





XXIX
CONGRESSO NAZIONALE ANCE

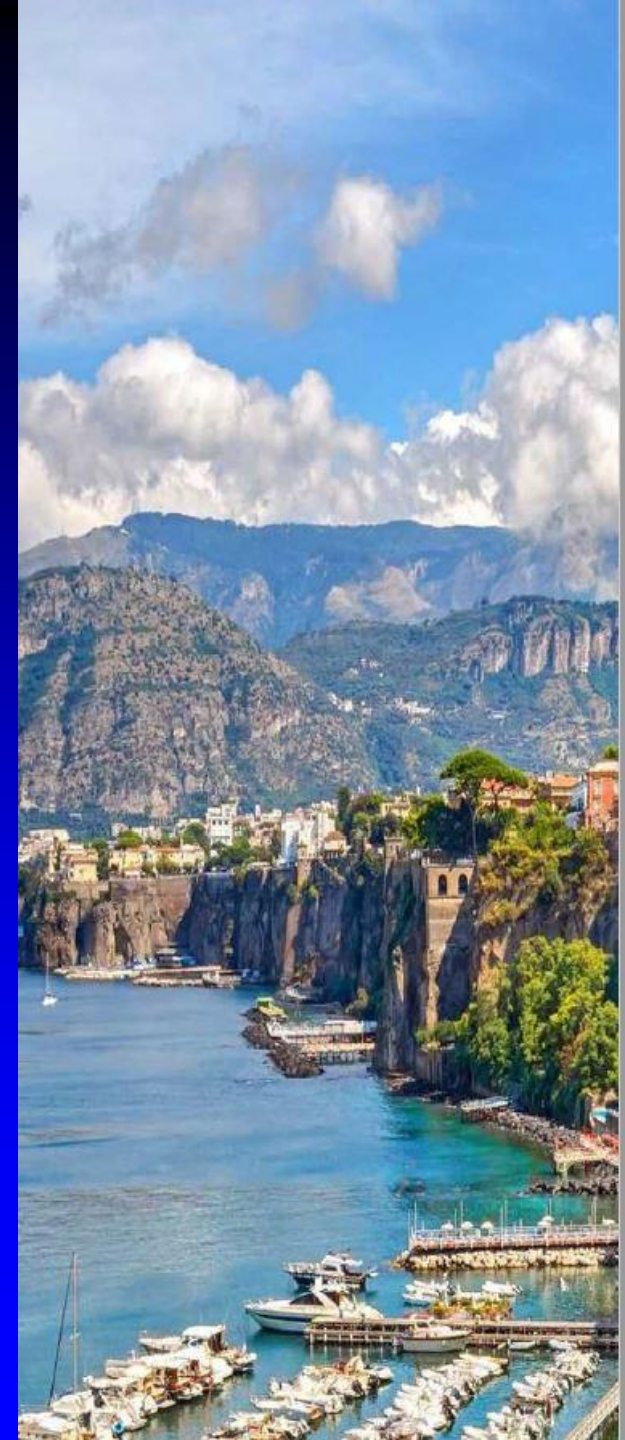
10 - 13 OTTOBRE 2019

Differenza di genere nella gestione territoriale della FANV ad alto rischio emorragico

dr. Roberto Marini

Responsabile Cardiologia

Policlinico Triestino «*Salus*» - Trieste



Pathophysiology

- Hormones
- Inflammatory biomarkers
- Electrical/Structural characteristics
- Genetics
- Comorbidities
- *Social and treatment disparity*

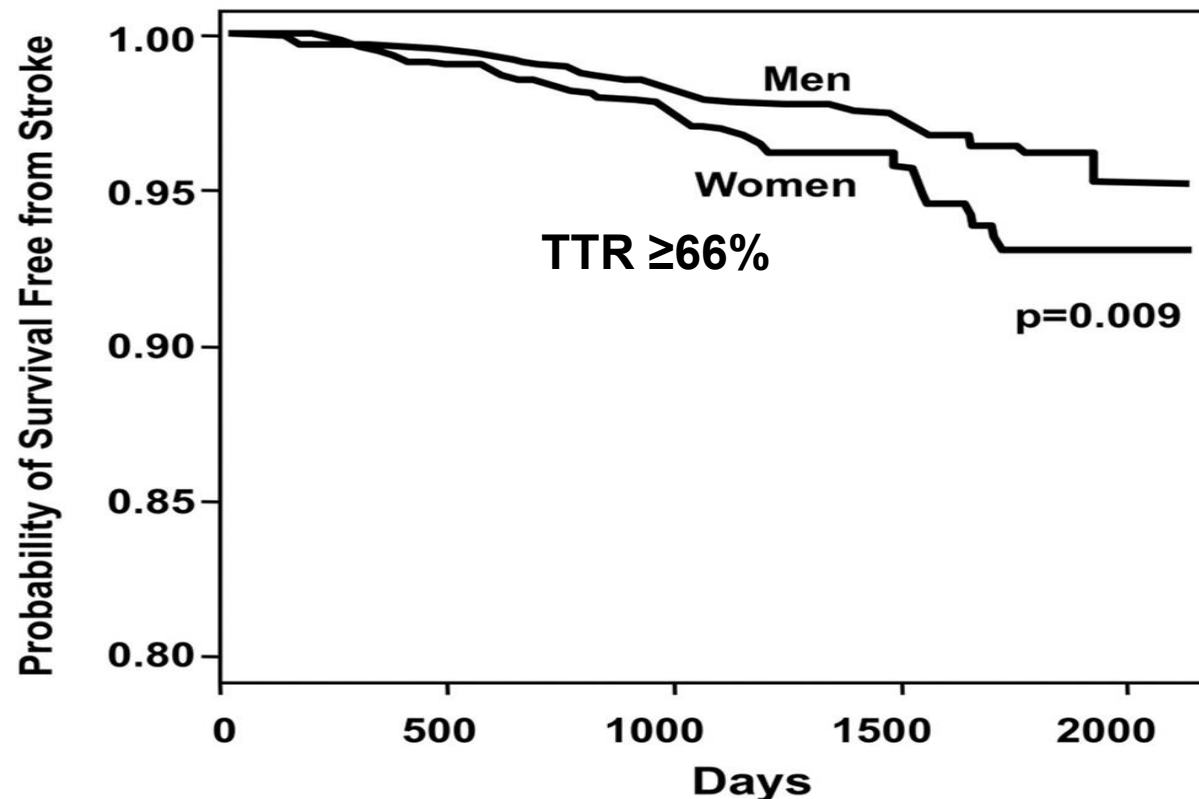
ESC Guidelines - CHA₂-DS₂-VASc

CHA ₂ DS ₂ -VASc risk factor	Points
Congestive heart failure Signs/symptoms of heart failure or objective evidence of reduced left ventricular ejection fraction	+1
Hypertension Resting blood pressure >140/90 mmHg on at least two occasions or current antihypertensive treatment	+1
Age 75 years or older	+2
Diabetes mellitus Fasting glucose >125 mg/dL (7 mmol/L) or treatment with oral hypoglycaemic agent and/or insulin	+1
Previous stroke, transient ischaemic attack, or thromboembolism	+2
Vascular disease Previous myocardial infarction, peripheral artery disease, or aortic plaque	+1
Age 65–74 years	+1
Sex category (female)	+1

Higher risk of stroke in women anticoagulated with warfarin

AFFIRM Trial 4,060 Pts with AF and indication for OAC

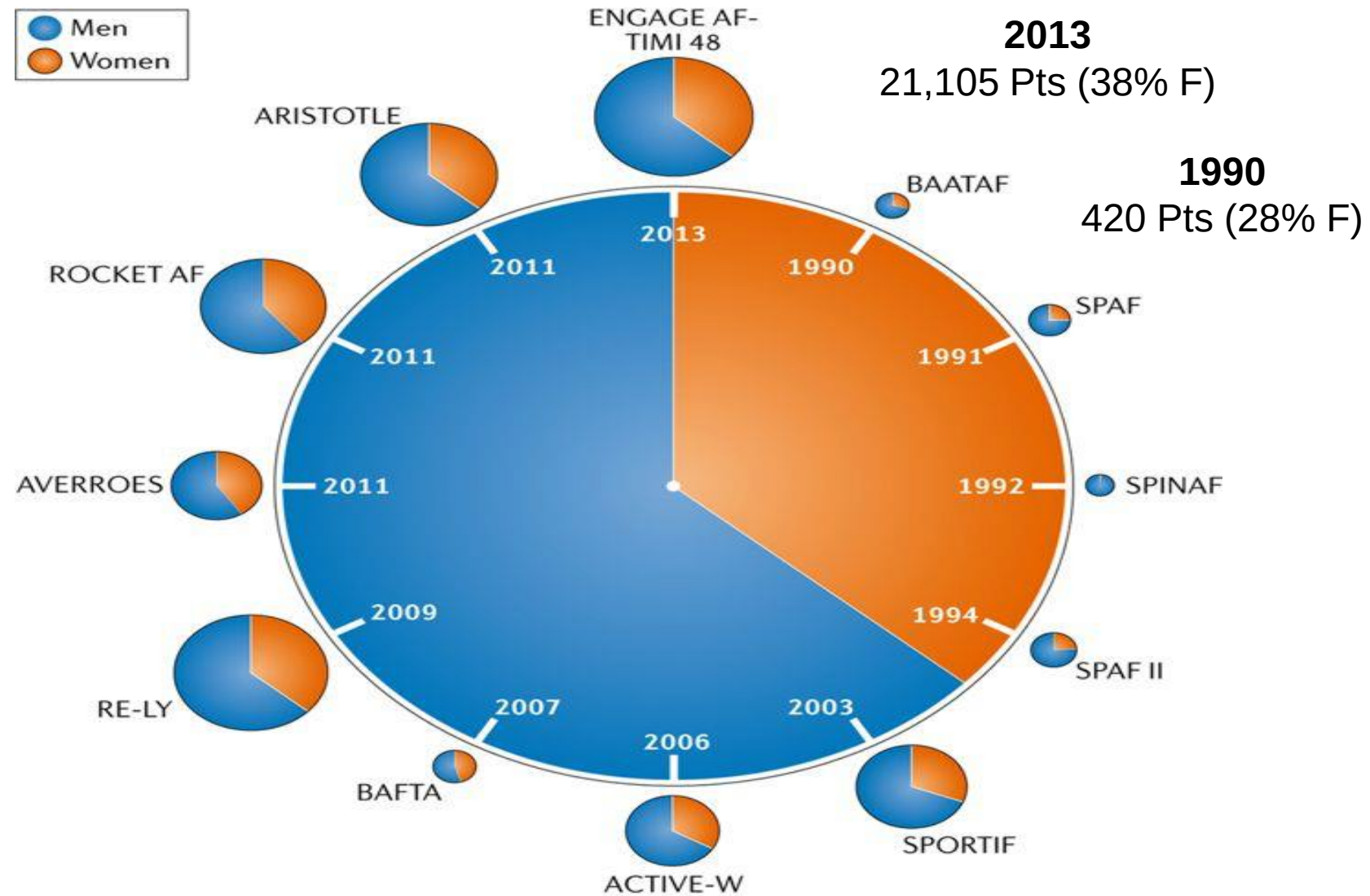
INR at time of Stroke	Outside range INR > 3 (%)	Below range INR < 2 (%)
Women (n=1,499)	40 ± 0.7	29 ± 0.7
Men (n=2,337)	37 ± 0.5	26 ± 0.5
P-value	0.0001	0.0002



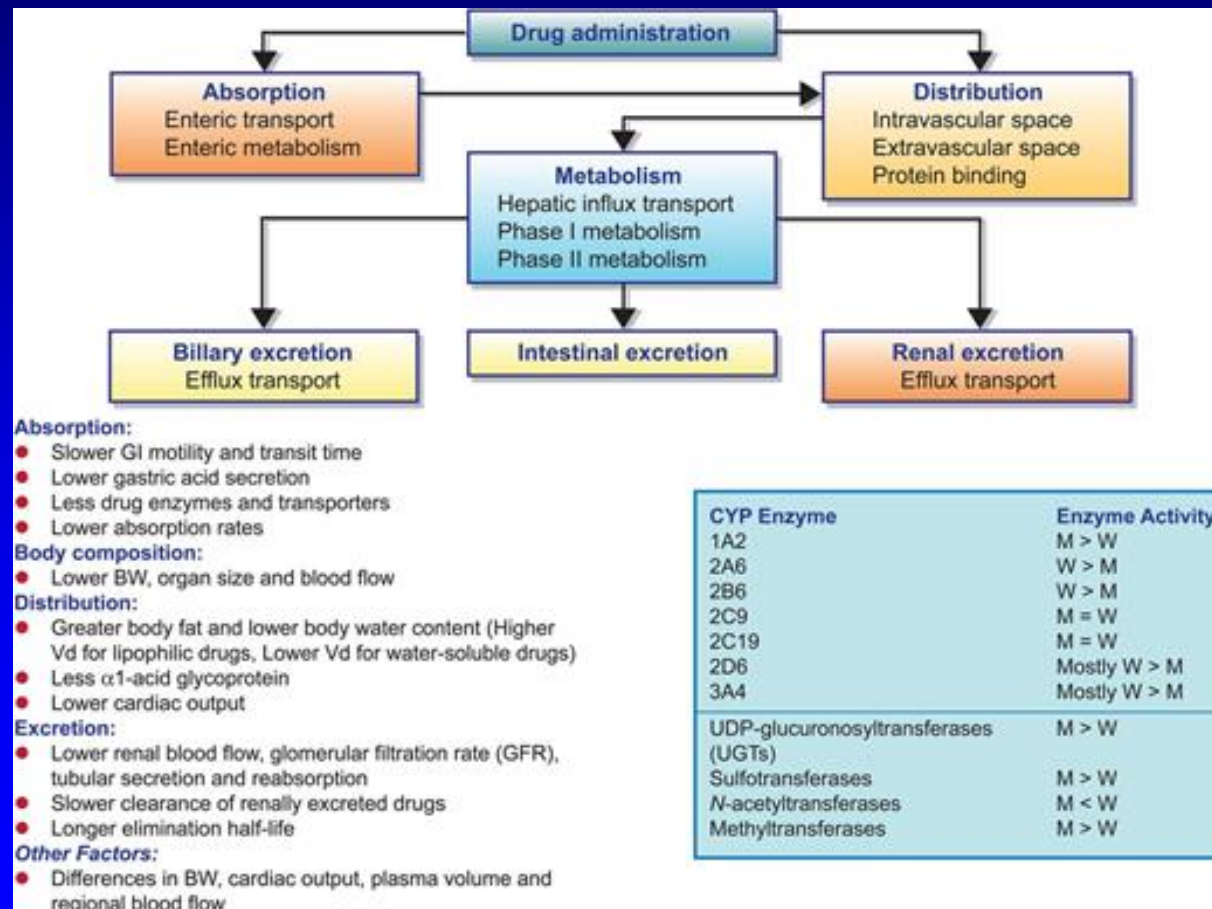
Women may benefit from more frequent INR checks

Women may require a higher therapeutic INR range for a similar RR of ischemic, being exposed to a higher risk of bleeding

Participation of women in anticoagulation trials for AF



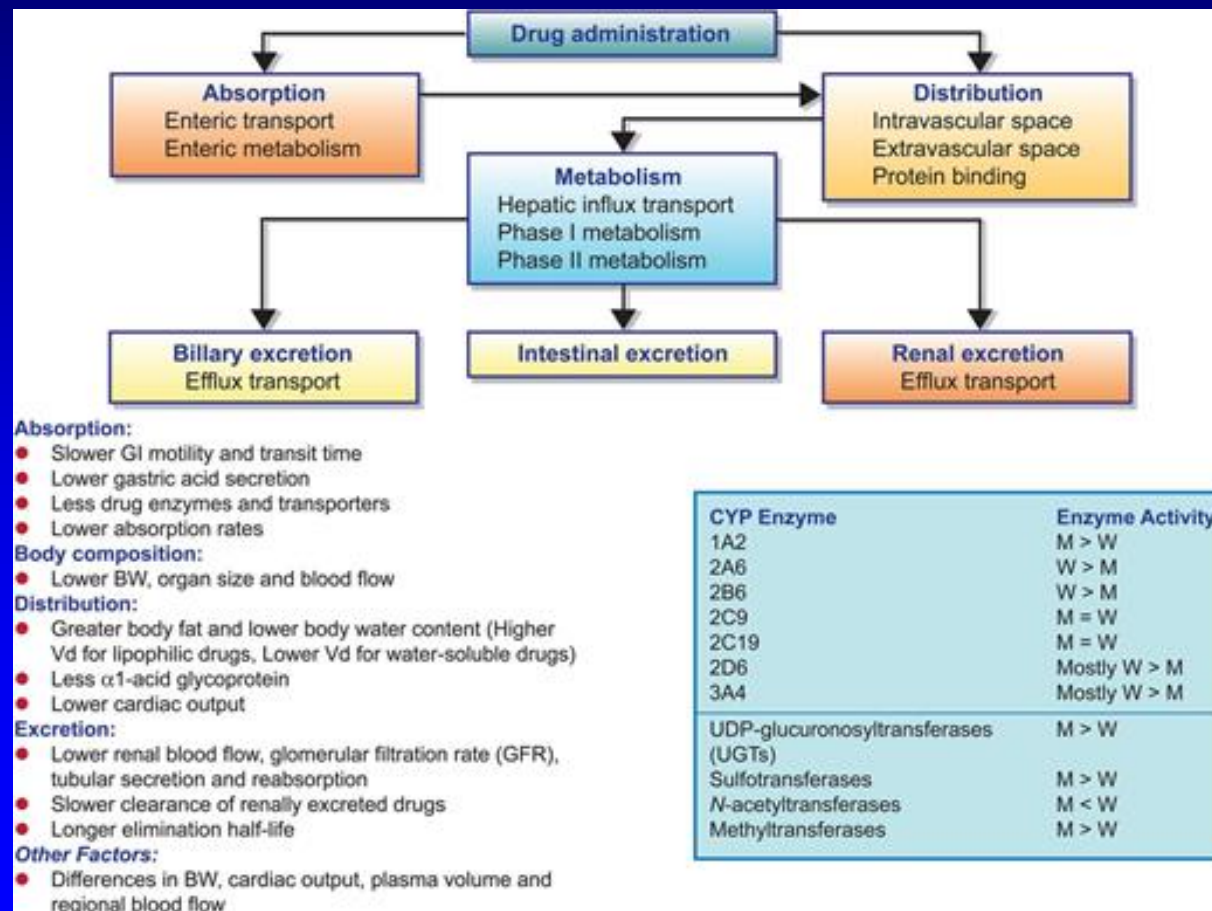
DIFFERENZE DI GENERE NEL METABOLISMO DEI FARMACI



Differenze di genere in:

- **assorbimento dei farmaci**
Sebbene siano presenti, non influenzano significativamente l'assorbimento del farmaco tra i due sessi.

DIFFERENZE DI GENERE NEL METABOLISMO DEI FARMACI



Differenze di genere in:

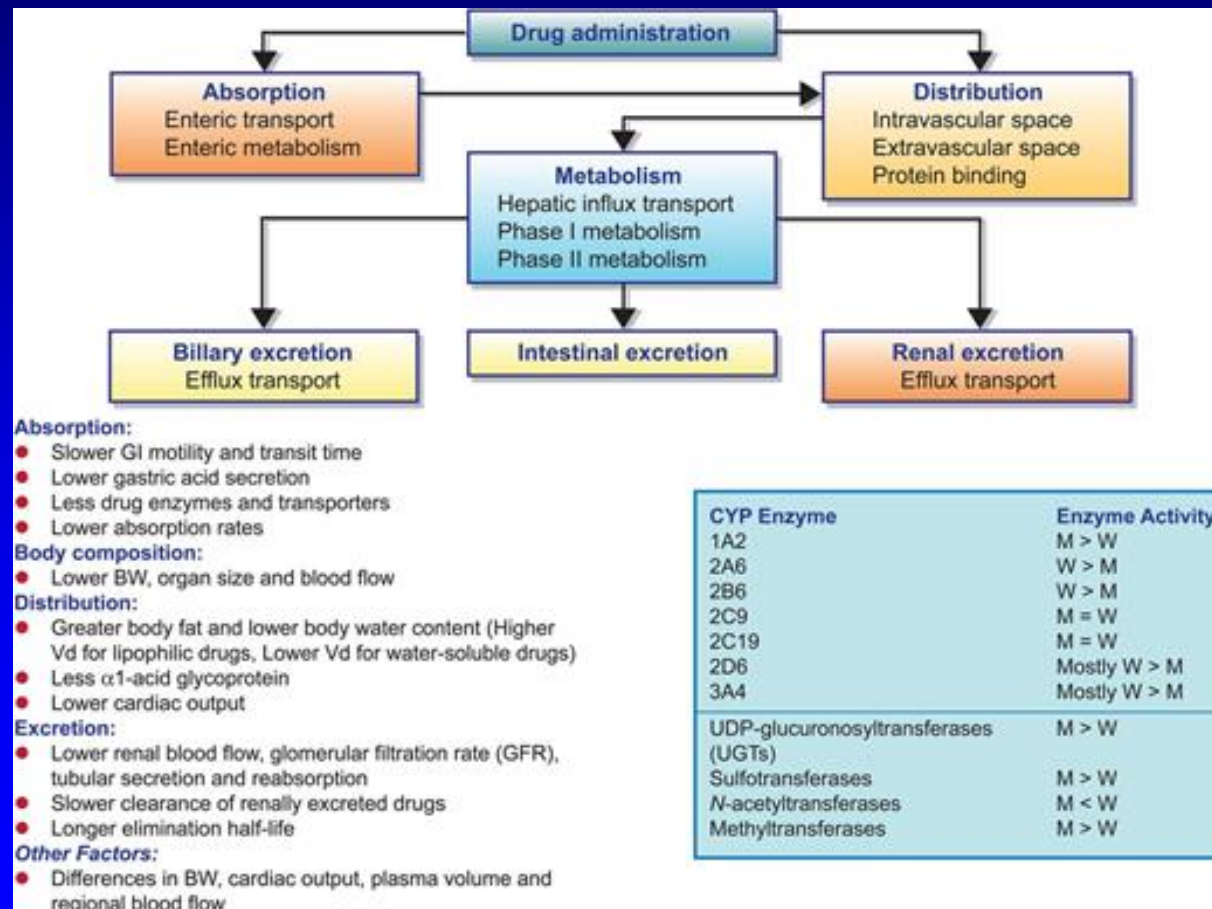
- distribuzione dei farmaci

Il maggiore contenuto di grasso corporeo nelle donne spiega l'inizio più rapido, la durata prolungata e un maggiore volume di distribuzione (Vd) dei farmaci lipofili.

La clearance epatica è una funzione della gittata cardiaca e del flusso sanguigno epatico, che sono più bassi nelle donne

L'attività degli enzimi epatici coinvolti nelle reazioni di fase I e II, e i trasportatori mostrano differenze sesso-specifiche.

DIFFERENZE DI GENERE NEL METABOLISMO DEI FARMACI



Differenze di genere in:

- **escrezione dei farmaci**

Nell'escrezione renale, per la maggior parte dei farmaci sono attribuibili al peso e scompaiono dopo la normalizzazione per il peso corporeo.

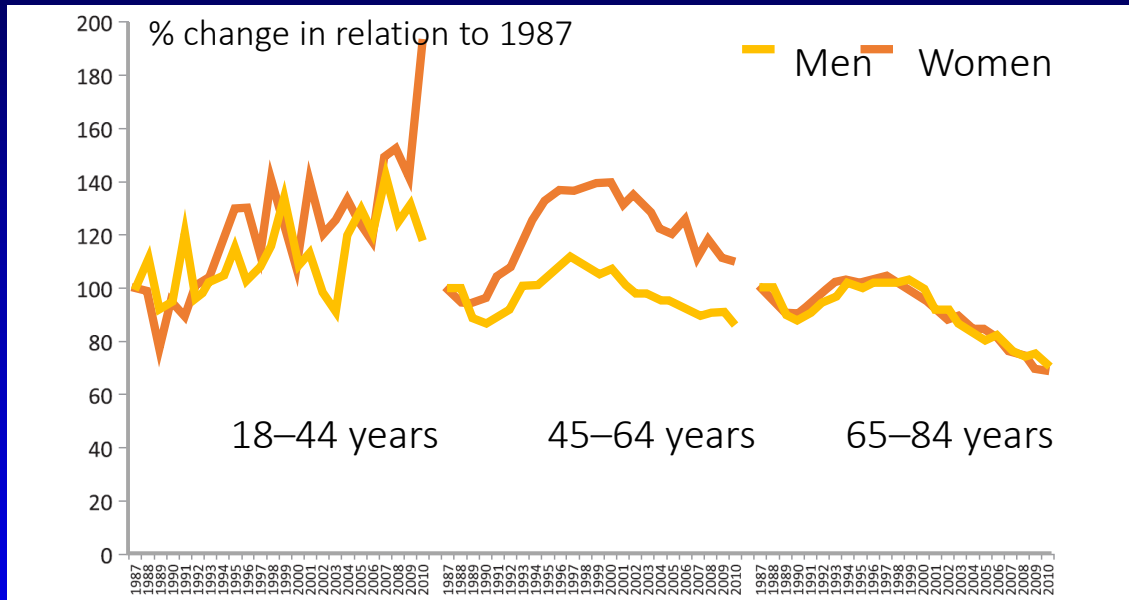
DIFFERENZE DI GENERE NEL METABOLISMO DEI FARMACI

L'influenza dei livelli di ormoni sessuali su farmacocinetica (PK) e farmacodinamica (PD) dei farmaci cardiovascolari non è stata ben studiata. Gli studi di fase I sono spesso condotti su giovani volontari sani che differiscono nel loro profilo ormonale dalla popolazione di pazienti che riceveranno trattamenti cardiovascolari.

Inoltre le differenze di genere nella PD sono difficili da quantificare poiché le donne sono spesso sottorappresentate negli studi e il ruolo degli ormoni sessuali nella risposta finale non viene preso in considerazione.

Le differenze di genere, quindi, non vengono solitamente valutate come *outcome* clinico nella definizione dei dosaggi appropriati di molti farmaci usati abitualmente nella pratica clinica, ma sono importanti perché ne influenzano l'efficacia e la sicurezza.

DIFFERENZE DI GENERE NELL'ICTUS



incidence of ischaemic stroke in Sweden from 1987–2010

 Check for updates

Research

Countries with women inequalities have higher stroke mortality

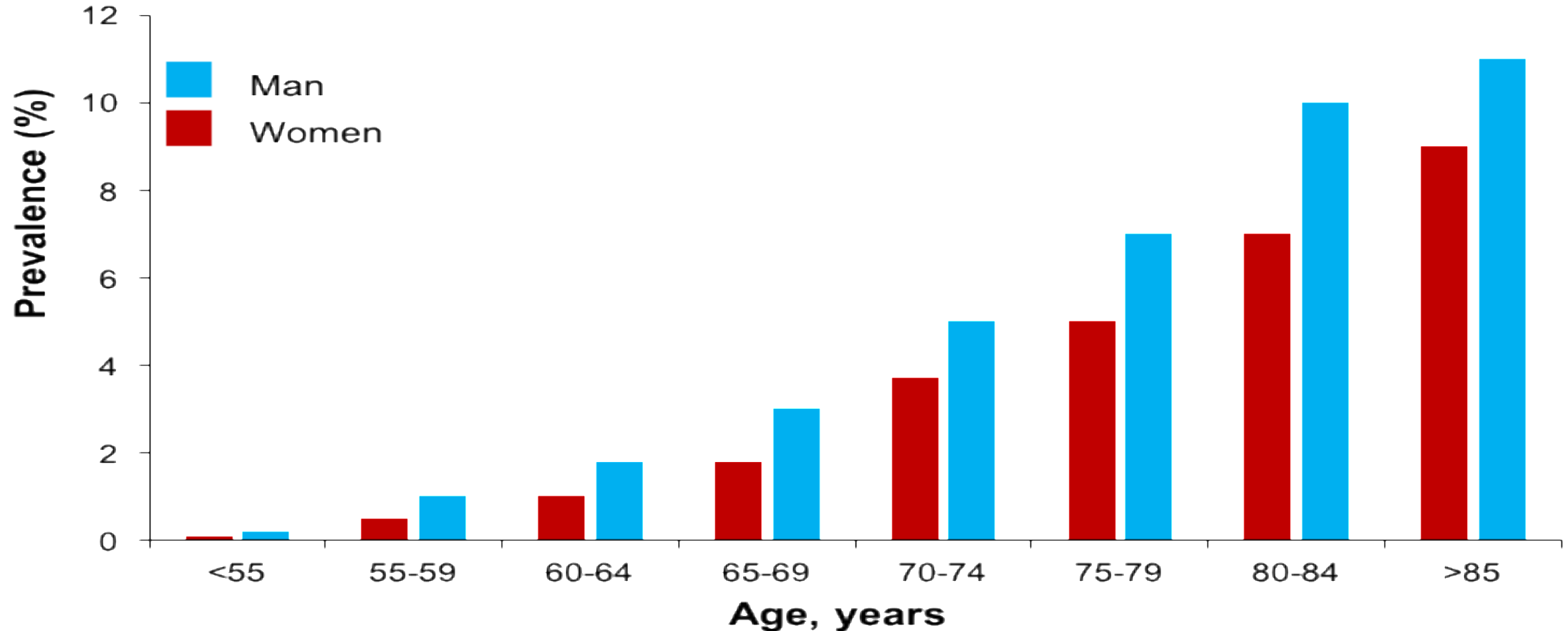
Young Dae Kim¹, Yo Han Jung², Valeria Caso³, Cheryl D Bushnell⁴ and Gustavo Saposnik⁵; On Behalf of The Women's Disparities Working Group

Prevalence of AF

A 2.5-fold increase in the prevalence of AF projected by the year 2050

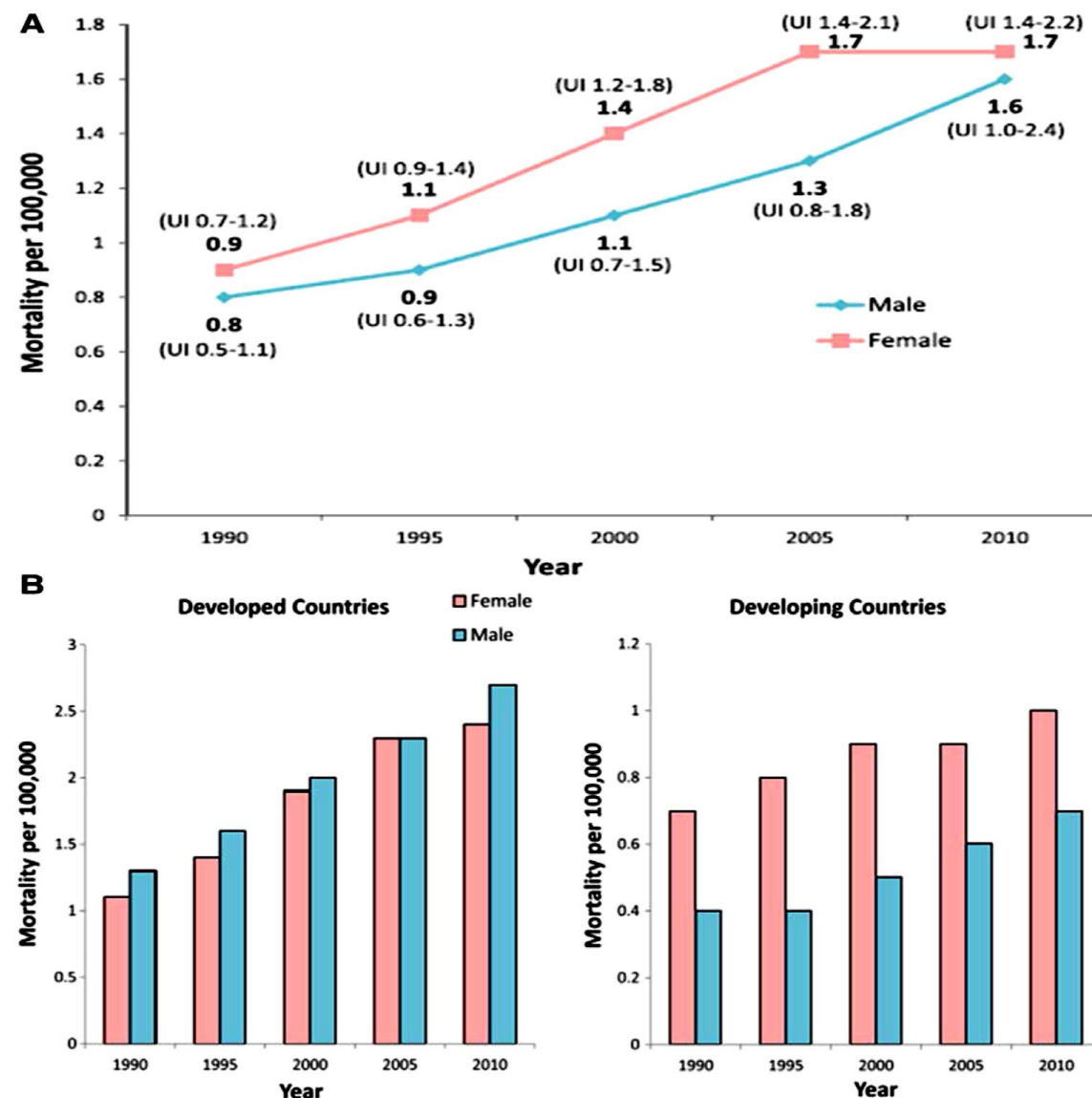
Prevalence of AF higher in men than in women

Lifetime risk of AF in women and men similar, longer life expectancy in women



Fibrillazione Atriale: Mortalità

- La mortalità corretta per l'età è molto più alta nella donna rispetto all'uomo dal 1990 al 2010.
- Eccesso di mortalità è quasi tutto da attribuire alla mortalità femminile in pazienti con diagnosi di FA nei paesi in via di sviluppo.



Donna con Fibrillazione Atriale

- Età più avanzata.
- Alta prevalenza di ipertensione arteriosa, malattia valvolare e scompenso cardiaco a funzione sistolica preservata.
- Minor prevalenza di malattia coronarica.
- Maggior rischio di ictus e tromboembolismo sistemico rispetto all'uomo.



PAZIENTE PIU' FRAGILE

Original article

Sex differences in clinical presentation, severity and outcome of stroke: Results from a hospital-based registry

P. Santalucia ^{a,*}, F.R. Pezzella ^b, M. Sessa ^c, S. Monaco ^d, G. Torgano ^e, S. Anticoli ^b, E. Zanolli ^f,
M. Maimone Baronello ^d, M. Paciaroni ^g, V. Caso ^g
and On behalf of Women Stroke Association (WSA)

- The distribution of risk factors between genders revealed a higher presence of AF in women (29% vs 21%, $p=0.003$)

FATTORI DI RISCHIO PRESENTI UNICAMENTE NELLE DONNE

Oral contraceptive use

- RR 2.75, 95% CI 2.24–33.8

Pregnancy/peripartum period

- Overall RR 2.4 (95% CI 1.6–3.6)

The burden of stroke in women is on the rise due to ageing population

“The real numbers” are probably underestimated due to the lower access to care worldwide

Cultural and religious factors are an important barrier to health-service access for women in different countries

DIFFERENZE DI GENERE E FARMACI CARDIOVASCOLARI

Cosa sappiamo?

La FA è un fattore di rischio molto più pronunciato per ictus e morte nelle donne rispetto agli uomini (F:M=2,5:1)

Nei pazienti con FA sono state documentate differenze di sesso nell'incidenza di effetti avversi di diversi farmaci cardiovascolari (F:M=1,5-1,7:1)

Il dosaggio di warfarin è associato al sesso e le donne necessitano di un quantitativo inferiore (meno milligrammi alla settimana) rispetto agli uomini.

DOACs

DIRECT ORAL ANTICOAGULANTS

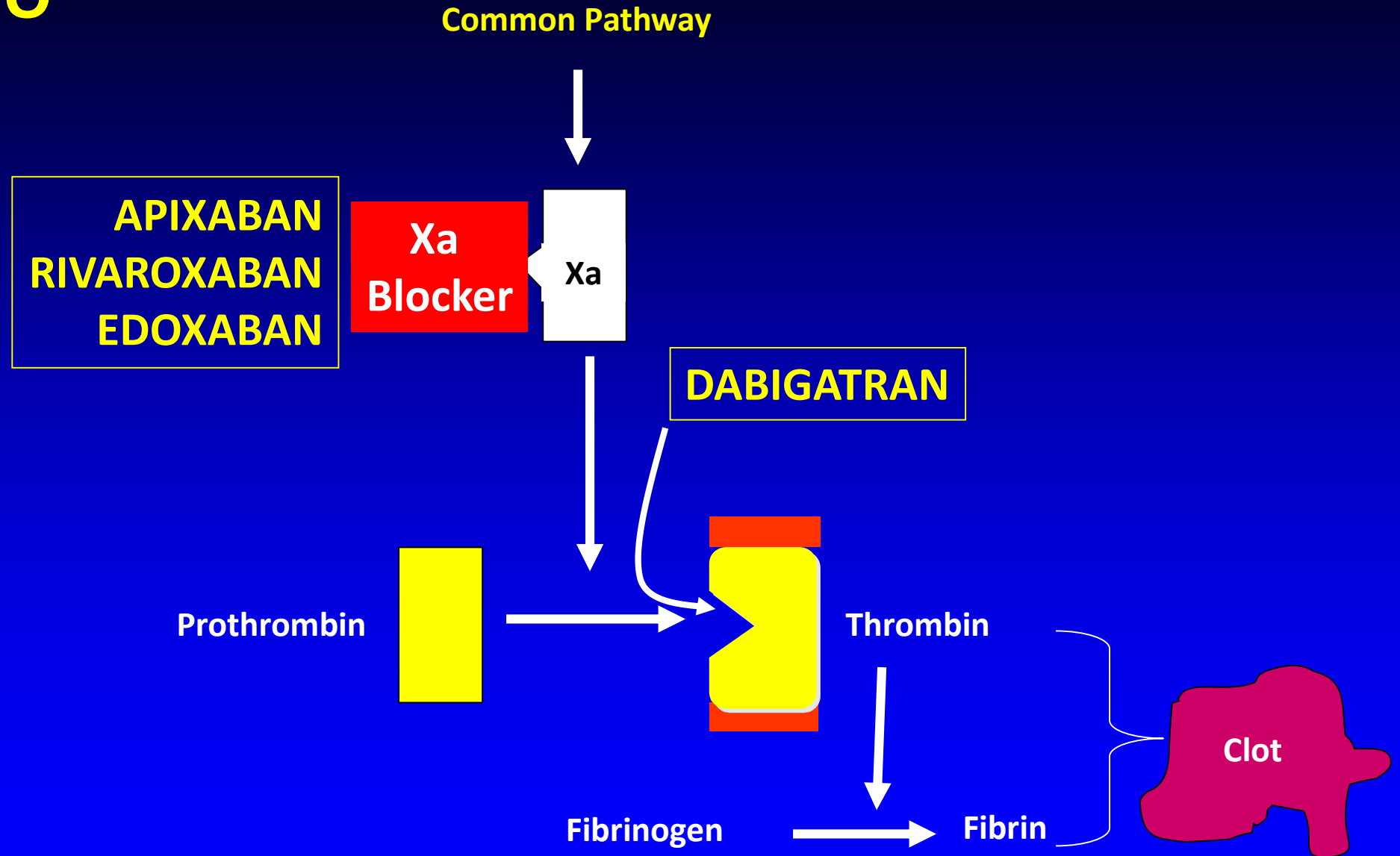
Gli anticoagulanti orali ad azione diretta (DOAC) inibiscono selettivamente un solo fattore della cascata coagulativa:

- la trombina nel caso del Dabigatran
- il fattore X attivato nel caso di Rivaroxaban, Apixaban ed Edoxaban.

La loro farmacodinamica è prevedibile e poco variabile e la loro emivita è ben definita; l'azione è rapida e il loro effetto termina rapidamente.

Queste caratteristiche rendono superfluo (e confondente) il monitoraggio dell'assetto coagulativo.

MECCANISMO D'AZIONE



CARATTERISTICHE FARMACOCINETICHE E FARMACODINAMICHE DEI DOAC

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Bersaglio	Trombina	FXa	FXa	FXa
Ki (nmol/L)	4.5	0.4	0.08	0.56
Biodisponibilità	6.5% (assoluta)	80%	50% (assoluta)	60% (assoluta)
Effetto del cibo	Ass. ritardato, non ridotto	Ass. aumentato (20 mg)	Nessuno	Nessuno
Assunzione con cibo	No	Si *	No	No
Vd	60-70 L	50 L	21 L	>300L
Legame proteico	35%	>90%	87%	40-59%
Profarmaco	Si	No	No	No
Tmax (ore)	1-3	2-4	3-4	2
Tempo di emivita (ore)	12-17	5-9 (sani)	8-15	8-11
Metabolismo (CYP)	Coniugazione	3A4, 2J2, Indipendente dal CYP	3A4	3A4
Substrato P-gp	Si (solo profarmaco)	Si	Si	Si
Substrato di altri trasportatori	Non conosciuto	BCRP/ABCG2	BCRP/ABCG2	Non conosciuto
Eliminazione renale	80%	35%	27%	50%
Eliminazione con emodialisi	60-70%	Improbabile	Improbabile	Possibile (NR)
Frequenza somministrazione	Dose doppia giornaliera	Dose singola giornaliera	Dose doppia giornaliera	Dose singola giornaliera

Vd: Volume apparente di distribuzione; Tmax: tempo richiesto per raggiungere la concentrazione massima plasmatica; CYP: Citocromo P450; P-gp: glicoproteina P.

*Il farmaco ai dosaggi di 15 e 20 mg va assunto in presenza di cibo

CYP3A4: W>M

clearance renale più lenta nelle donne

CRITICITÀ

La scelta del DOAC e del dosaggio più opportuno dipende dalla patologia di base e dalle condizioni cliniche del paziente ma spesso non viene chiarito il ruolo della differenza di genere.

Nonostante il maggior rischio di ictus nelle donne con FA rispetto agli uomini, studi clinici indicano che alle donne con AF è meno probabile che vengano prescritti warfarin o DOAC per la prevenzione dell'ictus.

Sebbene i rischi e i benefici dei DOAC possano differire a seconda del genere, i dati sulle differenze di genere con questi farmaci sono limitati.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

SEPTEMBER 17, 2009

VOL. 361 NO. 12

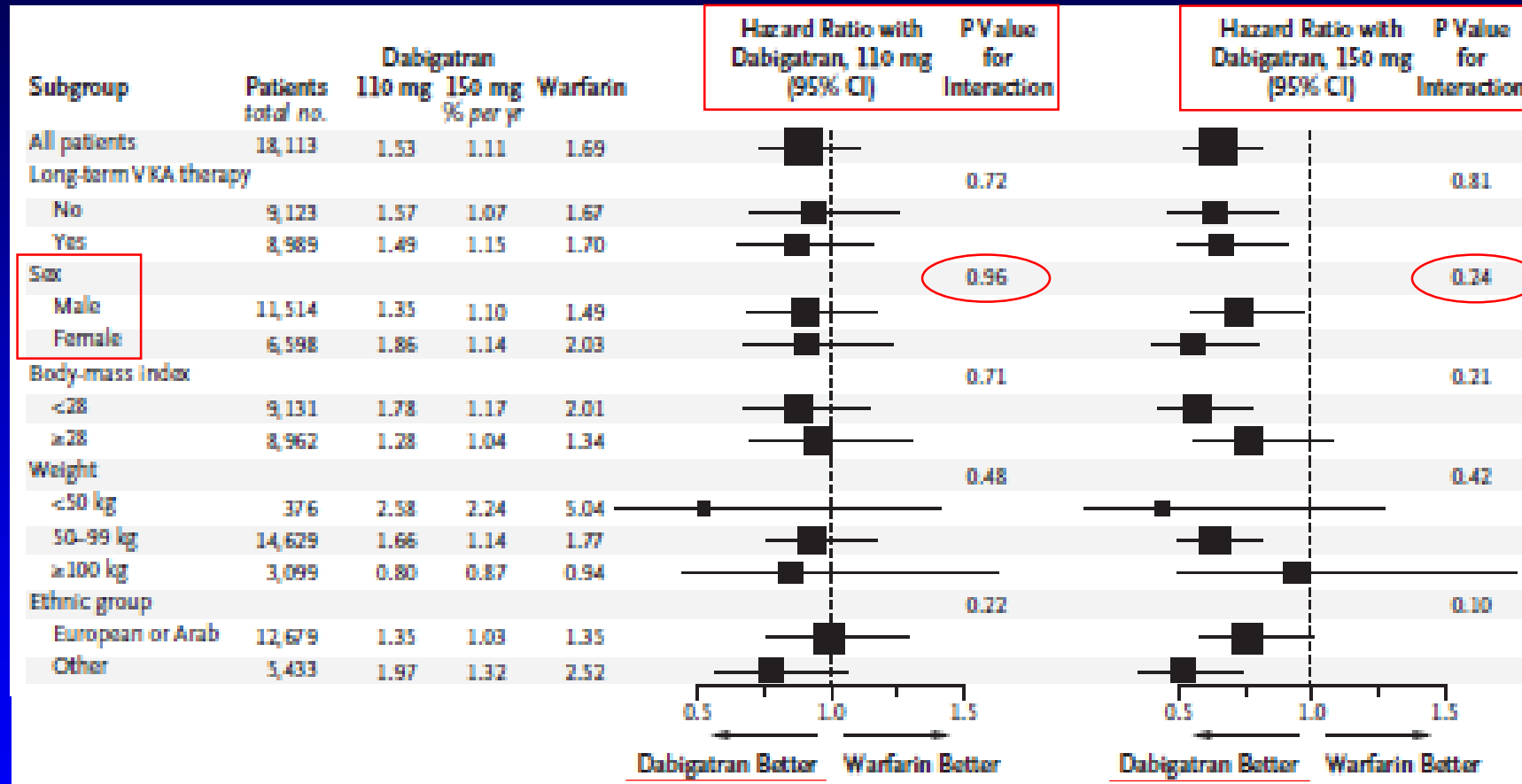
Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation

Stuart J. Connolly, M.D., Michael D. Ezekowitz, M.B., Ch.B., D.Phil., Salim Yusuf, F.R.C.P.C., D.Phil., John Eikelboom, M.D., Jonas Oldgren, M.D., Ph.D., Amit Parekh, M.D., Janice Pogue, M.Sc., Paul A. Reilly, Ph.D., Ellison Themeles, B.A., Jeanne Varrone, M.D., Susan Wang, Ph.D., Marco Alings, M.D., Ph.D., Denis Xavier, M.D., Jun Zhu, M.D., Rafael Diaz, M.D., Basil S. Lewis, M.D., Harald Darius, M.D., Hans-Christoph Diener, M.D., Ph.D., Campbell D. Joyner, M.D., Lars Wallentin, M.D., Ph.D., and the RE-LY Steering Committee and Investigators*

Table 1. Baseline Characteristics of the Study Participants, According to Treatment Group.*

Characteristic	Dabigatran, 110 mg	Dabigatran, 150 mg	Warfarin
Age — yr	71.4±8.6	71.5±8.8	71.6±8.6
Weight — kg	82.9±19.9	82.5±19.4	82.7±19.7
Blood pressure — mm Hg			
Systolic	130.8±17.5	131.0±17.6	131.2±17.4
Diastolic	77.0±10.6	77.0±10.6	77.1±10.4
Male sex — no./total no. (%)	3865/6015 (64.3)	3840/6076 (63.2)	3809/6022 (63.3)

Relative Risk of the Primary Outcome of Stroke or Systemic Embolism with Dabigatran versus Warfarin, According to Subgroup.



The squares with horizontal lines are hazard ratios and corresponding 95% confidence intervals; the sizes of squares are proportional to the sizes of the subgroups.

DABIGATRAN - RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO (RCP)

Popolazioni particolari

Sesso

Negli studi clinici di fase 3 non sono state riscontrate differenze in termini di efficacia e sicurezza fra uomini e donne.

Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono evitare la gravidanza durante il trattamento con dabigatran.

Gravidanza

È disponibile un limitato numero di dati riguardanti l'uso di dabigatran in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva. Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Dabigatran non deve essere utilizzato durante la gravidanza se non quando chiaramente necessario.

Allattamento

Non vi sono dati clinici riguardanti gli effetti di dabigatran sui lattanti durante l'allattamento. L'allattamento deve essere sospeso durante il trattamento con dabigatran.

Fertilità

Non sono disponibili dati nell'uomo. Negli studi condotti sugli animali è stato osservato un effetto sulla fertilità femminile in termini di diminuzione degli impianti e aumento di perdite pre-impianto ad una dose di 70 mg/kg (esposizione plasmatica 5 volte superiore rispetto a quella dei pazienti). Non sono stati osservati altri effetti sulla fertilità femminile. Non è stata riscontrata alcuna influenza sulla fertilità maschile.

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

SEPTEMBER 8, 2011

VOL. 365 NO. 10

Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation

Manesh R. Patel, M.D., Kenneth W. Mahaffey, M.D., Jyotsna Garg, M.S., Guohua Pan, Ph.D., Daniel E. Singer, M.D., Werner Hacke, M.D., Ph.D., Günter Breithardt, M.D., Jonathan L. Halperin, M.D., Graeme J. Hankey, M.D., Jonathan P. Piccini, M.D., Richard C. Becker, M.D., Christopher C. Nessel, M.D., John F. Paolini, M.D., Ph.D., Scott D. Berkowitz, M.D., Keith A.A. Fox, M.B., Ch.B., Robert M. Califf, M.D., and the ROCKET AF Steering Committee, for the ROCKET AF Investigators*

Table 1. Characteristics of the Intention-to-Treat Population at Baseline.

Characteristic	Rivaroxaban (N=7131)	Warfarin (N=7133)
Age — yr		
Median	73	73
Interquartile range	65–78	65–78
Female sex — no. (%)	2831 (39.7)	2832 (39.7)
Body-mass index*		
Median	28.3	28.1
Interquartile range	25.2–32.1	25.1–31.8

RIVAROXABAN - RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO (RCP)

Popolazioni particolari

Sesso

Non sono state riscontrate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica e nella farmacodinamica tra i pazienti di sesso maschile e femminile.

Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

La sicurezza e l'efficacia di rivaroxaban nelle donne in gravidanza non sono state stabilite. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva. Per la potenziale tossicità riproduttiva, il rischio emorragico intrinseco e l'evidenza che rivaroxaban attraversa la placenta, rivaroxaban è controindicato durante la gravidanza.

Le donne in età fertile devono evitare di iniziare una gravidanza durante il trattamento con rivaroxaban.

Allattamento

La sicurezza e l'efficacia di rivaroxaban nelle donne che allattano non sono state stabilite. I dati ricavati dagli animali indicano che rivaroxaban è escreto nel latte materno. Pertanto, rivaroxaban è controindicato durante l'allattamento. Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere/rinunciare alla terapia.

Fertilità

Non sono stati condotti studi specifici con rivaroxaban per determinarne gli effetti sulla fertilità in uomini e donne. In uno studio di fertilità maschile e femminile condotto nel ratto non sono stati osservati effetti.

Reazioni avverse segnalate nei pazienti degli studi clinici di fase III o durante l'uso post-marketing

Patologie renali e urinarie

Emorragie del tratto urogenitale (incluse ematuria e menorragia, osservata nel trattamento di TVP ed EP e nella prevenzione delle recidive come molto comune nelle donne < 55 anni)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

SEPTEMBER 15, 2011

VOL. 365 NO. 11

Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation

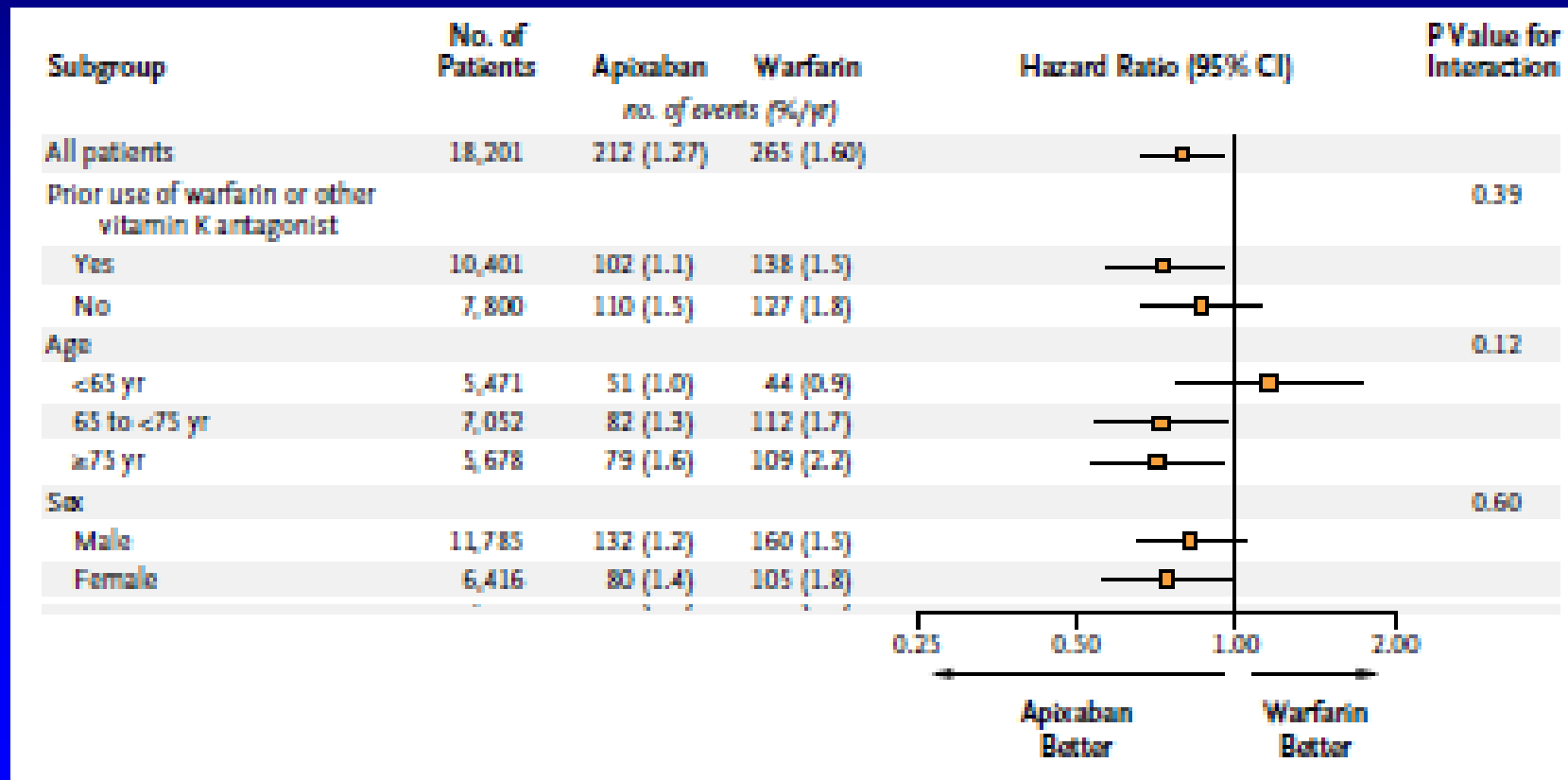
Christopher B. Granger, M.D., John H. Alexander, M.D., M.H.S., John J.V. McMurray, M.D., Renato D. Lopes, M.D., Ph.D., Elaine M. Hylek, M.D., M.P.H., Michael Hanna, M.D., Hussein R. Al-Khalidi, Ph.D., Jack Ansell, M.D., Dan Atar, M.D., Alvaro Avezum, M.D., Ph.D., M. Cecilia Bahit, M.D., Rafael Diaz, M.D., J. Donald Easton, M.D., Justin A. Ezekowitz, M.B., B.Ch., Greg Flaker, M.D., David Garcia, M.D., Margarida Gerales, Ph.D., Bernard J. Gersh, M.D., Sergey Golitsyn, M.D., Ph.D., Shinya Goto, M.D., Antonio G. Hermosillo, M.D., Stefan H. Hohnloser, M.D., John Horowitz, M.D., Puneet Mohan, M.D., Ph.D., Petr Jansky, M.D., Basil S. Lewis, M.D., Jose Luis Lopez-Sendon, M.D., Prem Pais, M.D., Alexander Parkhomenko, M.D., Freek W.A. Verheugt, M.D., Ph.D., Jun Zhu, M.D., and Lars Wallentin, M.D., Ph.D., for the ARISTOTLE Committees and Investigators*

Table 1. Baseline Characteristics of the Patients.*

Characteristic	Apixaban (N=9120)	Warfarin (N=9081)
Age — yr		
Median	70	70
Interquartile range	63–76	63–76
Female sex — no. (%)	3234 (35.5)	3182 (35.0)

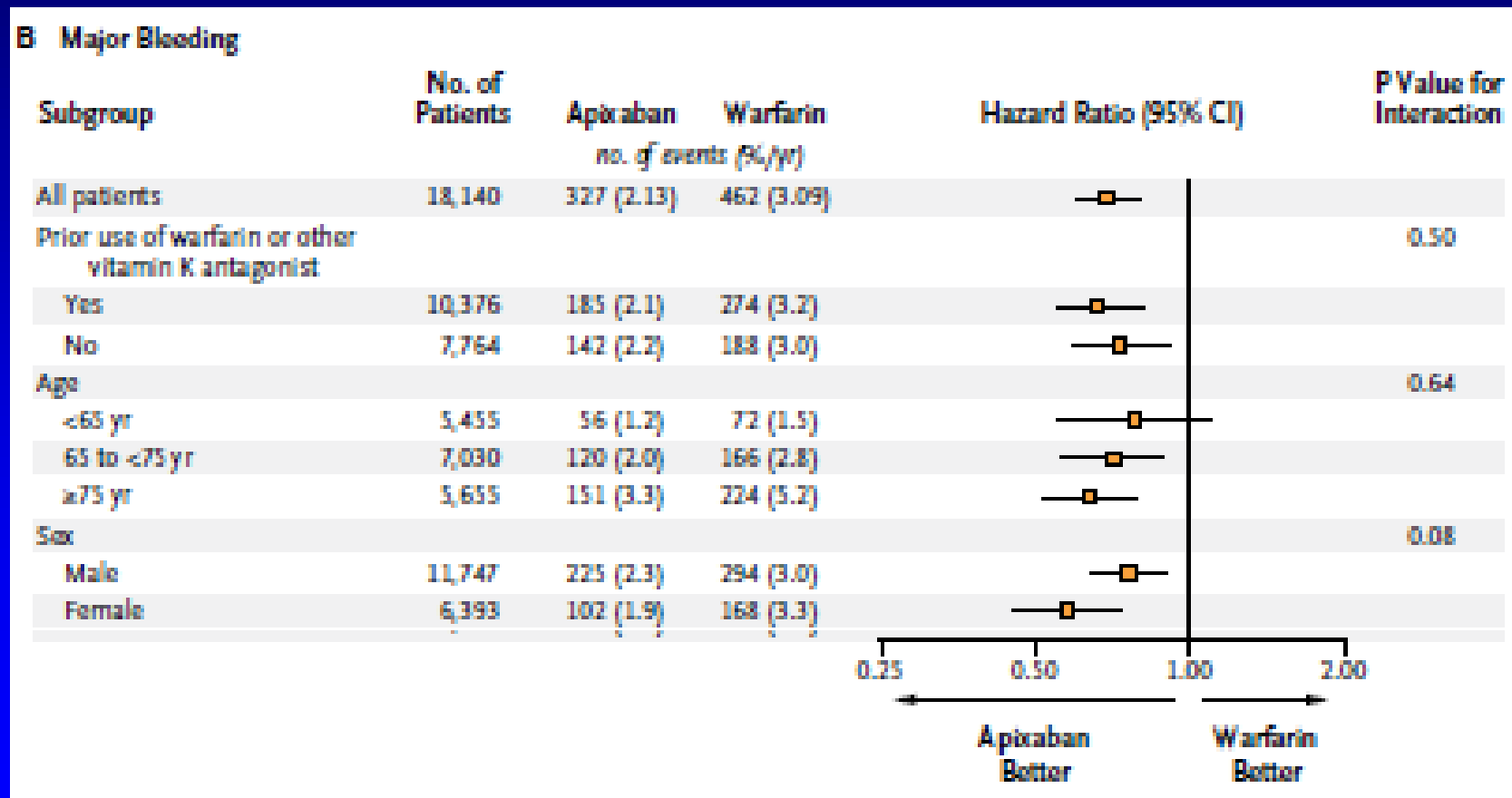
RELATIVE RISKS OF THE PRIMARY EFFICACY AND SAFETY OUTCOMES

A. PRIMARY EFFICACY OUTCOME: STROKE AND SYSTEMIC EMBOLISM



RELATIVE RISKS OF THE PRIMARY EFFICACY AND SAFETY OUTCOMES

B. PRIMARY SAFETY OUTCOME: MAJOR BLEEDING



APIXABAN - RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO (RCP)

Proprietà farmacocinetiche

Sesso

L'esposizione all'apixaban è risultata approssimativamente del 18% più alta nelle donne rispetto agli uomini.

Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non ci sono dati sull'uso di apixaban nelle donne in gravidanza. Dagli studi condotti su animali non si evincono effetti nocivi diretti o indiretti in riferimento alla tossicità riproduttiva. Apixaban non è raccomandato durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se apixaban o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. I dati ricavati dagli studi su animali hanno mostrato l'escrezione di apixaban nel latte materno. Nel latte di ratto è stato riscontrato un rapporto elevato tra latte e plasma materno (C_{max} circa 8, AUC circa 30), probabilmente dovuto al trasporto attivo nel latte. Il rischio per i neonati ed i lattanti non può essere escluso. Si deve decidere se interrompere l'allattamento al seno o interrompere/astenersi dalla terapia con apixaban.

Fertilità

Gli studi condotti sugli animali che hanno ricevuto dosi di apixaban non hanno mostrato effetti sulla fertilità.

ORIGINAL ARTICLE

Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation

Robert P. Giugliano, M.D., Christian T. Ruff, M.D., M.P.H., Eugene Braunwald, M.D., Sabina A. Murphy, M.P.H., Stephen D. Wiviott, M.D., Jonathan L. Halperin, M.D., Albert L. Waldo, M.D., Michael D. Ezekowitz, M.D., D.Phil., Jeffrey I. Weitz, M.D., Jindřich Špinar, M.D., Witold Ruzyllo, M.D., Mikhail Ruda, M.D., Yukihiro Koretsune, M.D., Joshua Betcher, Ph.D., Minggao Shi, Ph.D., Laura T. Grip, A.B., Shirali P. Patel, B.S., Indravadan Patel, M.D., James J. Hanyok, Pharm.D., Michele Mercuri, M.D., and Elliott M. Antman, M.D., for the ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators*

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients.*

Characteristic	Warfarin (N = 7036)	High-Dose Edoxaban (N = 7035)	Low-Dose Edoxaban (N = 7034)
Age — yr			
Median	72	72	72
Interquartile range	64–78	64–78	64–78
Female sex — no. (%)	2641 (37.5)	2669 (37.9)	2730 (38.8)

EDOXABAN - RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO (RCP)_1

Popolazioni speciali

Sesso

Tenendo conto del peso corporeo, il genere non ha avuto un effetto aggiuntivo clinicamente significativo sulla farmacocinetica di edoxaban in un'analisi di farmacocinetica di popolazione dello studio di fase 3 nella FANV (ENGAGE AF-TIMI 48). Non è richiesta una riduzione della dose.

EDOXABAN - RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO (RCP)_2

Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

La sicurezza e l'efficacia di edoxaban nelle donne in gravidanza non sono state stabilite. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva. Per la potenziale tossicità riproduttiva, il rischio emorragico intrinseco e l'evidenza che edoxaban attraversa la placenta, è controindicato durante la gravidanza. Le donne in età fertile devono evitare di iniziare una gravidanza durante il trattamento con edoxaban.

Allattamento

La sicurezza e l'efficacia di edoxaban nelle donne che allattano non sono state stabilite. I dati ricavati dagli animali indicano che edoxaban è escreto nel latte materno. Pertanto, è controindicato durante l'allattamento. Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia.

Fertilità

Non sono stati condotti studi specifici con edoxaban per determinare gli effetti sulla fertilità in uomini e donne. In uno studio di fertilità maschile e femminile condotto nel ratto non sono stati osservati effetti.

Elenco delle reazioni avverse per FANV e TEV

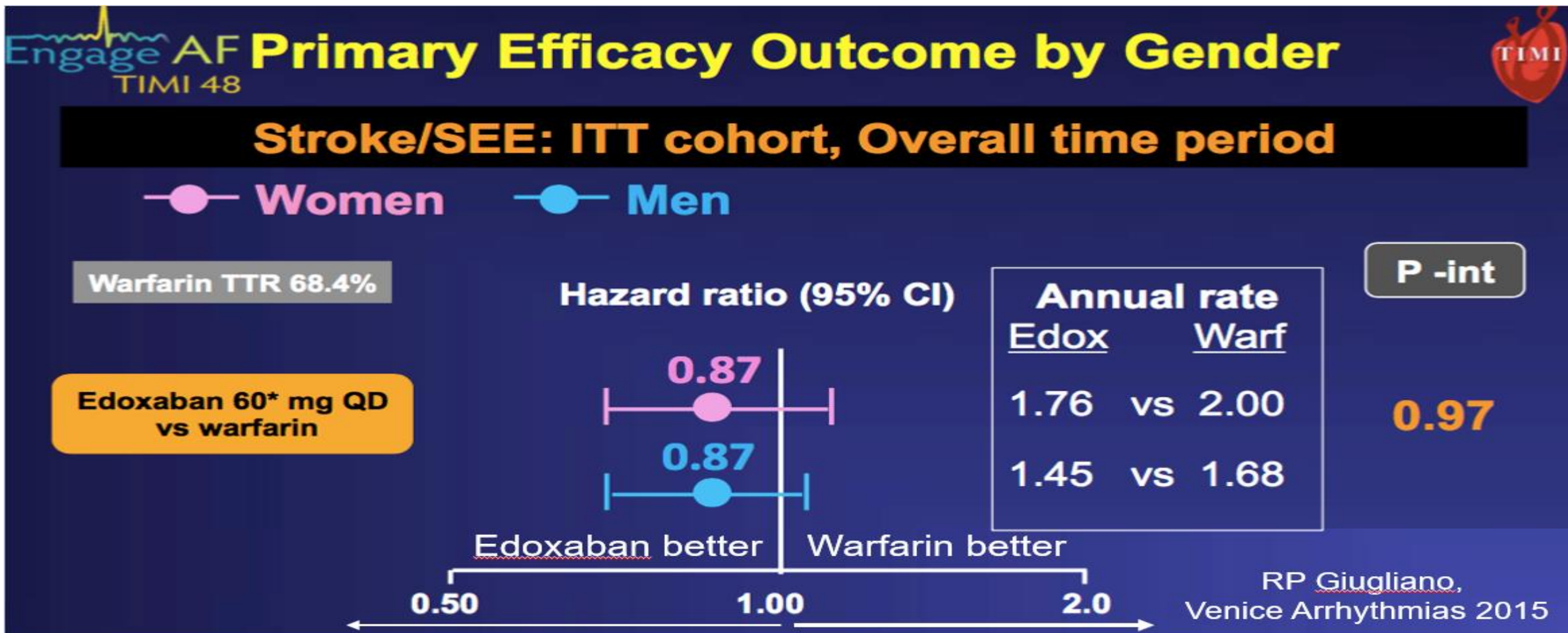
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Emorragia vaginale (Le frequenze di segnalazione si basano sulla popolazione femminile nelle sperimentazioni cliniche. Emorragie vaginali sono state segnalate con frequenza comune nelle donne di età inferiore a 50 anni, mentre la frequenza è stata non comune nelle donne di età superiore a 50 anni).

Prevenzione ictus/EES nella fibrillazione atriale non valvolare

- Il PIÙ NUMEROSO RCT (n=21.105)
- FOLLOW-UP PIÙ LUNGO (mediana 2,8 anni)
- Popolazione RISPONDENTE ALLA PRATICA CLINICA (CHADS2 score medio 2,8)
- **MIGLIOR TTR (MEDIANA 68,4%)**
- 1 solo paziente perso al follow up
- Riduzione DINAMICA del DOSAGGIO
- NON INFERIORITÀ nell'endpoint primario di efficacia rispetto al warfarin (HR: 0,79; IC 97,5%; p=0,001)
- **SUPERIORITÀ** nell'endpoint primario di sicurezza (HR: 0,54; IC 95%; p<0,001)
- Riduzione significativa rispetto al warfarin di tutti gli endpoint di sicurezza (**sanguinamenti maggiori, intracranici, fatali e non fatali**)
- Unico anti-Xa ad aver dimostrato una riduzione significativa della mortalità CV

ENGAGE-AF: Subanalysis by gender



*Pazienti trattati con edoxaban 30 mg se con peso ≤ 60 kg, compromissione moderata della funzionalità renale o uso concomitante di inibitori della P-gp.

ENGAGE-AF: Subanalysis by gender

Engage AF
TIMI 48



Primary Safety Outcome by Gender

Major Bleeding: Safety cohort, On Treatment

—●— Women —●— Men

Warfarin TTR 68.4%

Edoxaban 60* mg QD
vs warfarin

Hazard ratio (95% CI)

0.74

0.84

Edoxaban better

Warfarin better

0.25

0.5

1.0

2.0

Annual rate	
Edox	Warf
2.48	vs 3.35
2.90	vs 3.47

P -int

0.34

RP Giugliano,
Venice Arrhythmias
2015

*Pazienti trattati con edoxaban 30 mg se con peso ≤ 60 kg, compromissione moderata della funzionalità renale o uso concomitante di inibitori della P-gp.

Secondary Safety Outcomes Higher Dose Edox vs Warfarin

Endpoint	<u>Hazard Ratios (HDE vs W)</u>		
	Women	Men	P-int
Fatal bleeding	0.38	0.63	0.32
Intracranial bleeding	0.20	0.63	0.003
Death or ICH	0.80	0.69	0.42
Major GI bleeding	1.34	1.19	0.59
Major or clinically-relevant non-major bleeding	0.76	0.92	0.011
Any bleeding	0.78	0.92	0.010

1. Obiettivo primario: valutare se l'efficacia e la sicurezza dei DOAC, globalmente, siano diverse tra donne e uomini con AF

2. Obiettivo secondario: esaminare le differenze di genere in termini di sicurezza ed efficacia dei singoli DOAC (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban)

Criteri di inclusione:

- studi clinici randomizzati su adulti, che confrontano i DOAC con la terapia antitrombotica standard per il trattamento di AF non valvolare (VKA, derivati dell'eparina, antiaggreganti piastrinici)

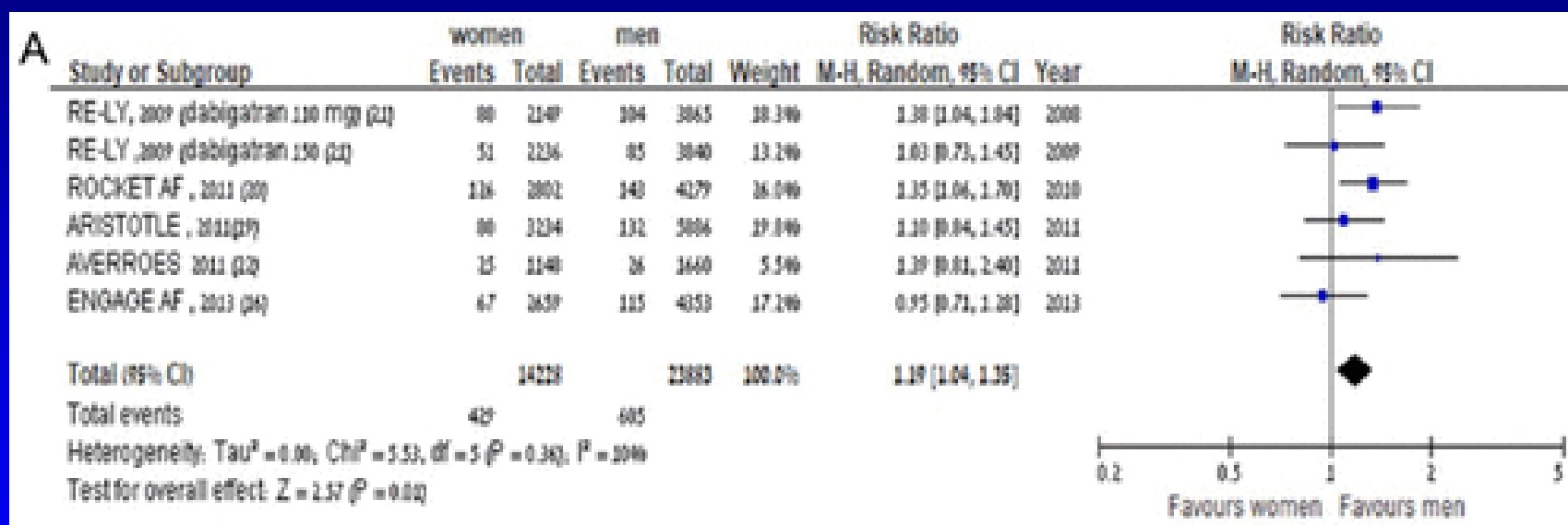
Criteri di esclusione:

- studi clinici in cui i DOAC vengono utilizzati con altre indicazioni
- studi clinici su edoxaban 15 mg

1. OBIETTIVO PRIMARIO

DIFFERENZE DI GENERE GLOBALE DEI DOAC

A. ENDPOINT PRIMARIO DI EFFICACIA: ICTUS O EMBOLIA SISTEMICA



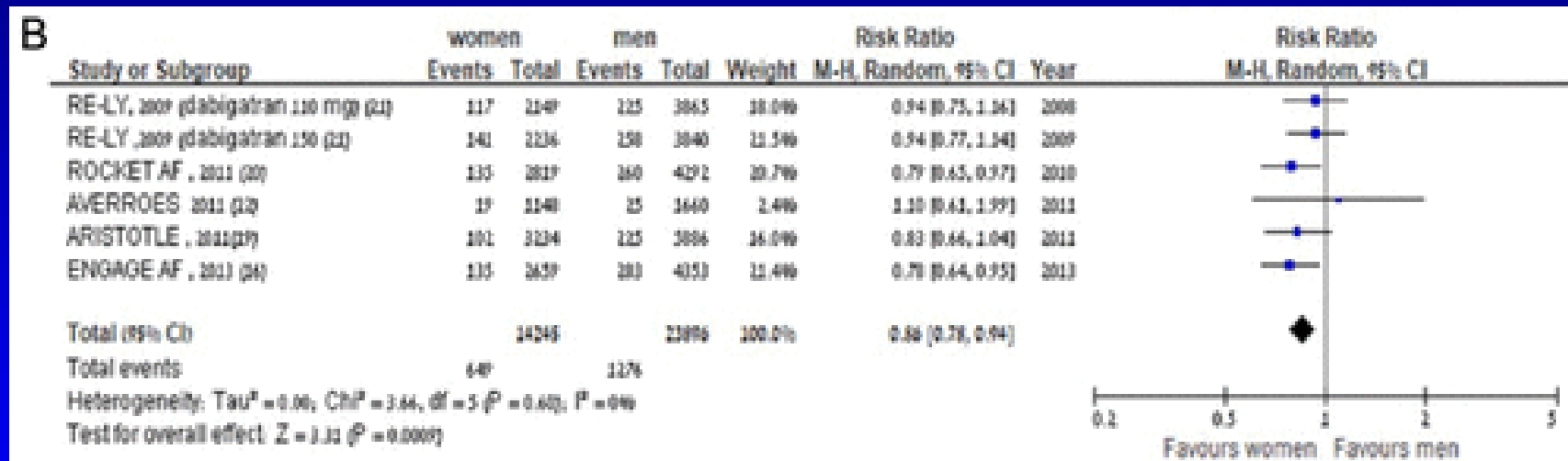
Il rischio relativo globale di ictus e embolia sistemica nei pazienti in trattamento con DOAC è superiore nelle donne rispetto agli uomini (RR = 1,19; 95% CI = 1,04 – 1,35)

La differenza non è osservata nel trattamento con Warfarin

1. OBIETTIVO PRIMARIO

DIFFERENZE DI GENERE GLOBALE DEI DOAC

B. ENDPOINT PRIMARIO DI SICUREZZA: SANGUINAMENTI MAGGIORI



I DOAC sono associati ad un rischio di sanguinamenti maggiori significativamente inferiore nelle donne rispetto agli uomini
(RR = 0,86; 95% CI = 0,78 – 0,94)

2. OBIETTIVO SECONDARIO

DIFFERENZE DI GENERE DEI SINGOLI DOAC

A. ENDPOINT PRIMARIO DI EFFICACIA: ICTUS O EMBOLIA SISTEMICA

Bassa eterogeneità nei risultati ($I^2 = 12\%$ nelle donne, $I^2 = 0\%$ negli uomini)

Non ci sono differenze di genere importanti sull'efficacia tra i singoli farmaci

OBIETTIVO SECONDARIO

DIFFERENZE DI GENERE DEI SINGOLI DOAC

B. ENDPOINT PRIMARIO DI SICUREZZA: SANGUINAMENTI MAGGIORI

Alta eterogeneità nei risultati ($I^2 = 67\%$ nelle donne, $I^2 = 43\%$ negli uomini)

Esistono differenze di genere sulla sicurezza tra i singoli farmaci

Nelle DONNE

- Minor tasso di sanguinamenti maggiori nelle pazienti che assumono Apixaban rispetto a Dabigatran 150 mg (OR = 0,62; 95% CI = 0,44 – 0,88) e Rivaroxaban (OR = 0,57; 95% CI = 0,40 – 0,81)
- Meno sanguinamenti maggiori con Edoxaban rispetto a Rivaroxaban (OR = 0,68; 95% CI = 0,49 – 0,95)

Negli UOMINI

- Minor tasso di sanguinamenti nei pazienti trattati con Apixaban rispetto a Rivaroxaban (OR = 0,73; 95% CI = 0,57 – 0,95)

	Women			Men		
	OR	Lower 95% Confidence Limit	Upper 95% Confidence Limit	OR	Lower 95% Confidence Limit	Upper 95% Confidence Limit
Apixaban vs dabigatran 110 mg	0.73	0.51	1.04	0.95	0.73	1.22
Apixaban vs dabigatran 150 mg	0.62 ^a	0.44	0.88	0.81	0.63	1.04
Apixaban vs edoxaban	0.84	0.60	1.18	0.90	0.71	1.15
Apixaban vs rivaroxaban	0.57 ^a	0.40	0.81	0.73 ^a	0.57	0.95
Dabigatran 110 mg vs dabigatran 150 mg	0.86	0.66	1.10	0.86	0.71	1.03
Dabigatran 110 mg vs edoxaban	1.16	0.82	1.62	0.96	0.75	1.22
Dabigatran 110 mg vs rivaroxaban	0.79	0.56	1.12	0.78	0.60	1.00
Dabigatran 150 mg vs edoxaban	1.35	0.97	1.88	1.11	0.88	1.42
Dabigatran 150 mg vs rivaroxaban	0.92	0.97	1.30	0.90	0.70	1.16
Edoxaban vs rivaroxaban	0.68 ^a	0.49	0.95	0.81	0.64	1.03

TABLE 2 Risk of Clinical Outcomes in Men and Women After Propensity Score Matching

	Men (n = 4,972)			Women (n = 4,834)			p Value for Interaction
	Events/Follow-Up Time ^a /Incidence [†]	HR (95% CI)	p Value	Events/Follow-Up Time ^a /Incidence [†]	HR (95% CI)	p Value	
Ischemic stroke or systemic embolism							
Warfarin	152/2,942/5.17	Reference		191/3,007/6.35	Reference		—
DOAC	140/3,188/4.39	0.85 (0.65–1.12)	0.247	153/3,252/4.71	0.81 (0.63–1.03)	0.089	0.758
Intracranial hemorrhage							
Warfarin	38/3,123/1.22	Reference		54/3,205/1.68	Reference		—
DOAC	26/3,336/0.78	0.55 (0.27–1.10)	0.091	15/3,426/0.44	0.16 (0.06–0.40)	<0.001	0.037
Gastrointestinal bleeding							
Warfarin	73/3,069/2.38	Reference		97/3,135/3.09	Reference		—
DOAC	86/3,288/2.62	1.13 (0.73–1.74)	0.583	94/3,359/2.80	0.89 (0.63–1.27)	0.528	0.410
All-cause mortality							
Warfarin	137/3,128/4.38	Reference		157/3,218/4.88	Reference		—
DOAC	121/3,348/3.61	0.83 (0.59–1.16)	0.271	98/3,431/2.86	0.55 (0.39–0.77)	<0.001	0.087

^aFollow-up time is presented as total number of person-years. [†]Incidence is presented as number of events per 100 person-years.

CI = confidence interval; DOAC = direct oral anticoagulant; HR = hazard ratio.

Negli uomini sono stati osservati outcome clinici comparabili tra DOACs e warfarin.

Nelle donne, l'uso di DOACs è associato ad un minor rischio di ICH e mortalità, quando confrontato con warfarin.

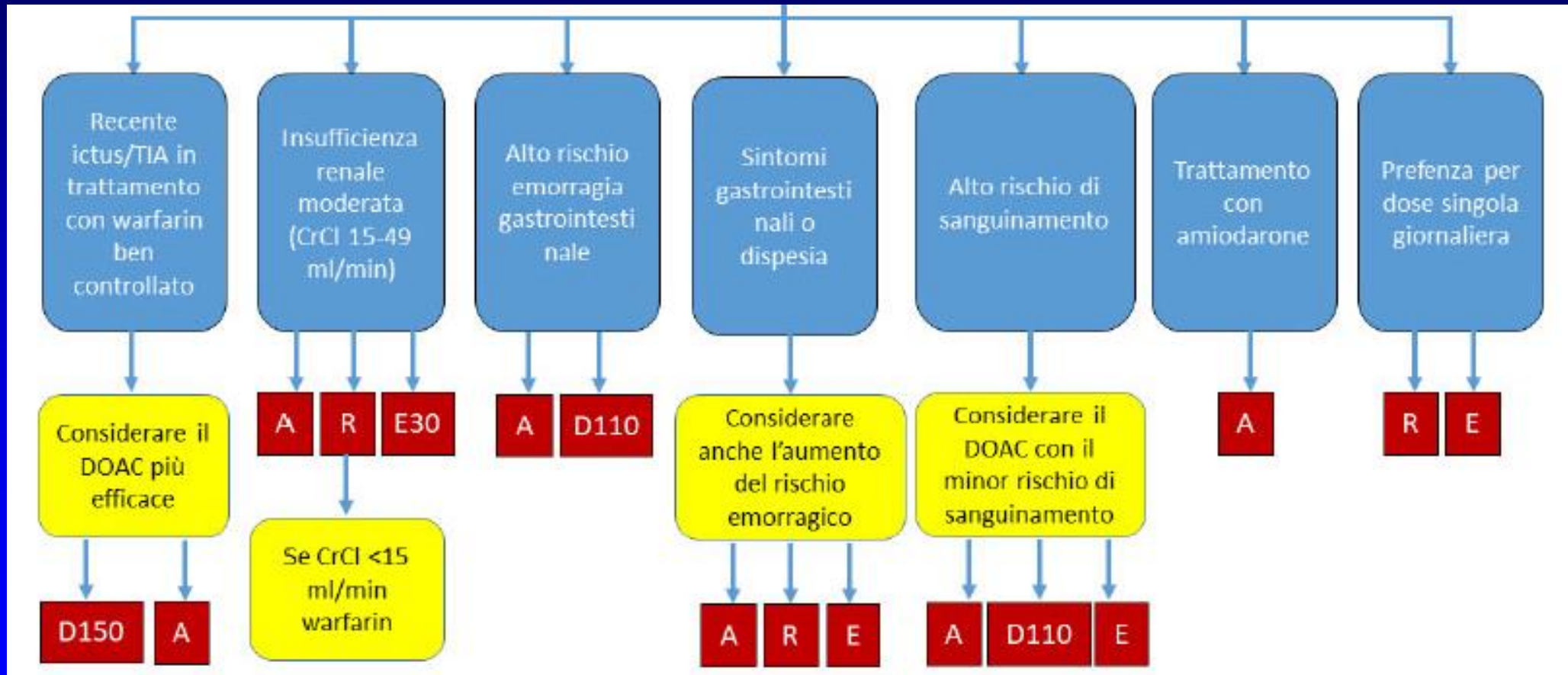
Risk Factors by Gender

	Women 8040 (38%)	Men 13065 (62%)
Congestive heart failure	57%	58%
Hypertension	95%	93%
Diabetes	35%	37%
Prior stroke/TIA	28%	28%
CHADS₂ ≥4	25%	21%
Mean CHADS ₂ score	2.9 (1.0)	2.8 (1.0)
CHA₂DS₂-VASc ≥4	92%	58%
Mean CHA ₂ DS ₂ -VASc score	5.0 (1.3)	3.9 (1.3)
HAS-BLED ≥3	43%	49%
Median TTR (warfarin)	67% (55-76)	69% (58-78)

P<0.001 for all comparisons, except CHF (p=0.22), prior stroke/TIA (p=0.91)

CHF, chronic heart failure; TIA, transient ischemic attack; TTR, time in therapeutic range

SCELTA DEL DOAC IN BASE AL PROFILO CLINICO DEL PAZIENTE



CONCLUSIONI

Sebbene non sia considerato un obiettivo in molti studi clinici, la differenza di genere può avere un ruolo rilevante.

Nelle donne si osserva un rischio superiore di ictus e embolia sistemica,
inferiore di sanguinamenti maggiori e l'uso di DOACs è associato ad un minor rischio di ICH e mortalità, quando confrontato con warfarin.
Le differenze di genere coinvolgono anche diversità di sicurezza tra i diversi DOAC.

Pur non essendoci specifiche indicazioni a riguardo, può essere utile valutare un aggiustamento della terapia in base al sesso del paziente?

GRAZIE !

