di 20 mg o dosaggio corretto di 15 mg laddove era stata evidenziata una clearance della creatinina tra 30-49 ml/min secondo la formula di Cockcroft). Rivaroxaban si dimostrava non inferiore a Warfarin nella prevenzione dello stroke e del tromboembolismo sistemico nell'analisi intention to treat, superiore rispetto agli AVK nell'analisi per protocol. Non determinava tuttavia una riduzione della mortalità o degli eventi emorragici maggiori. Si associava a un incremento dei sanguinamenti intestinali a fronte di una significativa riduzione degli stroke emorragici e dei sanguinamenti intracranici. (49)

DABIGATRAN

Nello studio randomizzato RE-LY (Randomized Evaluation of LongTerm Anticoagulation Therapy) è stato posto a confronto il Dabigatran (nei due dosaggi 110 e 150 mg in doppia somministrazione giornaliera in cieco) e il Warfarin (non in cieco, con adeguamento della dose in base a INR). Il Dabigatran 150 determinava una riduzione dello stroke e tromboembolismo del 35% rispetto al Warfarin, senza significative differenze negli eventi emorragici maggiori. Dabigatran 110 era non inferiore al Warfarin nella prevenzione degli eventi ischemici, con il 20 % in meno di sanguinamenti maggiori. Entrambe i dosaggi mostravano uguale efficacia rispetto a AVK per quanto concerne rischio ischemico, mentre riducevano significativamente gli stroke emorragici e i sanguinamenti intracranici. Il Dabigatran 150 si associava a un incremento significativo di sanguinamento intestinale. (47)

La scelta tra i diversi NAO deve tener conto delle caratteristiche del singolo paziente. Tutti si sono dimostrati non inferiori a Warfarin, anche se la superiorità è stata ricercata solo per Apixaban e Dabigatran 150. A parte Dabigatran a dosaggio massimo nessuno ha dimostrato superiorità nella prevenzione degli eventi ischemici rispetto al Warfarin e Edoxaban 30 mg si associa addirittura ad un incremento degli eventi ischemici rispetto a Warfarin. Tutte le molecole della nuova classe riducono l'incidenza di eventi emorragici maggiori e sanguinamenti intracranici.

Le emivite sono simili per tutti e quattro i farmaci, comprese tra le 8 e 14 ore; sono tutti substrati del trasportatore della glicoproteina-P. Dabigatran viene escreto immodificato per l'80% a livello renale Rivaroxaban per un terzo ha escrezione renale, i due terzi restanti hanno metabolismo epatico CYP-3A4 mediato. Un quarto di Apixaban e metà di Edoxaban hanno escrezione renale.

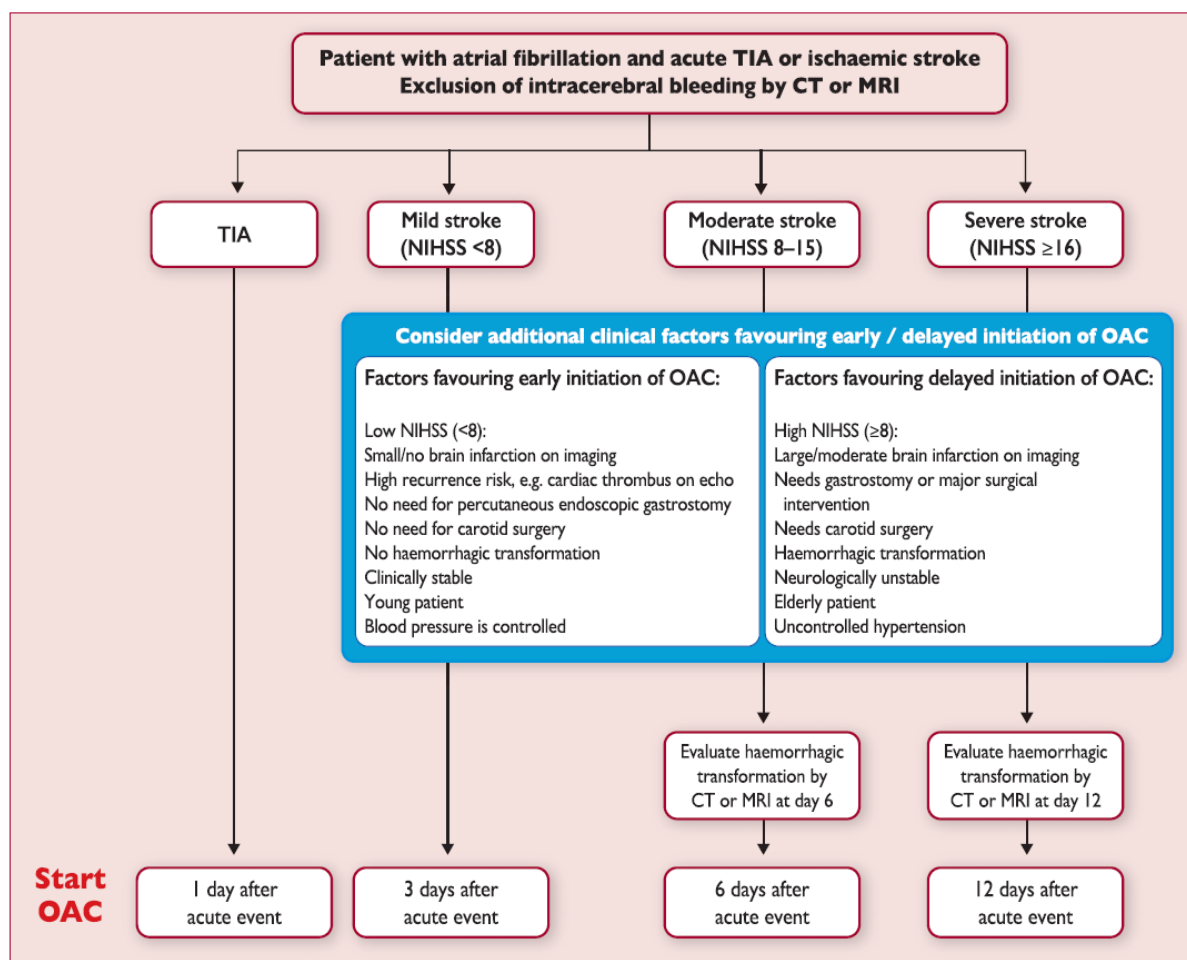
Il dosaggio raccomandato per Apixaban e Dabigatran è di 2 somministrazioni /die, per tutti gli altri è prevista mono-somministrazione. Nei pazienti con ridotta funzione renale bisogna tener conto del differente metabolismo dei diversi NAO. Dabigatran è infatti quello che risente maggiormente dell'escrezione renale e il rischio emorragico aumenta in maniera proporzionale al ridursi della funzionalità renale. Per Rivaroxaban e Apixaban il rischio di accumulo è inferiore rispetto al Dabigatran.

Se la funzione renale è altamente compromessa con clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min deve essere evitato l'utilizzo dei NAO; se il valore di Clearance è tra 30-40 si potrebbero usare Dabigatran 110 e Rivaroxaban, ma la scelta più sicura è quella di Apixaban, soprattutto se i soggetti sono anziani e hanno ridotto peso corporeo. (80)

Gli inibitori del fattore X hanno dimostrato un buon rapporto rischio beneficio anche in soggetti anziani e con plurime patologie cardiovascolari. In caso di anamnesi positiva per sanguinamenti del tratto gastrointestinale è preferibile far ricadere la scelta su Apixaban o su dosaggi ridotti di Edoxaban piuttosto che su Dabigatran, Rivaroxaban e Edoxaban a dose piena. (54)

In generale è consigliabile cautela e particolare attenzione in soggetti con età >80 anni, con alterata funzione renale, che assumono inibitori o induttori della glicoproteina- P o del CYP3-A4.

La terapia anticoagulante mira a prevenire gli stroke nei pazienti affetti da FA ma nella pratica clinica spesso si deve ricorrere a questa classe di farmaci anche in ambito di prevenzione delle recidive ischemiche in pazienti che hanno avuto un ictus. Si pone quindi il problema del timing di inizio della terapia dopo un evento ischemico acuto o un TIA. I dati sull'utilizzo ottimale degli anticoagulanti (eparine, NAO o AVK) nei primi giorni dopo l'ictus sono scarsi. La somministrazione di anticoagulanti parenterali (eparina) non sembra sia associata a una significativa riduzione degli eventi ricorrenti quando utilizzata 7 -14 giorni dopo lo stroke, mentre comporta un incremento dei sanguinamenti intracranici. Sembrerebbe che il rischio emorragico correlato alla terapia eparinica ecceda il beneficio sullo stroke negli ictus di grosse dimensioni, mentre ne traggono beneficio i minor stroke o i TIA. Le linee guida europee raccomandano di iniziare la terapia anticoagulante nei pazienti fibrillanti nel periodo di tempo compreso tra 1-12 giorni dall'evento indice, in relazione alla severità dello stesso, e ripetere un esame di imaging radiologico per escludere un infarcimento emorragico. (29)



2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACT)

Fig.18 Algoritmo per inizio o reintroduzione delle terapia anticoagulante dopo ictus o TIA (

ECOCOLORDOPPLER TRANSCRANICO E RICERCA DEI MES (Micro Embolic Signals)

L'Ecocolordoppler Transcranico (TCCD) rappresenta uno strumento estremamente utile nelle mani del clinico nella pratica quotidiana. Metodica a basso costo, non invasiva, non necessita di esposizione a radiazioni, eseguibile al letto del paziente in casi di complessità del quadro clinico, che richiede tuttavia una adeguata preparazione in quanto strettamente operatore-dipendente. Trova in ambito neurologico numerose applicazioni. La possibilità di studiare il circolo intracranico riveste un ruolo importante nella gestione in urgenza dello stroke, valutando in tempo reale l'emodinamica cerebrale, monitorizzando gli effetti di un'eventuale trattamento trombolitico, e talora coadiuvando l'intervento terapeutico (nel caso della sonotrombolisi). Si inserisce in maniera ottimale come strumento nella diagnosi eziologica dell'ictus: per lo studio delle stenosi intracraniche, dei meccanismi di compenso circolatorio del Willis in caso di ostruzioni vasali, nella ricerca del PFO (rappresenta ad oggi la metodica più sensibile nel rilevare e quantificare lo shunt destro-sinistro) (71) e della reattività vascolare cerebrale.

Consente inoltre di individuare segnali microembolici (MES) a livello delle principali arterie intracraniche, fornendo forte supporto nella valutazione eziologica, prognostica e terapeutica dell'ischemia cerebrale.

I MES sono dei segnali rilevabili con metodica ecografica dovuti al passaggio nel circolo ematico di microemboli. Tali formazioni possono avere diversa composizione, gassosa o solida (materiale trombotico, fibrina, aggregati piastrinici, frammenti di placca, grasso). La ricerca dei microemboli trova diverse applicazioni nella pratica clinica, in particolar modo in ambito neurologico.

La registrazione dei MES può essere effettuata in caso di:

- Ictus acuto
- Stenosi carotidea sintomatica o asintomatica
- Stenosi intracraniche
- Dissezioni carotidee o vertebrali
- Monitoraggio durante le procedure chirurgiche di endoarterectomia
- Monitoraggio durante interventi sul cuore
- Presenza di PFO

La rilevazione dei MES nel paziente con ictus acuto può fornire informazioni utili per l'inquadramento eziologico, evidenziando la presenza di una fonte embolica (cardiaca o arteriosa); valida anche dal punto di vista prognostico: si è dimostrato che abbia un valore predittivo rispetto al rischio di recidive ischemiche. Diversi studi hanno evidenziato la presenza di MES in pazienti con stroke in fase acuta, con percentuali di

incidenza e prevalenza variabili in relazione al diverso disegno di studio (legate a eterogeneità della popolazione in esame, della durata della registrazione e dei criteri di identificazione dei MES). (58-59-60)

La micro- embolizzazione in pazienti sintomatici con recente stroke o TIA ha mostrato di avere un effetto sulla determinazione del rischio che è indipendente da altre variabili quali ateromatosi carotidea o aortica. (64)

Vi sono vari lavori che rimarcano la correlazione tra il riscontro dei MES e il meccanismo fisiopatologico dell'ictus. La rilevazione delle micro-embolizzazioni è più frequente nei casi di ictus a eziologia cardio-embolica rispetto a quelli da ateromatosi dei grossi vasi; raramente, in una piccola percentuale dei casi si evidenziano MES negli ictus lacunari. (58)

Nelle stenosi carotidee sintomatiche il riscontro di micro-emboli e la stima della frequenza dei MES ha valore predittivo del rischio di recidiva ischemica. (61-62)

Nelle stenosi asintomatiche può mettere a disposizione del clinico elementi importanti anche nelle decisioni in chiave terapeutica. In presenza di una placca ateromastica non determinante una stenosi emodinamicamente significativa, il riscontro di MES indica una condizione di instabilità di quella formazione che la identifica come una placca a rischio. Anche laddove non sia dal punto di vista dimensionale in grado di ostruire significativamente il lume, è comunque una fonte di emboli che predispone a eventi ischemici transitori o a ictus vero e proprio. La dimostrazione della microembolizzazione su una stenosi asintomatica può avere peso rilevante nella scelta terapeutica, ponendo indicazione all'intervento. (63)

È stato inoltre correlato il riscontro dei MES con la presenza di ulcerazioni sulla superficie o emorragie intra-placca. (66-67)

La ricerca dei microemboli tramite studio Ecodoppler si fonda sulla diversa riflessione degli ultrasuoni da parte del materiale embolico, rispetto alle emazie circostanti (EBR, rapporto embolo-sangue), da ricondurre alla loro differente composizione. Non è possibile tuttavia conoscere la composizione dell'embolo (solida o gassosa) solo in base alla potenza ecografica riflessa.

Il segnale Doppler emesso dal microembolo è tipicamente un segnale ad alta intensità (HITS, High Intensity- Transient- Signal) che si differenzia da quello del flusso ematico. Gli HITS possono derivare tuttavia anche da artefatti. La differenziazione tra l'embolo e l'artefatto rappresenta l'aspetto più complesso dell'esame e richiede una buona preparazione da parte dell'operatore.

Esistono dei criteri internazionali per la differenziazione dei segnali:(65)

- Il segnale dell'embolo è transitorio, solitamente della durata inferiore ai 300 msec;

- L'ampiezza del segnale doppler del microembolo è almeno 3 Db superiore rispetto al segnale del flusso ematico di fondo e dipende dalle caratteristiche del singolo embolo;
- Il segnale dell'embolo si staglia unidirezionalmente entro lo spettro doppler;
- Il passaggio del microembolo si associa ad un caratteristico suono ad alta intensità tipo "snap" o "chirp";

Fino a qualche anno fa era possibile garantire solo delle registrazioni di breve durata. Sono stati introdotti recentemente degli apparecchi di piccole dimensioni e portatili che consentono di effettuare un monitoraggio ecografico continuo della durata di ore (Holter-Doppler TCD). Questo offre numerosi vantaggi in quanto permette di ottenere delle registrazioni ambulatoriali e prolungate. È stato infatti dimostrato che la durata della registrazione influenza in maniera importante la rilevazione dei MES. Soprattutto nei pazienti con stenosi asintomatica aumenta notevolmente la probabilità di osservare gli emboli se si prolunga la durata dell'esame o se si effettuano rilevazioni seriate. Peraltro si è anche evidenziato che gli emboli tendono a clusterizzare, per cui più a lungo si effettua il monitoraggio, maggiore è la potenzialità diagnostica. (68)

OBIETTIVI DELLO STUDIO

L'Holter Doppler Trans-Cranico è utilizzato nella pratica clinica ed è stato adoperato in diversi studi per la valutazione di stenosi intra ed extra- craniche, sintomatiche e non, per testare la presenza dei MES nei pazienti con PFO o ateromatosi aortica, piuttosto che nel monitoraggio intra operatorio durante procedure di endoarterectomia o cardiocirurgiche.

Non vi sono tuttavia in letteratura dei lavori che siano andati a ricercare la presenza di segnali microembolici in pazienti affetti da FANV sottoposti a terapia anticoagulante. Non è infrequente imbattersi in recidive ischemiche cerebrali in soggetti in trattamento anticoagulante a fronte di una buona compliance terapeutica e in assenza di altre condizioni che possano motivare un evento ischemico.

L'obiettivo del nostro studio è quindi andare a ricercare, mediante monitoraggio prolungato ambulatoriale con Holter Doppler Trans-Cranico, la presenza di MES sull'Arteria Cerebrale Media (ACM) in pazienti in terapia anticoagulante per FANV (Fibrillazione Atriale Non Valvolare).

MATERIALI E METODI

POPOLAZIONE

Si è provveduto al reclutamento consecutivo dei soggetti mediante contatto telefonico, attingendo al database dei pazienti in terapia anticoagulante per FANV, con AVK o NAO, afferenti al reparto di Neurologia dell'Ospedale Madonna del Soccorso di San Benedetto del Tronto, nel periodo compreso tra Dicembre 2019 e Febbraio 2020 e nel mese di Settembre 2020. Sono stati esclusi pazienti con FA da valvulopatia, flutter o altre condizioni patologiche che richiedono terapia anticoagulante e quelli con ridotta compliance terapeutica.

Sono stati contattati complessivamente 110 pazienti. Di questi 49 non hanno preso parte allo studio per: motivazioni legate alla limitata autonomia o impossibilità a raggiungere la sede di esecuzione dell'esame (22 pazienti), difficoltà lavorative (11 pazienti), paura del contagio legata alla situazione di emergenza sanitaria correlata alla pandemia da Covid-19 (16 pazienti).

Tutti i pazienti sono stati adeguatamente e completamente informati circa modalità, logistica e tempistiche dell'esame e hanno scelto volontariamente se partecipare o meno allo studio.

Complessivamente 61 pazienti hanno accettato di sottoporsi al monitoraggio. Di questi tuttavia, in 19 casi non si è potuto procedere all'espletamento della registrazione per assenza di una adeguata finestra acustica (12 pazienti). Gran parte erano donne: una limitazione importante è legata infatti alla patologia osteoporotica. In 7 casi non si è proceduto all'esecuzione del test per presenza di significativa ateromatosi carotidea che avrebbe rappresentato un evidente e importante fattore confondente.

Sono stati portati a termine in totale 42 esami.

STRUMENTAZIONE E METODOLOGIA DEI REGISTRAZIONE HOLTER - TCD

Si è utilizzato per lo studio l'apparecchio TCD-X fabbricato da ATYS, dotato di:

- Un modulo Doppler, chiamato modulo TCD-X, costituito da un lettore/registratore di schede SD;
- Una batteria ricaricabile ed un'interfaccia USB
- Una cuffia costituita da una montatura di occhiali leggeri e con lenti neutre, una sonda robotizzata, un contrappeso, un cavo, una fascia, un elastico. Sono fornite tre montature di grandezza diversa. Sul lato opposto della sonda, un contrappeso (senza elettronica) equilibra il casco. Sulla parte posteriore, due elastici muniti di velcro alle loro estremità permettono di «stringere» il casco affinché sia stabile e che la sonda sia in contatto con la pelle della tempia del paziente (laddove si trova la finestra acustica).

- Una borsa a tracolla che consente comodo trasporto dell'unità TCD -X, garantendo al paziente autonomia e libertà di movimento.
- Una sonda stilo da 1,5 MHz.
- SD card appositamente preparate per registrare dati Doppler, pre formattate, per essere usate con il TCD-X.
- Software di elaborazione dai dati ADMS: Atys Data Management Software



Fig.19 L'apparecchio TCD-X Atys

TCD-X è un apparecchio che consente di eseguire un esame doppler trans-cranico utilizzando esclusivamente degli ultrasuoni per rilevare i flussi sanguigni. Essendo del tutto innocuo e non invasivo è indicato per l'esecuzione dell'esame sia negli adulti che nei bambini. Utilizza una sonda doppler a impulsi con frequenza 1,5 MHz, registrando il segnale continuamente per ore, consentendo un monitoraggio prolungato che non sarebbe sostenibile dall'operatore con i classici apparecchi ecografici.

La mini sonda robotizzata di 1,5 MHz viene posizionata sulla tempia del paziente tramite il supporto con occhiali, esamina le arterie ad una profondità fra 30 e 100 mm e ricerca periodicamente il segnale migliore durante la registrazione.

Si sfrutta il principio Doppler per rilevare per via transcutanea il movimento dei globuli rossi sul vaso in esame. L'apparecchio è dotato di un cristallo che emette onde la cui frequenza è di 1,5 MHz. Quando le onde ultrasonore entrano in contatto con i globuli rossi, parte di queste viene riflessa verso la sonda. Il segnale riflesso ha una frequenza diversa da quella emessa; tale differenza è definita doppler- shift ed è proporzionale alla velocità delle emazie.

Gli emboli sono particelle di piastrine, fibrinogeno, colesterolo, grasso, placche distaccate (trombi) o bolle di gas che si muovono attraverso la circolazione. Hanno un caratteristico segnale doppler ad alta intensità e breve durata (HITS- High Intensity-Transient-Signal). Alcuni artefatti che si generano durante la registrazione possono tuttavia avere delle caratteristiche molto simili. Sono causa di artefatto i movimenti dal capo del paziente, tosse, sbadigli.

Il sistema utilizza il rapporto EBR (Embolus to Blood Ratio) per discriminare i microemboli dal segnale normale. L'EBR utilizzato in questo caso è l'intensità in dB del segnale embolico sopra la potenza media del segnale doppler di fondo sul periodo antecedente e immediatamente successivo all'HITS. I segnali che presentano un EBR superiore a una soglia definita sono considerati HITS.

L'algoritmo di rilevazione degli emboli calcola e sorveglia l'EBR. Se un segnale presenta un EBR superiore al valore soglia l'algoritmo analizza se la durata è conforme a quanto atteso (ERD). L'ERD è basato sulla lunghezza del volume di campionamento e sulla velocità del segnale embolico, questo permette di eliminare automaticamente gli artefatti legati alla voce che hanno una durata nettamente superiore.

L'algoritmo verifica anche:

- Se il segnale è associato ad un accrescimento d'ampiezza sotto la linea di base, caratteristica dell'artefatto da movimento della sonda o vocale;
- Se il segnale ha un picco relativamente stretto nello spettro, eliminando gli artefatti da movimento della sonda.

Il programma analizza automaticamente tutta la registrazione e genera un report con diverse informazioni:

- L'ora in cui è stato rilevato l'embolo
- L'intensità (EBR, in Db)
- La velocità massima del flusso nel momento in cui è stato rilevato il segnale embolico
- La velocità dell'embolo
- La durata dell'embolo (ERD)

Essendo un'analisi automatica effettuata da un algoritmo ha delle limitazioni per cui tutti gli eventi vanno poi rivisti e rivalutati da un operatore esperto che stabilirà se il segnale è compatibile con un embolo o con un artefatto.

Questa analisi si basa sulla considerazione di diversi parametri, suono, audiogramma e posizione del segnale sullo spettro:

- Suono: il segnale microembolico si associa ad un tipico click ad alta intensità

- Audiogramma: rappresenta l'intensità normalizzata rispetto al tempo; l'audiogramma tipico dell'embolo è fitto, stretto e con picchi ampi; quello dell'artefatto è slargato e tendente alla dispersione
- La posizione del segnale rispetto alla curva sistodiastolica. Il segnale da embolo si pone all'interno dello spettro doppler, mentre l'artefatto diventa bidirezionale ed interessa l'area sia sopra che sotto la linea dello zero-flow senza una chiara direzionalità

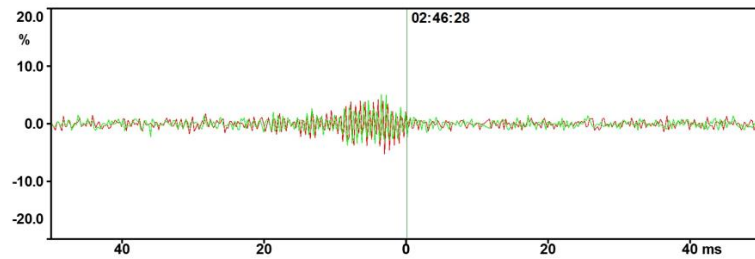


Fig. 20 Audiogramma caratteristico dell'embolo

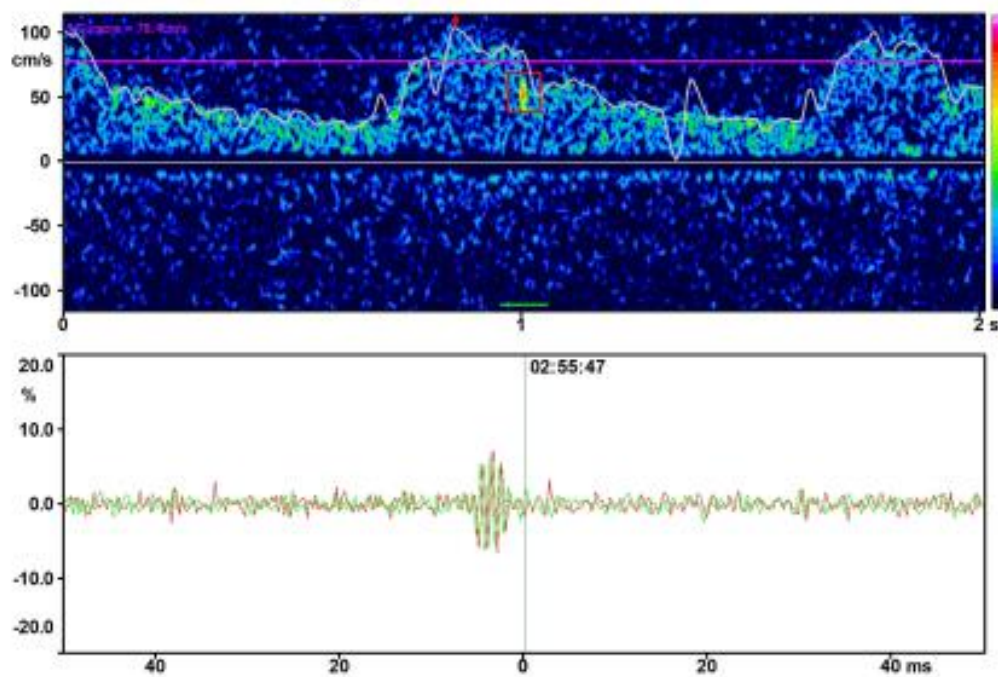


Fig. 21

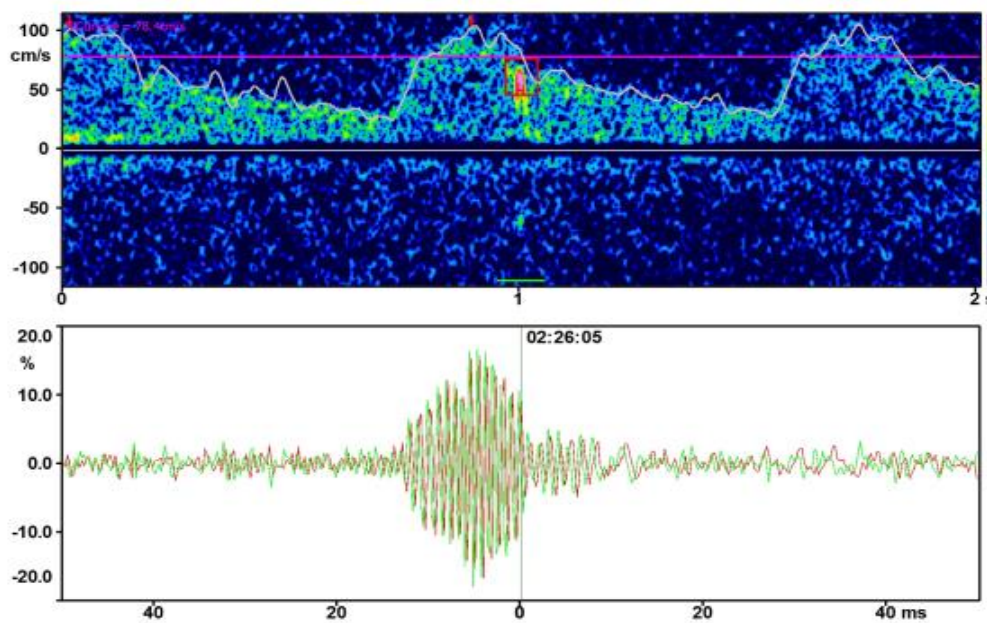


Fig. 22

Fig. 21 e 22 Le due immagini mostrano il segnale HITS caratteristico del microembolo che si dispone unidirezionalmente sulla curva flussimetrica e il caratteristico audiogramma corrispondente

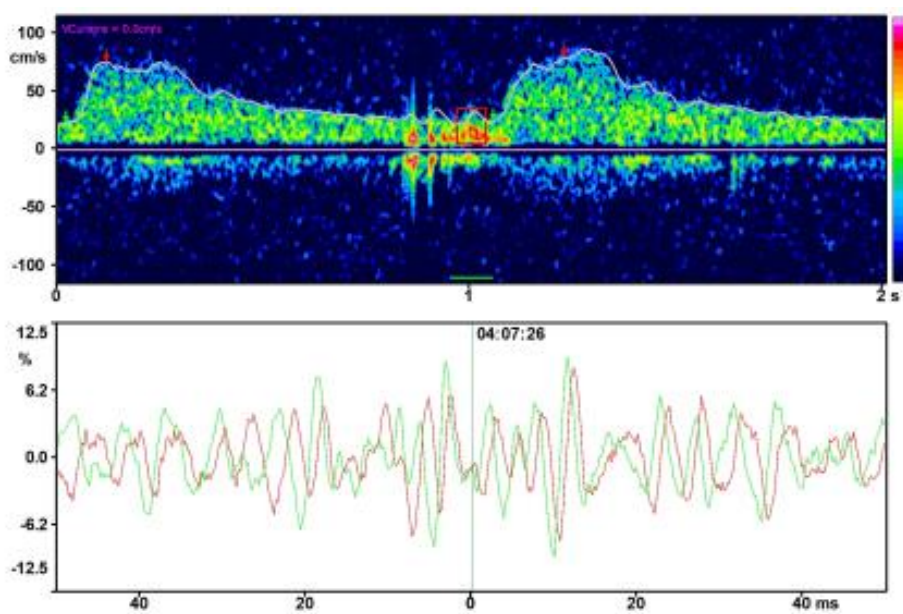


Fig. 23

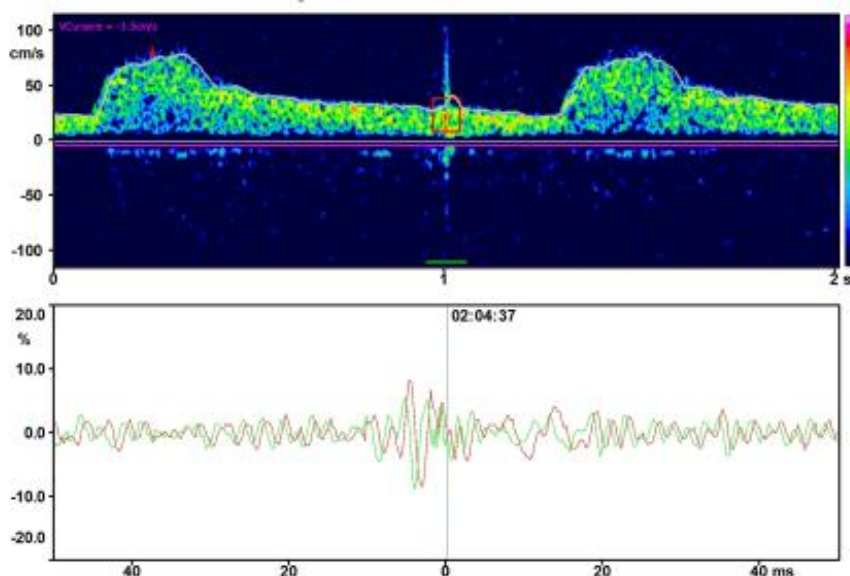


Fig. 24

Fig. 23 e 24 Nelle immagini due esempi di HITTS da artefatto: segnale che attraversa la linea di base e corrispettivo audiogramma, caratteristicamente slargato e ampiamente distribuito

Il software di analisi fornisce peraltro informazioni aggiuntive relative alla velocità diastolica, sistolica e media del pattern flussimetrico che andiamo a registrare.

Vantaggi e svantaggi

Si tratta di uno strumento portatile, leggero, pratico, che il paziente porta con sé senza dover necessariamente stare su un lettino o seduto a lungo. Consente di effettuare un monitoraggio continuo per diverse ore, che non sarebbe praticabile manualmente da un operatore. La registrazione prolungata incrementa la possibilità di evidenziare la presenza di MES e stimare la frequenza dei segnali patologici nonché collocarli nel tempo.

Sarebbe auspicabile aumentare il tempo di registrazione oltre le 5-6 ore attualmente garantite. Limite principale intrinseco a tutta la metodica neurosonologica è la necessità di una buona finestra acustica. Si sfrutta infatti la finestra trans-temporale, che consente il passaggio degli ultrasuoni attraverso il punto di maggior sottigliezza dell'osso stesso. Pertanto la finestra acustica è spesso ridotta o assente in presenza di osteoporosi, specie nei soggetti di sesso femminile.

Tutte le 42 registrazioni hanno avuto la durata di 5 ore. La scelta del lato su cui effettuare il monitoraggio ecografico è stata dettata dalla qualità della finestra acustica e dalla eventuale riscontro di placche ateromatose sui vasi del collo. Laddove infatti era presente una patologia aterosclerotica su un lato si è scelta l'ACM controlaterale per l'esame.

Non è stata apportata alcuna modifica terapeutica. Tutti hanno assunto abituale terapia domiciliare.

Una volta posizionato il caschetto l'operatore ha provveduto a ricercare il segnale del flusso dell'ACM posizionando la sonda sulla tempia (e sfruttando quindi la finestra trans-temporale), collegando il modulo al PC e regolando i diversi parametri:

- Profondità
- Guadagno
- Dimensioni del volume campione
- Potenza
- Scala di velocità
- Audio

La potenza è stata programmata per tutte le registrazioni a 75 mW. Una bassa potenza e un basso guadagno consentono di ridurre il segnale di fondo ottimizzando la rilevazione dei MES. Tutti gli altri parametri sono stati impostati in base alle caratteristiche individuali di ogni paziente in maniera tale da ottenere un tracciato flussimetrico ottimale. Una volta ottenuto il corretto posizionamento, veniva avviata la registrazione, disconnesso il modulo dal PC e posizionato nell'apposita borsa a tracolla. Al termine delle 5 ore lo spegnimento è avvenuto automaticamente.

I dati sono stati quindi scaricati sul PC e analizzati dal Software ADMS. Il sistema ha generato un report annotando gli eventi considerati come emboli. I tracciati sono stati poi analizzati da due operatori indipendenti: ogni evento è stato riletto sulla base anche del segnale acustico e dell'audiogramma e inquadrato come embolo o artefatto a seconda delle specifiche caratteristiche.

ANALISI STATISTICA

Come prima analisi, abbiamo calcolato la percentuale di pazienti con MES in base alla classe di farmaco anticoagulante impiegato: TAO vs NAO. Siamo dunque passati, sempre in termini percentuali, a calcolare i pazienti con MES in base al tipo di terapia assunta, considerando tutte le tipologie di molecole, e per i NAO con doppia formulazione, entrambe i dosaggi, fatta eccezione per Apixaban, presente solo nella posologia di 5 mg.

Per capire se i dati precedentemente osservati, riferiti alle "sole" percentuali mostrassero delle differenze statisticamente significative, abbiamo comparato gli stessi tramite analisi della varianza (ANOVA, Analysis of Variance). In particolare, le eventuali differenze sono state rilevate con il post-doc *Significantly Honest Test* di Tukey, impostando $p < 0.05$. Per effettuare una quantificazione del MES, ai pazienti che non presentavano microemboli è stato assegnato il punteggio pari a 1; viceversa, ai pazienti con microemboli è

stato assegnato un punteggio pari a 2. Questa tecnica viene comunemente adottata nell'analisi statistica bi- e multivariata per consentire una comparazione tra valori medi (82).

Si è passati quindi ad applicare un'ANOVA confrontando TAO vs NAO ma differenziati in base al dosaggio, i.e, basso ed alto. Nello specifico, nei NAO a basso dosaggio sono stati inclusi Dabigatran 110 mg, Edoxaban 30 mg, Rivaroxaban 15 mg; in quelli ad alto Dabigatran 150 mg, Edoxaban 60 mg, Rivaroxaban 20 mg ed Apixaban 5 mg.

Tramite analisi della varianza siamo andati a verificare se ci fosse correlazione tra il tipo di farmaco assunto e il numero di microemboli rilevati durante le registrazioni.

Infine, mediante la Matrice di Correlazione (MC), sono state considerate differenti variabili (sesso, età, frequenza cardiaca, ritmicità del polso periferico, dosaggio dell'anticoagulante, le recidive cliniche intercorse durante terapia, presenza e numero di MES, ipertensione, diabete e pregresso stroke /TIA).

La Matrice di Correlazione è un tipico strumento dell'analisi statistica bivariata. In particolare, una delle più robuste, in termini statistici, si considera quella che utilizza gli indici di correlazione di Pearson, anche detti coefficienti di correlazione lineari. Si basano sulla correlazione tra due variabili statistiche con un indice che esprime un'eventuale relazione di linearità tra esse. La scala può variare tra -1 e +1 che indicano, rispettivamente, una correlazione negativa altamente significativa (o inversa) ed una correlazione positiva altamente significativa (diretta); valori che si approssimano allo zero mostrano una totale mancanza di correlazione.

RISULTATI

La popolazione in esame presentava le seguenti caratteristiche: età media di $76,7 \pm 0,2$ anni; Il paziente più giovane aveva 57 anni, il più anziano 90 anni. Le donne rappresentavano il 43 %. La frequenza cardiaca, rilevata all'inizio della registrazione, era in media $64,8 \pm 0,2$ bpm con un valore minimo di 41 bpm e un massimo di 90 bpm. Il 69,1% dei pazienti presentava un polso aritmico al momento dell'esame. La registrazione è stata effettuata in 8 casi (19%) sull' ACM sinistra, in tutti i restanti contro-lateralmente. In relazione a fattori di rischio e comorbidità tutti i pazienti erano affetti da Fibrillazione Atriale Non Valvolare. Il 95,2% dei pazienti era affetto da ipertensione arteriosa, il 26 % presentava diabete mellito e il 69 % aveva in anamnesi un pregresso stroke o evento ischemico transitorio.

CARATTERISTICHE GENERALI POPOLAZIONE	
Età media	$76,7 \pm 0,2$ aa
Sesso femminile	43%
FC media	$64,8 \pm 0,2$ bpm
Polso aritmico	69,1 %
ACM SX	19 %

Tab. 4 Caratteristiche generali della popolazione in esame

COMORBIDITA' E FATTORI DI RISCHIO		
Fattore	Frequenza	Percentuale
FANV	42/42	100%
Iipertensione arteriosa	40/42	95,2%
Diabete Mellito	11/42	26 %
Pregresso Stroke/ TIA	29/42	69%

Tab.5 Fattori di rischio e comorbidità della popolazione in esame

Tutti i pazienti erano sottoposti a terapia anticoagulante: 11 assumevano AVK (Coumadin) e 31 i NAO.

I pazienti in TAO avevano un'età media di 78 anni, il 54,5 % erano donne; Il valore di INR (è stato preso in considerazione il valore più recente rispetto alla data dell'esame) medio era di 2.24. La frequenza cardiaca media era 63,2 bpm e il 63,6% presentava polso aritmico. In relazione ai fattori di rischio l'81,8% era affetto da ipertensione, il 36,4 % da diabete mellito, il 27,3% aveva in anamnesi pregressi eventi ischemici.

POPOLAZIONE IN TERAPIA CON AVK (COUMADIN)	
Età media	78 aa
Sesso femminile	54,5%
FC media	63,2 bpm
Polso aritmico	63,6 %
INR MEDIO	2,24
Iipertensione arteriosa	81,8 %
Diabete Mellito	36,4%
Pregresso Stroke/TIA	27,3 %

Tab. 6 Caratteristiche generali e fattori di rischio della popolazione in TAO

Per quanto riguarda invece i pazienti in NAO, 5 (il 16 %) assumevano Dabigatran (2 pazienti al dosaggio di 150 mg; 3 pazienti al dosaggio ridotto di 110 mg); 13 (il 41,9 %) erano in terapia con Rivaroxaban (9 al dosaggio di 20 mg e 4 al dosaggio ridotto di 15 mg); 9 pazienti (29 %) assumevano Edoxaban (3 di loro al dosaggio ridotto di 30 mg e 6 al dosaggio di 60 mg); infine 4 pazienti (13%) erano in terapia con Apixaban, tutti al dosaggio di 5mg.

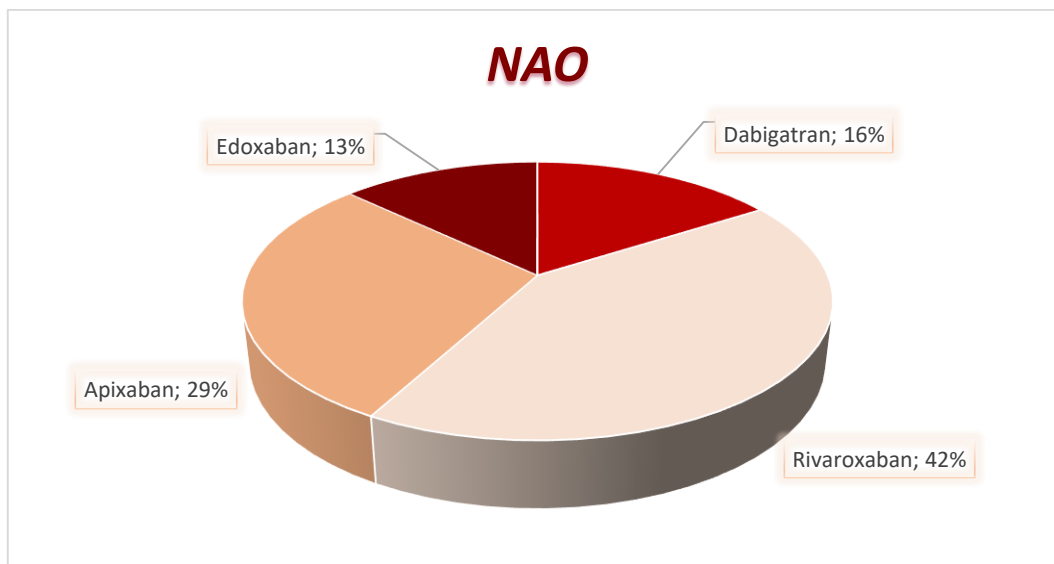


Fig. 25 Distribuzione delle sotto-tipologie di NAO nella popolazione di studio

L'età media dei pazienti in NAO era di 76,2 anni; il 38,7% erano donne; la frequenza cardiaca media era di 65,4 bpm e nel 71% dei casi era presente un'aritmia del polso. Relativamente alle comorbidità tutti i pazienti erano affetti da ipertensione, il 22,6% da diabete e il 83,9% dei pazienti aveva una storia di pregresso ictus o TIA.

POPOLAZIONE IN TERAPIA CON NAO	
Età media	76 aa
Sesso femminile	38,7 %
FC media	65,4 bpm
Polso aritmico	71 %
Iipertensione arteriosa	100 %
Diabete Mellito	22,6 %
Pregresso Stroke/TIA	83,9 %

Tab. 7 Caratteristiche generali e fattori di rischio della popolazione in TAO

Andamento dei MES in rapporto alla classe di farmaco anticoagulante impiegato: TAO vs NAO

In primis è stato valutato l'andamento dei MES in base alla classe di farmaco assunta; si è calcolata la percentuale di pazienti con MES in base alla classe di farmaco anticoagulante impiegato: TAO vs NAO. Su un numero di pazienti pari a 42 abbiamo osservato che quelli in TAO erano in totale 11. Di questi, tre andavano incontro a microembolizzazione, quindi, in termini percentuali, pari al 27%. Dei restanti 31 pazienti in NAO, 17 presentavano microemboli, pari dunque al 55%. Da questa prima analisi delle classi è evidente la superiore efficacia dei TAO rispetto ai NAO, almeno in termini percentuali (*vide infra*).

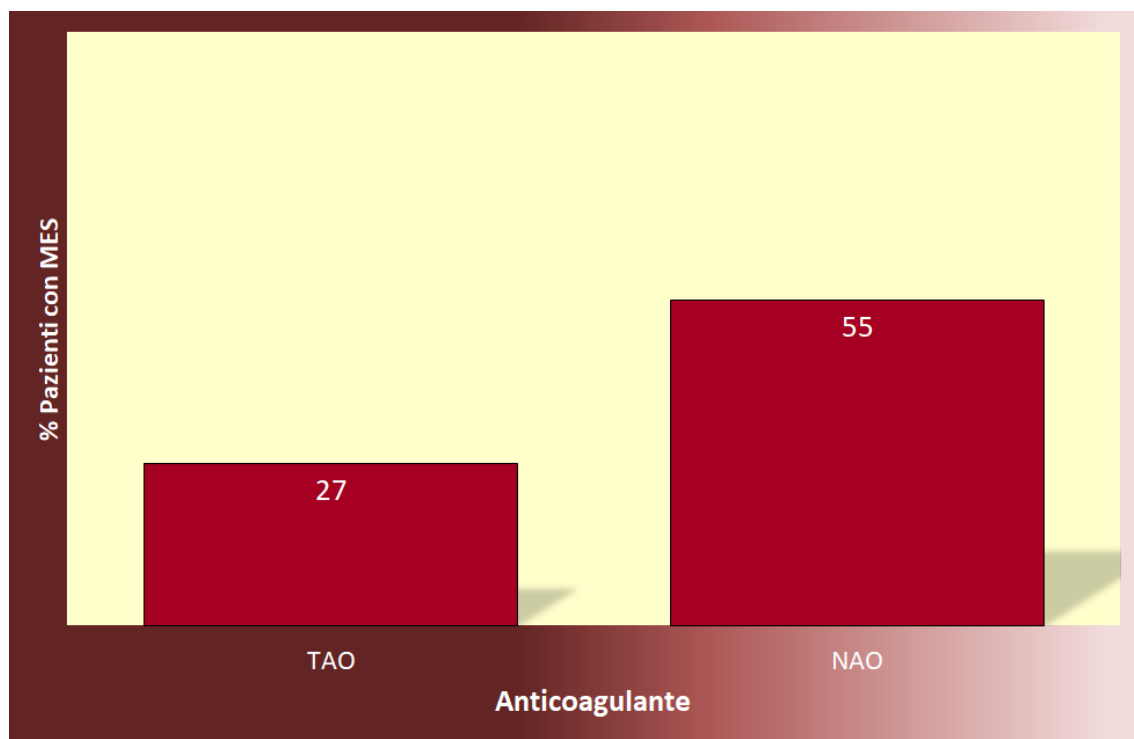


Fig. 26 Andamento del MES in rapporto alla classe di farmaco anticoagulante impiegato (TAO vs NAO).

Considerando invece, sempre in termini percentuali, i pazienti con MES in base al tipo di terapia assunta, emerge che, sempre sul totale di 42, quelli che assumevano Coumadin[®] erano in totale 11; di questi solo 3 andavano incontro a microembolizzazione, quindi il 27%. Tutti i pazienti in terapia con Dabigatran presentavano MES; il 50% dei soggetti in terapia con Apixaban, Edoxaban 60 mg e Rivaroxaban 15 mg; il 67% di quelli con Edoxaban 30 mg e il 33% di coloro che assumevano Rivaroxaban a dosaggio pieno, 20 mg.

In Fig. 27 viene riportato il calcolo per tutti i 42 pazienti indagati per ogni singola tipologia farmacologica.

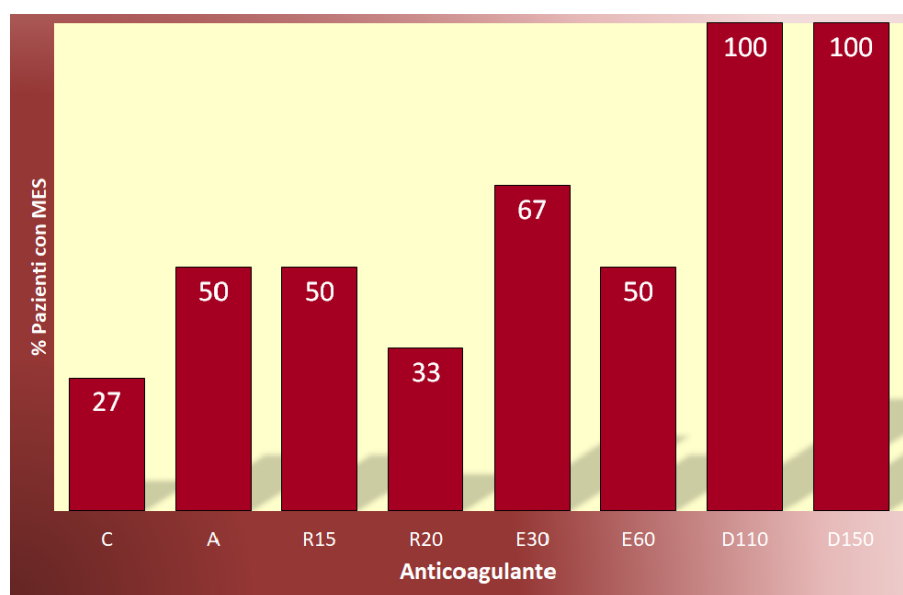


Fig. 27 Andamento del MES in rapporto allo specifico farmaco anticoagulante impiegato. C: Coumadin; A: Apixaban; R: Rivaroxaban (15, 20 mg); E: Edoxaban (30, 60 mg); D: Dabigatran (110, 150 mg).

Si nota immediatamente come il farmaco più efficace in termini % sia appunto il Coumadin®, mentre quello in assoluto meno efficace sia il Dabigatran in entrambe le formulazioni (110 e 150 mg). Comportamenti intermedi si osservano per gli altri farmaci indagati con percentuali simili, ma comunque peggiori rispetto al Coumadin®, solo per Rivaroxaban 20 mg (33%). Andamento del tutto simile mostrano invece Apixaban 5 mg, Rivaroxaban 15 mg ed Edoxaban 60 mg con una percentuale di pazienti con microemboli pari al 50%.

Comparando gli stessi dati, precedentemente riferiti alle “sole” percentuali, tramite analisi della varianza (ANOVA, Analysis of Variance), non si sono rivelate differenze statisticamente significative tra TAO vs NAO. Abbiamo però rilevato una chiara tendenza a favore del Coumadin®, dove la media ($\pm$ errore standard) è pari a 1.3 ± 0.0 contro un 2.0 ± 0.0 nei NAO. Ricordando che (*vide infra*) è stato assegnato il valore 1 ai pazienti che non presentavano MES e 2 a quelli che presentavano MES è chiaro che i TAO mostrano una tendenza verso una maggiore efficacia rispetto ai NAO.

Inoltre, la mancanza di significatività statistica potrebbe essere dovuta al fatto di aver comparato nel loro insieme tutti i NAO vs TAO. Abbiamo quindi applicato un’ANOVA confrontando TAO vs NAO ma differenziati in base al dosaggio, i.e. basso ed alto. Nello specifico, nei NAO a basso dosaggio sono stati inclusi Dabigatran 110 mg, Edoxaban 30 mg, Rivaroxaban 15 mg; in quelli ad alto Dabigatran 150 mg, Edoxaban 60 mg, Rivaroxaban 20 mg ed Apixaban 5 mg. Anche in questo caso non sono state osservate variazioni statisticamente significative; ancora una volta però si rivela una certa tendenza dei TAO (1.3 ± 0.0) ad embolizzare meno rispetto ai NAO soprattutto se riferiti a quelli a dosaggio ridotto (1.7 ± 0.1), che paiono essere i meno efficaci. Comparando invece, tramite ANOVA, Coumadin® vs Dabigatran senza distinzione di

dosaggio, giacché tra i due dosaggi abbiamo prima verificato non esistere alcuna differenza statisticamente significativa, in questo caso il test di Tukey ha mostrato una netta differenza statisticamente significativa ($p < 0.05$); dunque i pazienti che assumono terapia con Coumadin[®] mostrano una protezione statisticamente più elevata rispetto ai pazienti che assumono Dabigatran.

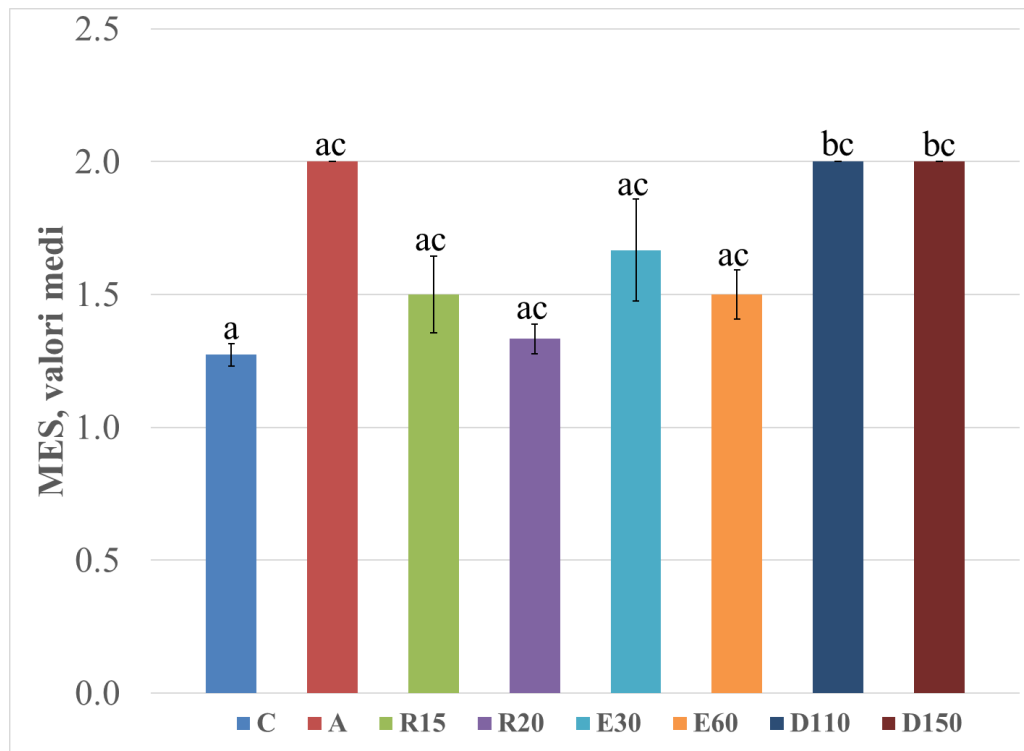


Fig.28 Comparazione tramite ANOVA tra valori medi di MES (1: no MES; 2: sì MES). Le barre d'errore indicano l'errore standard. C: Coumadin; A: Apixaban; R: Rivaroxaban (15, 20 mg); E: Edoxaban (30, 60 mg); D: Dabigatran (110, 150 mg). Valori di MES che condividono la stessa lettera non risultano significativamente differenti per $p < 0.05$ (post-doc *Significantly Honest Test* di Tukey).

Riassumendo, possiamo rilevare che in pazienti affetti da FANV in terapia anticoagulante il Coumadin[®]:

- Risulta tendenzialmente il farmaco più efficace nel prevenire la formazione di microemboli;
- Rispetto ad Apixaban 5 mg, Edoxaban 30 e 60 mg, Rivaroxaban 15 e 20 mg mostra una maggiore efficacia almeno in termini tendenziali ma non statistici;
- Rispetto a Dabigatran 110 e 150 mg dimostra una efficacia non solo tendenzialmente ma anche staticamente più elevata.

Sulla base di tali risultati, sebbene non sia possibile affermare che il Coumadin[®] sia statisticamente (ma "solo" tendenzialmente) più efficace rispetto a Apixaban 5 mg, Edoxaban 30 e 60 mg, Rivaroxaban 15 e 20 mg, abbiamo invece chiaramente rilevato una sua maggiore efficacia in termini statistici rispetto al Dabigatran 110 e 150 mg.

Il numero di MES rilevato è stato in media di $1,79 \pm 0,08$, con un valore massimo di 15 MES. È stata inoltre effettuata una analisi della varianza per verificare un'eventuale correlazione tra il numero di MES e il tipo di farmaco assunto, sotto-categorizzato in relazione al dosaggio.

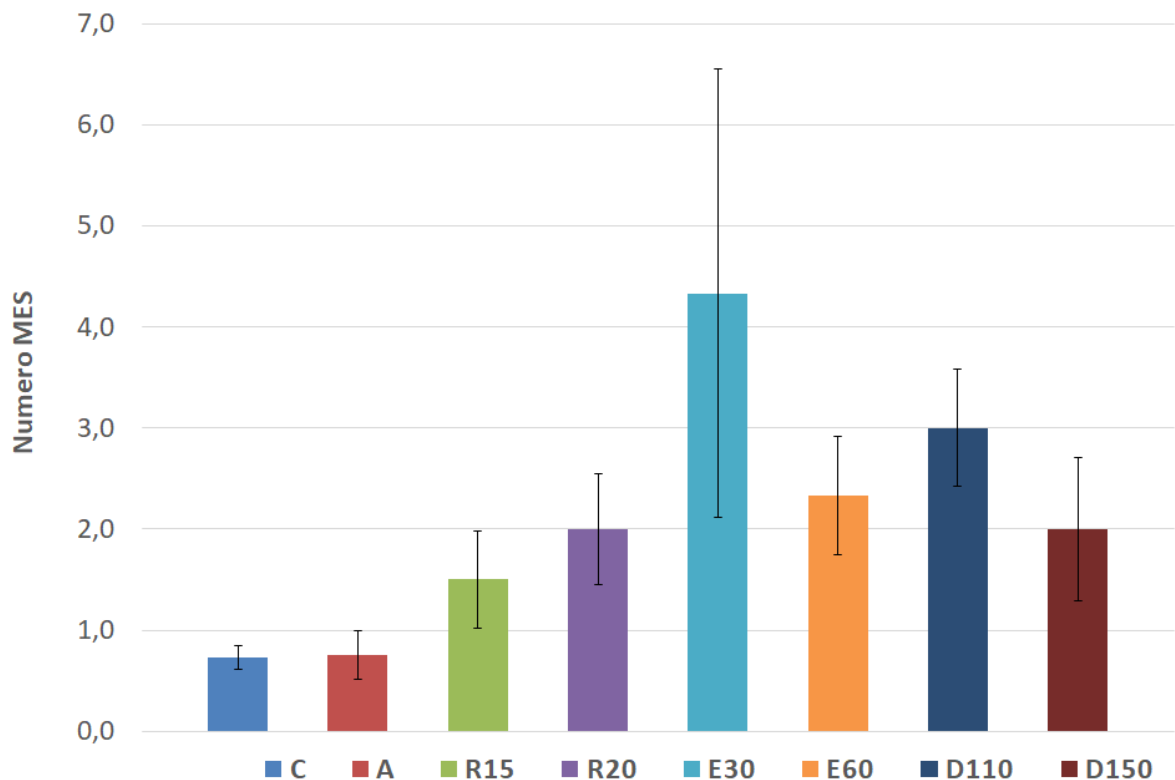


Fig. 29 Comparazione tramite ANOVA tra valori medi nel numero di MES per i vari farmaci assunti. C: Coumadin; A: Apixaban; R: Rivaroxaban (15, 20 mg); E: Edoxaban (30, 60 mg); D: Dabigatran (110, 150 mg). Le barre d'errore indicano l'errore standard.

Anche in questo caso non emerge una relazione statisticamente significativa ma una tendenza a presentare un numero maggiore di microemboli per i soggetti in terapia con Edoxaban 30 mg. Nel grafico sopra vengono riportati tutti i valori medi relativi al numero di MES per specifica molecola.

L'analisi statistica bivariata condotta tramite la Matrice di Correlazione (MC) ha mostrato che nella popolazione da noi esaminata esiste una correlazione statisticamente significativa tra il sesso e la frequenza cardiaca, per cui le donne sono più tachicardiche, ma presentano prevalentemente un polso ritmico. Dato ancora più interessante è rappresentato dal fatto esiste una correlazione con rilevanza statistica tra la rilevazione dei MES durante la registrazione e il dato anamnestico relativo ai precedenti cerebrovascolari; i pazienti che hanno una storia di eventi ischemici pregressi, sia in termini di stroke vero e proprio che di TIA, presentano anche più frequentemente microemboli, con rischio quindi aumentato per eventuali recidive ischemiche. Se consideriamo infatti che la nostra registrazione ha avuto una durata di sole 5 ore e nel caso

peggiore è stato rilevato un numero di MES pari a 15, se si moltiplica questo valore per le ore e i giorni nella vita di un paziente le micro-embolizzazioni sono piuttosto numerose e il rischio di andare incontro ad un evento cerebrovascolare è elevato, nonostante la terapia anticoagulante.

	Sesso	Età	FC	Polso	Dos.Th. Antic.	Recidive	MES	Nr MES	Ipertensione	Diabete	Preg. Ictus
Sesso	1.00	-0.07	0.36	0.36	-0.12	0.13	-0.06	-0.18	-0.19	0.30	-0.06
Età		1.00	-0.06	-0.10	-0.07	0.26	0.11	0.17	0.25	0.00	-0.02
FC			1.00	0.03	-0.21	-0.11	-0.12	-0.09	-0.09	-0.03	-0.28
Polso				1.00	-0.02	0.02	0.08	-0.02	-0.15	-0.07	-0.00
Dos. Th. Antic.					1.00	-0.04	0.39	0.17	-0.17	0.09	-0.28
Recidive						1.00	-0.21	0.03	0.10	-0.12	0.30
MES							1.00	0.59	-0.21	0.13	-0.33
Nr MES								1.00	-0.13	0.01	-0.28
Ipertensione									1.00	-0.12	0.33
Diabete										1.00	-0.19
Preg. Ictus											1.00

Tab. 8 Matrice di correlazione di Pearson. La scala può variare tra -1 e +1 che indicano, rispettivamente, una correlazione negativa altamente significativa (o inversa) ed una correlazione positiva altamente significativa (diretta); valori che si approssimano allo zero mostrano una totale mancanza di correlazione. In neretto valori significativi per $p < 0.05$.

La MC non ha permesso di rilevare correlazioni statisticamente significative tra le altre variabili esaminate.

DISCUSSIONE

Il nostro lavoro si proponeva di andare a studiare, per la prima volta, per quanto a noi noto, la presenza e/o persistenza di segnali microembolici in pazienti sottoposti a terapia anticoagulante per FANV, partendo dal presupposto che la suddetta terapia debba proteggere rispetto a fenomeni tromboembolici sistemici e eventi ischemici cerebrali. Ci ritroviamo tuttavia, nell'attività quotidiana, a gestire recidive ischemiche in pazienti perfettamente complianti rispetto alla terapia anticoagulante e senza altre apparenti e strumentalmente dimostrabili cause di ictus. Sono state prese in considerazione tutte le molecole attualmente a disposizione effettuando un confronto tra TAO e NAO e tra le differenti sotto-tipologie di NAO ai diversi dosaggi. Per far ciò abbiamo scelto una strumentazione innovativa come l'Holter Doppler per ottenere registrazioni prolungate, garantire maggiore comfort e libertà al paziente e all'operatore.

Dai dati raccolti sulla nostra popolazione emerge che non vi è una differenza statisticamente significativa relativamente alla presenza di microemboli in pazienti sottoposti a terapia con AVK o NAO ma si delinea comunque una tendenza a favore del "vecchio" Coumadin, che pare essere più protettivo, con meno pazienti che vanno incontro a formazione di MES, sia in termini percentuali che come valori medi derivanti dall'analisi della varianza. Si riscontra peraltro una differenza tra i singoli NAO e, nel caso della duplice posologia, finalizzata all'adeguamento in presenza di ridotta funzione renale, i bassi dosaggi risultano meno protettivi rispetto alla formazione dei microemboli. Nella popolazione da noi esaminata il Dabigatran, ad entrambe i dosaggi, è risultato meno efficace di tutti nel prevenire la micro-embolizzazione; se confrontato con il Coumadin, l'ANOVA mostra una differenza statisticamente significativa tra le due molecole.

I nuovi anticoagulanti orali sono stati pensati e immessi nella pratica clinica con l'obiettivo di superare le limitazioni intrinseche alle caratteristiche farmacologiche proprie dei vecchi AVK. In primis la richiesta di un controllo continuo dei valori di INR con prelievi ematici frequenti, fastidiosi per il paziente, necessari per adeguamento della posologia del farmaco. Altro aspetto tanto criticato è legato alle forti interazioni alimentari e con varie categorie di farmaci (primi tra tutti gli antibiotici) per gli inibitori della vitamina K.

La nuova classe di anticoagulanti non è tuttavia scevra da interazioni con altre molecole e contrariamente a quanto propagandato, non svincolata da periodici controlli da parte del medico. Un recente studio (81) è andato a verificare la prevenibilità degli eventi avversi maggiori (emorragici e ischemici) e dei rispettivi fattori determinanti nei pazienti in terapia anticoagulante, ponendo a confronto NAO e AVK. Gli eventi avversi più frequenti sono stati i sanguinamenti intestinali e intracranici: più del 50% di questi erano prevedibili ed evitabili; sono state identificate varie cause associabili a eventi avversi maggiori, applicabili a tutti gli anticoagulanti, che vanno dalla scarsa informazione del paziente e comunicazione medico-paziente alle interazioni tra farmaci nelle poli-farmacoterapie. Prescrizione inadeguata (sia in termini di scelta di molecola che di dosaggio) e mancato monitoraggio le cause più frequenti, rispettivamente per NAO e AVK.

Nei pazienti in Coumadin si evidenziava un INR al di sotto del valore di riferimento per gli eventi ischemici, e viceversa oltre il range per quelli emorragici.

Prescrizioni inappropriate per interazioni (sia farmacocinetiche che farmacodinamiche) tra farmaci si riscontravano per entrambe le categorie di principi attivi. Per i NAO gli errori di prescrizione e la ridotta compliance erano le cause più frequenti di ADR. Per AVK monitoraggio e prescrizione. I medici di famiglia risultavano più frequentemente responsabili delle errate prescrizioni rispetto agli specialisti con la tendenza a utilizzare un solo farmaco a loro familiare e iniziare la terapia con AVK in maniera intuitiva e tenendo il farmaco sotto-dosato per evitare i temuti eventi emorragici. Spesso non si riconsiderava nel lungo periodo l'adeguatezza della terapia. Per i NAO c'era spesso superficialità nel monitoraggio considerando necessaria la valutazione solo in caso di insufficienza renale, laddove è richiesto invece un adeguamento del dosaggio anche per lieve riduzione della funzionalità che può incorrere in un secondo momento anche laddove non fosse presente al momento della prima prescrizione. Alto oltretutto il tasso di mancata segnalazione di eventi avversi da parte del paziente, soprattutto con i NAO, per la scarsa frequenza di visite periodiche.

I sanguinamenti intestinali, frequentemente associati ai nuovi farmaci, si avevano in pazienti con concomitante terapia con ASA, ulcera peptica e che non assumevano adeguata gastro-protezione, raccomandata in associazione con l'anticoagulante. L'età avanzata e la ridotta funzionalità renale si confermavano i fattori più spesso associati ai sanguinamenti maggiori. La poli-farmacoterapia era presente nel 76% dei pazienti, ma anche fattori di rischio modificabili come l'ipertensione erano spesso causa di ospedalizzazione per emorragia.

La scarsa aderenza alla terapia da parte del paziente era un fattore ricorrente sia per NAO che per AVK; le motivazioni carenza di assistenza domiciliare, dimenticanza e incomprensione. La mancanza di una comunicazione esaustiva tra professionisti e malati è spesso alla radice della scarsa compliance.

Altro aspetto non irrilevante da considerare è che i trial con cui i nuovi farmaci sono stati approvati non sono stati mai ripetuti, hanno tutti un differente disegno di studio, hanno utilizzato analisi statistiche differenti, prendono in considerazione una popolazione randomizzata, selezionata sotto il profilo demografico e strettamente monitorizzata che non rispecchia in maniera soddisfacente quello che poi vediamo real-life. L'aderenza al trattamento è notoriamente maggiore negli studi durante il periodo osservazionale rispetto alla quotidianità. (83)

RE-LY è stato condotto come trial in cieco per Dabigatran e "open label" per Warfarin, mentre gli altri trial erano tutti in doppio cieco e utilizzavano algoritmi per attribuire un valore fittizio di INR alla coorte di pazienti che ricevevano Warfarin placebo con elaborate procedure per garantire e per tenere il doppio-cieco.

Anche le metodiche di analisi dei dati sono differenti: in ARISTOTLE, ENGAGE e RE-LY l'analisi primaria era condotta su popolazione intention to treat; in ROCKET è stata condotta analisi primaria di non inferiorità su popolazione per-protocol (considerando solo i soggetti che hanno portato a termine il protocollo di studio senza deviazioni maggiori), quella di superiorità e per il profilo di sicurezza su popolazione intention to treat. È stata poi effettuata un'altra analisi considerando il periodo post studio di passaggio alla terapia anticoagulante convenzionale open label. (80)

I quattro trial hanno arruolato popolazioni con profili di rischio diversi: i soggetti che hanno partecipato allo studio ROCKET presentavano valori elevati di CHADS₂, età maggiore e con anamnesi positiva per ictus in più del 50% dei casi. Il profilo di rischio era simile per RE-LY e ARISTOTLE, mentre ENGAGE si pone in una posizione intermedia. (80) Il punteggio CHADS₂ medio era 2,1 per i soggetti arruolati in ARISTOTLE e RE-LY; 3,5 per ROCKET-AF, 2,8 per ENGAGE.

Per il calcolo del rischio è stato utilizzato il CHADS₂ e non il CHA₂DS₂VASc come indicato dalle linee guida internazionali. Inoltre lo score non tiene conto del differente rischio tromboembolico che deriva dai diversi pattern di FA. È stato dimostrato in diversi trial che la FA parossistica si associa ad un rischio di tromboembolismo sistemico e stroke inferiore rispetto all'FA cronica o persistente. (32)

L'età media dei gruppi in studio era rispettivamente, 72 anni per RE-LY ed ENGAGE, 73 per ROCKET-AF, 70 per ARISTOTLE, inferiori rispetto ai soggetti che sono sottoposti a terapia anticoagulante nella normale pratica clinica. La FA è una patologia di riscontro poco frequente al di sotto dei 65 anni, con una prevalenza che cresce notevolmente dagli 80 in su e gli ultraottantenni non sono stati inclusi nei trial. In relazione anche all'aumentato rischio di ictus negli anziani, il beneficio dell'anticoagulante è nettamente maggiore in questa fascia di età. (80)

Da questo punto di vista il nostro campione è rappresentativo della reale popolazione con cui ci si confronta nella pratica clinica quotidiana. L'età media nel nostro studio era pari a 76,7 ± 0,2 anni; Il paziente più giovane aveva 57 anni, il più anziano 90 anni. Nel gruppo dei pazienti in terapia con NAO l'età media era di 76 anni, quindi superiore rispetto a tutti i trial con cui queste molecole sono state studiate.

Il sesso rappresenta un fattore di rischio indipendente per gli eventi ischemici, tanto che viene riportato come item nello score CHA₂DS₂VASc. Le donne rappresentavano il 43 % della nostra popolazione di studio. Nei suddetti trial il sesso femminile era rappresentato in percentuale minore (40% per ROCKET, 36% per RE-LY, 35% per ARISTOTLE e 38% per ENGAGE).

I risultati dei trial dipendono fortemente dalla qualità di gestione della coorte di Warfarin: sia dalla omogeneità e compliance al trattamento che dai valori fittizi di INR. Per tempo passato in range terapeutico con Warfarin, ROCKET ha avuto risultati peggiori rispetto agli altri due studi. Questo risultato è stato oggetto di severi commenti da parte dei revisori della FDA che hanno osservato come qualunque studio che

valuti un nuovo anticoagulante in una condizione che comporti un significativo rischio di morte e disabilità debba mostrare che il nuovo trattamento sia almeno altrettanto efficace rispetto ad una terapia approvata quando quest'ultima sia utilizzata con perizia. (85)

Altra considerazione importante da fare è che non abbiamo a disposizione studi che confrontano i NAO tra di loro in maniera diretta, ma solo comparazioni indirette e metanalisi basate sui trial che mostrano simile efficacia ma differenti profili di sicurezza.

Tutti i lavori che hanno indagato efficacia e sicurezza dei NAO rispetto ad AVK sono analisi retrospettive che hanno peraltro portato a risultati contrastanti. Uno studio condotto da *Shpak and al.* poneva a confronto retrospettivamente l'incidenza di stroke sotto NAO e TAO, mostrando maggior numero di eventi ischemici e minor tasso di emorragie con i nuovi anticoagulanti, anche a fronte di un minor profilo di rischio nei pazienti che assumevano tali molecole. I pazienti che avevano effettuato più terapie anticoagulanti mostravano un rischio più elevato e maggior incidenza e gravità sia di ictus ischemico che di emorragie, rispetto ai NAO e al Coumadin, se confrontati ai soggetti naive. Questi avevano effettuato uno switch per fallimento di una delle due terapie e probabilmente per aderenza non ottimale. (83)

I casi in NAO, mostrando maggiori eventi ischemici e minori eventi emorragici rispetto ai Coumadin, sarebbero meno scoagulati. Una possibile spiegazione di tale dato potrebbe essere legata alla relazione tra dosaggio e compliance. Il Warfarin ha una latenza di azione che potrebbe esporre a una sovra-somministrazione compensatoria per cui poi si sfocia nell'eccessiva scoagulazione; viceversa ha anche una lunga emivita per cui il paziente risulta coperto anche in caso di aderenza terapeutica non ottimale. I NAO hanno emivita breve e in caso di scarsa aderenza, anche la dimenticanza di una singola dose può esporre il paziente a maggior rischio ischemico.

Risultati contrari emergono dallo studio *Aristophanes*, trial multicentrico retrospettivo osservazionale con maggiori stroke in AVK. Tuttavia la popolazione esaminata si caratterizzava per una maggiore età e profilo di rischio dei pazienti in TAO. I dati ottenuti risultavano sovrapponibili a quelli dei trial di registrazione: tutti i NAO si associavano a incidenza ridotta o analoga di eventi ischemici e minori sanguinamenti intracranici rispetto al Warfarin. (84)

L'efficacia nella riduzione del rischio emorragico dei NAO riguarda soprattutto i sanguinamenti intracranici. La ragione di tale evidenza non è chiara; una possibilità è la differenza di target nel sistema emostatico nelle due categorie di farmaci, unico per i NAO e multiplo per il Warfarin. (85). È stato ipotizzato che il letto vascolare cerebrale abbia dei fattori protettivi che sono più evidenti ai dosaggi in cui sono stati testati i nuovi agenti. La presenza di una grande quantità di fattori tissutali nel letto vascolare del distretto intracranico modula l'attività emostatica nei vasi cerebrali. È possibile che i NAO non influenzino l'attività del complesso fattore tissutale - fattore VII a, mentre Warfarin riduce attività del fattore VII. (86)

LIMITI DELLO STUDIO

Il nostro lavoro presenta certamente dei limiti che vanno presi in considerazione nell'analisi dei dati. Si tratta di uno studio condotto su una popolazione limitata, di 42 pazienti, con una numerosità differente per quanto riguarda le due categorie di farmaci esaminati. È stata incontrata difficoltà nel reclutamento dei soggetti in terapia con Coumadin in relazione sia alla diffusione dei nuovi anticoagulanti sia all'età avanzata dei pazienti in TAO nonché la scarsa autonomia frequentemente riscontrata in questi soggetti. Altro aspetto è legato alla condizione di emergenza sanitaria conseguente alla pandemia attualmente in atto, per cui è stata marcatamente ridotta la casistica per impossibilità ad effettuare gli esami. Infine limite intrinseco alla metodica strumentale utilizzata, l'assenza di finestra acustica trans- temporale che ha reso ineffettuabili le registrazioni in vari casi, soprattutto in soggetti di sesso femminile per la nota interferenza della componente ormonale e della patologia osteoporotica.

CONCLUSIONI

Seppur con i limiti sopra citati il nostro lavoro ha permesso di evidenziare una tendenza a una minor protezione rispetto agli eventi ischemici e tromboembolici da parte dei NAO in pazienti affetti da FANV, se paragonati al Coumadin e a fronte di una buona aderenza alla terapia per entrambe. L'analisi statistica non mostra significatività nella comparazione tra classi (TAO e NAO) ma evidenzia invece una differenza statisticamente significativa nel confronto diretto tra Dabigatran e Coumadin, sempre in relazione al nostro campione. Per la prima volta si è andati a ricercare la presenza dei MES con metodica TCD Holter e registrazioni prolungate, andando a verificare l'efficacia sul campo con popolazioni reali e non su gruppi di studio selezionati, proponendo anche un raffronto diretto tra i diversi farmaci e le differenti posologie disponibili. È sicuramente opportuno ripetere l'analisi ampliando la numerosità del campione, confrontando popolazioni numericamente vicine per le due categorie, effettuando le registrazioni su entrambe i lati e, se tecnicamente possibile, incrementare i tempi di durata del monitoraggio.

Il nostro studio vuole rappresentare comunque uno spunto di riflessione per tutti invitando a valutare in maniera critica l'efficacia delle molecole anticoagulanti che abbiamo a disposizione per trattare i nostri pazienti nella reale pratica clinica e non solo sulla base dei trial. Sappiamo bene quanto sia articolata la gestione dei pazienti affetti da FA in relazione al complesso rischio cardio-vascolare, alle comorbidità, alla loro età avanzata, alla poli-farmacoterapia con le conseguenti interazioni tra molecole differenti, ma alla luce dei dati sopra riportati riteniamo che debba essere riconsiderata l'utilità del vecchio Coumadin, attualmente messo da parte e tanto demonizzato. Si conferma infatti, che se correttamente condotta e con una buona compliance, tenendo l'INR costantemente in range, la terapia con AVK garantisce una buona protezione dalle recidive ischemiche. Non sempre "nuovo" è sinonimo di "migliore".

BIBLIOGRAFIA

1. Krishnamurthi RV, Feigin VL, Forouzanfar MH, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, Moran AE, Sacco RL, Anderson LM, Truelsen T, O'Donnell M, Venketasubramanian N, Barker-Collo S, Lawes CM, Wang W, Shinohara Y, Witt E, Ezzati M, Naghavi M, Murray C. Global Burden of Diseases IRFS and Group GBDSE. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Glob Health*. 2013;
2. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update. A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141:e139–e596.
3. Cardioembolic stroke. Hooman Kamel, MD1,2 and Jeff S. Healey, 2017 February 03; 120(3): 514–526. CIRCRESAHA .
4. Caplan LR. *Basic pathology, anatomy, and pathophysiology of stroke*. In: Caplan's Stroke: A Clinical Approach, 4th ed, Saunders Elsevier, Philadelphia 2009
5. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE 3rd. *Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definizione for use in a multicenter clinical trial. TOAST*. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993; 24:35–41.
6. Ay H, Benner T, Arsava EM, Furie KL, Singhal AB, Jensen MB, Ayata C, Towfighi A, Smith EE, Chong JY, Koroshetz WJ, Sorensen AG. *A computerized algorithm for etiologic classification of ischemic stroke: the Causative Classification of Stroke System*. *Stroke*. 2007; 38:2979–2984.
7. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Wolf ME, Hennerici MG. *The ASCOD phenotyping of ischemic stroke (Updated ASCO Phenotyping)*. *Cerebrovasc Dis*. 2013; 36:1–5 Hart RG, Diener HC, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, Sacco RL, Connolly SJ. Cryptogenic Stroke ELWG.
8. *Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct*. *Lancet Neurol*. 2014; 13:429–438.
9. Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, Panzov V, Thorpe KE, Hall J, Vaid H, O'Donnell M, Laupacis A, Cote R, Sharma M, Blakely JA, Shuaib A, Hachinski V, Coutts SB, Sahlas DJ, Teal P, Yip S, Spence JD, Buck B, Verreault S, Casaubon LK, Penn A, Selchen D, Jin A, Howse D, Mehdiratta M, Boyle K, Aviv R, Kapral MK, Mamdani M. Investigators E and Coordinators. *Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke*. *N Engl J Med*. 2014; 370:2467–2477.
10. Sanna T, Diener HC, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA, Rymer MM, Thijs V, Rogers T, Beckers F, Lindborg K, Brachmann J, Investigators CA. *Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation*. *N Engl J Med*. 2014.
11. Yiin GSC, Howard DPJ, Paul NLM, Li L, Luengo-Fernandez R, Bull LM, Welch SJV, Gutnikov SA, Mehta Z, Rothwell PM. *Age-specific incidence, outcome, cost, and projected future burden of atrial fibrillation-related embolic vascular events: a population-based study*. *Circulation*. 2014.
12. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. *Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study*. *JAMA*. 2001.
13. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, Gillum RF, Kim YH, McAnulty JH Jr, Zheng ZJ, Forouzanfar MH, Naghavi M, Mensah GA, Ezzati M, Murray CJ. *Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study*. *Circulation*. 2014.
14. Brachmann J, Morillo CA, Sanna T, Di Lazzaro V, Diener HC, Bernstein RA, Rymer M, Ziegler PD, Liu S, Passman RS. *Uncovering atrial fibrillation beyond short-term monitoring in cryptogenic stroke patients: threeyear results from the Cryptogenic Stroke and Underlying Atrial Fibrillation Trial*. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016.
15. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A, Lau CP, Fain E, Yang S, Bailleul C, Morillo CA, Carlson M, Themeles E, Kaufman ES, Hohnloser SH. *Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke*. *N Engl J Med*. 2012; 366:120–129.

16. Clark TG, Murphy MF, Rothwell PM. *Long term risks of stroke, myocardial infarction, and vascular death in "low risk" patients with a non-recent transient ischaemic attack.* J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2003;74:577–580.
17. Brambatti M, Connolly SJ, Gold MR, Morillo CA, Capucci A, Muto C, Lau CP, Van Gelder IC, Hohnloser SH, Carlson M, Fain E, Nakamya J, Mairesse GH, Halytska M, Deng WQ, Israel CW, Healey JS, Investigators A. *Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events.* Circulation. 2014; 129:2094–2099.
18. Binici Z, Intzilakis T, Nielsen OW, Kober L, Sajadieh A. *Excessive supraventricular ectopic activity and increased risk of atrial fibrillation and stroke.* Circulation. 2010; 121:1904–1911.
19. Kamel H, Okin PM, Elkind MS, Iadecola C. *Atrial fibrillation and mechanisms of stroke: time for a new model.* Stroke. 2016
20. Mohr JP, Thompson JLP, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, et al. *A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke.* N Engl J Med. 2001;345:1444–1451.
21. Longstreth WT Jr, Kronmal RA, Thompson JL, Christenson RH, Levine SR, Gross R, Brey RL, Buchsbaum R, Elkind MS, Tirschwell DL, Seliger SL, Mohr JP, Defilippi CR. *Amino terminal pro-B-type natriuretic peptide, secondary stroke prevention, and choice of antithrombotic therapy.* Stroke. 2013; 44:714–719.
22. Al-Khatib SM, Allen LaPointe NM, Chatterjee R, Crowley MJ, Dupre ME, Kong DF, Lopes RD, Povsic TJ, Raju SS, Shah B, Kosinski AS, McBroom AJ, Sanders GD. *Rate- and rhythm-control therapies in patients with atrial fibrillation: a systematic review.* Ann Intern Med. 2014; 160:760–773
23. Wynn GJ, Das M, Bonnett LJ, Panikker S, Wong T, Gupta D. *Efficacy of catheter ablation for persistent atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of evidence from randomized and nonrandomized controlled trials.* Circ Arrhythm Electrophysiol. 2014; 7:841–852
24. Hart RG, Catanese L, Perera KS, Ntaios G, Connolly SJ. *Embolic stroke of undetermined source: a systematic review and clinical update.* Stroke. 2017;48:867–872.
25. Kamel H, Merkler AE, Iadecola C, et al. *Tailoring the Approach to Embolic Stroke of Undetermined Source: A Review.* JAMA Neurol 2019; 76:855
26. Komatsu T, Iguchi Y, Arai A, et al. *Large but Nonstenotic Carotid Artery Plaque in Patients With a History of Embolic Stroke of Undetermined Source.* Stroke 2018; 49:3054.
27. Kamel H, Navi BB, Merkler AE, et al. *Reclassification of Ischemic Stroke Etiological Subtypes on the Basis of High-Risk Nonstenosing Carotid Plaque.* Stroke 2020; 51:504
28. January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American heart association Task force on clinical practice guidelines and the heart rhythm Society. J Am Coll Cardiol 2019;21: S0735-1097(19)30209-8.
29. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J 2016; 37: 2893–962
30. *Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials.* Arch Intern Med 1994; 154:1449–57
31. .Mohamad Alkhouli and Paul A. Friedman . *Ischemic Stroke Risk in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation* Journal of the American College of Cardiology Volume 74, Issue 24, December 2019
32. Link MS, Giugliano RP, Ruff CT, et al., ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. *Stroke and mortality risk in patients with various patterns of atrial fibrillation: results from the ENGAGE AF-TIMI 48 trial (Effective Anticoagulation With Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48).* Circ Arrhythm Electrophysiol 2017;10:e004267
33. Ann Int Med. Zimetbaum P. *Atrial Fibrillation* 2017 Mar 7;166(5):ITC33-ITC48.

34. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. *Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation.* Ann Intern Med 2007;146:857–867
35. Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, De Caterina R, Le Heuzey JY Schilling RJ et al. *Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of thromboembolic events—European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF).* Europace 2014;16:6–14.
36. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. *Adjusted-dose warfarin versus aspirin for preventing stroke in patients with atrial fibrillation.* Ann Intern Med 2007;147:590–592
37. Gorst-Rasmussen A, Skjoth F, Larsen TB, Rasmussen LH, Lip GY, Lane DA. *Dabigatran adherence in atrial fibrillation patients during the first year after diagnosis: a nationwide cohort study.* J Thromb Haemost 2015;13:495–504.
38. Donze J, Clair C, Hug B, Rodondi N, Waeber G, Cornuz J. *Risk of falls and major bleeds in patients on oral anticoagulation therapy.* Am J Med 2012;125:773–778.
39. Man-Son-Hing M, Nichol G, Lau A, Laupacis A. *Choosing antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls.* Arch Intern Med 1999;159:677–685
40. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalke A, Fitzmaurice D, Lip GY. BAFTA investigators, Midland Research Practices Network (MidReC). *Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial.* Lancet 2007;370: 493–503.
41. Diener HC, Eikelboom J, Connolly SJ, Joyner CD, Hart RG, Lip GY et al. *AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban versus aspirin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a predefined subgroup analysis from AVERROES, a randomised trial.* Lancet Neurol 2012;11:225–231
42. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. *Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation.* Ann Intern Med 2007;146:857–867
43. Azoulay L, Dell'aniello S, Simon TA, Renoux C, Suissa S. *Initiation of warfarin in patients with atrial fibrillation: early effects on ischaemic strokes.* Eur Heart J. 2014;35:1881–1887.
44. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. *Oral anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines.* Chest. 2012;141:e44S–e88S.
45. Molteni M, Cimminiello C. *Warfarin and atrial fibrillation: from ideal to real the warfarin affaire.* Thromb J. 2014;12:5.
46. Kakkar AK, Mueller I, Bassand JP, et al. *Risk profiles and antithrombotic treatment of patients newly diagnosed with atrial fibrillation at risk of stroke: perspectives from the international, observational, prospective GARFIELD Registry.* PLoS One. 2013;8:e63479
47. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A et al. *RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation.* N Engl J Med 2009;361:1139–1151.
48. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna Met al. *ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation.* N Engl J Med 2011;365:981–992.
49. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W et al. *ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation.* N Engl J Med 2011;365:883–891.
50. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL et al. *Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation.* N Engl J Med 2013;369:2093–2104
51. Flaker GC, Eikelboom JW, Shestakovska O, Connolly SJ, Kaatz S, Budaj A et al. *Bleeding during treatment with aspirin versus apixaban in patients with atrial fibrillation unsuitable for warfarin: the apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment (AVERROES) trial.* Stroke 2012;43:3291–3297
52. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S et al. *AVERROES Steering Committee Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation.* N Engl J Med 2011;364:806–817

53. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD et al. *Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a metaanalysis of randomised trials.* Lancet 2014;383:955–962
54. Chang HY, Zhou M, Tang W, Alexander GC, Singh S. *Risk of gastrointestinal bleeding associated with oral anticoagulants: population based retrospective cohort study.* BMJ. 2015;350:h1585.
55. Saver JL. *Cryptogenic stroke in patients with patent foramen ovale.* Curr Atheroscler Rep. 2007;9(4):319–25
56. Kent DM, Ruthazer R, Weimar C, Mas JL, Serena J, Homma S, Di Angelantonio E, Di Tullio MR Lutz JS, Elkind MS, Griffith J, Jaigobin C, Mattle HP, Michel P, Mono ML, Nedeltchev K, Papetti F, Thaler DE. *An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke.* Neurology. 2013; 81:619–625.
57. *Role of PFO Closure in Ischemic Stroke Prevention* Nicholas D. Osteraas, MD, MS* Alejandro Vargas, MD, MS Laurel Cherian, MD, MS Sarah Song, MD, MPH Cerebrovascular Disease and Stroke 2019 Nov 14;21(11):63
58. *Cerebral Microembolus Detection in an Unselected Acute Ischemic Stroke Population* Lund C. · Rygh J. · Stensrød B. · Sandset P.M. · Brucher R. · Russell D.
59. Koennecke H-C, Mast H, Trocio SH, Sacco RL, Ma W, Mohr JP, Thompson JLP: *Frequency and determinants of microembolic signals on transcranial Doppler in unselected patients with acute carotid territory ischemia.* Cerebrovasc Dis 1998;8:107–112
60. Daàertshofer M, Ries S, Schminke U, Hennerici M: *High-intensity transient signals in patients with cerebral ischemia.* Stroke 1996;27:1844–1849
61. Markus HS, Mackinnon A. *Asymptomatic embolization detected by Doppler ultrasound predicts stroke risk in symptomatic carotid artery stenosis.* Stroke. 2005;36:971–975
62. Censori B, Partziguian T, Casto L, Camerlingo M, Mamoli A. *Doppler microembolic signals predict ischemic recurrences in symptomatic carotid stenosis.* Acta Neurol Scand. 2000;101:327–331
63. *Ambulatory Transcranial Doppler Cerebral Embolic Signal Detection in Symptomatic and Asymptomatic Carotid Stenosis.* Andrew D. Mackinnon, Rune Aaslid and Hugh S. Markus. Stroke 2005;36:1726-1730; originally published online Jul 21, 2005
64. *Microembolic Signals and Risk of Early Recurrence in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack* Luc Valton, MD; Vincent Larrue, MD; Anne Pavy le Traon, MD; Pierre Massabau, MD; Gilles Ge´raud, MD Stroke. 1998;29:2125–2128
65. *Basic Identification Criteria of Doppler Microembolic Signals and Consensus Committee of the Ninth International Cerebral Hemodynamic* 1 Jun 1995 .Stroke. 1995;26:1123
66. Sitzler M, Mu¨ller W, Siebler M, Hort W, Kniemeyer H, Ja¨ncke L, Steinmetz H. *Plaque ulceration and lumen thrombus are the main sources of cerebral microemboli in high-grade internal carotid artery stenosis.* Stroke. 1995;26:1231–1233.
67. Valton L, Larrue V, Arrue´ P, Ge´raud G, Be´s A. *Asymptomatic cerebral embolic signals in patients with carotid stenosis: correlation with appearance of plaque ulceration on angiography.* Stroke. 1995;26: 813–815
68. Droste D, Decker W, Siemens H, Kaps M, Schulte-Altdorneburg G. *Variability in occurrence of embolic signal in long-term transcranial Doppler recordings.* Neurol Res. 1996;18:25–30
69. Sondergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, Andersen G, Iversen HK, Nielsen-Kudsk JE, et al. *Patent foramen ovale closure or antiplatelet therapy for cryptogenic stroke.* N Engl J Med. 2017;377(11):1033–42
70. Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, Massardier E, Hosseini H, Mechtouff L, et al. *Patent foramen ovale closure or anticoagulation vs. antiplatelets after stroke.* N Engl J Med. 2017;377(11):1011–21
71. Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, Massardier E, Hosseini H, Mechtouff L, et al. *Patent foramen ovale closure or anticoagulation vs. antiplatelets after stroke.* N Engl J Med. 2017;377(11):1011–21

72. Hart RG, Sharma M, Mundl H, Kasner SE, Bangdiwala SI, Berkowitz SD, Swaminathan B, Lavados P, Wang Y, Wang Y, et al; NAVIGATE ESUS Investigators. *Rivaroxaban for stroke prevention after embolic stroke of undetermined source*. *N Engl J Med*. 2018;378:2191–2201.
73. Diener HC, Sacco RL, Easton JD, Granger CB, Bernstein RA, Uchiyama S, Kreuzer J, Cronin L, Cotton D, Grauer C, et al; RE-SPECT ESUS Steering Committee and Investigators. *Dabigatran for prevention of stroke after embolic stroke of undetermined source*. *N Engl J Med*. 2019;380:1906–1917.
74. Lim HS, Willoughby SR, Schultz C, Gan C, Alasady M, Lau DH et al. *Effect of atrial fibrillation on atrial thrombogenesis in humans: impact of rate and rhythm*. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:852–860
75. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GY. *Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT(2)R(2) score*. *Chest* 2013;144:1555–1563.
76. Lip GY, Haguenoer K, Saint-Etienne C, Fauchier L. *Relationship of the SAME-TT(2)R(2) score to poor-quality anticoagulation, stroke, clinically relevant bleeding, and mortality in patients with atrial fibrillation*. *Chest* 2014;146:719–726
77. Chang G, Xie Q, Ma L, Hu K, Zhang Z, Mu G, Cui Y. *Accuracy of HAS-BLED and other bleeding risk assessment tools in predicting major bleeding events in atrial fibrillation: a network meta-analysis*. *J Thromb Haemost* 2020;18:791801
78. Chao TF, Lip GYH, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Liao JN, Chung FP, Chen TJ, Chen SA. *Incident risk factors and major bleeding in patients with atrial fibrillation treated with oral anticoagulants: a comparison of baseline, follow-up and Delta HAS-BLED scores with an approach focused on modifiable bleeding risk factors*. *Thromb Haemost* 2018;118:768777
79. Guo Y, Lane DA, Chen Y, Lip GY H; mAF-App II Trial investigators. *Regular bleeding risk assessment associated with reduction in bleeding outcomes: the mAFA-II randomized trial*. *Am J Med* 2020;pii: S0002-9343(20)30274-6
80. *Oral Anticoagulants for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation* Keitaro Senoo MD, Deirdre A Lane PhD, Gregory YH Lip MD
81. *Preventability of serious thromboembolic and bleeding events related to the use of oral anticoagulants: a prospective study* Anne-Laure Sennesael, Anne-Sophie Larock, Bérangère Devalet, Valérie Mathieux, Franck Verschuren, Xavier Muschart, Olivia Dalleur, Jean-Michel Dogné, and Anne Spinewine *Br J Clin Pharmacol*. 2018 Jul; 84(7): 1544–1556
82. *Introduction to Multivariate Statistical Analysis in Chemometrics*. Taylor & Francis Group, Boca Raton. Varmuza, K., Filzmoser, P., 2009.
83. *Higher Incidence of Ischemic Stroke in Patients Taking Novel Oral Anticoagulants* Max Shpak, PhD; Anurekha Ramakrishnan, MS; Zoltan Nadasdy, PhD; Matthew Cowperthwaite, PhD; Christopher Fanale, MD
84. *Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients. The ARISTOPHANES Study* Gregory Y.H. Lip, MD Allison Keshishian, MPH Xiaoyan Li, PhD Melissa Hamilton, MPH Cristina Masseria PhD Kiran Gupta, PhD Xuemei Luo, PhD Jack Mardekian, PhD Keith Friend, MD Anagha Nadkarni, PhD Xianying Pan, MS Onur Baser, PhD Steven Deitelzweig MD Originally published 8 Nov 2018. *Stroke*. 2018;49:2933–2944
85. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. *Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy (RE-LY) trial*. *Circulation* 2011;123:2363-72
86. *New Options in Anticoagulation for Atrial Fibrillation* Gregory J. del Zoppo, M.D., and Misha Eliasziw, Ph.D

RINGRAZIAMENTI

Il primo ringraziamento a tutti i pazienti che ho incontrato in questi anni, perché siamo noi a imparare da loro, perché ognuno ci lascia qualcosa che ci portiamo dietro e loro ci regalano le vere lezioni di vita.

Al Dottor Sanguigni per avermi dato la possibilità di vivere l'esperienza formativa e avermi coinvolto con l'entusiasmo contagioso con cui investe sulla metodica neurosonologica. Un grazie a tutta la Neurologia dell'Ospedale Madonna del Soccorso di San Benedetto del Tronto per il sostegno professionale e umano con cui hanno supportato il mio progetto, ai pazienti e a tutte le loro famiglie, senza i quali lo studio non sarebbe stato possibile.