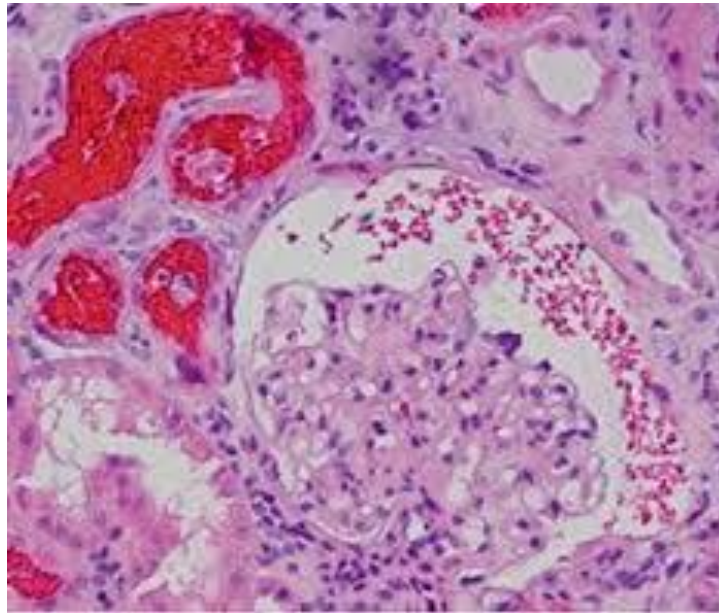


# Controindicazioni alla terapia anticoagulante orale: il punto di vista del nefrologo

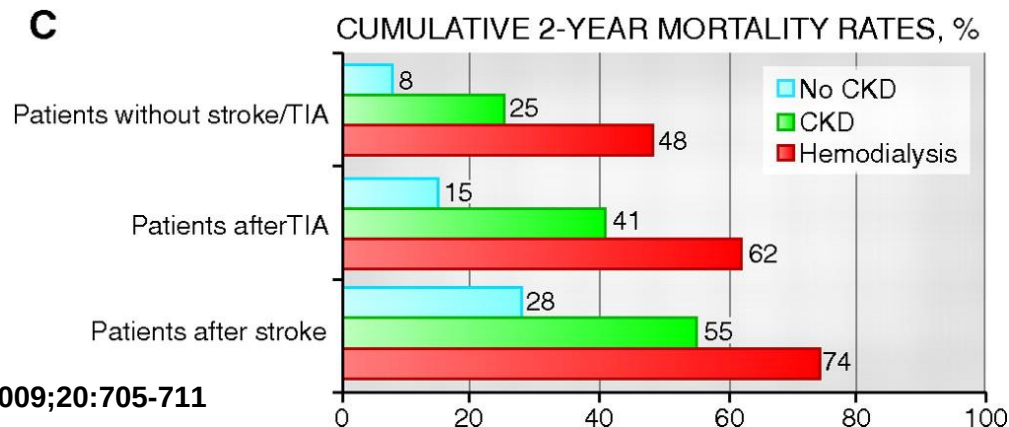
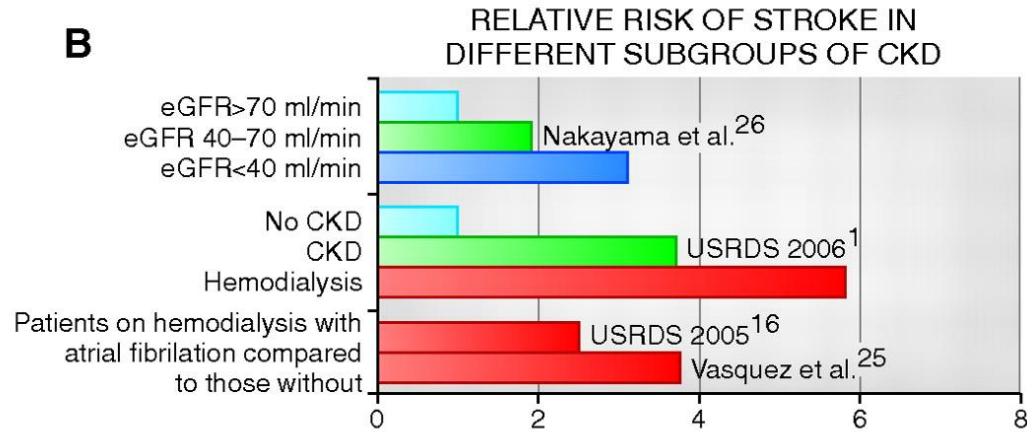
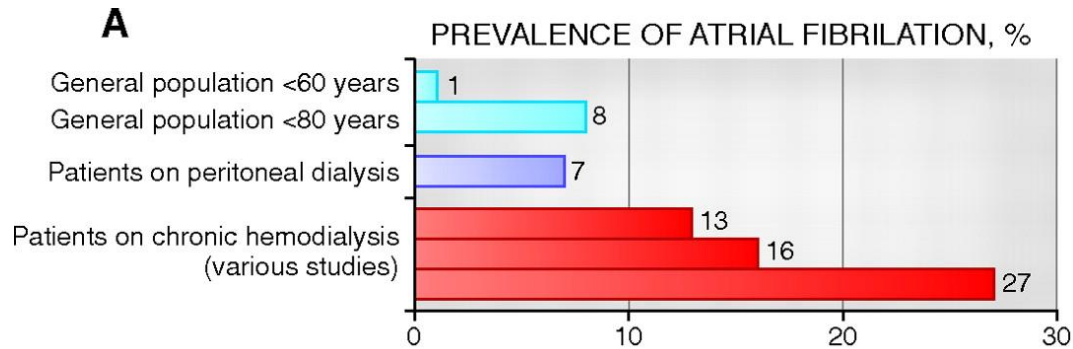


Carlo Massara

SCDU Nefrologia e Dialisi

Ospedale S. G. Bosco – ASL Città di Torino

**Synopsis of atrial fibrillation in CKD. Various stages of CKD are displayed by the same colors in all panels (blue, no CKD; green, CKD without hemodialysis; red, hemodialysis; purple, peritoneal dialysis).**



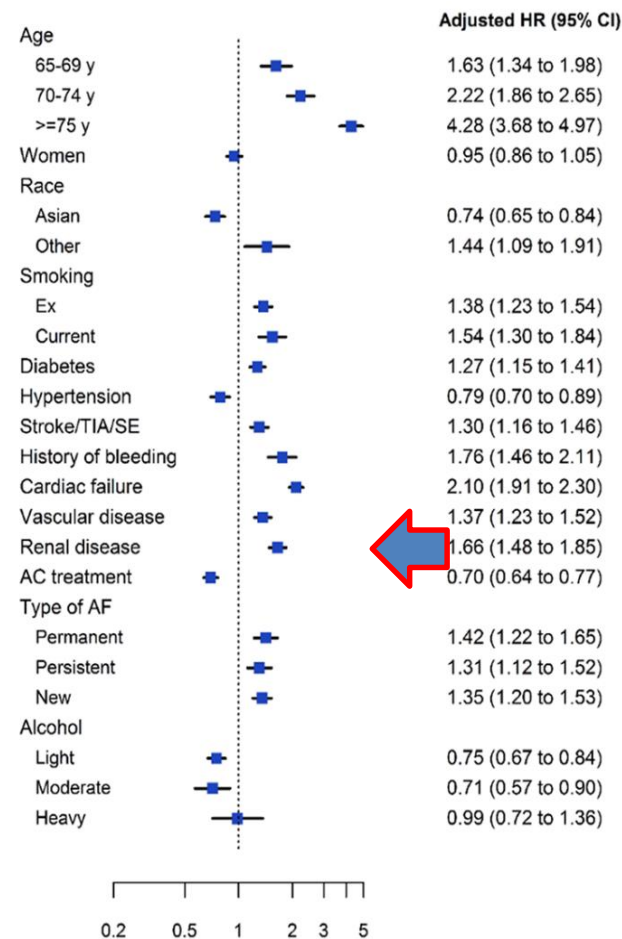
**Relationships between variables and clinical outcomes during 2-year follow-up.**

|                          | Death | Stroke/SE | Bleeding |
|--------------------------|-------|-----------|----------|
| Older age                | ↑     | ↑         | ↑        |
| Chronic kidney disease   | ↑     | ↑         | ↑        |
| Prior stroke/TIA/SE      | ↑     | ↑         | ↑        |
| Vascular disease         | ↑     | ↑         | ↑        |
| Congestive heart failure | ↑     | ↑         | ↔        |
| Diabetes                 | ↑     | ↑         | ↔        |
| History of bleeding      | ↑     | ↔         | ↔        |
| Smoking                  | ↑     | ↔         | ↔        |
| Non-paroxysmal AF        | ↑     | ↔         | ↔        |
| Asian race               | ↓     | ↔         | ↓        |
| Anticoagulant treatment  | ↓     | ↓         | ↑        |

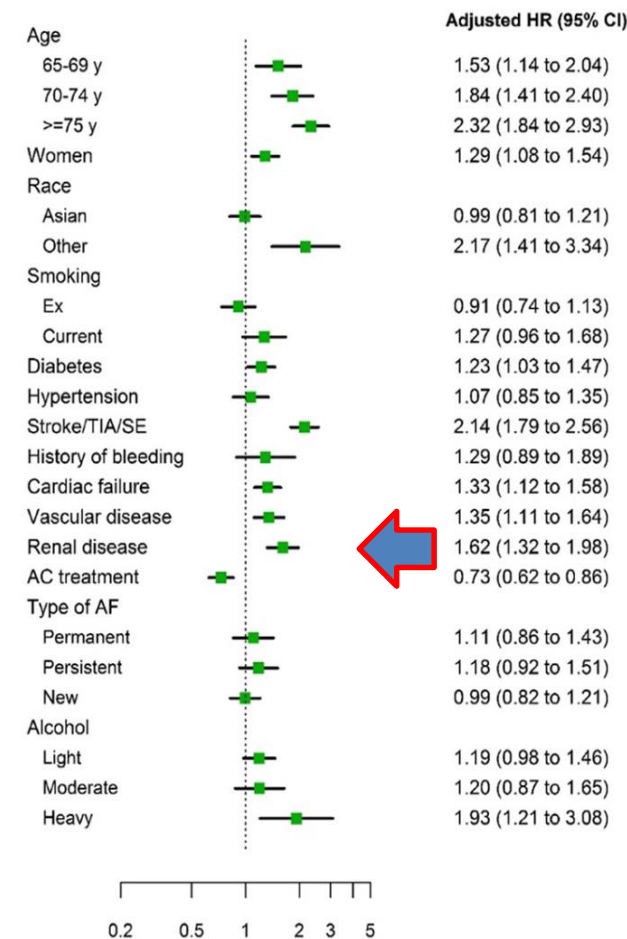
# Risk factors for death, stroke, and bleeding in 28,628 patients from the GARFIELD-AF registry

Adjusted hazard ratios for 2-year outcomes according to baseline characteristics and anticoagulant treatment: (A) all-cause mortality; (B) stroke/systemic embolism; (C) major bleeding.

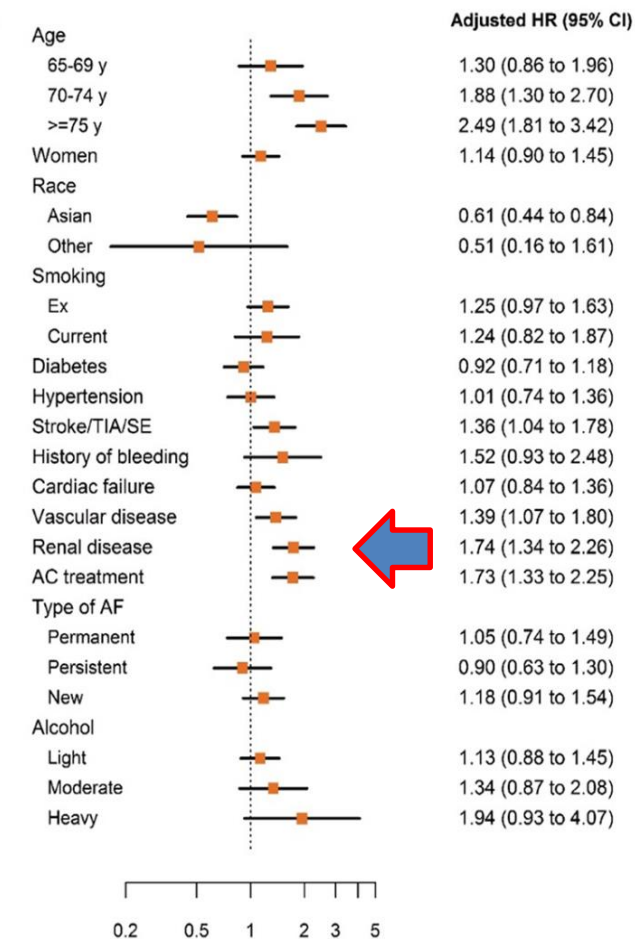
**A**

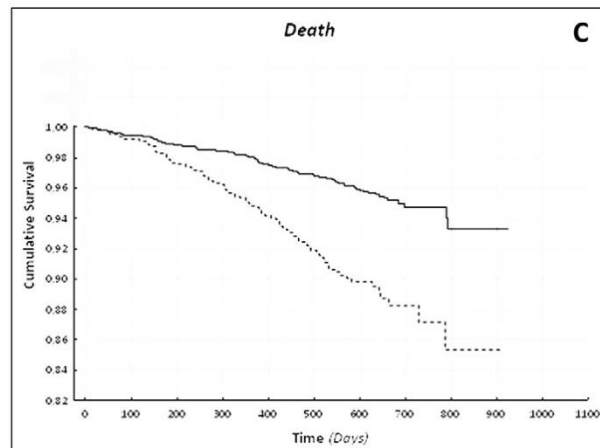
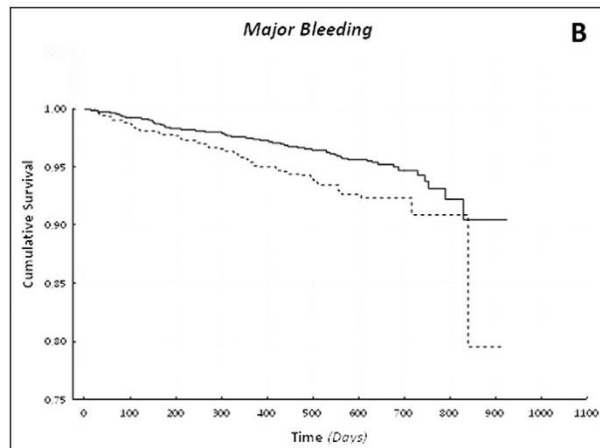
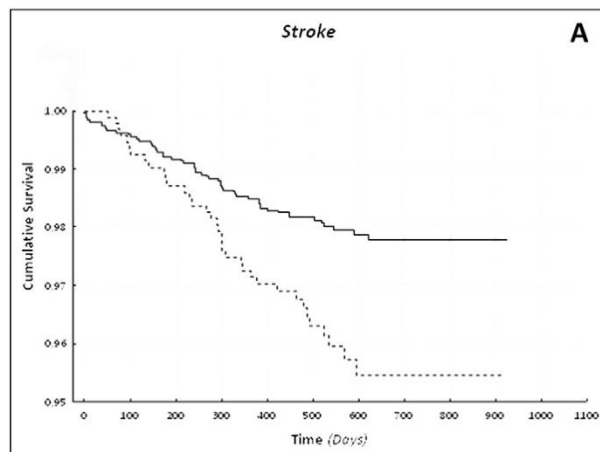


**B**



**C**

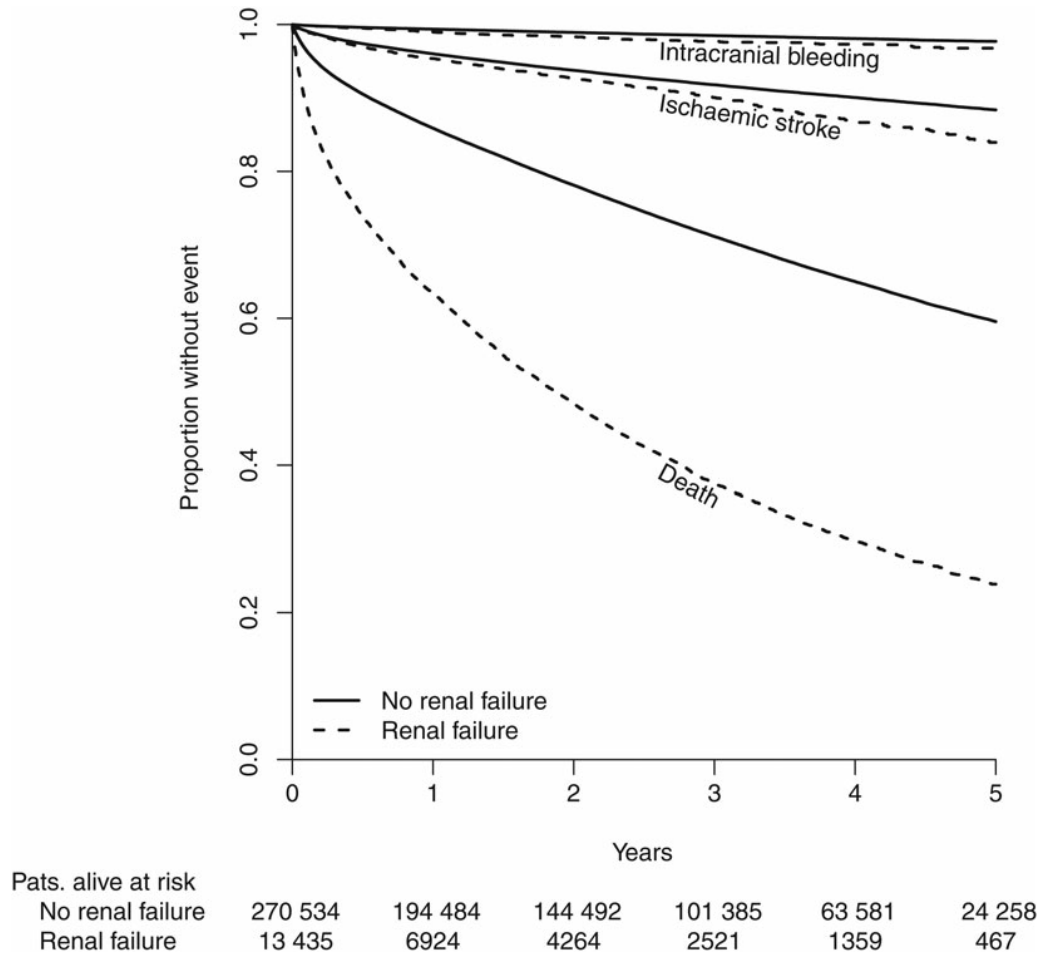




Rischio di stroke,  
sanguinamento e morte in  
pazienti con funzione  
renale normale (linea  
continua) e IRC (linea  
tratteggiata)  
Studio SPORTIF

Proietti M et al. EBioMedicine  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.04.013>

# Incidenza di stroke, emorragie intracraniche e morte per tutte le cause in pazienti con FA in presenza o meno di insufficienza renale – Swedish AF Cohort Study 2014



# Medicina basata sulle prove di efficacia??

- RCT NAO vs TAO in IRC 5 o ESRD: **ZERO**

# Medicina basata sulle prove di efficacia??

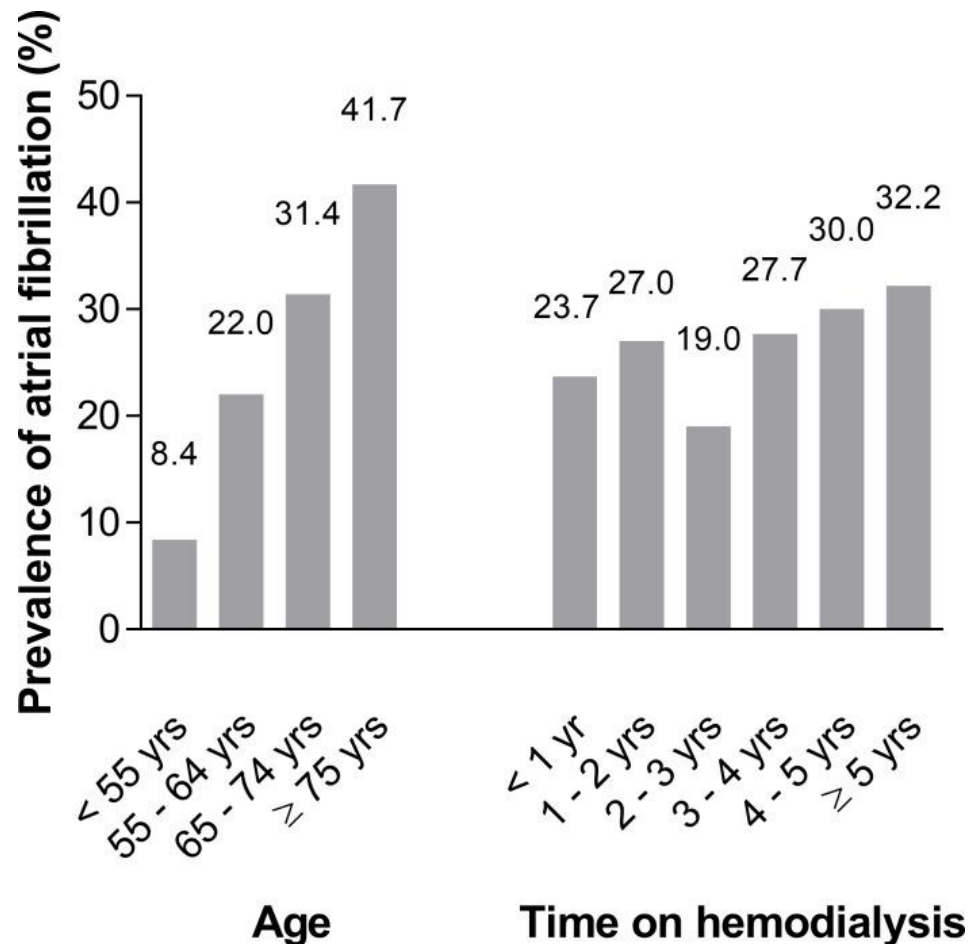
- RCT NAO vs TAO in IRC 5 o ESRD: ZERO
- RCT head to head tra NAO in IRC 5 o ESRD: **ZERO**



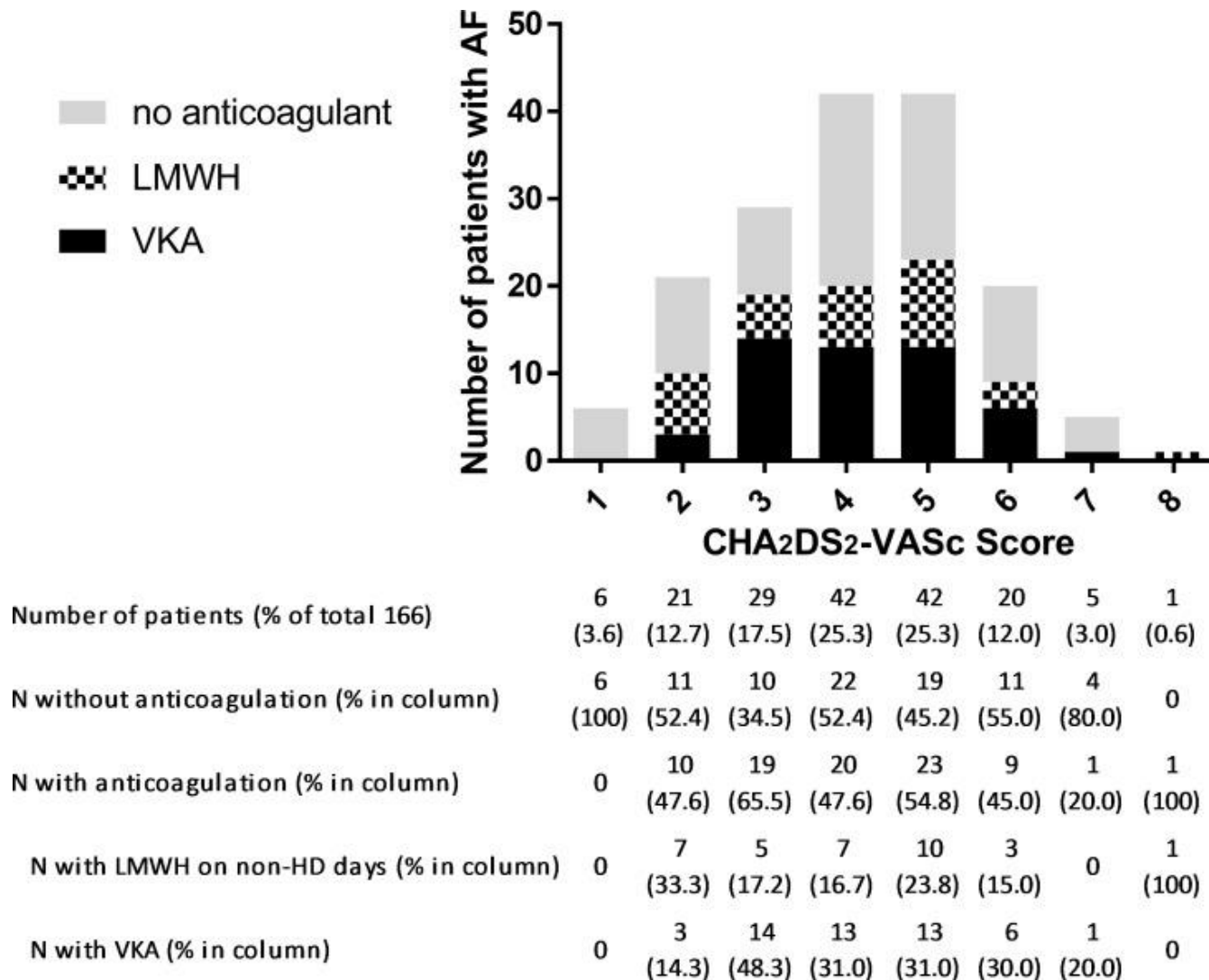
# Medicina basata sulle prove di efficacia??

- RCT NAO vs TAO in IRC 5 o ESRD: ZERO
- RCT head to head tra TAO in IRC 5 o ESRD: ZERO
- RCT TAO vs PLACEBO in ESRD: **ZERO**

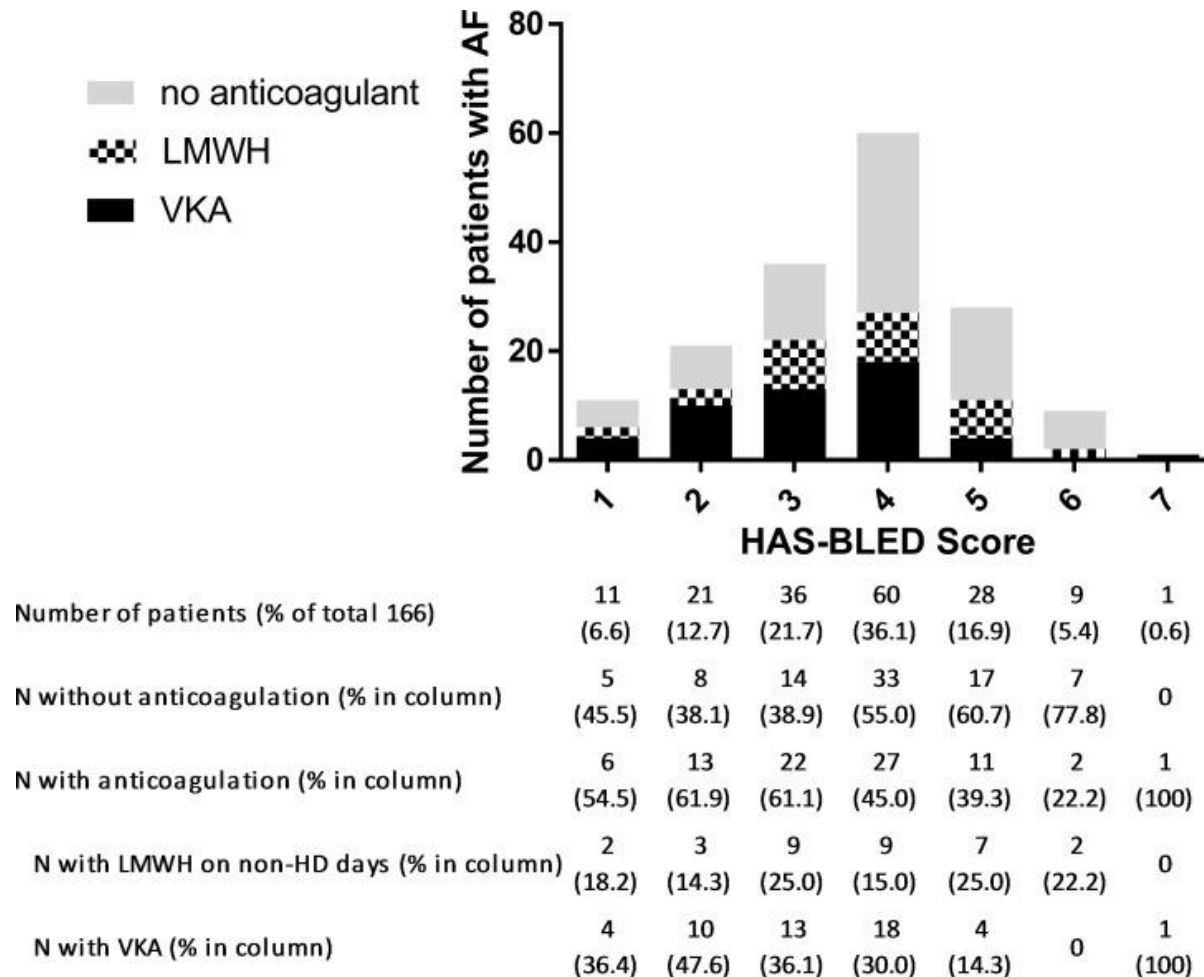
# Prevalenza di FA per età ed età dialitica in 626 pazienti in dialisi a Vienna nel 2016



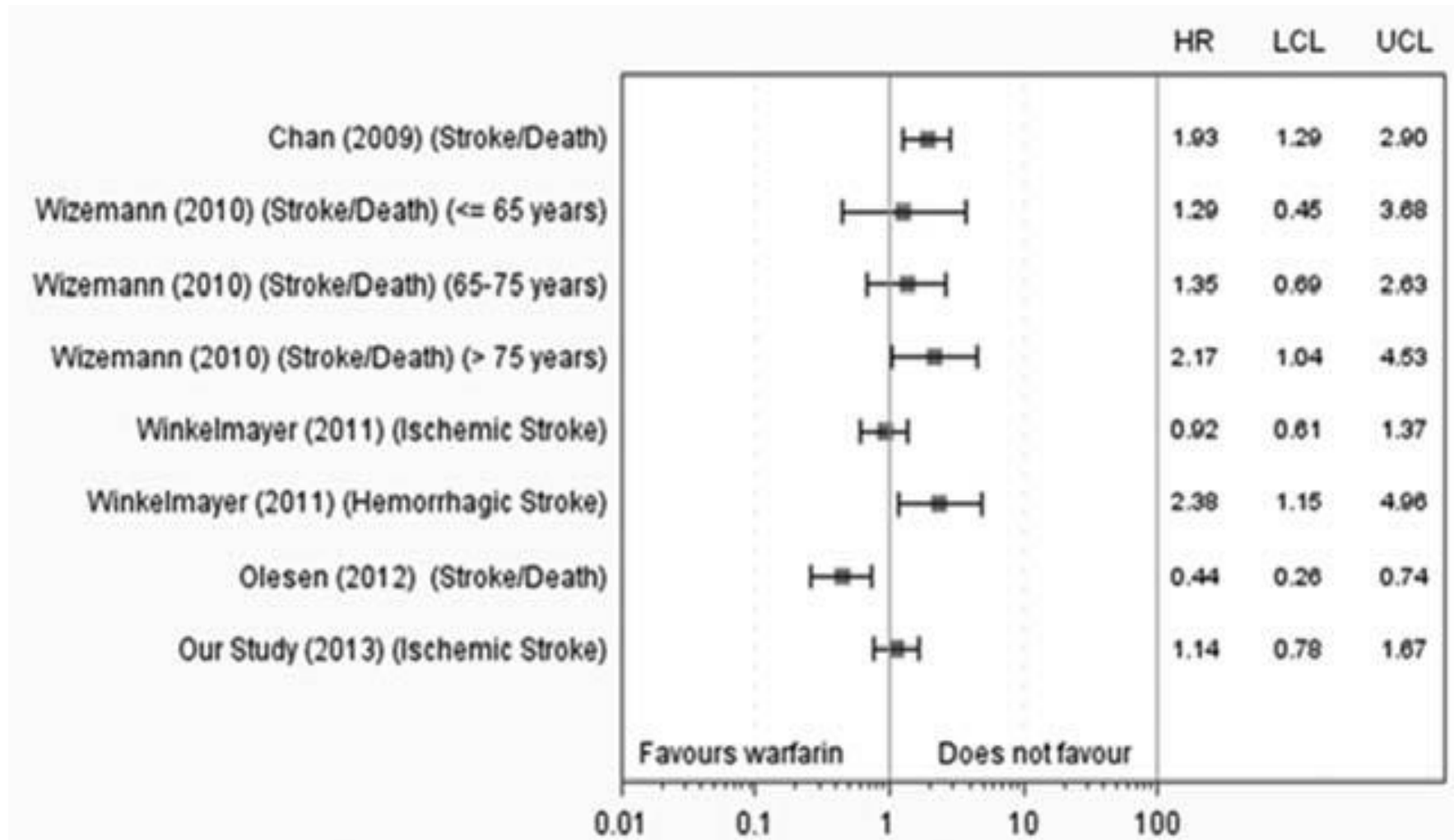
# Pazienti in emodialisi a Vienna nel 2016: Stratificazione per score CHA2DS2-VASc



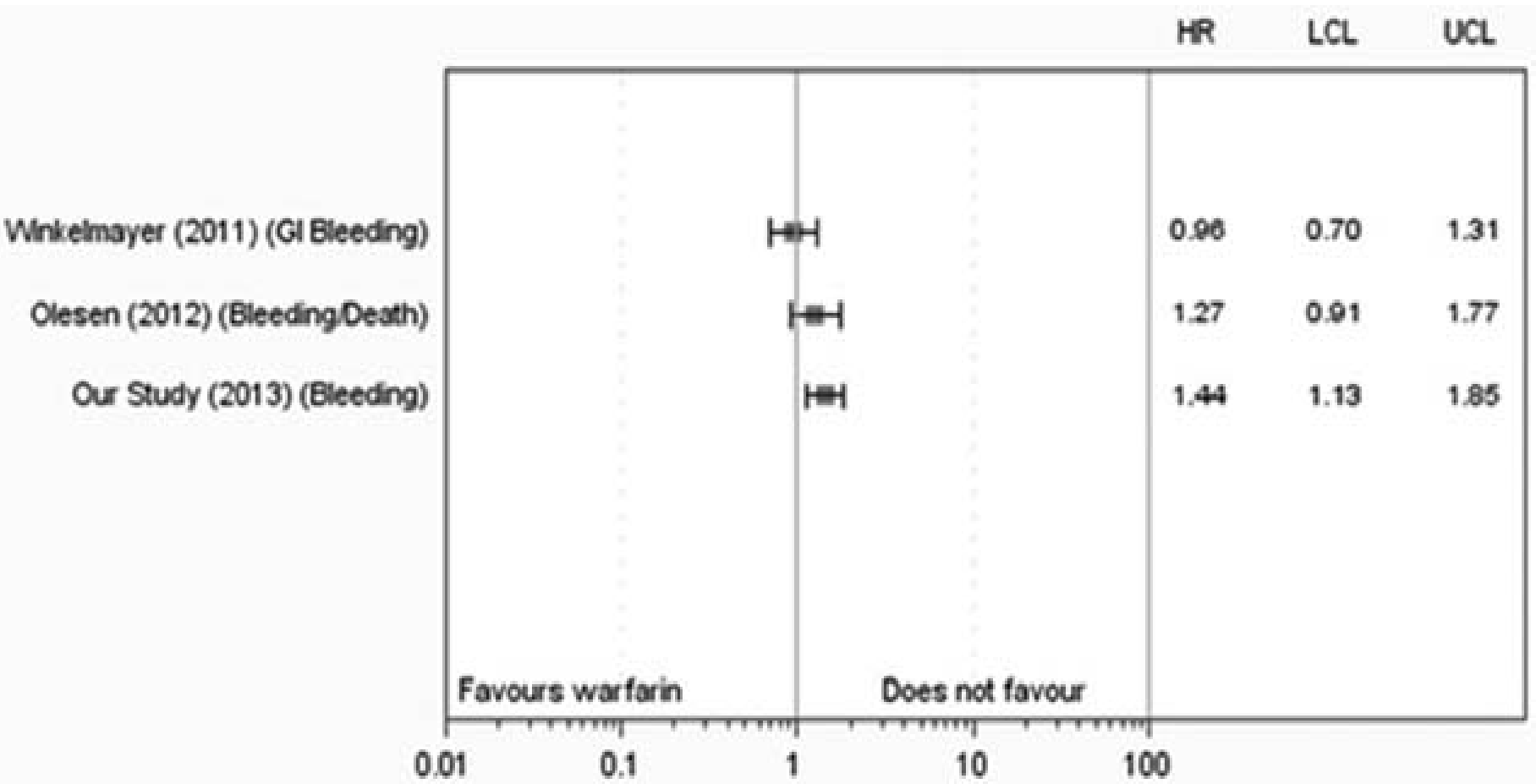
# Pazienti in emodialisi a Vienna nel 2016: Stratificazione per score HAS-BLED



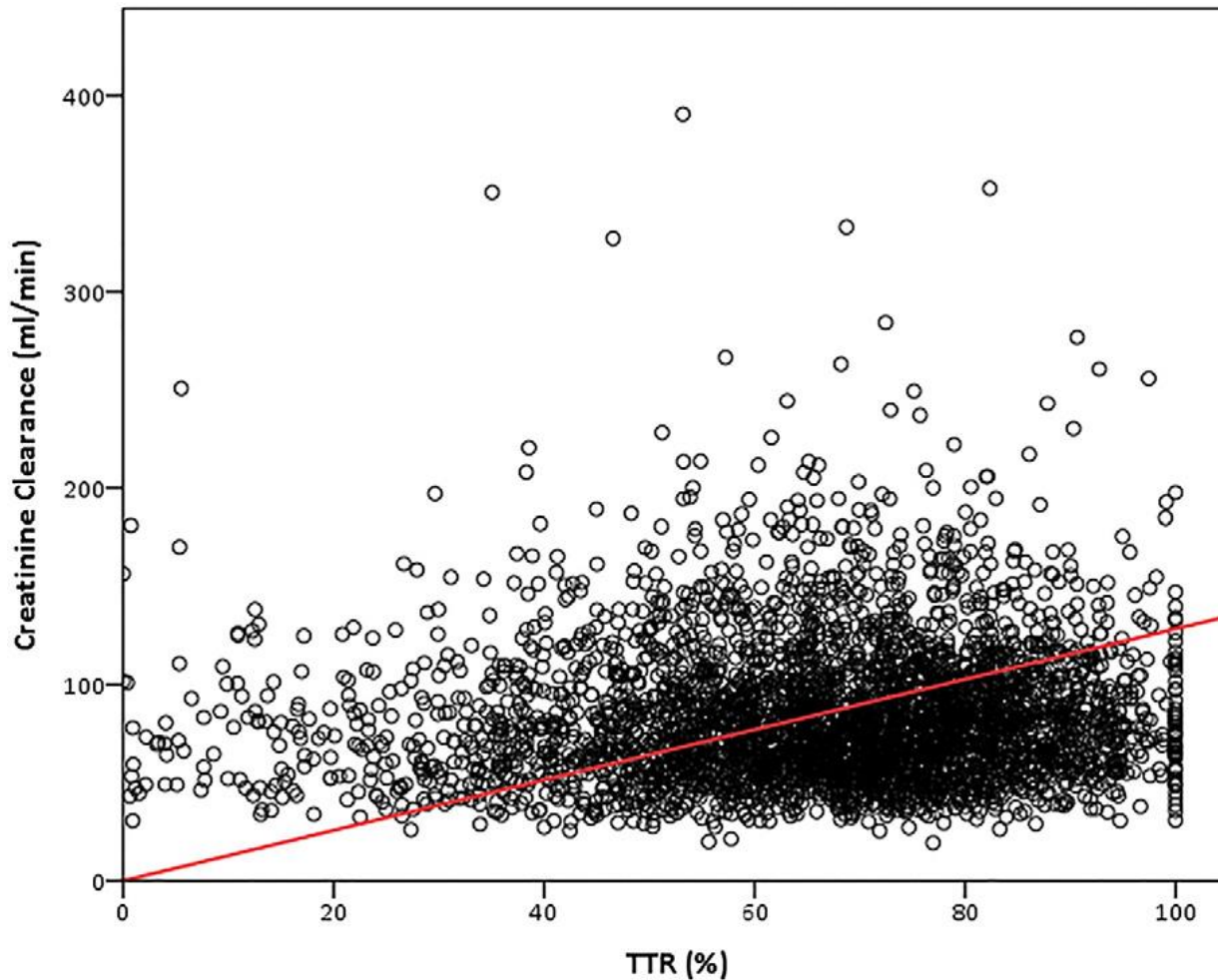
# Utilizzo di warfarin e rischio di stroke in pazienti dializzati con fibrillazione atriale



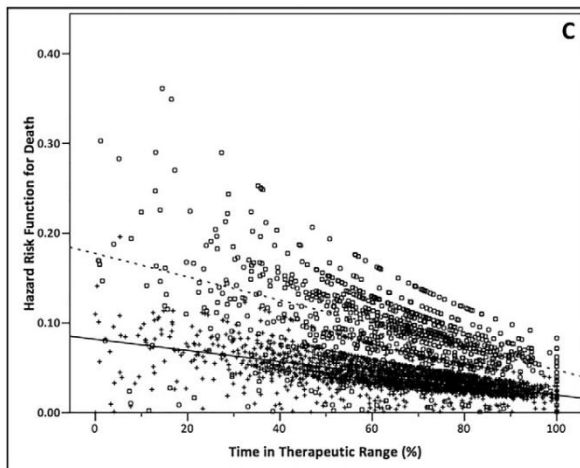
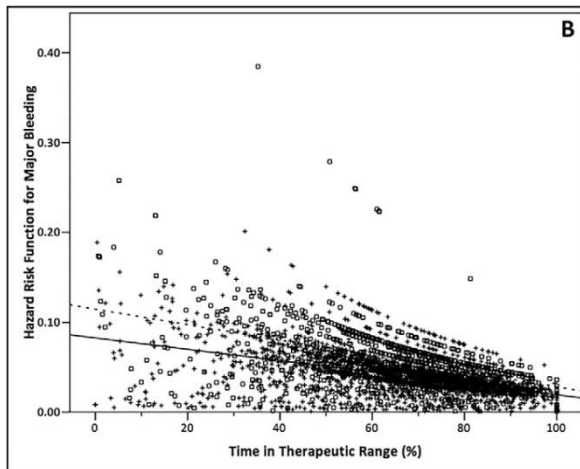
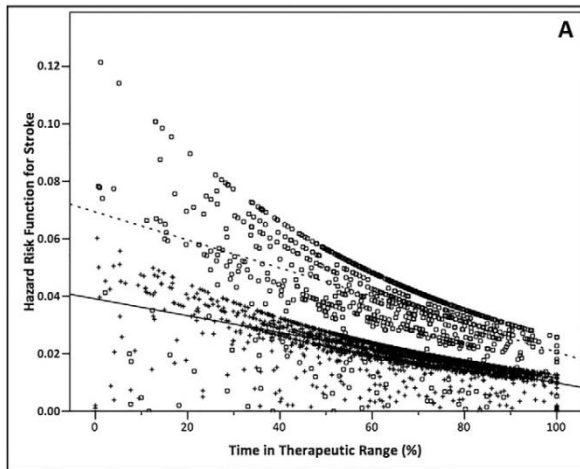
# Utilizzo di warfarin e rischio di sanguinamento in pazienti dializzati con fibrillazione atriale



# Relazione tra clearance creatinica (stimata con CG) e Time in Therapeutic Range (TTR) - Studio SPORTIF



Beta 0,054  
P = 0,003



Rischio di stroke, sanguinamento  
e morte in relazione al Time in  
Therapeutic Range (TTR)  
in pazienti con funzione renale  
normale (croci e linea continua)  
e IRC (quadretti e linea  
tratteggiata)  
Studio SPORTIF

Proietti M et al. EBioMedicine  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.04.013>





**Cochrane**  
**Library**

Cochrane Database of Systematic Reviews

**Direct oral anticoagulants versus warfarin for preventing stroke and systemic embolic events among atrial fibrillation patients with chronic kidney disease (Review)**

Kimachi M, Furukawa TA, Kimachi K, Goto Y, Fukuma S, Fukuhara S

Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 11.

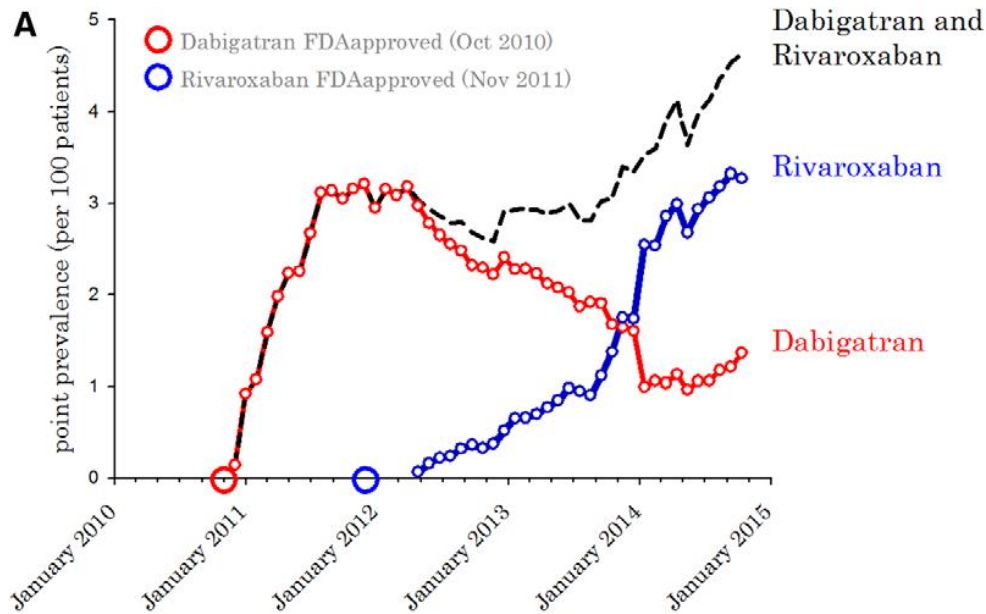
Art. No.: CD011373.

DOI: 10.1002/14651858.CD011373.pub2.

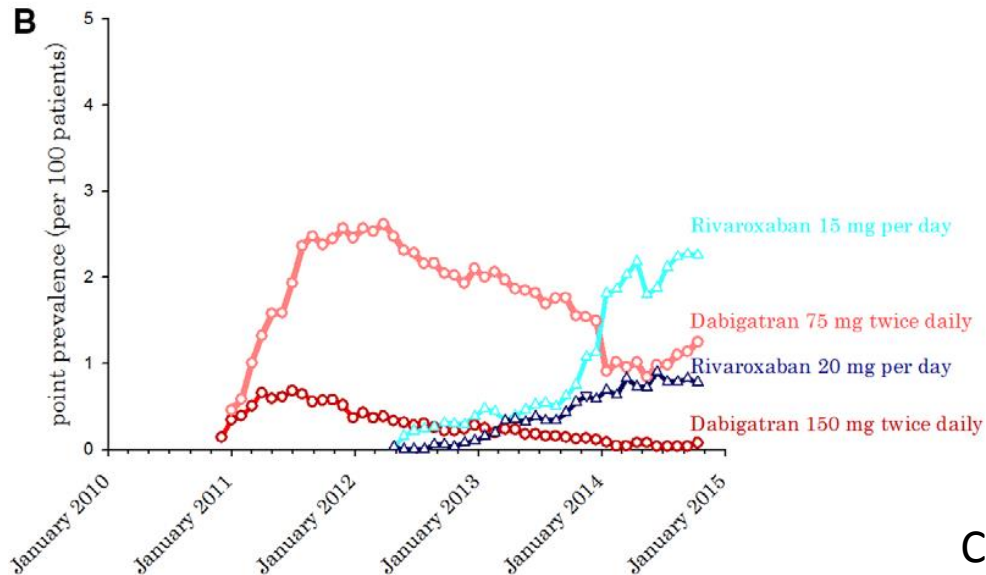
**[www.cochranelibrary.com](http://www.cochranelibrary.com)**

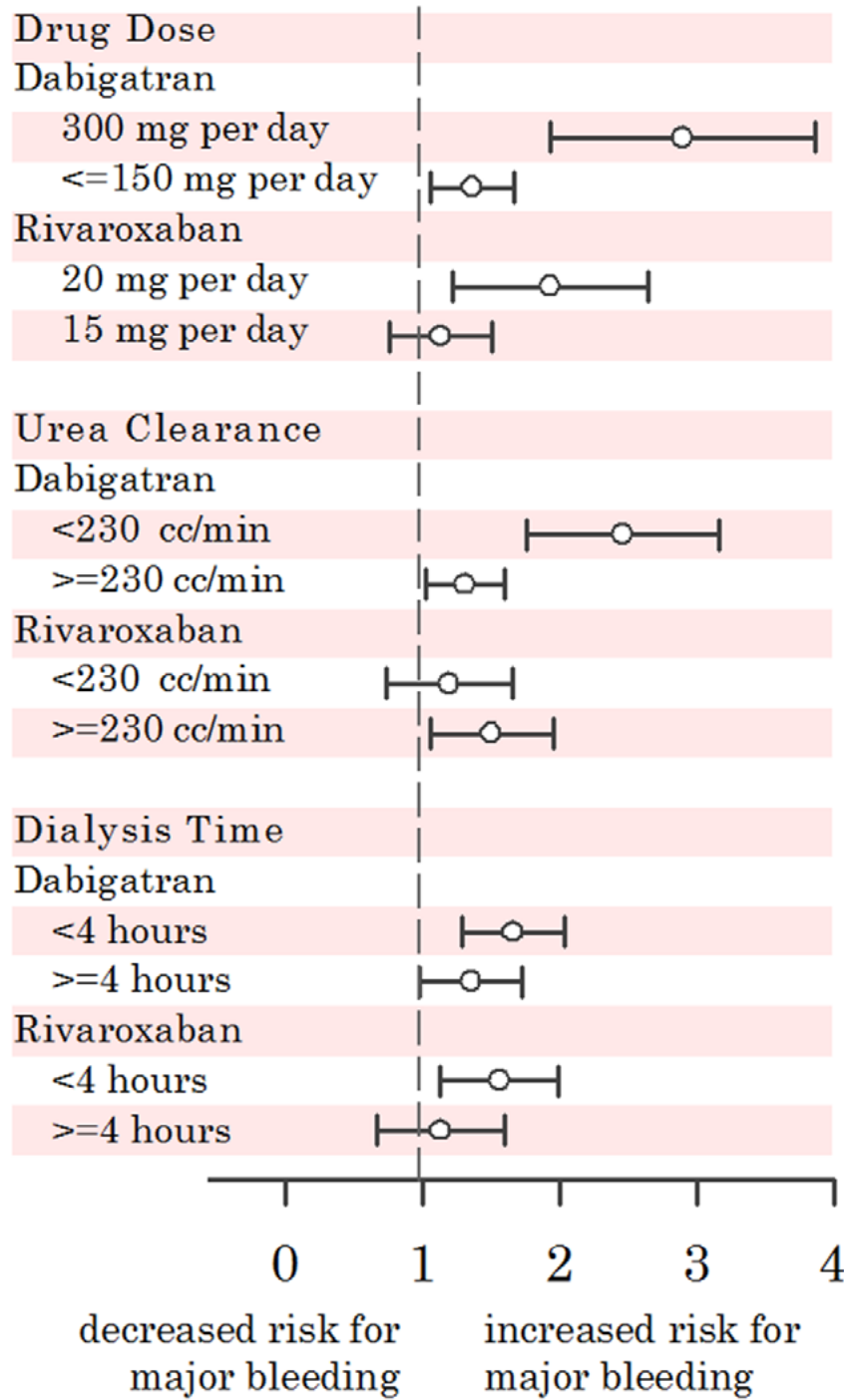
- **DOAC** appeared to **probably reduce the incidence of stroke and systemic embolism events** (5 studies, 12,545 participants: RR 0.81, 95% CI 0.65 to 1.00; moderate certainty evidence) and to **slightly reduce the incidence of major bleeding events** (5 studies, 12,521 participants: RR 0.79, 95% CI 0.59 to 1.04; low certainty evidence) **in comparison with warfarin**.
- **Authors' conclusions**
- Our findings indicate that DOAC are as likely as warfarin to prevent all strokes and systemic embolic events without increasing risk of major bleeding events among AF patients with kidney impairment.
- These findings **should encourage physicians to prescribe DOAC in AF patients with CKD without fear of bleeding**.
- The major limitation is that the results of this study **chiefly reflect CKD stage G3**.
- Application of the results to CKD stage G4 patients requires additional investigation.
- Furthermore, we could not assess CKD stage G5 patients.

# Prevalenza totale e per dose di dabigatran e rivaroxaban in pazienti dializzati con FA in terapia anticoagulante orale



Primo caso di utilizzo di Dabigatran in un dializzato negli USA a 45 giorni dall'immissione in commercio!





Rischio di sanguinamenti maggiori con dabigatran e rivaroxaban rispetto a warfarin a seconda della dose del farmaco, della dose depurativa e della durata della seduta dialitica

## FDA Approved Use of NOACs

| CrCl     | Dabigatran                 | Rivaroxaban                     | Apixaban                             | Edoxaban                      |
|----------|----------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------|
| 50       | 150 mg BID                 | 20 mg Daily                     | 5 or 2.5 mg BID                      | 60 mg Daily                   |
| 30       | 150 mg BID                 | 15m Daily                       | 5 or 2.5 mg BID                      | 30 mg Daily                   |
| 15       | RE-LY CrCl>30<br>75 mg BID | ROCKET-AF CrCl>30<br>15mg Daily | ARISTOTLE CrCl>25<br>5 or 2.5 mg BID | ENGAGE CrCl>30<br>30 mg Daily |
| Dialysis | NOT APPROVED               | NOT APPROVED                    | 5 or 2.5 mg BID                      | NOT APPROVED                  |
|          | NOT APPROVED               | NOT APPROVED                    | 5 or 2.5 mg BID                      | NOT APPROVED                  |

CrCl, creatinine clearance; BID, twice daily.

## 2015 European Heart Rhythm Association Practical Guide on Use of NOACs

| CrCl     | Dabigatran                                    | Rivaroxaban       | Apixaban          | Edoxaban        |
|----------|-----------------------------------------------|-------------------|-------------------|-----------------|
|          | 150 mg BID                                    | 20 mg Daily       | 5 mg BID          | 60 mg Daily     |
| 50       |                                               |                   |                   |                 |
|          | 150 mg BID, 110mg BID<br>should be considered | 15m Daily         | 5 mg BID          | 30 mg Daily     |
| 30       | RE-LY CrCl>30                                 | ROCKET-AF CrCl>30 | ARISTOTLE CrCl>25 | ENGAGE >30      |
|          | NOT RECOMMENDED                               | 15mg Daily        | 2.5 mg BID        | 30 mg Daily     |
| 15       |                                               |                   |                   |                 |
|          | NOT RECOMMENDED                               | NOT RECOMMENDED   | NOT RECOMMENDED   | NOT RECOMMENDED |
| Dialysis |                                               |                   |                   |                 |
|          | NOT RECOMMENDED                               | NOT RECOMMENDED   | NOT RECOMMENDED   | NOT RECOMMENDED |

CrCl, creatinine clearance; BID, twice daily.

# Take home messages

- La prevalenza della FA è molto maggiore nel paziente uremico rispetto alla popolazione generale,
- e aumenta rapidamente con il tempo trascorso in trattamento dialitico

# Take home messages

- La prevalenza della FA è molto maggiore nel paziente uremico e aumenta rapidamente con il tempo in dialisi
- **I dati sulla protezione offerta dal TAO sono contrastanti**



# Take home messages

- La prevalenza della FA è molto maggiore nel paziente uremico e aumenta rapidamente con il tempo in dialisi
- I dati sulla protezione offerta dal TAO sono contrastanti
- **Il rischio di effetti collaterali è maggiore che nella popolazione generale**

# Take home messages

- La prevalenza della FA è molto maggiore nel paziente uremico e aumenta rapidamente con il tempo in dialisi
- I dati sulla protezione offerta dal TAO sono contrastanti
- Il rischio di effetti collaterali è maggiore che nella popolazione generale
- **Mancano studi randomizzati prospettici su popolazioni con IRC avanzata e dialisi**

# Take home messages

- La prevalenza della FA è molto maggiore nel paziente uremico e aumenta rapidamente con il tempo in dialisi
- I dati sulla protezione offerta dal TAO sono contrastanti
- Il rischio di effetti collaterali è maggiore che nella popolazione generale
- Mancano studi randomizzati prospettici su popolazioni con IRC avanzata e dialisi
- **I NAO sono eterogenei per farmacocinetica e dializzabilità**

# Take home messages

- La prevalenza della FA è molto maggiore nel paziente uremico e aumenta rapidamente con il tempo in dialisi
- I dati sulla protezione offerta dal TAO sono contrastanti
- Il rischio di effetti collaterali è maggiore che nella popolazione generale
- Mancano studi randomizzati prospettici su IRC avanzata e dialisi
- I NAO sono eterogenei per farmacocinetica e dializzabilità
- **Ad oggi i NAO sono controindicati in presenza di IR molto avanzata o nei pazienti in dialisi**