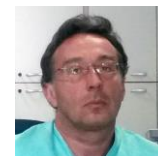


## Esperienza monocentrica di chiusura dell'auricola sinistra in pazienti affetti da nefropatia cronica avanzata e fibrillazione atriale non valvolare

### Articoli Originali

Massimo Manes<sup>1</sup>, Elisabetta Radin<sup>1</sup>, Valentina Pellù<sup>1</sup>, Emanuele Parodi<sup>1</sup>, Donatella Caputo<sup>1</sup>, Danila Gabrielli<sup>1</sup>, Andrea Molino<sup>1</sup>, Giuseppe Paternoster<sup>1</sup>, Elisa Pelloni<sup>2</sup>, Francesco Pisano<sup>1</sup>

1 SC. Nefrologia e Dialisi. Ospedale "Umberto Parini". Viale Ginevra 1. Aosta  
2 SS Cardiologia Interventistica . Ospedale "Umberto Parini". Viale Ginevra 1 Aosta



Massimo Manes

#### Corrispondenza a:

Massimo Manes  
Ospedale Umberto Parini viale Ginevra 3. Aosta  
tel: 0165543226  
Fax: 0165 543246  
Email: [manes@ausl.vda.it](mailto:manes@ausl.vda.it)

#### ABSTRACT

La fibrillazione atriale è il disturbo aritmico più frequentemente riscontrabile nei pazienti nefropatici affetti da malattia renale cronica. L'approccio terapeutico convenzionale prevede terapia anticoagulante orale, il cui impiego nella coorte di pazienti nefropatici a vari gradi di decurtazione funzionale deve prevedere di raggiungere un equilibrio spesso labile tra i benefici anti-tromboembolici attesi e i potenziali rischi emorragici indotti. I nuovi anticoagulanti (NAO) presentano un profilo di impiego e di sicurezza ancora da definire nel *subset* di pazienti affetti da uremia in stadio pre-terminale e/o in dialisi. In alternativa alla terapia anticoagulante, nei pazienti ad elevato rischio trombo-embolico ed emorragico o di difficile gestione, da qualche anno è stata proposta con successo la chiusura percutanea dell'auricola sinistra. L'esperienza di tale procedura nei pazienti affetti da malattia renale cronica avanzata e/o in dialisi è nel complesso ancora limitata. Riportiamo qui l'esperienza monocentrica della chiusura dell'auricola in 12 pazienti nefropatici, di cui 6 in trattamento dialitico regolare, con un follow-up cumulativo di 14 mesi (3-22 mesi).

**PAROLE CHIAVE:** chiusura dell'auricola, LAAO, fibrillazione atriale, NAO, nefropatia cronica avanzata, dialisi

## Introduzione

Riportiamo qui una valutazione monocentrica prospettica della chiusura percutanea dell'auricola (LAAO) in 12 pazienti nefropatici, di cui 6 in trattamento dialitico regolare, con follow-up complessivo di 14 mesi (3-22 mesi). Abbiamo voluto valutare come end-point primario la sicurezza intra e post procedurale della manovra, le complicanze trombo-emboliche e la mortalità; come end-point secondario le complicanze infettive e l'eventuale peggioramento funzionale secondario all'impiego di mezzo di contrasto.

La fibrillazione atriale (FA) è il disturbo aritmogeno più frequentemente riscontrabile nei pazienti nefropatici affetti da malattia renale cronica (MRC), con prevalenza nel subset di quelli in dialisi del 15-20% circa, anche se probabilmente il fenomeno è sottostimato [1-2]. Anche nella popolazione generale, tale disturbo si associa ad un rischio di mortalità proporzionale al grado di decurtazione della funzione renale [2]; mentre nella popolazione generale il ricorso alla terapia anticoagulante orale (TAO) con gli antagonisti della vitamina K (VKA) o con le nuove molecole rappresenta il *gold standard*, riducendo di fatto di 2/3 il rischio trombo-embolico [3], nei pazienti nefropatici, a vari gradi di decurtazione funzionale, l'efficacia della terapia anticoagulante va perlomeno bilanciata rispetto ai potenziali rischi emorragici indotti, essendo tale coorte di pazienti a rischio per entrambe le complicanze [4-5].

### TAO e MRC stadio V°d con fibrillazione atriale

I problemi legati ad un significativo aumento del rischio emorragico nei pazienti in terapia sostitutiva dialitica, di fronte ad un ridotto beneficio in termini di prevenzione del rischio trombo-embolico, sono stati recentemente evidenziati dalla meta-analisi di Dahal [5]. Inoltre, è ampiamente riconosciuta, nella letteratura e nell'esperienza clinica quotidiana, una notevole difficoltà nel mantenere in range i valori di INR (International Normalized Ratio) o di TTR (Target Therapeutic Range), per l'interferenza di pluriterapie farmacologiche, per l'effetto della malnutrizione e della disbiosi da alterazioni del microbiota intestinale, tipiche del paziente nefropatico [6-7]. Infine, è necessaria una certa cautela nel prescrivere i VKA nel paziente uremico per via del potenziale induttivo di calcificazioni extrascheletriche, potente innesco di eventi cardiovascolari e di mortalità che si somma in ogni caso all'elevato rischio di calcificazioni vascolari già peculiare di questa popolazione [8]. La decisione, quindi, di avviare terapia anticoagulante con VKA va contestualizzata al caso clinico specifico e non può prescindere da una adeguata informativa al paziente in considerazione della mancanza di dati *evidence-based* in tale coorte di pazienti [19].

### NAO e MRC stadio V°d con fibrillazione atriale

Un mutato scenario terapeutico è occorso con l'introduzione dei nuovi anticoagulanti (NAO), che hanno dimostrato un profilo di sicurezza e di efficacia sovrapponibile al warfarin, dimostrando inoltre di ridurre del 10% la mortalità per tutte le cause [9].

Tuttavia, in considerazione del metabolismo prevalentemente renale, del volume di distribuzione, del legame proteico e della potenziale dializzabilità, il loro profilo di impiego e di sicurezza nel sottogruppo di pazienti affetti da uremia in stadio pre-terminale e/o in dialisi è ancora da definire. Di fatto nessuno dei principali quattro *trial* randomizzati di confronto tra warfarin e NAO prevedeva il reclutamento di pazienti in stadio IV°-V° [10-11-12-13]. Attualmente le quattro molecole in uso, Dabigatran, Apixaban, Rivaroxaban ed Edoxaban sono sconsigliate per valori di clearance della creatinina <15-30 ml/min come da indicazioni dell'EMA (*European Medical*

Agency); al contrario la FDA (*Federal Drug Administration*), sulla base unicamente di studi di farmacocinetica che ne attestavano la sostanziale sicurezza [14–15], consente l'utilizzo a pazienti in dialisi di Apixaban a dosaggi di 5 mg x 2 (probabilmente più efficaci) o, più prudentemente, a dosaggi di 2.5 mg x 2 in pazienti anziani e con peso corporeo <60 kg e di Rivaroxaban al dosaggio di 15 mg die. Anche le KDIGO 2018 consentono l'utilizzo di Apixaban nel paziente dializzato ma al solo dosaggio di 2.5 mg x 2 die per il rischio di un eccessivo effetto scoagulante con dosaggi giornalieri di 10 mg die [16–17–18]. Un'auspicabile modifica all'attuale approccio terapeutico potrebbe derivare dai risultati di due *RCT trial* di confronto di Apixaban versus VKAs in popolazioni dialitiche (*AXADIA* NCT02933697 e *RENAL* NCT02942407), tuttora in corso e di cui sono attesi i risultati per fine 2019.

### LAAO e MRC stadio V°d con fibrillazione atriale

Da qualche anno è stata proposta con successo ai pazienti ad elevato rischio trombotico ed emorragico la chiusura percutanea dell'auricola cardiaca sinistra. Tale struttura anatomica, appendice embrionaria dell'atrio sinistro e dalle differenti morfologie, risulta priva di funzioni fisiologiche ma al suo interno è presente un flusso ematico ridotto che può favorire la stasi e la formazione dei trombi. L'efficacia di tale manovra è stata sancita sostanzialmente da due importanti *trial* randomizzati [20–21], il *Protect AF* e il *Prevail Trial*. Essi hanno mostrato una non inferiorità per gli end-point di stroke/embolismo e, nel caso del solo *Protect AF*, una superiorità per l'end-point di mortalità e di riduzione delle emorragie cerebrali della manovra interventistica *versus* la terapia farmacologica convenzionale con warfarin. Il *Prevail Trial* d'altro canto ha evidenziato in particolare una minor incidenza di complicanze procedurali rispetto al *Protect AF* (4.2% vs 8.7%).

Anche in coorti di pazienti ad elevatissimo rischio sia trombo-embolico che emorragico, ulteriori studi hanno confermato come la procedura sia sicura ed efficace [22–23]. In presenza di pazienti selezionati che presentino controindicazioni a lungo termine all'impiego della terapia anticoagulante convenzionale, la chiusura dell'auricola può rappresentare dunque una valida alternativa all'approccio farmacologico. Ciò è anche suggerito dall'*ESC*, che pone un livello di evidenza B, classe IIb [24], ad indicare in ogni caso un certo grado di discordanza d'opinione tra la comunità cardiologica. Più recentemente altre società scientifiche, compreso un documento d'intesa italiano [25], hanno esteso le indicazioni anche alla *coorte* di pazienti nefropatici, individuati come prototipo di pazienti ad elevato rischio emorragico e trombotico, e più genericamente ai pazienti *frail* con dubbia *compliance* che rifiutino la terapia medica o per i quali la gestione farmacologica appaia nel suo insieme problematica. Negli studi storici, il reclutamento di pazienti nefropatici severi o in dialisi è stato nel complesso molto modesto; sono stati pubblicati dati incoraggianti di fattibilità e di sicurezza della procedura [26] ma siamo sempre in attesa di disporre di dati prospettici sull'efficacia della manovra a medio e lungo termine [27].

È in corso un *trial* di intervento randomizzato e di confronto tra il dispositivo *Watchman* (il primo ad essere utilizzato) e la terapia farmacologica usuale in una *coorte* di pazienti con MRC avanzata e in dialisi; i risultati dovrebbero essere disponibili a partire dal 2021 (*The Strategy to Prevent Hemorrhage Associated With Anticoagulation in Renal Disease Management – STOP HARM Trial*).

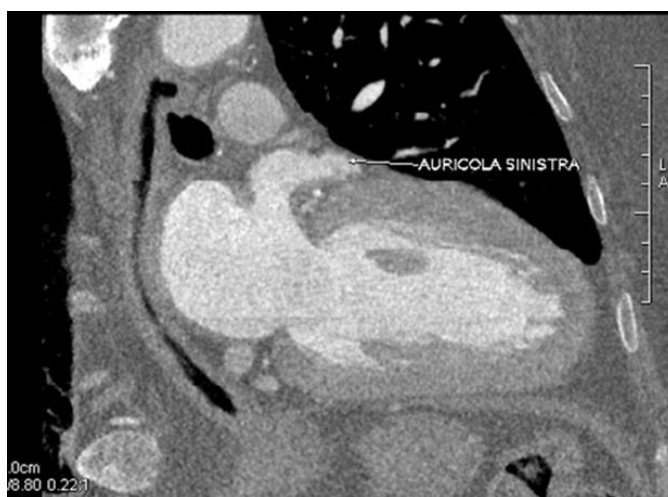
## Materiali e metodi

### Selezione dei pazienti

Presso la cardiologia interventistica dell'Ospedale di Aosta sono stati sottoposti a chiusura percutanea dell'auricola (LAAO) 16 pazienti. Di questi, 12 presentavano una MRC a vario grado di decurtazione funzionale e 6 di questi ultimi erano in dialisi (4 in emodialisi e 2 in dialisi peritoneale). I criteri di selezione dei pazienti tenevano conto dello score di rischio trombo-embolico ed emorragico e della difficoltà di gestione della terapia anticoagulante convenzionale. Erano esclusi dalla selezione pazienti *compliant* e con stabilità dei valori di INR nel range terapeutico.

In Tabella 1 sono riportate le caratteristiche basali dei pazienti nefropatici e le principali indicazioni alla LAAO. Tutti i pazienti presentavano, oltre alla patologia cardio-vascolare, plurime comorbidità. L'età media globale era di 77,6 anni, quella dei pazienti in trattamento dialitico di 73 anni. Il regime scoagulante prevedeva in 7 pazienti il warfarin, in un paziente l'eparina a basso peso molecolare (EBPM), in tre i NAO mentre un paziente non assumeva terapia per rischio emorragico troppo elevato. Il rischio trombo-embolico ed emorragico è stato valutato rispettivamente con il CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score e l'HAS-BLED score. Il CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc è uno score (massimo valore: 9) ampiamente validato per valutare il rischio di stroke in paziente affetti da FA e calcolato in base alla presenza di fattori di rischio come scompenso cardiaco, ipertensione, età, diabete, pregressi eventi trombo-embolici, sesso. Al contrario, l'HAS-BLED score (massimo valore: 9) definisce il rischio di sanguinamento del paziente in terapia anticoagulante e si basa su fattori di rischio come l'età, l'ipertensione, l'insufficienza renale, le alterazioni della funzione epatica, pregressi eventi vascolari, la labilità del controllo dell'INR, l'assunzione di alcol e di farmaci.

Dopo un colloquio preliminare con il nefrologo, il paziente veniva inviato in consulenza cardiologica per ricevere un'esauritiva informativa sulla procedura e per ottenere il consenso informato. Viene pertanto sottoposto ad un ecocardiogramma trans-esofageo (TEE) e ad una TC cuore per valutare la morfologia dell'auricola (Fig. 1), le dimensioni del *device* più appropriato da applicare e per escludere la presenza di trombi, controindicazione all'esecuzione della manovra.



**Fig. 1:** Immagine TC di Auricola sx ad "aletta di pollo"

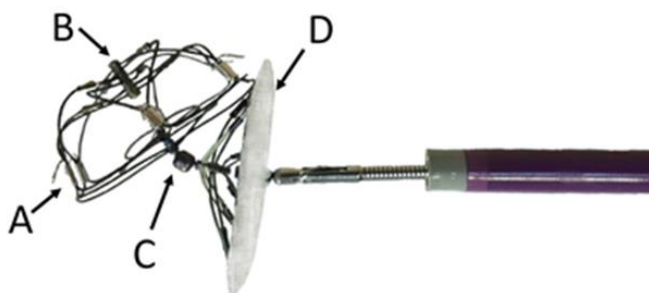
Età	eGFR	Dialisi	Tipo di dialisi	Terapia scoagulante	Patologie cardio-vascolare	Altre patologie	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASC score	HAS BLEED score
63	0	si	HDF	warfarin	IPA, FA parossistica	Emorroidi, diverticolite	2	5
75	10	si	APD	warfarin	IPA, vasculopatia carotidea, FA permanente	BPCO	3	5
79	0	si	APD	EBPM	IPA, cardiopatia ischemica, vasculopatia periferica avanzata, FA permanente	Parkinson, sanguinamenti intestinali	5	6
73	0	si	HDF	warfarin	IPA, cardiopatia ipocinetica post ischemica, FA parossistica, vasculopatia AI trattata	Diabete mellito, neuropatia disautonomica	8	7
71	0	si	HDF	warfarin	IPA, FA permanente.	Potus, BPCO	3	7
77	0	si	HDF	warfarin	IPA, Cardiopatia ischemica	Pregresso trapianto renale.	4	5
83	30	no		warfarin	IPA, FA permanente, BAV III <sup>o</sup> , scompensi recidivanti	Diabete, cirrosi, MGUS	6	7
71	25	no		warfarin	IPA, cardiopatia ipocinetica post ischemica, FA permanente	Diabete, BPCO	5	5
84	60	no		apixaban	IPA, vasculopatia trattata, cardiopatia ischemica, FA permanente	Diabete, Ca colon, angiodisplasie, Ca. polmone	5	4
87	30	no		apixaban	IPA, FA permanente, cardiopatia ischemica vasculopatia aortica e carotidea trattata	BPCO, sanguinamento intestinale.	5	5
80	20	no		nessuna	IPA, cardiopatia ischemica, FA permanente, ictus, vasculopatia carotidea	Anemia multifattoriale	7	6
89	45	no		rivaroxaban	IPA, cardiopatia ischemica, malattia del nodo del seno, FA cronica	Angiodisplasie intestinali	4	5

Legenda: IPA: ipertensione arteriosa, FA: fibrillazione atriale, AI: arti inferiori, BPCO: bronchite cronica ostruttiva, MGUS: gammopatia monoclonale ad incerto significato, Ca: cancro

**Tab. 1: Caratteristiche basali della popolazione considerata. 12 pazienti con IRC di vario grado, età media di 77.6 anni: 6 pazienti in trattamento dialitico. GFR stimato con EPI-CKD**

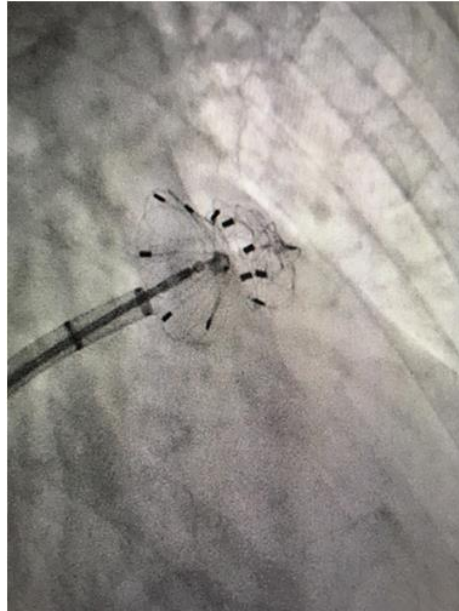
### Aspetti procedurali

La cardiologia interventistica dell'ospedale di Aosta utilizza da due anni un *device* di ultima generazione, l'*Ultraseal LAAC* (CARDIA Inc. Eagan, MI, USA) (Fig. 2). Tale dispositivo *in nitinol* è autoespandibile, completamente recuperabile e riposizionabile: in relazione alla sua conformazione e modalità di assemblaggio si conforma alle varianti morfologiche dell'auricola.



**Fig.2: Dispositivo Ultraseal LAAC (CARDIA Inc. Eagan, MI, USA). A: Bulbo; B: Perno (parte distale); C: Giunto articolato; D: Vela (Lobo distale)**

Le procedure sono eseguite in regime di ricovero ordinario, in anestesia generale previa valutazione anestesiológica, con monitoraggio ecocardiografico transesofageo (TEE) e sotto guida fluoroscopica (Fig. 3). L'accesso vascolare utilizzato è la vena femorale; dopo la puntura transettale cardiaca è somministrata eparina per ottenere un tempo di coagulazione minimo attivato >250 sec prima dell'inserimento del dispositivo.



**Fig.3: Immagine fluoroscopica di device in sede**

Esso viene rilasciato all'interno dell'auricola sinistra con un lento movimento e viene controllata la sua compressione con metodi ecografici ed angiografici prima del rilascio definitivo. Il dispositivo è interamente o parzialmente recuperabile fino a 5 volte se la posizione di impianto o la sua stabilità fossero insoddisfacenti.

È previsto un controllo ecocardiografico transtoracico il giorno seguente la procedura e una radiografia del torace pre-dimissione. I pazienti sono dimessi in doppia terapia antiaggregante per 45 giorni, cui fa seguito la somministrazione di acido acetilsalilico permanentemente. Un TEE o TC di controllo di routine viene normalmente programmato a 45 giorni (Fig.4) prima della sospensione della doppia antiaggregazione e dopo 12 mesi. Successivamente vengono programmati controlli ecocardiografici annuali.



**Fig.4: Immagine ecocardiografica di dispositivo in sede dopo 45 giorni**



Tutti i pazienti affetti da nefropatia cronica avanzata non in dialisi venivano sottoposti a misure di prevenzione convenzionali del danno renale da mezzo di contrasto, secondo le indicazioni del protocollo aziendale: espansione volemica-acetilcisteina e bicarbonato.

## Risultati

La procedura è stata effettuata nei pazienti nefropatici senza complicanze procedurali di rilievo (Tab.2). Il valore medio del CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score risulta di 4.75, quello dell'HAS-BLED Score 5.58. In tutti i casi il *leak* post procedurale è stato trascurabile, inferiore a 5 mm. La degenza media è risultata di 5.1 giorni. Il costo medio della procedura è di 6500 euro, cui vanno sommati i costi di degenza.

Nella specifica coorte dei pazienti dializzati nessuno ha presentato complicanze intra-procedurali: un paziente affetto da BPCO ha presentato un episodio infettivo polmonare batterico semplice, risolto da sola terapia antibiotica nei giorni successivi, che ha determinato un incremento dei tempi di degenza. Nel periodo di follow-up (valore medio di 14 mesi) non si sono osservati eventi trombotici centrali *versus* uno score medio di eventi trombo-embolici attesi, sulla scorta del CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score calcolato, di 4.3/anno. Si sono osservati, 16 e 14 mesi dopo la procedura, due decessi tra i pazienti dializzati per cause non correlabili alla manovra. In un caso, per interruzione del trattamento dialitico per progressione di un quadro neuro-degenerativo antecedente alla manovra; nell'altro caso, per interruzione del trattamento dialitico dovuto agli esiti di una sepsi severa a partenza polmonare in una paziente molto compromessa.

Tra i pazienti nefropatici ma non dializzati, segnaliamo 3 decessi a distanza variabile dalla procedura (da 2 e 18 mesi) per un'insufficienza respiratoria al domicilio, una *Multi Organ Failure* (MOF) successiva a frattura di femore e uno scompenso cardiaco refrattario (Tab. 2).

Tra gli end-point secondari, l'impiego di contrasto (utilizzo medio di MDC di 200 ml circa e, in un solo caso, di 100 ml) non ha determinato in nessun paziente nefropatico, in particolare nei quattro casi con eGFR basale tra 20 e 30 ml/min, un peggioramento funzionale osservabile durante il ricovero; anche la creatinina a distanza di 30 giorni dalla procedura è risultata sovrapponibile ai valori basali.

## Discussione

La prevenzione del rischio trombo-embolico associato alla fibrillazione atriale nel paziente nefropatico cronico rappresenta una vera sfida gestionale. La terapia anticoagulante classica non è supportata da sicuri dati *evidence-based*, anche se questi sono orientati ad un probabile beneficio [19]. Inoltre, con la progressione del danno renale e in particolare con l'avvio del trattamento dialitico, l'utilizzo dei nuovi farmaci anticoagulanti non è al momento raccomandabile.

In attesa di più robuste evidenze di *safety* d'utilizzo dell'Apixaban nella popolazione dialitica, dell'uso di nuove molecole a ridotta eliminazione renale come il Betrixaban (che per caratteristiche di farmacocinetica e farmacodinamica si presterebbe ad un utilizzo ottimale in pazienti instabili [28–29]) e della commercializzazione di nuovi promettenti antidoti all'azione dei NAO, come l'Andexanet alpha, in grado di indurre la reversibilità dell'azione anticoagulante di un ampio spettro di molecole (apixaban, rivaroxaban, edoxaban, betrixaban ed anche eparine) [30], il ricorso a procedure terapeutiche non farmacologiche come la LAAO si sta diffondendo nei pazienti ad elevato rischio trombotico/emorragico e con controindicazione all'impiego a lungo termine dei farmaci anticoagulanti, come è il caso nella coorte dei pazienti nefropatici avanzati.

Pur con i limiti della numerosità campionaria e dell'analisi monocentrica, la nostra esperienza conferma dati di fattibilità e sicurezza della manovra anche nei pazienti dializzati, con risultati favorevoli, mantenuti anche a distanza (follow-up medio di 14 mesi), sia in termini di sicurezza della procedura che in termini di prevenzione degli eventi trombo-embolici. Si somma l'indubbio vantaggio di sospendere una terapia, come quella anticoagulante, di difficile gestione nei pazienti dializzati e con un potenziale impatto comorbido.

Età	GFR	Dialisi	CHA-2 DS-2-VASC score	HAS BLEED score	Complicanze procedurali	Complicanze a distanza	Decesso	Causa decesso
63	0	si	2	5	nessuna	nessuna	no	
75	10	si	3	5	nessuna	polmonite post-procedurale	no	
79	0	si	5	6	nessuna	nessuna	si, dopo 16 mesi	Quadro neuro-degenerativo. Interruzione del trattamento
73	0	si	8	7	nessuna	nessuna	si, 14 mesi	Sepsi severa. Interruzione del trattamento
71	0	si	3	7	nessuna	nessuna	no	
77	0	si	4	5	nessuna	nessuna	no	
83	30	no	6	7	nessuna	nessuna	si, dopo 18 mesi	Insufficienza respiratoria
71	25	no	5	5	nessuna	nessuna	si, dopo 4 mesi	Scompenso cardiaco
84	60	no	5	4	nessuna	nessuna	no	
87	30	no	5	5	nessuna	nessuna	si, dopo 2 mesi	Frattura di femore e MOF
80	20	no	7	6	nessuna	nessuna	no	
89	45	no	4	5	nessuna	nessuna	no	

Tab. 2: Complicanze e cause di decesso osservate nei pazienti nefropatici

## Conclusioni

I pazienti nefropatici cronici, e in particolare quelli in dialisi, sono ad elevato rischio trombotico ed emorragico. In attesa di più robuste evidenze di sicurezza d'impiego dei nuovi NAO, il ricorso a strategie di prevenzione del rischio trombotico con procedure non farmacologiche come la chiusura percutanea dell'auricola sinistra si sta ampiamente diffondendo.

Nella nostra esperienza la procedura si è rivelata sicura nella fase intra e post procedurale, mantenendo la sua efficacia anche nel follow-up a distanza. In relazione all'invasività della manovra e ai suoi costi, è fondamentale, tuttavia, che vi sia una corretta selezione dei pazienti che tenga conto dei fattori clinici e di una informativa adeguatamente fornita.



## BIBLIOGRAFIA

1. Zimmerman D, Sood MM, Rigatto C, et al. Systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence and outcomes of atrial fibrillation in patients on dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 3816-22.
2. Saran R, Li Y, Robinson B, et al. US Renal Data System 2015 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2016; 67(3)(suppl 1):S1-S434.
3. Hart RG, Benavente O, McBride R, et al. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999; 131:492-501.
4. Genovesi S, Rossi E, Gallieni M, et al. Warfarin use, mortality, bleeding and stroke in haemodialysis patients with atrial fibrillation. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30:491-8.
5. Dahal K, Kunwar S, Rijal J, Schulman P, Lee J. Stroke, Major Bleeding, and Mortality Outcomes in Warfarin Users With Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Chest* 2016; 149:951-9.
6. Limdi NA, Nolin TD, Booth SL, et al. Influence of kidney function on risk of suprathreshold international normalized ratio-related hemorrhage in warfarin users: a prospective cohort study. *Am J Kidney Dis* 2015; 65:701-9.
7. Vaziri ND, Wong J, Pahl M, et al. Chronic kidney disease alters intestinal microbial flora. *Kidney Int* 2013; 83:308-15.
8. Fusaro M, Gallieni M, Rebora P, et al. Atrial fibrillation and low vitamin D levels are associated with severe vascular calcification in hemodialysis patients. *J Nephrol* 2016; 29:419-26.
9. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014; 383:955-62.
10. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361:1139-51.
11. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:883-91.
12. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:981-92.
13. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369:2093-104.
14. Wang X, Tirucherai G, Marbury TC, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban in subjects with end stage renal disease on hemodialysis. *J Clin Pharmacol* 2016; 56:628-36.
15. De Vriese AS, Caluwe R, Bailleul E, et al. Dose-finding study of rivaroxaban in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2015; 66:91-8.
16. Mavrakanas TA, Samer CF, Nessim SJ, et al. Apixaban pharmacokinetics at steady state in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28:2241-8.
17. Wanner C, Herzog CA, Turakhia Mintu P, et al. Chronic Kidney Disease and arrhythmias: highlights from a kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) controversies conference. *Kidney Int* 2018; 94:231-4.
18. Siontis CK, Zhang X, Eckard A, et al. Outcomes associated with apixaban use in patients with end-stage kidney disease and atrial fibrillation in the United States. *Circulation* 2018; 138:1519-29.
19. Burlacu A, Genovesi S, Ortiz A, et al. Pros and Cons of antithrombotic therapy in end-stage kidney disease: a 2019 update. *Nephrol Dial Transplant* 2019; 34:923-33.
20. Reddy VY, Doshi SK, Sievert H, et al. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in patients with fibrillation: 2.3-Year Follow-up of the PROTECT-AF (Watchman left atrial appendage system for embolic protection in patients with atrial fibrillation) trial. *Circulation* 2013; 127:720-9.
21. Holmes DR Jr, Kar S, Price MJ, et al. Prospective randomized evaluation of the Watchman left atrial appendage closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64(1):1-12.
22. Boersma LV, Ince H, Kische S, et al. Efficacy and safety of left atrial appendage closure with watchman in patients with or without contraindication to oral anticoagulation: 1 year follow-up outcome data of the EWOLUTION trial. *Hearth Rjytm* 2017; 14:1302-8.
23. Mazzone P, D'Angelo G, Regazzoli D, et al. Percutaneous left atrial appendage closure with WATCHMAN device; peri-procedural and mid-term outcomes from the Traps Registry. *J Interv Card Electrophysiol* 2018; 52:47-52.
24. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal* 2016; 37:2893-962.
25. Casu G, Gulizia MM, Molon G, et al. (ANMCO/AIAC/SICI/GISE/SIC/SICCH) Consensus Document: Percutaneous left atrial appendage occlusion in patients with no valvular atrial fibrillation: indications, patient selection, competences, organization and operator training). *G Ital Cardiol (Rome)* 2016; 17:594-613.
26. Genovesi S, Slaviero G, Porcu L, et al. Implant success and safety of left atrial appendage occlusion in end stage renal disease patients; peri-procedural outcomes from an Italian dialysis population. *Int J Cardiol* 2018; 262:38-42.
27. Pagnotta PA, Chiarito M, Pillaha E, et al. Left atrial appendage closure with the Ultraseal device: initial

- experience and mid-term follow-up. *J Interv Cardiol* 2018; 31:932-8.
28. Huisman MV, Klock FA. Pharmacological properties of betrixaban. *European Heart Journal Supplements* 2018; 20(suppl\_E):E12-5.
29. Connolly Stuart J, Eikelboom JW, Dorian P, et al. Betrixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: results of a phase 2, randomized, dose-ranging study (Explore-Xa). *European Heart Journal* 2013; 34:1498-505.
30. Stuart J. Connolly, Crowter M, Eikelboom JW, et al. Full study report of Andexanet Alfa for bleeding associated with factor Xa inhibitors. *NEJM* 2019; 380:1326-35.