

## **Apixaban nei pazienti con fibrillazione atriale in emodialisi: risultati dello studio RENAL-AF**

**Prof.Domenico Prisco, dr.ssa Caterina Cenci**

Keywords: fibrillazione atriale, emodialisi, apixaban, warfarin, sanguinamento

La prevalenza della fibrillazione atriale (FA) nei pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) varia dal 13 % al 50% ma, allo stato attuale, le evidenze di efficacia e sicurezza della terapia anticoagulante per la prevenzione dell'ictus nei pazienti con IRC terminale e FA sono scarse poiché questi pazienti sono stati per lo più esclusi dagli studi clinici randomizzati, così come dai trial registrativi degli anticoagulanti orali diretti (DOAC). Pertanto, lo standard of care per l'anticoagulazione nei pazienti con IRC terminale è tuttora costituito dal warfarin e dai dicumarolici. Recentemente, un gruppo di ricercatori coordinati da Sean D. Pokorney, ha indetto il trial RENAL-AF (Renal Hemodialysis Patients Allocated Apixaban Versus Warfarin in Atrial Fibrillation) (1) allo scopo di verificare se l'apixaban sia non inferiore al warfarin in termini di sicurezza nei pazienti con FA ed IRC in trattamento emodialitico. Si tratta di uno studio prospettico, randomizzato, in aperto, che ha incluso pazienti con FA, con un punteggio CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 2$  e in trattamento dialitico da almeno 3 mesi. I pazienti sono stati randomizzati ad assumere 5 mg di apixaban due volte al giorno (ridotto a 2,5 mg due volte al giorno per pazienti di età  $\geq 80$  anni, peso  $\leq 60$  kg o entrambi) o warfarin (INR 2-3). L'endpoint primario dello studio è stato rappresentato dal sanguinamento maggiore o non maggiore ma clinicamente rilevante, come definito dalla Società Internazionale di Emostasi e Trombosi. Gli endpoint secondari hanno incluso l'ictus, la mortalità per causa cardiovascolare e non e il profilo farmacocinetico di apixaban, ricavato da prelievi ematici, effettuati prima e dopo la seduta dialitica al giorno 1, tra il giorno 3 ed il giorno 5, ed al giorno 28. Da gennaio 2017 a gennaio 2019, sono stati inclusi 154 pazienti, randomizzati ad apixaban (n=82) o warfarin (n=72); l'arruolamento si è interrotto prematuramente a causa di problemi di reclutamento dei pazienti. Il follow-up mediano è stato di 330 giorni e 340 giorni nei pazienti assegnati in modo casuale ad apixaban e warfarin, rispettivamente, ed il tempo in range terapeutico (TTR) per i pazienti del braccio warfarin è stato del 44% (intervallo interquartile, 23%-59%). L'endpoint primario si è verificato in 21 (26%) pazienti nel gruppo apixaban e 16 (22%) pazienti nel gruppo warfarin: sono stati registrati 9 (11%) eventi di sanguinamento maggiore nei pazienti del braccio apixaban e 7 (10%) nei pazienti del braccio warfarin, con una emorragia intracranica in ciascun gruppo. L'incidenza ad un anno di emorragia maggiore o non maggiore ma clinicamente rilevante, quest'ultima rappresentata nella maggior parte dei casi dal sanguinamento del sito di accesso per l'emodialisi, è stata del 31,5% nel braccio apixaban e del 25,5% nel braccio warfarin. Per quanto riguarda gli endpoint secondari, la morte è stata l'evento più comune sia nel gruppo apixaban (21 pazienti [26%]) che nel gruppo warfarin (13 pazienti [18%]), mentre i tassi di incidenza ad un anno di ictus o embolia sistemica sono stati del 3,0% e del 3,3% nei bracci apixaban e warfarin, rispettivamente. L'analisi di farmacocinetica ha mostrato, su un campione di 50 pazienti, che l'area mediana sotto la curva allo steady state era 2475 ng/mLxh (dal 10° al 90° percentile, 1342–3285) per 5 mg di apixaban due volte al giorno e 1269 ng/mLxh (dal 10° al 90° percentile, 615-1946) per 2,5 mg di apixaban due volte al giorno, valori in linea con quanto osservato nello studio ARISTOTLE per i pazienti con IRC di vario grado. Inoltre, non è stata osservata una correlazione tra le concentrazioni ematiche di apixaban e gli eventi emorragici maggiori o clinicamente rilevanti.

A causa delle difficoltà incontrate nell'arruolamento dei pazienti, l'esiguità del campione in studio non fornisce al trial la potenza statistica per poter trarre alcuna conclusione circa il confronto tra la sicurezza di un'anticoagulazione con apixaban rispetto a warfarin in pazienti con IRC in trattamento emodialitico. Tuttavia, i risultati dello studio RENAL-AF offrono interessanti spunti di riflessione. Innanzitutto, è stato dimostrato che nei pazienti con FA in dialisi che assumono un anticoagulante gli eventi emorragici sono circa 10 volte più frequenti dell'ictus o dell'embolia sistemica evidenziando la necessità di raccogliere maggiori dati riguardo al reale beneficio clinico dell'anticoagulazione in questa speciale popolazione di pazienti. Sono in corso studi ad hoc in tal senso, tra cui il trial AVK-DIAL (Oral Anticoagulation in Hemodialysis Patients; n=855; NCT02886962) ed il trial DANWARD (The Danish Warfarin-Dialysis Study: Safety and Efficacy of Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation on Dialysis; n=718; NCT03862859) i cui risultati contribuiranno a chiarire questo punto; nel frattempo apixaban, che l' FDA ha già approvato anche nei pazienti in dialisi, appare un' interessante alternativa al warfarin dato che, come dimostrato anche dalla sotto-analisi farmacocinetica dello studio RENAL-AF, i suoi livelli ematici poco risentono del trattamento dialitico ed, in ogni caso, non sembra esservi correlazione tra l'esposizione al farmaco ed il rischio di sanguinamento. Un altro rilevante aspetto che emerge dal trial è l'elevata mortalità registrata nella popolazione in studio a ribadire il concetto che si tratta di pazienti molto fragili, di difficile approccio terapeutico, e per i quali è necessario studiare ulteriori strategie di trattamento, non solo anticoagulante, dato che la maggior parte dei decessi non erano attribuibili a complicanze trombotiche (2).

## **Bibliografia**

1. Pokorney SD; Chertow GM, Al-Khalidi HR, et al. Apixaban for Patients With Atrial Fibrillation on Hemodialysis: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Circulation*. 2022;146:1735–1745.
2. Benz AP, Eikelboom JW. Apixaban Compared With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and End-Stage Renal Disease: Lessons Learned. *Circulation*. 2022;146:1746–1748.