

# TERAPIA DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE NEI PAZIENTI DIALIZZATI: RUOLO DEGLI ANTICOAGULANTI ORALI

## Il punto di vista del nefrologo

**Renzo Scanziani, Andrea Galassi**

U.O. Nefrologia e Dialisi, A.O. Desio-Vimercate, Desio (MI)

### Riassunto

La fibrillazione atriale (FA) rappresenta l'aritmia più frequente nei pazienti dializzati. Nonostante la FA risulti associata ad un elevato rischio tromboembolico nella popolazione generale, non sussistono a oggi evidenze scientifiche che confermino in modo univoco tale associazione in dialisi.

Inoltre, l'aumentato rischio emorragico proprio del paziente dializzato ha posto in discussione i potenziali benefici della terapia anticoagulante (TAO) in corso di uremia.

Le linee guida cardiologiche, disegnate al fine di orientare la scelta della TAO stratificando rischio tromboembolico ed emorragico, sono state sviluppate nella popolazione generale e la loro generalizzazione al paziente dializzato non è stata ancora validata.

Il presente articolo discuterà l'associazione tra FA e rischio tromboembolico in dialisi, presentando alcune strategie per valutare il bilancio rischi-benefici della TAO nel paziente dializzato affetto da FA.

### Treatment of atrial fibrillation in dialyzed patients: the role of oral anticoagulants. The nephrologist's point of view

Atrial fibrillation is the most frequent arrhythmia in patients on dialysis. Whereas it is associated with a higher thromboembolic risk in the general population, this association has not been unequivocally confirmed in dialysis patients. Furthermore, the potential benefits of oral anticoagulant therapy in uremia have been recently reviewed, given the increased risk of bleeding in these patients. Cardiologic guidelines to guide the choice of oral anticoagulant therapy by stratifying the thromboembolic and hemorrhagic risks were developed in the general population and their generalization to dialysis patients has not been validated. This paper will discuss the association between atrial fibrillation and thromboembolic risk in dialysis, presenting some strategies to evaluate the risk-benefit balance of oral anticoagulant therapy in dialysis patients affected by atrial fibrillation. (G Ital Nefrol 2010; 27: 230-6)

Conflict of interest: None

### ✉ Indirizzo degli Autori:

Dr. Andrea Galassi

U.O. Nefrologia e Dialisi A.O. Desio-Vimercate

Via Mazzini 1

20033 Desio (MI)

e-mail: andrea-galassi@libero.it

### Parole chiave:

Dialisi,  
Fibrillazione atriale,  
Terapia antiaggregante,  
Terapia anticoagulante,  
Tromboembolia

### Key words:

Dialysis,  
Atrial fibrillation,  
Antiplatelet therapy,  
Anticoagulation,  
Thromboembolism

## QUALI SONO LE LINEE GUIDA CHE SEGUONO IL NEFROLOGO NELLA DIAGNOSI E NELLA TERAPIA DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE?

### Epidemiologia della fibrillazione atriale nello stadio 5 della CKD in Dialisi

La fibrillazione atriale (FA) rappresenta l'aritmia più frequente nei pazienti dializzati, con una prevalenza nettamente superiore a quella rilevata nella popolazione generale (11-27%) (1-3) ed un tasso di incidenza annuo compreso tra i 3.1 ed i 5.9 eventi/100 persone-anno (4, 5). Non vi sono dati univoci in merito alla forma di FA più diffusa in dialisi: Genovesi et al. (3) hanno osservato una maggiore prevalenza di FA permanente o persistente (87%), contrariamente alla maggiore frequenza di FA parossistica (66.6%) osservata da Atar et al. (1).

Così come nella popolazione generale (5), anche in dialisi la probabilità di insorgenza della FA è maggiore nei pazienti di età avanzata (6), passando da una prevalenza del 12.5% tra i 40 ed i 50 anni ad una del 30% negli ultra settantenni (3). Esistono poi altri fattori di rischio associati alla FA in dialisi, quali la dilatazione atriale (3, 5), l'ipertrofia ventricolare (7), le calcificazioni vascolari (5), una ridotta frazione d'eiezione (FE) (5), l'anemia (5), blocchi di branca (5) e precedenti transient ischemic attack (TIA) o ictus (5).

L'impatto della FA in termini di mortalità e di severe complicanze non fatali, già noto nella popolazione generale (8), sembra altrettanto significativo nei pazienti dializzati, peraltro già esposti ad un maggiore rischio di mortalità cardiovascolare (9). In dialisi è stata, infatti, osservata un'associazione indipendente tra FA ed un aumentato rischio di ospedalizzazione (+54%) (7), di mortalità per tutte le cause (+65-110%) (5, 7, 10) e di mortalità cardiovascolare (115%) (7).

Benché non sia stato ancora ac-

**TABELLA 1 - RISCHIO DI ICTUS DAI PARTECIPANTI AL NATIONAL REGISTRY OF ATRIAL FIBRILLATION IN TERAPIA CON WARFARIN SECONDO LO SCORE CHADS<sub>2</sub>** (da Gage BF, et al. JAMA 2001; 285: 2864-70, con il permesso dell'Editore)

Punteggio totale	Rischio di ictus annuale (95% IC)
0	1.9 (1.2-3.0)
1	2.8 (2.0-3.8)
2	4.0 (3.1-5.1)
3	5.9 (4.6-7.3)
4	8.5 (6.3-11.1)
5	12.5 (8.2-17.5)
6	18.2 (10.5-27.4)

certato se l'insorgenza di eventi tromboembolici costituisca il vero nesso causale tra FA ed un peggiore outcome in chronic kidney disease (CKD) 5D, la FA costituisce di fatto un problema clinico frequente, rilevante sugli *hard endpoints* e pertanto meritevole di attenzione da parte della comunità nefrologica.

### Stratificazione del rischio tromboembolico e terapia antitrombotica in CKD 5D

I meccanismi della fisiopatologia tromboembolica osservati nella popolazione generale, restano verosimilmente conservati nel paziente dializzato. Tuttavia, la coesistenza in ambiente uremico di contrapposte tendenze trombofiliche e proemoragiche sembra complicare ulteriormente la tradizionale associazione tra FA e rischio embolico.

I dati riguardo al link tra FA e tromboembolismo in dialisi sono infatti contrastanti. Vázquez et al. (2, 10) hanno riscontrato un rischio di eventi embolici generici (ictus ischemico, attacco ischemico transitorio o embolismo sistemico), significativamente aumentato di 3-7 volte in presenza di FA rispetto al ritmo sinusale (RS), con uno specifico rischio di ictus ischemico aumentato da 2.7 a 16.3 volte (5, 10). Al contrario nello studio condotto su 476 emodializzati da Genovesi et al. (7), l'incidenza di ictus cerebrali è risultata

indipendente dalla presenza di FA.

Inoltre la stratificazione del rischio embolico in dialisi è più difficoltosa di quanto non sia nella popolazione generale. Infatti, gli score attualmente disponibili per la definizione del rischio di ictus, come il cardiac failure hypertension (CAHDS<sub>2</sub>) (Tab. I) (11, 12) e le Linee Guida American College of Cardiology (ACC) / American Heart Association (AHA) / European Society of Cardiology (ESC) (Tab. I pag. 224) (8), sono stati sviluppati nella popolazione generale, e la loro estensione alla popolazione dializzata andrebbe presa con cautela. Recentemente Wizemann et al. (13), hanno dimostrato una buona efficacia del CHADS<sub>2</sub> nel predire il rischio di ictus sulla popolazione dello studio DOPPS (*Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study*), laddove il tasso di incidenza di eventi cerebrovascolari è risultato pari a 1/100 persone/anno nei pazienti con CHADS<sub>2</sub> = 0, con un aumento progressivo del rischio sino a 12-19 eventi/100 persone/anno nei pazienti con CHADS<sub>2</sub> = 6. Tuttavia, l'ipertensione e lo scompenso cardiocircolatorio, entrambi componenti del CHADS<sub>2</sub>, non sono risultati indipendentemente associati all'incidenza di ictus cerebrali. Sulla base di questi dati Wizeman et al. (13), hanno ipotizzato che il CAHDS<sub>2</sub>, per quanto applicabile al paziente dializzato, possa sovrastimare il rischio embolico in caso di iperten-

**TABELLA II - PUNTEGGIO OBRI (THE OUTPATIENT BLEEDING RISK INDEX)**

Variabili	Punteggio di rischio
Pregresso ictus	1
Età >65 anni	1
Storia di sanguinamento gastroenterico	1
Recente IMA, o creatinina >1.5 mg/dL, o Diabete mellito, o ematocrito <30%	1

IMA: infarto miocardico acuto

**TABELLA III - RISCHIO EMORRAGICO SECONDO L'OBRI (THE OUTPATIENT BLEEDING RISK INDEX)**

Punteggio totale	Rischio emorragico	Rischio di sanguinamento a 3 mesi	Rischio di sanguinamento a 12 mesi
0	Basso	2%	3%
1-2	Intermedio	5%	12%
3-4	Alto	23%	48%

sione o di scompenso cardiaco in questi pazienti. Ipotesi quest'ultima da verificare con ulteriori studi. Non sono invece disponibili dati inerenti l'applicazione delle Linee Guida ACC/AHA/ESC alla popolazione dializzata.

Benché alcuni studi confermino un elevato rischio embolico nei pazienti dializzati con FA, il potenziale effetto protettivo della terapia anticoagulante orale (TAO) si scontra con le contrapposte evidenze di un elevato rischio emorragico nel paziente dializzato. È nota ad esempio una maggiore incidenza di ictus emorragico in dialisi rispetto alla popolazione generale (14-17). In uno studio retrospettivo condotto da To et al. (18) su 155 emodializzati, la frequenza di eventi emorragici era risultata addirittura superiore (106.4 episodi/100 pazienti/anno) rispetto all'incidenza di eventi cerebrovascolari (30.4 episodi/100 pazienti/anno). In questa analisi, tuttavia, l'incidenza di eventi ischemici o emorragici non era associata alla terapia con warfarin. Una revisione della letteratura proposta

nel 2007 da Elliot et al. (19), ha invece notato un aumento del rischio emorragico in pazienti dializzati sottoposti a TAO. Solo due studi osservazionali tra quelli considerati da Elliot et al. (19) riguardavano però l'impiego del warfarin in corso di FA (2, 20). Lo studio di Vásquez et al. (2), aveva osservato un rischio per eventi emorragici, prevalentemente a carico del tratto gastroenterico e non fatali, aumentato del 136% in corso di warfarin. Vásquez et al. (2) concludevano che il rischio emorragico poteva considerarsi comunque inferiore al rischio di ictus ischemico, scoraggiando un rifiuto a priori della TAO. Wiesholzer et al. (20) avevano al contrario osservato un maggior rischio di ictus, probabilmente di natura emorragica, nei pazienti in FA trattati con warfarin. Un dato analogo deriva dallo studio DOPPS, dove l'utilizzo di warfarin si associava ad un aumentato rischio di ictus negli ultrasessantenni in assenza, peraltro, di una riduzione significativa del rischio di ictus nei pazienti più giovani trattati con war-

farin (13). Infine Holden et al. (21), in uno studio retrospettivo condotto su 255 emodializzati per un follow-up di 3.6 anni, hanno osservato un'associazione *borderline* tra TAO e sanguinamenti (HR 3.59, p=0.061), ed un rischio emorragico significativamente aumentato nei pazienti in monoterapia con aspirina (HR 5.24) o in terapia combinata aspirina + warfarin (HR 6.19).

Due studi hanno invece fornito dati più incoraggianti sull'utilità della TAO nei pazienti dializzati con FA (22, 23). Nell'analisi condotta da Abbott et al. (22) sul registro URSRD (*United States Renal Data System*), il warfarin è risultato associato ad una ridotta mortalità a 3 anni in 123 pazienti ospedalizzati per FA. Tuttavia in questo studio l'ictus rappresentava solo il 3% delle cause di morte. La simulazione statistica di Quinn et al. (23), ha poi calcolato un miglior QALYs (*quality adjusted life-years*) per il trattamento con warfarin rispetto all'aspirina o all'assenza di terapia nei pazienti dializzati con FA.

Sulla base di questi dati, una volta considerato il rischio embolico, sarebbe necessario quantificare anche il rischio emorragico prima di prescrivere la TAO in un paziente dializzato con FA. Tuttavia anche gli score, come l'OBRI (*The Outpatient Bleeding Risk Index*) (Tabb. II e III) (24) o l'HEMORR<sub>2</sub>HAGES (Tabb. IV e V) (25), due sistemi a punti concettualmente simili al CHADS<sub>2</sub>, ma rivolti alla stima del rischio emorragico, sono stati sviluppati nella popolazione generale, e anche la loro estensione al paziente dializzato andrebbe presa con adeguata cautela. Peraltro, a differenza di quanto avvenuto per il CHADS<sub>2</sub>, nessuno studio ha ancora verificato l'attendibilità dell'OBRI e dell'HEMORR<sub>2</sub>HAGES in dialisi.

Nessuna conclusione può quindi essere espressa con certezza in merito alla possibilità di tracciare un bilancio attendibile tra rischio emorragico e rischio embolico in dialisi,

**TABELLA IV** - PUNTEGGIO HEMORR<sub>2</sub>HAGES (da Gage BF, et al. Am Heart J 2006; 151: 713-9, con il permesso dell'Editore)

Variabili	Punteggio di rischio
Pregresso ictus	1
Età >75 anni	1
Storia di sanguinamenti	2
Iperensione mal controllata	1
Insufficienza epatica o renale	1
Ridotta conta piastrinica	1
Alcolismo	1
Neoplasie	1
Rischio di cadute aumentato	1
Fattori genetici	1

**TABELLA V** - RISCHIO EMORRAGICO DAI PARTECIPANTI AL NATIONAL REGISTRY OF ATRIAL FIBRILLATION IN TERAPIA CON WARFARIN SECONDO LO SCORE HEMORR<sub>2</sub>HAGES (da Gage BF, et al. Am Heart J 2006; 151: 713-9, con il permesso dell'Editore)

Punteggio totale	Rischio emorragico annuale (95% IC)
0	1.9 (0.6-4.4)
1	2.5 (1.3-4.3)
2	5.3 (3.4-8.1)
3	8.4 (4.9-13.6)
4	10.4 (5.1-18.9)
≥5	12.3 (5.8-23.1)

**TABELLA VI** - STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO PER LA SCELTA DELLA TERAPIA ANTICOAGULANTE NELLA PREVENZIONE DELL'ICTUS IN PRESENZA DI FIBRILLAZIONE ATRIALE IN DIALISI (Adattato da Sood MM, et al. Chest 2009; 136: 1128-33, con il permesso dell'American College of Chest Physicians)

A favore della TAO	Contro la TAO
Età >75 aa	Età <65 anni in assenza di diabete mellito, ipertensione, scompenso cardiaco
Storia di TIA o ictus	Iperensione mal controllata
Nota trombosi atriale	Concomitante terapia antiaggregante
CAHDS <sub>2</sub> uguale o superiore all'OBRI di 2 punti	Storia di calcifilassi
Protesi valvolare	Storia di gravi eventi emorragici
Stenosi mitralica	Grave malnutrizione
Adesione del paziente	Scarsa compliance
	Cadute frequenti

fin tanto che non verrà realizzato uno studio disegnato ad hoc per rispondere a questa domanda.

### Quando cominciare la terapia anticoagulante per la fibrillazione atriale in CKD 5D

Sulla base di quanto detto finora, la scelta di iniziare la TAO in presenza di FA in un paziente dializzato non è attualmente suffragata da sicure evidenze scientifiche. Il clinico deve quindi orientarsi caso per caso conciliando il buon senso medico con le informazioni eterogenee fornite dalla letteratura. Recentemente due gruppi di ricerca hanno sintetizzato alcuni criteri per guidare il Nefrologo nella valutazione del rischio embolico/emorragico e consigliare delle conseguenti scelte terapeutiche. Sood et al. (26), hanno fornito una lista di criteri favorevoli e contrari all'inizio della TAO, ispirandosi al CHADS<sub>2</sub> e all'OBRI (Tab. VI). Reinecke et al. (27), hanno invece proposto un percorso basato su criteri derivati in parte dalle Linee Guida ACC/AHA/ESC e dallo score HEMORR<sub>2</sub>HAGES (Fig. 1). Nonostante alcune evidenze di un aumentato rischio emorragico in corso di terapia antiaggregante (21), sia Sood et al. (26) che Reinecke et al. (27) suggeriscono ugualmente l'utilizzo di antiaggreganti nei pazienti non candidabili alla TAO.

Entrambe le proposte sembrano ragionevoli ed ugualmente meritevoli di essere testate in appositi *trial*, per ora non ancora disponibili. Considerato il rischio emorragico, cui è comunque esposto per definizione il paziente dializzato, è assolutamente ragionevole la raccomandazione di Reinecke et al. (27) ad iniziare la TAO con dosaggi ridotti e con uno strettissimo *follow-up* dell'INR.

Una speciale attenzione va rivolta al dializzato anziano, laddove un'età >75 anni aumenta contemporaneamente il rischio embolico e il rischio emorragico. Prima di inizia-

re la TAO in questi malati, sarebbe oltremodo necessario considerare l'effettiva *compliance* terapeutica del paziente e tutti gli altri fattori di rischio. Una volta iniziata la terapia, sarebbe poi auspicabile una ciclica rivalutazione del rischio emorragico per mantenere la sintonia tra indicazione terapeutica e condizioni cliniche del paziente.

È da sottolineare l'importanza della calcifilassi come severa controindicazione alla TAO proposta da Sood (26). Il warfarin può, infatti, aggravare le calcificazioni metastatiche attraverso l'inibizione della *Matrix GLA*.

La *Matrix GLA protein (MGP)* è una proteina prodotta e secreta da osteoclasti, condrociti e dalle cellule muscolari lisce (VSMC) della tonaca media arteriosa. La MGP necessita di una  $\gamma$ -glutamyl carbosilazione post-traduzionale mediata dalla vitamina K. Per quanto non sia ancora del tutto chiaro come la MGP protegga dalle calcificazioni vascolari, i ratti *knockout* per tale proteina muoiono a 8 settimane per rottura dell'aorta secondaria a calcificazioni vascolari letali (28). Il warfarin, inibendo il ciclo vitale della vitamina K, riduce i livelli di MGP attiva ostacolando uno dei meccanismi fisiologici di protezione contro le calcificazioni vascolari. La concomitanza di TAO e denutrizione potrebbe essere oltremodo rischiosa. Lo stato di malnutrizione, incluso nei criteri proposti da Sood et al. (26), oltre ad aumentare il rischio emorragico mediante una ridotta sintesi dei fattori della coagulazione, potrebbe aggravare la progressione delle calcificazioni vascolari agendo in modo sinergico con il warfarin nel ridurre i livelli di MGP attiva secondariamente alla carenza alimentare di vitamina K. Nonostante la scoperta di questi meccanismi, non esistono attualmente studi clinici che abbiano indagato l'effetto del warfarin a dosi terapeutiche sulla progressione delle calcifica-

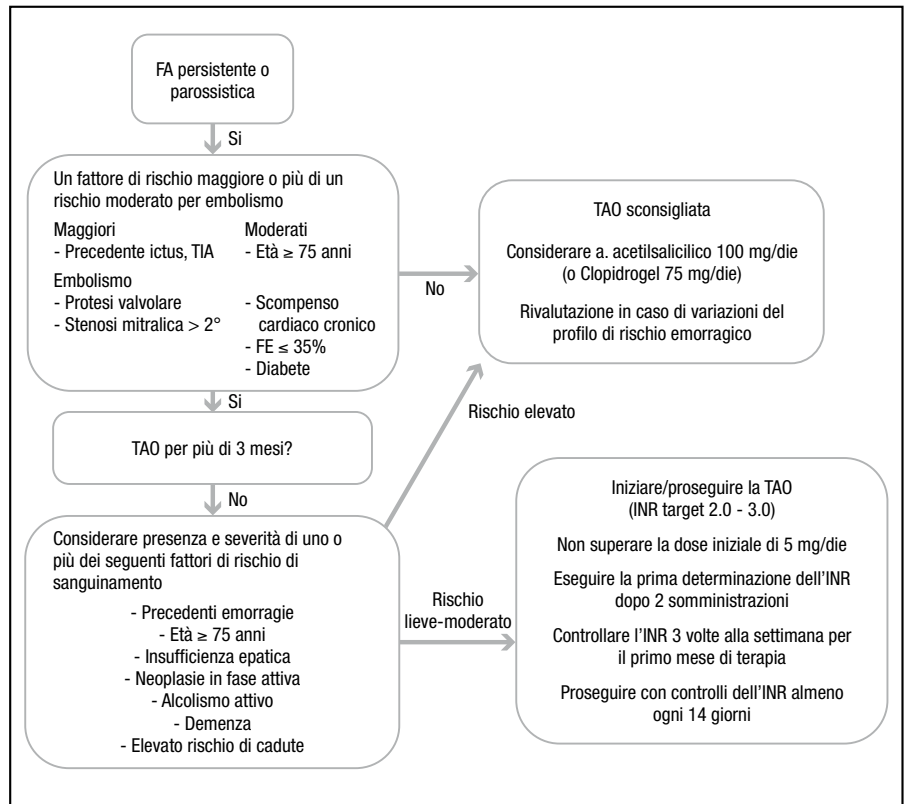


Fig. 1 - Valutazione del rischio embolico/emorragico e indicazione terapeutica (TAO/Aspirina) per la FA in dialisi (adattato da Reinecke et al. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20 (4) 705-11, con il permesso della American Society of Nephrology). INR: international normalized ratio.

zioni vascolari nei pazienti in CKD 5D. Una volta misurato, tale rischio andrà poi confrontato con i rischi embolico ed emorragico al fine di ottimizzare le scelte terapeutiche. In termini di calcificazioni, allo stato dell'arte, sembra tuttavia ragionevole considerare una controindicazione alla TAO solo la presenza o la storia di calcifilassi.

In sintesi, i criteri proposti da Sood (26) e Reinecke (27) costituiscono due valide basi di partenza per orientare le scelte terapeutiche, in attesa di adeguati studi randomizzati e controllati appositamente disegnati per indagare l'efficacia e la sicurezza della TAO nel ridurre l'incidenza di ictus e di mortalità nei pazienti dializzati con FA.

### QUALI SONO LE TERAPIE ALTERNATIVE ALLA TERAPIA ANTICOAGULANTE NEI PAZIENTI CON FIBRILLAZIONE ATRIALE?

#### Aspirina, clopidogrel e terapia anticoagulante

Non sono attualmente disponibili studi disegnati ad hoc per confrontare l'efficacia dell'aspirina rispetto al placebo o alla TAO nella prevenzione di eventi embolici in dialisi. Alcuni degli studi sopra citati hanno però osservato un maggiore rischio emorragico in corso di terapia con aspirina rispetto alla monoterapia con warfarin o all'associazione di warfarin + aspirina (21) ed un peggiore rapporto costi/benefici per il trattamento con aspirina rispetto alla TAO (23). Inoltre uno studio randomizzato controllato in doppio cieco per controllare l'efficacia della doppia antiaggregazione sulla

profilassi dell'accesso vascolare, è stato interrotto anticipatamente per l'elevato rischio emorragico osservato nei pazienti trattati con aspirina e clopidogrel (12% vs 5%) (29). In un altro studio randomizzato e controllato, che valutava l'effetto della TAO a bassa dose sempre sulla profilassi dell'accesso vascolare, tutti e cinque i pazienti in terapia con warfarin colpiti da sanguinamento erano contemporaneamente in terapia antiaggregante (30). In un sottogruppo di pazienti in terapia con clopidogrel, Holden et al. (21), non hanno però osservato alcun evento emorragico maggiore. L'impiego dell'aspirina in dialisi sembra quindi associato ad un maggiore rischio di sanguinamenti rispetto alla popolazione generale.

A nostro avviso, la proposta di Reinecke (27) di preferire la terapia antiaggregante nei pazienti con FA a basso rischio embolico, andrebbe pertanto rivalutata alla luce di studi clinici appositamente disegnati. Per di più aspirina e clopidogrel potrebbero non essere equivalenti in termini di rischio emorragico, specialmente riguardo ai sanguinamenti enterici. Non sono tuttavia disponibili studi clinici di confronto tra diversi antiaggreganti in dialisi.

Più difficile è invece esprimere un giudizio sulla scelta di iniziare un antiaggregante in pazienti dializzati ad elevato rischio embolico ed emorragico. A nostro parere, non sono attualmente disponibili adeguate evidenze scientifiche per attuare una sicura scelta terapeutica in simili circostanze. Studi futuri potranno valutare l'efficacia degli antiaggreganti di nuova generazione

in tali situazioni. Nel frattempo, la scelta di intraprendere una terapia antiaggregante nei dializzati con FA ad elevato rischio emorragico resta arbitraria. Qualora avviata una terapia antiaggregante, sarebbe quantomeno raccomandabile impostare un'adeguata gastroprotezione ed uno stretto *follow-up*.

### Nuovi anticoagulanti

L'avvento di nuovi anticoagulanti selettivi per altri fattori della coagulazione differenti dalla vitamina K potrebbe costituire un'interessante speranza per il futuro. L'esclusione dai grandi *trial* cardiologici di pazienti con IRC avanzata, il metabolismo renale e la misurazione non routinaria del *range* terapeutico, ne controindicano però un utilizzo disinvoltato in dialisi.

L'inibitore del fattore Xa idraparinux, ad esempio, non è stato valutato nei pazienti con grave insufficienza renale. Nello studio AMADEUS erano, infatti, esclusi pazienti con clearance della creatinina <10 mL/min, e la prevalenza di IRC in stadio 4, era ridotta all'1.4% (31). Per quanto la riduzione della dose di idraparinux a 1.5 mg/sett nei pazienti con GFR ridotto garantisce uno *steady state* sovrapponibile a quello dei pazienti con normofunzione renale (32), nello studio AMADEUS l'incidenza di sanguinamenti nei pazienti trattati era peggiore in presenza di una ridotta funzione renale (31). L'impiego dell'idraparinux in emodialisi non è quindi attualmente consigliato in ragione dell'escrezione renale e di un elevato rischio emorragico.

I vantaggi offerti dal Dabigatran

nella popolazione generale derivano da una ridotta emivita e dall'inibizione selettiva della trombina, che permette di conservare altri fattori procoagulanti (fattori II, VII, X, proteina C ed S) tradizionalmente inibiti dal warfarin. Nonostante un'escrezione renale dell'80% nello studio RE-LY, il grado di funzione renale (clearance della creatinina <50 mL/min, 50-79 mL/min, >80 mL/min), non ha modificato né l'effetto protettivo, né il rischio emorragico legati alla somministrazione del farmaco (33). Nel RE-LY erano tuttavia esclusi pazienti con clearance della creatinina <30 mL/min (33). Anche in questo caso, nonostante le caratteristiche promettenti di questa molecola, saranno necessari appositi *trial* clinici controllati per definire efficacia e sicurezza del Dabigatran in dialisi.

Anche il Rivaroxaban e l'Apixaban, due altri inibitori selettivi del fattore X<sub>a</sub>, potrebbero essere promettenti per la ridotta eliminazione renale pari al 30% ed al 25% rispettivamente (34, 35). Un adeguamento del dosaggio del Rivaroxaban è stato comunque raccomandato nei pazienti con clearance della creatinina minore di 30 mL/min. Tuttavia i *trial* clinici hanno escluso pazienti con IRC avanzata impedendo, ancora una volta, di trarre informazioni per un eventuale impiego in dialisi.

### DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

## BIBLIOGRAFIA

1. Atar I, Konaş D, Açikel S, et al. Frequency of atrial fibrillation and factors related to its development in dialysis patients. *Int J Cardiol* 2006; 106 (1): 47-51.
2. Vázquez E, Sánchez-Perales C, Borrego F, et al. Influence of atrial fibrillation on the morbidity-mortality of patients on hemodialysis. *Am Heart J* 2000; 140 (6): 886-90.
3. Genovesi S, Pogliani D, Faini A, et al. Prevalence of atrial fibrillation and associated factors in a population of long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 46 (5): 897-902.
4. Vázquez-Ruiz de Castroviejoa E, Sánchez-Perales C, Lozani-Cabezas C, et al. Incidence of atrial fibrillation in hemodialysis patients. A prospective long-term follow-up study. *Rev Esp Cardiol* 2006; 59 (8): 779-84.
5. Vazquez E, Sanchez-Perales C, Garcia-Garcia F, et al. Atrial fibrillation in incident dialysis patients. *Kidney Int* 2009; 76 (3): 324-30.
6. Go AS, Hylek Em, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001; 285 (18): 2370-5.
7. Genovesi S, Vincenti A, Rossi E, et al. Atrial fibrillation and morbidity and mortality in a cohort of long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2008; 51 (2): 255-62.
8. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation). *Eur Heart J* 2006; 27 (16): 1979-2030.
9. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351 (13): 1296-305.
10. Vázquez E, Sánchez-Perales C, Lozano C, et al. Comparison of prognostic value of atrial fibrillation versus sinus rhythm in patients on long-term hemodialysis. *Am J Cardiol* 2003; 92 (7): 868-71.
11. Wang TJ, Massaro JM, Levy D, et al. A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *JAMA* 2003; 290 (8): 1049-56.
12. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285 (22): 2864-70.
13. Wizemann V, Tong L, Satayathum S, et al. Atrial fibrillation in hemodialysis patients: clinical features and associations with anticoagulant therapy. *Kidney Int* 2010 Jan 6. Epub ahead of print.
14. Seliger SL, Gillen DL, Longstreth WT Jr, Kestenbaum B, Stehman-Breen CO. Elevated risk of stroke among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2003; 64 (2): 603-9.
15. Kawamura M, Fijimoto S, Hisanaga S, Yamamoto Y, Eto T. Incidence, outcome, and risk factors of cerebrovascular events in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1998; 31 (6): 991-6.
16. Iseki K, Kinjo K, Kimura Y, Osawa A, Fukiyama K. Evidence for high risk of cerebral hemorrhage in chronic dialysis patients. *Kidney Int* 1993; 44 (5): 1086-90.
17. Onoyama K, Kumagai H, Miishima T, et al. Incidence of strokes and its prognosis in patients on maintenance hemodialysis. *Jpn Heart J* 1986; 27 (5): 685-91.
18. To AC, Yehia M, Collins JF. Atrial fibrillation in haemodialysis patients: do the guidelines for anticoagulation apply? *Nephrology (Carlton)* 2007; 12 (5): 441-7.
19. Elliott MJ, Zimmerman D, Holden RM. Warfarin anticoagulation in hemodialysis patients: a systematic review of bleeding rates. *Am J Kidney Dis* 2007; 50 (3): 433-40.
20. Wiesholzer M, Harm F, Tomasec G, Barbieri G, Putz D, Balcke P. Incidence of stroke among chronic hemodialysis patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *Am J Nephrol* 2001; 21 (1): 35-9.
21. Holden RM, Harman GJ, Wang M, Holland D, Day AG. Major bleeding in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3 (1): 105-10.
22. Abbott KC, Trespalacios FC, Taylor AJ, Agodoa LY. Atrial fibrillation in chronic dialysis patients in the United States: risk factors for hospitalization and mortality. *BMC Nephrol* 2003; 4: 1.
23. Quinn RM, Naimark DM, Oliver MJ, Bayoumi AM. Should hemodialysis patients with atrial fibrillation undergo systemic anticoagulation? A cost-utility analysis. *Am J Kidney Dis* 2007; 50 (3): 421-32.
24. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med* 1998; 105 (2): 91-9.
25. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J* 2006; 151 (3): 713-9.
26. Sood MM, Komenda P, Sood AR, Rigatto C, Bueti J. The intersection of risk and benefit: is warfarin anticoagulation suitable for atrial fibrillation in patients on hemodialysis? *Chest* 2009; 136 (4): 1128-33.
27. Reinecke H, Brand E, Mesters R, et al. Dilemmas in the management of atrial fibrillation in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20 (4): 705-11.
28. Luo G, Ducy P, McKee MD, et al. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature* 1997; 386 (6620): 78-81.
29. Kaufman JS, O'Connor TZ, Zhang JH, et al. Veterans Affairs Cooperative Study Group on Hemodialysis Access Graft Thrombosis. Randomized controlled trial of clopidogrel plus aspirin to prevent hemodialysis access graft thrombosis. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 (9): 2313-21.
30. Crowther MA, Clase CM, Margetts PJ, et al. Low-intensity warfarin is ineffective for the prevention of PTFE graft failure in patients on hemodialysis: a randomized controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 (9): 2331-7.
31. Bousser MG, Bouthier J, Büller HR, Cohen AT, et al. Comparison of idraparinux with vitamin K antagonists for prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation: a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2008; 371 (9609): 315-21.
32. Veyrat-Follet C, Vivier N, Trelu M, Debruc c, Sanderink GJ. The pharmacokinetics of idraparinux, a long-acting indirect factor Xa inhibitor: population pharmacokinetic analysis from Phase III clinical trials. *J Thromb Haemost* 2009; 7 (4): 559-65.
33. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361 (12): 1139-51.
34. Gulseth MP, Michaud J, Nutescu EA. Rivaroxaban: an oral direct inhibitor of factor Xa. *Am J Health Syst Pharm* 2008; 65 (16): 1520-9.
35. Garcia D, Libby E, Crowther MA. The new oral anticoagulants. *Blood* 2010; 115 (1): 15-20.