Anno 3° - Supplemento 1 - Novembre/Dicembre 2019

CARDIONEFRO MAGAZINE

Depositato presso AIFA il 11/02/2020 - Cod. 51000012 - Divulgato con RCP

EDITORIALE

A tre anni dall'uscita del primo numero di CardioNefro Magazine, è con grande piacere che presentiamo il primo Supplemento di questa nostra "creatura" segno anche di un escalation nel gradimento e nel successo riscosso dalla pubblicazione di un tabloid che vuole essere uno strumento di consultazione rapida per chiunque sia appassionato di argomenti di natura cardinefrologica.
Questo primo supplemento è dedicato al capostipite della grande famiglia degli anticoagulanti orali diretti (i cosiddetti DOACs), il Dabigatran, un inibitore diretto della Trombina (al contrario delle altre molecole, inibitori del Fattore X attivato).
Da parte nostra, in qualità di Responsabili Scientifici del CardioNefro Magazine, ci fa particolarmente piacere introdurre l'argomento proposto in questo numero speciale con i 7 articoli riportati e che raccolgono quanto pubblicato nei tre anni di vita della rivista.
Dabigatran è una molecola che, almeno inizialmente, è stata mal digerita dallo specialista nefrologo che ne vedeva un utilizzo limitato nei pazienti affetti da Malattia Renale Cronica pur apprezzandone la grande versatilità (due dosaggi ben distinti come a testimoniare la presenza di due farmaci in uno) e l'enorme potenza anticoagulante.
Il nefrologo, e non solo, ha inizialmente visto in quella fatidica barriera dei 30 ml/min una sorta di invito a non prescrivere la molecola, ovvero a prescriverla con cautela e magari al solo dosaggio di 110 mg in doppia somministrazione giornaliera, nei pazienti che già presentano un valore di filtrato glomerulare inferiore a 50 ml/min.
In realtà, i dati raccolti ci dicono che le cose non stanno proprio in questi termini e che, anzi, Dabigatran ha messo insieme una discreta mole di dati proprio in quei pazienti, coloro i quali presentano una compromissione della funzione renale, nei quali meno li aspettavamo.
Ecco quindi che, nelle pagine successive di questo numero speciale, parleremo dei dati delle metanalisi di Yao e di Zhang sugli outcome renali dei DOACs dai quali emerge chiaro e distinto come Dabigatran sia tra i DOACs con i dati migliori in tal senso essendo in grado di preservare la funzione renale e ridurre l'incidenza di episodi di danno renale acuto, la cosiddetta AKI (Acute Kidney Injury).
È poi, inoltre, evidente, come vi siano degli importanti dati di efficacia e sicurezza nelle sottoanalisi di popolazioni affette da malattia renale cronica ed arruolata, ad esempio, nello studio DUAL-PCI.
Infine, nell'ultimo articolo della rassegna, si fa un cenno e qualcosa di più ai dati emersi dagli studi di Real World che confermano ed ampliano quanto emerso dal trial registrativo RE-LY in termini di sicurezza ed efficacia anche nei pazienti con compromissione della funzione renale.
Alla luce di quanto emerso finora, Dabigatran sembra avere tutte le carte in regola per essere somministrato con estrema sicurezza anche nei pazienti con malattia renale cronica proprio in virtù di quel basso legame con le proteine plasmatiche che lo rende l'unico tra i DOACs ad essere dializzabile per quasi il 70% e che, probabilmente, ne spiega anche gli outcomes clinici nel paziente cardiorenale.
Vi auguriamo una buona lettura augurandoci che quello che state leggendo sia solo il primo di una serie di numeri speciali monotematici di CardioNefro Magazine

Luca Di Lullo
UOC Nefrologia e Dialisi
Ospedale Parodi Delfino, Colleferro

Antonio Bellasi
UOC Nefrologia e Dialisi
ASST Lariana, Ospedale S. Anna, Como

CARDIOPATIA ISCHEMICA E TERAPIA DI RIPERFUSIONE CON PTCA E POSIZIONAMENTO DI STENT: IL RUOLO DI DABIGATRAN

La I pazienti affetti da malattia renale cronica (CKD) presentano un'elevata incidenza di aterosclerosi coronarica con le relative sequele: sindrome coronarica acuta e cardiopatia ischemica cronica.
Anche in questa tipologia di pazienti, come in quelli soggetti ad episodi di tromboembolismo venoso profondo, il ruolo della terapia antiaggregante/anticoagulante riveste un ruolo di primo piano, soprattutto in coloro i quali sono sottoposti ad angioplastica percutanea con impianto di stent (PCI).
Anche in questo campo sta assumendo un ruolo di sempre maggiore rilievo la terapia con gli anticoagulanti orali non vitamina K-dipendenti (NOACs) e, dopo lo studio PIONEER condotto con rivaroxaban, al recente congresso della European Society of Cardiology (ESC) tenutosi a Barcellona sono stati presentati i risultati del trial RE-DUAL PCI, risultati successivamente pubblicati del New England Journal of Medicine.
Lo studio REDUAL-PCI ha arruolato 2725 pazienti i quali, a loro volta, sono stati randomizzati in tre gruppi dei quali il primo sottoposto a terapia con Dabigatran 110mg BID in associazione a singolo farmaco antiaggregante (clopidogrel), il secondo ovvero 150mg BID in associazione a singolo farmaco antiaggregante (clopidogrel) ed il terzo gruppo trattato con triplice terapia (warfarin, eparina e clopidogrel). Va opportunamente segnalato che, nell'ambito della popolazione arruolata, non vi erano pazienti con compromissione della funzione renale.

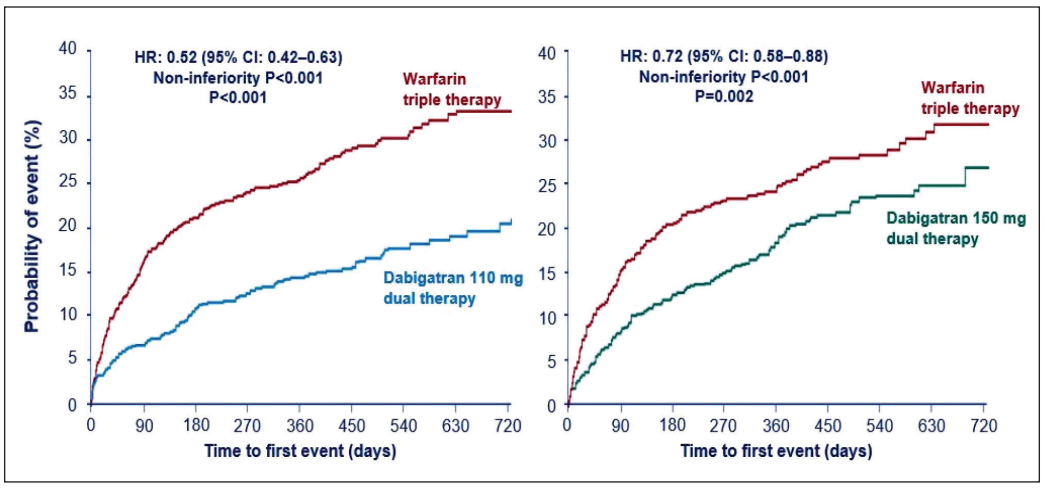


Fig. 1 – La duplice terapia con dabigatran (110 mg ovvero 150 mg BID) e clopidogrel, comporta una riduzione degli episodi emorragici rispetto alla triplice terapia.

I risultati sono stati estremamente positivi sia in termini di efficacia (dove la significatività statistica si è evidenziata per i dosaggi combinati di dabigatran 110 e 150 mg) sia soprattutto in termini di sicurezza dove, considerati singolarmente, sia i pazienti sottoposti a trattamento con dabigatran 110mg BID che 150mg BID, si è osservata un'incidenza nettamente inferiore, rispetto al gruppo trattato con la triplice terapia (warfarin, eparina e clopidogrel), di eventi avversi sanguinamenti maggiori ovvero non-maggiori ma clinicamente rilevanti) (Fig. 1)
Sono stati, quindi, raggiunti sia gli end – point di efficacia (combinazione di eventi tromboembolici, quali infarto miocardico, ictus ed embolia sistemica, morte o rivascolarizzazione miocardica non pianificata), sia quelli di "safety".
La conclusione più importante dello studio RE-DUAL PCI sta proprio nell'evidenza che, nei pazienti affetti da fibrillazione atriale che vanno incontro ad intervento di rivascolarizzazione coronarica mediante PCI, la duplice terapia dabigatran (al dosaggio di 110 ovvero 150 mg BID) più clopidogrel comporta un rischio inferiore di sanguinamenti maggiori ovvero non-maggiori ma clinicamente rilevanti inferiore a quello che si riscontra se viene impiegata la triplice terapia con warfarin, eparina e clopidogrel.
In definitiva, dopo un anno di follow-up, il gruppo di pazienti trattato con dabigatran 110 mg BID e clopidogrel ha presentato una riduzione di rischio assoluta di sanguinamenti pari al 11.5% rispetto al gruppo trattato con la triplice terapia, mentre tale percentuale, comunque rilevante, scendeva al 5.5% nel confronto tra pazienti in triplice terapia e pazienti sottoposti a trattamento con dabigatran 150 mg BID più clopidogrel.
L'evidenza fondamentale dello studio risiede sicuramente nel fatto che, nei pazienti sottoposti a duplice terapia, con entrambi i dosaggi di dabigatran, si è assistito ad un perfetto equilibrio tra rischio di sanguinamento e prevenzione degli eventi tromboembolici, il che consente di offrire ai clinici coinvolti nella gestione di questa popolazione di pazienti, due ulteriori opzioni di trattamento dal rapporto ottimale efficacia/sicurezza.

Letture consigliate

1. Kirchhof P et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. European Heart Journal 2016 (37), 2893-2962.
2. Cannon CP et al. Dual antithrombotic therapy with Dabigatran after PCI in atrial fibrillation. N Engl J Med 2017 Oct 19; 377 (16): 1513-1524.

Antonio Bellasi
UOC Nefrologia e Dialisi
ASST Lariana, Ospedale S. Anna, Como

Boehringer Ingelheim

CARDIONEFRO MAGAZINE
DIRETTORE RESPONSABILE: Aldo Primerano
RESPONSABILI SCIENTIFICI: Luca Di Lullo, Vincenzo Barbera, Antonio Bellasi
COMITATO DI REDAZIONE: Luca Di Lullo, Vincenzo Barbera, Antonio Bellasi, Antonio De Pascalis, Antonio Granata, Francesca Santoboni
© APET S.r.l. - Roma - Tel. 062428352
Anno 3° - Supplemento 1 - Novembre/Dicembre 2019 - Registrazione Tribunale di Roma n. 98 del 21.06.2017
Finito di stampare il 19 Dicembre 2019 da VF Press S.r.l.s. - Roma - tipi.vfp@gmail.com

IL RUOLO DEL DABIGATRAN NELLA GESTIONE DEL PAZIENTE AFFETTO DA FIBRILLAZIONE ATRIALE NON VALVOLARE E MALATTIA RENALE CRONICA: IL "DIAVOLO" È COSÌ BRUTTO COME SEMBRA?

La fibrillazione atriale (FA) rappresenta la forma più comune di aritmia cardiaca ed ha una prevalenza pari all'1-2% della popolazione generale. Tale percentuale cresce progressivamente con il progredire dell'età anagrafica arrivando al 14% circa nei pazienti con età superiore agli 80 anni. Nei pazienti affetti da CKD, la percentuale di popolazione affetta da FA oscilla dal 19 al 24% con un picco pari a circa il 27% in coloro i quali sono affetti da ESRD; del resto, già nello studio di Framingham, la prevalenza di FA nei pazienti affetti da malattia renale raggiungeva livelli pari a 15 volte quelli della popolazione generale. Nello studio CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort), FA era presente nel 18% degli oltre 3000 pazienti affetti da CKD ed era associata alla presenza di fattori di rischio cardiovascolare tradizionali quali età avanzata, sesso femminile, assunzione di nicotina e storia di scompenso cardiaco. In base ai dati dello studio ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities), il rischio relativo di sviluppare FA era di 3.2 volte maggiore nella popolazione con CKD in stadio 4-5 rispetto ai soggetti con funzione renale conservata. La prescrizione di una terapia anticoagulante rappresenta una pietra miliare nel trattamento del paziente affetto da FA, allo scopo di ridurre quanto più possibile il rischio di eventi cerebrovascolari acuti correlati alla presenza della stessa FA. Facendo riferimento alle linee guida emanate dalla European Society of Cardiology (ESC), è obbligatorio fare riferimento, rispettivamente, agli score CHA_2DS_2VASc ed HAS-BLED per quantificare il rischio di stroke e di sanguinamento nei pazienti affetti da FA. Alla luce delle suddette linee guida, il trattamento anticoagulante è raccomandato nei pazienti affetti da FA con rischio elevato di stroke (CHA2DS2VASc $\geq$ 2) ed andrebbe preso in considerazione nei pazienti con uno score comunque maggiore di 1.

Di recente introduzione sul mercato sono i cosiddetti anticoagulanti orali non vitamina K-dipendenti (NOACs), quali l'inibitore diretto della trombina (dabigatran) e gli inibitori diretti del fattore X attivato (Xa): rivaroxaban, apixaban ed edoxaban); tutte le sopracitate molecole hanno evidenziato almeno una non-inferiorità nei confronti del warfarin in termini di efficacia mostrando, al contempo, di dar luogo ad una minore incidenza di emorragie intracraniche rispetto al warfarin stesso. Tutti le molecole appartenenti alla famiglia dei NOACs presentano un grado più o meno importante di eliminazione renale a partire dall'80% di dabigatran fino ad arrivare al 50% di edoxaban, al 33% di rivaroxaban ed al 27% di apixaban.

Dabigatran è stato il primo NOAC ad essere introdotto nella pratica clinica ed è, dal punto di vista farmacologico, un inibitore diretto della trombina, approvato dall'EMA al dosaggio di 150 mg in doppia somministrazione giornaliera (BID) per pazienti con eGFR > 30 ml/min e 110 mg BID per soggetti con età superiore agli 80 anni che assumano verapamil e che vengano considerati ad elevato rischio di sanguinamento. Il dabigatran presenta un escrezione renale pari all'80% L'elevato tasso di eliminazione renale del Dabigatran ha creato remore circa il suo utilizzo in pazienti con ridotta funzionalità dell'organo emuntorio. In realtà, tali preoccupazioni risultano alquanto pregiudiziali e per certi aspetti infondati.

In primo luogo è fondamentale riportare l'analisi di Böhm et al. relativa al RE-LY che ha mostrato come, in realtà, i pz che assumevano Dabigatran nel RE-LY presentavano un ridotto declino della loro funzione renale rispetto a chi era stato sottoposto ad anticoagulazione con Warfarin. In effetti, l'eGFR si riduceva di 3.68 ± 0.24 ml/min in pz con Warfarin rispetto a Dabigatran 110 mg (–2.57 ± 0.24 ml/min; p = 0.0009 vs. warfarin) e Dabigatran 150 mg (–2.46 ± 0.23 ml/min; p = 0.0002 vs. warfarin). FIGURA 1

In secondo luogo, una sottoanalisi del RE-LY (4) ha chiarito alcuni aspetti circa il complesso rapporto tra Dabigatran e funzionalità renale

Dabigatran 150 mg: si conferma la netta riduzione dei tassi di sanguinamento intracranico rispetto a Warfarin anche in pazienti con eGFR< 50 ml/min, nonché la riduzione degli eventi ischemici cerebrali e trombo embolici sistemici anche in presenza di compromissione più spiccata della funzione renale. Risultano sostanzialmente sovrapponibili i dati circa l'occorrenza di sanguinamenti maggiori o minacciosi per la vita in individui con eGFR< 50 ml/min. FIGURA 2

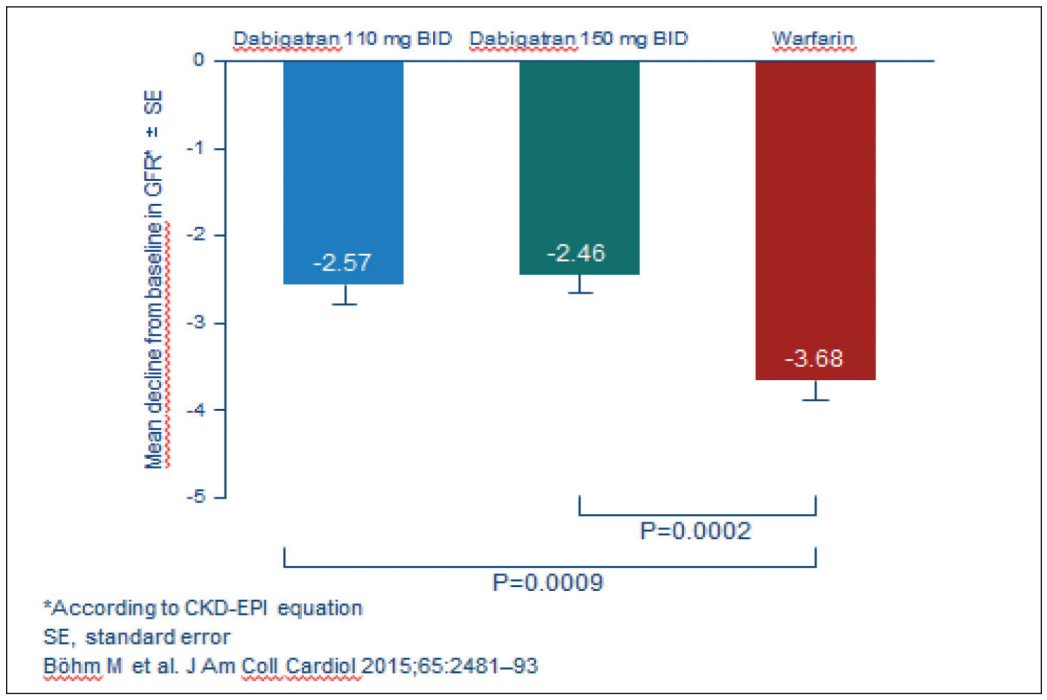
Dabigatran 110 mg: riduce la mortalità globale fino a valori di eGFR di 50 ml/min. A ciò si associa un ridimensionamento netto del rischio di sanguinamenti minacciosi per la vita e sanguinamenti intracranici rispetto a Warfarin. Per quanto concerne i sanguinamenti maggiori, Dabigatran 110 mg si presenta come non inferiore rispetto a Warfarin in pz con clearance della creatinina < 50 ml/min. FIGURA 2

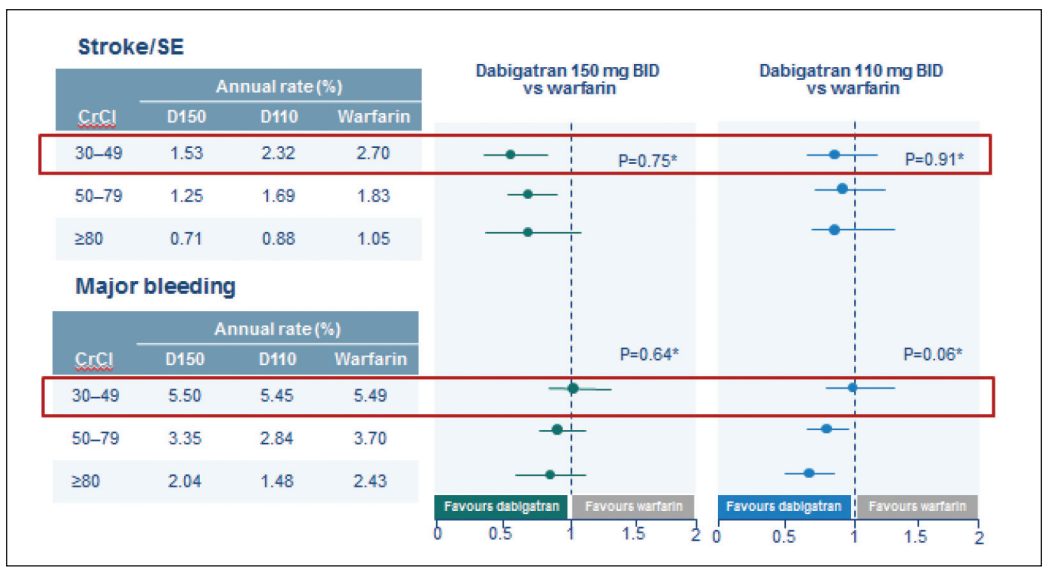
Nello studio RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy), il dabigatran si è dimostrato superiore al warfarin nella prevenzione dello stroke e della patologia tromboembolica in pazienti affetti da FA. Alla luce del suo profilo farmacologico, le linee guida EHRA (European Heart Ryhtmn Association) ed ESC ne sconsigliano l'impiego solo in pazienti con eGFR < 30 ml/min (36). Si tratta, nell'ambito dei NOACs, dell'unica molecola che non richiede riduzione di dosaggio in funzione della clerance della creatinina ed è inoltre l'unica molecola rimovibile mediante trattamento emodialitico anche se ci si può aspettare una sorta di "rebound" nei livelli plasmatici post-dialisi dovuto all'elevato volume di distribuzione del farmaco.

	Apixaban	Rivaroxaban	Dabigatran	Edoxaban
Meccanismo d'azione	Inibitore diretto del fattore Xa	Inibitore diretto del fattore Xa	Inibitore della Trombina	Inibitore diretto del fattore Xa
Via di somministrazione	Oral	Oral	Oral	Oral
Biodisponibilità orale	50 %	80 %	6.5 %	62 %
Peso molecolare	460	436	628 (prodrug)	548
Ki (nmol/L)	0,08	0,4	4,5	0.561
Vd (l)	21	~50	60-70	107
Legame proteico	87 %	> 90 %	35 %	55 %
Profarmaco	No	No	Yes	No
Interazione con il cibo	No	No	No	No
Somministrazione con il cibo	Not recommended	Recommended (Absor. > 39%)	Not recommended	Not recommended (Absor. > 6 - 22%)
Interazione con i PPI	No effects	No effects	12-30 % reduction	No effects
Tollerabilità gastro - intestinale	No effects	No effects	Dyspepsia (5–10 %)	No effects
Clearance	Non renal 73% Renal 27%	Non renal 33% Renal 66% (33%)	Non renal 20 % Renal 80 %	Non renal 50 % Renal 50 %
Modalità di somministrazione	Twice	Once (TEVp, TEVt, FA) Twice (SCA)	Once (TEVp) Twice (TEVt, FA)	Once
Emivita	~ 12 h	7–11 h (young) 11-13 h (elder)	14–17 h	10-14 h
Tmax	3 h	2–4 h	0.5–2 h	1-2 h
Metabolismo epatico	15% CYP 3A4	30% CYP 3A4 – 2J2	No	< 10 % CYP 3A4

Solo per il territorio USA, l'FDA in considerazione dell'aumentato rischio trombotico del paziente con creatinina clerance ridotta, dopo attenta analisi del rapporto rischio beneficio del dabigatran 150 in più di 3000 pazienti ha certificato che il rapporto rischio beneficio del farmaco fosse favorevole e superiore a quello del warfarin approvando così solo il dosaggio maggiore e riservando il dosaggio di 75 mg BID nei pazienti con eGFR compreso tra 15 e 30 ml/min.

Il Dabigatran è stato anche il primo dei NOACs ad avere un antidoto da somministrare in caso di sovradosaggio (idarucizumab) che rende questa molecola più sicura in caso di insufficienza renale acuta potendo fermare l'azione anticoagulante in soli due minuti riducendo di fatto il rischio emorragico in tale situazione.





Probabilmente, dunque, c'è ancora molto da dire anche nei pazienti con funzione renale compromessa. In un lavoro apparso su Circulation nel 2013, sia il dosaggio massimo che quello ridotto di dabigatran hanno evidenziato una riduzione della percentuale di sanguinamenti maggiori sia nei pazienti con funzione renale conservata, sia in coloro i quali presentavano una riduzione significativa del filtrato glomerulare (eGFR compreso tra 30 e 50 ml/min/1.73 m^2). Dal punto di vista del paziente con riduzione della funzione renale, ulteriori prospettive a favore di dabigatran si aprono anche alla luce di evidenze sia di tipo farmacodinamico e farmacocinetico, nonché da risultati di studi di popolazione.

Per quanto concerne il profilo farmacodinamico e farmacocinetico del farmaco, c'è da dire che, pur in presenza di una percentuale molto elevata di clearance renale (pari a circa l'80%), la reale biodisponibilità del farmaco risulta pari a circa il 3-7% (Fig. x)

D'altro canto, dati pubblicati in occasione dell'ultimo congresso dell'American College of Cardiology (Marzo 2017) evidenziano come dabigatran sia associato ad un rischio minore di evoluzione della malattia renale e di insorgenza di un danno renale acuto a testimonianza del fatto che l'attuale preclusione all'impiego della molecola in soggetti con eGFR compreso tra 15 e 29 ml/min/1.73 m^2 potrebbe essere rivista nel prossimo futuro.

Letture consigliate

1. Bohm M et al. Changes in renal function in patients with atrial fibrillation. An analysis from the RE-LY trial. J Am Coll Cardiol 2015: 65 (23).
2. Graham DJ et al. Stroke, bleeding and mortality risk in elderly Medicare beneficiaries treated with dabigatran or rivaroxaban for non valvular atrial fibrillation. Jama Internal Med doi: 10.1001/jamainternmed.2016.5954.
3. 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 Mar 4;129 (9): 961-70.

Antonio Bellasi
UOC Nefrologia e Dialisi
ASST Lariana, Ospedale S. Anna, Como

UN RUOLO PER DABIGATRAN NEL CONTROLLO DELLA FUNZIONE RENALE IN PAZIENTI AFFETTI DA FIBRILLAZIONE ATRIALE E CKD? NUOVI DATI A SUPPORTO

Come ampiamente discusso sulle pagine del nostro Magazine, la fibrillazione atriale rappresenta l'aritmia più frequente nei pazienti affetti da Malattia Renale Cronica (CKD). Allo stesso tempo, però, si tratta di pazienti che presentano qualche difficoltà nella gestione della terapia anticoagulante in quanto trattasi di popolazione ad elevato rischio sia tromboembolico/ischemico, sia emorragico.
In realtà, però, le più recenti evidenze, per lo più provenienti da studi di tipo osservazionale in attesa di nuovi trials clinici randomizzati, ci dicono che anche i pazienti affetti da CKD, persino in stadi avanzati di malattia, presentano un buon profilo di sicurezza se trattati con anticoagulanti orali diretti (DOACs) rispetto ad antagonisti della vitamina K (warfarin, ad esempio).
Ciò che sta soprattutto emergendo è un certo ruolo protettivo, soprattutto da parte di alcune molecole appartenenti alla classe dei DOACs, nei confronti della progressione della CKD.
Nell'ambito delle suddette molecole, dati particolarmente interessanti stanno emergendo per quanto riguarda il capostipite della ormai relativamente nuova classe di anticoagulanti orali, il Dabigatran, inizialmente classificato come il più "pericoloso" in virtù di un metabolismo renale pari all'80%.
In realtà, come più volte discusso anche in questa sede, la percentuale di farmaco attivo realmente metabolizzato a livello renale, risulta essere notevolmente inferiore attestandosi, versomilmente, intorno al 40-50% in virtù di un basso legame con le proteine plasmatiche.
Dabigatran, inoltre, è anche l'unico DOAC che può essere rimosso con un trattamento dialitico, preferibilmente di lunga durata, proprio in virtù delle sue caratteristiche farmacologiche.
Già i dati di Yao, presentati in occasione del Congresso 2017 dell'American College of Cardiology e pubblicati su JACC nel 2018, evidenziavano come Dabigatran presentasse un ottimo profilo in termini di outcomes renali (riduzione ≥ 30 % del filtrato glomerulare, raddoppio del valore di creatinina plasmatica rispetto al basale, incidenza di episodio di danno renale acuto, AKI).
Quello che, però, andiamo ad analizzare è qualcosa di ancora più evidente in termini di protezione renale e di progressione di CKD.
Nel mese di Gennaio 2019 sono stati pubblicati su Clinical Drug Investigation i dati di uno studio italiano, lo studio IDEA, il quale partendo dall'assunto che sia codificata una nefropatia da terapia anticoagulante legata all'impiego di Warfarin, si è proposto di seguire in un periodo di follow-up di 90 giorni 107 pazienti in trattamento con Dabigatran in quanto affetti da fibrillazione atriale non valvolare (NVAF). Di questi 107 pazienti, 61 erano in trattamento con il dosaggio di Dabigatran pari a 110 mg x 2/die e 46 con Dabigatran 150 mg x 2/die.
Nei pazienti arruolati, sono state dosate le concentrazioni plasmatiche di farmaco, quelle di creatinina e quelle di cistatina C. Dei 107 pazienti arruolati, 95 hanno completato il periodo di follow-up ed i risultati sono stati decisamente chiari.
I valori di eGFR medio al basale erano pari a 63 ml/min (56.4 ml/min nel gruppo trattato con Dabigatran 110 mg x 2/die e 67.75 ml/min nel gruppo trattato con Dabigatran 150 mg x 2/die)
Nel periodo di follow-up di 90 giorni si è documentata la stabilità del grado di CKD, ad eccezione di due pazienti che hanno evidenziato un incremento di 0.3 mg/dl di creatininemia e nessun paziente ha avuto bisogno di aggiustamenti di dose ovvero passaggio ad altro DOAC.
L'elemento più interessante è, inoltre, rappresentato che la stabilità del quadro "renale" si è ottenuta anche in quei pazienti (11 in totale) che presentavano livelli plasmatici di farmaco superiori a quelli considerati di riferimento.
Il secondo lavoro, di recentissima pubblicazione su Adv Interv Cardiology, pone l'accento sulla progressione della CKD e sull'incidenza di nefropatia da mezzo di contrasto (CIN, contrast-induced nephropathy) in pazienti affetti da NVAF e sottoposti a procedure interventistiche (PCI) con somministrazione di mezzo di contrasto.
Anche in questo caso, i dati sono decisamente interessanti in merito alla progressione della malattia renale. Nello studio sono stati arruolati 420 pazienti con eGFR basale medio di 67.9 ± 18.8 ml/min, dei quali 296 in trattamento con Warfarin e 124 con DOACs (74 con Dabigatran, 23 con Rivaroxaban, 26 con Apixaban e 1 con Edoxaban).
I risultati hanno innanzitutto evidenziato come, in termini di perdita di eGFR, i pazienti trattati con Warfarin vadano incontro ad una progressione di CKD decisamente più evidente (- 4.5 ml/min durante il periodo di follow-up) rispetto ai pazienti in trattamento con DOACs (- 2.8 ml/min) (Fig. 1)
Nell'ambito dei diversi DOACs, i pazienti con Dabigatran hanno evidenziato i risultati migliori con una perdita, in termini di eGFR, pari a 2.7 ml/min contro il 3 di Rivaroxaban ed Edoxaban e il 2.9 di Apixaban (Fig. 2)
Non si sono, invece, evidenziate particolari differenze in termini di incidenza di CIN (definita come incremento percentuale superiore al 25% ovvero assoluto di 0.5 mg/dl del valore di creatinina plasmatica dopo 48 – 72 ore dalla procedura con mezzo di contrasto) nei due gruppi di pazienti trattati.
In definitiva, quindi, risulta ancora una volta evidente il ruolo protettivo dei DOACs, in confronto al Warfarin, nei confronti della progressione di CKD. Nell'ambito dei DOACs, un ruolo di primo piano sembra essere svolto proprio dal DOAC inizialmente classificato come più "pericoloso" per questa particolare popolazione di pazienti. Se questi dati porteranno in un prossimo futuro anche ad una rivalutazione dell'indicazione al trattamento con Dabigatran (attualmente non indicato per pazienti con eGFR < 30 ml/min) non è dato sapere ma, verosimilmente, andranno fatte degli approfondimenti in merito magari anche con il supporto di futuri trials clinici randomizzati.

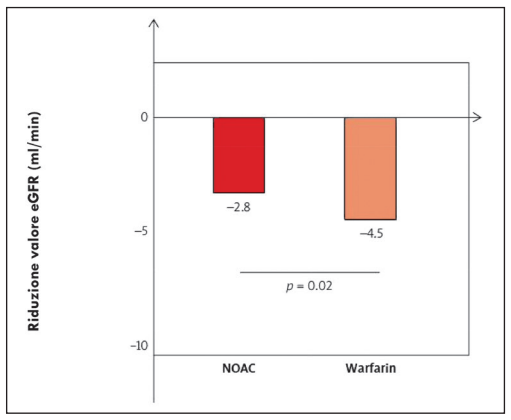


Fig. 1 – Progressione della CKD nei due gruppi di pazienti in trattamento anticoagulante post-PCI.

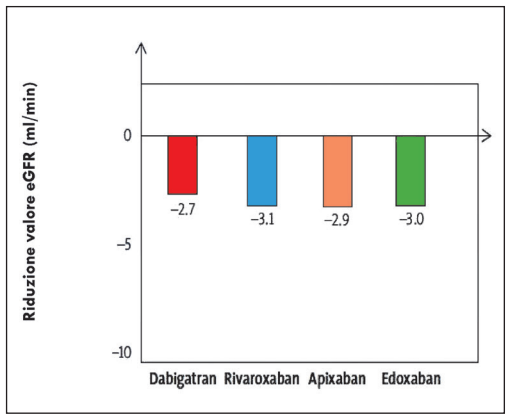


Fig. 2 – Riduzione media del valore di eGFR nel sottogruppo di pazienti in trattamento con DOACs post-PCI.

Luca Di Lullo
UOC Nefrologia e Dialisi
Ospedale Parodi Delfino, Colleferro

DABIGATRAN VS WARFARIN IN PAZIENTI AFFETTI DA FIBRILLAZIONE ATRIALE: UN'ANALISI PROSPETTICA IN RAPPORTO ALLA PROGRESSIONE DELLA MALATTIA RENALE CRONICA

Come più volte discusso sulle colonne di questo Magazine, il rapporto tra impiego di Dabigatran e compromissione della funzione renale è stato, e lo è tuttora, piuttosto controverso, soprattutto alla luce del fatto che spesso non si è riusciti a cogliere delle sfumature nelle proprietà farmacodinamiche e farmacocinetiche della molecola in oggetto.
In realtà, come già scritto a proposito del lavoro di Yao e coll, Dabigatran esce piuttosto bene dal confronto con gli altri anticoagulanti orali diretti (DOACs) in merito a tre endpoint renali fondamentali (raddoppio dei valori di creatininemia, episodi di danno renale acuto ovvero riduzione > 30% del valore di filtrato glomerulare).
Per avvalorare ancora di più il concetto appena esposto, è utile analizzare quanto emerso dal lavoro di Hijazi et al apparso recentemente su American Heart Journal nel quale si rivalutano i dati dello studio registrativo RE-LY alla luce delle variazioni della funzione renale in un periodo medio di follow-up pari a 1.8 anni.
Il trial RE-LY ha randomizzato 18.113 pazienti affetti da fibrillazione atriale (FA) valutando il profilo di safety ed efficacy di due dosaggi di Dabigatran (150 mg x 2/die e 110 mg x 2/die) vs Warfarin nella profilassi delle complicanze legate alla presenza di FA.
In quasi 17000 pazienti erano disponibili i dati della funzione renale e le relazioni tra terapia, outcomes e funzione renale (valutata mediante calcolo del filtrato glomerulare con formula di Cockcroft-Gault) sono state analizzate utilizzando il metodo della regressione lineare di Cox.
Nell'analisi statistica la funzione renale è stata considerata come una co – variabile tempo – dipendente, mentre il peggioramento della funzione renale è stato definito come una riduzione > 20% rispetto al valore presente al tempo zero.
Il follow-up medio, come già evidenziato, è stato di 1.8 anni e, nel suddetto periodo, circa il 25% dei pazienti è andato incontro ad un peggioramento degli indici di funzione renale contro un 75% che ha evidenziato una sostanziale stabilità del quadro nefrologico.
Il rischio di mortalità per tutte le cause e quello relativo ai sanguinamenti maggiori era maggiormente elevato nei pazienti che presentavano un peggioramento della funzione renale in confronto a coloro i quali mantenevano un valore costante di filtrato glomerulare.
L'elemento di maggiore rilevanza, però, è sicuramente quello relativo al fatto che sia il profilo di efficacia che quello di sicurezza di Dabigatran, rispetto a warfarin, non risentono delle modificazioni della funzione renale nel periodo di follow-up a ribadire come si tratti di una molecole con un buon profilo di sicurezza/efficacia anche in pazienti con funzione renale compromessa.
Le evidenze più eclatanti, soprattutto in termini di riduzione dei sanguinamenti maggiori, sono risultate quelle collegate all'impiego del dosaggio 110 mg BID nei pazienti con funzione renale conservata (eGFR > 80 ml/min).
Ma, se si affronta il discorso della riduzione della funzione renale, Dabigatran al dosaggio di 150 mg BID mostra un'evidente superiorità rispetto al warfarin sia per quanto riguarda l'incidenza di stroke che di embolismo sistemico (il dosaggio di 110 mg BID, invece, si è dimostrato non inferiore) (Fig. 1)

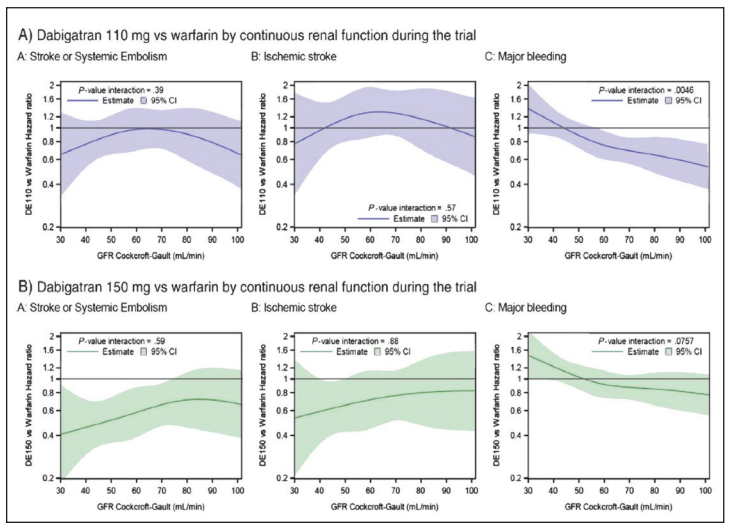


Fig. 1A – Dabigatran 110 mg BID versus warfarin in rapporto all'andamento della funzione renale nel periodo di follow-up dello studio RE-LY.

Fig. 1B - Dabigatran 150 mg BID versus warfarin in rapporto all'andamento della funzione renale nel periodo di follow-up dello studio RE-LY

Il capitolo relativo al peggioramento della funzione renale nei pazienti affetti da FA rappresenta indubbiamente una sfida affascinante per i clinici e sono numerosi i dati in merito, soprattutto di natura retrospettiva.
L'interesse è, inoltre, amplificato dal fatto che i pazienti con malattia renale cronica (CKD) presentano, di per sé, un'aumentata incidenza di mortalità e morbidità per cause cardiovascolari.
Dato che Dabigatran è escreto, per l'80% (ma solo per il 4% come frazione effettivamente attiva) a livello renale, ci si potrebbe aspettare un deciso incremento dell'incidenza degli eventi avversi con il peggiorare della funzione renale stessa.
In realtà, questo non sempre è vero e non lo è per motivazione essenzialmente di tipo farmacodinamico e farmacocinetico. Innanzitutto, Dabigatran è un inibitore della trombina e non del fattore Xa (e questo elemento potrebbe condizionare, in senso positivo, il rapporto tra Dabigatran ed outcome renale).
Ma, soprattutto, il discorso va centrato sulla biodisponibilità dei diversi DOACs: Dabigatran ha una bassa biodisponibilità e viene somministrato come profarmaco che richiede una successiva trasformazione in molecola attiva a livello epatico.
Inoltre, Dabigatran, viene somministrato due volte al dì e presenta un'emivita plasmatica simile (in parte, dato che Rivaroxaban mantiene un'emivita costante fino a valori di filtrato glomerulare pari a 15 ml/min) a quella dei DOACs che vengono somministrati una volta nelle 24 ore.
Queste peculiarità potrebbero essere alla base della preservata efficacia di Dabigatran in pazienti con clearance renali conservate, mantenendo, al contempo, un buon profilo di sicurezza anche con il progredire della malattia renale.

Letture consigliate

1. Parker K, Thachil J. The use of direct oral anticoagulants in chronic kidney disease. Br J Haematol. 2018 Oct; 183(2): 170-184.
2. Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Reilly PA, Yusuf S, Wallentin L Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation in relation to renal function over time-A RE-LY trial analysis. Am Heart J. 2018 Apr; 198: 169-177.

Luca Di Lullo
UOC Nefrologia e Dialisi
Ospedale Parodi Delfino, Colleferro

ANTICOAGULANTI ORALI NON VITAMINA K-DIPENDENTI (NOACS) E PROGRESSIONE DEL DANNO RENALE: DABIGATRAN VS WARFARIN

Sin dall'immissione in commercio dei nuovi farmaci anticoagulanti orali non vitamina – K dipendenti, molto attenzione è stata posta sul loro impiego nei pazienti con malattia renale cronica, soprattutto alla luce del fatto che gran parte dell'eliminazione degli stessi avviene proprio attraverso l'emuntorio renale.
Nell'ambito dei NOACs, la prima molecola ad essere sintetizzata è stata il Dabigatran con tutti i pro ed i contro di ogni precursore, soprattutto per quanto riguarda i potenziali effetti nefrotossici.
Le linee guida EHRA/ESC hanno posto dei paletti in merito all'impiego del Dabigatran nei pazienti con compromissione della funzione renale ma, allo stato attuale, diversi dati in letteratura (soprattutto derivati da ciò che avviene nel mondo reale piuttosto che nei trials clinici) devono far dubitare di alcune posizioni assolutistiche.
In questo breve commento, desideriamo porre l'attenzione dei lettori su ciò che è stato riportato su due articoli, uno leggermente più datato, reperibili in letteratura.
Il primo di questi, una review del 2015 apparsa sul Journal of American College of Cardiology, esamina attentamente i dati del RE-LY, lo studio registrativo che ha permesso al Dabigatran di essere commercializzato.
Degli oltre 18000 pazienti arruolati nello studio, ben 16000 presentavano dei dati sequenziali della funzione renale con la possibilità di monitorare l'andamento della creatinina sierica (e, quindi, del filtrato glomerulare) in un periodo di tempo di oltre 30 mesi sia nel gruppo di pazienti trattati con dosi piene del farmaco (150 mg x 2 volte/die), sia con dosaggi ridotti (110 mg x 2/die).
Dall'attento esame dell'andamento della funzione renale, è chiaramente evidente come, pur assistendo ad un declino del filtrato glomerulare in ambedue i gruppi trattati con dabigatran, questo è risultato significativamente meno evidente di quanto avvenuto nel gruppo di pazienti trattati con warfarin, soprattutto in coloro i quali presentavano uno scarso controllo dei valori di INR (international normalized ratio).

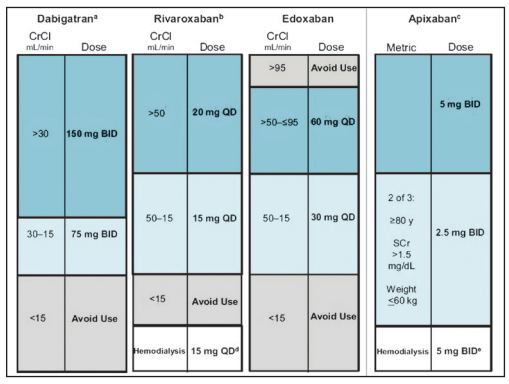


Fig. 1 – Dosi raccomandate di NOACs negli USA per la prevenzione dello stroke nei pazienti affetti da fibrillazione atriale non valvolare (modificata da Fanikos J et al The Am J of Med (2017); 130: 1015-1023).

Inoltre, il livello di declino della funzionalità renale non sembra essere significativamente correlato al dosaggio di dabigatran impiegato, a meno che i pazienti non fossero stati trattati in precedenza con warfarin ovvero fossero affetti da diabete mellito. Quanto emerso dalla review sopradescritto, è stato confermato in lavori più recenti tra i quali va citato quello di Hijazi e coll i quali, riprendendo in esame i dati dello studio RE-LY, concludono che il 75% dei pazienti arruolati non ha presentato alcun peggioramento della funzione renale nel periodo di osservazione e che il profilo di efficacia e sicurezza di dabigatran nei confronti del warfarin è assolutamente sovrapponibile.
Inoltre, i tassi più elevati di sanguinamenti maggiori e di rischio di mortalità per tutte le cause era significativamente più elevato nei pazienti (25% del totale) che presentavano un peggioramento degli indici di funzionalità renale ma, in questo caso, si trattava, per lo più, della coorte di pazienti diabetici proteinurici.
Ma le conclusioni più significative sono fondamentalmente due: un ottimo profilo di efficacia/sicurezza nel periodo di osservazione indipendentemente dal grado di funzionalità renale e la cospicua ridotta incidenza di complicanze emorragiche nel gruppo di pazienti trattati con il dosaggio ridotto di 110 mg x 2/die, incidenza che si azzera (o quasi) nei pazienti con funzione renale pressochè normale (eGFR > 80 ml/min).
Ad ulteriore conferma dei dati di sicurezza efficacia della molecole giungono anche le conclusioni di una review pubblicata sull' American Journal of Medicine alla fine del 2017 (fig. 1) la quale conferma non solo il dosaggio di 150 mg x /die nei pazienti che presentino un valore di filtrato glomerulare > 30 ml/min (con riduzione del dosaggio a 110 mg x 2/die in soggetti che assumono altri farmaci inibitori del P-gp), ma introduce quello di 75 mg/die nei pazienti con valori di filtrato glomerulare compreso tra 15 e 30 ml/min (dosaggio non commercializzato in Europa ma solo in USA e Canada).

Letture consigliate

1. John Fanikos, RPh, MBA,a Allison E. Burnett, PharmD,b Charles E. Mahan, PharmD,c Paul P. Dobesh, PharmDd. Renal Function Considerations for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. The American Journal of Medicine (2017) 130, 1015-1023.
2. Ziad Hijazi, Stefan H. Hohnloser, Jonas Oldgre, Ulrika Andersson, Stuart J. Connolly, John W. Eikelboom, Michael D. Ezekowitz, MB, Paul A. Reilly, Salim Yusuf, Lars Wallentin. Efficacy and Safety of Dabigatran Compared with Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation in Relation to Renal Function Over Time – A RE-LY trial analysis. American Heart Journal DOI: https://doi.org/10.1016/j.ahj.2017.10.015 (Article in press).

Antonio Bellasi
UOC Nefrologia e Dialisi
ASST Lariana, Ospedale S. Anna, Como

IL PROFILO DI SAFETY DI DABIGATRAN: DAI TRIALS CLINICI ALLA REAL LIFE

Da diverso tempo le evidenze cliniche seguono una sorta di gerarchia per la quale è stata comunque pensata una struttura di tipo piramidale al vertice della quale, sin dai primi anni '90 ed in ossequio alla "EvidenceBased Medicine", sono stati posti i Trials Clinici Randomizzati.
Questi ultimi, pur presentando delle caratteristiche assolutamente uniche quali, ad esempio, la qualità dei dati e la perfetta congruità con il quadro clinico preso in esame, non sempre riflettono quello che accade nel cosiddetto mondo reale, ossia nella pratica clinica quotidiana.
Sappiamo, infatti, che molto spesso dai trials clinici vengono esclusi i pazienti anziani (età ≥ 75 anni) ovvero coloro i quali presentano un quadro di malattia renale cronica a partire dallo stadio 3B (con valore di filtrato glomerulare, eGFR, ≤ 30 ml/min).
Proprio per questi motivi, senza nulla togliere alla qualità dei suddetti trials, è stato rivisto l'assetto di questa piramide virtuale, ponendo al primo posto le revisioni sistematiche della letteratura e le metanalisi con un occhio diverso rivolto anche agli studi di natura osservazionale.
Se, da un lato, i grandi trials (RCT) sono essenziali nel valutare i profili di "safety" ed "efficacy" dei trattamenti farmacologici (e, nell'ambito degli anticoagulanti orali diretti, sono stati fondamentali), gli studi di "Real World" (RWE, Real World Evidence) ci permettono di documentare cosa accade sul campo, ossia nella vita reale.
In quest'ambito, come già anticipato, acquistano maggiore dignità sia gli studi prospettici di intervento, sia quelli retrospettivi allo scopo di integrare le informazioni ricavate dai grandi trials.
Nell'ambito della classe degli anticoagulanti orali diretti (DOACs ovvero NAO, Non-Vitamin K dependentoralanticogulants)), i grandi trials registrativi ci hanno forniti diverse informazioni ma non sono riusciti a fornire dati in merito a particolari popolazioni di pazienti (anziani over 75, diabetici e nefropatici per fare alcuni esempi).
In tabella 1 è possibile rendersi conto della mole di pubblicazioni scientifiche riguardanti i diversi DOACs per le due grandi classi di indicazioni terapeutiche, Fibrillazione Atriale Non Valvolare (FANV) e Trombo-embolismo Venoso Profondo (TVP)
Se ci fermiamo a Dabigtran, oggetto del presente articolo, dobbiamo avere ben presenti i due dati fondamentali: da un lato il trial registrativo RE-LY che ha documentato la superiorità, in termini di efficacy, rispetto a warfarin e la non inferiorità in merito alla "safety" (Figura 1).
Inoltre, entrando nel merito dei pazienti con malattia renale cronica, sia il dosaggio di 150 mg x 2/die che quello da 110 mg x 2/die (e non si tratta di un dosaggio inferiore bensì di due dosaggi distinti), ha documentato indubbi vantaggi sia in termini di efficacia che in termini di sicurezza (ancora maggiore nei pazienti sottoposti a trattamento con il dosaggio di 110 mg x 2/die).
Dati incoraggianti che sono stati ulteriormente validati, come riportato anche nella scheda tecnica del farmaco, da studi di Real World, uno condotto su oltre 130000 pazienti anziani affetti da FANV presenti nel registro MEDICARE ed un altro, noto come GLORIA – AF (*Global registry on long-termantithrombotic treatment in patients with atrialfibrillation*), che ha raccolto in modo prospettico dati di sicurezza ed efficacia di pazienti con FANV di nuova diagnosi, trattati con dabigatran in condizioni di real world.
Anche se non perfettamente sovrapponibili in merito a pazienti arruolati e a metodi applicati, questi due studi di Real World condotti con Dabigatran evidenziano dei risultati se non perfettamente concordanti, quantomeno coerenti tra loro e, soprattutto coerenti con quanto emerge da studi analoghi condotti sulle altre molecole

DOACs e Letteratura	Totali	FANV	TVP
Dabigatran	4849	2599	392
Rivaroxaban	4847	2035	634
Apixaban	3061	1638	380
Edoxaban	1258	658	245

Tab. 1 – Pubblicazioni totali relative alla classe farmcologica dei DOACs (fonte PubMed).

appartenenti alla classe dei DOACs.
Lo studio GLORIA-AF è uno degli studi osservazionali che ha arruolato il maggior numero di pazienti presi da contesti di Real World con un follow-up di 2 anni ed un totale di 2937 pazienti naive per FANV.
Ricordando che Dabigatran è disponibile in due formulazioni distinte e che il dosaggio di 110 mg in bisomministrazione giornaliera è destinata a pazienti ad elevato rischio emorragico, pazienti di età ≥ 80 annie a soggetti in trattamento con verapamil, anche negli studi di real world i dati di efficacia e sicurezza sono stati confermati per entrambi i dosaggi.
Oltre a essere stata studiata su una popolazione di pazienti più ampia degli altri NAO, la dose di 110 mg in doppia somministrazione giornaliera di dabigatran ha due ulteriori caratteristiche peculiari: è l'unica a essere stata studiata in doppia cecità rispetto alla dose più elevata ed è l'unica a essere stata valutata in un protocollo randomizzato vs warfarin, senza criteri predefiniti di aggiustamento della dose. Pertanto, la dose ridotta di dabigatran può essere considerata alla stregua di un "quinto NAO", studiato in sequenza randomizzata sia vs warfarin sia vs la dose più elevata dello stesso NAO.
In una meta-analisi condotta secondo il sistema probabilistico Bayesiano (Figura 2), dabigatran 110 mg bid ha mostrato di essere il NAO con maggior probabilità di prevenire l'emorragia endocranica (probabilità superiore al 50% di essere il "migliore"), mentre warfarin ha mostrato una probabilità del 100% di essere il "peggiore"
Come noto, Dabigatran non può essere somministrato a pazienti che presentano un valore di eGFR inferiore a 30 ml/min, mentre per valori compresi tra 30 e 49 ml/min è assolutamente prescrivibile, in entrambi i dosaggi, con le indicazioni riportate in precedenza.
Va anche ricordato come, nei pazienti affetti da Malattia Renale Cronica, Dabigatran abbia evidenziato un ottimo impatto sui principali outcomes di prognosi renale: incidenza di episodi di danno renale acuto (AKI), riduzione del valore di eGFR superiore al 30% del valore basale ovvero raddoppio del valore basale di creatinina sierica, il tutto probabilmente anche riconducibile ad uno scarso legame proteico che ne favorisce anche l'eliminazione attraverso il circuito di dialisi in caso di sovradosaggio.
Proprio in merito a problematiche relative ad un sovradosaggio della molecola, Dabigatran è stato il primo anticoagulante orale diretto per il quale è stato sviluppato un antidoto specifico, l'anticorpo monclonaleIdarucizumab, assolutamente idoneo anche per i pazienti con compromissione della funzione renale. Immediatamente dopo la somministrazione di questo inattivatore specifico, i livelli plasmatici di dabigatran risultano ridotti di oltre il 99% con una completa e duratura inattivazione dell'effetto indotto da dabigatran sul prolungamento del tempo di coagulazione, che si mantiene per almeno 24 ore.

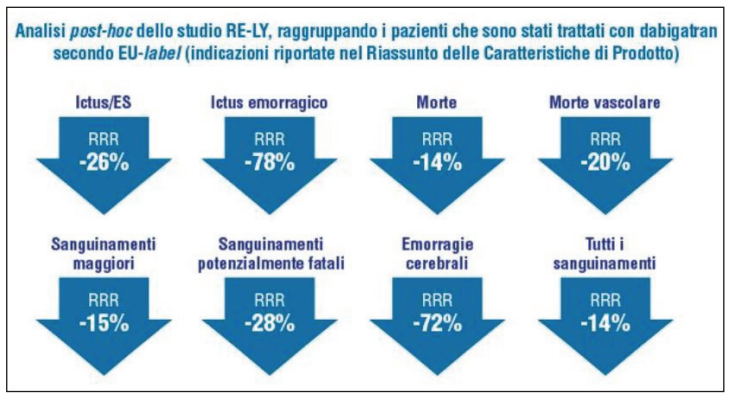


Fig. 1 – Efficacia e sicurezza di Dabigatran.

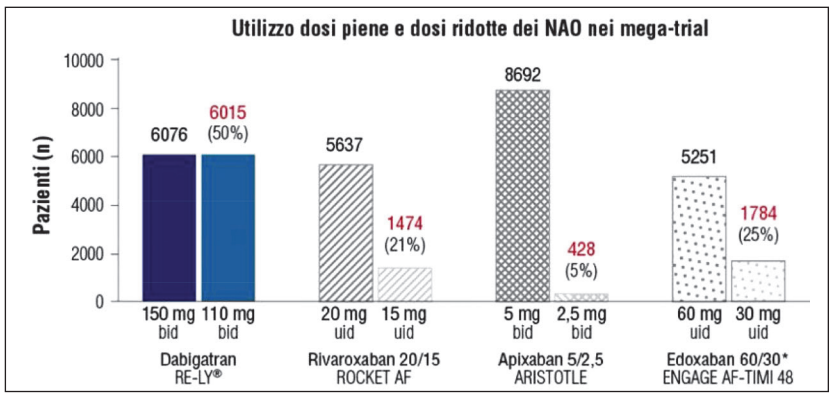


Fig. 2 – Impatto delle dose ridotte di NAO nei 4 RCT registrativi.

Letture consigliate

1. Villines TC et al. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother 2019; 5: 80-90.
2. Lauffenburger JC et al. J Am Heart Assoc 2015; 4(4). pii: e001798.
3. Binet Q et al. Clin Case Rep 2018; 6: 698-701.
4. Hernandez I et al. Am J Cardiovasc Drugs 2017; 17: 37-47.
5. Yao X et al. J Am Coll Cardiol. 2017 Nov 28; 70 (21): 2621-2632. doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.1087.

Luca Di Lullo
UOC Nefrologia e Dialisi
Ospedale Parodi Delfino, Colleferro