

## **La terapia a lungo termine con dabigatran etexilato è correlata con lo sviluppo di nefropatia? Lo studio IDEA**

La nefropatia da warfarin è un' insufficienza renale, da causa inspiegabile, che si verifica nei pazienti in terapia con warfarin con INR sovradosato, in assenza di sanguinamento clinicamente manifesto. Vi sono dati in letteratura, provenienti da studi effettuati su modelli murini, che dimostrano che un'analoga condizione clinica può essere correlata anche alla terapia con dabigatran etexilato. Allo scopo di confermare o smentire tale associazione nell'uomo, un gruppo di ricercatori italiani, coordinati da Mauro Molteni, ha condotto uno studio (1) prospettico in pazienti trattati con dabigatran etexilato in cui sono state valutate l'incidenza di nefropatia e la possibile correlazione tra la concentrazione plasmatica di dabigatran (DPC) e il peggioramento della funzionalità renale. Il trial ha coinvolto 107 pazienti trattati a lungo termine con dabigatran etexilato per fibrillazione atriale non valvolare (FANV); i soggetti con distiroidismi, nota insufficienza renale severa pre-esistente (clearance della creatinina < 30 ml/min), o concomitante terapia steroidea sono stati esclusi.

Durante il follow up di 90 giorni, sono stati effettuati dosaggi seriatati (al tempo 0, dopo 7, 60 e 90 giorni) della DPC, della creatinina sierica (SCr) e della cistatina C. Dai risultati emerge come 11 pazienti avessero una DPC sovra-terapeutica, definita come superiore a 200 ng / ml secondo le indicazioni delle Linee Guida EHRA, al momento dell'arruolamento nello studio; tuttavia, alla fine del follow-up nessun paziente ha mostrato un deterioramento della funzionalità renale definito come un persistente aumento della SCr. Inoltre, nessun paziente ha sviluppato un'insufficienza renale acuta. I risultati dello studio smentiscono quindi le precedenti evidenze provenienti dai modelli animali: la terapia a lungo termine con dabigatran etexilato non sembra essere associata allo sviluppo di nefropatia, né acuta né cronica, nemmeno a concentrazioni plasmatiche considerata sovra-terapeutiche. Dall'altro lato, lo studio ha confermato che i livelli plasmatici di dabigatran sono strettamente correlati alla funzione renale del paziente: infatti, la DPC era più elevata laddove la SCr era più alta (e di conseguenza la clearance della creatinina più bassa).

Si tratta del primo studio prospettico, seppur condotto su un piccolo campione di pazienti, ad esplorare la relazione tra nuovi anticoagulanti e nefropatia; saranno necessari ulteriori studi, su popolazioni più ampie, per confermare o smentire il dato. Nel frattempo, questi dati a favore di un effetto nefroprotettivo del dabigatran, ricordano, se mai ce ne fosse ancora bisogno, come sia ragionevole ascoltare i suggerimenti delle linee guida, che invitano all'uso degli anticoagulanti diretti come prima scelta per la prevenzione del cardioembolismo nella FANV.

### **Bibliografia**

1. Molteni M, Crippa M, Orenti A, et al. Investigation on Dabigatran Etexilate and Worsening of Renal Function in Patients with Atrial fibrillation: The IDEA Study. Clin Drug Investig. 2019;39:355-362.