

**PROGETTO NAZIONALE - FORMAZIONE ATTIVA CFC 2015**  
**«Dalla macrosimulazione alla clinica»**

**Perugia, 22/24 maggio 2015**

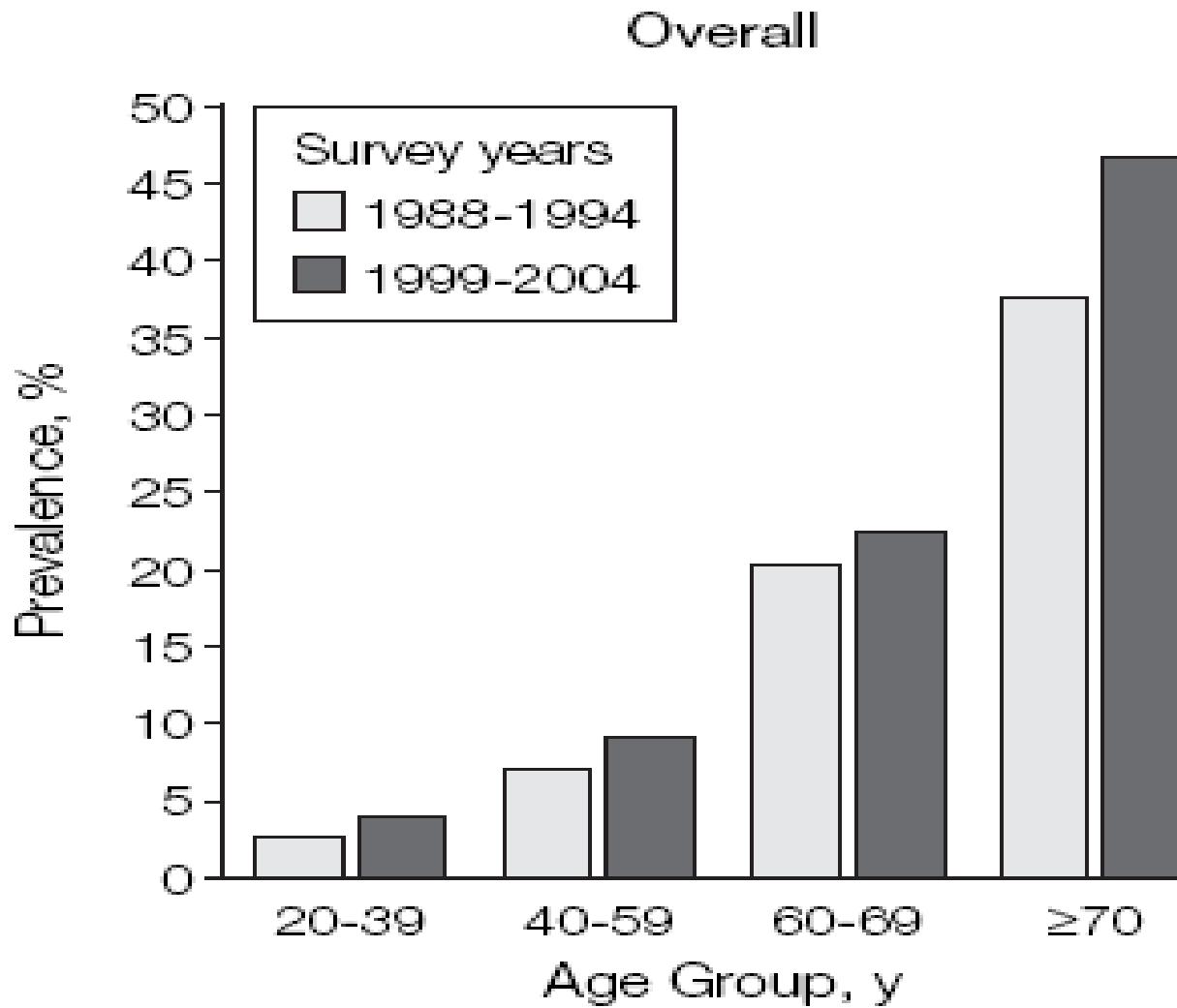
**L'incidenza della funzione renale nella progressione  
della malattia aterosclerotica**

***Agostino Virdis***

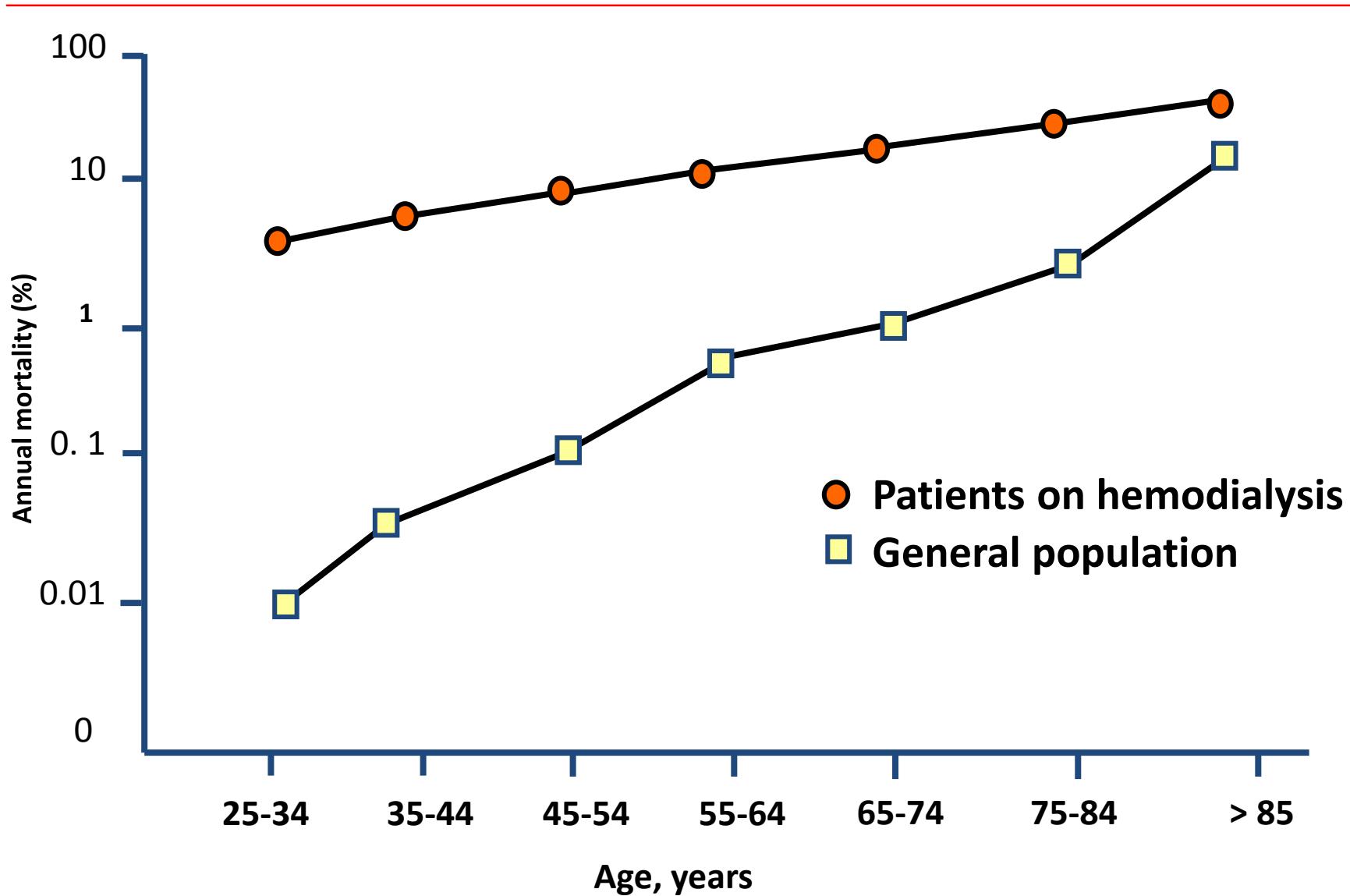
**Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale  
Università di Pisa**



# Prevalence of Chronic Kidney Disease in the United States

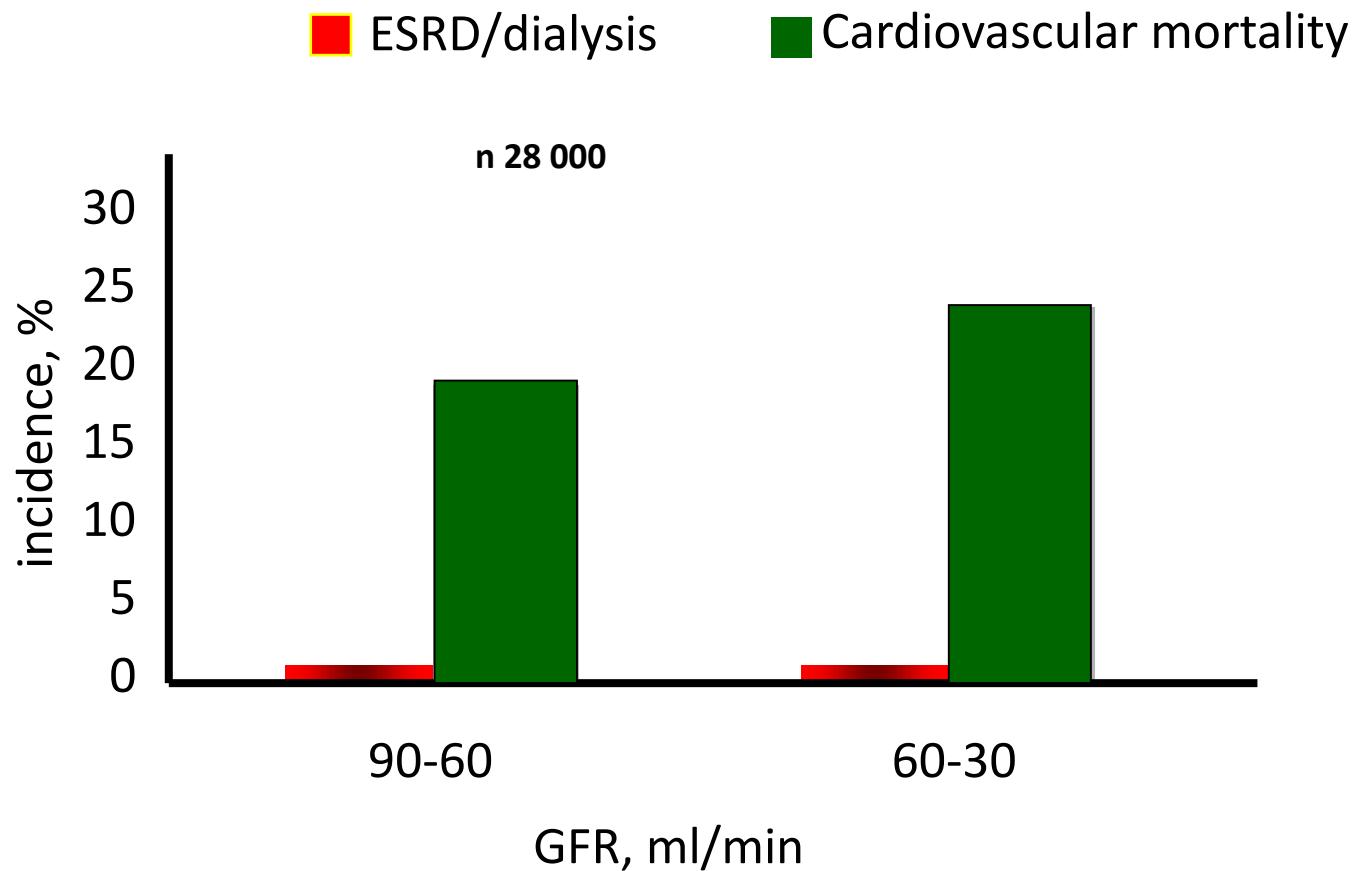


# Elevato rischio CV nel paziente nefropatico dializzato



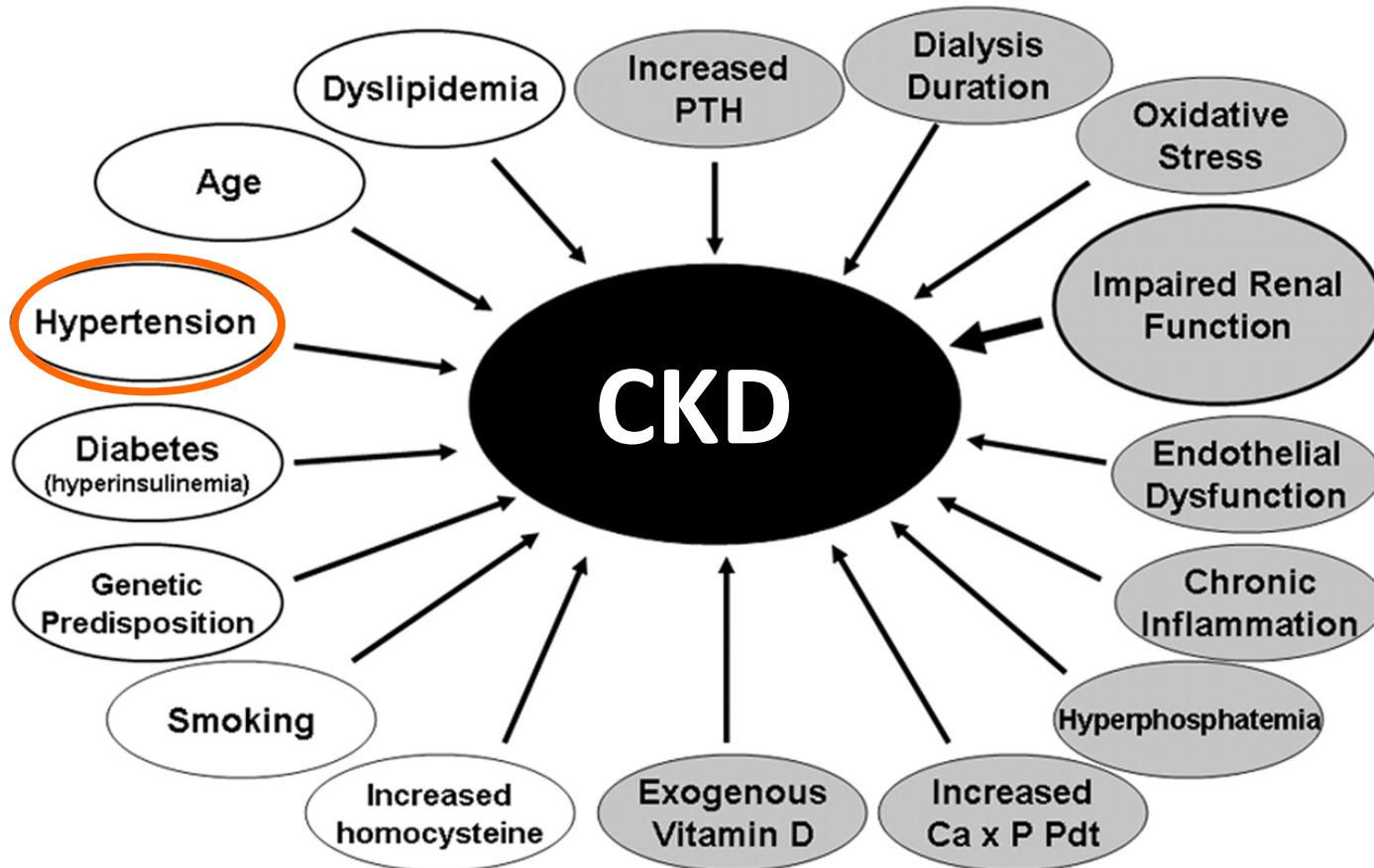
# Patients with CKD are more likely to die for cardiovascular disease than go onto dialysis

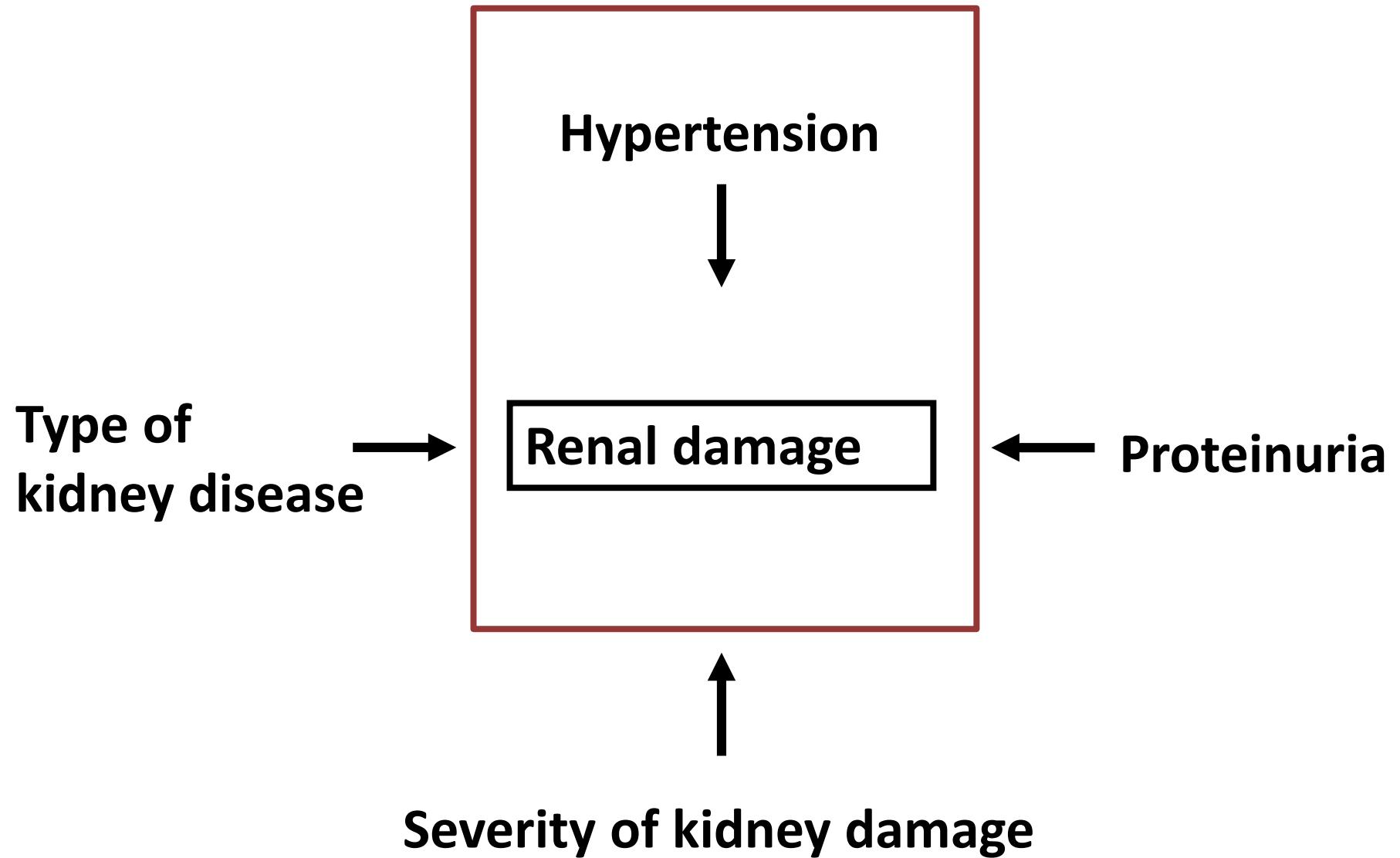
---



# Why ? Pathogenesis of cardiorenal damage in CKD

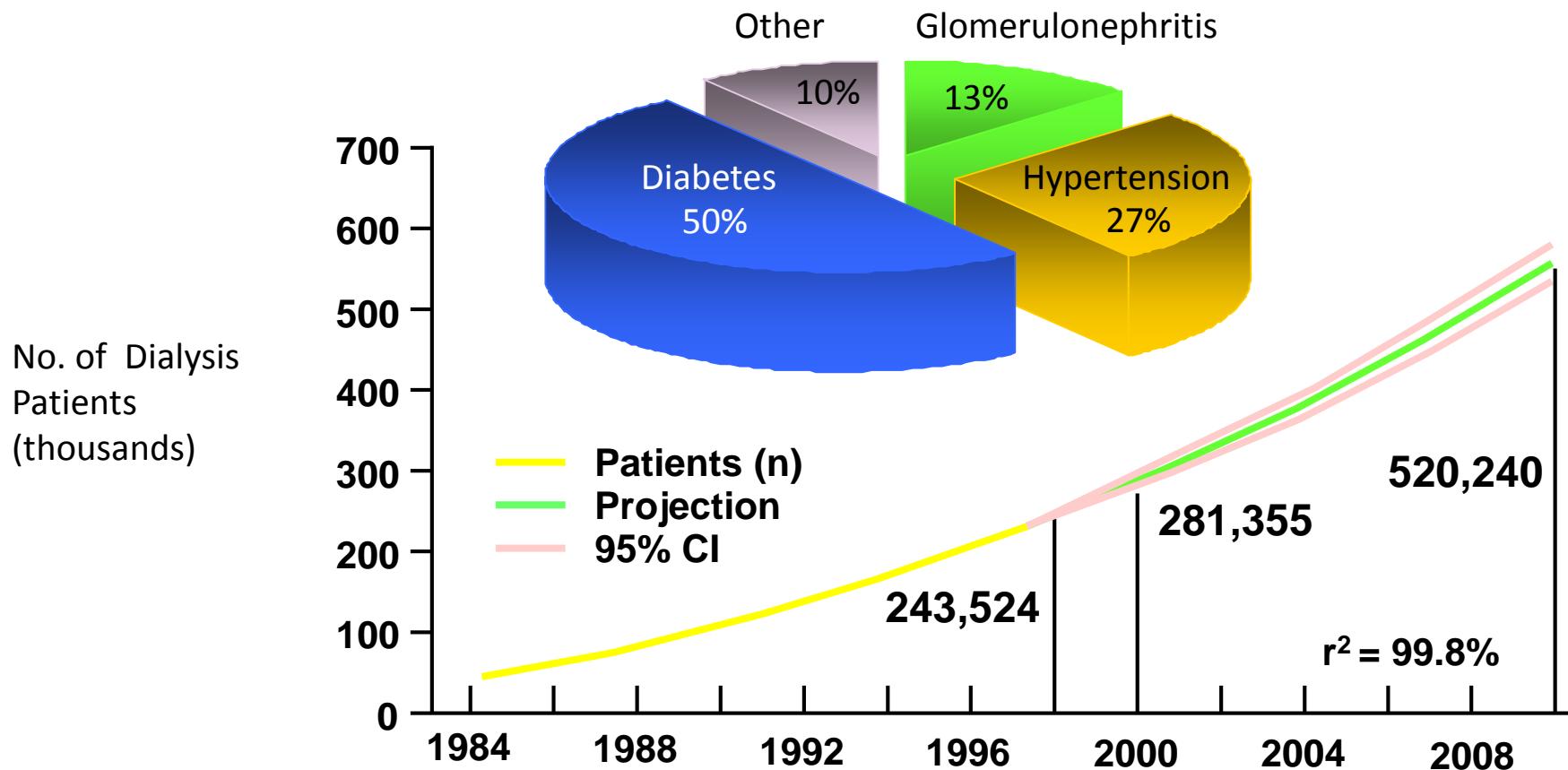
*Traditional and kidney-related RFs*





# Causes of ESRD

Primary Diagnosis for Patients Who Start Dialysis



# Creatininemia

---

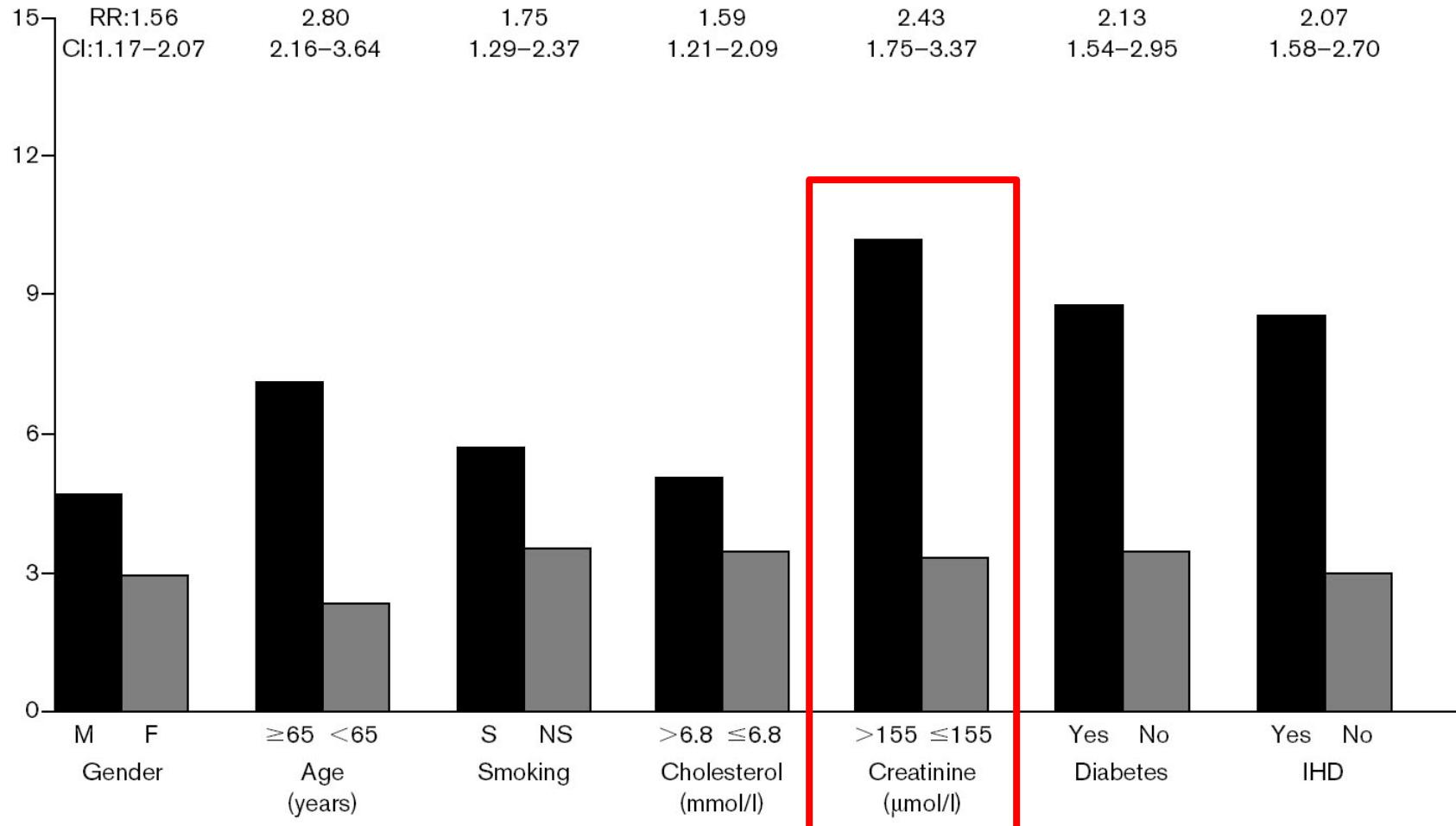
- normale < 1.2 mg/dL (donna) e 1.3 mg/dL (uomo)
- Dipende dalla massa muscolare (nel paziente anziano è spesso falsamente “normale” in presenza di riduzione della funzione renale)
- Poiché la clearance creatinina spesso inattendibile per la non corretta raccolta delle urine, la creatininemia si utilizza per:

- Clearance creatinina stimata (formula di Cockroft-Gault)  
(140 – età) x peso in kg x 1.23 (x 0.85 se donna)  
Creatininemia in micromol/L

limiti formula Cockroft-Gault : sovrastima nei soggetti in sovrappeso-obesi e per valori < 60 ml/min

- Filtrato glomerulare stimato (formula MDRD modificata)  
validata in pazienti con vari gradi di insufficienza renale  
limiti formula MDRD: età (70 aa)

# Incidence of CV mortality in patients with or without additional risk factors in the HOT study

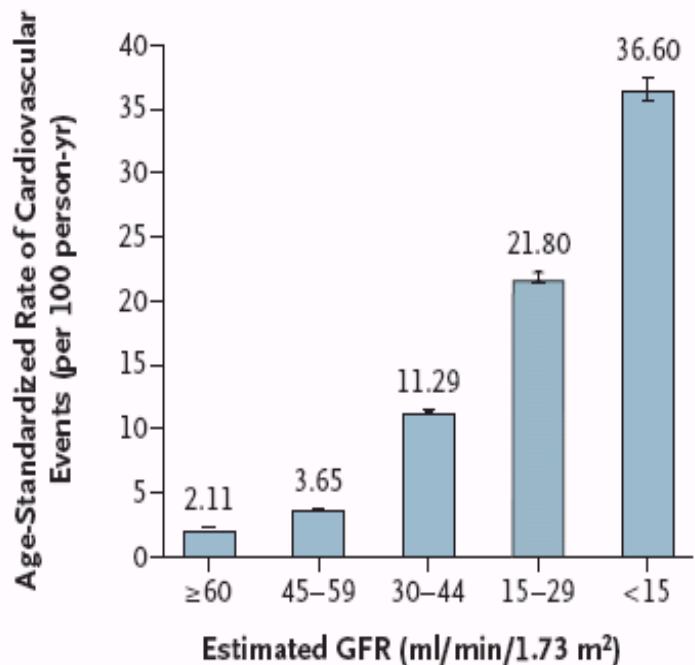


RR, relative risk; CI, 95% confidence interval, adjusted for all other risk factors except the one compared.

# Risk of cardiovascular events in patients with impaired renal function

## The Kaiser Permanente Renal Registry

B



Adjusted risk of CV events

GFR	Risk	
>60	1.00	
45–59	1.4	(+40%)
30–44	2.0	(+100%)
15–29	2.8	(+180%)
IRC stadio V (terminale)	3.4	(+240%)

# 2013 ESH/ESC Guidelines

## Factors influencing prognosis

---

### Subclinical Renal Damage

- Slight increase in plasma creatinine: M: 1.3-1.5 mg/dl; W: 1.2-1.4 mg/dl
- Low estimated glomerular filtration rate (< 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) or creatinine clearance (< 60 ml/min)
- Microalbuminuria 30-300 mg/24h or albumin creatinine ratio:  $\geq 22$  (M) o  $\geq 31$  (W) mg/g

### Established Renal Disease

- Diabetic nephropathy
- Renal estimated glomerular filtration rate (< 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>)
- Proteinuria > 300 mg/24h)



# Target pressori e nefroprotezione nel paziente con nefropatia cronica

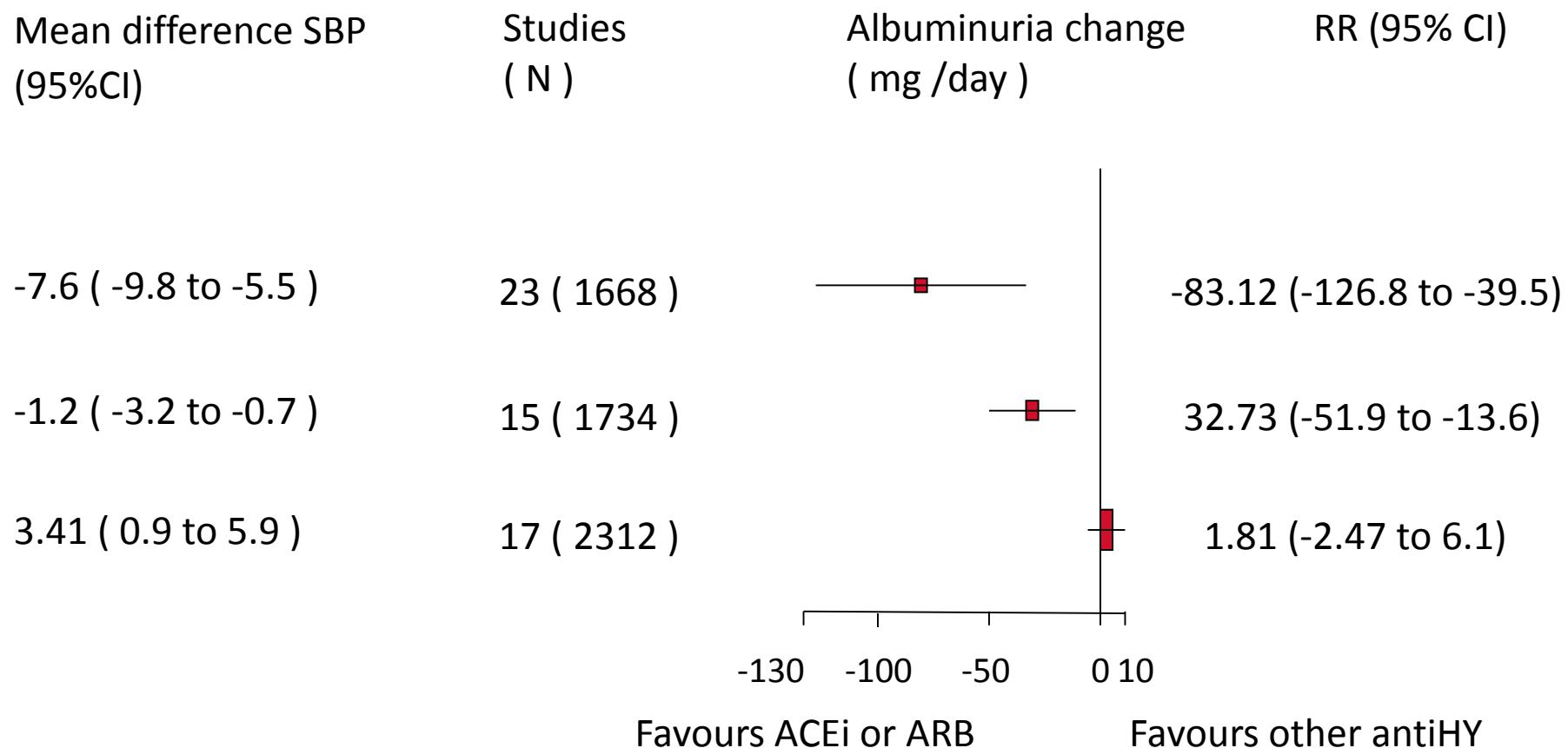
---

- Non esiste una chiara evidenza che la riduzione della PA a valori < 130/80 vs valori < 140/90 mmHg sia vantaggiosa in termini di nefroprotezione, se si escludono i pazienti con nefropatie proteinuriche
- Ridurre la PAS a valori < 140 mmHg nei pazienti con nefropatia cronica non diabetica e diabetica
- Ridurre la PAS < 130 mmHg quando è presente proteinuria conclamata, avendo cura di monitorare il GFR



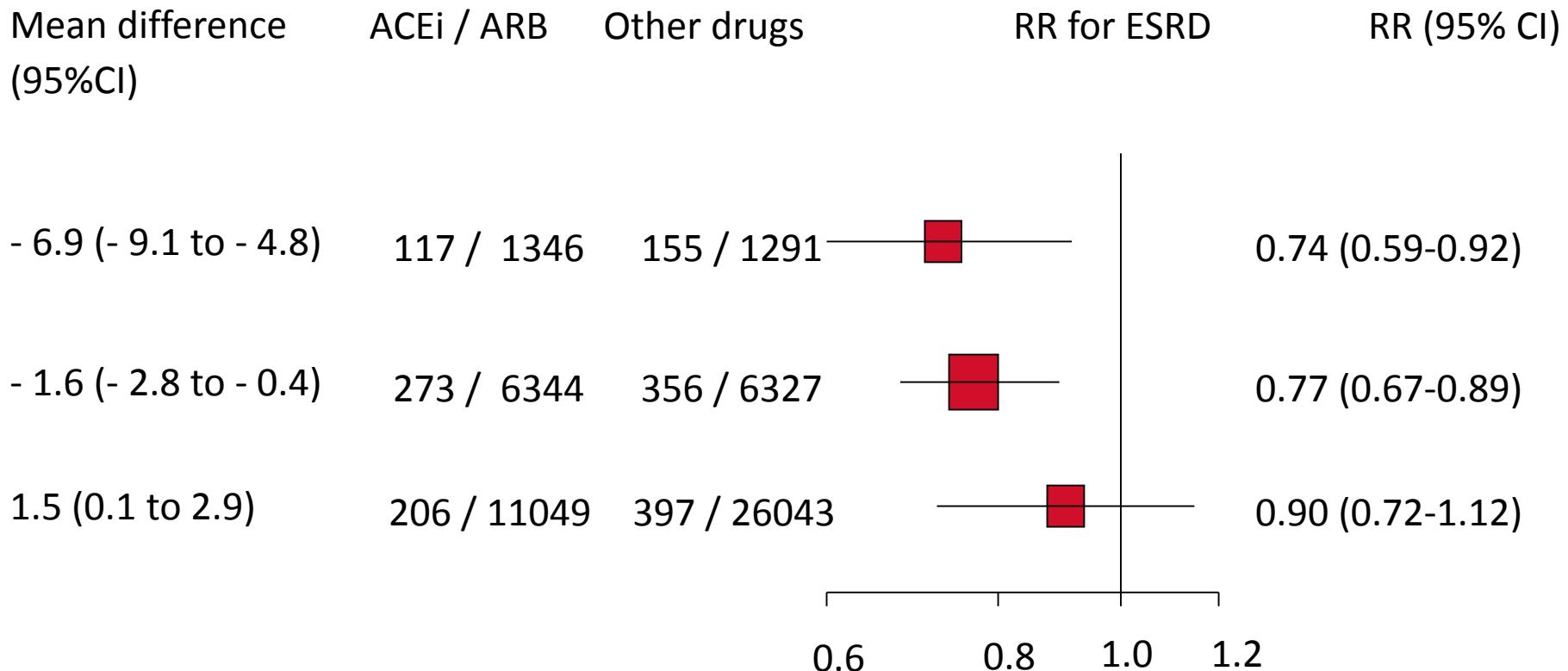
# Effect of ACEi or ARBs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis

Degree of change of SBP and proteinuria reduction



# Effect of ACEi or ARBs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis

## Degree of change of SBP and RR for ESRD



# Target pressori e nefroprotezione nel paziente con nefropatia cronica

---

- Anche se una maggior riduzione della PA può spiegare l'effetto nefroprotettivo dei farmaci che bloccano il RAS, il fatto che questi farmaci siano più efficaci nel ridurre i valori pressori, indica la necessità di utilizzare sempre un bloccante del RAS in questi pazienti.



# Stroke and Bleeding in Atrial Fibrillation with Chronic Kidney Disease

Danish national registries, patients discharged from the hospital with a diagnosis of NVAF between 1997 and 2008.

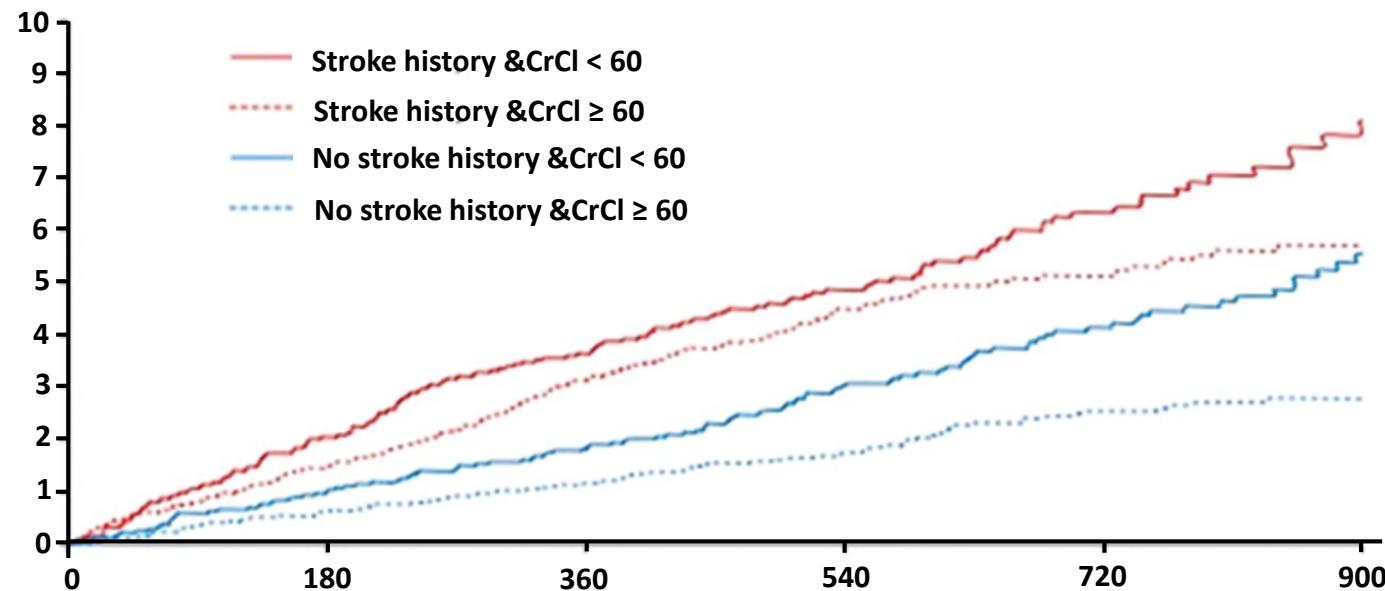
Table 2. Event Rates, According to Status with Respect to Renal Disease.*			
Event	No. of Person-yr	No. of Events	Event Rate per 100 Person-yr (95% CI)
Stroke or thromboembolism			
No renal disease	461,734	16,648	3.61 (3.55–3.66)
Non-end-stage CKD	13,078	842	6.44 (6.02–6.89)
Disease requiring renal-replacement therapy	2,922	164	5.61 (4.82–6.54)
Bleeding			
No renal disease	457,605	16,195	3.54 (3.48–3.59)
Non-end-stage CKD	12,515	1,097	8.77 (8.26–9.30)
Disease requiring renal-replacement therapy	2,734	243	8.89 (7.84–10.08)
Myocardial infarction			
No renal disease	480,745	9,037	1.88 (1.84–1.92)
Non-end-stage CKD	13,500	784	5.81 (5.41–6.23)
Disease requiring renal-replacement therapy	2,925	175	5.98 (5.16–6.94)
Death			
No renal disease	493,305	55,297	11.21 (11.12–11.30)
Non-end-stage CKD	14,052	5,431	38.65 (37.63–39.69)
Disease requiring renal-replacement therapy	3,114	914	29.35 (27.51–31.32)

# Renal Dysfunction as a Predictor of Stroke and Systemic Embolism in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation

**Table 2. Clinical Factors Associated With Stroke or Systemic Embolism in the ROCKET AF Trial**

	LR $\chi^2$	HR	95% CI	LR P Value
History of stroke or TIA	40.77	1.825	1.514–2.199	<0.0001
CrCl (Cockcroft/Gault; HR for a 10-mL/min decrease)	26.38	1.115	1.068–1.164	<0.0001
Diastolic BP (HR for 10-mm Hg increase)	6.56	1.117	1.026–1.217	0.0104
Paroxysmal AF (versus new onset or persistent)	5.00	0.773	0.613–0.975	0.0254
Vascular disease (CAD, MI, PAD)	4.74	1.242	1.025–1.505	0.0296
Heart rate, HR for 10-bpm increase	4.05	1.058	1.002–1.117	0.0441
Female sex	3.42	1.177	0.991–1.398	0.0644
Diabetes	1.83	1.133	0.946–1.357	0.1756
Hypertension	1.43	1.200	0.884–1.629	0.2317
Age, HR for 10-y increase	0.84	1.056	0.939–1.188	0.3603
Heart failure	0.59	0.934	0.785–1.111	0.4424

## Renal Dysfunction as a Predictor of Stroke and Systemic Embolism in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation



# I nuovi farmaci anticoagulanti orali e funzionalità renale

## Novel antithrombotic agents 3

# Oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: current status, special situations, and unmet needs

	RE-LY <sup>5</sup>	ROCKET-AF <sup>6</sup>	ARISTOTLE <sup>7</sup>	ENGAGE-AF <sup>8</sup>
Drug	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Drug target	Factor IIa	Factor Xa	Factor Xa	Factor Xa
Renal clearance	~80%	~35%	~25%	~50%
Drug dosing	150 mg twice a day 110 mg twice a day	20 mg once a day (15 mg for creatinine clearance <50 mL/min)	5 mg twice a day (2.5 mg once a day if two of three following criteria are met: age ≥80 years, weight ≤60 kg, creatinine ≥1.5 mg/dL [133 µmol/L])	60 mg once a day (30 mg for creatinine clearance 30–50 mL/min, weight ≤60 kg, or strong P-glycoprotein inhibitor)
Drug metabolism	P-glycoprotein and CYP3A4	P-glycoprotein and CYP3A4	P-glycoprotein and CYP3A4	P-glycoprotein
Mean CHADS score	2.1	3.5	2.1	2.8
Design	Open label (dabigatran vs warfarin)	Blinded	Blinded	Blinded

Table 1: The four large trials comparing non-vitamin K antagonist oral anticoagulants with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation

# New oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: impact of study design, double counting and unexpected findings on interpretation of study results and conclusions

Studies		RE-LY (1)	ROCKET AF (2)	ARISTOTLE (3)	ENGAGE AF-TIMI 48 (4)
Trial size (n)		18,113	14,264	18,201	21,105
Patient characteristics	Mean age (years)	71.5	73	70	72
	Male (%)	63.5%	59.3%	64.5%	61.9%
	Mean CHADS <sub>2</sub>	2.1	3.5	2.1	2.8
Intervention vs Comparator	Intervention	Two intervention arms: 1. Dabigatran 150 mg bid 2. Dabigatran 110 mg bid	Rivaroxaban 20 mg daily	Apixaban 5 mg bid	Two intervention arms: 1. Edoxaban 30 mg daily 2. Edoxaban 60 mg daily
	Dose modification	No	Yes, at randomisation	Yes, at randomisation	Yes, at randomisation and during study
	Criteria for modified dose	N/A	15 mg daily in patients with CrCl 30–49 ml/min	2.5 mg bid in patients who met 2 of the 3 following criteria: <ul style="list-style-type: none"><li>• age &gt;80 years,</li><li>• weight &lt;60 kg,</li><li>• creatinine &gt;133 µmol/l</li></ul>	Half dose in patients with any of the following criteria: <ul style="list-style-type: none"><li>• CrCl 30–50 ml/min,</li><li>• weight &lt;60 kg,</li><li>• concomitant use of potent p-glycoprotein inhibitors such as verapamil, quinidine, dronedarone.</li></ul> Standard dose resumed once these medications ceased.
	Comparators	Open label warfarin	Blinded warfarin	Blinded warfarin	Blinded warfarin
Outcomes	Primary efficacy	Stroke or systemic embolism	Stroke or systemic embolism	Stroke or systemic embolism	Stroke or systemic embolism
	Primary safety	Major bleeding	Major bleeding + clinically relevant non major bleeding	Major bleeding	Major bleeding

Bid = twice-daily dose; CrCl = creatinine clearance as per Cockcroft Gault formulas; kg = kilogram; mg = milligram.

# Criteri di inclusione/esclusione

	Criteri	
	Inclusione	Esclusione
RE-LY (dabigatran)	<p>FA documentata all'ECG di screening o nei precedenti 6 mesi + almeno uno tra:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• pregresso ictus o TIA</li><li>• FE &lt; 40%</li><li>• Classe NYHA ≥ 2 entro 6 mesi prima dello screening</li><li>• età ≥ 75 anni o</li><li>• età 65-74 anni + diabete mellito, ipertensione arteriosa o malattia coronarica</li></ul>	<p>Età &lt; 18 anni</p> <p>Valvulopatia di grado severo</p> <p>Ictus nelle precedenti 2 settimane o ictus severo entro 6 mesi</p> <p>Condizioni predisponenti eventi emorragici</p> <p>Insufficienza renale severa (clearance della creatinina &lt; 30 mL/min)</p> <p>Malattia epatica attiva</p> <p>Gravidanza</p>
ROCKET-AF (rivaroxaban)	<p>FA documentata all'ECG + almeno uno tra:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• pregresso ictus o TIA o embolia sistemica o almeno due tra:</li><li>• scompenso cardiaco o FE ≤ 35%, ipertensione arteriosa, diabete mellito, età ≥ 75 anni</li></ul>	<p>Età &lt; 18 anni</p> <p>Stenosi mitralica significativa</p> <p>FA parossistica da causa reversibile</p> <p>Sanguinamento interno attivo</p> <p>Ictus con severa dosabilità</p> <p>Anamnesi di emorragia intracranica</p> <p>Patologie emorragiche</p> <p>Insufficienza renale severa (clearance della creatinina &lt; 30 mL/min)</p>
ARISTOTLE (apixaban)	<p>FA documentata all'ECG in 2 settimane non consecutive nei 12 mesi precedenti + almeno uno tra:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• età ≥ 75 anni</li><li>• pregresso ictus o TIA o embolia sistemica</li><li>• scompenso cardiaco nei precedenti 3 mesi o FE ≤ 40%</li><li>• diabete mellito</li><li>• ipertensione arteriosa</li></ul>	<p>Età &lt; 18 anni</p> <p>FA da cause reversibili</p> <p>Stenosi mitralica moderato-severa</p> <p>Condizioni necessitanti anticoagulazione (es. protesi valvolari)</p> <p>Ictus nella settimana precedente</p> <p>Condizioni richiedenti un dosaggio di ASA &gt; 165 mg oppure richiedenti ASA + clopidogrel</p> <p>Insufficienza renale severa (creatinina &gt; 2,5 mg/dL o clearance della creatinina &lt; 25 mL/min)</p>

# UTILIZZO DEI DOSAGGI: DALLO STUDIO ALLA VITA REALE

## STUDI

Criteria for modified dose

N/A

15 mg daily in patients with CrCl 30–49 ml/min

2.5 mg bid in patients who met 2 of the 3 following criteria:

- age >80 years,
- weight <60 kg,
- creatinine >133 µmol/l

SCHEDA TECNICA

SCHEDA TECNICA

SCHEDA TECNICA

## SCHEDA TECNICA

La dose giornaliera raccomandata di Pradaxa è di 300 mg assunti come una capsula da 150 mg due volte al giorno. La terapia deve essere continuata a lungo termine.

Per i seguenti due gruppi la dose giornaliera raccomandata di Pradaxa è di 220 mg, sotto forma di 1 capsula da 110 mg due volte al giorno:

- Pazienti di età pari o superiore a 80 anni
- Pazienti in trattamento concomitante con verapamil

Per i seguenti gruppi la dose giornaliera di Pradaxa di 300 mg o di 220 mg deve essere identificata su base individuale valutando il rischio tromboembolico e il rischio di sanguinamento:

- Pazienti di età compresa tra 75 e 80 anni
- Pazienti con compromissione renale moderata
- Pazienti con gastrite, esofagite o reflusso gastroesofageo
- Altri pazienti ad aumentato rischio di sanguinamento

La dose raccomandata è 20 mg una volta al giorno e corrisponde alla dose massima raccomandata.

Nei pazienti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina 30 - 49 ml/min) o grave (clearance della creatinina 15 - 29 ml/min) si applicano le seguenti raccomandazioni posologiche:

- per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare, la dose raccomandata è 15 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 5.2).

La dose raccomandata di Eliquis è 5 mg due volte al giorno per via orale.

### Riduzione della dose

La dose raccomandata di Eliquis è 2,5 mg due volte al giorno per via orale nei pazienti con NVAF ed almeno due delle seguenti caratteristiche: età  $\geq$  80 anni, peso corporeo  $\leq$  60 kg, o creatinina sierica  $\geq$  1,5 mg/dl (133 micromoli/l). ClCr  $<$  49 ml/min

# I nuovi farmaci anticoagulanti orali

## *Funzionalità renale (Linee Guida ESC 2012)*

Raccomandazioni	Classe Raccomandazione	Livello evidenza
<p><b>Valutazione della funzionalità renale basale e periodica (ClCr) per i pazienti in trattamento con i nuovi OAC;</b> <b>Valutazione annuale eccetto che per i pazienti con IRC moderata (&lt; 60 ml/min), ClCr da valutare 2-3 volte all'anno</b></p>	IIa	A
<p><b>I nuovi anticoagulanti orali (dabigatran, rivaroxaban e apixaban) non sono raccomandati nei pazienti con IRC (ClCr &lt; 30 mL/min)</b></p>	III	A

# EHRA Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary†

Hein Heidbuchel<sup>1\*</sup>, Peter Verhamme<sup>1</sup>, Marco Alings<sup>2</sup>, Matthias Antz<sup>3</sup>, Werner Hacke<sup>4</sup>, Jonas Oldgren<sup>5</sup>, Peter Sinnaeve<sup>1</sup>, A. John Camm<sup>6</sup>, and Paulus Kirchhof<sup>7,8</sup>

## 7. Patients with chronic kidney disease

There are no outcome data for NOACs in patients with advanced chronic kidney disease ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ ), and the current ESC Guidelines recommend against their use in such patients.

## Novel antithrombotic agents 3

### Oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: current status, special situations, and unmet needs

---

..... with substantial renal clearance for each of the NOACs, the drugs have not been clinically tested in patients with stage IV chronic kidney disease (estimated Cr Cl <30 mL/min) and thus should not be used in this population, pending further study.

# NOACs in patients with renal impairment: EU labels

Patient population	Dosing recommendations according to EU label
Mild renal impairment (CrCl 50 - ≥80 mL/min)	Dabigatran 150 mg BID Rivaroxaban 20 mg OD Apixaban 5 mg BID
Moderate renal impairment (CrCl 30 - 50 mL/min)	Dabigatran 150 mg BID (110 mg BID should be considered in patients at high bleeding risk) Rivaroxaban 15 mg OD Apixaban 5 mg BID

Rivaroxaban and apixaban not recommended in patients with CrCl <15 mL/min

BID = twice daily; EU = European Union; OD = once daily

Pradaxa®: EU SmPC, 2012; Xarelto: EU SmPC, 2012; Eliquis: EU SmPC, 2012

### Compromissione renale (prevenzione di ictus in pazienti con fibrillazione atriale)

Il trattamento con Pradaxa in pazienti con compromissione renale grave ( $\text{CLCr} < 30 \text{ ml/min}$ ) è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Non è necessario un aggiustamento della dose in pazienti con compromissione renale lieve ( $\text{CLCr } 50\text{--}\leq 80 \text{ ml/min}$ ). Anche per i pazienti con compromissione renale moderata ( $\text{CLCr } 30\text{--}50 \text{ ml/min}$ ) la dose raccomandata di Pradaxa è pari a 300 mg assunti come una capsula da 150 mg due volte al giorno. Tuttavia, per i pazienti ad elevato rischio di sanguinamento, deve essere considerata una riduzione della dose di Pradaxa a 220 mg assunti come una capsula da 110 mg due volte al giorno (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Si raccomanda un attento monitoraggio clinico nei pazienti con compromissione renale.

# Attenta osservazione clinica ai fattori che possono aumentare il rischio di sanguinamento

## Fattori farmacocinetici e farmacodinamici

Fattori che aumentano i livelli plasmatici di dabigatran

- Età =75 anni

### *Maggiori:*

- Insufficienza renale moderata (CrCl 30-50 mL/min)
- Co-trattamento con inibitori della P-glicoproteina

### *Minori:*

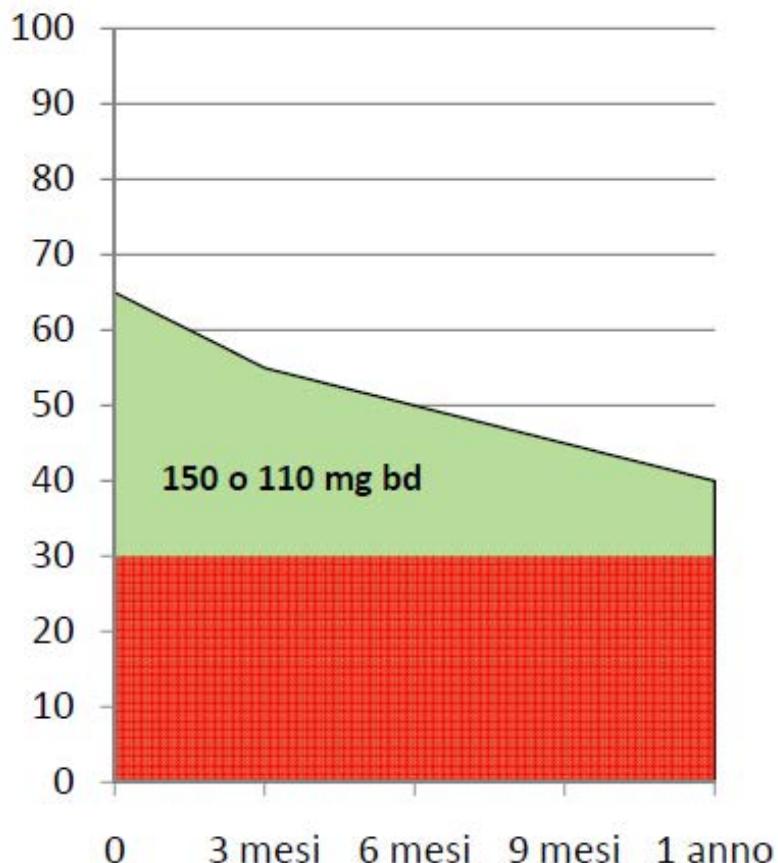
- Basso peso corporeo (< 50 kg)
- Aspirina
- FANS
- Clopidogrel
- SSRIs or SNRIs
- Altri farmaci che possono compromettere l'emostasi

## Interazioni farmacodinamiche

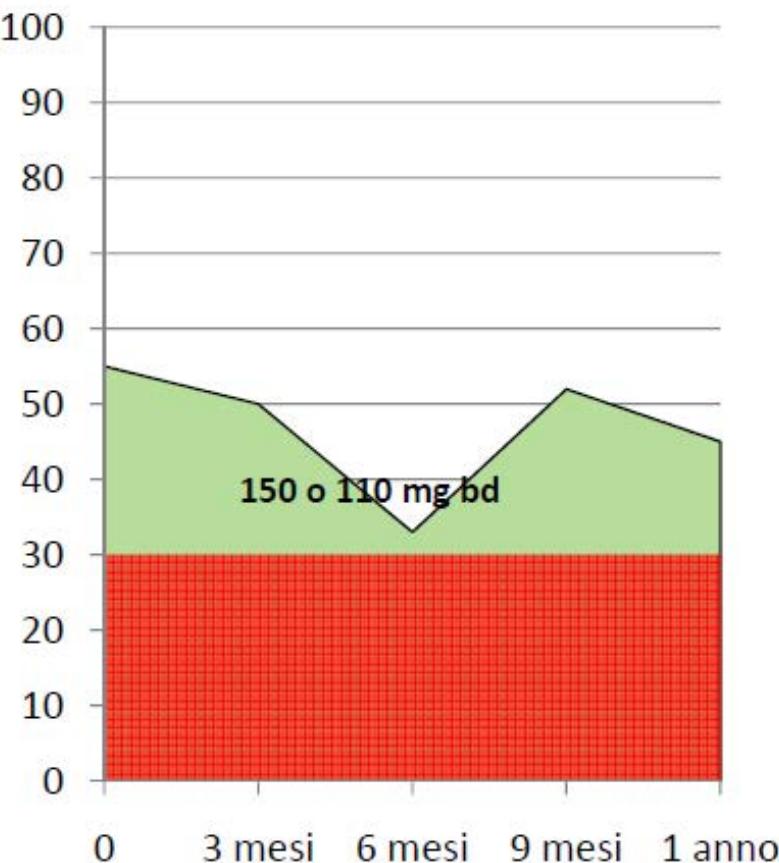
Patologie /procedure con particolare rischio emorragico

- Disturbi della coagulazione congeniti o acquisiti
- Trombocitopenia e disturbi della funzionalità delle piastrine
- Recente biopsia o trauma maggiore
- Endocardite batterica
- Esofagite , gastrite o reflusso gastro -esofageo

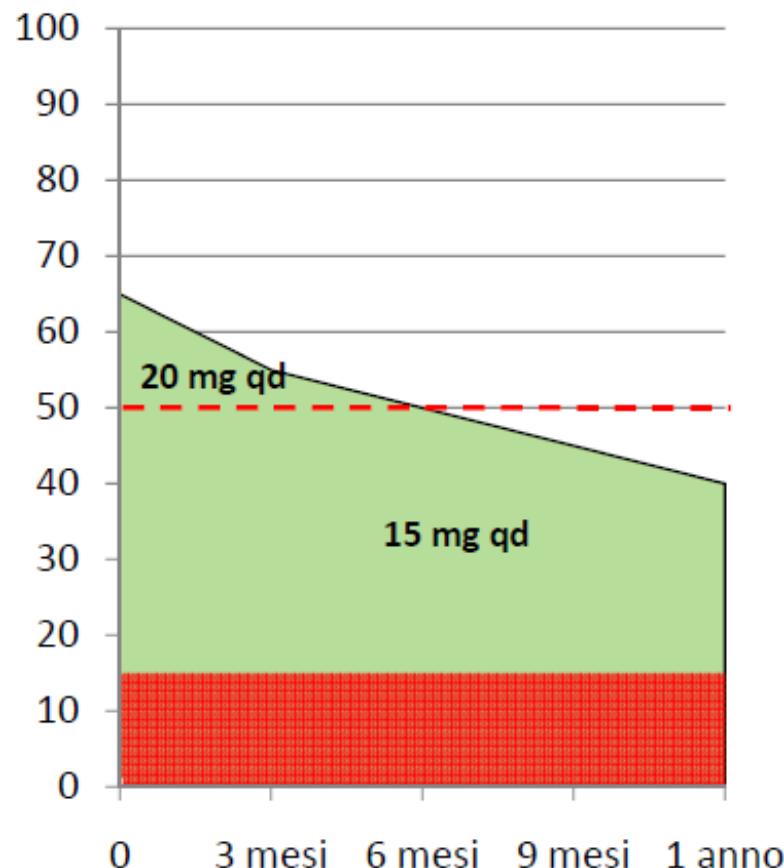
# DABIGATRAN



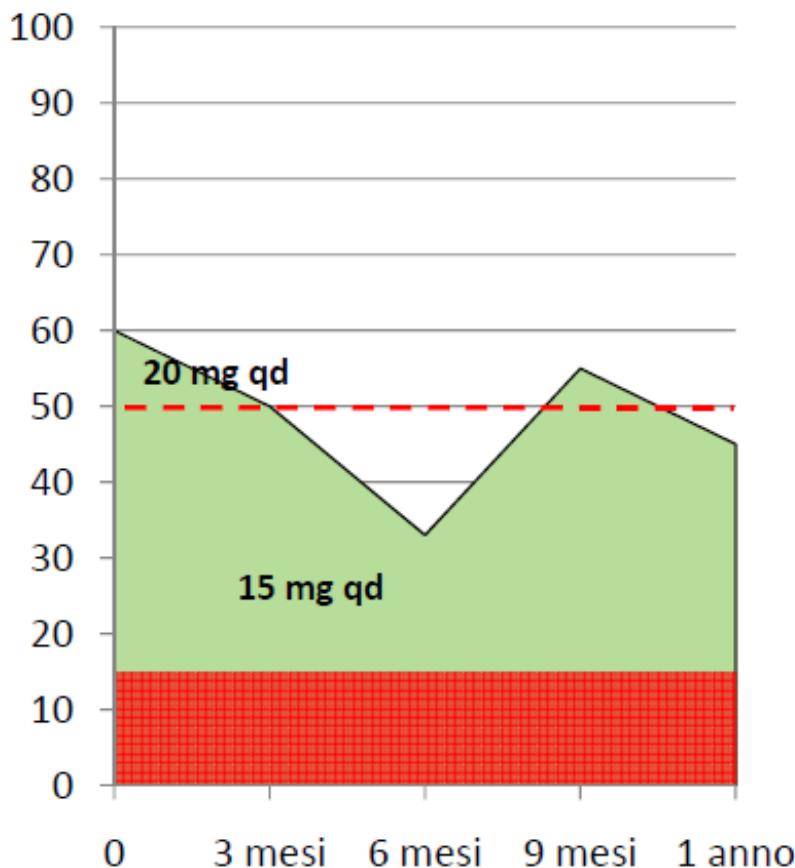
Dabigatran      Controindicazione  
Dabigatran



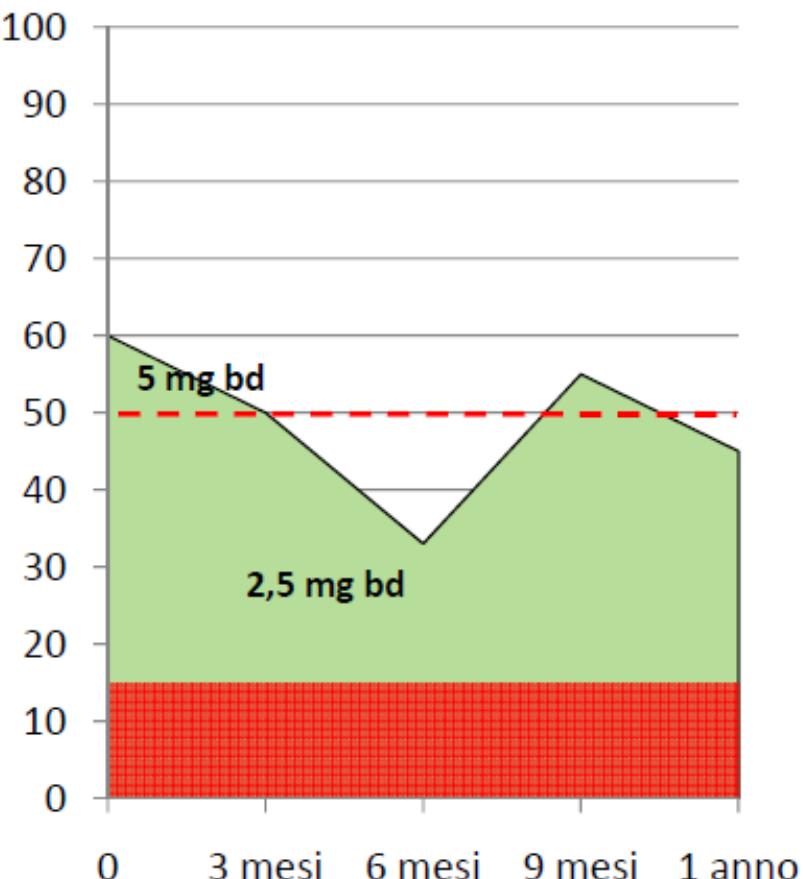
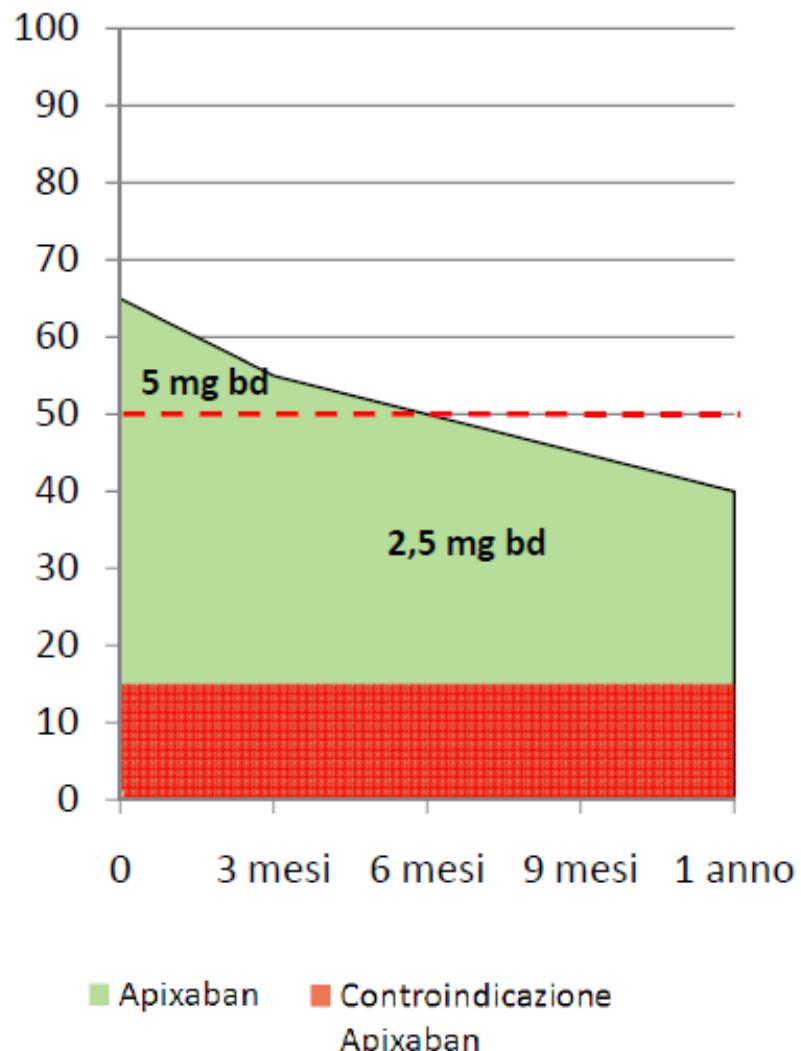
# RIVAROXABAN



Rivaroxaban      Contraindication  
Rivaroxaban



# APIXABAN



Oltre alla ClCr < 50 mL/min occorre la presenza di almeno uno dei seguenti fattori: 80 aa, peso corporeo < 60 kg

TRATTAMENTO TVP/EP

PREVENZIONE A LUNGO TERMINE



DABIGATRAN 150 mg o 110 mg BID

EBPM  $\geq$  5 gg

rivaroxaban



15 mg BID x 21 gg

20 mg UID

apixaban



10 mg BID x 7 gg

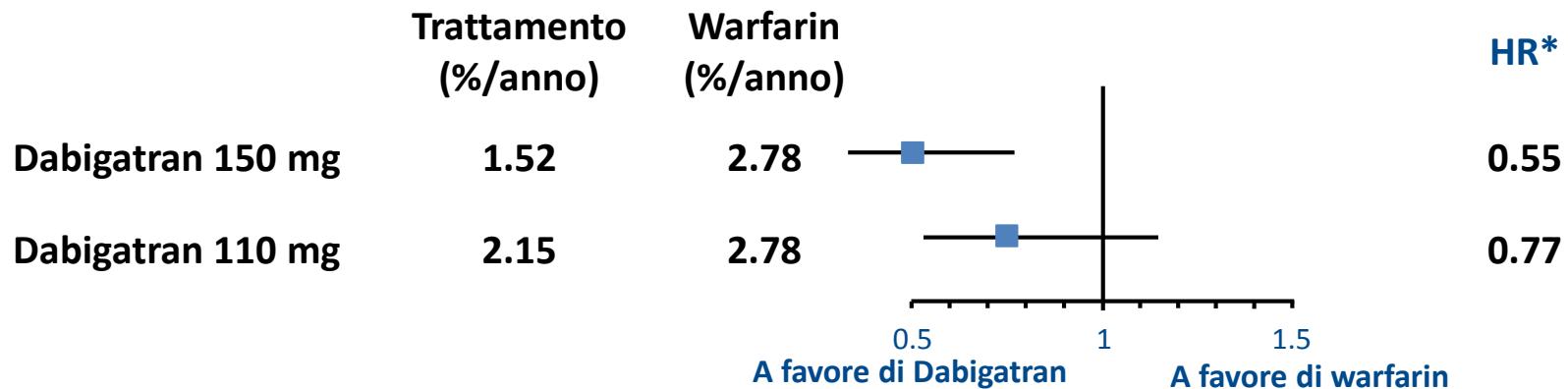
5 mg BID

2,5 mg BID

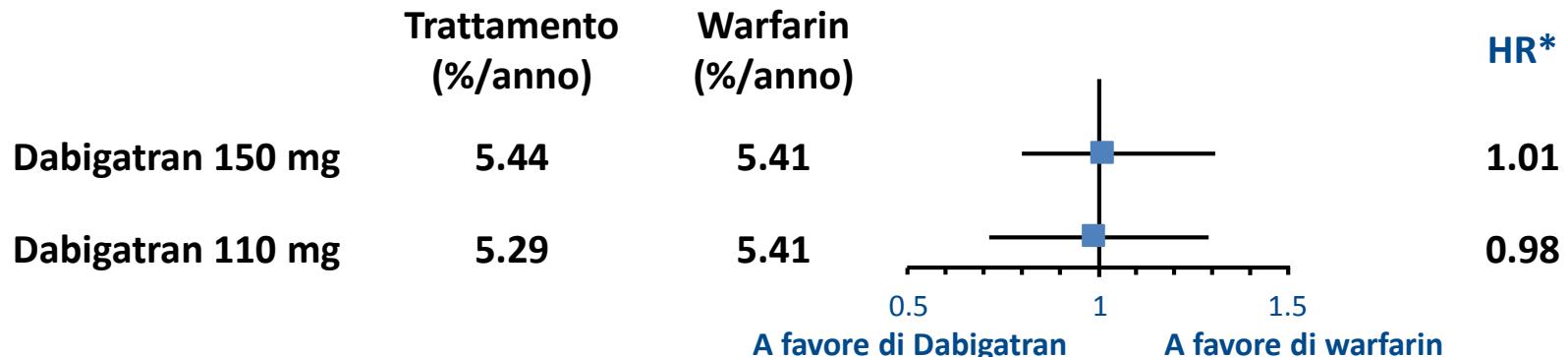
# RE-LY®: analisi di sottogruppo per funzionalità renale

## Pazienti con $\text{ClCr} = 30-50 \text{ mL/min}$

### Ictus ed embolia sistemica



### Sanguinamenti maggiori



HR = hazard ratio; \* = 95% intervalli di confidenza

Connolly S, et al. NEJM 2009; 361: 1139-51;  
Eikelboom J, et al. Circulation 2011; 123: 2363-72

# **POSTMARKETING**



	Incidence rate per 1,000 person-years		Adjusted hazard ratio (95% CI)
	Pradaxa (dabigatran)	Warfarin	
Ischemic stroke	11.3	13.9	0.80 (0.67-0.96)
Intracranial hemorrhage	3.3	9.6	0.34 (0.26-0.46)
Major GI bleeding	34.2	26.5	1.28 (1.14-1.44)
Acute MI	15.7	16.9	0.92 (0.78-1.08)
Mortality	32.6	37.8	0.86 (0.77-0.96)

FDA study of Medicare patients finds risks lower for stroke and death but higher for gastrointestinal bleeding with dabigatran compared to warfarin.

# Dabigatran and Postmarketing Reports of Bleeding

Mary Ross Southworth, Pharm.D., Marsha E. Reichman, Ph.D., and Ellis F. Unger, M.D.

**Intracranial and Gastrointestinal Bleeding Events in New Users of Dabigatran and Warfarin from the Mini-Sentinel Distributed Database, October 2010 through December 2011.\***

Analysis	Dabigatran			Warfarin		
	No. of Patients	No. of Events	Incidence (no. of events/ 100,000 days at risk)	No. of Patients	No. of Events	Incidence (no. of events/ 100,000 days at risk)
<b>Gastrointestinal hemorrhage</b>						
Analysis with required diagnosis of atrial fibrillation	10,599	16	1.6	43,541	160	3.5
Sensitivity analysis without required diagnosis of atrial fibrillation	12,195	19	1.6	119,940	338	3.1
<b>Intracranial hemorrhage</b>						
Analysis with required diagnosis of atrial fibrillation	10,587	8	0.8	43,594	109	2.4
Sensitivity analysis without required diagnosis of atrial fibrillation	12,182	10	0.9	120,020	204	1.9

The results indicate that the observed bleeding rates associated with new use of Pradaxa do not appear to be higher than the bleeding rates associated with new use of warfarin.

# Dabigatran etexilato: valutazione della funzionalità renale del paziente

---

- Prima dell'inizio del trattamento con Dabigatran
- Quando si sospetta una riduzione della funzione renale durante trattamento con Dabigatran, es:
  - ipovolemia
  - disidratazione
- Almeno 1 volta/anno in pazienti di età >75 anni → 2 volte/anno se paziente con IRC moderata



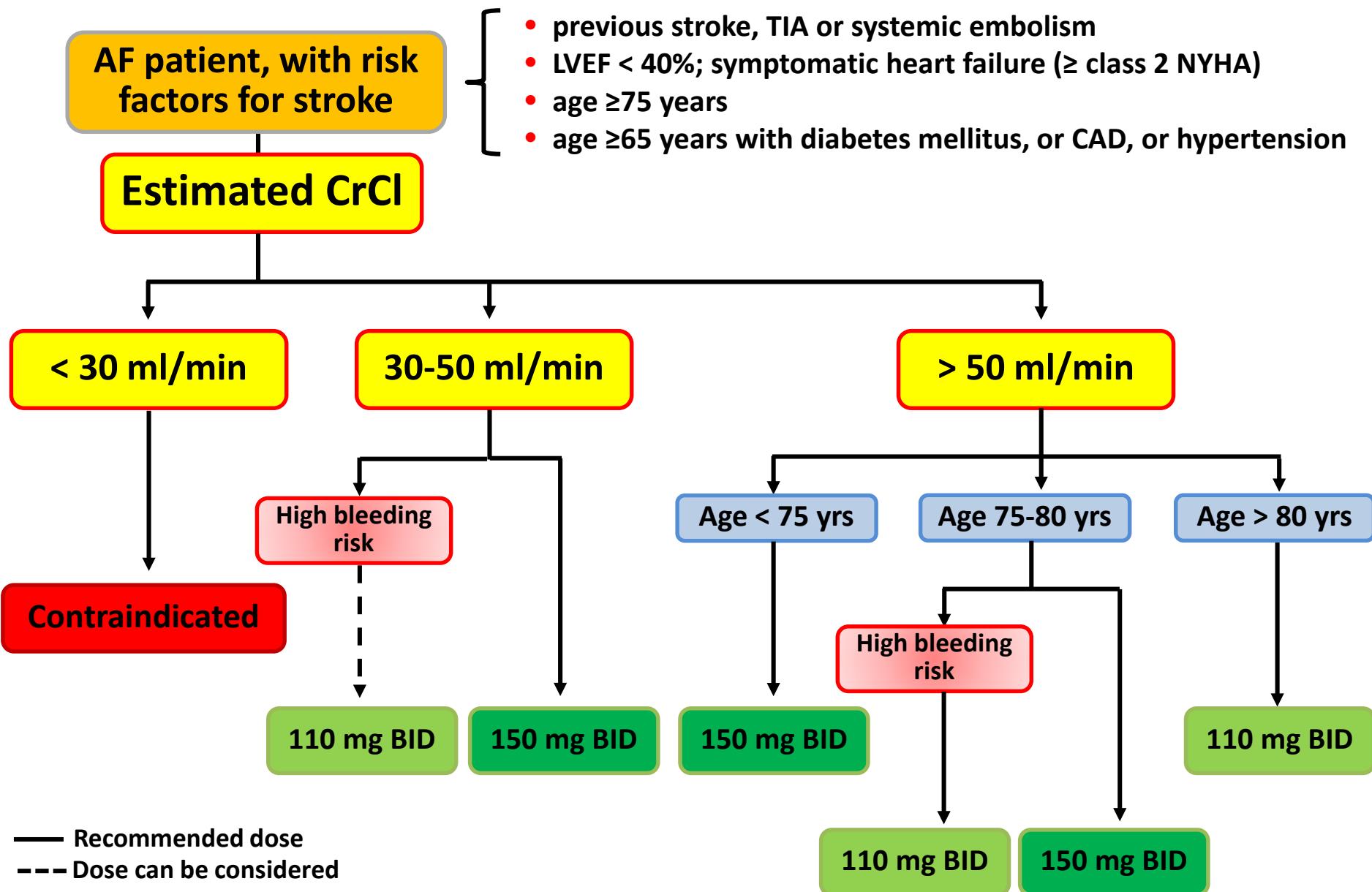
Assicurarsi che la funzione renale del paziente rimanga nel range raccomandato e non progredisca verso una IRC più severa (Cl Cr < 30 ml/min) che impone l'interruzione del trattamento

# Dabigatran etexilato: dosaggio raccomandato sulla base della funzionalità renale del paziente

---

- Escludere i pazienti con IRC severa ( $\text{ClCr} < 30 \text{ mL/min}$ )
- Dosaggio raccomandato = 150 mg BID indipendentemente dalla funzione renale purchè  $\text{ClCr} > 30 \text{ ml/min}$ , tuttavia
- Dabigatran 110 mg BID dovrebbe essere considerato in pazienti con IRC moderata ( $\text{ClCr} 30-50 \text{ mL/min}$ ), se associata ad un elevato rischio di sanguinamento

# Dabigatran etexilate: la scelta del dosaggio



# riserve