



LA FIBRILLAZIONE
ATRIALE E LA
TERAPIA
ANTICOAGULANTE
NELL'ANZIANO

2/3 MARZO 2018

POLLENZO

FA e DEMENZA

Daniela Mari



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO



Fondazione IRCCS Ca' Granda
Ospedale Maggiore Policlinico

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

FA nell'anziano

La fibrillazione atriale rappresenta la più comune aritmia nei Paesi occidentali, ed è associata ad un elevato rischio di morbidità e mortalità. Prevalenza ed incidenza aumentano con l'invecchiamento e circa il 10-15% degli ultrasettantacinquenni ne è affetto.

Declino cognitivo nell'anziano

Declino cognitivo/demenza sono definiti come lo sviluppo di deficit cognitivi multipli che causano un significativo impedimento funzionale sociale e occupazionale, con un'alta prevalenza e incidenza nella popolazione di età > 65. 46,8 milioni di persone nel mondo convivono con una forma di demenza.

La prevalenza della demenza è 6.8% in Europa e 5.7% negli Stati Uniti, 8,7% in Nord Africa e nel Medio Oriente. L'incidenza della demenza aumenta esponenzialmente con l'avanzare dell'età, e raddoppia progressivamente ogni 6,3 anni, passando da 3,9 casi all'anno ogni 1.000 persone con età tra i 60 e i 64 anni, a 104,8 casi all'anno ogni 1.000 persone dai 90 anni in su. La demenza è multifattoriale e molti fattori di rischio contribuiscono al suo sviluppo.

In Italia, il numero totale dei pazienti con demenza è stimato in 1.200.000 (di cui circa 600.000 con demenza di Alzheimer).

Declino cognitivo nell'anziano

Numerosi studi longitudinali e cross-sectional hanno valutato il legame tra FA e decadimento cognitivo e demenza.

Table 1. Main studies on the association between AF and cognitive impairment/dementia

Reference	N	Age, years	Study design	Follow-up, years	Outcome	Main finding
Ott et al. ¹⁹	6584	69 ± 9	Cross-sectional	N/A	MMSE < 26 Dementia DSM-III	MMSE < 26: OR, 1.7 (95% CI, 1.1-2.6) Dementia: OR, 2.0 (95% CI, 1.2-3.4)
Cacciatore et al. ²¹	1075	74 ± 6	Cross-sectional	N/A	MMSE < 24	OR, 1.1 (95% CI, 0.5-2.2) in patients with CHF
Sabatini et al. ²²	255	SR: 80 ± 6 AF: 82 ± 5	Cross-sectional	N/A	MMSE	24.3 ± 2.9 vs 26.3 ± 2.9 (<i>P</i> < 0.0005) in patients with and without AF
Tilvis et al. ²³	650	> 75	Prospective cohort	10	> 3 Decrease in MMSE	RR, 2.9 (95% CI, 1.3-6.1)
Elias et al. ¹⁶	1011	Median 61	Prospective cohort	0.75	Framingham neuropsychological review panel	OR, 4.10 (95% CI, 1.84-8.74)
Jozwiak et al. ²⁴	2314	Median 76	Cross-sectional	N/A	MMSE < 24	OR, 1.56 (95% CI, 1.27-1.92) in patients with CHF
DeBette et al. ²⁵	83	Median 62	Cross-sectional	N/A	MMSE < 24	OR, 8.1 (95% CI, 1.9-34.6) in patients with CHF
Forti et al. ²⁶	611	MCI: 76 ± 8 Control: 75 ± 9	Retrospective cohort	MCI: 2.8 Control: 3.8	MMSE and battery of cognitive tests	MCI group: HR, 4.63 (95% CI, 1.72-12.46) Control group: HR, 1.10 (95% CI, 0.40-2.98)
Bilato et al. ²⁷	1576	M: 77 ± 8 F: 76 ± 7	Cross-sectional	4	MMSE < 24	Multivariable OR, 1.14 (95% CI, 0.73-1.80)
Peters et al. ²⁸	3336	> 80	Prospective cohort	2	MMSE < 24 or annual decrease > 3	Multivariable HR, 1.08 (95% CI, 0.80-1.46)
Bunch et al. ¹³	37,025	61 ± 18	Prospective cohort	5	Dementia ICD-9 codes	OR, 1.56 (95% CI, 1.40-1.74)
Dublin et al. ²⁰	3045	Median 74.3	Prospective cohort	6.8	DSM-IV dementia	HR, 1.38 (95% CI, 1.10-1.73)
Mizrahi et al. ²⁹	707	74 ± 9	Cross-sectional	N/A	MMSE < 24	OR, 1.60 (95% CI, 1.03-2.47) in patients with ischemic stroke
Marengoni et al. ³⁰	685	≥ 75	Retrospective cohort	6	DSM-III dementia	HR, 1.1 (95% CI, 0.7-1.8)
Bellomo et al. ³¹	57	72 ± 8	Cross-sectional	N/A	MMSE	26.9 ± 1.9 vs 27.6 ± 1.5 (<i>P</i> < 0.05) in patients with and without AF, adjusted for age and education
Kawabata-Yoshihara et al. ³²	1524	SR: 72 ± 6 AF: 78 ± 8	Cross-sectional	N/A	DSM-IV dementia	OR, 2.2 (95% CI, 0.6-9.9); 26% loss to follow-up
Marzona et al. ¹¹	31,506	67 ± 7	Post hoc analysis of clinical trials	4.7	MMSE < 24; ≥ 3-point decline	MMSE < 24: HR, 1.30 (95% CI, 1.14-1.49) ≥ 3-point decline: HR, 1.14 (95% CI, 1.03-1.26)
Cacciatore et al. ³³	358	74 ± 7	Retrospective cohort	10	MMSE < 24 or DSM-IV dementia	HR, 4.10 (95% CI, 1.50-9.30) in cognitively impaired, stroke-free subjects
Chen et al. ³⁴	935	62 ± 4	Prospective cohort	Median 10.6	Battery of cognitive tests	Stroke-free patients who developed AF had a greater decline in cognitive function compared with those who did not develop AF
Di Nisio et al. ³⁵	309	78 ± 6	Cross-sectional	N/A	DSM-IV vascular dementia and Alzheimer	Vascular dementia: 21.4% vs 10.7% in patients with and without AF (adjusted <i>P</i> < 0.024); Alzheimer: 12.6% vs 9.1% (adjusted <i>P</i> < 0.046)

AF, atrial fibrillation; CHF, congestive heart failure; DSM-III and DSM-IV, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third and Fourth Edition, respectively; F, female; HR, hazard ratio; ICD-9, International Classification of Diseases, Ninth Revision; M, male; MCI, mild cognitive impairment; MMSE, Mini-Mental State Examination; N/A, not applicable; OR, odds ratio; RR, relative risk; SR, sinus rhythm.

Declino cognitivo nell'anziano

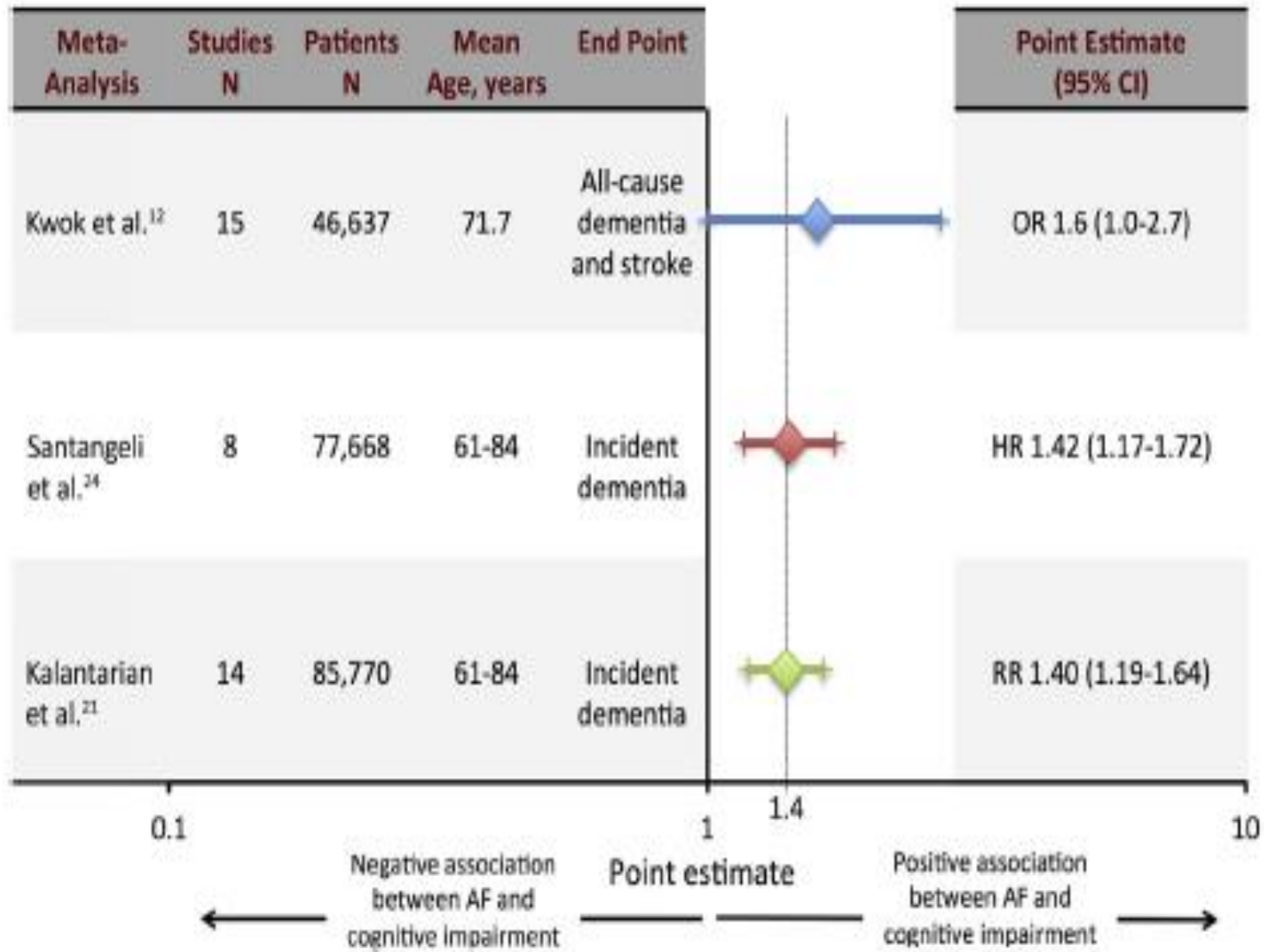
Numerosi studi longitudinali e cross-sectional hanno valutato il legame tra FA e decadimento cognitivo e demenza.

La maggior parte hanno riportato una associazione positiva in analisi univariata e multivariata.

Questi studi sono stati sottoposti a 6 revisioni sistematiche e a 3 metanalisi:

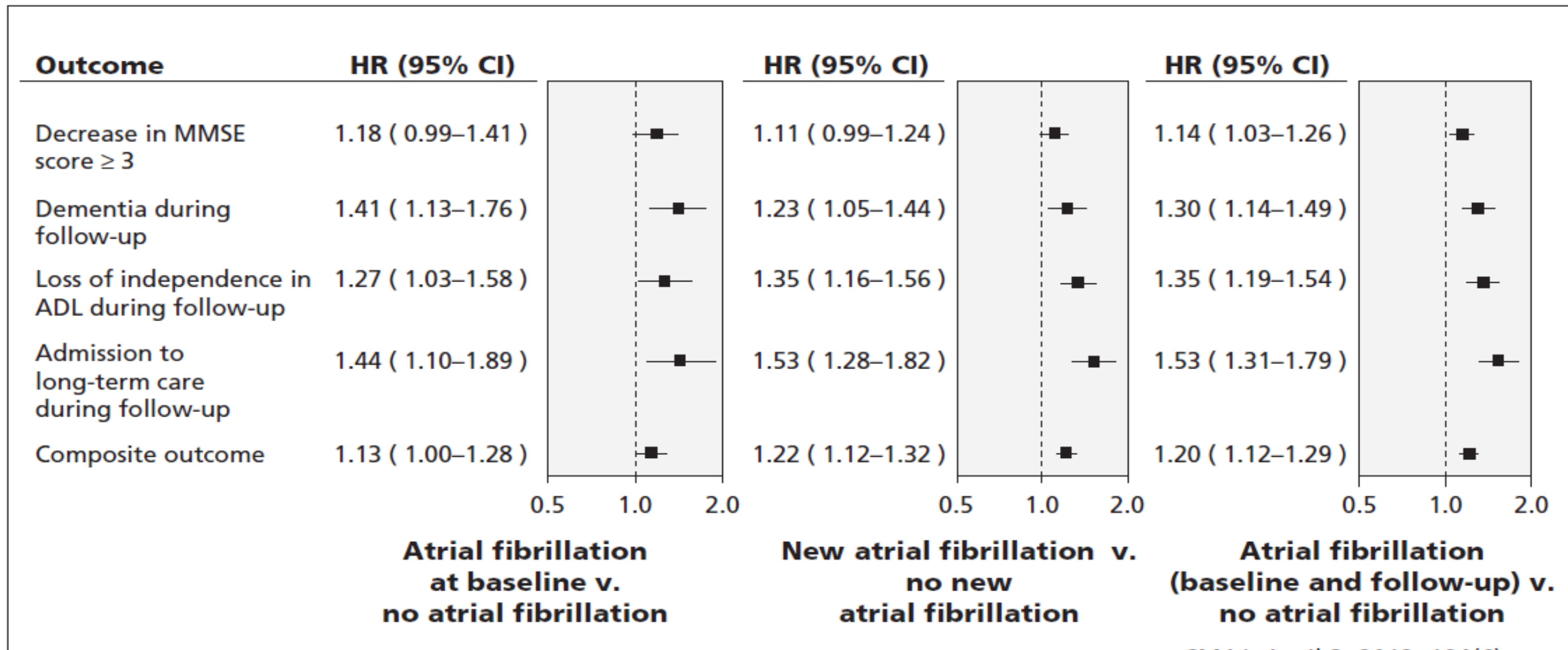
In tutte e 3 le metanalisi FA è associata indipendentemente con un aumentato rischio di sviluppare demenza (*hazard ratios-HRs da 1.4 a 2.3*) e declino cognitivo (*HRs da 1.7 to 3.3*).

Rivan L, and Khairy P, Canadian Journal of Cardiology 33 (2017) 1556e1564



Summary of meta-analyses on AF and cognitive impairment. Three meta-analyses have assessed the association between AF and cognitive impairment. The **diamonds** represent point estimates from pooled analyses for each meta-analysis. AF, atrial fibrillation; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; OR, odds ratio; RR, relative risk.

Increased risk of cognitive and functional decline in patients with atrial fibrillation: results of the ONTARGET and TRANSCEND studies



The Rotterdam Study

Stroke 1997;28:316-21

Studio di popolazione (78% del campione) n.7893 soggetti di età > 55 a.

Al domicilio:

intervista sulla storia clinica, somministrazione di test cognitivi:

Mini-Mental State Examination (MMSE) e Geriatric Mental State.

Screening ECG per FA.

Risultati:

Il decadimento cognitivo e la demenza erano 2 volte maggiori nei pazienti con FA, rispetto a quelli senza FA, con un'associazione più significativa nei pazienti di età < 75 a. e nelle donne.

Anche dopo aver corretto i dati per età, valori di PA, scolarità e farmaci, il rischio di demenza (Alzheimer e vascolare) era di 3.4 volte maggiore nei pazienti di età < 75 a. (Odd Ratio 4.4; 95% CI).

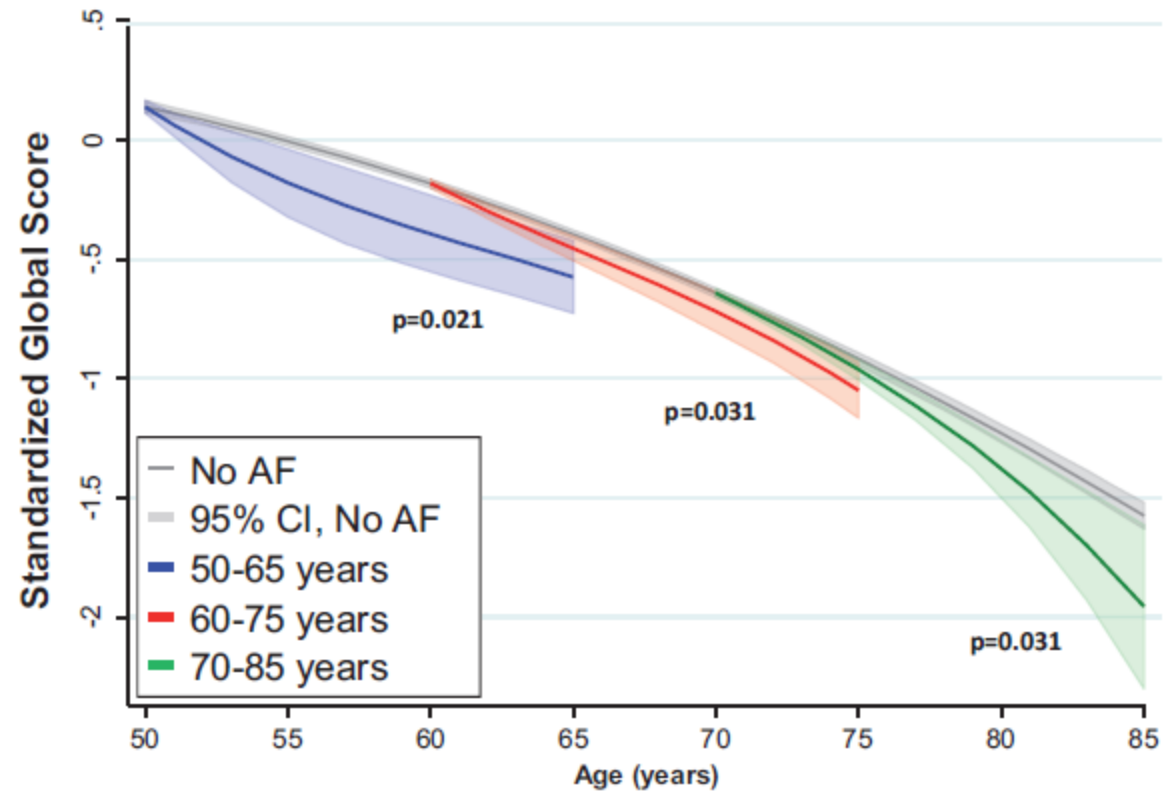
The Rotterdam Study

Stroke 1997;28:316-21

...Atrial fibrillation results in hemodynamic disturbances that might be responsible for brain lesions; ineffective atrial clearance promotes the formation of thrombi...

... In our study, the age- and sex-adjusted association of stroke history to atrial fibrillation was lower (odds ratio, 1.9; 95% confidence interval, 1.1 to 3.1), although hypertension was often treated, and 26% of the patients with atrial fibrillation used antithrombotic medication...

...Two findings in our study indicate that clinical strokes were not a major cause of the positive relation of atrial fibrillation with cognitive disorders; exclusion of subjects with a history of stroke did not result in reduced associations, and vascular dementia was not particularly associated with atrial fibrillation...



N observations	<=55 years	55-60 years	60-65 years	65-70 years	70-75 years	75-80 years	80-85 years
No AF	4084	4257	5467	4197	2443	1123	165
AF	17	58	127	162	181	134	36

Figure 1 Decline in the global cognitive score as a function of atrial fibrillation (AF). *Analysis uses age as the time scale, adjusted for sex, education, and ethnicity. *P*-values represent the test for trend for greater effects on cognitive decline in longer exposure to AF.

Meccanismi fisiopatologici?

Ischemia cerebrale silente

Ipoperfusione cerebrale

Infiammazione

Volume cerebrale

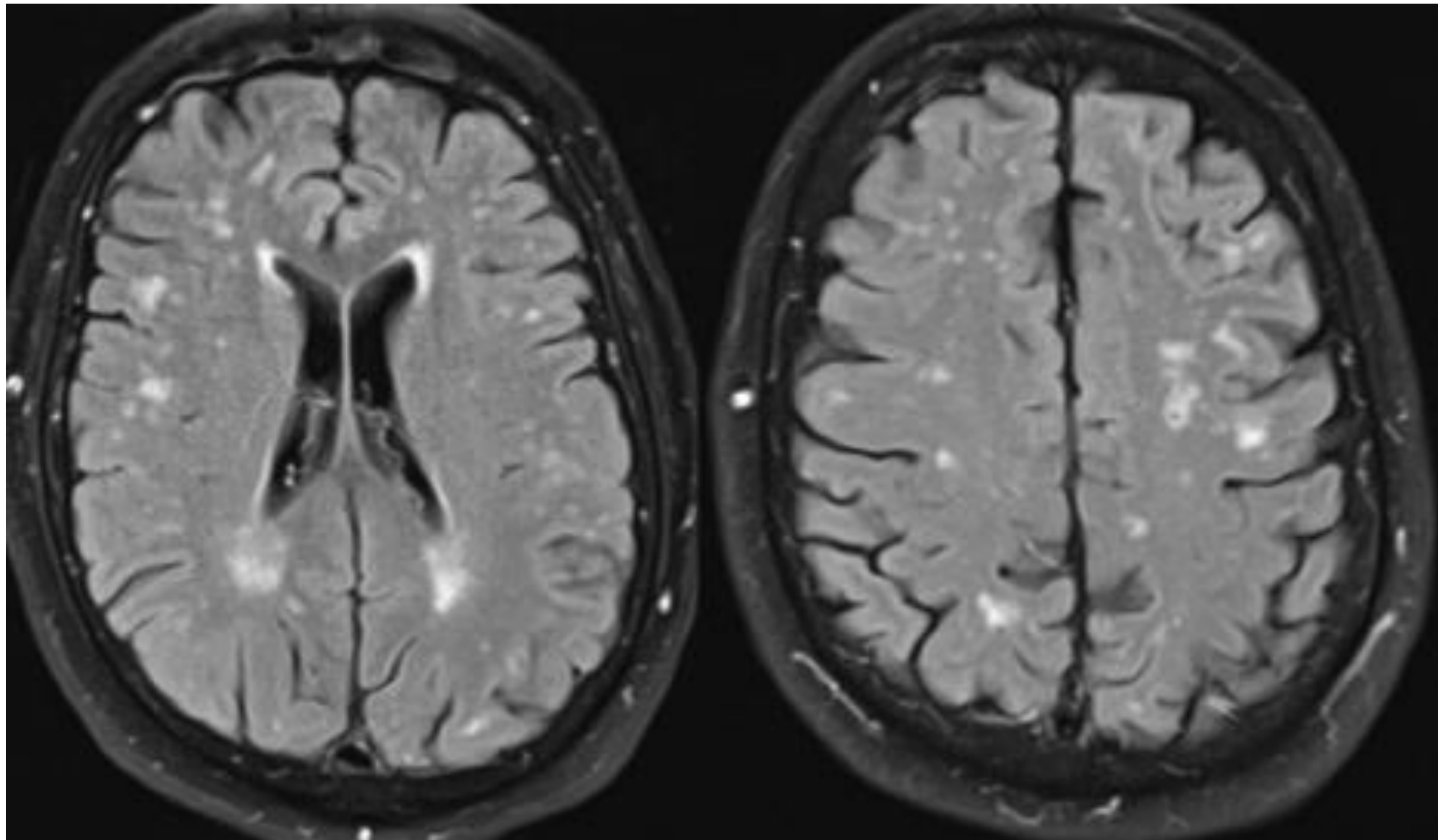


Figure 2. Silent cerebral ischemia. Shown are cerebral magnetic resonance imaging transverse axial views of the brain in a 59-year-old man with paroxysmal atrial fibrillation, a Congestive Heart Failure, Hypertension, Age (≥ 75 years), Diabetes, Stroke/Transient Ischemic Attack, Vascular Disease, Age (65-74 years), Sex (Female) (CHA₂DS₂-VASc) score of 0, and mild cognitive impairment. The **white spots** in the cerebral cortex represent multiple areas of silent cerebral ischemia. *Canadian Journal of Cardiology 33 (2017) 1556e1564*

Ischemia cerebrale silente

Nel Cardiovascular Health Study, l'ischemia cerebrale silente risulta associata con MCI (mild cognitive impairment).

Nel Rotterdam Scan Study, il rischio di demenza è più del doppio in pazienti con ischemia cerebrale silente (*Stroke 1997;28:316-21*).

In un recente studio di popolazione (*Alzheimer's & Dementia 2016;12: 391-398*) 1044 soggetti (204 con FA) sono stati sottoposti a uno screening cognitivo e a RMN o a una PET. Il 30.4% di quelli con FA avevano infarti silenti.

La combinazione *FA+infarti silenti* dà un significativo incremento del decadimento cognitivo (OR, 6.91; 95% CI, 2.32-20.61; P = 0.0005), se confrontato con pazienti senza FA o infarti silenti.

FA da sola non è significativamente associata a un aumentato rischio di decadimento cognitivo (OR,1.15; 95% CI, 0.67-1.94; P = 0.62).

Iperperfusione cerebrale

L'ipoperfusione cerebrale può dare luogo a un insulto ipossico cronico e diffuso, secondario a un ridotto output cardiaco.

Cacciatore et al, hanno arruolato 358 pazienti di età >65 anni con decadimento cognitivo (MMSE score < 24), e screening ECG per FA, seguiti per 10 anni. FA era statisticamente associata con aumentato rischio di demenza (HR, 4.10; 95% CI, 1.80-9.10; P < 0.001).

A favore del ruolo della ipoperfusione cerebrale, un basso o alto grado di risposta ventricolare (<50/>90 bpm) (HR, 7.70; 95% CI, 1.10-14.20; P= 0.03) rispetto a un grado moderato di risposta (>50/<90 bpm) era correlato all'insorgenza di demenza.

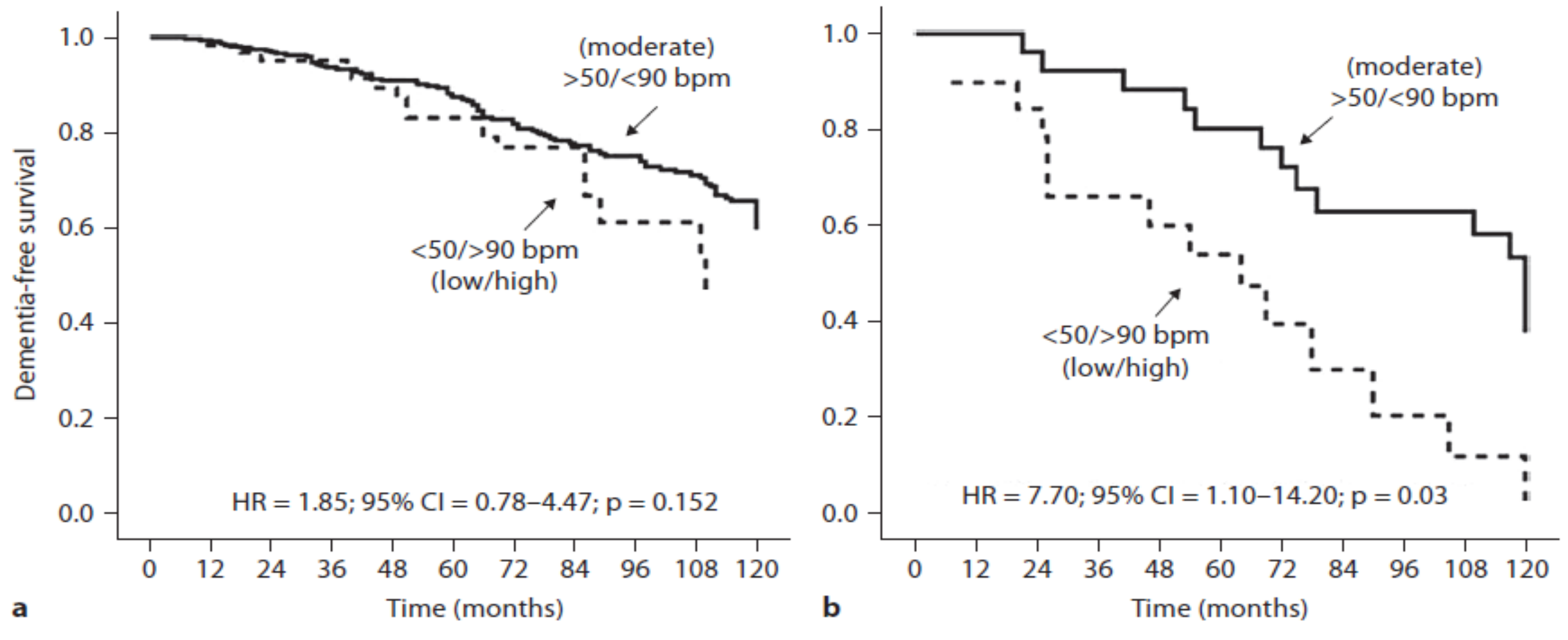


Fig. 2. Cox regression analysis of cumulative dementia in cognitively impaired elderly subjects stratified for the absence (**a**) and the presence (**b**) of chronic AF stratified in low/high (<50/>90 bpm) and moderate (>50/<90 bpm) VRR.

Iperperfusion cerebrale

Come la perfusione miocardica, la perfusione cerebrale, avviene prevalentemente durante la diastole. La pressione nelle arterie di maggior calibro alla base del cervello sono estremamente più elevate rispetto alla microvascularizzazione subcorticale alla convessità.

(Bianco P et al. Stroke Vasc Neurol 2017;2:108-17).

Pertanto una bassa pressione diastolica può aumentare il rischio di piccoli infarti subcorticali, visibili come alterazioni di intensità della sostanza bianca.

(McEvoy JW et al. J Am Coll Cardiol 2016;68:1713-22)

Inflammation

L'inflammation è un'importante componente fisiopatologica dello sviluppo della FA.

L'inflammation aumenta l'ipercoagulabilità e la formazione di trombi, aumentando il rischio per ictus.

Molte proteine della coagulazione sono infiammatorie:

Fibrinogeno, D-Dimero, i frammenti di degradazione della protrombina F1+2, i complessi trombina-antitrombina (TAT), von Willebrand factor e l'attivatore del Plasminogeno (tpA), Fattore VII attivato.

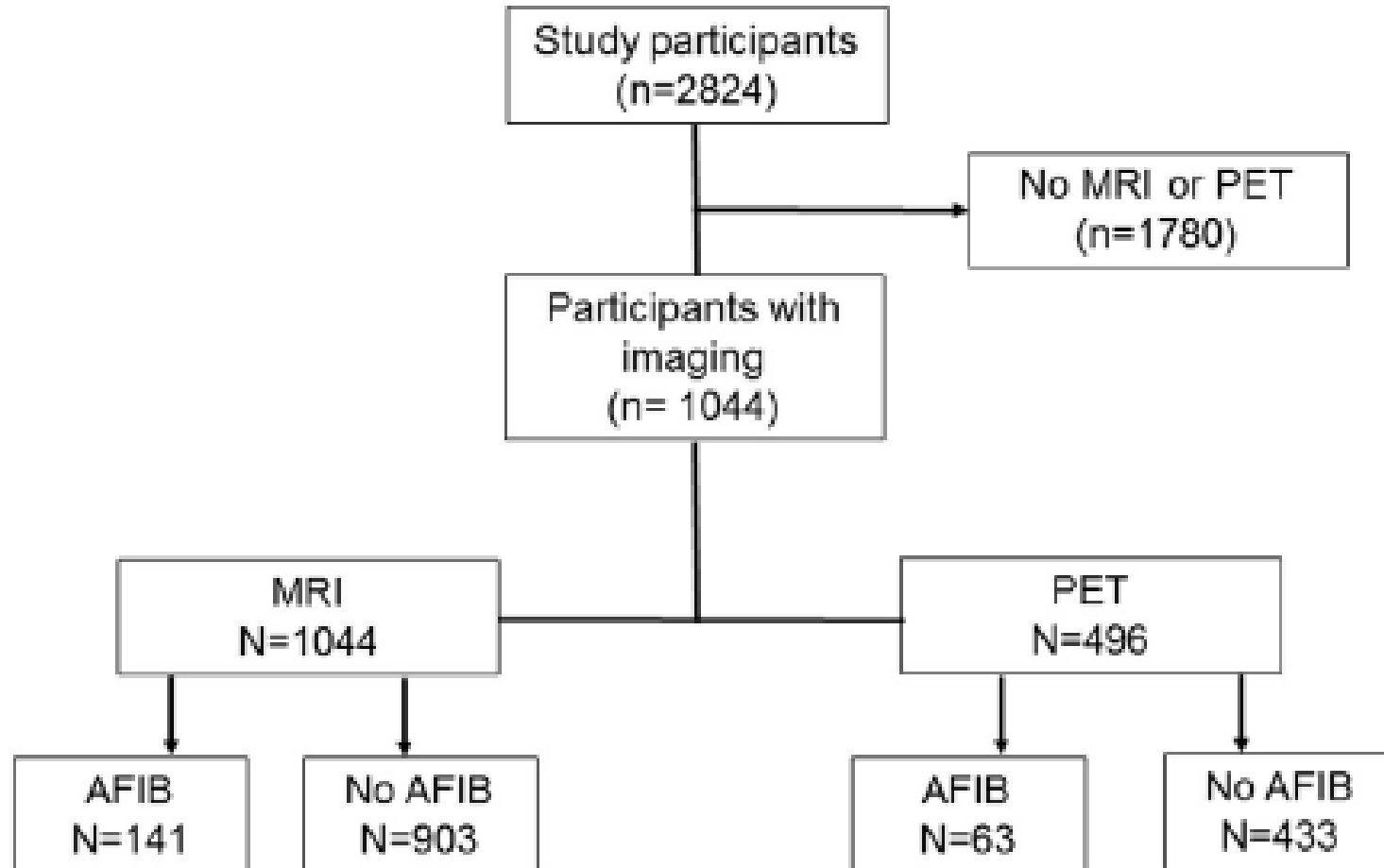
In alcuni studi i livelli di alcuni fattori dell'emostasi erano aumentati sia nei pazienti con demenza vascolare che in pazienti con demenza di Alzheimer in soggetti di età >65 a. (*Mari D et al, Thromb Haemost. 1996;75(2):216-8*).

Volume cerebrale

Rimane controverso se una diminuzione del volume cerebrale sia associato al decadimento cognitivo in corso di FA.

Una diminuzione del volume dell'ippocampo, misurato utilizzando la RMN strutturale è associata a declino cognitivo e progressione verso l'Alzheimer.

Volume cerebrale



Volume cerebrale

Nello studio longitudinale *Mayo Clinic Study of Aging* (n.1044 di età 70-89 a.), FA era associata con una diminuzione di volume della materia grigia, ma non dell'ippocampo.

Il principale risultato è stato che la FA con infarti cerebrali (corticali e subcorticali) era associata al peggioramento dello stato cognitivo negli MCI, se paragonata alla FA senza infarti e agli infarti cerebrali senza FA.

(Graff-Radford J et al Alzheimers Dement. 2016;12(4):391-8).

Fattori genetici

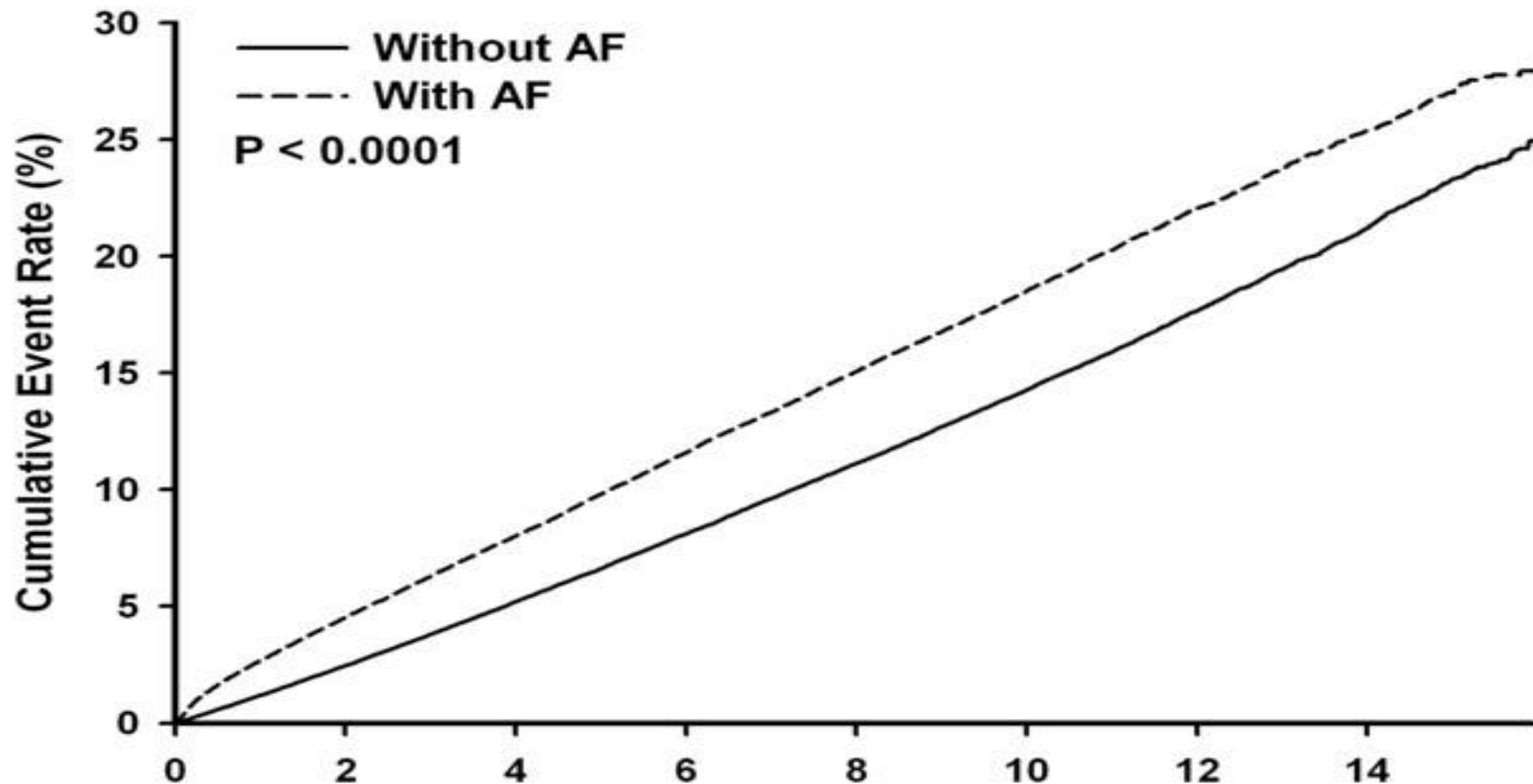
Il gene PITX2 codifica per un fattore di trascrizione cruciale durante lo sviluppo cardiaco, in particolare per la formazione del nodo del seno, del miocardio dell'atrio sinistro e delle vene polmonari.

In uno studio recente su 112 pazienti con *FA e demenza* paragonati a *controlli con FA, senza deterioramento cognitivo* questo gene noto per essere associato all'insorgenza di FA, era significativamente associato anche alla demenza ($P = 0.008$).*(Rollo J et al, Pacing Clin Electrophysiol. 2015 Feb;38(2):171-7.)*

(n=332,665)

70.3 ± 13.0 years

From January 1, 1996
to December 31, 2011



Number at risk

	0	2	4	6	8	10	12	14
Without AF	332665	254955	190185	136742	91655	57613	29452	10424
With AF	332665	202365	138277	91619	56703	32822	14553	4137

The annual incidence of dementia was higher in AF than in non-AF groups (2.12% versus 1.50%)

Cox regression analysis using CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc scores in predicting dementia.

	Hazard ratio (95% CI)	p value	Adjusted hazard ratio (95% CI)	p value
CHADS ₂ score	1.466 (1.455–1.476)	<0.001	1.520 (1.505–1.535) [*]	<0.001
CHA ₂ DS ₂ -VASc score	1.425 (1.417–1.434)	<0.001	1.497 (1.485–1.508) ⁺	<0.001

With increase of every point of CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc scores, the incidence augmented gradually, up to 2.12% per year for CHADS₂ score of 6 and 5.74% per year for CHA₂DS₂-VASc score of 9

Ablazione transcatetere

Nello studio prospettico Intermountain AF Study, *Bunch TJ et al, (J Cardiovasc Electrophysiol 2011;22:839-45)* hanno paragonato 4212 pazienti sottoposti ad ablazione in FA con 16,848 controlli con FA senza ablazione (matched per età e sesso)

Demenza, dopo 3 anni di follow-up insorgeva nello 0.2% di pazienti con AF e ablazione, rispetto allo 0.9% dei controlli ($P < 0.0001$).

E' in corso *The Early Treatment of Atrial Fibrillation for Stroke Prevention Trial* (che randomizza 2745 pazienti con FA e CHA2DS2-VASc score ≥ 2 a un precoce controllo del ritmo (farmaci antiaritmici e ablazione) o cure usuali quali anticoagulazione, terapia di patologie cardiache e controllo farmacologico del ritmo)

Le funzioni cognitive sono un end-point secondario a 24 mesi dal tempo basale.

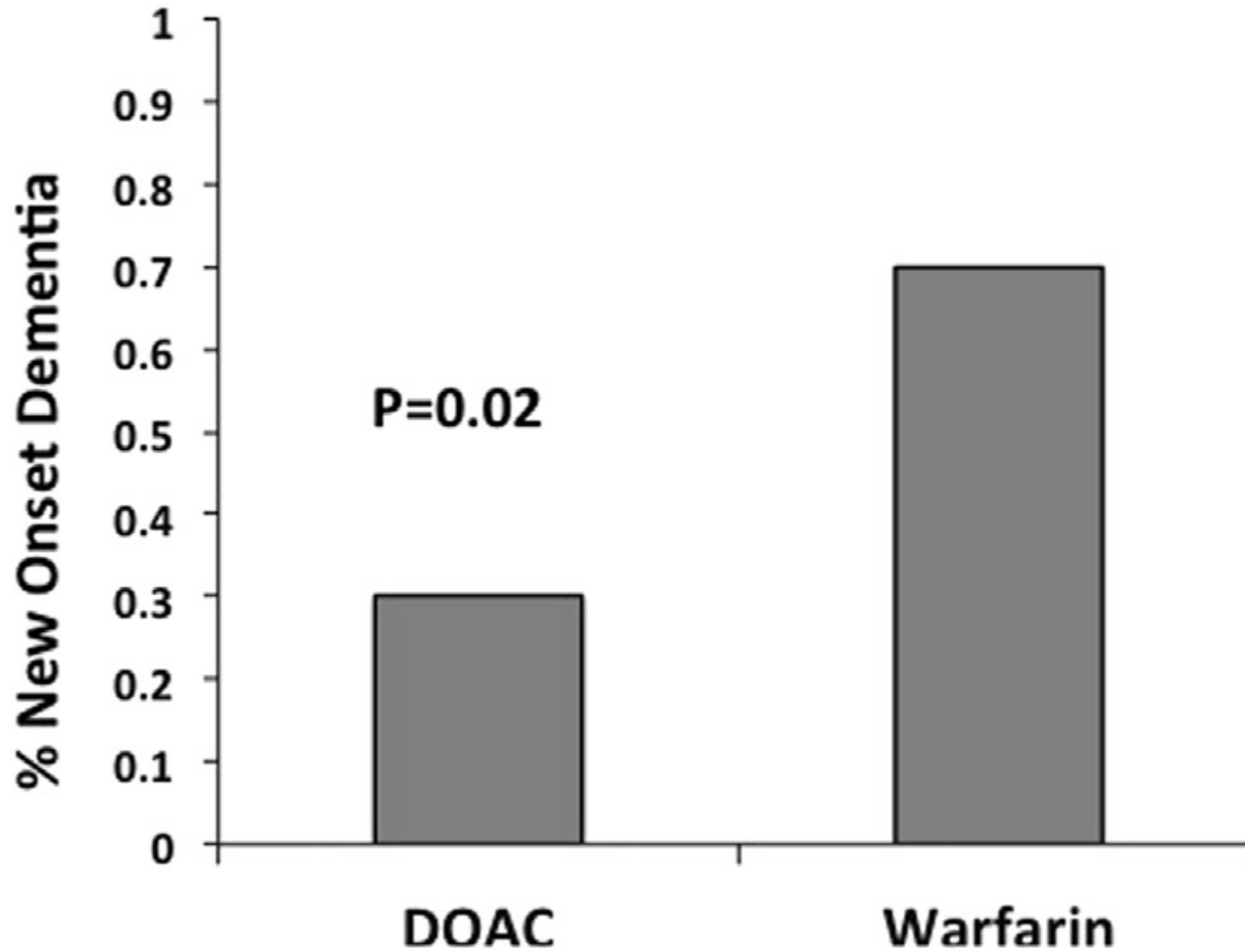
Prevenzione Anticoagulazione

Am J Cardiol 2016;118:210e214

Baseline characteristics among the patient population stratified by anticoagulant use (N = 5,254)

Characteristic	Warfarin	DOAC	p-value
Age (years)	73.5±9.6	71.2%±11.9	<0.0001
Men	58.4%	59.6%	0.36
Hypertension	80.0%	76.5%	0.002
Hyperlipidemia	64.6%	60.9%	0.006
Diabetes Mellitus	31.4%	29.5%	0.15
Heart failure	22.7%	30.5%	<0.0001
Coronary artery disease	41.7%	39.7%	0.15
Prior Percutaneous Coronary Intervention	8.9%	9.4%	0.53
Coronary bypass	4.0%	5.4%	0.02
Stroke/Transient Ischemic Attack	10.7%	10.8%	0.89
Macular degeneration	1.8%	1.7%	0.75
Prior bleed	20.5%	22.3%	0.11
Prior major bleed	6.8%	9.2%	0.002
History of vascular disease	16.9%	24.3%	<0.0001
Prior thromboembolism	0.1%	7.2%	<0.0001
Prior fall	23.3%	24.7%	0.23
Prior malignancy	18.2%	17.8%	0.72
CHADS ₂			<0.0001
0-1	31.2%	37.8%	
2-4	66.5%	57.5%	
≥5	2.3%	4.7%	
CHADS ₂ Vasc			<0.0001
0-1	4.0%	16.1%	
2-4	78.6%	54.5%	
≥5	17.4%	29.4%	

Jacobs V et al, Am J Cardiol 2016;118:210e214



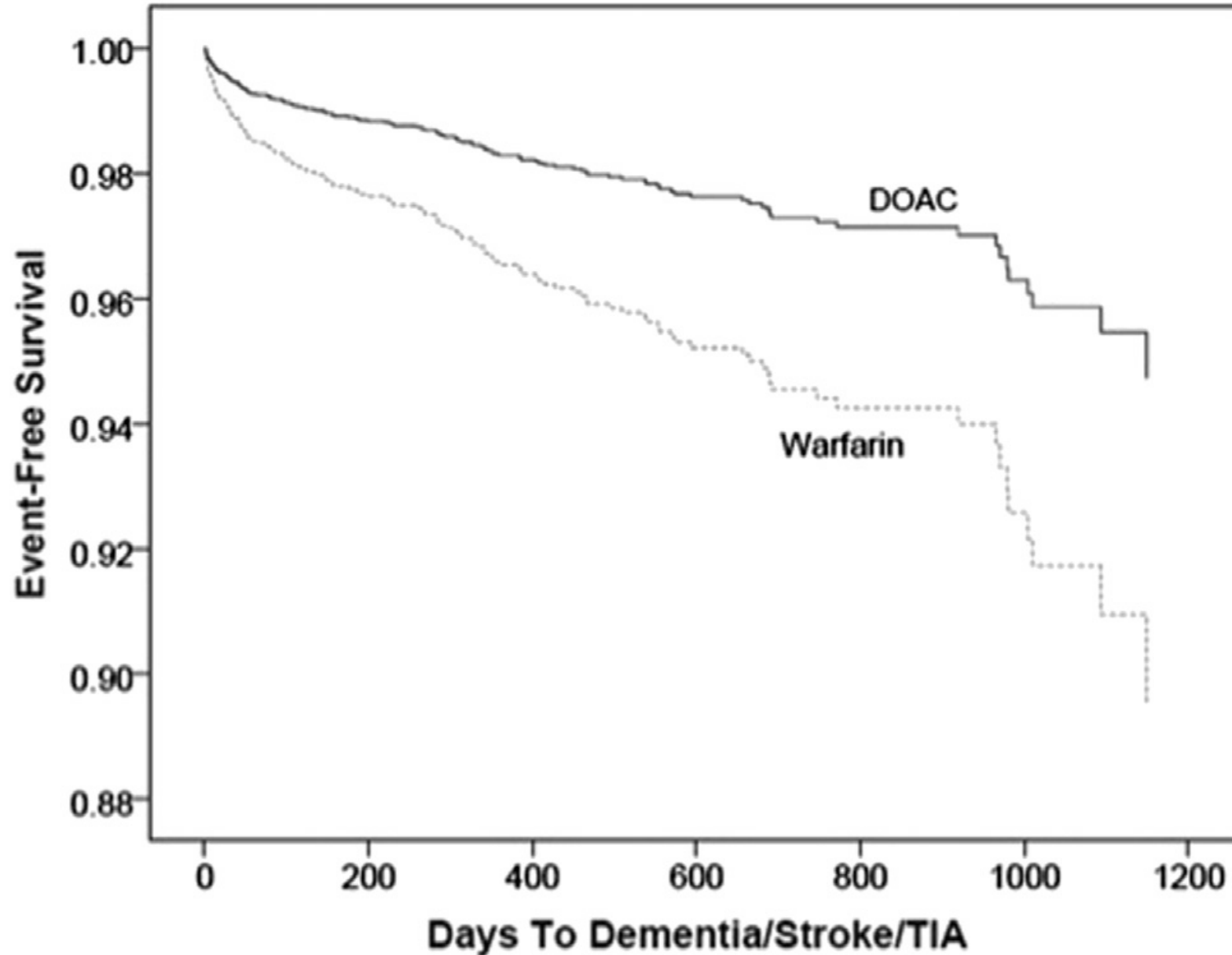
Jacobs V et al, Am J Cardiol 2016;118:210e214

Dementia occurred more frequently in patients taking warfarin; although statistical significance was noticed, the importance of such an association is unclear (0.7% vs 0.3%). Only prospective studies can produce conclusive evidence.

We have found that patients taking warfarin with a lower TTR were more likely to develop dementia compared with those patients who were able to achieve a higher TTR

No difference in rate of dementia was observed comparing one DOAC with another (apixaban 0.2%, rivaroxaban 0.4%, dabigatran 0%, $p=0.36$).

Jacobs V et al, Am J Cardiol 2016;118:210e214



The composite outcome was higher in the warfarin group at 1 year (4.1% vs 2.0%, $p < 0.002$), 3 years (5.6% vs 3.8%, $p < 0.49$), and long term (4.7% vs 1.8%, $p < 0.0001$)

Thromboprophylaxis in atrial fibrillation and association with cognitive decline: systematic review

PETER MOFFITT¹, DEIRDRE A. LANE², HELEN PARK³, JANICE O'CONNELL⁴, TERENCE J. QUINN⁵

Results: nineteen studies were eligible. For two prospective studies (one randomised controlled trial, RCT) comparing anticoagulation against antiplatelet therapy, change in Mini-Mental Score Examination (MMSE) score from baseline to last follow-up (maximal duration: 5.9 years) suggested a difference favouring anticoagulation (mean difference: 0.90, 95% CI: 0.29–1.51), in keeping with a trend seen in the single RCT (mean difference MMSE: 0.80, 95% CI: –0.07 to 1.67). Pooled odds ratio (OR) suggested no association with incident dementia, comparing anticoagulant to antiplatelet therapy (two studies, OR: 1.23, 95% CI: 0.80–1.91) or no treatment (three studies, OR: 0.89, 95% CI: 0.47–1.69).

Conclusion: our analyses show no definitive evidence of cognitive benefit or harm from anticoagulation. We demonstrated a potential benefit of anticoagulation in comparison to antiplatelet over time. Larger scale studies with longer follow-up are needed to determine the true cognitive impact of AF thromboprophylaxis.

Blinded Randomized Trial of Anticoagulation to Prevent Ischemic Stroke and Neurocognitive Impairment in Atrial Fibrillation (BRAIN-AF) [ClinicalTrials.gov NCT02387229](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02387229)

SCOPO: studiare l'effetto di NOAC su un outcome combinato che include l'insorgenza di ictus e decadimento cognitivo in pazienti di età 30-61 a. con FA considerati a basso rischio di ictus (anamnesi negativa per TIA e ictus, ipertensione, diabete mellito e scompenso cardiaco).

Lo studio pilota è in fase di completamento per i primi 500 pazienti arruolati in 40 centri canadesi randomizzati 1:1

per:

rivaroxaban 15 mg/die vs low-dose aspirina.

Conclusioni

Numerosi studi hanno descritto un'associazione tra FA e decadimento cognitivo (MCI fino a demenza).

L'associazione sembra indipendente dall'ictus e da altri fattori di rischio che sono condivisi come età avanzata, ipertensione, apnea notturna, diabete, patologie vascolari, scompenso cardiaco, consumo di alcool.

Sono necessari studi clinici randomizzati per stabilire se gli anticoagulanti orali sono efficaci nel prevenire il declino cognitivo e possono evitare o procrastinare l'insorgenza di demenza.

*I centenari confrontati
con soggetti di 75 a.
hanno minore
incidenza di FA
(19,1% vs 37,5%)
Roma, Congresso ESC
2016, Sonaglioni A.*

