

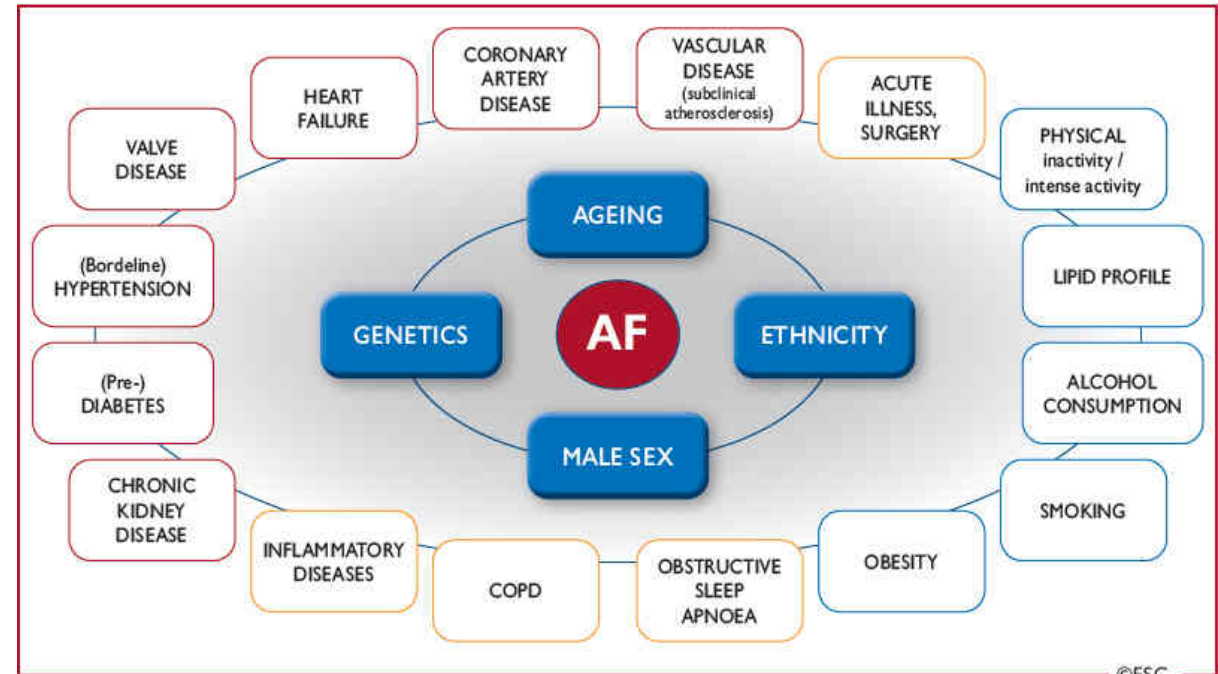
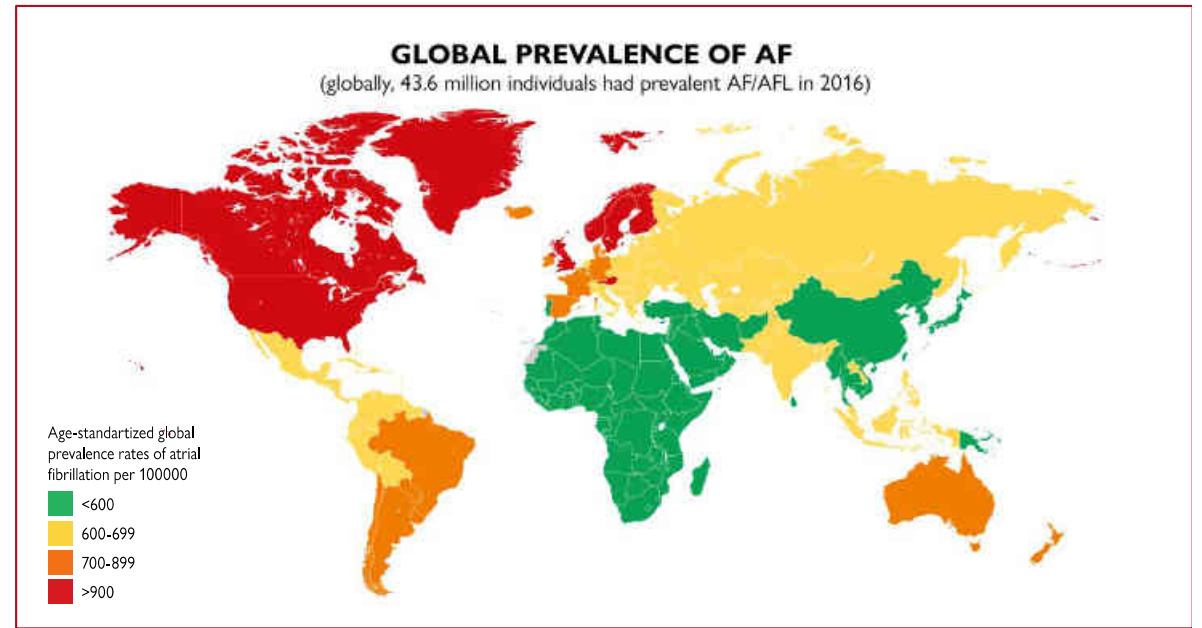
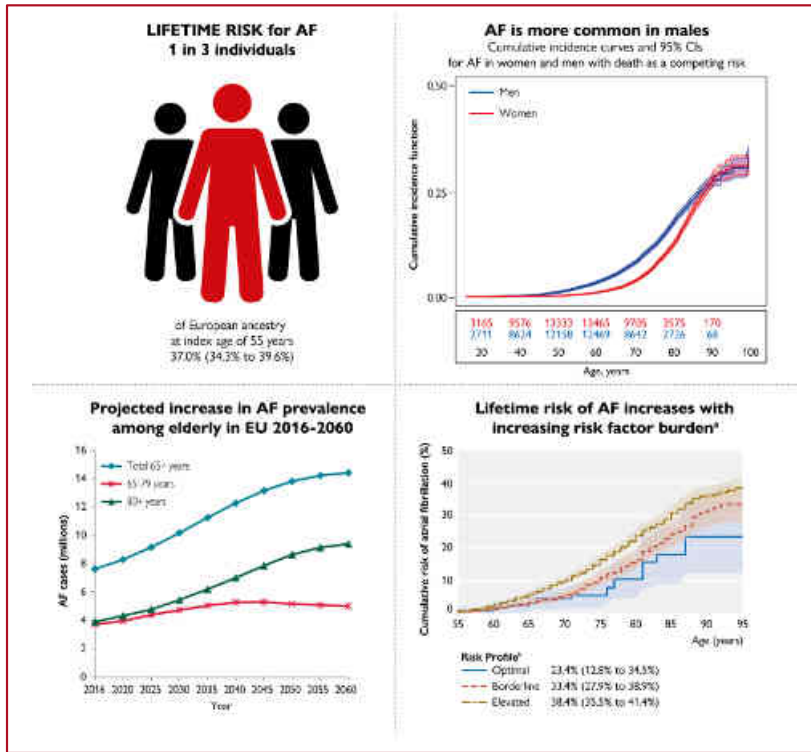
# TERAPIA CON DOAC NEL PAZIENTE CON FIBRILLAZIONE ATRIALE E FENOTIPO CLINICO COMPLESSO: DIABETE, INSUFFICIENZA RENALE, POST ICTUS CEREBRALE

## IL PROBLEMA

Dott.ssa Antonella Rispoli  
Università degli Studi di Salerno



# FIBRILLAZIONE ATRIALE E FENOTIPO CLINICO COMPLESSO

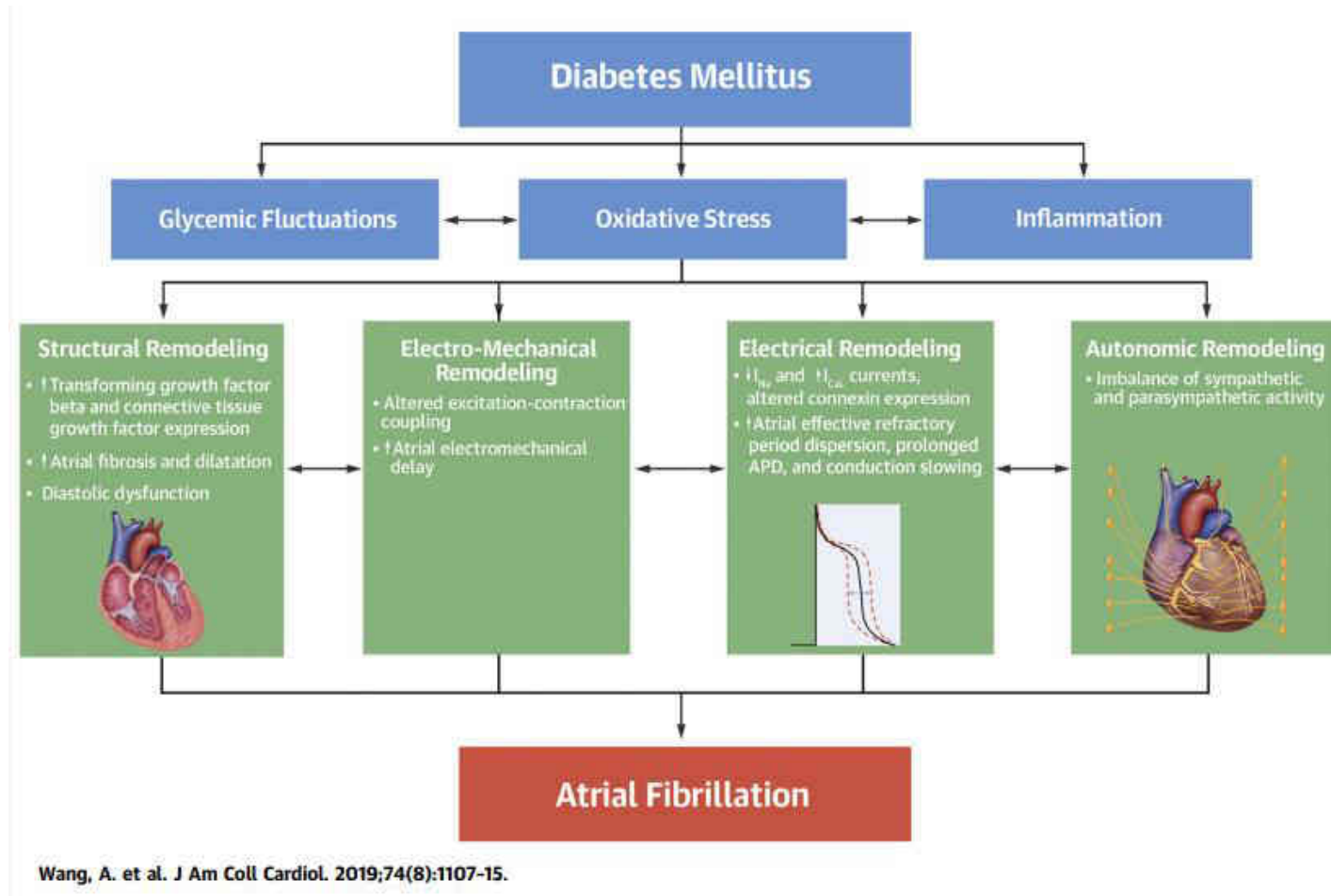


# FIBRILLAZIONE ATRIALE E DIABETE MELLITO

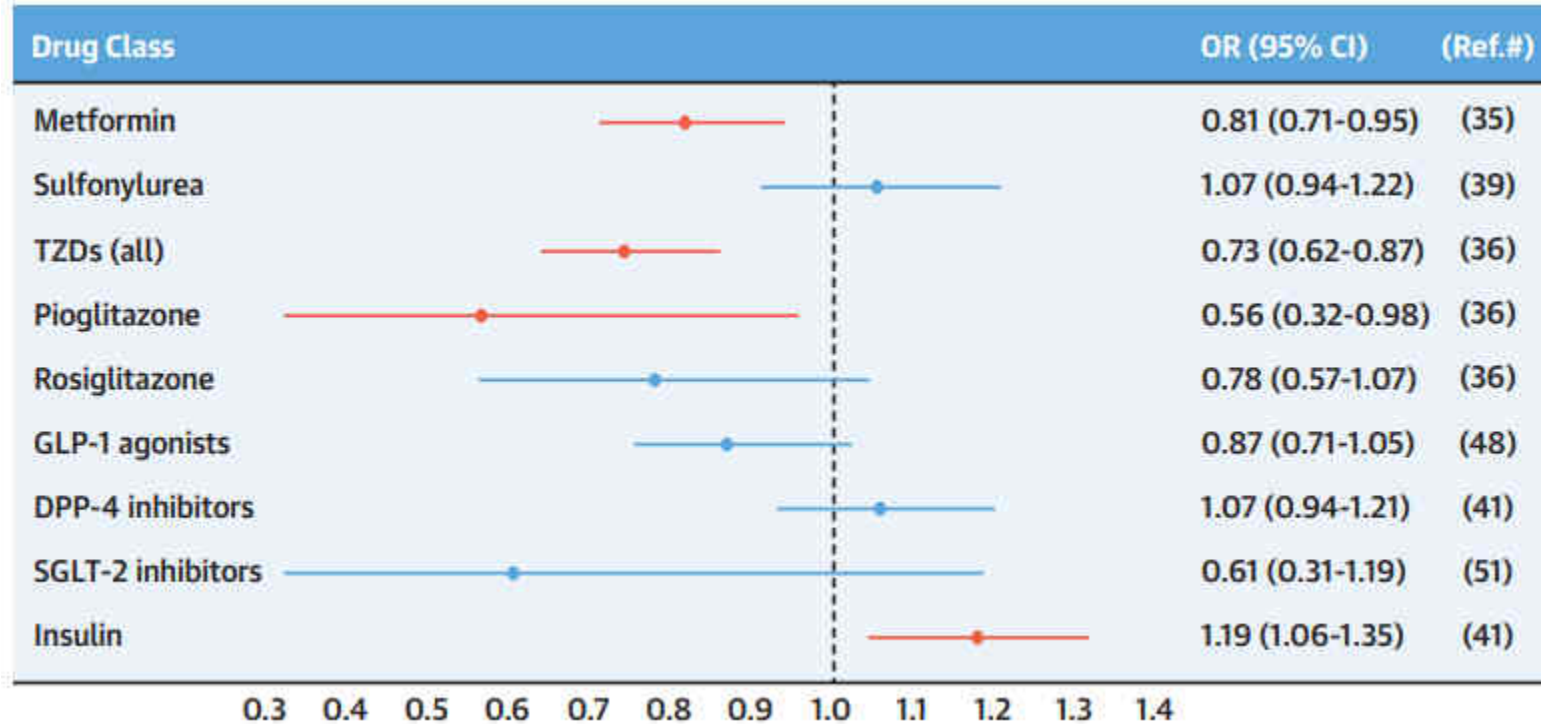
# FIBRILLAZIONE ATRIALE E DIABETE MELLITO

- Il diabete è un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di fibrillazione/flutter atriale, più pronunciato nei giovani diabetici.
- La prevalenza della FA è almeno due volte più alta nei pazienti con diabete rispetto a quelli senza diabete
- La mortalità per cause vascolari è minore nei pazienti con diabete trattati con NOAC rispetto a quelli trattati con warfarin.

# FIBRILLAZIONE ATRIALE E DIABETE MELLITO



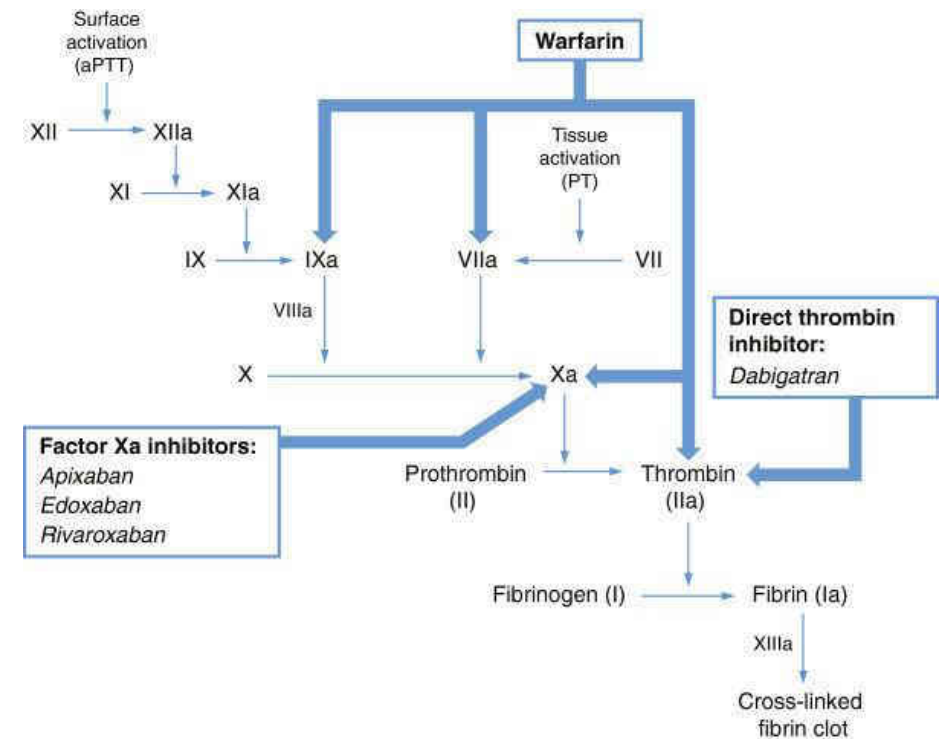
# FIBRILLAZIONE ATRIALE E DIABETE MELLITO



Metformina e TZD sono associati a un rischio significativamente ridotto di FA, mentre l'insulina è associata ad un aumentato rischio di FA. Tuttavia, l'uso di insulina può indicare un carico maggiore di comorbidità.

# FIBRILLAZIONE ATRIALE E DIABETE MELLITO

- L'uso dei DOAC è associato ad una minore incidenza di diabete nei pazienti in fibrillazione atriale rispetto al warfarin.
- La differenza di incidenza è correlata al diverso meccanismo farmacodinamico tra i DOAC e il warfarin.
- La vitamina K ha dimostrato di essere importante nel controllo glicemico migliorando la risposta all'insulina.



# FIBRILLAZIONE ATRIALE E DIABETE MELLITO

Figure 1, Panel A: Stroke or Systemic Embolic Events

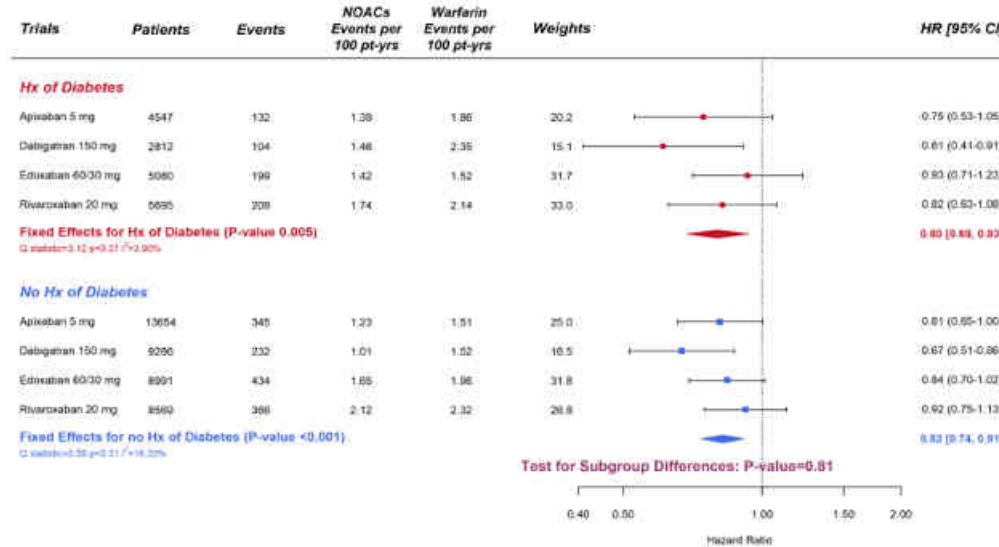
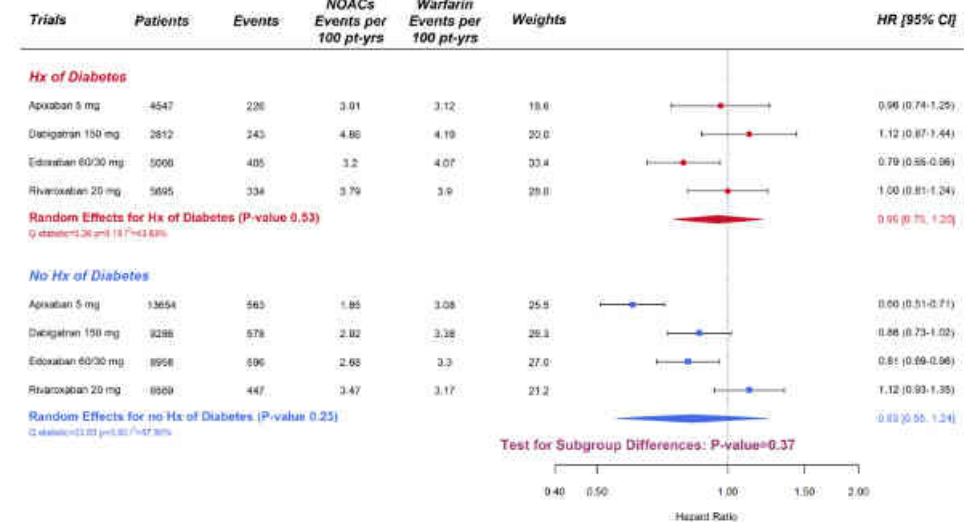


Figure 1, Panel B: Major Bleeding



- Nei pazienti con diabete mellito, i NOAC riducono il rischio di ictus/SEE del 20% rispetto a warfarin, senza differenze significative nell'entità della riduzione tra i NOAC specifici.
- Dabigatran è l'unico NOAC a ridurre significativamente l'incidenza di ictus/SEE nei pazienti indipendentemente dalla presenza o assenza di DM.
- Ci sono significative riduzioni dei sanguinamenti maggiori con edoxaban (sia in pazienti con DM che in pazienti senza DM) e apixaban (nei pazienti senza DM), ma non con dabigatran o rivaroxaban in entrambi i pazienti con o senza DM



# FIBRILLAZIONE ATRIALE E DIABETE MELLITO

Figure 2, Panel A: Intracranial Hemorrhage

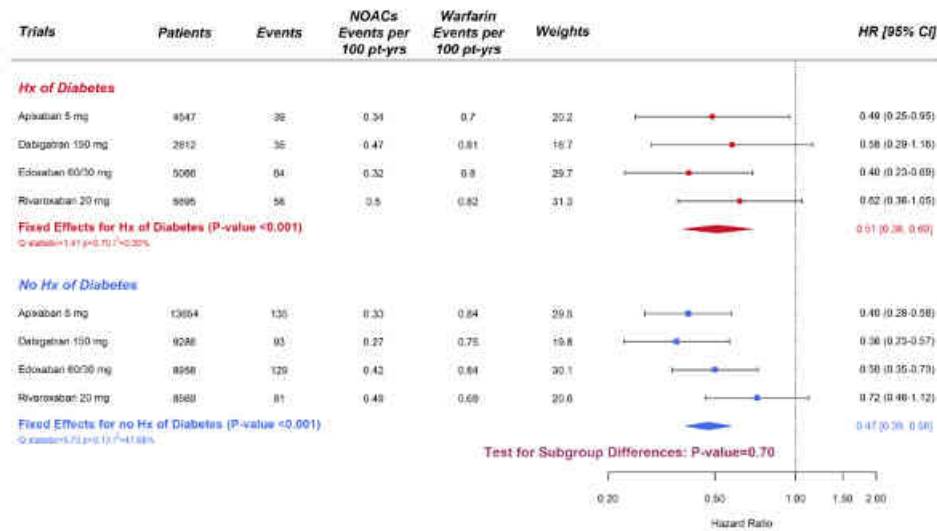
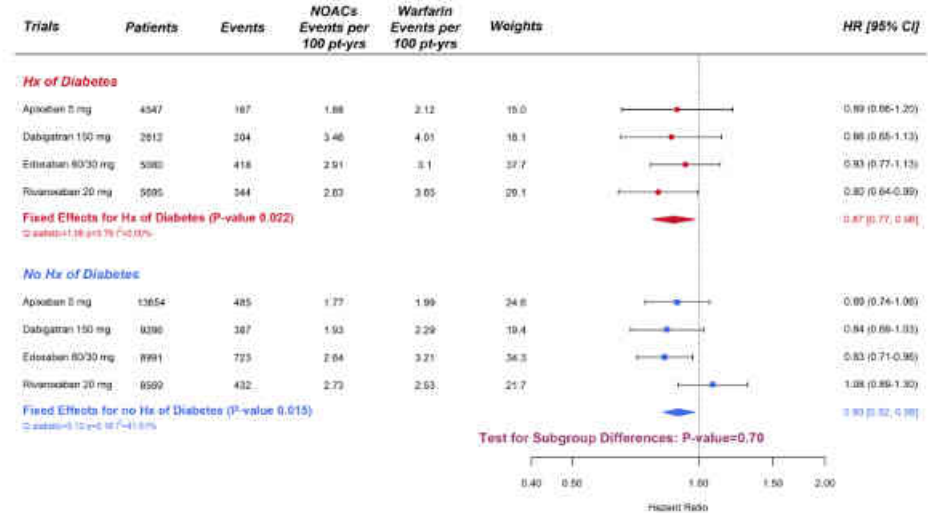


Figure 2, Panel B: Cardiovascular Death



- I NOAC riducono in modo significativo il rischio di emorragie intracraniche e di morte per cause cardiovascolari.
- Nei pazienti con diabete mellito, i NOAC riducono il rischio di ICH del 49% e mortalità totale del 10% rispetto a warfarin, senza differenze significative nell'entità della riduzione tra i NOAC specifici.

FIBRILLAZIONE ATRIALE E INSUFFICIENZA RENALE

# FIBRILLAZIONE ATRIALE E INSUFFICIENZA RENALE

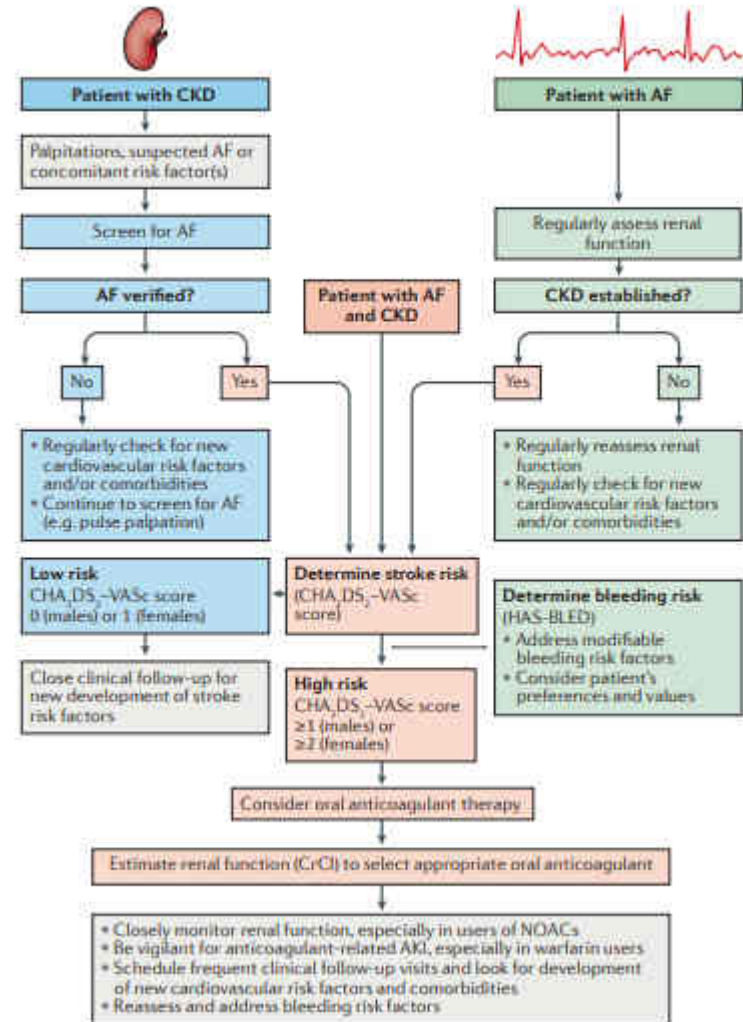
- La fibrillazione atriale e la malattia renale cronica condividono fattori di rischio comuni, tra cui l'età avanzata, l'ipertensione e il diabete mellito.
- L'IRC aumenta il rischio di fibrillazione atriale, mentre la fibrillazione atriale aumenta il rischio di sviluppo e progressione dell'insufficienza renale.
- FA e IRC sono associate ad un aumentato rischio di eventi tromboembolici; i pazienti con IRC grave mostrano anche un aumento paradossale del rischio di sanguinamento.
- È stata osservata una relazione graduale, indipendente e inversa tra il declino dell'eGFR e il rischio di ictus emorragico.

# FIBRILLAZIONE ATRIALE E INSUFFICIENZA RENALE

- Il rischio di sanguinamento intracerebrale può essere fino a dieci volte maggiore nei pazienti con insufficienza renale cronica in dialisi rispetto a quelli senza insufficienza renale cronica.
- Il peggioramento della funzione renale associato ad alterazioni vascolari può provocare un aumento dei microsanguinamenti con il rischio di successiva emorragia intracerebrale.
- Il sanguinamento gastrointestinale si verifica frequentemente ed è più grave nei pazienti con IRC, in particolare in quelli con ESRD in dialisi, rispetto ai pazienti senza IRC.
- Nei pazienti con IRC, il sanguinamento gastrointestinale può derivare da ulcera peptica e altre cause come la malattia diverticolare e sia la dialisi peritoneale che l'emodialisi sono associate ad un aumentato rischio di emorragia gastrointestinale.

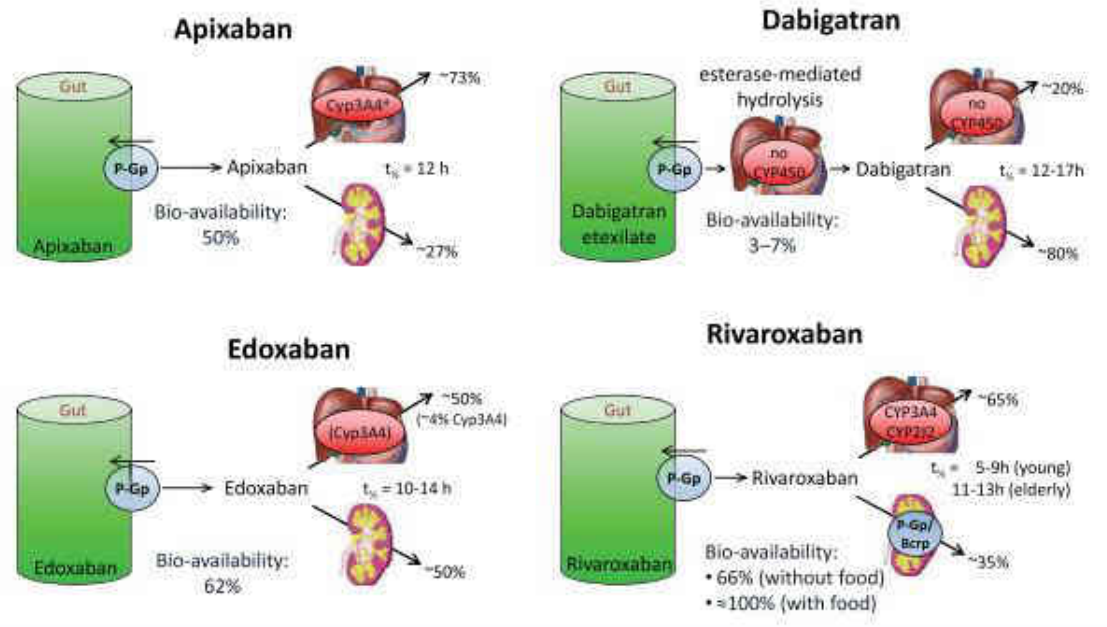
# FIBRILLAZIONE ATRIALE E INSUFFICIENZA RENALE

- Nella maggior parte dei pazienti in fibrillazione atriale, il beneficio della riduzione del rischio ischemico e di tutte le cause di mortalità supera l'incrementato rischio di sanguinamento connesso all'utilizzo della terapia anticoagulante orale.

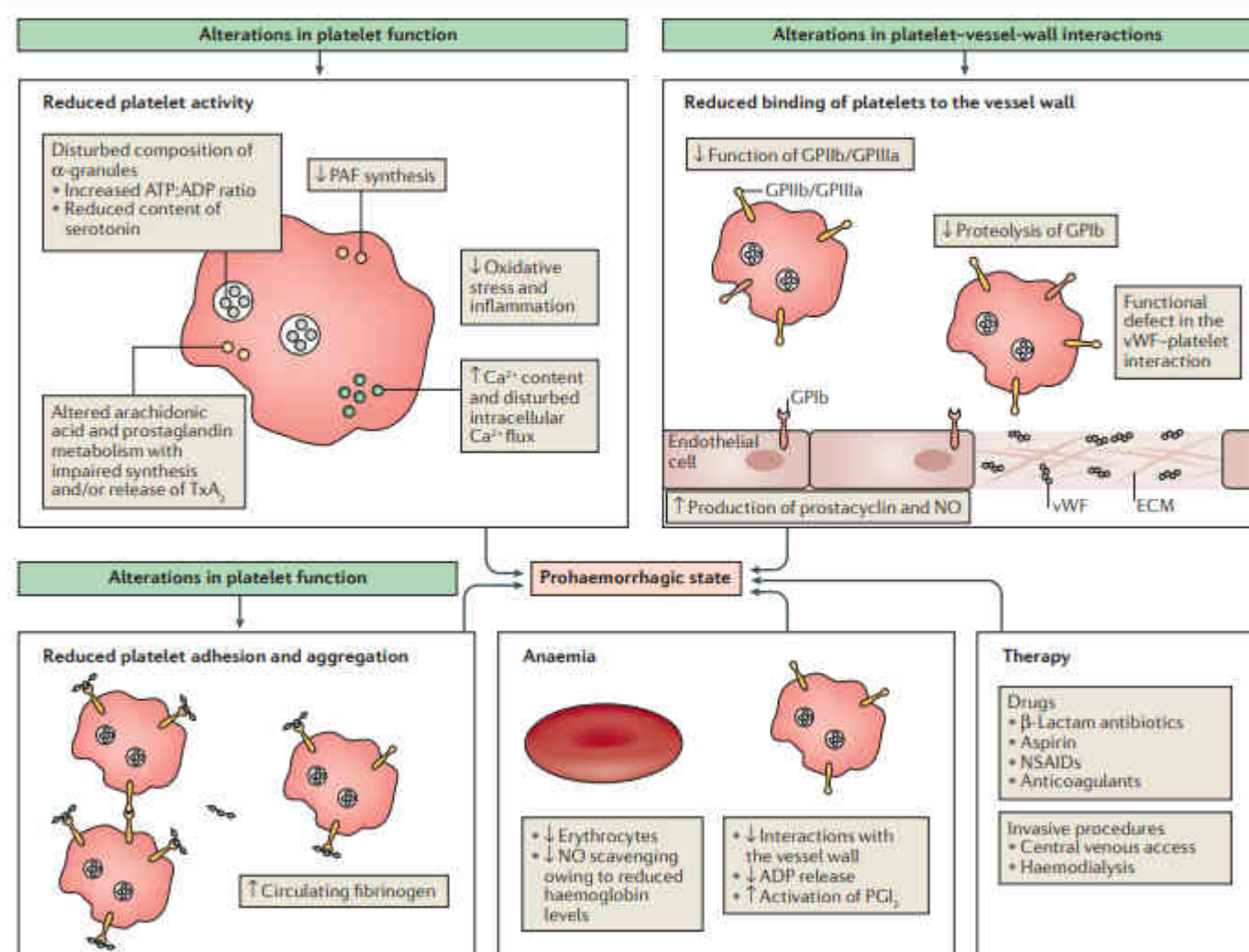


# FIBRILLAZIONE ATRIALE E INSUFFICIENZA RENALE

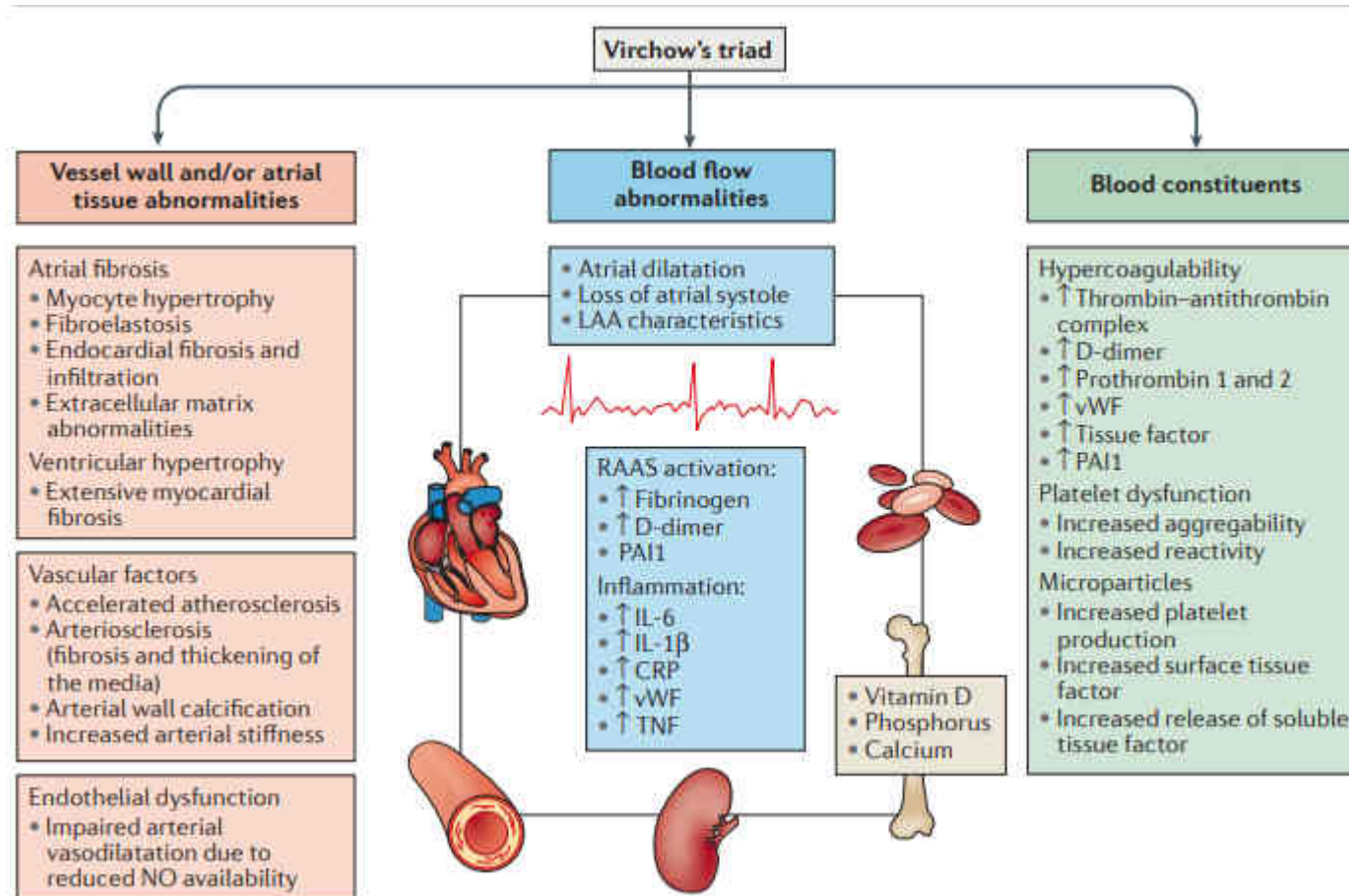
- In contrasto con l'iperattività piastrinica nelle prime fasi dell'insufficienza renale cronica, negli stadi avanzati prevalgono i disturbi della cascata coagulativa e dell'attivazione del sistema fibrinolitico, con conseguente ridotta attività piastrinica e alterazioni delle interazioni vaso-parete piastrinica, che possono essere aggravate in presenza di anemia correlata al danno renale



# INSUFFICIENZA RENALE E FATTORI PRO-EMORRAGICI



# INSUFFICIENZA RENALE E FATTORI PROTROMBOTICI





# DOAC ED INSUFFICIENZA RENALE CRONICA

	RE-LY <sup>25,122</sup>	ROCKET-AF <sup>28,122</sup>	ARISTOTLE <sup>17,122</sup>	ENGAGE-AF TIMI 48 <sup>18,122</sup>
<b>Agent (mechanism of action)</b>	Dabigatran (direct thrombin inhibitor)	Rivaroxaban (direct inhibitor of activated factor X)	Apixaban (direct inhibitor of activated factor X)	Edoxaban (direct inhibitor of activated factor X)
<b>Patients (n)</b>	18,113	14,264	18,201	21,105
<b>Renal function exclusion criteria (estimated CrCl by Cockcroft–Gault criteria)</b>	<30 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	<30 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	<25 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	<30 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>
<b>NOAC dose</b>	150 mg or 110 mg twice daily	20 mg once daily	5 mg twice daily	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 60 mg or 30 mg once daily</li> <li>• In both groups the dose was halved in patients who had any of the following criteria: estimated CrCl 30–50 ml/min, body weight ≤60 kg or concomitant use of verapamil or quinidine</li> </ul>
<b>Safety and efficacy of NOAC in comparison to warfarin</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 150 mg dose: lower rates of stroke and systemic embolism and similar rates of major haemorrhage</li> <li>• 110 mg dose: similar rates of stroke and less major bleeding</li> </ul>	Similar rates of stroke and major bleeding	Less stroke and major bleeding	Both doses: similar rates of stroke with less major bleeding
<b>Efficacy for stroke prevention in patients with CKD*</b>	No significant interaction of treatment effects with renal function <sup>123</sup>	No significant interaction of treatment effects with renal function <sup>124</sup>	No significant interaction of treatment effects with renal function <sup>125</sup>	No significant interaction of treatment effects with renal function <sup>126</sup>
<b>Safety in patients with CKD (risk of major bleeding)*</b>	No significant interaction of adverse effects with renal function <sup>123</sup>	No significant interaction of adverse effects with renal function <sup>124</sup>	Lower risk of major bleeding events with apixaban relative to warfarin in patients with CKD than in those without CKD <sup>125</sup>	No significant interaction of adverse effects with renal function <sup>126</sup>

FIBRILLAZIONE ATRIALE POST ICTUS CEREBRALE

# FIBRILLAZIONE ATRIALE POST ICTUS CEREBRALE

- Gli ictus ischemici correlati alla FA sono spesso fatali o invalidanti, con aumento del rischio di recidiva precoce entro 48 h-2 settimane, o di trasformazione emorragica, specialmente nei primi giorni dopo grandi lesioni cardioemboliche e terapia di ricanalizzazione acuta.
- L'ictus cardioembolico rappresenta il 13-26% degli stroke cerebrali.

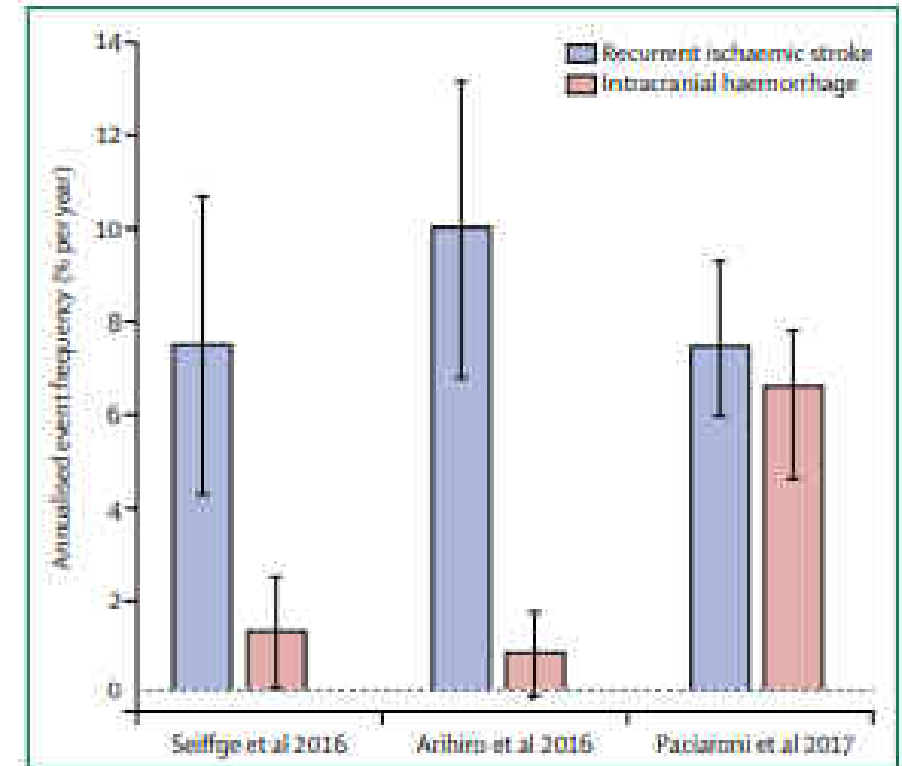


Figure 1: Risk of recurrent ischaemic stroke and intracranial haemorrhage in patients with atrial fibrillation and a recent ischaemic stroke

Annualised event frequencies (percentage per year with 95% CIs) of recurrent ischaemic stroke and intracranial haemorrhage in prospective observational studies<sup>1-3</sup> of patients treated with direct oral anticoagulants with at least 3 months of clinical follow-up.

# FIBRILLAZIONE ATRIALE POST ICTUS CEREBRALE

Timing introduzione terapia anticoagulante:

- l'inizio precoce della terapia anticoagulante potrebbe esacerbare o causare la trasformazione emorragica del tessuto cerebrale ischemico, con conseguenze cliniche potenzialmente gravi
- decidere quando iniziare l'anticoagulazione orale nei pazienti con fibrillazione atriale è una sfida clinica di vecchia data, comune e irrisolta
- CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc e HAS-BLED sono comunemente usati per la valutazione del rischio ischemico ed emorragico ma non sono specifici per la valutazione dell'anticoagulazione post evento ischemico cerebrale.

# FIBRILLAZIONE ATRIALE POST ICTUS CEREBRALE

Timing introduzione terapia anticoagulante:

- la degradazione della lamina basale e della matrice extracellulare può favorire la trasformazione emorragica del tessuto ischemico cerebrale, che varia da emorragia petecchiale all'ematoma parenchimale.
- In studi osservazionali, età, dimensioni della lesione ischemica e la dilatazione atriale sono fattori di rischio per la recidiva di stroke correlato alla fibrillazione atriale.
- Le dimensioni della lesione infartuale sono correlate però anche al rischio emorragico.

# AHRE E ICTUS CEREBRALE

Six-month incidence of transition to higher AHRE burden <sup>a</sup> (n = 6580, pooled from three prospective studies)				
	Baseline burden			
6-month progression	5 min to <1 h	1 h to <6 h	6 h to <12 h	12 h to <23 h
Transition to ≥1 h	33.5%			
Transition to ≥6 h	15.3%	42.2%		
Transition to ≥12 h	8.9%	27.5%	55.8%	
Transition to ≥23 h	5.1%	16.0%	40.6%	63.1%

Stroke rates <sup>b</sup> per AHRE burden and CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc category (n = 21 768 device patients not taking OAC)			
	Baseline maximum daily burden		
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score	No AF	AF 6 min–23.5 h	AF >23.5 h
0	0.33%	0.52%	0.86%
1	0.62%	0.32%	0.50%
2	0.70%	0.62%	1.52%
3-4	0.83%	1.28%	1.77%
≥5	1.79%	2.21%	1.68%

# CONCLUSIONI

- La fibrillazione atriale è una patologia le cui conseguenze possono essere altamente invalidanti se non correttamente trattata.
- L'identificazione degli individui a più alto rischio di sviluppare la FA potrebbe facilitare il targeting di interventi preventivi e programmi di screening per la diagnosi precoce della FA, ad esempio in sottogruppi ad alto rischio come i pazienti post-ictus.
- La scelta della terapia anticoagulante deve sempre tener conto delle comorbidity del paziente.

GRAZIE PER L'ATTENZIONE