

Prevenzione dell'ictus nel paziente con fibrillazione atriale e malattia renale cronica in stadio 4 o stadio 5

Serena Petricciuolo, Alberto Aimò, Raffaele De Caterina

Cattedra di Malattie dell'Apparato Cardiovascolare, Università degli Studi, Pisa

Patients with chronic kidney disease (CKD) have a high prevalence of atrial fibrillation (AF). Stroke in patients with CKD and AF is frequent, and is usually more severe than in the absence of CKD. Current European Society of Cardiology guidelines recommend oral anticoagulant therapy in order to reduce thromboembolic risk in AF patients in general, and also in the presence of CKD, excluding however stage 4 and dialysis (stage 5) patients. Warfarin and other vitamin K antagonists are still the most frequently used drugs in these settings, despite the high bleeding risk. In the United States, the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants, especially apixaban, are here used off-label, despite the absence of strong evidences of efficacy and safety. Several clinical trials are ongoing, and further evidence is needed before non-vitamin K antagonists can be recommended in these patients.

Key words. Atrial fibrillation; Chronic kidney disease; Dialysis; Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants; Oral anticoagulants; Thromboembolic stroke.

G Ital Cardiol 2020;21(1):6-15

EPIDEMIOLOGIA DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE NELLA MALATTIA RENALE CRONICA

La fibrillazione atriale (FA) è l'aritmia cardiaca di più frequente riscontro nella pratica clinica: secondo il Cardiovascular Health Study la sua prevalenza è del 5% nella popolazione di età >65 anni¹. L'incidenza e la prevalenza di FA aumentano progressivamente con l'età²: nella popolazione di età compresa tra 50 e 59 anni la frequenza di FA è dello 0.5%, e nella popolazione tra 80 e 89 anni raggiunge l'8.8%². La FA è un fattore di rischio importante per l'ictus cerebrale, aumentando l'insorgenza di 4-5 volte. L'ictus cerebrale causato da FA è generalmente di severità maggiore ed è gravato da reliquati neurologici più severi e da un rischio di recidive più alto rispetto agli ictus a differente eziologia³.

Anche la prevalenza della malattia renale cronica (MRC) è in continuo aumento nel mondo, parallelamente all'invecchiamento della popolazione. Nel 2015 la stima del numero di pazienti nel mondo con tale patologia era di 323 milioni di persone, in aumento del 27% rispetto ai dati del 2005⁴. Nei pazienti con MRC, la prevalenza di FA è più alta rispetto alla popolazione generale, ed aumenta proporzionalmente all'età e

alla riduzione del filtrato glomerulare (GFR)^{5,6} (Figura 1). In uno studio di coorte condotto negli Stati Uniti dal 2008 al 2015 su pazienti con più di 67 anni che iniziavano la dialisi, l'incidenza della FA era 14.8% per anno⁷. In uno studio prospettico su 40 pazienti portatori di defibrillatore impiantabile, che permetteva di datare con precisione l'insorgenza degli episodi di FA, si è visto che la maggior parte degli episodi aritmici avveniva durante le sedute dialitiche⁸.

RISCHIO TROMBOEMBOLICO E RISCHIO EMORRAGICO NEI PAZIENTI CON FIBRILLAZIONE ATRIALE E MALATTIA RENALE CRONICA ALLO STADIO 4 E 5

I pazienti con MRC presentano spesso un'alta prevalenza di comorbidità associate, soprattutto cardiovascolari. Molteplici fattori di rischio sono comuni tra l'insufficienza renale e la FA⁹ (Figura 2). Nello studio prospettico ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities), condotto su 10328 pazienti, si è osservato come sia la riduzione della funzionalità renale che l'albuminuria sono fortemente associate ad un aumento dell'incidenza di FA¹⁰.

I pazienti con FA e MRC presentano un elevato rischio di ictus ischemico¹¹. Nello studio DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study), condotto su oltre 17 000 pazienti in dialisi, la FA conferiva un maggior rischio di ictus e morte nei pazienti con vs senza MRC¹². Nello studio ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation), si è osservato come nei pazienti con FA la proteinuria, marcatore precoce di danno renale, comportava un aumento del 54% del rischio tromboembolico (rischio relativo [RR] 1.54, intervallo di confidenza [IC] 95% 1.29-1.85), che aumentava ulteriormente con il peggioramento del GFR¹³. In un recente studio prospettico condotto in Giappone, l'incidenza di ictus emorragico era ancora maggiore nei pazienti in dialisi¹⁴.

© 2020 Il Pensiero Scientifico Editore

Ricevuto 25.02.2019; accettato 15.05.2019.

R.D.C. dichiara di essere co-autore delle linee guida ESC sulla fibrillazione atriale 2010-2012, membro dello Steering Committee, Coordinatore Nazionale per l'Italia e co-autore degli studi APPRAISE-2, ARISTOTLE, AVERROES, ENGAGE AF-TIMI 38, RE-DUAL PCI, e di aver ricevuto onorari e fondi per la ricerca da Bayer, BMS/Pfizer, Boehringer Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Merck, Novartis, Portola, Roche e Sanofi-Aventis. Gli altri autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

Prof. Raffaele De Caterina Cattedra di Malattie dell'Apparato Cardiovascolare, Università degli Studi di Pisa, c/o Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Ospedale di Cisanello, Via Paradisa 2, 56124 Pisa
e-mail: raffaele.decaterina@unipi.it

CHIAVE DI LETTURA

Ragionevoli certezze. I pazienti con malattia renale cronica (MRC) presentano, assieme ad altre aritmie, un'alta prevalenza di fibrillazione atriale (FA). In tali pazienti, l'ictus cerebrale causato da FA è generalmente di gravità maggiore ed è gravato da reliquati neurologici più severi e da un rischio di recidive più alto rispetto agli ictus a differente eziologia. Nei pazienti con FA senza MRC è ormai assodata la superiorità dei nuovi anticoagulanti orali (NAO) rispetto al warfarin.

Aspetti controversi. Non ci sono allo stato attuale risultati di trial clinici randomizzati che possano portare delle evidenze significative sul possibile utilizzo dei NAO in pazienti con MRC agli stadi 4 e 5. Gli attuali dati si basano su piccoli studi non randomizzati e condotti *off-label*. Il farmaco più impiegato in Europa resta il warfarin, pur essendo associato ad un rischio emorragico aumentato. Negli Stati Uniti, invece, i NAO vengono usati *off-label* pur in assenza di forti evidenze cliniche qualora i pazienti ne tollerino l'impiego.

Prospettive. Al momento sono in corso due trial clinici randomizzati di confronto tra warfarin e apixaban. È opportuno attendere tali risultati e quelli di ulteriori studi che possano chiarire efficacia e sicurezza dei NAO in presenza di MRC allo stadio 4 e 5. Collateralmente, sarebbe auspicabile approfondire anche l'impiego degli antidoti in tali pazienti.

Stratificazione del rischio trombotico ed emorragico nei pazienti con malattia renale cronica allo stadio 4 e 5

Non sono stati sviluppati punteggi specifici per i pazienti con MRC in stadio 4 e 5, definiti rispettivamente come livelli di GFR 15-29 ml/min/1.73 m² e <15 ml/min/1.73 m². Tali pazienti hanno valori elevati di punteggio CHA₂DS₂-VASc (scompenso cardiaco congestizio, ipertensione, età, diabete, ictus, malattia vascolare, sesso). Inoltre molte delle variabili considerate nei punteggi, come ad esempio la pressione arteriosa, il grado di anemia e l'insufficienza cardiaca, non sono facilmente utilizzabili in pazienti in dialisi¹². Ciò giustifica la proposta di alcuni di inserire la MRC tra le componenti del punteggio¹⁵.

Tuttavia, in uno studio di registro svedese su 307 351 pazienti con FA, di cui 13 435 (4.37%) con MRC, si è cercato di verificare se la MRC potesse essere introdotta nello score CHA₂DS₂-VASc, con la conclusione tuttavia, che la MRC è un fattore che non implica variazioni terapeutiche nella prevenzione dell'ictus ischemico (hazard ratio [HR] 1.02, IC 95% 0.95-1.10) e non predice nemmeno la possibilità di sanguinamento intracranico (HR 1.27, IC 95% 1.09-1.49)¹¹.

Le linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) sulla FA ribadiscono un ruolo, anche se non primario, dei punteggi indicativi del rischio emorragico¹⁶. Nei punteggi frequentemente proposti, quale l'HAS-BLED (ipertensione, anomalie della funzionalità renale ed epatica, international normalized ratio [INR] labile, età avanzata (>65 anni), abitudine alcolica o farmaci che predispongono al sanguinamento - 1

punto per ciascun fattore), l'ORBIT (Outcome Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation), e il più recente ABC (Age, Biomarkers, Clinical History), viene considerata la funzione renale¹⁷.

METODI

Per questa revisione della letteratura, abbiamo usato il database PubMed per la ricerca di trial clinici randomizzati (RCT), studi retrospettivi, metanalisi o rassegne, usando i seguenti termini: "atrial fibrillation" AND "chronic renal failure OR chronic kidney failure OR hemodialysis" AND "anticoagulants", cercando nella letteratura in lingua inglese dal 2010 ad oggi.

TERAPIA ANTICOAGULANTE PER PAZIENTI CON MALATTIA RENALE CRONICA ALLO STADIO 4 E 5

Non vi sono forti evidenze su quale sia la strategia terapeutica migliore da adottare nella prevenzione dell'ictus in pazienti con MRC allo stadio 4 e 5¹⁸. Allo stato attuale, ci sono poche evidenze riguardo l'impiego di warfarin e dei nuovi anticoagulanti orali (NAO) in tali pazienti, che non derivano però da RCT, e sono quindi limitate e provenienti da studi di popolazione, analisi retrospettive o piccoli studi prospettici, ad eccezione di una sottoanalisi dello studio ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation), che ha valutato apixaban nei pazienti con clearance della creatinina (CICr) tra 25 e 30 ml/min^{19,20}.

Le attuali linee guida europee indicano l'uso di apixaban, edoxaban e rivaroxaban con i dosaggi ridotti nei pazienti con MRC in stadio 4, sostenendo in particolare l'uso dei primi due farmaci alla luce delle caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche²¹. Nei pazienti in dialisi, invece, sostengono che la decisione se sottoporre o meno un paziente a terapia anticoagulante debba essere multidisciplinare e valutata sul profilo di rischio del singolo paziente^{22,23}. Nella Tabella 1 vengono descritte le attuali raccomandazioni della Kidney Disease-Improving Global Outcome (KDIGO)²⁴, dell'American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC)²⁵, della Canadian Cardiovascular Society²⁶ e dell'ESC¹⁶.

Per ottimizzare la terapia è necessario valutare le caratteristiche di ogni singolo farmaco: tra queste il peso molecolare, in quanto piccole molecole con peso molecolare <1500 Da sono facilmente dializzabili, e il volume di distribuzione, in quanto un composto con grande volume di distribuzione, stabilito con una soglia >0.7 l/kg, sarà distribuito per la maggior parte nello spazio extravascolare e di conseguenza sarà meno facilmente rimuovibile con la dialisi. Importante è anche la percentuale di legame alle proteine plasmatiche, poiché composti con alta percentuale di legame alle proteine non possono essere dializzati²⁷.

FARMACI ANTAGONISTI DELLA VITAMINA K

I farmaci antagonisti della vitamina K (AVK), di cui il warfarin è il principale, inibiscono fattori della coagulazione vitamina K-dipendenti (fattori II, VII, IX, X). Il loro uso è limitato dalla necessità di monitorare frequentemente l'INR e modulare il dosaggio per il mantenimento dei valori nel range stabilito per ciascun paziente, di solito 2-3²⁸. A tutt'oggi, restano gli unici anticoagulanti prescrivibili nei pazienti con FA e stenosi

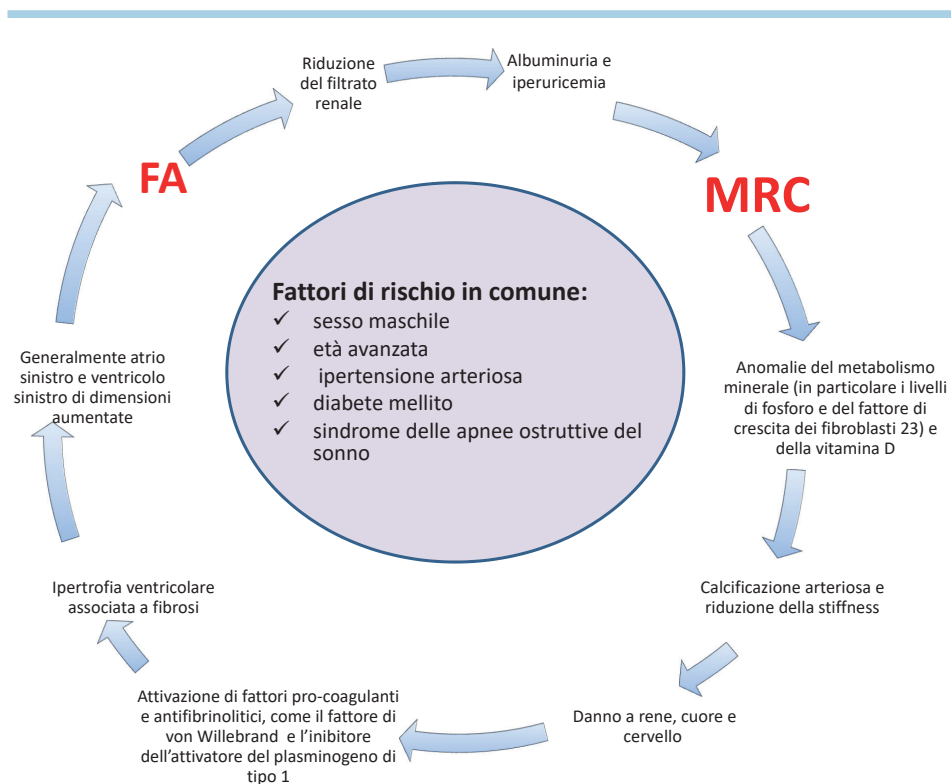


Figura 1. Molteplici fattori di rischio sono comuni tra la malattia renale cronica (MRC) e la fibrillazione atriale (FA): il sesso maschile, l'età avanzata, l'ipertensione arteriosa, il diabete mellito e la sindrome delle apnee ostruttive del sonno sono maggiormente prevalenti in entrambe le condizioni. Sia la riduzione della funzionalità renale che l'albuminuria sono fortemente associate ad un aumento dell'incidenza di FA. Tale correlazione è ancora più significativa in presenza di riduzione del filtrato glomerulare stimato (eGFR). Possibili meccanismi che spiegano tale fenomeno sono l'associazione di un filtrato gravemente ridotto (eGFR <30 ml/min/1.73 m²) con l'ipertrofia ventricolare sinistra, a sua volta associata alla fibrosi miocardica, frequente nei pazienti con MRC moderata, condizioni predisponenti all'insorgenza di FA. Pazienti con MRC hanno generalmente atrio sinistro e ventricolo sinistro di dimensioni aumentate e anomalie del metabolismo minerale (in particolare i livelli di fosforo e del fattore di crescita dei fibroblasti 23) e della vitamina D. Analogamente, un'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone e del sistema adrenergico possono favorire sia la progressione della MRC che della FA.

mitralica moderato-severa e protesi valvolari meccaniche²⁹. In presenza di alterazioni emostatiche sia in senso pro- che anticoagulante, la possibilità di titolare l'intensità di anticoagulazione sembrerebbe un vantaggio per questi farmaci. Inoltre questi farmaci hanno un'escrezione pressoché esclusivamente epatica, quindi peggioramenti della funzionalità renale graduale o in acuto non dovrebbero influenzarne in modo significativo efficacia e sicurezza³⁰.

Diversi studi retrospettivi hanno cercato di valutare gli AVK in pazienti in dialisi. Una metanalisi di 11 studi osservazionali per un totale di 25 407 pazienti ha mostrato come in tali pazienti essi riducano il rischio di ictus senza tuttavia avere effetti sulla mortalità³¹. Ciò è stato approfondito da un'analisi danese su più di 130 000 pazienti, da cui emerge che il dato neutro sulla mortalità deriva dall'aumento del rischio emorragico, da 0.1 a 0.54 eventi per paziente-anno sotto AVK rispetto al controllo. Tale rischio sembra aumentare progressivamente con il peggioramento della funzionalità renale (Tabella 2)^{25,26}, il che si aggiunge alla nota difficoltà a mantenere l'INR in range terapeutico per questi farmaci^{32,33}.

In una metanalisi di 12 studi sono stati analizzati 17 380 pazienti in terapia dialitica, di cui 4010 in terapia con war-

farin. Questa metanalisi confermava una riduzione non statisticamente significativa del rischio di eventi ischemici cerebrali su base tromboembolica (HR 0.74, IC 95% 0.51-1.06) e un aumento del rischio di sanguinamento (HR 1.21, IC 95% 1.03-1.43). Un altro motivo alla difficoltà di uso degli AVK in tali condizioni è che questi farmaci potrebbero contribuire a peggiorare la funzionalità renale per l'induzione di microlesioni parenchimali o a causa della calcificazione elettiva eterotopica di alcuni tessuti od organi (calcifilassi) per l'inibizione γ -carbossilazione vitamina K-dipendente della proteina Gla di matrice³⁴. È tuttora in corso un RCT di fase 4, AVKDIAL (Oral Anticoagulation in Hemodialysis Patients, NCT02886962), che prevede di arruolare 855 pazienti con FA in dialisi, con lo scopo di confrontare il rischio embolico ed emorragico in presenza e in assenza di terapia anticoagulante orale con warfarin.

NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI

Nell'ultimo decennio sono entrati nell'uso clinico, diffondendosi sempre più, i NAO, che comprendono dabigatran, un inibitore diretto della trombina, e altri tre farmaci, rivaroxaban, apixaban, edoxaban – tutti inibitori del fattore X attivato, e

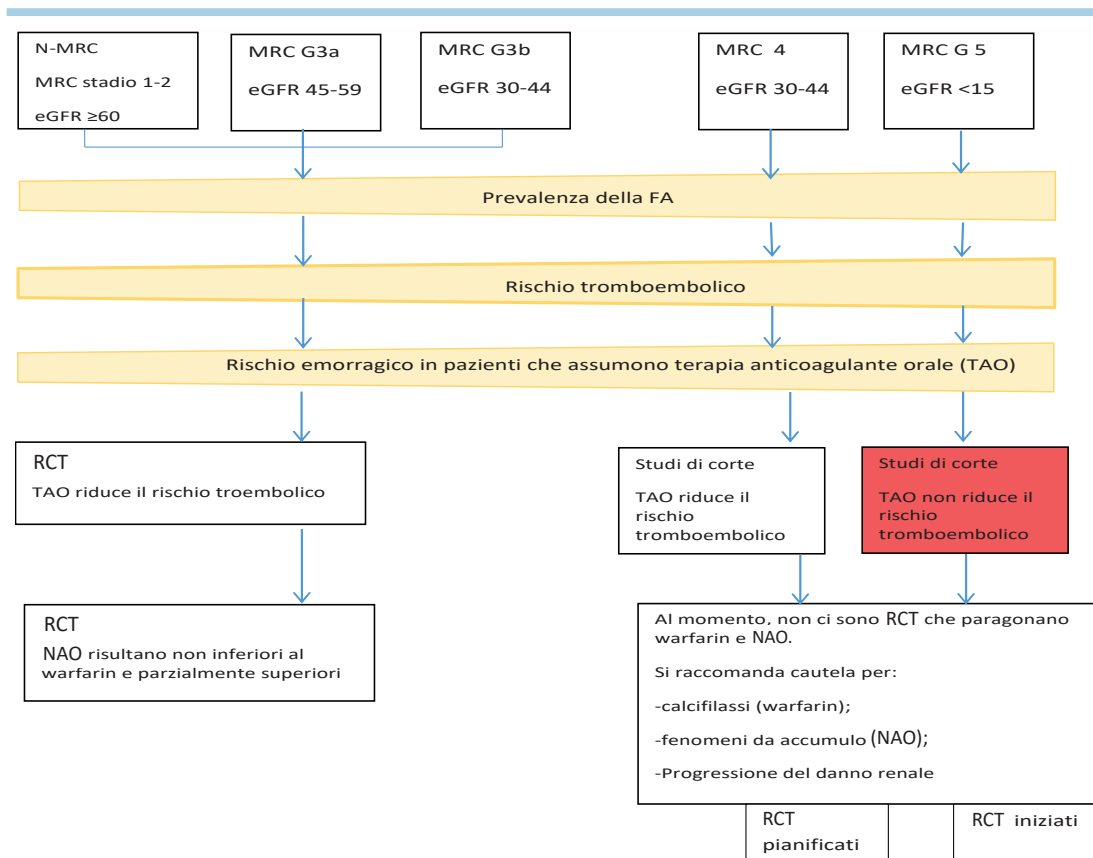


Figura 2. Importanza epidemiologica e potenziali conseguenze terapeutiche della fibrillazione atriale (FA) rispetto ai vari stadi di malattia renale cronica (MRC). eGFR, filtrato glomerulare stimato; NAO, nuovi anticoagulanti orali; RCT, trial clinico randomizzato; TAO, terapia anticoagulante orale.

Tabella 1. Raccomandazioni delle principali società scientifiche internazionali sulla terapia anticoagulante orale nella malattia renale.

Linee guida/documenti di consenso	Anno	Raccomandazioni	Classe ^a /Livello ^b
Documento di consenso KDIGO ²⁴	2005	Evitare la terapia anticoagulante nei pazienti in dialisi con FA per la prevenzione primaria dell'ictus ischemico	
Linee guida AHA/ACC/HRS ²⁵	2014	In presenza di CHA ₂ DS ₂ -VASC score ≥2 e MRC stadio 5 (CICr <15 ml/min o emodialisi) è ragionevole prescrivere terapia anticoagulante orale con warfarin	IIa/B
		In presenza di MRC moderata o severa e CHA ₂ DS ₂ -VASC score ≥2 si potrebbe considerare terapia a dosaggio ridotto con inibitori diretti della trombina o del fattore Xa	IIb/C
		Nei pazienti con MRC stadio 5 e FA dabigatran e rivaroxaban non sono indicati per mancanza di evidenze riguardo al loro rischio e beneficio	III/C
Linee guida Canadian Cardiovascular Society ²⁶	2016	Pazienti con CICr 15-30 ml/min: consigliata terapia anticoagulante allo stesso dosaggio dei pazienti con normale funzionalità renale	II/basso
		Pazienti con CICr <15 ml/min (dialisi): non raccomandato l'uso della terapia con warfarin o aspirina	II/basso
Linee guida ESC ¹⁶	2018	MRC stadio 4: si raccomanda l'uso di warfarin secondo INR o di rivaroxaban 15 mg/die, apixaban 2.5 mg bid, edoxaban 30 mg/die Dialisi: la decisione se intraprendere o meno la terapia anticoagulante dovrebbe essere multidisciplinare e in funzione del profilo di rischio del paziente Non ci sono evidenze sui NAO	II/basso

CICr, clearance della creatinina; FA, fibrillazione atriale; INR, international normalized ratio; MRC, malattia renale cronica; NAO, nuovi anticoagulanti orali.

^aClasse di raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

Tabella 2. Correlazione tra peggioramento della clearance della creatinina (CICr) e sanguinamenti maggiori^{25,26}.

Funzione renale	Sanguinamenti maggiori (eventi per 100 pazienti-anno)
CICr ≥60 ml/min	6.2 (4.1-8.9)
CICr 30-59 ml/min	8.3 (5.1-12.8)
CICr <30 ml/min	30.5 (17.0-50.3)
Dialisi	54-100

oggi utilizzabili nella FA. Nei pazienti con FA senza MRC è ormai assodata la loro superiorità rispetto al warfarin in termini di beneficio clinico netto, in una valutazione combinata del rischio tromboembolico e di quello emorragico²¹. Tuttavia, a differenza degli AVK che sono escreti esclusivamente per via epatica, i NAO hanno tutti un grado più o meno marcato di escrezione renale. Inoltre, mentre l'attività di warfarin e degli altri AVK è titolabile attraverso l'INR, i NAO non sono monitorabili con i comuni esami di laboratorio³⁰.

Le linee guida europee insistono sull'importanza della valutazione del GFR nel paziente con insufficienza renale cui somministrare un NAO, e pongono chiari limiti soglia di CICr stimata calcolata con la formula di Cockcroft-Gault utilizzata in tutti i maggiori trial²¹. Esse ribadiscono inoltre l'importanza di valutare la CICr del paziente in condizioni stabili e non in acuto. In caso di improvvisi peggioramenti della funzionalità renale, frequenti in pazienti con funzione renale compromessa, viene raccomandata la sospensione della terapia con NAO per passare a terapia con anticoagulanti parenterali non escreti per via renale (essenzialmente eparina non frazionata)²¹.

Limiti della stima del filtrato glomerulare mediante la formula di Cockcroft-Gault

La formula di Cockcroft-Gault per la CICr può sovrastimare il GFR del 10-40%³⁵. Nuove formule, quali la Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) e la Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI), hanno mostrato maggiore accuratezza nel predire il GFR misurato specialmente nei pazienti con MRC in stadi avanzati¹². La conseguenza clinica è che alcuni pazienti con MRC allo stadio 4 (GFR 15-29 ml/min/1.73

m²) hanno un CICr stimata con la formula di Cockcroft-Gault >25-30 ml/min. Ciò implica che tali pazienti potrebbero in teoria avvantaggiarsi della maggiore sicurezza, ad almeno pari efficacia dei NAO rispetto a warfarin, e che i dosaggi dei NAO andrebbero rivisti alla luce del GFR stimato invece che della CICr^{36,37}. Nella Tabella 3 vengono riassunte le principali differenze tra la formula di Cockcroft-Gault e quella CKD-EPI.

Nella Tabella 4 vengono riportate le principali caratteristiche farmacologiche dei NAO utili nella pratica clinica per valutare nel singolo paziente quale sia il farmaco più adeguato anche alla luce di possibili comorbilità. In particolare, si osservino le differenze determinanti nei pazienti discussi nella presente trattazione, cioè la diversa percentuale di clearance renale e di farmaco dializzabile. Nella Tabella 5 sono sintetizzati i vari studi che riguardano l'uso dei NAO nei pazienti con MRC in stadio 4 e 5.

Dabigatran

Le linee guida ESC impongono cautela nell'uso di dabigatran in presenza di una CICr tra 30 e 50 ml/min. Tale farmaco è l'unico dializzabile, pertanto in 4 h di emodialisi ne viene rimosso tra il 50% e il 60%³⁸.

La Food And Drug Administration (FDA) americana ha approvato invece nel 2010 l'uso di dabigatran alla dose di 75 mg bid in pazienti con CICr tra 30 e 15 ml/min. Ciò ha costituito la base per uno studio di farmacocinetica in pazienti con MRC in stadio 4, da cui è emerso che tali pazienti hanno un picco di concentrazione allo steady state del 42% più basso rispetto ai pazienti trattati con un dosaggio di 150 mg/die^{39,40}. Ciò appare in contrasto con un altro studio condotto su pazienti con CICr <30 ml/min comparati a persone sane, da cui si evinceva un aumento di 6 volte della concentrazione del farmaco nei pazienti con GFR ridotto³⁸.

Uno studio di sicurezza ed efficacia condotto dal 2010 al 2014 circa l'impiego di dabigatran e rivaroxaban nei pazienti con FA in dialisi ha analizzato 29977 pazienti attraverso un database americano, il Fresenius Medical Care North America (FMCNA), che raccoglie 1922 centri in 48 Stati comprendendo il 30% della popolazione degli Stati Uniti. Tale studio ha rilevato come negli Stati Uniti, già a 45 giorni dall'entrata in commercio di dabigatran, e a 161 giorni dall'entrata in commercio di rivaroxaban, tali farmaci venivano prescritti in pazienti con MRC allo stadio 4 e 5. Gli autori riportavano

Tabella 3. Confronto tra le formule di Cockcroft-Gault e Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration creatinine per la stima della funzionalità renale.

Formula di Cockcroft-Gault	Equazione CKD-EPI creatinine
Descritta per la prima volta nel 1973-1976	Descritta per la prima volta nel 2009
Stima della clearance della creatinina	Stima del filtrato glomerulare
$(140 - \text{età}) \times \text{peso corporeo} (72 \times \text{creatinina}) \times 0.85$ (se donna)	$141 \times \text{min}(\text{crea}/c, 1)^{\alpha} \times \text{max}(\text{crea}/c, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{Alter}} \times 1.018$ (se donna di razza bianca) o $\times 1.159$ (se afro-americana)
	$c=0.7$ nelle donne, $c=0.9$ negli uomini
	$\alpha=-0.329$ nelle donne, $\alpha=-0.411$ negli uomini
Si riferisce alla clearance della creatinina delle 24 h	Si riferisce al filtrato glomerulare dello iotalamato
Quattro variabili: età, sesso, peso corporeo, creatinina sierica	Quattro variabili: età, sesso, etnia e creatinina sierica
Usata in particolare per ottimizzare i dosaggi dei farmaci	Preferibile per stadiare la malattia renale cronica
Non considera la superficie corporea	Valore espresso in funzione della superficie corporea (unità ml/min/1.73 m ²)

Tabella 4. Principali caratteristiche dei nuovi anticoagulanti orali utilizzati nella fibrillazione atriale.

	Dabigatran (RE-LY)	Apixaban (ARISTOTLE)	Edoxaban (ENGAGE AF-TIMI 48)	Rivaroxaban (ROCKET-AF)
Meccanismo d'azione	Inibitore diretto trombina	Inibitore diretto FXa	Inibitore diretto Fxa	Inibitore diretto Fxa
Biodisponibilità	3-7%	50%	62%	15 mg/20 mg, 66% senza cibo, 80-100% con il cibo
Pro-farmaco	Sì	No	No	No
Clearance non renale/ clearance renale della dose assorbita	20%/80%	73%/27%	50%/50%	65%/35%
Rimosso dopo 4 h di emodialisi	50-60% (in buona parte dializzabile)	7% (praticamente non dializzabile)	9% (praticamente non dializzabile)	<1% (praticamente non dializzabile)
Legame alle proteine plasmatiche	35%	87%	55%	95%
Emivita (T _{1/2})	12-17 h	12 h	10-14 h	5-9 h (giovani), 11-13 h (anziani)
Più basso valore di ClCr a cui il farmaco può essere prescritto secondo la FDA	15 ml/min	<15 ml/min	15 ml/min	15 ml/min
Dosaggio per malattia renale cronica	110 mg bid	5 o 2.5 mg bid	30 mg/die	15 mg/die
HR (IC 95%) di ictus ischemico rispetto a warfarin	0.56 (0.37-0.85)	0.79 (0.55-1.14)	0.87 (0.65-1.18)	0.88 (0.65-1.19)
HR (IC 95%) di sanguinamenti maggiori rispetto a warfarin	1.01 (0.79-1.30)	0.50 (0.38-0.66)	0.76 (0.58-0.98)	0.98 (0.84-1.14)

ClCr, clearance della creatinina; FDA, Food and Drug Administration; FXa, fattore Xa; HR, hazard ratio; IC, intervallo di confidenza; T_{1/2}, tempo di dimezzamento.

una maggiore incidenza di ospedalizzazione e morte per sanguinamento nei pazienti in terapia con dabigatran rispetto al warfarin (RR 1.48, IC 95% 1.21-1.81; p<0.001), nonché di morte per sanguinamento (RR 1.78, IC 95% 1.18-1.83; p=0.006). L'incidenza di eventi tromboembolici risultava talmente bassa da impedirne un'analisi significativa⁴¹. D'altra parte, il rischio di morte per sanguinamenti maggiori era molto alto e il fatto che al momento di tale studio non ci fossero ancora degli antidoti rendeva più complessa una valutazione positiva nei confronti di tali NAO. L'introduzione dell'antidoto idarucizumab⁴² potrebbe modificare le attuali indicazioni. Sarebbero auspicabili studi mirati a valutare la clearance e il comportamento anche di tale antidoto.

Rivaroxaban

Rivaroxaban ha una clearance renale intermedia tra i vari NAO, del 33%. A partire da novembre 2011 la FDA ha approvato il dosaggio di rivaroxaban 20 mg/die, e successivamente nel 2016 ha aggiunto informazioni circa l'impiego del dosaggio di 15 mg/die per pazienti con ClCr fra 15 e 50 ml/min⁴³.

Nello studio ROCKETAF di confronto fra rivaroxaban e warfarin, si è osservato che per rivaroxaban il risultato era una maggiore incidenza del combinato di ospedalizzazione e morte per sanguinamento rispetto a warfarin (RR 1.38, IC 95% 1.03-1.83; p=0.04), nonché di morte per sanguinamento anche se in modo non statisticamente significativo (RR 1.71, IC 95% 0.94-3.12; p=0.07).

In uno studio su 8 pazienti con GFR ~43 ml/min, si è osservato come in presenza di MRC in stadio 4 si abbia un aumento della concentrazione del farmaco del 52% e della concentrazione di picco del 26% con una singola dose giornaliera di 10 mg, dose non testata nel trial ROCKETAF⁴⁴. Allo stato attuale, rivaroxaban resta controindicato in Europa per valori di ClCr <15 ml/min o in dialisi⁴⁵.

Uno studio ha permesso di studiare l'impiego di rivaroxaban nei pazienti emodializzati, concludendo che le curve dose-risposta e quelle di eliminazione non si differenziavano in maniera statisticamente significativa rispetto a quelle osservate nella popolazione con ClCr >30 ml/min/1.73 m²⁴³. Un altro studio ha evidenziato che man mano che diminuisce il valore di GFR, l'emivita plasmatica di tale farmaco non si modifica, diversamente dagli altri NAO⁴⁵.

È in fase avanzata di sperimentazione un antidoto per rivaroxaban e altri farmaci inibitori del fattore Xa, l'andexanet-alfa, che è risultato in grado di ridurre del 92% l'attività anti-fattore Xa di tale farmaco⁴⁶, ma che è ancora da valutare in pazienti con grave disfunzione renale.

Apixaban

Apixaban è tra i NAO quello escreto in minor percentuale a livello renale (27%). È stato approvato dalla FDA nel 2012 per la prevenzione dell'ictus tromboembolico nei pazienti con FA alla dose di 5 mg bid e la sua dose può essere dimezzata in particolari condizioni cliniche (due fattori tra: età >80 anni, peso <60 kg e creatinina sierica >1.5 mg/dl)⁴⁷. Si ritiene che

Tabella 5. Studi relativi ai nuovi anticoagulanti orali nei pazienti con fibrillazione atriale e malattia renale cronica stadio 4 e 5.

Autore	Anno	Farmaco	Risultati
Stadio 4			
Hariharan ⁴⁰	2012	Dabigatran	Pazienti con MRC severa trattati con dabigatran 75 mg bid hanno un picco di concentrazione allo steady state del 42% più basso rispetto ai pazienti con MRC moderata trattati con un dosaggio di 150 bid.
Chan ⁴¹	2015	Dabigatran	Maggiore incidenza del combinato di ospedalizzazione e morte per sanguinamento di dabigatran rispetto a warfarin (RR 1.48, IC 95% 1.21-1.81; p=0.0001), nonché di morte per sanguinamento (RR 1.78, IC 95% 1.18-1.83; p=0.006). L'incidenza di eventi tromboembolici risultava talmente bassa da impedirne un'analisi statisticamente significativa ⁴³ .
Chan ⁴¹	2015	Rivaroxaban	Maggiore incidenza del combinato di ospedalizzazione e morte per sanguinamento di rivaroxaban rispetto a warfarin (RR 1.38, IC 95% 1.03-1.83; p=0.04), nonché di morte per sanguinamento (RR 1.71, IC 95% 0.94-3.12; p=0.07) ⁴³ .
Kubitza ⁴⁴	2010	Rivaroxaban	Piccolo studio condotto su 8 pazienti con eGFR ~43 ml/min. Si è visto come in presenza di MRC allo stadio 4 si abbia un aumento della concentrazione del farmaco del 52% e della concentrazione di picco del 26% con una singola dose giornaliera di 10 mg testata su 8 pazienti, dose non testata nel trial ROCKETAF
Stadio 5			
Dias ⁴³	2016	Rivaroxaban	Le curve dose-risposta e quelle di eliminazione nei pazienti in dialisi non si differenziavano in maniera statisticamente significativa rispetto a quelle osservate nella popolazione con eGFR >30 ml/min/1.73 m ² .
De Vriese ⁴⁵	2015	Rivaroxaban	Le curve dose-risposta e quelle di eliminazione nei pazienti emodializzati non si differenziavano in maniera statisticamente significativa rispetto a quelle osservate nella popolazione con eGFR >30 ml/min/1.73 m ² .
Stanton ⁴⁸	2017	Apixaban	Studio retrospettivo di confronto apixaban vs warfarin su 146 pazienti con ClCr <25 ml/min (incluso quelli in dialisi) tra l'1 gennaio 2014 e il 31 dicembre 2015 in cui l'endpoint primario erano i sanguinamenti maggiori, il secondario un composito di sanguinamenti maggiori, non maggiori ma clinicamente rilevanti e minori. In tale studio si è visto che il rischio di sanguinamenti era simile nei pazienti trattati con apixaban vs warfarin (9.6% vs 17.8%, p=0.149, e 21.9% vs 27.4%, p=0.442, rispettivamente). Analogamente, anche l'incidenza di ictus ischemico (7.5% in ciascun gruppo) e di eventi tromboembolici era simile.
Wang ⁴⁹	2016	Apixaban	Durante 4h di dialisi, solo il 6.7% di apixaban viene filtrato (Optiflux F180NR, tasso di dialisi del flusso tra 350b e 500 ml/min in assenza di trattamento eparinico), ragion per cui l'emodialisi non può essere considerata un trattamento valido in caso di sovradosaggio del farmaco stesso e sono necessari nuovi trial per approfondire tale argomento.
AXADIA-AFNET 8 (NCT02933697)		Apixaban	Studio multicentrico che coinvolge 25-30 centri, la cui popolazione è composta da 222 pazienti in dialisi, di età >18 anni, randomizzati ad apixaban 2.5 mg bid e warfarin assunto in base all'INR (in range tra 2-3) per un periodo di follow-up minimo di 6 mesi e massimo di 24 mesi.
Siontis ⁵³	2018	Apixaban	Studio retrospettivo su 25523 pazienti in dialisi con diagnosi di FA trattati con warfarin (n=23172) o apixaban (n=2351) al dosaggio pieno (5 mg bid) o ridotto (2.5 mg bid) in cui si è visto che apixaban alla dose standard (5 mg bid) determina minore rischio di ictus/eventi embolici rispetto ad apixaban alla dose ridotta (HR 0.61) e a warfarin (HR 0.64); minor rischio di morte (HR 0.64 rispetto alla dose ridotta di apixaban, 0.63 rispetto a warfarin) e soprattutto riduzione significativa del sanguinamento rispetto a warfarin (HR 0.72). In conclusione, apixaban 5 mg bid sembra essere più efficace e più sicuro di warfarin nei pazienti in dialisi.
Schafer ⁵⁴	2018	Apixaban	Studio retrospettivo su 604 pazienti in cui si è visto che l'incidenza di sanguinamenti maggiori a 3, 6 e 12 mesi era inferiore con apixaban (p=0.48 a 3 mesi, p=0.07 a 6 mesi, p<0.001 a 12 mesi). Nessuna differenza per gli altri endpoint.
RENAL-AF (NCT02942407)	2017	Apixaban	Studio che ha arruolato 750 pazienti negli Stati Uniti a partire dal 2017 allo scopo di confrontare la terapia con apixaban vs quella con warfarin. L'endpoint primario era il tempo dalla randomizzazione al primo episodio di sanguinamento maggiore o evento clinico rilevante associato ad un sanguinamento minore secondo l'International Society of Thrombosis and Haemostasis. Tale studio mira anche a valutare l'eventuale incidenza di eventi tromboembolici e la mortalità. Si confronta l'aderenza alla terapia con apixaban o warfarin, eventuali effetti terapeutici e viene analizzata meglio la farmacocinetica e farmacodinamica di apixaban, per cui sarà selezionata una piccola coorte di 50 pazienti. Collateralmente, si vuole dimostrare l'eventuale associazione di alcuni biomarker, quali il fattore di crescita e differenziazione 15, il peptide natriuretico cerebrale e il frammento N-terminale del propeptide natriuretico cerebrale.
Winkelmayer ⁵⁶	2011	Edoxaban	Da un'analisi successiva al grande studio ENGAGE AF-TIMI 48 su 1202 pazienti con ClCr <30 ml/min, è emerso che l'incidenza sia di eventi ischemici (2.36 vs 1.89 eventi per 100 pazienti-anno) che di sanguinamenti maggiori (6.83 vs 6.49 eventi per 100 pazienti-anno) nel confronto edoxaban vs warfarin era simile.
Koretsune ⁵⁷	2015	Edoxaban	Studio prospettico su 93 pazienti che ha rilevato la stessa incidenza di sanguinamento a 3 mesi in pazienti con MRC stadio 4 con edoxaban 15 mg rispetto al dosaggio di 30 o 60 mg nei pazienti con eGFR >70 ml/min.

eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; FA, fibrillazione atriale; HR, hazard ratio; IC, intervallo di confidenza; INR, international normalized ratio; MRC, malattia renale cronica; RR, rischio relativo.

la sua efficacia e sicurezza nei pazienti con MRC sia maggiore rispetto a warfarin²⁰.

In uno studio retrospettivo di confronto tra apixaban e warfarin su 146 pazienti con ClCr <25 ml/min (inclusi pazienti in dialisi) in cui l'endpoint primario erano i sanguinamenti maggiori e il secondario un composito di sanguinamenti maggiori e minori, si è osservato che il rischio di sanguinamenti era simile nei pazienti trattati con apixaban rispetto a warfarin (rispettivamente 9.6% vs 17.8%, $p=0.149$; e 21.9% vs 27.4%, $p=0.442$)⁴⁸. Anche l'incidenza di ictus ischemico (7.5% in ciascun gruppo) e di eventi tromboembolici era simile.

Nel gennaio 2014 apixaban è stato dichiarato dalla FDA utilizzabile anche per i pazienti con MRC in stadio 4 o 5. Non è stata consigliata alcuna riduzione della terapia (5 mg bid) tranne che in presenza di età ≥ 80 anni o peso ≤ 60 kg, in questo caso da dare in mono-somministrazione giornaliera. Ciò, tuttavia, sulla base di un piccolo studio di confronto tra 8 pazienti in dialisi e 8 con normale funzionalità renale⁴⁹. In tale studio si sottolineava come durante 4 h di dialisi, solo il 6.7% di apixaban venisse filtrato, ragion per cui l'emo-dialisi non può essere considerata un trattamento valido in caso di sovradosaggio del farmaco stesso.

In Germania è stato avviato nel giugno 2017 un RCT di fase IIIb, AXADIA-AFNET 8 (Safety Study Assessing Oral Anticoagulation with Apixaban versus Vitamin K Antagonists in Patients with Atrial Fibrillation and End Stage Kidney Disease on Chronic Hemodialysis Treatment, NCT02933697), che ha lo scopo di valutare sicurezza ed efficacia di apixaban nei pazienti in terapia dialitica. Questo è uno studio multicentrico la cui popolazione è composta da 222 pazienti in dialisi, di età >18 anni, randomizzati ad apixaban 2.5 mg bid e warfarin somministrato in base all'INR (range 2-3) per un periodo di follow-up minimo di 6 mesi e massimo di 24 mesi. Criterio di arruolamento, inoltre, è che non ci sia in anamnesi storia di ictus o che, se presente, siano trascorsi almeno 3 mesi e non ci siano esiti. Inoltre, al fine di valutare l'efficacia della terapia anticoagulante "naive", vi è il limite di arruolare al massimo il 50% dei pazienti già in terapia con warfarin. L'endpoint primario è costituito dalla valutazione del rischio di sanguinamenti maggiori e minori secondo i criteri dell'International Society of Thrombosis and Haemostasis, e di eventuali sanguinamenti a livello della fistola artero-venosa⁵⁰. In accordo con la maggior parte dei criteri del foglietto illustrativo di apixaban in Europa⁵¹, è controindicata l'associazione con alcuni farmaci inibitori del citocromo P450 e della glicoproteina-P, l'assunzione in cronico di farmaci antinfiammatori non steroidei e di inibitori della ciclossigenasi-2, eccetto l'aspirina alla dose di 100 mg/die. Scopo di tale studio è anche quello di poter paragonare gli effetti di apixaban sul rischio di sanguinamento. La scelta del dosaggio 2.5 mg bid è qui in accordo con le ultime linee guida, che indicano quest'ultimo come dosaggio per il paziente con MRC in stadio 4.

Un piccolo studio pubblicato nel 2017 ha dimostrato che l'area sotto la curva nei pazienti in dialisi trattati con apixaban 2.5 mg bid e quella nei pazienti sani trattati con apixaban 5 mg bid sono simili⁵². Per valutare questo punto, in un gruppo di 28 pazienti verranno valutati i livelli plasmatici di apixaban pre- e post-dialisi, confrontando tali parametri anche in base agli intervalli tra le terapie dialitiche (2 o 3 giorni).

Nel giugno 2018 sono stati pubblicati i risultati di uno studio retrospettivo su 25 523 pazienti in dialisi e con diagnosi di FA trattati con warfarin ($n=23\,172$) o apixaban ($n=2\,351$) al

dosaggio pieno (5 mg bid) o ridotto (2.5 mg bid), in cui si è osservato che apixaban alla dose standard (5 mg bid) determina un minor rischio di ictus/eventi embolici rispetto ad apixaban alla dose ridotta (HR 0.61) e a warfarin (HR 0.64); minor rischio di morte (HR 0.64 rispetto alla dose ridotta di apixaban, 0.63 rispetto a warfarin), e soprattutto una riduzione significativa del sanguinamento rispetto a warfarin (HR 0.72). In conclusione, apixaban alla dose 5 mg bid sembra essere più efficace e più sicuro di warfarin nei pazienti in dialisi⁵³.

In un recente studio retrospettivo di confronto apixaban vs warfarin condotto su 604 pazienti con MRC in stadio 4 e 5 con l'obiettivo di valutare l'incidenza di sanguinamenti maggiori, ictus ed eventi tromboembolici, si è osservato come l'incidenza di sanguinamenti maggiori a 3, 6 e 12 mesi era inferiore con apixaban ($p=0.48$ a 3 mesi, $p=0.07$ a 6 mesi, $p<0.001$ a 12 mesi)⁵⁴.

È in corso un altro RCT di confronto apixaban vs warfarin, RENAL-AF (Renal Hemodialysis Patients Allocated Apixaban Versus Warfarin in Atrial Fibrillation, NCT02942407), che ha arruolato 750 pazienti negli Stati Uniti a partire dal 2017. L'endpoint primario è il tempo dalla randomizzazione al primo episodio di sanguinamento maggiore o evento clinico rilevante associato ad un sanguinamento minore. Tale studio mira anche a valutare l'eventuale incidenza di eventi tromboembolici e la mortalità, a confrontare l'aderenza alla terapia con apixaban o warfarin e analizzare meglio la farmacocinetica e farmacodinamica di apixaban in una piccola coorte di 50 pazienti. Collateralmente, si vuol dimostrare l'eventuale associazione di alcuni biomarcatori, quali il fattore di crescita e differenziazione 15, il peptide natriuretico cerebrale e il frammento N-terminale del propeptide natriuretico cerebrale con il rischio emorragico.

Edoxaban

Edoxaban è escreto per il 50% a livello renale. È un farmaco scarsamente dializzabile, in quanto in 4 h di dialisi la sua concentrazione decresce solo del 9%⁵⁵.

Da una sottoanalisi dello studio ENGAGE AF-TIMI 48 su 1202 pazienti con ClCr <30 ml/min rispetto a pazienti con ClCr >30 ml/min, è emerso che l'incidenza di eventi ischemici (2.36 vs 1.89 eventi per 100 pazienti-anno) e di sanguinamenti maggiori (6.83 vs 6.49 eventi per 100 pazienti-anno) nel confronto edoxaban vs warfarin erano simili⁵⁶. Un altro studio prospettico su 93 pazienti ha rilevato lo stesso tasso di sanguinamento a 3 mesi in pazienti con MRC allo stadio 4 con edoxaban 15 mg rispetto al dosaggio di 30 o 60 mg nei pazienti con ClCr >70 ml/min⁵⁷.

CONCLUSIONI

Nei pazienti con FA senza MRC è ormai assodata la superiorità dei NAO rispetto a warfarin. Non ci sono invece allo stato attuale risultati di RCT che possano portare delle evidenze significative sul possibile utilizzo dei NAO in pazienti con MRC agli stadi 4 e 5. Gli attuali dati si basano su piccoli studi non randomizzati e condotti *off-label*. Al momento sono in corso due RCT di confronto tra warfarin e apixaban. È opportuno attendere tali risultati e quelli – auspicati – di ulteriori studi che possano chiarire efficacia e sicurezza dei NAO in presenza di MRC in stadio 4 e 5. Collateralmente, sarebbe auspicabile approfondire anche l'impiego degli antidoti in tali pazienti.

RIASSUNTO

I pazienti con malattia renale cronica presentano, assieme ad altre aritmie, un'alta prevalenza di fibrillazione atriale (FA). In tali pazienti, l'ictus cerebrale causato da FA è generalmente di gravità maggiore, ed è gravato da relinqui neurologici più severi e da un rischio di recidive più alto rispetto agli ictus a differente eziologia. Le attuali linee guida della Società Europea di Cardiologia raccomandano la terapia anticoagulante per la riduzione del rischio tromboembolico nei pazienti con FA anche in presenza di malattia renale cronica (MRC), limitandone l'uso nei pazienti con malattia renale cronica allo stadio 4 ed escludendo dalle indicazioni i pazienti con MRC in fase dialitica (stadio 5). Allo stato attuale, il farmaco più impiegato

in Europa resta il warfarin, pur essendo associato ad un rischio emorragico aumentato. Negli Stati Uniti invece, i nuovi anticoagulanti orali vengono usati *off-label* pur in assenza di forti evidenze cliniche qualora i pazienti ne sostengano l'impiego. Alcuni studi clinici sono in corso per la valutazione dei nuovi anticoagulanti orali in pazienti con FA e MRC allo stadio 4 o 5. È auspicabile che tali studi aumentino di numero e di qualità in una situazione in cui gli antagonisti della vitamina K non hanno di fatto documentazione di efficacia e presentano aspetti di pericolosità.

Parole chiave. Anticoagulanti orali; Dialisi; Fibrillazione atriale; Ictus tromboembolico; Malattia renale cronica; Nuovi anticoagulanti orali.

BIBLIOGRAFIA

1. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med* 1982;306:1018-22.
2. Gallagher MM, Camm J. Classification of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998;82:18N-28N.
3. Kim YD, Park B, Cha MJ, et al. Stroke severity in concomitant cardiac sources of embolism in patients with atrial fibrillation. *J Neurol Sci* 2010;298:23-7.
4. Soliman EZ, Prineas RJ, Go AS, et al. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am Heart J* 2010;159:1102-7.
5. Bansal N, Zelnick LR, Alonso A et al. eGFR and albuminuria in relation to risk of incident atrial fibrillation: a meta-analysis of the Jackson Heart Study, the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, and the Cardiovascular Health Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:1386-98.
6. Watanabe H, Watanabe T, Sasaki S, Nagai K, Roden DM, Aizawa Y. Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. *Am Heart J* 2009;158:629-36.
7. Goldstein BA, Arce CM, Hlatky MA, Turakhia M, Setoguchi S, Winkelmayr WC. Trends in the incidence of atrial fibrillation in older patients initiating dialysis in the United States. *Circulation* 2012;126:2293-301.
8. Buiten MS, de Bie MK, Rotmans JJ, et al. The dialysis procedure as a trigger for atrial fibrillation: new insights in the development of atrial fibrillation in dialysis patients. *Heart* 2014;100:685-90.
9. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart disease and stroke statistics-2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2017;135:e146-e603.
10. Alonso A, Misialek JR, Eckfeldt JH, et al. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2011;123:2946-53.
11. Friberg L, Benson L, Lip GY. Balancing stroke and bleeding risks in patients with atrial fibrillation and renal failure: the Swedish Atrial Fibrillation Cohort study. *Eur Heart J* 2015;36:297-306.
12. Wizemann V, Tong L, Satayathum S, et al. Atrial fibrillation in hemodialysis patients: clinical features and associations with anticoagulant therapy. *Kidney Int* 2010;77:1098-106.
13. Go AS, Fang MC, Udaltsova N, et al. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) study. *Circulation* 2009;119:1363-9.
14. Iseki K, Kinjo K, Kimura Y, Osawa A, Fukiyama K. Evidence for high risk of cerebral hemorrhage in chronic dialysis patients. *Kidney Int* 1993;44:1086-90.
15. Parsons C, Cha S, Shen WK, et al. Usefulness of the addition of renal function to the CHA₂DS₂-VASc score as a predictor of thromboembolism and mortality in patients without atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2018;122:597-603.
16. 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.
17. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J* 2006;151:713-9.
18. Shroff GR, Stoecker R, Hart A. Non-vitamin K-dependent oral anticoagulants for nonvalvular atrial fibrillation in patients with CKD: pragmatic considerations for the clinician. *Am J Kidney Dis* 2018;72:717-27.
19. Palmer SC, Sciancalepore M, Stripoli GF. Trial quality in nephrology: how are we measuring up? *Am J Kidney Dis* 2011;58:335-7.
20. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2012;33:2821-30.
21. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018;39:1330-93.
22. Reinecke H, Brand E, Mesters R, et al. Dilemmas in the management of atrial fibrillation in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:705-11.
23. Reinecke H, Engelbertz C, Schabitz WR. Preventing stroke in patients with chronic kidney disease and atrial fibrillation: benefit and risks of old and new oral anticoagulants. *Stroke* 2013;44:2935-41.
24. Herzog CA, Asinger RW, Berger AK, et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease: a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2011;80:572-86.
25. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 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 Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:e1-76.
26. Macle L, Cairns J, Leblanc K, et al. 2016 Focused update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the management of atrial fibrillation. *Can J Cardiol* 2016;32:1170-85.
27. Bennett WM, Aronoff GR, Morrison G, et al. Drug prescribing in renal failure: dosing guidelines for adults. *Am J Kidney Dis* 1983;3:155-93.
28. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GY. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT₂R₂ score. *Chest* 2013;144:1555-63.
29. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al.; RE-ALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 2013;369:1206-14.
30. Chan KE, Giugliano RP, Patel MR, et al. Nonvitamin K anticoagulant agents in patients with advanced chronic kidney disease or on dialysis with AF. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2888-99.

Autorevole revisione della letteratura sull'argomento.

- 31. Liu G, Long M, Hu X, et al. Effectiveness and safety of warfarin in dialysis patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of observational studies. *Medicine* 2015;94:e2233.**
Metanalisi degli studi su efficacia e sicurezza del warfarin somministrato a pazienti con fibrillazione atriale e in dialisi.
- 32. Limdi NA, Beasley TM, Baird MF, et al. Kidney function influences warfarin responsiveness and hemorrhagic complications. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:912-21.**
- 33. Elliott MJ, Zimmerman D, Holden RM. Warfarin anticoagulation in hemodialysis patients: a systematic review of bleeding rates. *Am J Kidney Dis* 2007;50:433-40.**
- 34. Tantisattamo E, Han KH, O'Neill WC. Increased vascular calcification in patients receiving warfarin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015;35:237-42.**
- 35. Pfeffer MA, Burdman EA, Chen CY, et al.; TREAT Investigators. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009;361:2019-32.**
- 36. Steinberg BA, Shrader P, Thomas L, et al.; ORBIT-AF Investigators and Patients. Off-label dosing of non-vitamin k antagonist oral anticoagulants and adverse outcomes: the ORBIT-AF II registry. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2597-604.**
- 37. Schwartz JB. Potential effect of substituting estimated glomerular filtration rate for estimated creatinine clearance for dosing of direct oral anticoagulants. *J Am Geriatr Soc* 2016;64:1996-2002.**
- 38. Stangier J, Rathgen K, Stähle H, et al. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group, single-centre study. *Clin Pharmacokinet* 2010;49:259-68.**
- 39. Beasley BN, Unger EF, Temple R. Anticoagulant options – why the FDA approved a higher but not a lower dose of dabigatran. *N Engl J Med* 2011;364:1788-90.**
- 40. Hariharan S, Madabushi R. Clinical pharmacology basis of deriving dosing recommendations for dabigatran in patients with severe renal impairment. *J Clin Pharmacol* 2012;52(1 Suppl):119S-125S.**
- 41. Chan KE, Edelman ER, Wenger JB, Thadhani RI, Maddux FW. Dabigatran and rivaroxaban use in atrial fibrillation patients on hemodialysis. *Circulation* 2015;131:972-9.**
- Analisi della frequenza di prescrizione di dabigatran e rivaroxaban a pazienti in dialisi negli Stati Uniti.**
- 42. Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal – full cohort analysis. *N Engl J Med* 2017;377:431-41.**
- 43. Dias C, Moore KT, Murphy J, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of single-dose rivaroxaban in chronic hemodialysis. *Am J Nephrol* 2016;43:229-36.**
Valutazione della farmacocinetica e della farmacodinamica di rivaroxaban 15 mg somministrato prima e dopo la dialisi.
- 44. Kubitzka D, Becka M, Mueck W, et al. Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol* 2010;70:703-12.**
Analisi dell'impatto della funzione renale sulla farmacocinetica di rivaroxaban.
- 45. De Vriese AS, Caluwé R, Bailleur E, et al. Dose-finding study of rivaroxaban in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2015;66:91-8.**
- 46. Escolar G, Diaz-Ricart M, Arellano-Rodrigo E. Andexanet alfa: a recombinant mimetic of human factor Xa for the reversal of anticoagulant therapies. *Drugs Today* 2017;53:271-82.**
- 47. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al.; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806-17.**
- 48. Stanton BE, Barasch NS, Tellor KB. Comparison of the safety and effectiveness of apixaban versus warfarin in patients with severe renal impairment. *Pharmacotherapy* 2017;37:412-9.**
Studio retrospettivo su 146 adulti con clearance della creatinina <25 ml/min o creatinina sierica >2.5 mg/dl o in dialisi, in terapia con apixaban o warfarin.
- 49. Wang X, Tirucherai G, Marbury TC, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban in subjects with end-stage renal disease on hemodialysis. *J Clin Pharmacol* 2016;56:628-36.**
Studio che ha valutato farmacocinetica, farmacodinamica e sicurezza di apixaban in 8 pazienti con malattia renale cronica in dialisi rispetto a 8 soggetti con normale funzione renale.
- 50. Schulman S, Kearon K. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005;3:692-4.**
- 51. Summary of product characteristics - Eliquis 2.5 mg film-coated tablets. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eliquis-epar-product-information_en.pdf [accessed November 14, 2019].**
- 52. Mavrakanas TA, Samer CF, Nessim SJ, Frisch G, Lipman ML. Apixaban pharmacokinetics at steady state in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:2241-8.**
- 53. Siontis KC, Zhang X, Eckard A, et al. Outcomes associated with apixaban use in patients with end-stage kidney disease and atrial fibrillation in the United States. *Circulation* 2018;138:1519-29.**
Studio retrospettivo su beneficiari del programma Medicare dal 2010 al 2015, con fibrillazione atriale, in dialisi e trattati con anticoagulanti orali.
- 54. Schafer JH, Casey AL, Dupre KA, Staubes BA. Safety and efficacy of apixaban versus warfarin in patients with advanced chronic kidney disease. *Ann Pharmacother* 2018;52:1078-84.**
Studio retrospettivo su una popolazione di pazienti con malattia renale cronica in stadio avanzato trattati con apixaban o warfarin.
- 55. Parasrampur DA, Marbury T, Matsushima N, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of edoxaban in end-stage renal disease subjects undergoing haemodialysis. *Thromb Haemost* 2015;113:719-27.**
Studio in aperto di fase 1 che ha valutato la farmacocinetica di edoxaban in 10 soggetti sottoposti a emodialisi.
- 56. Winkelmayer WC, Liu J, Setoguchi S, Choudhry NK. Effectiveness and safety of warfarin initiation in older hemodialysis patients with incident atrial fibrillation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2662-8.**
- 57. Koretsune Y, Yamashita T, Kimura T, Fukuzawa M, Abe K, Yasaka M. Short-term safety and plasma concentrations of edoxaban in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation and severe renal impairment. *Circ J* 2015;79:1486-95.**