

Anticoagulanti orali non Vitamina K dipendenti (NOACs) nei pazienti affetti da malattia renale cronica e fibrillazione atriale non valvolare

cap 16 NOACs and Chronic kidney disease

Luca Di Lullo¹, Vincenzo Barbera¹, Antonio Bellasi², Mario Cozzolino³,
Domenico Russo⁴, Giovanni Otranto¹, Francesca Santoboni¹, Claudio Ronco⁵



L. Di Lullo

¹UOC Nefrologia e Dialisi PO «L. Parodi Delfino». Colferro (ASL Roma 5)

²UOC Nefrologia e Dialisi, ASST Lariana, Como

³Dipartimento di Scienze della Salute, UO Nefrologia e Dialisi, Ospedale San Paolo, Università di Milano, Milano

⁴Cattedra di Nefrologia, Università degli Studi Federico II, Napoli

⁵International Renal Research Institute, Ospedale S. Bortolo, Vicenza

ABSTRACT

La fibrillazione atriale (FA) rappresenta l'aritmia più comune nei pazienti con malattia renale cronica (CKD) in cui si associa, come nella popolazione generale, ad un aumento del rischio tromboembolico e di stroke con il progressivo ridursi del filtrato glomerulare (GFR). In tali pazienti, e soprattutto in quelli sottoposti a terapia dialitica (RRT), è presente inoltre un incremento del rischio emorragico, soprattutto a carico del tratto gastroenterico. Gli anticoagulanti orali costituiscono la forma di tromboprofilassi più efficace nei pazienti con FA che presentino un rischio maggiore di stroke. Tuttavia, le limitate evidenze scientifiche riguardanti la loro efficacia, nonché l'aumento del rischio emorragico ed alcuni aspetti riguardanti l'uso del warfarin in CKD hanno spesso portato ad un loro scarso utilizzo in tali pazienti.

Un crescente numero di studi sembra suggerire che nei soggetti con normale funzione renale i farmaci anticoagulanti orali non vitamina K dipendenti (NOACs) riducono significativamente il rischio di stroke, emorragia intracranica e mortalità, con riduzione dei sanguinamenti maggiori in confronto agli antagonisti della vitamina K (come il warfarin). Pertanto, essi sono raccomandati nei pazienti con FA a rischio di stroke. Tuttavia, dal momento che la loro escrezione è fortemente influenzata dal livello di funzione renale, attualmente disponiamo di scarse informazioni sul loro utilizzo nei pazienti con clearance della creatinina inferiore a 25 ml/min poiché essi sono stati esclusi da tutti i trial di fase 3 riguardanti l'impiego dei NOACs. Scopo della presente review è quello di puntualizzare i principali aspetti di farmacocinetica nonché le evidenze note, anche prospettiche, relativamente ai NOACs nei pazienti con malattia renale cronica in fase conservativa (clearance della creatinina < 25 ml/min) ed in quelli sottoposti a trattamento dialitico.

Parole chiave: Fibrillazione atriale; terapia anticoagulante, malattia renale cronica, warfarin, anticoagulanti orali non vitamina K dipendenti (NOACs).

ABSTRACT

Atrial fibrillation (AF) represents the most common arrhythmia in patients with chronic kidney disease (CKD). As in the general population, AF is associated with an increased risk of thromboembolism and stroke, according to progressive decline of glomerular filtration rate (GFR). However, CKD patients, especially those on renal replacement therapy (RRT), also exhibit an increased risk of bleeding, especially from the gastrointestinal tract. Oral anticoagulation is the most effective form of thromboprophylaxis in patients with AF presenting increased risk of stroke. Limited evidence on efficacy, the increased risk of bleeding as well as some concern regarding the use of warfarin in CKD, has often resulted in the underuse of anticoagulation CKD patients.

A large body of evidence suggests that non-vitamin K-dependent oral anticoagulant agents (NOACs) significantly reduce the risk of stroke, intracranial hemorrhage, and mortality, with lower to similar major bleeding rates compared with vitamin K antagonist such as warfarin in normal renal function subjects. Hence, they are currently recommended for patients with atrial fibrillation at risk for stroke. However, NOACs metabolism is largely dependent on the kidneys for elimination and little is known in patients with creatinine clearance <25 ml/min who were excluded from all pivotal phase 3 NOACs trials. This review focuses on the current pharmacokinetic, observational, and prospective data on NOACs in patients with advanced chronic kidney disease (creatinine clearance <25 ml/min) and those on dialysis.

Key words: Atrial fibrillation, anticoagulation therapy, chronic kidney disease, warfarin, nonvitamin D oral anticoagulants (NOACs)

INTRODUZIONE

La fibrillazione atriale (FA) rappresenta l'aritmia più comune nei pazienti con malattia renale cronica (CKD) e si associa ad aumento del rischio tromboembolico e dell'insorgenza di stroke (1-3). Le attuali evidenze scientifiche dimostrano che nei pazienti con FA e funzione renale normale la terapia anticoagulante rappresenta la più efficace forma di profilassi per l'aumentato rischio tromboembolico e/o per l'insorgenza di stroke (4). Per contro, nei pazienti con CKD, in particolar modo quelli sottoposti a terapia dialitica (RRT), l'aumento del rischio emorragico nonché la mancanza di prove sicure a favore di un efficace rapporto rischio/beneficio ed infine il potenziale ruolo degli antagonisti della vitamina K nella patogenesi delle calcificazioni vascolari (5) hanno portato ad un ridotto utilizzo degli anticoagulanti in tali soggetti.

Pur in attesa di validazione nei pazienti con CKD, le attuali linee guida sembrano incoraggiare il ricorso al CHA₂DS₂-VASc score (algoritmo basato su fattori di rischio quali: insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione, età, diabete mellito, pregressi episodi di stroke o TIA o tromboembolismo, vasculopatie, sesso) e all'HAS-BLED score (algoritmo basato su fattori di rischio quali: ipertensione, grado di compromissione della funzione renale ed epatica, età, pregressi episodi di stroke o sanguinamenti maggiori, INR instabile, contemporanea assunzione di farmaci che possano predisporre a complicanze emorragiche; uso di alcool e droghe) nella valutazione del rischio di stroke ischemico o emorragico e dell'indicazione all'impiego dei farmaci anticoagulanti nei pazienti con FA. Sono raccomandate periodiche valutazioni per la stima del rischio di sanguinamenti e stroke

(4). Il numero di pazienti con FA in trattamento con NOACs è in progressivo aumento poiché questi farmaci si sono rivelati altrettanto efficaci quanto il warfarin e di utilizzo più semplice e sicuro non necessitando del monitoraggio routinario dei parametri emocoagulativi (7-13). Nel 2013, le nuove prescrizioni di NOACs negli Stati Uniti sono aumentate di circa il 62% (7).

È interessante notare che tale incremento si è avuto anche nei pazienti con CKD avanzata ed in quelli sottoposti a trattamento emodialitico, nonostante l'esiguità dei dati disponibili su efficacia e sicurezza in tali popolazioni (12). Sebbene la superiorità dei NOACs v/s gli antagonisti della vitamina K sia ben documentata, essi presentano comunque alcune limitazioni, soprattutto legate alla limitata esperienza e disponibilità di antagonisti, nonché al loro impiego nelle fasi avanzate della CKD e, non ultimo, ai costi. Di conseguenza, il loro utilizzo non dovrebbe essere incoraggiato in particolari gruppi di pazienti, quali quelli con compromissione della funzione renale.

La riduzione del GFR costituisce, infatti, un limite al loro impiego nei pazienti cardiopatici, nei quali essi possono potenzialmente accumularsi con conseguente aumento del rischio emorragico. Ciò dev'essere particolarmente considerato nei soggetti con clearance della creatinina inferiore a 20 ml/min che, in conseguenza di ciò, sono stati ampiamente esclusi da tutti i trial registrativi con i NOACs: tali pazienti, infatti, presentano già di per sé un aumentato rischio di sanguinamento, dovuto all'uremia e correlato sia ad alterazioni piastriniche sia della cascata coagulativa (13,14). Inoltre, nei pazienti con malattia renale cronica «end stage» (ESRD) in trattamento emodialitico l'impiego dei NOACs è ancor più complicato dall'ulteriore rischio di sanguinamento associato con: la periodica venipuntura dell'accesso vascolare, il contatto sangue/membrana, lo scarso controllo dei valori pressori e l'anticoagulazione del circuito nel corso della seduta dialitica.

In conseguenza della scarsa disponibilità di dati, le recenti linee guida (2014) dell'American Heart Association (AHA)-American College of Cardiology (ACC) e dell'Heart Rhythm Society (HRS) nonché l'European Society of Cardiology (ESC) (6) raccomandano il warfarin come anticoagulante di scelta per il paziente con FA affetto da CKD avanzata o ESRD (8). Ciononostante la prescrizione dei NOACs sta progressivamente aumentando tra i pazienti in CKD (12,15). Studi preliminari documentano come il 23.5% e l'11.6% dei pazienti con FA in CKD stadio III-IV e rispettivamente in dialisi sono trattati con NOACs, principalmente apixaban (10.4%) e rivaroxaban (9.5%) (12).

La presente review ha l'obiettivo di puntualizzare i principali aspetti farmacologici dei NOACs ed analizzare i dati a favore e quelli contrari al loro impiego nei pazienti con CKD.

PROFILO FARMACOCINETICO DEGLI ANTICOAGULANTI ORALI NEI PAZIENTI CON CKD

La compromissione della funzione renale condiziona le proprietà farmacocinetiche di numerosi farmaci e degli stessi NOACs (Tabella 1). Infatti, l'ESRD si associa ad alterazioni del trasporto proteico plasmatico con conseguente aumento della frazione libera del farmaco. Allo stesso modo, il loro metabolismo renale e biotrasformazione sono influenzati da modificazioni dei processi biochimici di idrolisi e riduzione (16,17). L'eliminazione renale dei farmaci avviene principalmente per filtrazione glomerulare e, meno frequentemente, per secrezione e riassorbimento tubulare. In caso d'insufficienza renale si assiste ad una complessiva riduzione di tali funzioni, cui consegue una ridotta eliminazione dei farmaci con prolungamento della loro emivita (18). Pertanto, al fine di contrastarne la ridotta escrezione, essi dovrebbero essere somministrati a dosaggi più bassi o con un intervallo di tempo tale da prevenirne l'accumulo (11). Il riassunto delle caratteristiche del prodotto (SmPCs) suggerisce l'aggiustamento posologico dei NOACs in corso di CKD (Tabella 2).

Sulla scorta delle evidenze finora disponibili, il dosaggio dei NOACs dovrebbe essere modulato in base ai valori di clearance della creatinina (CrCl) stimata attraverso la formula di Cockcroft e Gault,

l'algoritmo utilizzato nella fase 3 dei trials sui NOACs (19). Dev'essere tuttavia sottolineato che la formula di Cockcroft e Gault sovrastima il GFR rispetto a quelle utilizzate nello studio Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) e Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) (20,21) il che può condurre ad una erronea valutazione della funzione renale qualora si utilizzino formule differenti (22).

Per quanto riguarda i pazienti sottoposti a trattamento emodialitico, la rimozione dei farmaci è strettamente dipendente: dalle dimensioni delle molecole, dalla percentuale legata alle proteine plasmatiche nonché dalle proprietà fisico-chimiche del dializzatore. Le molecole di piccole dimensioni (PM < 1500 Da) sono facilmente rimosse dai filtri impiegati per metodiche ad alti flussi, mentre quelle legate alle proteine plasmatiche non possono essere eliminate attraverso la dialisi, così come ogni altra molecola che possieda un ampio volume di distribuzione ed un' elevata affinità tissutale (16). In tal modo, il Warfarin ed i NOACs sono scarsamente eliminati per clearance dialitica.

CrCl: clearance della creatinina;
FDA: Food and Drug Administration;
FFP: Plasma Fresco Congelato;
4F-PPC: Complesso Protrombinico Umano a 4 Fattori;
HR: hazard ratio

| Parametri | Warfarin | Dabigatran | Apixaban | Rivaroxaban | Edoxaban |
|---|---------------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Clearance renale | < 1% | 80% | 27% | 36% | 50% |
| Volume di distribuzione (litri) | 8 | 50-10 | 2 | 50 | 107 |
| Legame proteico plasmatico (%) | 99 | 35 | 87 | 95 | 54 |
| Emivita plasmatica (ore) | 20-60 | 7-17 | 8-15 | 7-13 | 9-11 |
| Rimozione dialitica per singola seduta (durata: 4 ore) | < 1% | 50-60% | 7% | < 1% | 9% |
| Antagonisti disponibili | Vitamina K, FFP, 4F-PCC | Idarucizumab | 4F-PCC | 4F-PCC | 4F-PCC |
| Valore di GFR minimo consentito dalla FDA per la prescrivibilità | Prescrivibile nel paziente dializzato | 15 | < 15* | 15 | 15 |
| HR (95%) di stroke rispetto a Warfarin (CrCl < 50 ml/min) | Reference | 0.56 (0.37-0.85) | 0.79 (0.55-1.14) | 0.88 (0.65-1.19) | 0.87 (0.65-1.18) |
| HR (95%) di sanguinamenti maggiori rispetto a Warfarin (CrCl < 50 ml/min) | Reference | 1.01 (0.79-1.30) | 0.50 (0.38-0.66) | 0.98 (0.84-1.14) | 0.76 (0.58-0.98) |

TABELLA 1 – PRINCIPALI CARATTERISTICHE DEL WARFARIN E DEI NOACs

CrCl: clearance della creatinina;
GFR: filtrato glomerulare

* Nei pazienti con CrCl < 15 ml/min è consigliabile utilizzare apixaban al dosaggio di 5 mg due volte al giorno come emerge da studi di farmacocinetica e farmacodinamica. Studi riguardanti l'efficacia clinica e la sicurezza a lungo termine non sono stati effettuati in tali popolazioni; pertanto si consiglia di utilizzare apixaban con prudenza nei pazienti con ESRD.

| PRINCIPIO ATTIVO | CRITERIO PER LA RIDUZIONE DEL DOSAGGIO | DOSAGGIO RIDOTTO |
|------------------|--|--|
| Dabigatran | CrCl < 50 ml/min/m ² | 110 mg due volte al giorno (raccomandazioni ESC) |
| Rivaroxaban | CrCl < 50 ml/min/m ² | 15 mg una volta al giorno |
| Apixaban | 2 di 3 dei seguenti criteri: 1) età ≥ 80 anni; 2) peso corporeo ≤ 60 Kg; 3) creatinina ≥ 1.5 mg/dl | 2,5 mg due volte al giorno |
| Edoxaban | CrCl < 50 ml/min/m ² | 30 mg una volta al giorno |

TABELLA 2 – Adeguatezza del dosaggio dei NOACs ai valori di GFR

WARFARIN

Il Warfarin fu inizialmente impiegato come rodenticida (nel 1948); successivamente, dimostrata la sua efficacia e relativa sicurezza nella prevenzione dei fenomeni trombotici venne approvato (1950) il suo utilizzo clinico come farmaco anticoagulante (15). Essendo legato per il 99% alle proteine plasmatiche, il Warfarin non è dializzabile e viene eliminato per via epatica (17,23). Nei pazienti con ESRD o sottoposti a RRT è spesso richiesta una riduzione del dosaggio a causa della contemporanea compromissione del metabolismo epatico (24).

Studi sperimentali in ratti con CKD hanno dimostrato in tali animali una significativa down-regulation (40-85%) dell'attività del citocromo P-450 che riveste un ruolo chiave nel metabolismo epatico del Warfarin, di svariati alimenti e di altri principi farmacologici (24-26). Il Warfarin, come altri anticoagulanti, deve essere somministrato con cautela nei pazienti emodializzati in cui l'eparina è routinariamente utilizzata al fine di prevenire la coagulazione del circuito extracorporeo. Poiché l'eliminazione di Warfarin è solo in minima parte influenzata dal livello di funzione renale essa non risente affatto dell'eventuale presenza di insufficienza renale. Il basso costo e l'ampia disponibilità di antagonisti, quali la vitamina K, il plasma fresco congelato e le preparazioni di fattori della coagulazione utilizzabili nei casi di sovradosaggio del farmaco o di gravi emorragie rappresentano le principali ragioni del diffuso utilizzo del Warfarin nei pazienti con CKD (27). Ciononostante, le evidenze in favore della sicurezza ed efficacia del Warfarin in questi pazienti sono assai limitate (5). Con il ridursi della funzione renale Warfarin aumenta significativamente il rischio di sanguinamento. Pazienti con GFR stimato (eGFR) < 30 ml/min/m² presentano un aumento del rischio emorragico di 4-9 volte rispetto a quelli con funzione renale normale (28). Ancor meno rassicuranti sono i dati sulla prevenzione dello stroke. Nessun trial clinico randomizzato (RCT) ha ancora testato l'efficacia e la sicurezza del Warfarin in corso di ESRD. Studi osservazionali hanno fornito risultati contrastanti che vanno da significativi benefici a potenziali danni associati al suo impiego nei pazienti sottoposti a dialisi cronica (5). Inoltre, una crescente messe di dati sembrano suggerire che i farmaci antagonisti della vitamina K inibendo la sintesi di numerose proteine vitamina K-dipendenti - quali matrix-glycoprotein (MGP) - possano essere coinvolti nella genesi della calcificazioni vascolari e nella loro progressione (5). Numerosi studi attualmente in corso stanno tentando di definire il ruolo della tossicità cardiovascolare degli antagonisti della vitamina K nonché il potenziale impatto delle loro supplementazioni in soggetti con funzione renale normale e con CKD (29).

ANTICOAGULANTI ORALI NON VITAMINA K DIPENDENTI (NOACs)

La Food and Drugs Administration (FDA) ha finora approvato l'utilizzo di quattro anticoagulanti orali non vitamina K dipendenti (NOACs) per la prevenzione dello stroke nei pazienti con FA: Apixaban, Rivaroxaban ed Edoxaban che agiscono inibendo il fattore Xa ed il Dabigatran che inibisce il fattore IIa. La Tabella 1 riassume i dati relativi alle clearance renali, al comportamento dialitico, alla eventuale disponibilità di antidoti nonché al rischio di stroke e sanguinamento dei NOACs nei confronti del Warfarin. Tali risultati si riferiscono alla popolazione affetta da CKD con CrCl < 50 ml/min arruolati nella fase 3 dello studio pilota di confronto NOACs-Warfarin.

APIXABAN

Apixaban è un inibitore del fattore Xa escreto per circa il 27% attraverso il rene (Figura A). Nello studio AVERROES (5.599 soggetti arruolati, con creatininemia < 2.5 mg/dl) tutti i soggetti con FA non idonei ad assumere Warfarin venivano randomizzati ad Aspirina ovvero Apixaban 5 mg due volte al giorno o Apixaban 2.5 mg due volte al giorno a seconda della presenza o meno di 2 dei seguenti criteri: creatininemia compresa tra 1.5 e 2.5 mg/dl, età > 80 anni e peso corporeo < 60 kg. I risultati ottenuti confermano la superiorità di Apixaban rispetto all'Aspirina nella profilassi dello stroke o dell'embolizzazione sistemica senza peraltro significative differenze nella percentuale di sanguinamenti maggiori tra i due gruppi (30). A conclusioni simili si è giunti per i pazienti con compromissione della funzione renale da moderata a severa (es. CrCl compresa tra 25 e 50 ml/min 1.73 m²) (30).

Nel trial ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation: 18.201 soggetti con creatininemia < 2.5 mg/dl) i pazienti sono stati randomizzati ad Apixaban 5 mg due volte al giorno o a Warfarin. In una ridotta percentuale di casi Apixaban è stato somministrato al dosaggio di 2.5 mg *bis in diem* utilizzando gli stessi criteri adottati per lo studio AVERROES. Nelle conclusioni gli Autori affermano che Apixaban è in grado di ridurre significativamente il rischio di stroke e di embolizzazione sistemica, come pure i sanguinamenti maggiori, nei confronti del Warfarin (7). È interessante notare come nei soggetti con CrCl compresa tra 25 e 50 ml/min Apixaban abbia mostrato, rispetto a Warfarin, un trend favorevole, sebbene non statisticamente significativo, nella riduzione del rischio di stroke e una diminuzione delle complicanze emorragiche (31,32). Sulla scorta di tali dati, nel Dicembre 2012 la FDA ha approvato Apixaban nella prevenzione dello stroke e dell'embolismo sistemico nei pazienti con FA non valvolare ai dosaggi di 5 mg due volte al giorno e, rispettivamente, 2.5 mg *bis in diem* in quelli con due dei seguenti criteri: creatininemia compresa fra 1.5 e 2.5 mg/dl, età > di 80 anni e peso corporeo < 60 kg. Al momento dell'approvazione, Apixaban non era raccomandato per pazienti con GFR < 25 ml/min. Tuttavia, nel 2014 in un successivo aggiornamento dell'SmPC la FDA non ritenne opportuno alcun aggiustamento del dosaggio (da 5 mg a 2.5 mg, *bis in diem*) nei pazienti con ESRD, ad eccezione di quelli con età superiore ad 80 anni e di quelli con peso corporeo al di sotto di 60 kg (31,32). Sebbene i pazienti con creatininemia > 2.5 mg/dl e CrCl < 25 ml/min/1.73 m² o sottoposti a trattamento dialitico cronico siano stati esclusi dallo studio ARISTOTLE un piccolo trial di farmacocinetica (PK) condotto in 8 pazienti dializzati trattati con Apixaban in singola dose v/s 8 soggetti con funzione renale normale ha confermato le raccomandazioni della FDA (33). In questo studio la somministrazione di 5 mg di Apixaban a fine dialisi determinava un incremento di circa il 36% delle concentrazioni del farmaco rispetto ai soggetti normofunzione renale. In un secondo trial, in cui Apixaban veniva somministrato alla dose unica di 10 mg in 24 pazienti con CKD di grado lieve-moderato e in 8 con funzione renale normale l'esposizione totale al farmaco, determinata attraverso un modello di regressione, risultava

complessivamente maggiore del 44% nei soggetti con CrCl di 15 ml/min/1.73 m² rispetto ai controlli sani (34). Di conseguenza, i pazienti con insufficienza renale avanzata e/o ESRD mostrano un incremento dei livelli del farmaco di circa il 40% superiore. Tuttavia, ulteriori studi sono necessari al fine di stabilire il dosaggio ottimale di Apixaban in tale popolazione allo scopo di evitarne un utilizzo a dosaggio ridotto ovvero elevato. Per quel che riguarda i pazienti sottoposti a trattamento emodialitico, solo il 6.7% di Apixaban viene rimosso da una sessione standard di 4 ore (Q_D: 500 ml/min; Q_B: 300-500 ml/min; no eparina) (33); pertanto, in caso di sovradosaggio del farmaco o di gravi fenomeni emorragici in corso di trattamento con Apixaban la dialisi non rappresenta un'efficace procedura per la sua rimozione dal circolo (33).

RIVAROXABAN

Rivaroxaban è un inibitore diretto del fattore Xa. Circa il 36% di esso viene eliminata attraverso il rene; la quota restante viene convertita in composti inattivi ad opera del fegato (Figura B) (35). Nello studio randomizzato controllato ROCKET-AF, comprendente 14.264 pazienti con FA, rischio di stroke moderato-alto e CrCl > 30 ml/min, Rivaroxaban (20 mg/die) si è dimostrato non inferiore a Warfarin nella prevenzione dello stroke e dell'embolismo sistemico senza alcuna significativa differenza tra i 2 gruppi relativamente alle complicanze emorragiche. Il gruppo di pazienti con CKD lieve-moderata (CrCl compresa tra 30 e 39 ml/min) cui vennero somministrati 15 mg/die di Rivaroxaban non mostrò differenze, in termini di outcome, rispetto alla coorte con normale funzione renale trattata con 20 mg/die di Rivaroxaban (36). Il rischio di sanguinamenti maggiori era praticamente sovrapponibile nella popolazione con CKD trattata con Warfarin o Rivaroxaban (36). Rivaroxaban è stato approvato dalla FDA nel Novembre 2011 per l'utilizzo in pazienti con funzione renale normale ed in quelli affetti da CKD con CrCl compresa fra 15 e 50 ml/min al dosaggio di 20 mg e 15 mg una volta al giorno, rispettivamente. Un aumento di circa il 52% delle concentrazioni plasmatiche e del 26% del picco di concentrazione furono riscontrati in 8 pazienti con CKD (eGFR medio di 43 ml/min/m²) dopo una singola somministrazione di 10 mg di Rivaroxaban (35). Tuttavia, non si è avuto nessun aumento del rischio emorragico nei pazienti con CKD moderata trattati con 15 mg al giorno di Rivaroxaban rispetto al Warfarin (35).

Attualmente Rivaroxaban non viene raccomandato per i pazienti con ESRD (CrCl < 15 ml/min) o sottoposti a trattamento dialitico cronico, in quanto solo una piccola parte del farmaco viene rimosso con i trattamenti ad alti flussi (37).

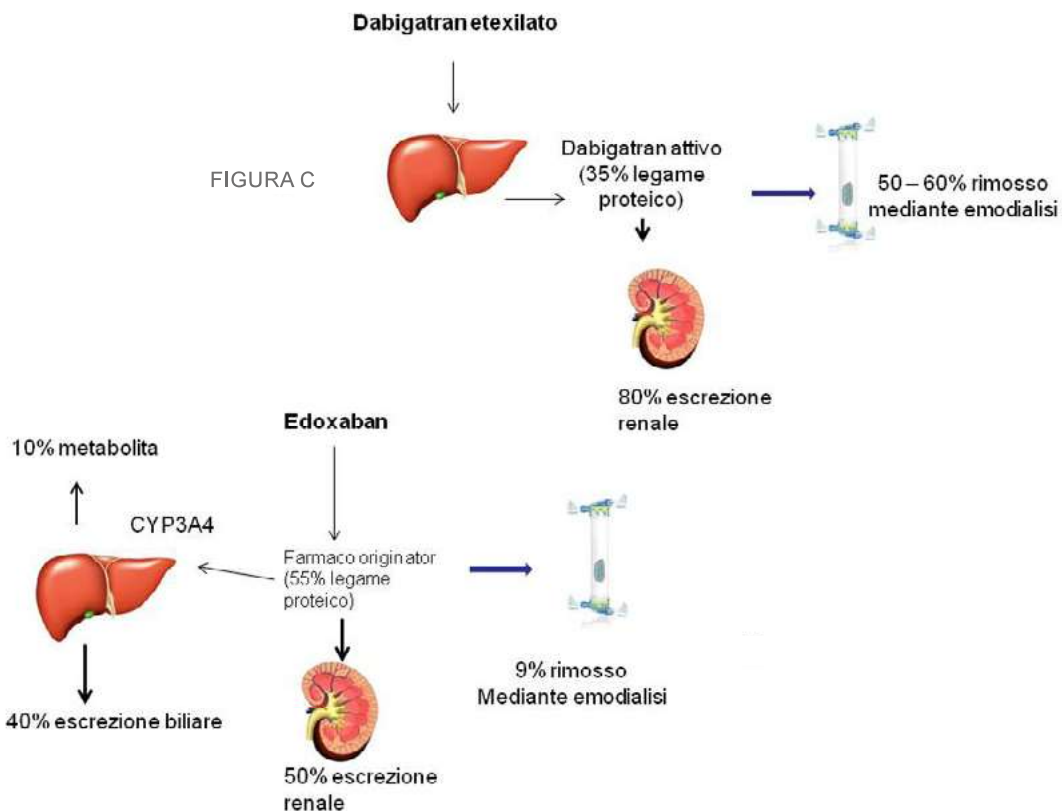
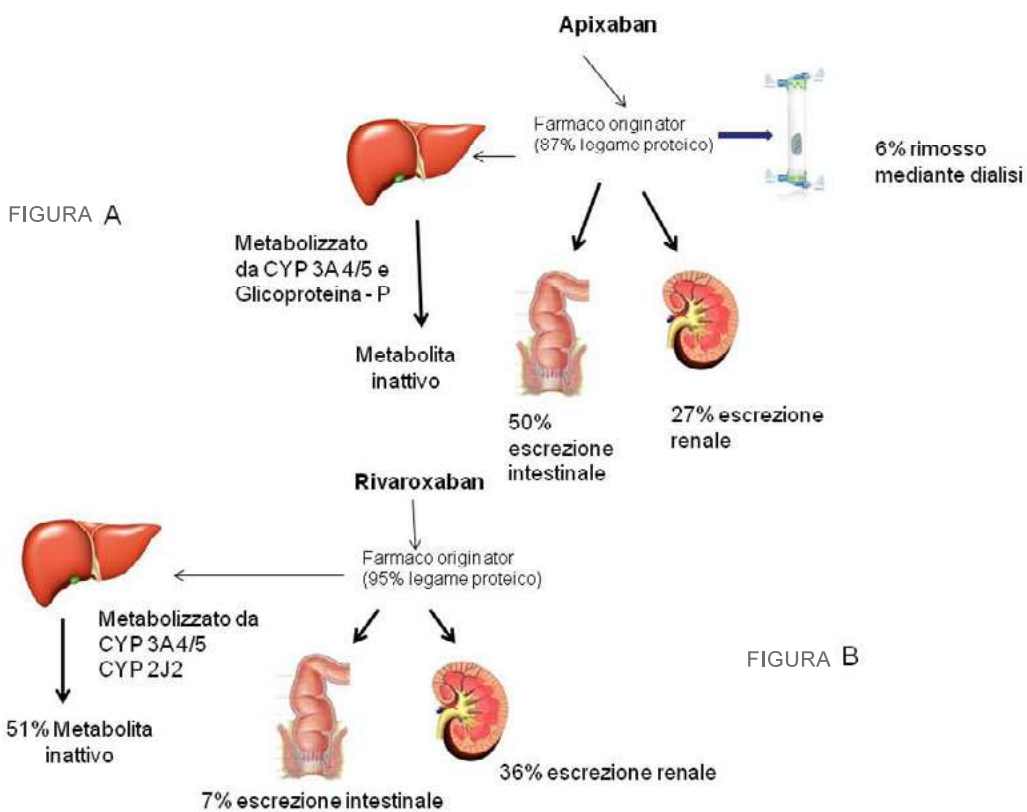
EDOXABAN

Edoxaban è il più recente fra gli inibitori diretti del fattore Xa approvato come anticoagulante negli Stati Uniti d'America. Circa il 50% di Edoxaban viene eliminato immodificato per via renale. Le concentrazioni plasmatiche del farmaco aumentano di circa il 32%, 72% e 74%, rispettivamente, nei pazienti con compromissione della funzione renale, lieve, moderata e grave (38). Il trial ENGAGE AF-TIMI, in cui sono stati arruolati 21.105 pazienti con FA e CrCl > 30 ml/min ha dimostrato la non inferiorità di Edoxaban al dosaggio di 60 mg/die (30 mg/die in quelli con CrCl compresa fra 30 e 49 ml/min e peso corporeo < 60 Kg) nei confronti di Warfarin nella prevenzione dello stroke o dell'embolismo sistemico in pazienti con FA (39). Degno di nota il fatto che il rischio emorragico (sanguinamenti maggiori) risultava significativamente ridotto nei pazienti trattati con Edoxaban (39). Per quanto riguardava invece i pazienti con CKD con CrCl < 30 ml/min un'analisi post-hoc

ha dimostrato un rischio di stroke e sanguinamento sovrapponibili rispetto ai soggetti con funzione renale normale (41). Uno studio prospettico sulla sicurezza (93 pazienti) ha mostrato un tasso simile di sanguinamenti a tre mesi sia nei pazienti con CKD IV stadio trattati con Edoxaban 15 mg/die che in quelli con CrCl media di 70 ml/min che ne assumevano 30 o 60 mg/die (41). Come per gli altri NOACs, la clearance dialitica di Edoxaban è scarsa avendosi una riduzione della sua concentrazione plasmatica di appena il 9% dopo una sessione dialitica ad alti flussi della durata di 4 ore (42). In conseguenza dell'aumentato rischio di stroke ischemico nei confronti di Warfarin osservato nei trial registrativi, la FDA ha posto una controindicazione all'utilizzo di Edoxaban nei soggetti con funzione renale normale verso i limiti alti (CrCl > 95 ml/min) (43). Le ragioni di ciò non sono ancora state chiarite e necessitano di ulteriori studi.

DABIGATRAN

Dabigatran è stato il primo NOAC ad essere introdotto nella pratica clinica. Diversamente dagli altri, Dabigatran non inibisce il fattore Xa esplicando la sua azione attraverso l'inibizione del fattore II (trombina). È stato approvato dalla FDA per l'utilizzo al dosaggio di 150 mg e 110 mg due volte al giorno in pazienti con CrCl > di 50 ml/min e, rispettivamente, fra 30 e 50 ml/min. Dabigatran viene principalmente escreto dal rene (80%) e la sua eliminazione è strettamente dipendente dalla funzione renale (Figura C). Nello studio RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) Dabigatran si è rivelato nettamente superiore al Warfarin nella prevenzione dello stroke e dell'embolismo sistemico nei soggetti con FA e 1 o più fattori di rischio addizionali per stroke (HR: 0.66; 95% CI: 0.53-0.82) senza peraltro aumento del rischio di sanguinamenti maggiori (HR: 0.93; 95% CI: 0.81-1.07) (9). Tuttavia, essendo la sua eliminazione strettamente dipendente dalla funzione renale, le innumerevoli linee guida consigliano precauzioni nel suo impiego nonchè un aggiustamento delle dosi in caso di CrCl compresa tra 30 e 50 ml/min, controindicandone l'impiego nei pazienti con gli stadi più avanzati di CKD (44). Inoltre, in accordo con l'SmPC statunitense, la contemporanea somministrazione di Dabigatran con farmaci che inibiscono la P-glicoproteina dovrebbe essere evitata a causa del potenziale rischio di un suo accumulo. Dabigatran è l'unico NOACs dializzabile. Una seduta emodialitica della durata di 4 ore rimuove una percentuale del farmaco compresa fra il 50 ed il 60%. Tuttavia, è possibile un rebound post-dialitico di circa il 10% in conseguenza dell'ampio volume di distribuzione di Dabigatran (45). Sebbene uno studio abbia segnalato un incremento di 6 volte dei livelli plasmatici di Dabigatran in pazienti con CrCl < 30 ml/min rispetto a individui sani (33), la FDA ha approvato nel 2010 la riduzione del dosaggio di Dabigatran (75 mg 2 volte al giorno) solo per i pazienti con CrCl compresa fra 15 e 30 ml/min (42, 44).



FIBRILLAZIONE ATRIALE NEI PAZIENTI CON CKD: SCOAGULARE O NON SCOAGULARE?

I pazienti affetti da CKD presentano un aumento del rischio di aritmie e morte cardiaca improvvisa (46). Nei soggetti con ESRD ed in quelli sottoposti a RRT la FA rappresenta l'aritmia più comune (46), manifestandosi in circa 1 paziente su 10 (prevalenza 11%; range: 5.4-27%) (1). Trial clinici randomizzati evidenziano, nella popolazione generale, come la somministrazione di Warfarin riduce il rischio di stroke di circa il 64% nei pazienti con FA rispetto al placebo (47). Tuttavia gli effetti dei VKA nei pazienti affetti da ESRD ed in quelli sottoposti a trattamento dialitico sono ancora in attesa di convalida; inoltre, è necessario chiarire nei primi (eGFR < 15 ml/min/1.73 m²) il ruolo di Warfarin e/o dei NOACs nel ridurre il rischio di stroke senza modificare il rischio emorragico (48). Attualmente, non sono disponibili trial clinici randomizzati sulla sicurezza ed efficacia della terapia anticoagulante nei pazienti con ESRD ed i pochi studi osservazionali condotti per valutare il rischio di stroke e/o morte associati all'impiego di anticoagulanti hanno fornito dati contrastanti (5). Di questi, alcuni hanno fatto rilevare un'associazione tra impiego di Warfarin ed aumento del rischio di stroke embolico (49-52) mentre altri, viceversa, sembrano dimostrare come i VKA prevengano l'insorgenza di stroke in questa popolazione (2). I dati aggregati, peraltro, sembrano suggerire che gli anticoagulanti aumentano il rischio emorragico di almeno il 20% nei pazienti con CKD avanzata ed in quelli dializzati (35, 36, 39); peraltro, alcuni AA affermano che tali pazienti presentano una mortalità più elevata in conseguenza di eventi emorragici piuttosto che di stroke embolico (5). Diverse ragioni potrebbero spiegare perché l'anticoagulazione è meno efficace in questi pazienti, in cui le sopravvenute alterazioni emocoagulative e la disfunzione piastrinica vengono a rivestire un ruolo protettivo nei confronti degli eventi trombotici. Pertanto, il rischio relativo di stroke ischemico nei pazienti con CKD viene ad essere complessivamente più basso mentre altre comorbidità vengono ad influenzare la loro sopravvivenza indipendentemente dagli eventi tromboembolici o dallo stroke ischemico (53). Mediamente, l'aspettativa di vita in dialisi è di circa 5 anni, mentre il 24% dei pazienti in stadio 4 CKD e il 45% di quelli in stadio 5 muore entro 5 anni (54,55).

Il problema relativo al profilo di sicurezza degli anticoagulanti orali nei pazienti con FA in trattamento dialitico è ulteriormente complicato dall'uso dell'eparina per l'anticoagulazione del circuito che aumenta, a sua volta, il rischio emorragico (32). Inoltre, l'utilizzo degli anticoagulanti anti-vitamina K sembrerebbe favorire l'insorgenza e la progressione delle calcificazioni vascolari (5). Al momento, sono in corso almeno sette trial volti ad analizzare l'impatto delle supplementazioni di vitamina K e/o dell'impiego di VKA sulle calcificazioni vascolari che tenteranno anche di far luce sul postulato link tra vitamina K e aterosclerosi (29). In conseguenza dei dubbi relativi al rapporto rischio/beneficio della terapia anticoagulante nei pazienti affetti da CKD o dializzati con FA le diverse linee guida suggeriscono differenti approcci. Le linee guida AHA-ACC e HRA pubblicate nel 2014 e relative al trattamento dei pazienti con FA giustificano la prescrizione del Warfarin (target terapeutico: INR compreso tra 2 e 3) nei pazienti con FA di origine non valvolare, con CHA₂DS₂-VASc score ≥ 2 e eGFR < 15 ml/min/1.73 m² o in trattamento emodialitico (14). Per contro le linee guida KDIGO affermano che l'impiego routinario dell'anticoagulazione nei pazienti dializzati con FA per la prevenzione primaria dello stroke non è indicato.

VKA v/s NOACs NEI PAZIENTI CON CKD

Il rapporto rischio/beneficio degli anticoagulanti per la profilassi dello stroke nei pazienti con FA e compromissione della funzione renale non è stato ancora ben definito. Pertanto, le linee guida AHA-ACC e HRS indicano la terapia con il Warfarin come gold standard in corso di CKD stadio 4 (eGFR compreso fra 15 e 30 ml/min/1.73m²) e 5 (eGFR < 15 ml/min/1.73 m²) come pure in corso di trattamento dialitico. Tali suggerimenti sembrano essere conseguenza del variabile grado

di clearance renale dei diversi NOACs (14). Analogamente, le linee guida della European Heart Rhythm Association sull'impiego dei NOACs nei pazienti con FA non valvolare raccomandano di non utilizzarli nei pazienti sottoposti a trattamento dialitico ed in quelli con CrCl < 30 ml/min per la mancanza di trial randomizzati nella popolazione con CKD (44). Le più recenti linee guida ESC (European Society of Cardiology) (57) sul trattamento con anticoagulanti della FA confermano la sicurezza e l'efficacia dell'impiego dei NOACs nei pazienti con CKD di grado moderato (CrCl 30-49 ml/min). Tuttavia, negli stadi più avanzati di CKD (CrCl < 20 ml/min) e in dialisi il Warfarin dovrebbe essere preferito ai NOACs, almeno fin quando non saranno disponibili dati di trial clinici randomizzati.

La progressione della malattia renale cronica è frequentemente caratterizzata da oscillazioni dei livelli sierici di creatinina come pure da episodi di danno renale acuto che potendo condizionare la clearance renale dei NOACs espongono i pazienti ad aumento del rischio emorragico. Di conseguenza, si dovrebbe prestare estrema attenzione all'utilizzo dei NOACs nei pazienti con CKD, in particolar modo in quelli con CrCl < 20 ml/min, anche se negli USA il SmPCs dei NOACs permette l'uso di Apixaban e Edoxaban negli stadi avanzati di CKD (60). Studi prospettici randomizzati sono ulteriormente necessari per stabilire l'efficacia e la sicurezza dei NOACs in questa pazienti. La terapia con NOACs nei nefropatici con CrCl < 20 ml/min necessita di uno stretto monitoraggio della funzione renale, almeno ogni 2-3 mesi, mentre in presenza di danno renale acuto è necessario sospenderla.

Accanto alle complicanze emorragiche, sono stati messi in evidenza alcuni aspetti relativi alla Nefropatia anticoagulazione-correlata (ARN) ed alla progressione della CKD secondaria all'uso dei NOACs (61,62). I dati provenienti dai registri suggeriscono che il sovradosaggio di anticoagulanti potrebbe indurre episodi di danno renale acuto (ARN) e che il ripetersi di questi, a loro volta, acceleri la progressione della CKD facendone presagire una prognosi sfavorevole (61). Per quanto preliminari, i dati provenienti da trial in fase III su 20.172 pazienti trattati con NOACs o Warfarin suggeriscono una progressione simile della CKD con ambedue le classi di anticoagulanti (61). A fronte del limitato numero di dati a sostegno dell'efficacia e della sicurezza del loro impiego, l'uso dei NOACs nei pazienti dializzati sta progressivamente aumentando così come gli effetti collaterali, specialmente quelli di natura emorragica. In un recente studio Chan et al hanno riportato un significativo aumento del rischio di ospedalizzazione o morte, dal 38 al 48% in più, conseguenti a complicanze emorragiche sopravvenute in corso di trattamento con Dabigatran e Rivaroxaban rispetto al Warfarin (15). In caso di utilizzo dei NOACs, la dose di Apixaban suggerita nei pazienti con CKD avanzata o in dialisi è di 2.5-5.0 mg *bis in diem*; anche Rivaroxaban o Edoxaban a dosaggio ridotto possono essere utilmente impiegati nelle fasi avanzate della CKD. Per quanto riguarda, invece, Dabigatran questo risulta meno efficace a causa della sua stretta dipendenza dalla clearance renale e dell'elevato rischio di sanguinamenti maggiori in caso di CrCl inferiore a 50 ml/min. Infine, nei pazienti dializzati, quest'ultimo potrebbe accumularsi in caso di mancato trattamento contribuendo così ad alcuni dei riportati rischi di sanguinamento occorsi in tale popolazione (15).

I NOACs potrebbero diventare una valida alternativa terapeutica nei pazienti con CKD poichè i VKA sembrano essere associati a progressione delle calcificazioni vascolari come pure ad arteriopatologia calcifica uremica (calcifilassi) (63, 5). A tale proposito, successivi trial clinici valuteranno gli effetti di tre differenti regimi terapeutici (VKA vs Rivaroxaban vs Rivaroxaban + supplementazioni di vitamina K) sulle calcificazioni coronariche nei pazienti con CKD (29). Ulteriori strategie per la prevenzione dello stroke ischemico, quali la chiusura per via percutanea dell'auricola sinistra, potrebbero essere presi in considerazione nei pazienti intolleranti al Warfarin o non idonei alla terapia anticoagulante. Sebbene non ancora dimostrato, questo approccio si è rivelato particolarmente accattivante nei pazienti con ESRD in special modo alla luce della significativa riduzione del rischio emorragico che esso realizza. (65,12).

SANGUINAMENTI DA NOACs NEI PAZIENTI DIALIZZATI E CON CKD

I fenomeni emorragici possono divenire una importante emergenza in corso di ESRD, in particolar modo nei pazienti emodializzati, come conseguenza dell'impiego dell'eparina per l'anticoagulazione del circuito. Come premesso, trial clinici di fase III volti a valutare i profili di sicurezza ed efficacia di Rivaroxaban, Edoxaban e Dabigatran come pure di Apixaban hanno escluso il loro impiego nei pazienti con CrCl < 30 ml/min e 25 ml/min, rispettivamente (66-74). Pertanto, non è ancora ben chiaro fino a quale livello di funzione renale i NOACs possano essere impiegati. Una review sistematica e metanalisi delle evidenze disponibili hanno riassunto e valutato criticamente l'impatto dei NOACs nei confronti dei VKAs relativamente al rischio di stroke emorragico e sanguinamenti maggiori nei pazienti con diverso grado di compromissione della funzione renale (75).

I risultati ottenuti da 9 trial clinici randomizzati indicano, complessivamente, che l'utilizzo dei NOACs nei pazienti con CKD è associato ad un rischio minore di stroke emorragico rispetto a Warfarin. Tuttavia, l'analisi di Bayesiana sembra suggerire una differenza sostanziale tra i vari NOACs nei pazienti con CrCl < 50 ml/min e che Apixaban sarebbe associato con rischio di sanguinamenti maggiori significativamente più basso quando confrontato con le altre molecole. È ragionevole ritenere che questo differente profilo di rapporto rischio/beneficio sia basato sulle proprietà farmacocinetiche di Apixaban che viene solo minimamente escreto attraverso il rene (circa il 27% di Apixaban, 35% di Rivaroxaban, 50% di Edoxaban, 80% di Dabigatran sono eliminati per via renale). Dabigatran è, tra i NOACs, quello maggiormente dipendente dalla clearance renale (circa 80%) per la sua eliminazione. Diversamente dalle altre molecole, è notevolmente dializzabile, venendo rimosso dal plasma per una percentuale variabile dal 50 al 60% in una seduta emodialitica della durata di quattro ore (76). Tuttavia, essendovi un rebound della sua concentrazione plasmatica al termine della dialisi, tale metodica non è utilizzabile in caso di sovradosaggio del Dabigatran. In caso di necessità immediata di un suo antagonista è possibile ricorrere all'Idarucizumab il quale si è rivelato in grado di neutralizzare gli effetti anticoagulanti del Dabigatran (77). L'eliminazione di Idarucizumab è parzialmente dipendente da grado di funzione renale (circa il 32% del farmaco viene escreto dal rene entro 6 ore dalla sua somministrazione) ma il suo utilizzo è stato approvato per i pazienti con insufficienza renale.

L'azione anticoagulante di Warfarin, Apixaban, Rivaroxaban e Edoxaban può essere antagonizzato dalla somministrazione di un concentrato del complesso fattore IV-protrombina che è in grado di rimpiazzare i fattori della coagulazione assai più rapidamente del plasma fresco congelato e con un minor sovraccarico di volume (81). Tuttavia, antidoti specifici dei NOACs sono attualmente ancora in fase di sviluppo e saranno verosimilmente disponibili sul mercato in un prossimo futuro (82).

CONCLUSIONI

Nonostante le raccomandazioni dell'AHA-ACC e dell'European Heart Rhythm Association e i suggerimenti delle linee guida ESC circa l'utilizzo del Warfarin come anticoagulante di scelta nei pazienti con CKD avanzata (CrCl) e FA non valvolare l'uso dei NOACs in questi pazienti sta progressivamente aumentando (12). Al momento vi sono scarsi dati provenienti da trial clinici randomizzati e da studi osservazionali sui NOACs in pazienti con CKD avanzata o sottoposti a trattamento dialitico cronico. Tuttavia il rapporto rischio/beneficio associato all'uso dei NOACs, così come emerge dai trial clinici di fase III effettuati nei pazienti affetti da CKD con CrCl compresa fra 25-50 ml/min, appaiono simili a quelli osservati in altre popolazioni ad alto rischio, quali gli anziani ed i soggetti con basso peso corporeo. Anche se incoraggianti, alcuni aspetti legati all'eccessivo rischio emorragico, soprattutto nei dializzati, restano ancora irrisolti. In considerazione della stretta

dipendenza dei NOACs dall'eliminazione renale appare fondamentale la correzione della dose che consenta l'ottimizzazione della prevenzione dello stroke insieme con la riduzione del pericolo di sanguinamenti.

In conclusione, il miglioramento del profilo di sicurezza dei NOACs rispetto al Warfarin nella popolazione generale rappresenta uno stimolo al miglioramento della strategie anticoagulanti anche per i pazienti affetti da CKD. Nello stesso tempo, per il loro particolare profilo metabolico e per l'elevato rischio di sanguinamento e trombosi sono necessari ulteriori studi nelle fasi più avanzate della CKD e nella popolazione dialitica.

PAZIENTI CON FIBRILLAZIONE ATRIALE NON VALVOLARE E CrCl 30-49 ml/min

| | |
|-------------------------|--|
| Prima scelta | <ul style="list-style-type: none"> - Apixaban 5 mg due volte al giorno (o 2,5 mg 2 volte al giorno in presenza di uno o più dei seguenti criteri: 1. Età ≥ 80 anni; 2. Peso corporeo 60 Kg; 3. Creatininemia ≥ 1.5 mg/dl). - Rivaroxaban: 15 mg in unica somministrazione giornaliera - Edoxaban: 30 mg in unica somministrazione giornaliera |
| Seconda scelta | Dabigatran: 110 mg 2 volte al giorno |
| Non raccomandato | Dabigatran: 150 mg 2 volte al giorno Rivaroxaban: 20 mg in unica somministrazione giornaliera Edoxaban: 60 mg in unica somministrazione giornaliera |

PAZIENTI CON FIBRILLAZIONE ATRIALE NON VALVOLARE IN TRATTAMENTO EMODIALITICO

| | |
|-------------------------|---|
| Prima scelta | Non ritenuta adeguata terapia anticoagulante |
| Non raccomandato | Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban* o Edoxaban *Approvato dall'FDA per i pazienti emodializzati |

PAZIENTI CON FIBRILLAZIONE ATRIALE NON VALVOLARE E CrCl > 95 ml/min

| | |
|-------------------------|---|
| Prima scelta | Dabigatran 150 mg, due volte al giorno, Rivaroxaban 20 mg in unica somministrazione giornaliera o Apixaban 5 mg due volte al giorno |
| Non raccomandato | Edoxaban 60 mg in unica somministrazione giornaliera (non raccomandato negli USA sulla base delle indicazioni della FDA) |

TABELLA 3 – Raccomandazione della Società Europea di Cardiologia (ESC) per l'utilizzo dei NOACs nei pazienti con CKD (70)

BIBLIOGRAFIA

1. Zimmerman D, Sood MM, Rigatto C, Holden RM, Hiremath S, Clase CM. Systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence and outcomes of atrial fibrillation in patients on dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(10):3816-22
2. Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, Hommel K, Køber L, Lane DA, Lindhardsen J, Gislason GH, Torp-Pedersen C. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2012 Aug 16;367(7):625-35
3. Capodanno D, Angiolillo DJ. Antithrombotic therapy in patients with chronic kidney disease. *Circulation*. 2012 May 29;125(21):2649-61
4. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace*. 2016 Nov;18(11):1609-1678
5. De Vriese AS, Caluwè R, Raggi P. The atrial fibrillation conundrum in dialysis patients. *Am Heart J* 2016 Apr; 174: 111 - 9
6. Qamar A, Bhatt DL. Stroke prevention in atrial fibrillation in patients with chronic kidney disease. *Circulation* 2016; 133: 1512 – 1515
7. Desai NR, Krumme AA, Schneeweiss S, et al. Patterns of initiation of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation—quality and cost implications. *Am J Med* 2014;127:1075–82
8. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al., for the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981–92
9. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al., for the ROCKET AF Steering Committee. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883–91
10. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al., for the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139–51
11. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al., for the ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093–104
12. 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
13. Sreedhara R, Itagaki I, Lynn B, et al. Defective platelet aggregation in uremia is transiently worsened by hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1995; 25:555–63
14. Majerus P, Tollefson DM. Blood coagulation and anticoagulant, thrombolytic, and antiplatelet drugs. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, editors. *Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11th ed. New York: McGraw-Hill, 2006:1467–88
15. Chan KE, Edelman ER, Wenger JB, et al. Dabigatran and rivaroxaban use in atrial fibrillation patients on hemodialysis. *Circulation* 2015;131: 972–9
16. Reidenberg MM. The biotransformation of drugs in renal failure. *Am J Med* 1977;62:482–5
17. Aronoff GR, Bennett WM, Berns JS, et al., editors. *Drug Prescribing in Renal Failure: Dosing Guidelines for Adults and Children*. 5th edition. Philadelphia, PA: American College of Physicians, 2007.
18. Steffel J, Giugliano RP, Braunwald E, Murphy SA, Atar D, Heidbuchel H, Camm AJ, Antman EM, Ruff CT. Edoxaban vs. warfarin in patients with atrial fibrillation on amiodarone: a subgroup analysis of the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Eur Heart J*. 2015 Sept 1;36(33):2239-45.
19. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31–41
20. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, et al., for the TREAT Investigators. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009;361:2019–32
21. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al., for the Modification of Diet in Renal Disease Study Group. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999;130: 461–70.
22. Schwartz JB. Potential Effect of Substituting Estimated Glomerular Filtration Rate for Estimated Creatinine Clearance for Dosing of Direct Oral Anticoagulants. *J Am Geriatrics Soc* 2016; 64 (10): 1996 - 2002
23. Limdi NA, Beasley TM, Baird MF, et al. Kidney function influences warfarin responsiveness and hemorrhagic complications. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:912–21

24. Pichette V, Leblond FA. Drug metabolism in chronic renal failure. *Curr Drug Metab* 2003;4: 91–103
25. Leblond F, Guévin C, Demers C, et al. Down-regulation of hepatic cytochrome P450 in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:326–32
26. Dreisbach AW, Japa S, Gebrekal AB, et al. Cytochrome P4502C9 activity in end-stage renal disease. *Clin Pharmacol Ther* 2003;73:475–7
27. Sarode R, Milling TJ Jr., Refaai MA, et al. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: A randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. *Circulation* 2013;128:1234–43
28. Holford NH. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin. Understanding the dose-effect relationship. *Clin Pharmacokinet* 1986;11:483–504
29. Caluwé R, Pyfferoen L, De Boeck K, De Vriese AS. The effects of vitamin K supplementation and vitamin K antagonists on progression of vascular calcification: ongoing randomized controlled trials. *Clin Kidney J* 2016;9(2):273–279.
30. Coppens M, Synhorst D, Eikelboom JW, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with aspirin in patients who previously tried but failed treatment with vitamin K antagonists: results from the AVERROES trial. *Eur Heart J* 2014;35:1856–63
31. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al., for the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604–12
32. 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
33. 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
34. Chang M, Yu Z, Shenker A, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban. *J Clin Pharmacol* 2016;56:637–45
35. 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; settanta:703–12
36. Fox KAA, Piccini JP, Wojtyla D, et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J* 2011;32:2387–94
37. 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
38. Parasrampur DA, Truitt KE. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of edoxaban, a non-vitamin K antagonist oral anticoagulant that inhibits clotting factor Xa. *Clin Pharmacokinet* 2016; 55:641–55
39. Boule EA, Giugliano RP, Ruff CT, et al. The impact of renal function on outcomes with edoxaban in the ENGAGE AF-TIMI Trial. *Circulation* 2015;132:A17169
40. Daiichi-Sankyo, Inc. Savassa (edoxaban) NDA 206316. FDA Advisory Committee briefing document. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/cardiovascularandrenaldrugsadvisorycommittee/ucm420705.pdf>. Accessed April 7, 2016.
41. Koretsune Y, Yamashita T, Kimura T, et al. 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
42. 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
43. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm429523.htm>
44. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015;17: 1467–507
45. 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
46. Di Lullo L, Rivera R, Barbera V, Bellasi A, Cozzolino M, Russo D, De Pascalis A, Banerjee D, Floccari F, Ronco C. Sudden cardiac death and chronic kidney disease: from pathophysiology to treatment strategies. *Int J Cardiol* 217(2016): 16 – 27

47. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857–67
48. van Walraven C, Hart RG, Singer DE, et al. Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. *JAMA* 2002;288:2441–8
49. Chan KE, Lazarus JM, Thadhani R, et al. Warfarin use associates with increased risk for stroke in hemodialysis patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:2223–33
50. Shah M, Avgil Tsadok M, Jackevicius CA, et al. Warfarin use and the risk for stroke and bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing dialysis. *Circulation* 2014;129:1196–203
51. Winkelmayr WC, Liu J, Setoguchi S, et al. Effectiveness and safety of warfarin initiation in older hemodialysis patients with incident atrial fibrillation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2662–8
52. Li J, Wang L, Hu J, et al. Warfarin use and the risks of stroke and bleeding in hemodialysis patients with atrial fibrillation: a systematic review and a meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2015;25:706–13
53. Olesen JB, Lip GYH, Kamper AL, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2012;367:625–35
54. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, et al. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004;164:659–63
55. U.S. Renal Data System, *USRDS 2009 Annual Data Report Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States*. Bethesda, Maryland: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2009
56. 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
57. Diener AC, Aisenberg J, Ansell J et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 2. *Eur Heart J*. 2016 Feb 4 doi:10.1093/eurheartj/ehw069
58. Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, Becker RC, Halperin JL, Nessel CC, Paolini JF, Hankey GJ, Mahaffey KW, Patel MR, Singer DE, Califf RM. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J* 2011;32:2387–2394
59. Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Reilly PA, Siegbahn A, Yusuf S, Wallentin L. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: A RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. *Circulation* 2014;129:961–970.
60. Patel MR, Washam JB. Edoxaban and the need for outcomes-based NOAC dosing. *Lancet* 2015; 385:2232–3
61. Wheeler DS, Giugliano RP, Rangaswami J. Anticoagulation – related nephropathy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2016 (14) 3: 461–467
62. Brodsky SV, Nadasdy T, Rovin BH, Satoskar AA, Nadasdy GM, Wu HM, Bhatt UY, Hebert LA. Warfarin-related nephropathy occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate. *Kidney Int*. 2011 Jul;80(2):181-9
63. Nigwekar SU, Kroshinsky D, Nazarian RM, et al. Calciphylaxis: risk factors, diagnosis, and treatment. *Am J Kidney Dis* 2015;66:133–46
64. Reddy VY, Möbius-Winkler S, Miller MA, et al. Left atrial appendage closure with the Watchman device in patients with a contraindication for oral anticoagulation: the ASAP study (ASA Plavix Feasibility Study With Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology). *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2551–6
65. Holmes DR Jr., Doshi SK, Kar S, et al. Left atrial appendage closure as an alternative to warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: a patient-level meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2614–23
66. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369(9):799-808
67. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369(22):2093-2104
68. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010;363(26):2499-2510.
69. Büller HR, Décousus H, Grosso MA, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J*

Med. 2013;369(15):1406-1415

70. Büller HR, Prins MH, Lensin AW, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2012;366(14):1287-1297

71. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2010;365(10):883-891.

72. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(19):1139-1151

73. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981-992 Hori M, Matsumoto M, Tanahashi N, et al. Rivaroxaban vs. warfarin in Japanese patients with atrial fibrillation. *Circ J.* 2013;77(3):632-638

74. Raccach BH, Perlman A, Danenberg HD, Pollak A, Muszkat M, Matok I. Major bleeding and hemorrhagic stroke with direct oral anticoagulants in patients with renal failure. Systematic review and metaanalysis of randomized trials

75. Khadzynov D, Wagner F, Formella S, et al. Effective elimination of dabigatran by haemodialysis. A phase I single-centre study in patients with end-stage renal disease. *Thromb Haemost* 2013;

109:596–605

76. Pollack CV Jr., Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med* 2015;373:511–20

77. Zahir H, Brown KS, Vandell AG, et al. Edoxaban effects on bleeding following punch biopsy and reversal by a 4-factor prothrombin complex concentrate. *Circulation* 2015;131:82–90

78. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijkens MK, et al. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, cross-over study in healthy subjects. *Circulation* 2011; 124:1573–9

79. Baumann Kreuziger LM, Keenan JC, Morton CT, et al. Management of the bleeding patient receiving new oral anticoagulants: a role for prothrombin complex concentrates. *Biomed Res Int* 2014;2014:583794

80. CSL Behring. Kcentra prescribing information. Available at: <http://labeling.cslbehring.com/PI/US/Kcentra/EN/Kcentra-Prescribing-Information.pdf> Accessed April 7, 2016.

81. Bellasi A, Di Lullo L, Melfa G, Minoretta C, Ratti C, Campana C, Volpi M, Mangano S, Di Iorio B, Cozzolino M. New oral anticoagulants (NOAC) in nephrology. *G Ital Nefrol* 2016, Jul – Aug 33 (4)

CORRISPONDENZA A:

Luca Di Lullo

U.O.C. Nefrologia e Dialisi Ospedale “L. Parodi – Delfino”

Piazza A. Moro, 1 - 00034 Colferro (Roma)

Tel +39 0697223209 - Fax +39 0697223213

Email dilulloluca69@gmail.com