

Impatto sulla funzione renale dei diversi anticoagulanti orali in pazienti con fibrillazione atriale

Introduzione

- ✓ Fino a pochi anni fa, gli antagonisti della vitamina K (AVK), costituivano l'unica opzione terapeutica per l'anticoagulazione orale a lungo termine in pazienti con fibrillazione atriale (FA)
- ✓ Tra i possibili effetti collaterali degli AVK , si annovera la “nefropatia legata al warfarin”, poiché questi farmaci sono in grado di promuovere la calcificazione nefrovascolare
- ✓ Dati recenti suggeriscono che i NAO possano essere associati a una migliore protezione della funzione renale rispetto al warfarin, probabilmente grazie al loro diverso meccanismo d'azione farmacologica
- ✓ Tuttavia, sono scarse le evidenze in merito

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY
© 2017 BY THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION
PUBLISHED BY ELSEVIER

VOL. 70, NO. 21, 2017
ISSN 0735-1097/\$36.00

<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.09.1087>

Renal Outcomes in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation



Xiaoxi Yao, PhD,^{a,b} Navdeep Tangri, MD, PhD,^c Bernard J. Gersh, MB, ChB, DPHIL,^d Lindsey R. Sangaralingham, MPH,^a
Nilay D. Shah, PhD,^{a,b,e} Karl A. Nath, MB, ChB,^f Peter A. Noseworthy, MD^{a,d}

Obiettivo dello studio

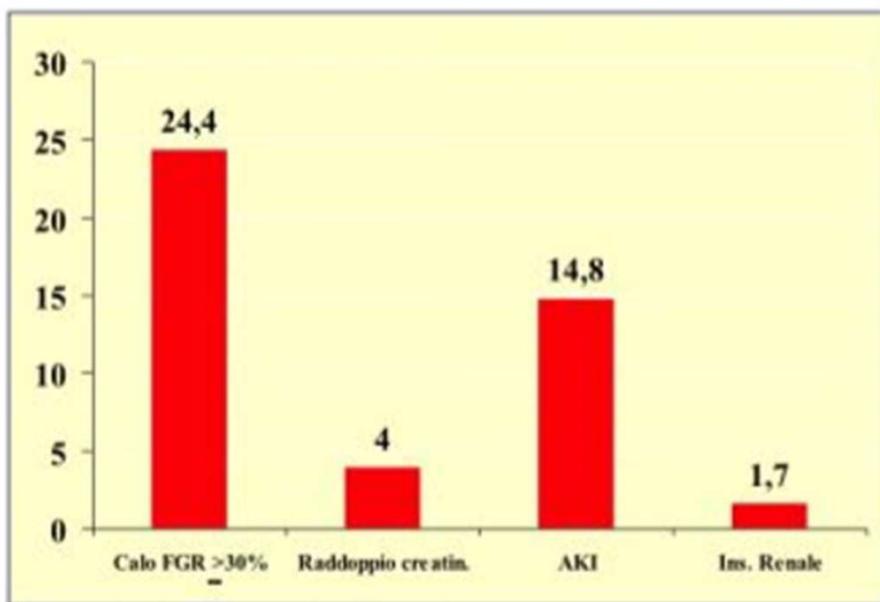
- Confrontare l'impatto sulla funzione renale, di dabigatran, apixaban, rivaroxaban e warfarin.
- 4 parametri considerati:
 - diminuzione del 30% della velocità di filtrazione glomerulare (eGFR);
 - raddoppio dei livelli sierici di creatinina;
 - sviluppo di danno renale acuto (AKI);
 - sviluppo di insufficienza renale cronica.

Materiali e metodi

- ✓ Studio retrospettivo di coorte
- ✓ Dati *real life* provenienti dal database Optum- Labs (Cambridge, Massachusetts) Data Warehouse
- ✓ 9769 pazienti (>18 anni), naïve all'anticoagulazione, con FA non valvolare trattati con anticoagulanti orali tra il 1 ° ottobre 2010 e il 30 aprile 2016
- ✓ Anamnesi negativa per nefropatia all'arruolamento
- ✓ Il grado di filtrato glomerulare è stato calcolato con la formula CKD-EPI
- ✓ Follow-up di 10.7 +9 mesi

Risultati (I)

Rischio cumulativo (NAO e warfarin) di eventi renali a 2 anni di follow-up è alto: 24.4% per il calo del filtrato >30%, 4% per il raddoppio del valore di creatinemia, 14.8% per l'AKI e l'1.7% per l'insufficienza renale.

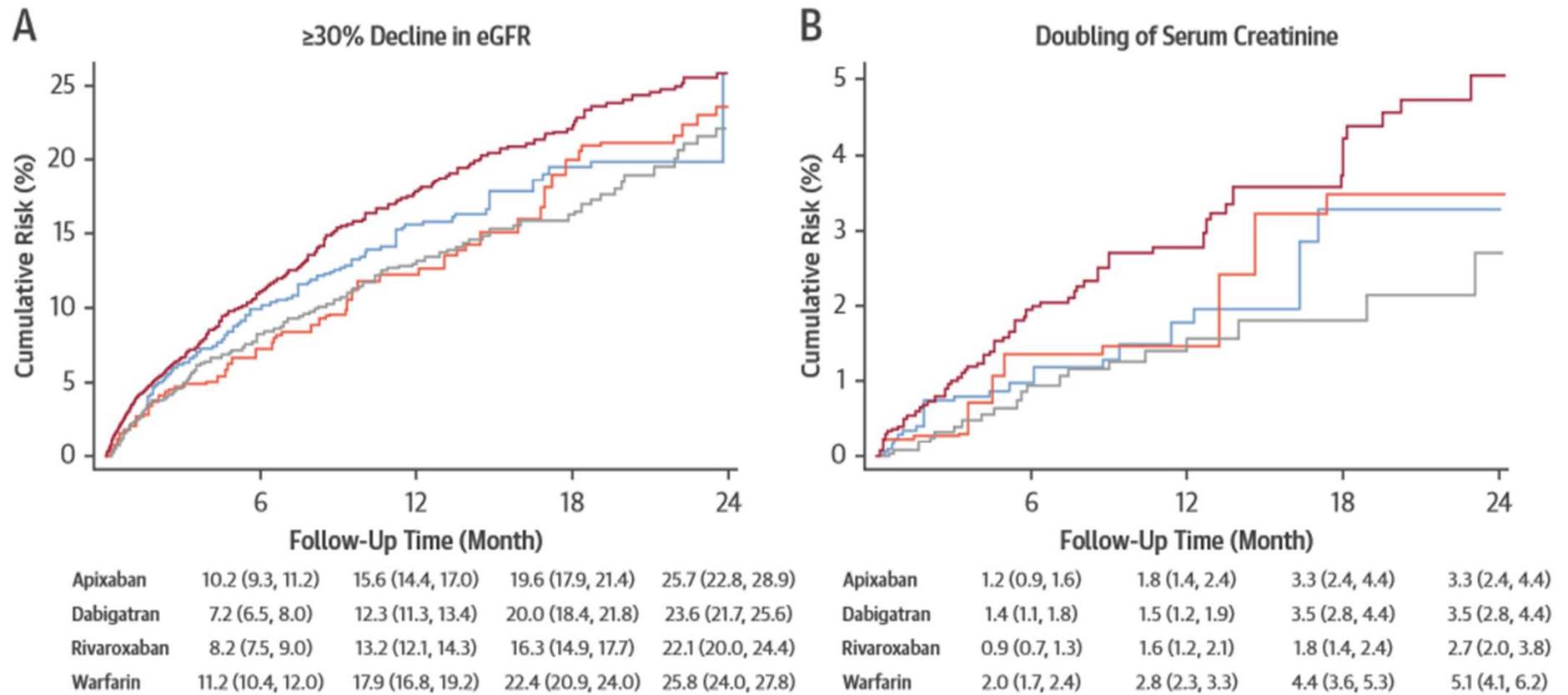


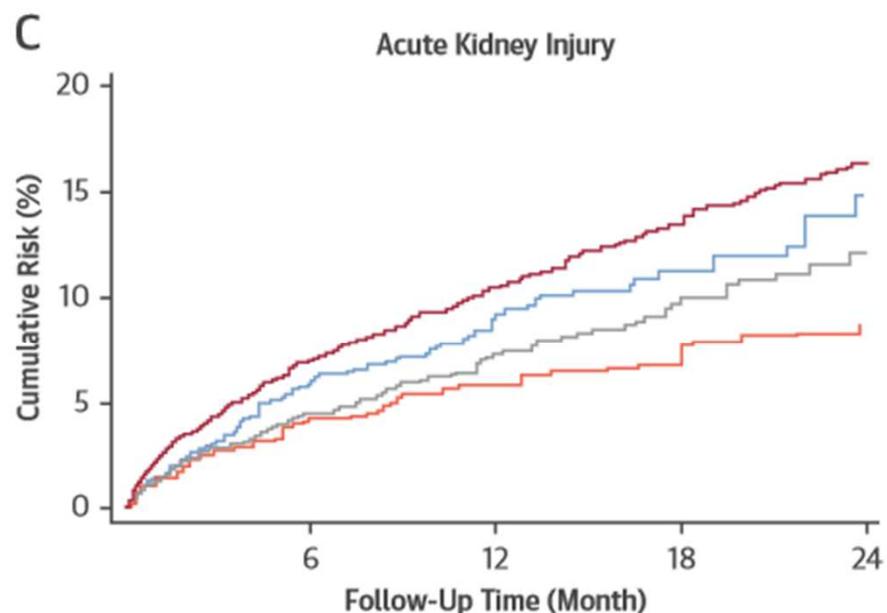
Risultati (II)

L'assunzione dei NAO, considerati globalmente, è stata associata, rispetto a warfarin, a:

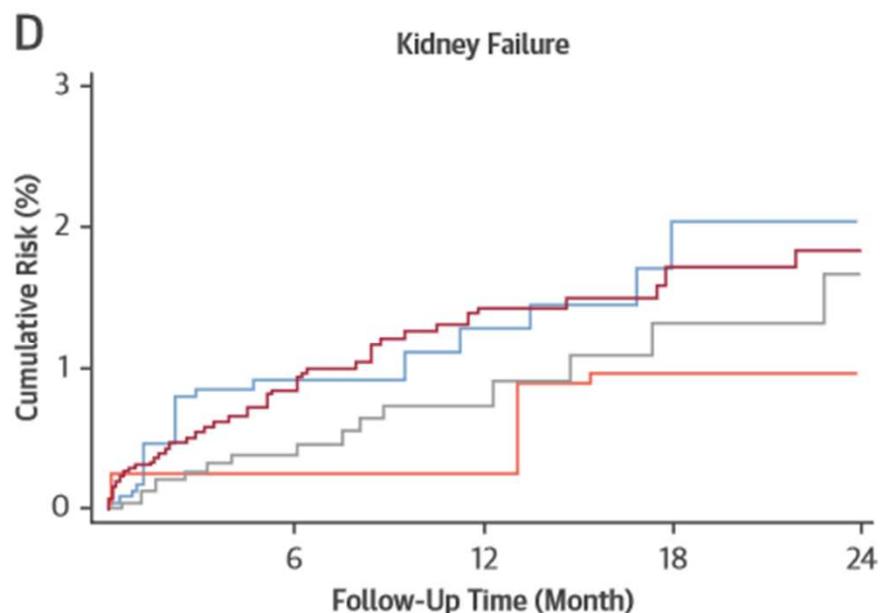
- ✓ ridotto rischio di diminuzione significativa del eGFR (hazard ratio [HR]: 0,77; 95% CI: 0.66-0.89);
- ✓ Ridotto rischio di raddoppio dei livelli sierici di creatinina (HR: 0,62; 95% CI: 0.40-0.95);
- ✓ Ridotto rischio di AKI (HR: 0,68; 95% CI: 0.58-0.81).

FIGURE 1 Cumulative Incidence of Renal Outcomes





Apixaban	5.9 (5.3, 6.6)	9.2 (8.4, 10.2)	11.3 (10.2, 12.5)	14.9 (13.3, 16.6)
Dabigatran	4.3 (3.8, 4.8)	5.9 (5.3, 6.6)	6.8 (6.1, 7.6)	8.7 (7.8, 9.8)
Rivaroxaban	4.5 (4.0, 5.0)	7.4 (6.7, 8.2)	10.0 (9.1, 11.1)	12.1 (10.9, 13.5)
Warfarin	7.0 (6.5, 7.6)	10.5 (9.7, 11.3)	13.5 (12.5, 14.6)	16.3 (15.0, 17.7)



Apixaban	0.9 (0.7, 1.2)	1.3 (1.0, 1.7)	2.0 (1.5, 2.7)	2.0 (1.5, 2.7)
Dabigatran	0.2 (0.2, 0.4)	0.2 (0.2, 0.4)	1.0 (0.7, 1.4)	1.0 (0.7, 1.4)
Rivaroxaban	0.4 (0.3, 0.6)	0.7 (0.5, 1.0)	1.3 (1.0, 1.8)	1.7 (1.2, 2.3)
Warfarin	0.8 (0.7, 1.1)	1.4 (1.2, 1.8)	1.7 (1.4, 2.2)	1.8 (1.4, 2.3)

— Apixaban — Dabigatran — Rivaroxaban — Warfarin

(A to D) Kaplan-Meier cumulative incidence (%) and 95% confidence interval at 6, 12, 18, and 24 months by using inverse probability treatment weights. Dabigatran was associated with lower risks of $\geq 30\%$ decline in estimated glomerular filtration rate (eGFR) and acute kidney injury; rivaroxaban was associated with lower risks of $\geq 30\%$ decline in eGFR, doubling of serum creatinine, and acute kidney injury.

Risultati (III)

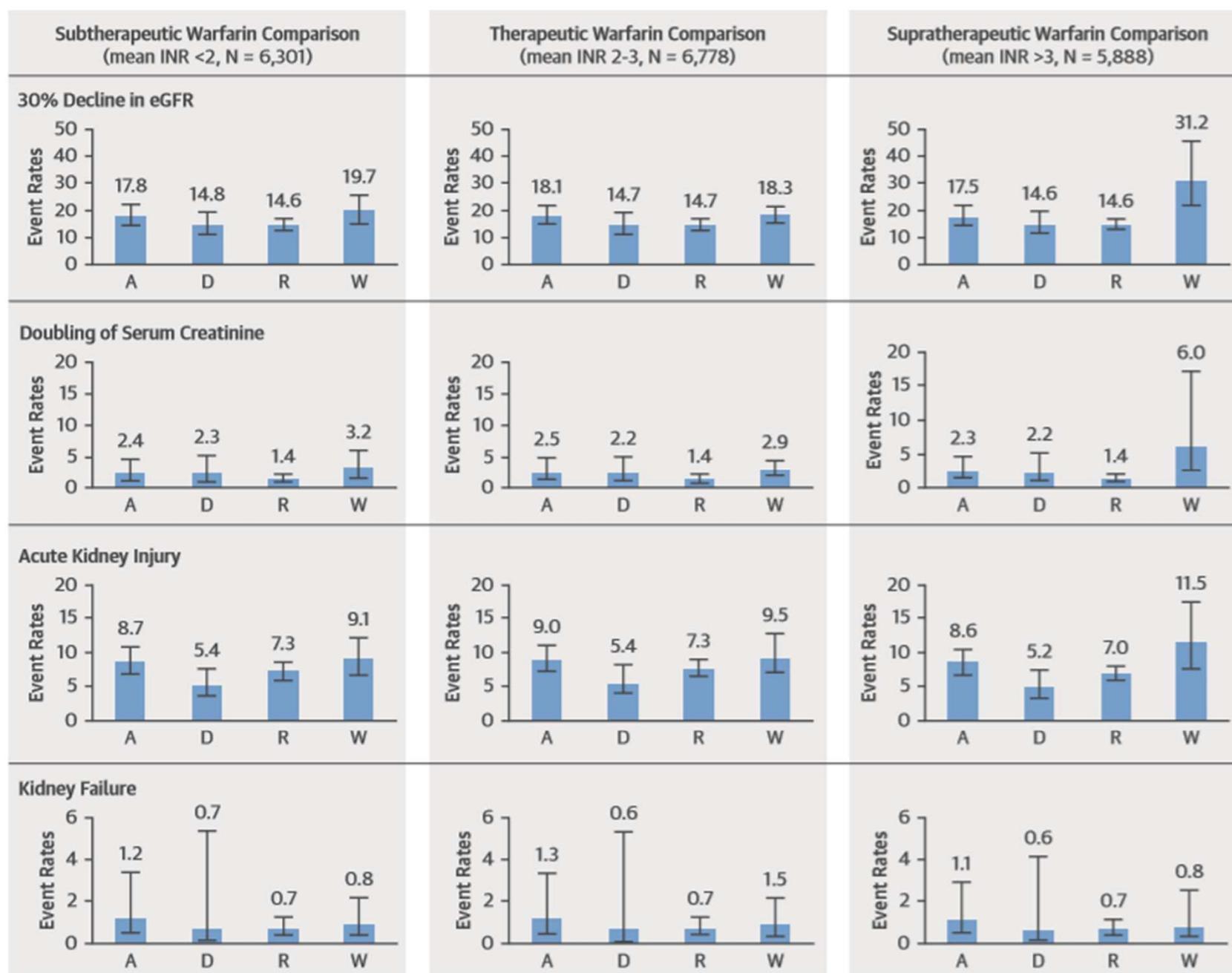
Quando i pazienti in terapia con warfarin presentavano un INR medio >3 , il migliore impatto dei NAO sulla funzione renale era ancora più marcato

I NAO presentavano comunque un minor rischio di eventi qualunque fosse il valore di INR osservato nel gruppo warfarin

Legenda:

A apixaban; R rivaroxaban; D dabigatran; W warfarin

FIGURE 2 Sensitivity Analyses by Mean INR in Warfarin-Treated Patients, Event Rates per 100 Person-Years



Risultati (IV)

Confrontando singolarmente ciascun NAO con warfarin:

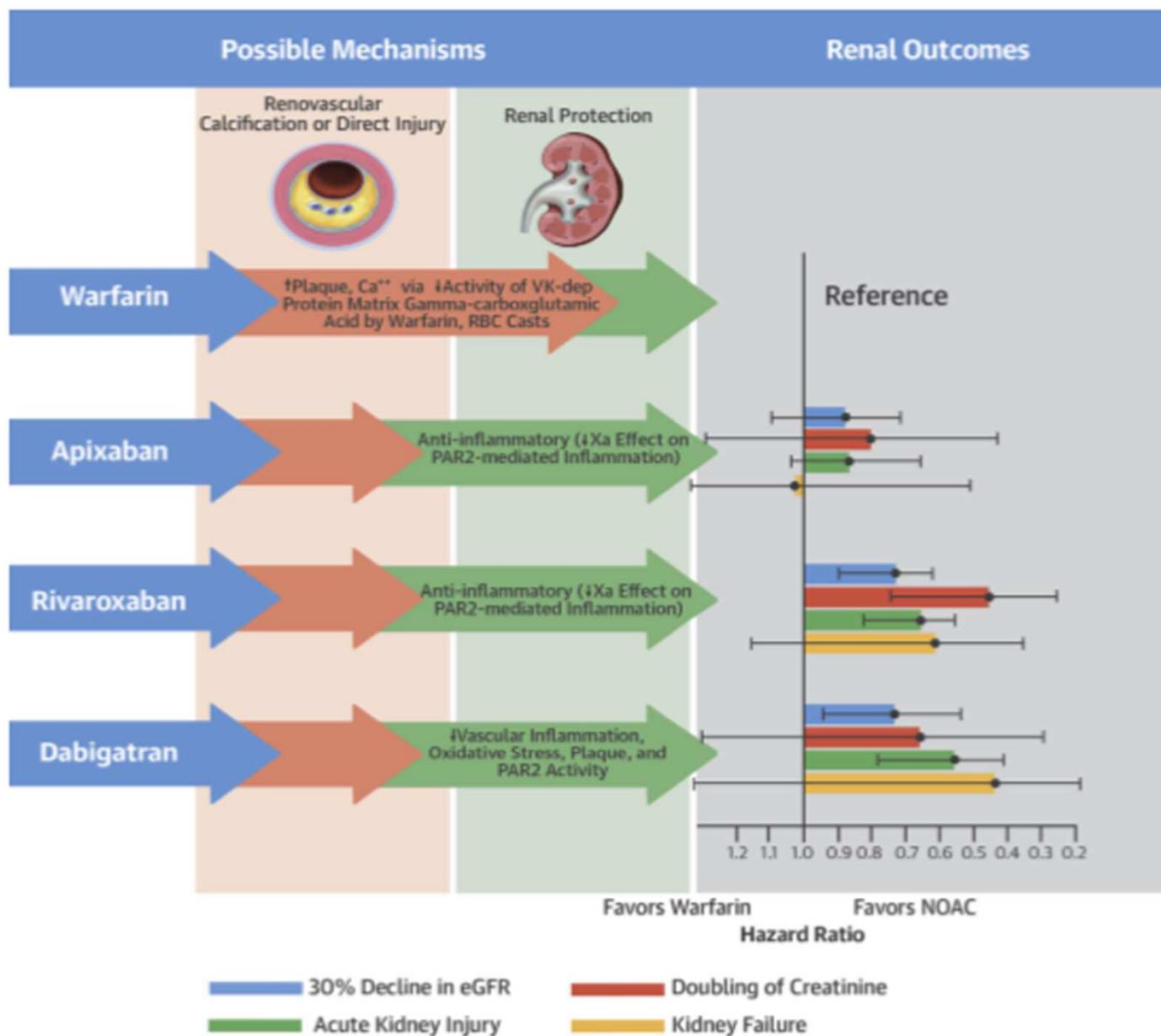
- ✓ dabigatran è stato associato a minori rischi di declino significativo del eGFR e sviluppo di AKI;
- ✓ rivaroxaban è stato associato al miglior impatto sulla funzione renale, con riduzione del rischio di tutti i parametri considerati;
- ✓ per apixaban non è stata dimostrata una relazione favorevole con nessuno dei parametri considerati.

TABLE 3 Number of Events, Event Rates per 100 Person-Years, and Hazard Ratios With 95% CIs

	No. of Events	Crude Event Rate (95% CI)	Weighted Event Rate (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p Value for Hazard Ratio
30% decline in eGFR					
Apixaban	166	19.40 (16.66–22.59)	18.31 (14.97–22.60)	0.88 (0.70–1.10)	0.25
Dabigatran	103	10.94 (9.02–13.28)	14.29 (11.24–18.43)	0.72 (0.56–0.93)	0.01
Rivaroxaban	208	14.63 (12.77–16.75)	15.10 (13.06–17.53)	0.73 (0.62–0.87)	<0.001
Warfarin	546	22.61 (20.79–24.59)	20.64 (18.79–22.71)	Reference	Reference
Doubling of creatinine					
Apixaban	20	2.23 (1.44–3.45)	2.54 (1.39–5.14)	0.80 (0.41–1.56)	0.51
Dabigatran	12	1.23 (0.70–2.16)	2.05 (1.03–4.70)	0.64 (0.30–1.34)	0.24
Rivaroxaban	21	1.40 (0.91–2.15)	1.47 (0.96–2.38)	0.46 (0.28–0.75)	<0.01
Warfarin	89	3.43 (2.78–4.22)	3.26 (2.62–4.12)	Reference	Reference
AKI					
Apixaban	131	9.87 (8.32–11.72)	9.38 (7.56–11.77)	0.84 (0.66–1.07)	0.16
Dabigatran	63	4.86 (3.80–6.22)	5.93 (4.36–8.26)	0.55 (0.40–0.77)	<0.001
Rivaroxaban	145	6.87 (5.84–8.09)	7.63 (6.44–9.09)	0.69 (0.57–0.84)	<0.001
Warfarin	441	12.63 (11.51–13.87)	11.15 (10.05–12.39)	Reference	Reference
Kidney failure					
Apixaban	13	0.96 (0.56–1.65)	1.33 (0.61–3.50)	1.02 (0.45–2.31)	0.95
Dabigatran	4	0.30 (0.11–0.80)	0.55 (0.14–3.77)	0.45 (0.13–1.59)	0.21
Rivaroxaban	14	0.64 (0.38–1.09)	0.80 (0.48–1.47)	0.63 (0.35–1.15)	0.13
Warfarin	58	1.58 (1.22–2.04)	1.28 (0.98–1.69)	Reference	Reference

Conclusioni

- ✓ Lo sviluppo di un danno renale non è un evento trascurabile nei pazienti anticoagulati: circa 1 su 4 pazienti ha mostrato un declino di almeno il 30% del eGFR e 1 su 7 ha avuto un episodio di AKI entro 2 anni dall'inizio della terapia;
- ✓ I NAO offrono una migliore protezione sulla funzione renale rispetto a warfarin, indipendentemente dai valori di INR
- ✓ Il motivo risiede probabilmente nel diverso meccanismo di azione



Key messages

- ✓ E' fondamentale che il medico prescrittore controlli periodicamente i parametri della funzione renale dei pazienti anticoagulati, a prescindere dalla necessità di rinnovo del piano terapeutico, ed anche in caso di terapia con warfarin
- ✓ E' auspicabile una maggiore aderenza a quanto raccomandato dalle linee guida internazionali che consigliano di preferire i NAO al warfarin in quanto più sicuri