

Aggiornamenti Scientifici FADOI

Anti-coagulazione in pazienti con insufficienza renale allo stadio terminale e fibrillazione atriale

Premessa

Nei pazienti con fibrillazione atriale (FA) è raccomandata l'anti-coagulazione sistemica di *routine* per la riduzione del rischio di accidenti cerebro-vascolari (CVA)/attacco ischemico transitorio (TIA). I modelli attualmente raccomandati per la stratificazione del rischio di sanguinamento nei pazienti con FA sono CHA₂DS₂-VASc (*Congestive heart failure, Hypertension, Age, Diabetes, Stroke, Vasculopathy, Sex*) e HAS-BLED (*Hypertension, Abnormal liver/kidney function, Stroke, Bleeding, Labile INR, Elderly, Drugs or alcohol*).

I farmaci disponibili al momento per la prevenzione di CVA/TIA nei pazienti con FA sono anti-piastrinici, warfarin e anti-coagulanti diretti (DOAC).

Il numero di pazienti con malattia renale allo stadio terminale (ESRD, *End-Stage Renal Disease*) è in costante aumento. Questi pazienti hanno maggiore prevalenza di diabete mellito, ipertensione, scompenso cardiaco congestizio (CHF); inoltre, sono in genere più anziani, per cui hanno maggiore incidenza di FA non valvolare, con conseguente accentuato rischio di CVA. La loro mortalità, anche se sta diminuendo, rimane ancora alta (165/1000 pazienti-anno). Le cause cardio-vascolari (CV) costituiscono il 48% di tutti i decessi nei pazienti con ESRD. In particolare, c'è un aumento del rischio di FA e trombo-embolia, come trombosi venosa profonda, embolia polmonare, TIA e CVA. Uno studio su 40 pazienti ha rilevato che l'insorgenza di FA è più frequente nel giorno dell'emodialisi (HD), in particolare durante il trattamento, suggerendo quindi il trattamento come fattore scatenante per la FA. Nell'insufficienza renale non è solo aumentata la prevalenza di FA, ma è notevolmente aumentato il rischio di *ictus*, con un tasso di eventi di 5.61/100 persone-anno. Nei pazienti con ESRD e FA viene quindi raccomandata l'anti-coagulazione sistemica per ridurre il rischio e le complicanze da trombo-embolia, ma, paradossalmente, il rischio di sanguinamento è maggiore a causa dell'alto grado di disfunzione piastrinica e di ridotta interazione tra piastrine ed endotelio.

Fisiopatologia della FA e della CVA nell'ESRD

Nell'ESRD si accentuano i tradizionali fattori di rischio per FA. Inoltre, l'ESRD è associata a sovraccarico cronico di liquidi e di pressione, ad attivazione del sistema nervoso simpatico e del sistema renina-angiotensina-aldosterone, a infiammazione, *stress* ossidativo, anomalie elettrolitiche, alterazioni emodinamiche, rimodellamento extra-cellulare e ipertrofia ventricolare, che portano a cambiamenti elettro-fisiologici e strutturali dell'atrio, facilitando l'insorgenza di FA.

CHF è noto fattore causale importante per CVA e TIA, insieme a età avanzata e ipertensione arteriosa. Secondo uno studio, la prevalenza di CHF è aumentata del 40.4% nei pazienti in HD, del 28.3% nei pazienti in dialisi peritoneale, del 14.4% nei trapiantati e la prevalenza di CVA/TIA in queste categorie è aumentata, rispettivamente, del 16.3%, 12.4% e 7.1%.

Micro-sanguinamenti cerebrali

Micro-sanguinamenti cerebrali (MSC) e depositi focali di emosiderina sono un altro aspetto fisiopatologico associato ad aumentato rischio di emorragia intra-cerebrale, *ictus* ischemico ed emorragico e sono abbastanza comuni tra i pazienti in HD (54%). Il meccanismo che porta a MSC include l'alterazione indotta dall'uremia nel citoscheletro di actina e l'espressione di claudina-5, una proteina di giunzione nell'endotelio.

Aggiornamenti Scientifici FADOI

In pazienti con *ictus* ischemico sono state associate a MSC ipertensione, età e alterata funzionalità renale. Ma a MSC sono state associate anche emorragia intra-cerebrale, mortalità CV e totale. Informazioni dettagliate su MSC possono quindi aiutare a stratificare ulteriormente il rischio nei pazienti con ESRD. Alla luce di tutto ciò, sembra evidente che nei pazienti in ESRD con FA e rischio aumentato di CVA/TIA/mortalità debba essere considerata l'anti-coagulazione sistemica per ridurre morbilità e mortalità correlate a eventi trombo-embolici, ma è importante che i medici siano consapevoli del concomitante aumento del rischio di sanguinamento.

Fisiopatologia dell'ipercoagulabilità dell'ESRD

Il rischio di trombosi venosa profonda è significativamente più alto nei pazienti con ESRD (HR aggiustato 13.92, IC95% 9.25-20.95), probabilmente a causa del loro stato di ipercoagulabilità.

I pazienti con malattia renale hanno un aumento di livello e/o attività di numerosi fattori pro-infiammatori e pro-coagulanti, come proteina C-reattiva, cistatina C, IL-6, fibrinogeno, fattore VII, VIII, IX, XII, recettore solubile-1 per TNF- α , ICAM-1, fattore di von Willebrand, PAI-1, omocisteina, tromboplastina e fibrinopeptide-A. Inoltre, c'è un livello ridotto di proteina C anti-coagulante.

Tra i pazienti in HD, è stato osservato un prolungamento significativo del tempo di lisi del coagulo, a suggerire uno stato ipofibrinolitico.

Rispetto ai pazienti in HD, quelli in dialisi peritoneale possono essere a maggior rischio di trombosi a causa di aumento dei fattori pro-coagulanti e dell'attivazione dei macrofagi, aumento della presenza di tromboplastina e attivatore del plasminogeno nella cavità peritoneale dovuti all'esposizione alla soluzione dialitica.

Anche i trapiantati di rene mostrano uno stato pro-trombotico e infiammatorio (aumentati livelli di fibrinogeno, D-dimero, IL-6, aumentata generazione di trombina, attivazione frammento protrombina, eritrocitosi post-trapianto), che portano a uno stato di ipercoagulabilità.

Fisiopatologia dell'aumentato rischio di sanguinamento nell'ESRD	
Meccanismi di disfunzione piastrinica	Compromissione dell'acido arachidonico e del metabolismo delle prostaglandine. Alterazioni dei granuli α -piastrinici. Compromissione di sintesi e/o liberazione del trombossano-A ₂ . Legame competitivo dei frammenti circolanti di fibrinogeno al recettore piastrinico glicoproteico IIb/IIIa. Tossine uremiche, <i>stress</i> ossidativo e stato infiammatorio.
Meccanismi di ridotta interazione tra piastrine ed endotelio	Diminuzione del recettore piastrinico glicoproteico Ib. Legame inadeguato di fattore von Willebrand e fibrinogeno alle piastrine attivate. Aumentati livelli di prostaciclina e ossido nitrico.

Previsione di *ictus* ischemico rispetto al sanguinamento

Sono necessari strumenti per stratificare i pazienti con ESRD in base al rischio di CVA/TIA e di sanguinamento, per identificare meglio quelli più esposti a cui somministrare in sicurezza l'anti-coagulante.

Attualmente, CHA₂DS₂-VASc è il modello consigliato per la stratificazione del rischio di *ictus* in pazienti con FA, ma anche se la presenza di nefropatia cronica ed ESRD sono associate ad aumentato rischio di TIA/*ictus* nei pazienti con FA, tali fattori non sono inclusi in questo punteggio di rischio.

Aggiornamenti Scientifici FADOI

C'è quindi grande necessità di un modello separato di stratificazione del rischio per i pazienti con ESRD, che tenga conto dei loro fattori predisponenti per *ictus*/sanguinamento, comorbidità, MSC, modalità e durata della dialisi, in maniera da guidare il processo decisionale attraverso le opzioni di trattamento per ridurre il rischio di TIA/*ictus* e sanguinamento.

Uso di agenti anti-piastrinici per la prevenzione di CVA/TIA nell'ESRD

Vista la presenza di dati contrastanti su rischi e benefici degli anti-piastrinici nei pazienti con ESRD e FA, non ci sono linee guida o di consenso riguardanti il loro uso routinario.

Uso di warfarin per la prevenzione di CVA/TIA nell'ESRD

Il ruolo del warfarin (antagonista della vitamina K), rimane poco chiaro e incerto in questo ambito.

Per quanto riguarda i pazienti sottoposti a trapianto, non ci sono linee guida specifiche a favore o contro l'uso di warfarin. In una coorte di trapiantati, l'uso di warfarin non ha avuto impatto sul rischio di *ictus* ischemico o emorragico né di sanguinamento gastro-intestinale.

Anche nei pazienti dializzati, già a maggior rischio di sanguinamento e *ictus* emorragico, non ci sono dati sicuri ma solo un'analisi retrospettiva di 56587 pazienti HD con FA, che ha osservato come l'uso di warfarin si associ a minor rischio di *ictus* ischemico e morte, senza aumento del rischio di sanguinamento gastro-intestinale.

Uso di DOAC per la prevenzione di CVA/TIA nell'ESRD

I DOAC sono la scelta preferita nella popolazione generale per il ridotto rischio di sanguinamento e la non inferiorità e/o maggiore riduzione del rischio di *ictus* rispetto al warfarin. Inoltre, non richiedono un monitoraggio terapeutico o restrizioni dietetiche.

Sfortunatamente, gli studi randomizzati con questi agenti non includevano pazienti con ESRD, per cui i dati riguardanti sicurezza ed efficacia sono esclusivamente basati su dati osservazionali. In uno studio a dose singola con 15 mg di rivaroxaban, somministrato 3 ore dopo o 2 ore prima di una sessione di HD di 4 ore, l'esposizione sistemica era rispettivamente del 56% e del 47% superiore rispetto a pazienti con funzionalità renale normale.

Non sono approvati per l'uso in pazienti con ESRD gli inibitori diretti della trombina, come il dabigatran, né gli inibitori del fattore Xa, come edoxaban e rivaroxaban.

Conclusioni

Nella comunità medica prevale un diffuso senso di disorientamento in materia di anti-coagulazione sistemica nei pazienti con ESRD e FA. Mancano evidenze di alta qualità per raccomandare warfarin o agenti anti-piastrinici singoli o doppi per la prevenzione dell'*ictus* nell'ESRD con FA. Per ridurre il rischio di sanguinamento, possono essere considerate basse dosi di apixaban (2.5 mg per via orale x 2/die) o rivaroxaban (15 mg una volta al giorno). Viene raccomandato un approccio multi-disciplinare con rivalutazione annuale degli obiettivi e del rapporto rischio-beneficio. Si spera che i dati provenienti da RCT ci aiutino a superare nel prossimo futuro queste sfide e ci guidino nel prendere decisioni cliniche ben ponderate.

Bibliografia

1. Goel N, et al. Anticoagulation in patients with end-stage renal disease and atrial fibrillation: confusion concerns and consequences. *J Stroke* [2020, 22: 306-16](#).