



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

***"ΝΕΟΤΕΡΑ ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ ΚΑΙ
ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΕΣ ΣΕ ΕΙΔΙΚΕΣ ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΑΣΘΕΝΩΝ "***

υπό

ΓΕΩΡΓΙΟΥ Δ. ΦΑΚΑ

Ιατρού

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών
«Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή»

Λάρισα, Ιούνιος 2022

Επιβλέπων:

Μιλτιάδης Ματσάγκας, Καθηγητής *Αγγειοχειρουργικής*, *Τμήμα Ιατρικής*,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

(Καλαντζή Καλλιρρόη, Καρδιολόγος)

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Μιλτιάδης Ματσάγκας, Καθηγητής *Αγγειοχειρουργικής*, *Τμήμα Ιατρικής*,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
2. Καλαντζή Καλλιρρόη, Καρδιολόγος
3. Παπάς Κωνσταντίνος, Καρδιολόγος

Αναπληρωματικό μέλος:

Γιαμούζης Γρηγόριος, Επίκουρος Καθηγητής *Καρδιολογίας*, *Τμήμα Ιατρικής*,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

“Direct oral anticoagulants and bleeding in special populations”

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ολοκληρώνοντας την διπλωματική εργασία, στο τελευταίο εξάμηνο του μεταπτυχιακού προγράμματος νιώθω την ανάγκη να εκφράσω τις ειλικρινείς ευχαριστίες σε όλους τους διδάσκοντες του προγράμματος, οι οποίοι εκτός από μετάδοση της γνώσης, δημιουργώντας προβληματισμούς διατήρησαν ζωντανό το ενδιαφέρον για περαιτέρω μελέτη στο αντικείμενο των θρομβώσεων και της αντιθρομβωτικής αγωγής. Θα ήθελα να ευχαριστήσω, επίσης, τον κύριο Μιλτιάδη Ματσάγκα, Καθηγητή Αγγειοχειρουργικής και υπεύθυνο του προγράμματος και να τον συγχαρώ για την επιτυχημένη διοργάνωσή του. Πρωτίστως, όμως, οφείλω ευχαριστώ στην Καρδιολόγο κυρία Καλλιρρόη Καλαντζή για την καθοδήγηση στην ολοκλήρωση της εργασίας.

Περίληψη

Τα από του στόματος άμεσα δρώντα αντιπηκτικά (Direct Oral Anticoagulants – DOACs) ήλθαν στο προσκήνιο με τη διενέργεια μεγάλων πολυκεντρικών τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών (Randomized Controlled Trials – RCTs) για ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή μη βαλβιδική (Non valvular atrial fibrillation – NVAF) ή με ιστορικό επεισοδίου φλεβικής θρομβοεμβολής (Venous Thromboembolism – VTE). Στον γενικό πληθυσμό τα DOACs συνολικά σε σύγκριση με τους ανταγωνιστές της βιταμίνης K (Vitamin K Antagonists – VKAs) είτε με τον συνδυασμό ηπαρίνης μικρού μοριακού βάρους/ ανταγωνιστών βιταμίνης K, φαίνεται ότι δεν είναι λιγότερο αποτελεσματικά, επιδεικνύοντας ταυτόχρονα καλύτερο προφίλ ασφάλειας όσον αφορά στις μείζονες αιμορραγίες κυρίως μέσω της σημαντικής μείωσης των ενδοκράνιων αιμορραγιών, με κόστος όμως την αύξηση της συχνότητας εμφάνισης αιμορραγίας από το γαστρεντερικό σύστημα.

Η αυξανόμενη χρήση των DOACs είναι γεγονός και μάλιστα σε ομάδες πληθυσμού που χαρακτηρίζονται ως «ειδικές» από τη βιβλιογραφία λόγω συγκεκριμένων χαρακτηριστικών ή νοσημάτων που καθιστούν την έκθεση στα DOACs επισφαλή. Κύρια επιπλοκή των DOACs είναι η αιμορραγία και σκοπός της μελέτης αυτής είναι η ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας για την αναζήτηση του αιμορραγικού κινδύνου σε ειδικές κατηγορίες πληθυσμού, συγκεκριμένα στους ηλικιωμένους, στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, σε ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και σε ασθενείς με ακραίες τιμές βάρους σώματος.

Στην ομάδα των ηλικιωμένων άνω των 75 ετών ο κίνδυνος μειζόνων, γαστρεντερικών, ενδοκράνιων αιμορραγιών αυξάνεται σε σύγκριση με τους νεότερους σε ηλικία ασθενείς ανεξάρτητα από το είδος της αντιπηκτικής αγωγής. Στους ηλικιωμένους η χρήση DOACs έναντι VKAs ελαττώνει σημαντικά τις ενδοκράνιες αιμορραγίες, ενώ δεν επιτυγχάνεται στατιστικά σημαντική μείωση στις μείζονες αιμορραγίες. Το Apixaban φαίνεται ότι οδηγεί σε μικρότερο κίνδυνο μειζόνων αιμορραγιών αλλά και σε μείωση αιμορραγιών πεπτικού, σε αντίθεση με τα Dabigatran και Rivaroxaban, η χρήση των οποίων συμβάλλει σε αύξηση των αιμορραγιών από το γαστρεντερικό σύστημα συγκριτικά με τους ανταγωνιστές της βιταμίνης K. Στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας παρατηρείται αύξηση των παθολογικών αιμορραγιών από τη μήτρα με τη λήψη άμεσων αναστολέων του ενεργοποιημένου παράγοντα X, κυρίως με το Rivaroxaban και λιγότερο με τα

Edoxaban, Apixaban. Εντούτοις, το Dabigatran έναντι της βαρφαρίνης περιορίζει τον κίνδυνο και τη σοβαρότητα παθολογικής αιμορραγίας από τη μήτρα. Η χρήση DOACs έναντι VKAs σε ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο / κίρρωση σταδίου A, B κατά Child Pugh οδηγεί σε ελάττωση αιμορραγικού κινδύνου. Στους νεφροπαθείς με eGFR 30 – 60 ml /min η χορήγηση DOACs συνοδεύεται με παρόμοιο ή μειωμένο αιμορραγικό κίνδυνο. Σημαντική μείωση μειζόνων αιμορραγιών στον πληθυσμό αυτό προέκυψε με τις μειωμένες δόσεις DOACs. Οι ασθενείς με XNN 4^{ου} και τελικού σταδίου φαίνεται από τα μέχρι τώρα διαθέσιμα δεδομένα ότι επωφελούνται από τη λήψη Apixaban μέσω σημαντικής μείωσης του αιμορραγικού κινδύνου. Όσον αφορά στις ακραίες τιμές σωματικού βάρους, η χρήση DOACs έναντι βαρφαρίνης έχει ως αποτέλεσμα χαμηλότερη επίπτωση μείζονος αιμορραγίας στους ασθενείς με νοσογόνο παχυσαρκία και στους ελλιποβαρείς ασθενείς.

Η διενέργεια περαιτέρω τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών κρίνεται απαραίτητη για τη σύγκριση των DOACs μεταξύ τους ώστε να καθοριστεί το κατάλληλο DOAC και η δοσολογία με σκοπό την πιο ασφαλή θεραπευτική προσέγγιση ασθενών με υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο.

Λέξεις – Κλειδιά: αντιπηκτικά, άμεσα δρώντα αντιπηκτικά, νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά, αιμορραγίες, ειδικές κατηγορίες πληθυσμού, ηλικιωμένοι, γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, ηπατική νόσος, κίρρωση, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, ακραίες τιμές σωματικού βάρους

Abstract

Direct Oral Anticoagulants (DOACs) have come to the fore with large Randomized Controlled Trials (RCTs) for patients with non-valvular atrial fibrillation (NVAF) or history of venous thromboembolism (VTE). In general population, DOACs compared to vitamin K antagonists (VKAs) or a combination of low molecular weight heparin – vitamin K antagonists appear to be no less effective, while demonstrating a better safety profile for major bleeding mainly through the significant reduction of intracranial hemorrhage, but at the cost of increasing incidence of bleeding from the gastrointestinal tract.

The increasing use of DOACs is a fact and even in groups of population that are characterized as "special" by the literature due to specific characteristics or diseases that make exposure to DOACs unsafe. The main complication of DOACs is bleeding and the purpose of this study is to review the international literature on the search for bleeding risk in specific populations, namely the elderly, women of childbearing age, patients with chronic liver disease, chronic renal failure and patients with extreme body weight values.

In the group of elderly over 75 years the risk of major, gastrointestinal, intracranial hemorrhage increases compared to younger patients regardless of the type of anticoagulant treatment. In elderly, the use of DOACs versus VKAs significantly reduces intracranial haemorrhage, while a statistically significant reduction in major haemorrhage is not achieved. Apixaban appears to lead to a lower risk of major bleeding but also a reduction in gastrointestinal bleeding, in contrast to Dabigatran and Rivaroxaban, the use of which contributes to an increase in gastrointestinal bleeding compared to vitamin K antagonists. There is an increase in abnormal uterine bleeding with the administration of direct fXa inhibitors, mainly with Rivaroxaban and less with Edoxaban, Apixaban. However, Dabigatran versus Warfarin reduces the risk and severity of abnormal uterine bleeding. The use of DOACs versus VKAs in patients with chronic liver disease / stage A, B cirrhosis according to Child Pugh leads to a reduced risk of bleeding. In patients with chronic renal disease and eGFR 30 - 60 ml/min, the administration of DOACs is associated with a similar or reduced bleeding risk. A significant reduction in major bleeding in this population resulted from reduced DOACs doses. Patients with 4th and final stage CKD show, from the data

available so far, that they benefit from taking Apixaban through a significant reduction in the risk of bleeding. In terms of extreme weight values, the use of DOACs versus Warfarin results in a lower incidence of major bleeding in patients with morbid obesity as well as in underweight patients.

Further randomized clinical trials are needed to compare DOACs with each other to determine the appropriate DOAC and dosage for the safest therapeutic approach to patients at high risk of bleeding.

Key words: anticoagulants, DOACs, direct acting anticoagulants, NOACs, novel oral anticoagulants, bleeding, special populations, elderly, women of reproductive age, liver disease, cirrhosis, chronic renal failure, extreme body weight values

Πίνακας Περιεχομένων

Ευχαριστίες	3
Περίληψη	4
Abstract	6
Πίνακας Περιεχομένων	8

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή.....	11
1.1 Εισαγωγή.....	11
1.2 Ονοματολογία	11
1.3 Μηχανισμός Δράσης VKAs και DOACs	12
1.4 Φαρμακοκινητικό προφίλ των DOACs	13
1.4.1 Dabigatran	13
1.4.2 Rivaroxaban.....	14
1.4.3 Apixaban.....	15
1.4.4 Edoxaban	15
1.4.5 Betrixaban.....	16
1.5 Φαρμακοκινητικές Αλληλεπιδράσεις των DOACs.....	16
1.6 Ενδείξεις χορήγησης των DOACs – Δοσολογία	17
1.6.1 Dabigatran	19
1.6.2 Rivaroxaban.....	20
1.6.3 Apixaban.....	21
1.6.4 Edoxaban	22
1.6.5 Betrixaban.....	22
1.7 Έλεγχος αντιπηκτικής δραστηριότητας	23
1.8. Επιπολασμός Κολπικής Μαρμαρυγής - Φλεβικής Θρομβοεμβολικής νόσου.....	25

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία	26
2.1 Στόχος ανασκόπησης.....	26

2.2 Κριτήρια ένταξης (Πίνακας PICO)	26
2.3 Στρατηγική αναζήτησης (Τεχνική PRISMA)	28
2.4 Εξαγωγή δεδομένων και αξιολόγηση ποιότητας	29
2.5 Ορισμοί	29
Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα	31
3.1 Επιλογή μελετών	31
3.2 Γενικές αρχές πρόληψης αιμορραγίας κατά τη λήψη DOACs	31
3.3 Γενικές αρχές αντιμετώπισης αιμορραγίας κατά τη λήψη DOACs	32
3.3.1 Ελάχιστον αιμορραγίες.....	33
3.3.2 Μείζονες αιμορραγίες μη απειλητικές για τη ζωή.....	33
3.3.3 Απειλητική για τη ζωή αιμορραγία ή αιμορραγία σε κρίσιμο σημείο	34
3.4 Χρήση ειδικών αντιδότων.....	34
3.5 Σκορ προσδιορισμού κινδύνου αιμορραγίας	35
3.6 Σύγκριση αποτελεσματικότητας και ασφάλειας DOACs έναντι παραδοσιακής αντιπηκτικής αγωγής	37
3.7 DOACs και αιμορραγίες σε ηλικιωμένους.....	40
3.7.1 Κολπική μαρμαρυγή και ηλικιωμένοι	40
3.7.2 Φλεβική θρομβοεμβολική νόσος και ηλικιωμένοι	41
3.7.3 «Ευαίσθητου» (fragile) ασθενείς	48
3.7.4 Εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές στην κολπική μαρμαρυγή στον πληθυσμό των ηλικιωμένων.....	48
3.8 DOACs και αιμορραγίες σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας	49
3.9 DOACs και αιμορραγίες σε ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο.....	58
3.10 DOACs και αιμορραγίες σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο	62
3.11 DOACs και αιμορραγίες σε παχύσαρκους	69
3.12 DOACs και αιμορραγίες σε ελλιποβαρείς	71
Κεφάλαιο 4 Συζήτηση	74
Κεφάλαιο 5 Συμπεράσματα	81

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή

1.1 Εισαγωγή

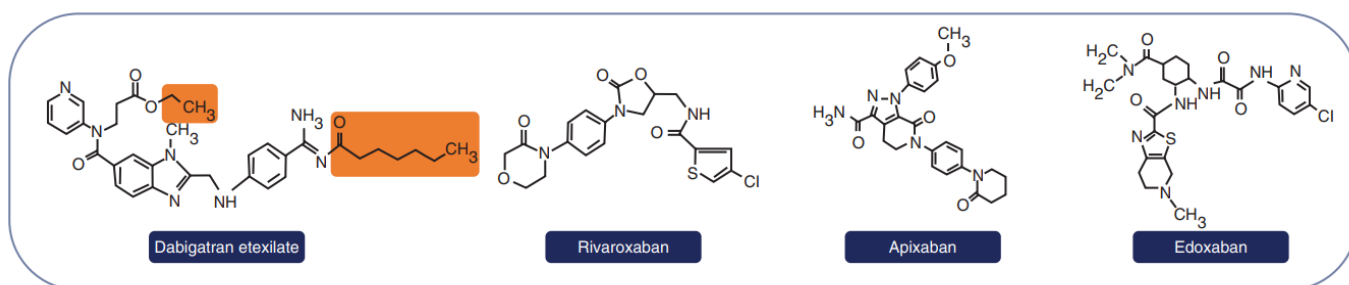
Η αντιπηκτική αγωγή αποτελεί μια σημαντική θεραπευτική επιλογή στην άσκηση της σύγχρονης ιατρικής για την πρόληψη και την αντιμετώπιση του σχηματισμού θρόμβων στο αγγειακό δίκτυο σε μεγάλο εύρος παθήσεων και κλικών καταστάσεων. Ενώ μέχρι πριν 15 έτη τα σκευάσματα της παρεντερικής αντιπηκτικής αγωγής αυξάνονταν σε αριθμό, τα μοναδικά από του στόματος αντιπηκτικά ήταν οι ανταγωνιστές της βιταμίνης K (Vitamin K antagonists - VKAs) με κύριο εκπρόσωπο στην Ελλάδα την ασενοκουμαρόλη (κυκλοφορεί ως Sintrom) και στις δυτικές χώρες τη βαρφαρίνη (κυκλοφορεί ως Warfarin στην Ελλάδα, Coumadin στο εξωτερικό). Όμως, οι VKAs συνοδεύονται από αρκετούς περιορισμούς, που περιλαμβάνουν το στενό θεραπευτικό εύρος, την ανάγκη για τακτικό έλεγχο του χρόνου πήξης, την καθυστερημένη έναρξη – απόσυρση της δράσης τους και τις πολλαπλές αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και την τροφή.¹ Σε αυτό το θεραπευτικό πλαίσιο λύση στους περιορισμούς των VKAs ήρθαν να δώσουν τα DOACs. Τουλάχιστον 2% του πληθυσμού στις ανεπτυγμένες χώρες λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή.² Τα τελευταία 10 έτη αποδείχθηκε η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα των DOACs, καθιστώντας τα σημαντική εναλλακτική αγωγή για την πρόληψη των Ισχαιμικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (IAEE) στην κοιλιακή μαρμαρυγή και για την πρόληψη και θεραπεία της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου. Η συνταγογράφηση των DOACs αυξάνεται διαρκώς καταλαμβάνοντας σήμερα περίπου ίσο ποσοστό με τους VKAs όσον αφορά στη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής.³

1.2 Ονοματολογία

Αρχικά, τα DOACs ονομάζονταν νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά λόγω της πρόσφατης κυκλοφορίας τους· στα αγγλικά, λοιπόν, Novel Oral Anticoagulants (NOACs). Κατόπιν, και με την πάροδο του χρόνου, επικράτησε ο όρος άμεσα δρώντα από του στόματος αντιπηκτικά· στα αγγλικά Direct Oral Anticoagulants (DOACs), όρος που βασίστηκε στον άμεσο μηχανισμό δράσης τους. Τα DOACs περιλαμβάνουν το Dabigatran (κυκλοφορεί με το εμπορικό όνομα Pradaxa), Rivaroxaban (Xarelto), Apixaban (Eliquis), Betrixaban (Bevyxxa), Edoxaban (Savaysa, Lixiana). Το Edoxaban προς το παρόν δεν κυκλοφορεί στην Ελλάδα, ενώ το Betrixaban έχει πάρει έγκριση από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA) αλλά όχι από

τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό (EMA) και συνεπώς δεν χρησιμοποιείται στην Ευρώπη.⁴ Το 2009 γνωρίσαμε το πρώτο DOAC το Dabigatran με την δημοσίευση της πρώτης δοκιμής που αποτέλεσε ορόσημο, συγκρίνοντας το Dabigatran με τη βαρφαρίνη σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή και φέρνοντας επανάσταση στο πεδίο της αντιπηκτικής αγωγής.⁵ Ακολούθησαν το 2011 τα Apixaban και Rivaroxaban, το 2013 το Edoxaban, το 2016 το Betrixaban με την παρουσίαση μεγάλων τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών καθώς και πολυάριθμων μελετών σύγκρισης των DOACs με τη βαρφαρίνη σε διάφορες κλινικές καταστάσεις και υπο-πληθυσμούς ασθενών.^{4,6-8}

Εικόνα 1. Χημική δομή των DOACs¹

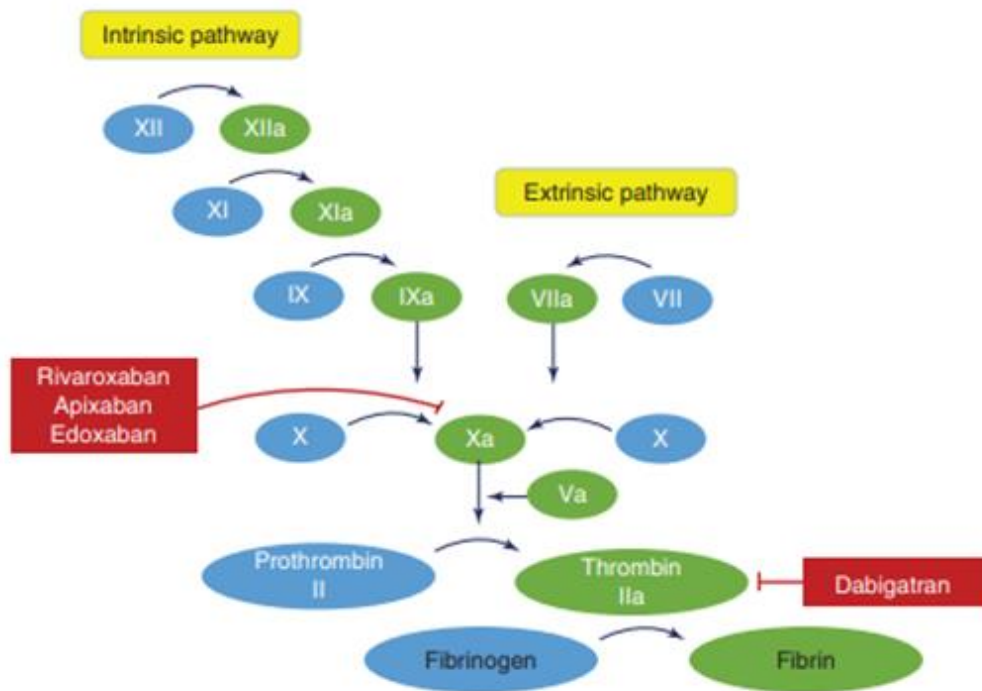


1.3 Μηχανισμός Δράσης VKAs και DOACs

Η βαρφαρίνη δρα αναστέλλοντας το σύμπλεγμα 1 της αναγωγάσης της βιταμίνης K (Vitamin K epoxide reductase complex 1 – VKORC1), εμποδίζοντας την μετατροπή της οξειδωμένης μορφής της βιταμίνης K σε ανηγμένη μορφή. Η ανηγμένη μορφή της βιταμίνης K, όμως, είναι αναγκαίο συνένζυμο της γ-γλουταμυλ-καρβοξυλάσης για την καρβοξυλίωση των ομάδων γλουταμικού οξέος των παραγόντων πήξης II, VII, IX και X. Η καρβοξυλίωση αυτή είναι απαραίτητη για την βιολογική δραστηριότητά τους.¹

Ο μηχανισμός δράσης των DOACs είναι διαφορετικός και έγκειται στην άμεση αναστολή της δραστηριότητας του ενεργοποιημένου παράγοντα X (factor Xa) ή της θρομβίνης (factor IIa). Οι ενεργοποιημένοι αυτοί παράγοντες αποτελούν σημαντικές πρωτεάσες στον καταρράκτη της πήξης, όπως φαίνεται στο **σχήμα 1**.

Τα DOACs με βάση τον μηχανισμό δράσης χωρίζονται σε δύο βασικές κατηγορίες: στους άμεσους αναστολείς της θρομβίνης με εκπρόσωπο το Dabigatran και στους άμεσους αναστολείς του ενεργοποιημένου παράγοντα δέκα (Xa), όπου ανήκουν τα Apixaban, Betrixaban, Edoxaban, Rivaroxaban.



Σχήμα 1. Μηχανισμός δράσης των DOACs¹

Η άμεση δράση των DOACs και η ταχεία επίτευξη μέγιστης συγκέντρωσης και δραστηριότητας στο πλάσμα σε 1-4 ώρες τα διαφοροποιούν από τη βαρφαρίνη, που χρειάζεται 3- 5 ημέρες για να εκδηλώσει το αντιπηκτικό αποτέλεσμα. Ακόμη, ο χρόνος ημιζωής των DOACs είναι μικρότερος 5-17 ώρες (ανάλογα και με την κάθαρση κρεατινίνης) συγκριτικά με τον χρόνο ημιζωής περίπου 40 ωρών των VKAs. Αυτό αποτελεί πλεονέκτημα σε περίπτωση υπερδοσολογίας, αιμορραγίας, για εξασφάλιση μικρού αιμορραγικού κινδύνου πριν από εκλεκτικό χειρουργείο ενώ με τα DOACs δεν υπάρχει ανάγκη για θεραπεία γεφύρωσης. Ωστόσο, αποτελεί μειονέκτημα σε παράλειψη δόσης ή κακής συμμόρφωσης στην θεραπεία. Για τα DOACs υπάρχει καλύτερη συσχέτιση δόσης – συγκέντρωσης στο πλάσμα, οι αλληλεπιδράσεις με τα φάρμακα και την τροφή είναι λιγότερες, ενώ κρίνεται μη απαραίτητος ο τακτικός έλεγχος της πήξης. Αν και τα DOACs έχουν παρόμοιες φαρμακοκινητικές ιδιότητες, τα Rivaroxaban, Edoxaban λαμβάνονται 1 φορά την ημέρα, ενώ τα Apixaban, Dabigatran 2 φορές την ημέρα.^{1,9}

1.4 Φαρμακοκινητικό προφίλ των DOACs

1.4.1 Dabigatran

Το Dabigatran είναι το μόνο DOAC που χορηγείται ως προφάρμακο με τη μορφή Dabigatran etexilate γιατί η γαστρεντερική απορρόφηση του λόγω της υψηλής

πολικότητα του μορίου περιορίζεται σημαντικά, ενώ η μορφή etexilate είναι λιγότερο βασική και υδρόφιλη.¹⁰ Η εντερική απορρόφηση εξαρτάται από τη μεταφορά μέσω P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp). Η πρόσληψή του μαζί με τροφή μπορεί να καθυστερήσει σημαντικά τον χρόνο απορρόφησης του φαρμάκου, καθυστερώντας με αυτό τον τρόπο την επίτευξη μέγιστης συγκέντρωσης στο πλάσμα περίπου 2 ώρες, αλλά δεν τροποποιείται η βιοδιαθεσιμότητα, η οποία είναι μικρή 3-7%.¹⁰ Για αυτό δεν συστήνεται η λήψη του Dabigatran μαζί με φαγητό.¹¹ Οι αναστολείς διαύλων πρωτονίων (Proton pump inhibitors – PPI) και υποδοχέων ισταμίνης H₂ μειώνουν τη βιοδιαθεσιμότητα του Dabigatran etexilate κατά 12-30% χωρίς όμως να παρατηρείται επίδραση στην κλινική αποτελεσματικότητά του. Μετά την απορρόφηση το προφάρμακο υδρολύεται ταχέως σε ενεργό Dabigatran από τις εστεράσες του πλάσματος και ο χρόνος για την επίτευξη μέγιστης συγκέντρωσης στο πλάσμα (T_{max}) είναι 1- 3 ώρες. Το Dabigatran έχει μέτριο όγκο κατανομής (Vd) που κυμαίνεται από 50 έως 70 L και χαμηλή δέσμευση στις πρωτεΐνες του πλάσματος (35%).¹⁰⁻¹² Έχει χρόνο ημίσειας ζωής (T_{1/2}) 12-17 ώρες, ένα μικρό ποσοστό (20%) μεταβολίζεται με αντιδράσεις σύζευξης γλυκορουνιδίων στο ήπαρ, ενώ δεν υφίσταται μεταβολισμό μέσω του κυτοχρώματος P450 και του CYP3A4. Κυρίως απεκκρίνεται αμετάβλητο από τους νεφρούς και απαιτείται προσαρμογή δοσολογίας σε νεφροπαθείς, ενώ αντενδείκνυται στη σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία για την πρόληψη της συσσώρευσης του φαρμάκου και την επακόλουθη αύξηση του κινδύνου μείζονος αιμορραγίας.¹² Αποτελεί υπόστρωμα των μεταφορέων της P-γλυκοπρωτεΐνης και μέσω αυτού του μηχανισμού προκύπτουν φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα. Τέλος, η χορήγηση του περιεχομένου των κάψουλων του Dabigatran etexilate μέσω ρινογαστρικού σωλήνα επηρεάζει την απορρόφηση αυξάνοντας τη κατά 75%.¹¹

1.4.2 Rivaroxaban

Το Rivaroxaban απορροφάται ταχέως και επιτυγχάνει T_{max} σε 2–4 ώρες.¹⁰ Η πρόσληψη τροφής ενισχύει τη βιοδιαθεσιμότητα των δόσεων 15 και 20 mg από 66% σε 80-100%, αυξάνοντας τη διάλυση του φαρμάκου. Ακόμη, η συγχορήγηση με τροφή σχετίζεται με μειωμένη μεταβλητότητα της απορρόφησης μεταξύ των ατόμων, αυξάνοντας την προβλεψιμότητα της συγκέντρωσης του Rivaroxaban στο πλάσμα. Το Rivaroxaban είναι υπόστρωμα τόσο για τους μεταφορείς της P-gp όσο και για τη πρωτεΐνη breast cancer resistant gene protein (BCRP), έχει μέτριο Vd (50 L) και δεσμεύεται σε μεγάλο βαθμό (>90%) από τις πρωτεΐνες του πλάσματος.^{10,11} Ο χρόνος

ημιζωής του Rivaroxaban είναι 5-9 ώρες ενώ αυξάνεται σε 11-13 ώρες στους ηλικιωμένους. Μεταβολίζεται κατά 65% στο ήπαρ από το κυτόχρωμα P450 (CYP) και τα συνένζυμα 3A4 και 2J2 καθώς και από άλλες οδούς ανεξάρτητες από το CYP. Το ένα τρίτο του Rivaroxaban αποβάλλεται μέσω των νεφρών, με το υπόλοιπο να αποβάλλεται στη χολή. Απαιτείται προσαρμογή δοσολογίας σε ασθενείς με νεφρική νόσο και αντενδείκνυται σε μέτρια/σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.¹²

1.4.3 Apixaban

Το Apixaban απορροφάται κυρίως στο λεπτό έντερο και η παρουσία τροφής δεν επηρεάζει τη βιοδιαθεσιμότητα, η οποία είναι περίπου 50%.¹⁰ Ο χρόνος T_{max} είναι 1-3 ώρες. Είναι υπόστρωμα μεταφορέων P- γλυκοπρωτεΐνης και BCRP,¹¹ με υψηλό ποσοστό δέσμευσης στις πρωτεΐνες του πλάσματος (87%) και το χαμηλότερο Vd (περίπου 23 L) σε σύγκριση σε άλλα DOACs. Το Apixaban μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A4/3A5, από άλλα ένζυμα του CYP και δευτερευόντως από τη sulfotransferase (SULT) 1A1, ενώ υφίσταται νεφρική (25%) και ηπατοχολική (75%) απέκκριση.¹ Ο $T_{1/2}$ είναι 12 ώρες. Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια. Το Apixaban μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και αντενδείκνυται σε σοβαρή ηπατική νόσο.¹²

1.4.4 Edoxaban

Το Edoxaban απορροφάται κυρίως στο λεπτό έντερο κατά 62%, ανεξάρτητα από την πρόσληψη τροφής, με τη συμμετοχή του μεταφορέα P-gp και φτάνει στη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα σε 1–2 ώρες.¹¹ Το φάρμακο συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος στο 55% και κατανέμεται εκτενώς στο σώμα με μεγάλο Vd (107L). Το φάρμακο μεταβολίζεται μερικώς από το ένζυμο καρβοξυλεστεράσης-1 του κυτοσόλης, τα ηπατικά μικροσώματα, το ένζυμο CYP3A4 (<10%) και μέσω αντιδράσεων γλυκουρονιδίωσης.¹⁰ Το Edoxaban αποβάλλεται αμετάβλητο στα ούρα (50%) και μέσω της χολικής απέκκρισης (50%). Ο χρόνος ημιζωής είναι 12-14 ώρες.¹ Η νεφρική δυσλειτουργία αυξάνει τις συγκεντρώσεις του φαρμάκου στο πλάσμα, χρειάζεται τροποποίηση της δόσης ενώ το φάρμακο αντενδείκνυται σε σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.¹²

1.4.5 Betrixaban

Το Betrixaban έχει κάποια κοινά στοιχεία με τους υπόλοιπους αναστολείς του παράγοντα Χα, ωστόσο, έχει και κάποιες ξεχωριστές ιδιότητες. Έχει χρόνο ημιζωής 19–27 ωρών, που είναι μεγαλύτερος από τους υπόλοιπους παράγοντες της κατηγορίας. Έχει γρήγορη έναρξη δράσης και ο χρόνος που χρειάζεται για να φτάσει το φάρμακο στη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα είναι 3–4 ώρες. Έχει περίπου 35% βιοδιαθεσιμότητα και προτείνεται η χορήγηση του με τροφή. Επιπλέον, είναι περίπου 60% συνδεδεμένο με τις πρωτεΐνες. Σε αντίθεση με άλλους αναστολείς του παράγοντα Χα, το Betrixaban δεν υφίσταται εκτεταμένο ηπατικό μεταβολισμό από το κυτοχρώμα P 450. Το Betrixaban είναι υπόστρωμα της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) και θα πρέπει να αναμένονται μειωμένα ή αυξημένα επίπεδα όταν το Betrixaban χορηγείται με ισχυρούς επαγωγείς ή αναστολείς της P-gp, αντίστοιχα.⁴

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Target	Thrombin	fXa	fXa	fXa
K_i (nmol/L)	4.5	0.4	0.08	0.56
Bioavailability	6.5% (absolute)	80%	50% (absolute)	60% (absolute)
Effect of food	Delayed and not reduced absorption	Increased absorption (20 mg)	None	None
Administered with food	No	Yes ^a	No	No
V_d	60–70 L	50 L	21 L	>300 L
Protein bound	35%	>90%	87%	40–59%
Prodrug	Yes	No	No	No
T_{max} (h)	1–3	2–4	3–4	2
Half lifetime (h)	12–17	5–9 (healthy)	8–15	8–11
Metabolism (CYP)	Conjugation	3A4, 2J2, and CYP independent	3A4	3A4
P-gp substrate	Yes (only prodrug)	Yes	Yes	Yes
Substrate of other transporters	Not known	BCRP/ABCG2	BCRP/ABCG2	Not known
Renal elimination	80%	35%	27%	50%
Hemodialysis elimination	60–70%	Unlikely	Unlikely	Possible
Administration frequency	Double daily dose	Double daily dose	Double daily dose	Double daily dose

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά Φαρμακοκινητικής και Φαρμακοδυναμικής των DOACs¹

1.5 Φαρμακοκινητικές Αλληλεπιδράσεις των DOACs

Παρά το γεγονός ότι τα DOACs εμφανίζουν λιγότερες αλληλεπιδράσεις, σε σύγκριση με τους VKAs, αυτές δεν είναι αμελητέες. Οι γιατροί πρέπει να λαμβάνουν υπόψη

τις φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις με τη λοιπή φαρμακευτική αγωγή των ασθενών και τις συννοσηρότητες πριν την χορήγηση τους.¹¹

Λαμβάνοντας υπόψη τον ρόλο του μεταφορέα P-grp στην απορρόφηση αλλά και στην εντερική και νεφρική απέκκριση των DOACs, η συγχορήγηση με ισχυρούς επαγωγείς ή αναστολείς της P-grp αντενδείκνυται. Πράγματι, οι αναστολείς της P-grp, συμπεριλαμβανομένων πολλών φαρμάκων, που χρησιμοποιούνται σε μεγάλο βαθμό σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή (π.χ. verapamil, dronedarone, amiodarone, ranolazine και quinidine) αλλά και αντιμυκητιασικά φάρμακα, μακρολίδες και αντιρετροϊκοί αναστολείς πρωτεάσης θα μπορούσαν να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις των DOACs στο πλάσμα με αποτέλεσμα τον αυξημένο κίνδυνο για αιμορραγία. Αντίθετα, ισχυροί επαγωγείς της P-grp όπως rifampicin, carbamazepine μειώνουν σημαντικά τα επίπεδα DOACs στο πλάσμα.^{10,11}

Παράλληλα, ο εξαρτώμενος από το κυτόχρωμα P 450 μεταβολισμός εμπλέκεται σημαντικά στην ηπατική κάθαρση του Rivaroxaban και του Apixaban. Η ισχυρή αναστολή ή επαγωγή του κυτοχρώματος CYP3A4 μπορεί να επηρεάσει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα. Τέλος, το Apixaban και το Rivaroxaban είναι επίσης υποστρώματα των μεταφορέων BRCP, αλλά η κλινική σημασία αυτού του μεταφορέα δεν έχει διερευνηθεί ακόμη.^{10,11}

Στον **Πίνακα 2**, αναφέρονται οι αλληλεπιδράσεις των DOACs με άλλα φάρμακα και η σύσταση για αποφυγή ή η αντένδειξη συγχορήγησης.^{10,11,13}

1.6 Ενδείξεις χορήγησης DOACs – Δοσολογία

Όλα τα DOACs εκτός από το Betrixaban είναι εγκεκριμένα για την πρόληψη ΙΑΕΕ / Συστηματικής Εμβολής στη μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή και για τη θεραπεία φλεβικής θρομβοεμβολής (VTE). Το Betrixaban έχει εγκριθεί μόνο για πρόληψη VTE κατά τη διάρκεια οξείας νόσου, ενώ τα άλλα έχουν εγκριθεί για πρόληψη VTE μετά από μείζονες ορθοπεδικές επεμβάσεις.³ Οι κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν τα DOACs έναντι των VKAs σε μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή. Ακόμη, σε έλλειψη αντενδείξεων προτείνονται τα DOACs έναντι VKAs για τη θεραπεία VTE. RCTs, μετα-αναλύσεις και δεδομένα μητρώων πραγματικού κόσμου δείχνουν ότι τα DOACs δεν είναι κατώτερα των VKAs και μάλιστα έχουν μικρότερο ποσοστό συνολικών αιμορραγιών.¹³

DOAC	Enzyme inhibitors (increased bleeding risk)	Enzyme inducers (reduced antithrombotic effect)
Dabigatran (substrate for P-gp but not CYP)	Contraindicated: Cyclosporine Dronedarone Itraconazole Ketoconazole Not recommended: Tacrolimus Use with caution: Amiodarone HIV protease inhibitors Posaconazole Quinidine Ticagrelor Verapamil	Avoid: Carbamazepine Phenytoin Rifampicin St. John's wort
Apixaban (substrate for CYP3A4 and P-gp)	Contraindicated ² : Itraconazole Ketoconazole Posaconazole Voriconazole HIV protease inhibitors Use with caution: Amiodarone Diltiazem Naproxen Quinidine Verapamil	Not recommended: Carbamazepine Phenobarbital Phenytoin Rifampicin St. John's Wort
Edoxaban (substrate for P-gp but not CYP)	Edoxaban dose reduction: Cyclosporin Dronedarone Erythromycin Ketoconazole Use with caution: Amiodarone Quinidine Verapamil Avoid: HIV protease inhibitors	Use with caution: Carbamazepine Phenobarbital Phenytoin Rifampicin St. John's Wort
Rivaroxaban (substrate for CYP3A4 and P-gp)	Contraindicated/not recommended: Itraconazole Ketoconazole Posaconazole Voriconazole HIV protease inhibitors Avoid: Dronedarone	Avoid: Carbamazepine Phenobarbital Phenytoin Rifampicin St. John's Wort

Πίνακας 2. Αλληλεπιδράσεις των DOACs με άλλα φάρμακα. Συστάσεις για αποφυγή ή η αντένδειξη συγχορήγησης¹³

Η χρήση DOACs αντί VKAs για κολπική μαρμαρυγή είναι αποδεκτή σε ασθενείς με μικρή - μέτρια βαλβιδική νόσο (εκφυλιστική στένωση μιτροειδούς, ανεπάρκεια μιτροειδούς), βιοπροσθετική βαλβίδα (μετά τους 3 πρώτους μετεγχειρητικούς μήνες), διαδερμική εμφύτευση αορτικής βαλβίδας, υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια.¹¹ Τα δεδομένα στη σοβαρή αορτική στένωση και στη διαδερμική βαλβιδοπλαστική αορτικής είναι περιορισμένα και συνεπώς συνιστάται να χρησιμοποιούνται τα DOACs με προσοχή. Σε ασθενείς με μέτρια/σοβαρή στένωση μιτροειδούς, μηχανική βαλβίδα ή αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο γίνεται χρήση VKAs και όχι DOACs.¹¹ Η τυχαιοποιημένη δοκιμή RE-ALIGN επιχείρησε να συγκρίνει το Dabigatran έναντι της βαρφαρίνης σε ασθενείς με μηχανική βαλβίδα αλλά τερματίστηκε πρόωρα λόγω σημαντικής αύξησης των ΙΑΕΕ και των μειζόνων αιμορραγιών στην ομάδα του Dabigatran.¹⁴

1.6.1 Dabigatran

Χορήγηση για:

I) πρόληψη ΙΑΕΕ/ συστηματικής εμβολής σε μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή:

Η συνηθισμένη δόση είναι 150 mg δις ημερησίως. Στην κλινική δοκιμή φάσης III για πρόληψη ΙΑΕΕ/ΣΕ σε μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή μελετήθηκαν οι δόσεις 150 mg /110 mg δις ημερησίως, ωστόσο δεν ορίστηκαν από πριν τα κριτήρια χορήγησης της μειωμένης δόσης. Σύμφωνα με το φύλλο οδηγιών προτείνεται η δόση 110 mg δις ημερησίως εάν πληρείται κάποιο από τα παρακάτω στοιχεία: ηλικία ≥ 80 ετών, συγχορήγηση verapamil, αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας από το γαστρεντερικό σύστημα.¹²

II) κολπική μαρμαρυγή σε ασθενείς με πρόσφατο οξύ στεφανιαίο επεισόδιο και/ή αγγειοπλαστική στεφανιαίων :

Η τυπική δόση είναι 150 mg δις ημερησίως , η μειωμένη 110 mg, ενώ ισχύουν τα ίδια κριτήρια μείωσης της δόσης.¹²

III) θεραπεία ΕΒΦΘ/ΠΕ :

Αρχικά για τουλάχιστον 5 ημέρες χορηγείται μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη ή ηπαρίνη μικρού μοριακού βάρους. Η συνέχεια της θεραπείας γίνεται με Dabigatran σε δόση 150 mg δις ημερησίως. Δεν έχει μελετηθεί η χαμηλότερη δόση 110 mg σε

αυτή την κλινική περίπτωση, ωστόσο και εδώ το φύλλο οδηγιών προτείνει μείωση δόσης 110 mg δις ημερησίως όπως και στην κοιλιακή μαρμαρυγή.

IV) μακροχρόνια θεραπεία μετά τους 6 μήνες πρόληψης υποτροπής ΕΒΦΘ/ΠΕ:

Ισχύουν τα ίδια δεδομένα δοσολογίας, προσαρμογής της δόσης με την θεραπεία οξείας φάσης ΕΒΦΘ/ΠΕ.

V) πρόληψη φλεβικής θρομβοεμβολής μετά από μείζον ορθοπεδικό χειρουργείο:

Χορηγείται Dabigatran σε δόση 220 mg ή 150 mg 1 φορά ημερησίως. Η χαμηλότερη δόση σύμφωνα με το φύλλο οδηγιών του φαρμάκου συστήνεται σε κάθαρση κρεατινίνης 30-50 ml/min, συγχορήγηση verapamil, amiodarone, quinidine, ηλικία >75 ετών.¹¹

1.6.2 Rivaroxaban

Χορήγηση για:

I) πρόληψη ΙΑΕΕ/ συστηματικής εμβολής σε μη βαλβιδική κοιλιακή μαρμαρυγή:

Η συνηθισμένη δόση είναι Rivaroxaban 20 mg μία φορά ημερησίως. Μείωση δόσης σε 15 mg/ ημέρα γίνεται σε ασθενείς με CrCl:15-49 ml/min.¹²

II) κοιλιακή μαρμαρυγή σε ασθενείς με πρόσφατο οξύ στεφανιαίο επεισόδιο και/ή αγγειοπλαστική στεφανιαίων:

Χορηγούνται 15 mg μία φορά ημερησίως. Προτείνεται μείωση σε Rivaroxaban 10 mg ημερησίως αν η κάθαρση κρεατινίνης είναι 30-49 ml/min.^{11,12}

III) θεραπεία ΕΒΦΘ/ΠΕ :

Αρχικά, χορηγούνται 15 mg δις ημερησίως για 21 ημέρες, χωρίς να είναι απαραίτητη η χορήγηση ΗΜΜΒ/κλασικής ηπαρίνης στην αρχική φάση. Κατόπιν, η δόση ρυθμίζεται σε 20 mg μία φορά ημερησίως.

IV) μακροχρόνια θεραπεία μετά τους 6 μήνες πρόληψης υποτροπής ΕΒΦΘ/ΠΕ:

Χαμηλή δόση Rivaroxaban 10 mg μία φορά ημερησίως, στο φύλλο οδηγιών σημειώνεται ότι σε ασθενείς υψηλού κινδύνου υποτροπής VTE χορηγείται δόση 20 mg μία φορά/ημέρα.

V) πρόληψη φλεβικής θρομβοεμβολής μετά από μείζον ορθοπεδικό χειρουργείο:

Χαμηλή δόση Rivaroxaban 10 mg μία φορά ημερησίως.

VI) δευτερογενής πρόληψη αθηρο-θρομβωτικού επεισοδίου σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο και/ή συμπτωματική περιφερική νόσο των αρτηριών (χωρίς άλλη ένδειξη χορήγησης αντιπηκτικής αγωγής):

Χορηγείται Rivaroxaban 2,5 mg δύο φορές την ημέρα σε συνδυασμό με ακετυλοσαλικυλικό οξύ 100 mg μία φορά την ημέρα. Η κλινική αυτή ένδειξη προέκυψε από την τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή COMPASS. Το συμπέρασμα της δοκιμής ήταν ότι συγκριτικά με την χορήγηση μόνο ASA 100 mg, η συγχορήγηση Rivaroxaban 2,5 mg δύο φορές ημέρα και ASA 100 mg υπερείχε όσον αφορά στην μείωση καρδιαγγειακής θνητότητας και εμφάνισης ΙΑΕΕ, με παρόμοιο κίνδυνο μειζόνων αιμορραγιών στις 2 ομάδες. Το κλινικό όφελος παρατηρήθηκε κυρίως σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, συμπεριλαμβανομένων ασθενών με πολυαγγειακή αθηρωμάτωση, χρόνια νεφρική νόσο, καρδιακή ανεπάρκεια ή σακχαρώδη διαβήτη.¹⁵

1.6.3 Apixaban

Χορήγηση για:

I) πρόληψη ΙΑΕΕ/ συστηματικής εμβολής σε μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή:

Η συνηθισμένη δόση είναι 5mg Apixaban δις ημερησίως. Χορηγείται σε δόση 2,5 mg δις ημερησίως, αν πληρούνται δύο από τα παρακάτω κριτήρια μείωσης της δόσης: βάρος ≤ 60 kg, ηλικία ≥ 80 ετών, κρεατινίνη ορού $\geq 1,5$ mg/dl. Επίσης η δοσολογία προσαρμόζεται σε 2,5 mg δις ημερησίως σε CrCl: 15-29 ml/min.^{11,12}

II) κολπική μαρμαρυγή σε ασθενείς με πρόσφατο οξύ στεφανιαίο επεισόδιο και/ή αγγειοπλαστική στεφανιαίων:

Ισχύει ίδια δοσολογία με την ανωτέρω αναφερόμενη.

III) θεραπεία ΕΒΦΘ/ΠΕ:

Αρχικά, χορηγούνται 10 mg δις ημερησίως για 7 ημέρες, χωρίς να είναι απαραίτητη η χορήγηση ΗΜΜΒ/κλασικής ηπαρίνης στην αρχική φάση. Κατόπιν, η δόση ρυθμίζεται σε 5 mg δις ημερησίως. Δεν προβλέπεται μειωμένη δόση.

IV) μακροχρόνια θεραπεία μετά τους 6 μήνες πρόληψης υποτροπής ΕΒΦΘ/ΠΕ:

Χαμηλή δόση Apixaban 2,5 mg δις ημερησίως.

V) πρόληψη φλεβικής θρομβοεμβολής μετά από μείζον ορθοπεδικό χειρουργείο:

Χαμηλή δόση Apixaban 2,5 mg δις ημερησίως.

1.6.4 Edoxaban

I) πρόληψη ΙΑΕΕ/ συστηματικής εμβολής σε μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή:

Η συνηθισμένη δόση είναι Edoxaban 60 mg μία φορά ημερησίως. Μείωση δόσης σε 30 mg/ημερησίως γίνεται σε βάρος ≤ 60 kg, κάθαρση κρεατινίνης 15-49 ml/min, συγχορήγηση ισχυρού αναστολέα P-gr όπως dronaderone, erythromycin, cyclosporine, ketoconazole.

II) κολπική μαρμαρυγή σε ασθενείς με πρόσφατο οξύ στεφανιαίο επεισόδιο και/ή αγγειοπλαστική στεφανιαίων :

Ισχύει ίδια δοσολογία με την ανωτέρω αναφερόμενη.

III) θεραπεία ΕΒΦΘ/ΠΕ:

Αρχικά, για τουλάχιστον 5 ημέρες χορηγείται μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη ή ηπαρίνη μικρού μοριακού βάρους. Η συνέχεια της θεραπείας γίνεται με Edoxaban σε δόση 60 mg μία φορά ημερησίως. Ισχύουν τα ίδια κριτήρια μείωσης της δόσης.

IV) μακροχρόνια θεραπεία μετά τους 6 μήνες πρόληψης υποτροπής ΕΒΦΘ/ΠΕ:

Edoxaban σε δόση 60 mg μία φορά ημερησίως.

V) πρόληψη φλεβικής θρομβοεμβολής μετά από μείζον ορθοπεδικό χειρουργείο:

30 mg μία φορά την ημέρα. Η χρήση για αυτή την ένδειξη έχει μελετηθεί μόνο στην Ασία και δεν έχει πάρει έγκριση στην Ευρώπη. ¹¹

1.6.5 Betrixaban

Έχει εγκριθεί για χρήση στις ΗΠΑ σε παθολογικούς ασθενείς με οξεία νόσο για την πρόληψη VTE. Χορηγείται δόση φόρτισης 160 mg από το στόμα και συνέχεια δόση 80 mg x 1 / ημέρα για 35-42 ημέρες. Προβλέπεται μείωση της δόσης κατά 50%, δηλαδή, χορήγηση δόσης εφόδου 80 mg ακολουθούμενη από δόσεις 40 mg μία φορά την ημέρα σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (CrCl 15-30 mL/min) ή σε συγχορήγηση με ισχυρό αναστολέα P-gr (π.χ. amiodarone, azithromycin, verapamil, ketoconazole, clarithromycin).^{4,16}

1.7 Έλεγχος αντιπηκτικής δραστηριότητας

Στην καθημερινή κλινική πράξη η χρήση DOACs δεν απαιτεί την παρακολούθηση της πήξης, καθώς και οι RCTs φάσης III που συνέκριναν τα DOACs με τους VKAs διεξάχθηκαν χωρίς προσαρμογές της δόσης με βάση τις μετρήσεις των επιπέδων των DOACs στο πλάσμα.⁵⁻⁸

Η επίδραση των DOACs στις συνηθισμένες εργαστηριακές εξετάσεις πήξης {χρόνος προ-θρομβίνης- prothrombin time (PT), χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης - activated partial thromboplastin time (aPTT), χρόνος θρομβίνης (TT)} έχει μελετηθεί εκτενώς.¹⁷ Η επίδραση των DOACs σε αυτές τις εξετάσεις ρουτίνας αναφέρεται στον **Πίνακα 3**.

Πίνακας 3. Επίδραση των DOACs στις συνήθεις εξετάσεις πήξης¹⁷

DOAC	APTT	TT	PT
Dabigatran	Normal APTT excludes supratherapeutic levels but does not exclude the presence of therapeutic dabigatran	Normal TT excludes the presence of dabigatran Prolonged TT may suggest either clinically relevant or trivial levels	Slightly prolonged at peak concentrations
Rivaroxaban	Slightly prolonged at peak concentrations	Not affected	With sensitive reagents normal PT excludes supratherapeutic and therapeutic levels Does not exclude trough levels
Apixaban	Slightly prolonged at peak concentrations	Not affected	Slightly prolonged at peak concentrations
Edoxaban	Slightly prolonged at peak concentrations	Not affected	With sensitive reagents, normal PT excludes supratherapeutic and therapeutic levels Does not exclude trough levels

APTT, activated partial thromboplastin time; DOAC, direct oral anticoagulant; PT, prothrombin time; TT, thrombin time.

Συνοψίζοντας, ο συνήθης έλεγχος της πήξης δεν παρέχει ακριβή εκτίμηση των αντιπηκτικών επιδράσεων των DOACs. Ωστόσο, ένα φυσιολογικό aPTT αποκλείει τα υπερθεραπευτικά επίπεδα σε ασθενείς που λαμβάνουν Dabigatran. Η φυσιολογική τιμή χρόνου θρομβίνης αποκλείει την παρουσία Dabigatran, ενώ ο παρατεταμένος χρόνος θρομβίνης είναι ενδεικτικός κλινικά σημαντικών είτε χαμηλών επιπέδων Dabigatran στο πλάσμα.¹⁷ Η επίδραση του Apixaban, Edoxaban και Rivaroxaban στο PT εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την ευαισθησία του αντιδραστηρίου που χρησιμοποιείται.¹⁷⁻¹⁹ Επομένως, μια φυσιολογική τιμή PT δεν αποκλείει απαραίτητα θεραπευτικά επίπεδα Rivaroxaban, Edoxaban και Apixaban. Με τη χρήση μεθόδου υψηλής ευαισθησίας προσδιορισμού του χρόνου προθρομβίνης, φυσιολογικές τιμές

PT αποκλείουν θεραπευτικά επίπεδα Rivaroxaban, Edoxaban όχι όμως και θεραπευτικά επίπεδα Apixaban.²⁰

Η ακριβής μέτρηση της αντιπηκτικής δράσης των DOACs μπορεί να γίνει μέσω ειδικών αναλύσεων πήξης που αναπτύχθηκαν για τον προσδιορισμό των επιπέδων DOACs στο πλάσμα.¹¹ Η υγρή χρωματογραφία με φασματομετρία μάζας (Liquid chromatography with mass spectrometry - LC-MS) θεωρείται η μέθοδος πρότυπο για τον προσδιορισμό των επιπέδων των DOACs λόγω του υψηλού βαθμού ειδικότητας, ευαισθησίας, αναπαραγωγιμότητας. Ωστόσο, η μέθοδος αυτή δεν είναι ευρέως διαθέσιμη, είναι χρονοβόρα, ακριβή και απαιτεί υψηλό επίπεδο τεχνογνωσίας. Διατίθενται χρωμογονικές αναλύσεις anti-FXa για τη μέτρηση των συγκεντρώσεων των αναστολέων FXa στο πλάσμα. Τα χαμηλά και τα υψηλά επίπεδα στο πλάσμα μπορούν να μετρηθούν με αποδεκτή εργαστηριακή ακρίβεια.¹¹ Η οπτική πυκνότητα που παράγεται ανά λεπτό είναι αντιστρόφως ανάλογη με την ποσότητα του άμεσου αναστολέα FXa στο δείγμα. Αρκετές μελέτες έχουν αποδείξει υψηλό βαθμό συσχέτισης χρωμογονικού προσδιορισμού και προσδιορισμού των επιπέδων DOACs στο πλάσμα με υγρή χρωματογραφία - φασματομετρία μάζας.²¹ Για αυτό οι βαθμονομημένες για κάθε DOACs χρωμογονικές αναλύσεις anti-FXa συνιστώνται ως κατάλληλες μέθοδοι για την παροχή ταχείας ποσοτικοποίησης των αναστολέων FXa από το Διεθνές Συμβούλιο Τυποποίησης της Αιματολογίας (International Council for Standardisation in Haematology - ICSH). Παράλληλα, η μέτρηση χρόνου αραιωμένης θρομβίνης (diluted thrombin time - dTT), ο χρωμογονικός προσδιορισμός εκαρίνης (ecarin chromogenic assay - ECA) και ο χρωμογονικός προσδιορισμός anti-FIIa εμφανίζουν μια άμεση γραμμική σχέση με τις συγκεντρώσεις Dabigatran και είναι κατάλληλες για την ποσοτική εκτίμησή τους.¹⁹

Οι αναμενόμενες μέγιστες και κατώτερες συγκεντρώσεις σε ασθενείς υπό DOACs αναφέρονται στον **Πίνακα 4**.

Expected DOAC peak and trough concentrations in NVAf and VTE treatment. Reproduced with permission from Gosselin *et al* (2018). © Georg Thieme Verlag KG.

Indication	Dabigatran		Rivaroxaban		Apixaban		Edoxaban	
	Stroke prevention in NVAf	Treatment PE/VTE	Stroke prevention in NVAf	Treatment PE/VTE	Stroke prevention in NVAf	Treatment PE/VTE	Stroke prevention in NVAf	Treatment PE/VTE
Dose	150 mg bid	150 mg bid	20 mg qd	20 mg qd	5 mg bid	5 mg bid	60 mg qd	60 mg qd
Peak concentration (ng/ml)	175* (117-275)	175* (117-275)	249† (184-343)	270† (189-419)	171‡ (91-321)	132‡ (59-302)	170§ (125-245)	234¶ (149-317)
Trough concentration (ng/ml)	91* (61-143)	60* (39-95)	44† (12-137)	26† (6-87)	103‡ (41-230)	63‡ (22-177)	36§ (19-62)	19¶ (10-39)

Πίνακας 4. Αναμενόμενες μέγιστες και κατώτερες συγκεντρώσεις DOAC¹⁹

Η εργαστηριακή αξιολόγηση της έκθεσης στο φάρμακο και της αντιπηκτικής δράσης μπορεί να βοηθήσει τους κλινικούς γιατρούς σε καταστάσεις έκτακτης ανάγκης όπως i) αιμορραγία (τραυματική ή αυτόματη) , ii) επείγουσες επεμβάσεις με ή δίχως ανάγκη νευροαξονικού αποκλεισμού, iii) υποψία υπερδοσολογίας, iv) ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο/ συστηματική ή φλεβική θρόμβωση για διευκρίνιση αποτυχίας ή μη συμμόρφωσης στη θεραπεία. Ακόμη, οι μετρήσεις των επιπέδων πλάσματος μπορεί να βοηθήσουν στη λήψη κλινικών αποφάσεων 1) σε ακραίες τιμές βάρους σώματος (<50 - >120 kg), 2) σε προχωρημένη χρόνια νεφρική νόσο, 3) όταν συγχωρηθούν φάρμακα και αναμένονται αλληλεπιδράσεις, 4) πριν από εκλεκτικό χειρουργείο σε ασθενείς στους οποίους μπορεί να υπάρχει ακόμη δραστηριότητα DOACs, 5) σε ασθενείς με προηγηθείσα επέμβαση γαστρεντερικού (π.χ. βαριατρική επέμβαση) που μπορεί να επηρεάζει την απορρόφηση των DOACs, 6) για την αξιολόγηση πιθανής συσσώρευσης φαρμάκου στους ηλικιωμένους. Αυτό, ωστόσο, θα πρέπει να γίνεται αν υπάρχει καθοδήγηση από ειδικό στην πήξη και γνωρίζοντας ότι δεν υπάρχουν ακόμη δεδομένα κλινικής έκβασης τυχαιοποιημένων μελετών που να υποστηρίζουν μια τέτοια στρατηγική παρά μόνο δεδομένα μελετών παρατήρησης.¹⁹⁻²³

1.8 Επιπολασμός Κολπικής Μαρμαρυγής και Φλεβικής Θρομβοεμβολικής Νόσου

Παγκοσμίως, η κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ) θεωρείται η πιο συχνά εμφανιζόμενη παρατεταμένη καρδιακή αρρυθμία. Η ΚΜ σχετίζεται με σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα, προμηνύοντας σημαντική επιβάρυνση για τους ασθενείς. Η Αμερικανική ένωση καρδιολόγων αναφέρει ότι ο κίνδυνος ΙΑΕΕ είναι 4-5 φορές μεγαλύτερος σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή.²⁴ Ο επί του παρόντος εκτιμώμενος επιπολασμός της ΚΜ στους ενήλικες είναι μεταξύ 2% και 4% και αναμένεται αύξηση 2,3 φορές λόγω του αυξανόμενου προσδόκιμου και της εντατικοποίησης της αναζήτησης της κολπικής μαρμαρυγής.²⁵⁻²⁸ Η αύξηση της ηλικίας είναι ο βασικός παράγοντας κινδύνου ΚΜ, αλλά η αυξανόμενη επιβάρυνση άλλων συννοσηροτήτων είναι επίσης σημαντική, όπως η υπέρταση, η καρδιακή ανεπάρκεια, η στεφανιαία νόσος, ο σακχαρώδης διαβήτης, η χρόνια νεφρική νόσος (ΧΝΝ), η παχυσαρκία, η δυσλιπιδαιμία. Ακόμη, στους παράγοντες κινδύνου συγκαταλέγονται η βαλβιδοπάθεια, η έλλειψη άσκησης, κατάχρηση αλκοόλ, κάπνισμα, η υπνική αποφρακτική άπνοια, η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, οξεία ασθένεια.¹²

Η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος (ΦΘΕ), που παρουσιάζεται κλινικά ως εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση (ΕΒΦΘ) ή πνευμονική εμβολή (ΠΕ), είναι παγκοσμίως το τρίτο πιο συχνό οξύ καρδιαγγειακό σύνδρομο μετά το έμφραγμα του μυοκαρδίου και το εγκεφαλικό επεισόδιο.²⁹ Για την ΕΒΦΘ η ετήσια επίπτωση κυμαίνεται από 53-162 ανά 100.000 πληθυσμού, για τη ΠΕ 39-115 ανά 100.000 πληθυσμού.^{30,31} Ο κίνδυνος για ΦΘΕ αυξάνεται με την ηλικία, εκτιμάται ότι διπλασιάζεται κάθε δεκαετία μετά την ηλικία των 40.³² Στα αίτια της μεγαλύτερης επίπτωσης στους ηλικιωμένους συγκαταλέγονται οι κακοήθειες, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, η στεφανιαία νόσος, η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, η ακινητοποίηση και ο κλινοστατισμός λόγω εγκεφαλικού επεισοδίου, κατάγματος και νοσηλείας. Αν και αυξάνεται ο αριθμός των ηλικιωμένων και των επεισοδίων ΦΘΕ, δεν αυξάνεται η θνητότητα λόγω των πιο αποτελεσματικών παρεμβάσεων και θεραπειών.³³

60% των επεισοδίων φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου παρουσιάζονται ως ΕΒΦΘ, το υπόλοιπο ως ΠΕ με ή χωρίς ΕΒΦΘ. Η εκτεταμένη ΕΒΦΘ μπορεί να προκαλέσει μεταθρομβωτικό σύνδρομο και φλεβική ανεπάρκεια. Οι θάνατοι από ΠΕ είναι αιφνίδιοι και οι περισσότερες θανατηφόρες ΠΕ που ανακαλύπτονται στη νεκροτομή δεν διαγνώστηκαν εν ζωή. Η έγκαιρη διάγνωση και κυρίως η αποτελεσματική πρόληψη σε ασθενείς υψηλού κινδύνου είναι απαραίτητη καθώς >50% των επεισοδίων φλεβικής θρομβοεμβολής ακολουθούν χειρουργείο, τραύμα, κλινοστατισμό, νοσηλεία.¹³

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία

2.1 Στόχος ανασκόπησης

Στόχος της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η μέσω της συστηματικής ανασκόπησης της διεθνούς βιβλιογραφίας ανεύρεση και καταγραφή της συχνότητας των αιμορραγιών σε ειδικές ομάδες ασθενών που λαμβάνουν DOACs. Μεταξύ των προς ανάλυση πληθυσμών τέθηκαν οι ηλικιωμένοι, οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, οι ηπατοπαθείς, οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο και οι ασθενείς με ακραίες τιμές βάρους σώματος.

2.2 Κριτήρια ένταξης (Πίνακας PICO)

Χρησιμοποιήθηκαν άρθρα της διεθνούς βιβλιογραφίας αφού διαμορφώθηκε το κατάλληλο ερώτημα για τη δόμηση της εργασίας με βάση τη στρατηγική PICO (Πίνακας 5). Χρησιμοποιήθηκαν τα ακόλουθα κριτήρια ένταξης στην έρευνα:

A) i) ηλικιωμένοι ii) γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας iii) ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο iv) ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο v) ασθενείς με ακραίες τιμές βάρους σώματος

B) Εντάχθηκαν ασθενείς κατάλληλοι για θεραπεία με DOACs σύμφωνα με τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής καρδιολογικής εταιρείας και της Ευρωπαϊκής ένωσης καρδιακού ρυθμού.

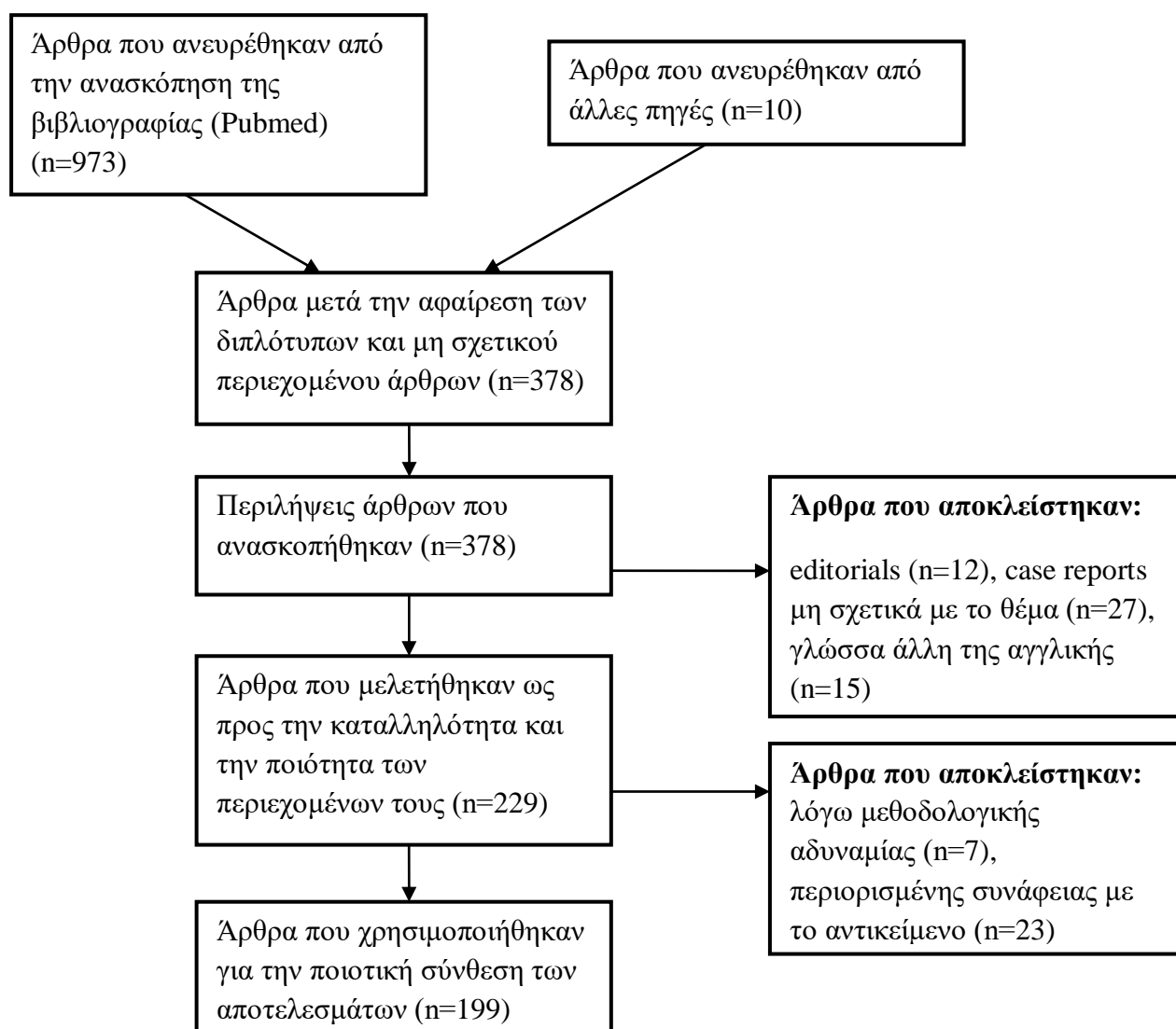
Γ) για τη διάγνωση της μείζονος και μη μείζονος κλινικά σχετικής αιμορραγίας χρησιμοποιήθηκαν οι ορισμοί της Διεθνούς εταιρείας θρόμβωσης και αιμόστασης (International Society on Thrombosis and Haemostasis – ISTH)

Patient	Ασθενείς ηλικιωμένοι, γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, ηπατοπαθείς, νεφροπαθείς, με ακραίες τιμές βάρους σώματος υπό αγωγή με DOACs
Problem	Αιμορραγίες μείζονες, CRNM, ενδοκράνιες, γαστρεντερικού συστήματος
Intervention	Συστηματική ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας
Comparison	Σύγκριση των DOACs μεταξύ τους και με τους VKAs Σύγκριση συχνότητας εμφάνισης αιμορραγίας των διάφορων υπο-ομάδων με τον γενικό πληθυσμό
Outcome	Συχνότητα εμφάνισης, πρόληψη και αντιμετώπιση αιμορραγιών

Πίνακας 5. Πίνακας PICO

2.3 Στρατηγική αναζήτησης (Τεχνική PRISMA)

Για την ανασκόπηση αυτή πραγματοποιήθηκε αναζήτηση στη βάση δεδομένων Medline (Pubmed). Μια σειρά λέξεων - κλειδιά στην αγγλική γλώσσα σχετικές με το γενικό περιεχόμενο του θέματος χρησιμοποιήθηκε: Dabigatran, Apixaban, Rivaroxaban, Edoxaban, Betrixaban, DOACs, Oral Anticoagulants, Bleeding, Hemorrhage, Bleeding risk, Hemorrhage risk. Ακόμη, για τον περιορισμό της έκτασης των αποτελεσμάτων σε κάθε υπο-ομάδα των προς μελέτη ασθενών χρησιμοποιήθηκαν οι όροι: Elderly, Age ≥ 75 — Women, Reproductive Age, Fertile, Uterine bleeding — Cirrhosis, Chronic Liver disease — Chronic renal disease, Renal impairment, Dialysis — High Body Weight, Obesity, Morbid Obese, Low Body Weight, Extreme Body Weight. Η μελέτη περιορίστηκε σε άρθρα στην αγγλική γλώσσα με διαθεσιμότητα πλήρους κειμένου. Αφού έγινε αφαίρεση διπλότυπων και άρθρων μη σχετικού περιεχομένου, πραγματοποιήθηκε μελέτη περιλήψεων και επιλογή των πιο αντιπροσωπευτικών άρθρων (Σχήμα 2).



Σχήμα 2. Ροή διαγράμματος Prisma

2.4 Εξαγωγή δεδομένων και αξιολόγηση ποιότητας

Η συλλογή των δεδομένων διενεργήθηκε από ένα άτομο, τον συγγραφέα της διπλωματικής εργασίας. Η αξιολόγηση των άρθρων που βρέθηκαν κατά την αναζήτηση της βιβλιογραφίας έγινε αρχικά με βάση τη συνάφεια του περιεχομένου με τον στόχο της εργασίας. Κατόπιν ελέγχθηκε η μεθοδολογία της κάθε μελέτης ως προς τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού των ασθενών. Ιδιαίτερη βαρύτητα δόθηκε στα αποτελέσματα τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών, αναλύσεων υπο-ομάδων τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών, μελετών προοπτικών και αναδρομικών. Παράλληλα, μετα-αναλύσεις, συστηματικές ανασκοπήσεις, κατευθυντήριες οδηγίες επιστημονικών εταιρειών αξιοποιήθηκαν. Προτεραιότητα δόθηκε στην εξαγωγή δεδομένων από δημοσιεύσεις της τελευταίας δεκαετίας, χωρίς όμως να αποκλειστούν παλαιότερες σημαντικές δημοσιεύσεις της διεθνούς βιβλιογραφίας.

2.5 Ορισμοί

Δεν υπάρχει επίσημα κάποιο αποδεκτό όριο για τον ορισμό των ηλικιωμένων. Σύμφωνα με την επικράτηση της κολπικής μαρμαρυγής που αυξάνεται σημαντικά μετά τα 75 θεωρούμε ως ηλικιωμένους τους πολίτες ≥ 75 ετών.³⁴

Ως πάσχοντες από χρόνια ηπατική νόσο συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με διάγνωση κίρρωσης, ανεξάρτητα από βαθμολογία Child-Pugh και ασθενείς με ηπατική ίνωση και βαθμολογία FIB-4 $> 3,25$. Ένα από τα εργαλεία που χρησιμοποιούνται στις μελέτες για ασθενείς με κίρρωση είναι το σύστημα ταξινόμησης Child Pugh Turcotte (CTP). Είναι προγνωστικό μοντέλο που χρησιμοποιείται παγκοσμίως για την πρόβλεψη της θνησιμότητας στην κίρρωση, ενσωματώνει πέντε παραμέτρους: ολική χολερυθρίνη ορού, λευκωματίνη ορού, χρόνο προθρομβίνης, βαρύτητα ασκτικής συλλογής και εγκεφαλοπάθεια. Με βάση αυτά τα στοιχεία, ο ασθενής κατηγοριοποιείται σε ένα από τα τρία στάδια CTP αυξανόμενης βαρύτητας (A, B ή C). Τα ποσοστά επιβίωσης στο 1 και 2 έτος είναι αντίστοιχα 95% και 90% για ασθενείς σταδίου A με CTP, ενώ είναι 80% και 70% για CTP σταδίου B και 45% και 38% για ασθενείς σταδίου C.³⁵

Ως χρόνια νεφρική νόσος (XNN) ορίζεται η διαταραχή της δομής ή της λειτουργίας των νεφρών που παραμένει για περισσότερο από τρεις μήνες. Με βάση τον εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR), η XNN ταξινομείται στο στάδιο 1 (≥ 90 mL/min), στάδιο 2 (60 έως 89 mL/min), στάδιο 3α (45 έως 59 mL/min),

στάδιο 3β (30 έως 44 mL/min), στάδιο 4 (15 έως 29 mL/min) και στάδιο 5 (<15 mL/min). Στο στάδιο 5 (τελικού σταδίου νεφρική νόσος, end stage renal disease ESRD), οι περισσότεροι ασθενείς χρειάζονται θεραπεία υποκατάστασης νεφρού, όπως αιμοκάθαρση (Hemodialysis HD), περιτοναϊκή κάθαρση ή μεταμόσχευση νεφρού. Αν και υπάρχουν διαφορετικές μέθοδοι προσδιορισμού του σταδίου ΧΝΝ, ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) που υπολογίζεται με τον τύπο Cockcroft-Gault είναι η μέθοδος που έχει χρησιμοποιηθεί περισσότερο στις κλινικές δοκιμές που αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της αντιπηκτικής αγωγής.³⁷ Σε πολλές μελέτες η χρόνια νεφρική νόσος κατηγοριοποιείται με βάση την κάθαρση κρεατινίνης σε ήπια CrCl \geq 60 ml/min, μέτριου βαθμού CrCl 30-59 ml/min και ως σοβαρή εάν η CrCl είναι μικρότερο από 30 ml/min, ενώ οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση εξετάζονται ξεχωριστά.³⁸

Ως ασθενείς με ακραίες τιμές βάρους σώματος ορίστηκαν:

α) ασθενείς με νοσογόνο παχυσαρκία και δείκτη μάζας σώματος \geq 40 kg /m² ή με βάρος σώματος >120 kg,³⁹

β) ελλιποβαρείς ασθενείς με δείκτη μάζας σώματος < 18,5 kg /m² ή με βάρος σώματος <60 kg (<50 kg σύμφωνα με άλλες μελέτες). Ο δείκτης μάζας σώματος <18,5 kg/m² σε σύγκριση με το βάρος σώματος <60 kg είναι πιο αξιόπιστος δείκτης καθορισμού των ελλιποβαρών ασθενών καθώς αντικατοπτρίζει καλύτερα τη σύσταση του σώματος και σχετίζεται πιο στενά με τη φαρμακοκινητική, φαρμακοδυναμική των φαρμάκων. Επίσης, η άποψη αυτή στηρίζεται από το ότι το μέσο ύψος μεταξύ των διαφόρων πληθυσμών διαφέρει και οι Ασιάτες ασθενείς είναι γενικά αδύνατοι και χαμηλότερου ύψους. Συνεπώς το σωματικό βάρος <60 kg δεν θα ήταν επαρκές κριτήριο για τη διάκριση των ασθενών ως ελλιποβαρών.⁴⁰

Η μείζονα αιμορραγία σύμφωνα με την Διεθνή εταιρεία θρόμβωσης και αιμόστασης (ISTH)⁴¹ σε μη χειρουργικούς ασθενείς ορίζεται ως η συμπτωματική αιμορραγία και

- i. Θανατηφόρα αιμορραγία και/ή
- ii. Αιμορραγία σε κρίσιμη περιοχή ή όργανο, όπως ενδοκράνια, ενδοσπονδυλική, ενδοφθάλμια, οπισθοπεριτοναϊκή, ενδοαρθρική, περικαρδιακή, ενδομυϊκή με σύνδρομο διαμερίσματος και/ή
- iii. Αιμορραγία που προκαλεί μείωση της αιμοσφαιρίνης κατά 2 g/dl ή περισσότερο ή οδηγεί σε μετάγγιση δύο ή περισσότερων μονάδων ολικού αίματος ή συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων.

Η κλινικά σχετική μη μείζονα αιμορραγία ορίζεται ως οποιοδήποτε σημείο ή σύμπτωμα αιμορραγίας (π.χ. περισσότερη αιμορραγία από ότι θα αναμενόταν σε μια κλινική περίπτωση, συμπεριλαμβανομένης της αιμορραγίας που διαπιστώθηκε μόνο με απεικόνιση) που δεν πληροί τα κριτήρια για τον ορισμό ISTH της μείζονος αιμορραγίας, αλλά πληροί τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα κριτήρια:

- i. ανάγκη ιατρικής παρέμβασης από επαγγελματία υγείας
- ii. ανάγκη για νοσηλεία ή αυξημένο επίπεδο φροντίδας
- iii. ανάγκη ιατρικής επίσκεψης (όχι μόνο τηλεφωνική ή ηλεκτρονική επικοινωνία)⁴¹

Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα

3.1 Επιλογή μελετών

Η επιλογή μελετών πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με την τεχνική PRISMA. Ανευρέθηκε αρχικά αριθμός άνω των 900 άρθρων στην βάση δεδομένων Pubmed, σχετιζόμενων με τις λέξεις-κλειδιά που αναφέρθηκαν, από το 2009 οπότε και δημοσιεύτηκε η πρώτη κλινική δοκιμή DOAC έως και την 15^η Μαρτίου 2022. Κατόπιν προσθήκης μελετών από το μητρώο RIEETE και κατευθυντηρίων οδηγιών διεθνών εταιρειών, με βάση τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού, επιλέχθηκαν 45 άρθρα σχετικά με την εμφάνιση αιμορραγίας υπό DOACs σε ηλικιωμένους, 30 άρθρα για την ομάδα των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας, 17 για ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο, 35 για ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, 15 για νοσογόνο παχυσαρκία, 13 για ελλιποβαρείς.

3.2 Γενικές αρχές πρόληψης αιμορραγίας κατά τη λήψη DOACs

Αφού διαπιστωθεί ένδειξη για χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής, τα DOACs προτιμώνται έναντι των VKAs σε όλους τους κατάλληλους για DOACs ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή.¹² Κατά την έναρξη ενός DOAC, απαιτείται γνώση της τρέχουσας νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας καθώς όλα τα DOACs αποβάλλονται σε κάποιο βαθμό μέσω των νεφρών και η νεφρική λειτουργία καθορίζει τη δοσολογία τους. Γενική αίματος θα πρέπει να λαμβάνεται ως αναφορά για μελλοντική παρακολούθηση. Είναι σημαντική η εκτίμηση του κινδύνου αιμορραγίας, χρησιμοποιώντας τα διάφορα αιμορραγικά σκορ. Όμως, η υψηλή βαθμολογία δεν αποτελεί λόγο αποφυγής της αντιπηκτικής αγωγής. Αντίθετα, ιδιαίτερα σε ασθενείς

με υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο, θα πρέπει να εντοπιστούν, να αντιμετωπιστούν οι τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου αιμορραγίας και να γίνει προγραμματισμός για πιο συχνή κλινική παρακολούθηση.⁴² Ομοίως, η αδυναμία, η γνωστική εξασθένηση και ο κίνδυνος πτώσεων δεν πρέπει γενικά να αποτελούν λόγο για μη χορήγηση αντιπηκτικών.

Σε κάθε επίσκεψη είναι απαραίτητο να γίνεται εκ νέου εκπαίδευση σχετικά με τη σημασία του αυστηρού προγράμματος λήψης της αγωγής, ενημέρωση για μικρές αιμορραγίες (ούλων, επίσταξη, μικρή εκχύμωση) και να δίνονται οδηγίες ώστε να μην παραληφθεί καμία δόση χωρίς επικοινωνία με τον θεράποντα ιατρό. Νέα φάρμακα που λαμβάνει ο ασθενής και η λήψη μη συνταγογραφούμενων φαρμάκων πρέπει να εξετάζονται. Η ταυτόχρονη χορήγηση αντιαιμοπεταλιακών αυξάνει τον κίνδυνο γαστρεντερικής αιμορραγίας έως και 2 φορές και έχει συγκεκριμένες ενδείξεις.¹¹ Επίσης η λήψη ΜΣΑΦ μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο γαστρεντερικής αιμορραγίας. Οι φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις των DOACs με αναστολείς P-gp ή/και CYP3P4 πρέπει να εξετάζονται καθώς μπορεί να οδηγήσουν σε αύξηση των επιπέδων DOACs και να προδιαθέσουν σε αιμορραγικές επιπλοκές.¹¹ Εξετάσεις αίματος (γενική αίματος, νεφρική ηπατική λειτουργία) χρειάζεται να γίνονται ετησίως, ανά 4 μήνες στους ασθενείς >75 ετών ή στους «ευαίσθητους» ασθενείς και εάν υπάρχει έκπτωση νεφρικής λειτουργίας με CrCl <60 ml/min τότε το πηλίκο CrCl/10 δίνει το μέγιστο διάστημα σε μήνες μέχρι τον επόμενο εργαστηριακό έλεγχο.¹² Ιδιαίτερα σημαντική σε κάθε επίσκεψη είναι η αξιολόγηση των τροποποιήσιμων παραγόντων για αιμορραγία: μη ελεγχόμενη υπέρταση >160 mmHg, φαρμακευτική αγωγή που προδιαθέτει για αιμορραγία, υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ, πτώσεις. Τέλος, πρέπει να γίνεται σωστή επιλογή των ασθενών μετά από επεισόδιο VTE που είναι υποψήφιοι για εκτεταμένη χρονικά θεραπεία αντιπηκτικής αγωγής.¹³

3.3 Γενικές αρχές αντιμετώπισης αιμορραγίας κατά τη λήψη DOACs

Οι στρατηγικές για τη διαχείριση των αιμορραγικών επιπλοκών σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με DOACs βασίζονται στην ανάλυση της κλινικής κατάστασης. Απαραίτητη είναι η εκτίμηση της αιμορραγίας ως μικρής, μείζονος μη απειλητικής για τη ζωή ή απειλητικής για τη ζωή με βάση την κλινική εικόνα, λαμβάνοντας υπόψιν τη θέση, την ηλικία του ασθενούς και τις συννοσηρότητές του. Σημαντικές είναι οι πληροφορίες για την ώρα της τελευταίας λήψης DOAC, το δοσολογικό σχήμα, ενώ αξιολογούνται παράγοντες που επηρεάζουν τις συγκεντρώσεις των

DOACs στο πλάσμα (νεφρική λειτουργία, ηπατική λειτουργία, συγχορήγηση φαρμάκων) και παράγοντες που επηρεάζουν την αιμόσταση, π.χ. ταυτόχρονη χρήση αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων. Τόσο οι συνήθεις εξετάσεις πήξης όσο και οι δοκιμασίες που μετρούν τα επίπεδα DOACs στο πλάσμα είναι σημαντικές στην αξιολόγηση των αιμορραγιών. Φυσιολογικές τιμές dTT/ecarin clotting time για το Dabigatran ή anti-Xa activity για ασθενείς που ελάμβαναν anti-FXa παράγοντες αποκλείουν τα επίπεδα στο πλάσμα των αντίστοιχων αντιπηκτικών.^{11,43}

3.3.1 Ελάσσονες αιμορραγίες

Οι μικρές αιμορραγίες σε ασθενείς υπό DOACs δεν πρέπει να υποτιμούνται καθώς αποτελούν συχνά αιτία διακοπής της θεραπείας.⁴⁴ Η διακοπή ή η προσωρινή διακοπή χωρίς συζήτηση με τον θεράποντα ενέχει αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολής. Οι ήσσονος σημασίας αιμορραγίες μπορούν συνήθως να αντιμετωπιστούν καθυστερώντας τη λήψη ή παραλείποντας μια δόση DOACs. Τα DOACs έχουν μικρό χρόνο ημιζωής στο πλάσμα και η αιμόσταση αναμένεται εντός 12 - 24 ωρών μετά από μια παραληφθείσα δόση. Η επίσταξη και η αιμορραγία των ούλων μπορούν συχνά να αντιμετωπιστούν με τοπικά αντι-ινωδολυτικά ή καυτηριασμό της βλάβης.^{11,45}

3.3.2 Μείζονες αιμορραγίες μη απειλητικές για τη ζωή

Αρχικά, εφαρμόζονται τα τυπικά υποστηρικτικά μέτρα όπως μηχανική συμπίεση, ενδοφλέβια χορήγηση υγρών και ταυτόχρονα διενεργούνται συγκεκριμένες διαγνωστικές και θεραπευτικές παρεμβάσεις για τον εντοπισμό και τη διαχείριση της αιτίας της αιμορραγίας, π.χ. γαστροσκόπηση. Ο από του στόματος άνθρακας εάν χορηγηθεί εντός 2-4 ωρών από την λήψη του φαρμάκου έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την απορρόφηση του Arixaban και του Dabigatran.⁴⁶ Η χρήση του σε υπερδοσολογία συνιστάται για όλα τα DOACs καθώς αναμένεται να μειώσει την έκθεση. Η επαρκής ενυδάτωση συμβάλει στη νεφρική αποβολή του φαρμάκου. Η αιμοκάθαρση είναι αποτελεσματική στη μείωση της συγκέντρωσης του Dabigatran και έχει συσχετιστεί με μείωση της διάρκειας και της σοβαρότητας της αιμορραγίας.⁴⁷ Παράλληλα, με το πέρας του χρόνου αναμένεται μείωση της αντιπηκτικής δράσης λόγω των σχετικά σύντομων χρόνων ημιζωής των DOACs. Οι περισσότερες οδηγίες προτείνουν 1 g i.v. (επανάληψη κάθε 6 ώρες αν χρειάζεται) του αντι-ινωδολυτικού παράγοντα τρανεξαμικού οξέος καθώς δοκιμές της χρήσης του σε τραυματικές αιμορραγίες ή σε επείγουσα χειρουργική επέμβαση δεν εντόπισαν αύξηση του θρομβωτικού

κινδύνου.⁴⁸ Η μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων συστήνεται σε επίπεδο αιμοσφαιρίνης $\leq 7\text{g/dl}$, ή $\leq 8\text{g/dl}$ σε περίπτωση στεφανιαίας νόσου. Επιθυμητή είναι και διατήρηση αριθμού αιμοπεταλίων $\geq 50.000/\mu\text{L}$. Σε περίπτωση μείζονος αιμορραγίας που δεν είναι άμεσα απειλητική για τη ζωή αλλά μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές επιπλοκές, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο αναστροφής του αντιπηκτικού.

3.3.3 Απειλητική για τη ζωή αιμορραγία ή αιμορραγία σε κρίσιμο σημείο

Ασθενείς με απειλητική για τη ζωή αιμορραγία ή αιμορραγία σε κρίσιμο σημείο υπό θεραπεία με DOACs μπορεί να επωφεληθούν από την αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης επιπλέον των τυπικών μέτρων που περιγράφονται παραπάνω.⁴⁹ Η ομαλοποίηση της πήξης από μόνη της συχνά δεν είναι επαρκής για να σταματήσει η αιμορραγία, αλλά μπορεί να επιτρέψει παρεμβάσεις για τον έλεγχο της εστίας της αιμορραγίας.⁵⁰

3.4 Χρήση ειδικών αντιδότην

Το Idarucizumab (Praxbind) αποτελεί θραύσμα μονοκλωνικού αντισώματος που δεσμεύει ειδικά το Dabigatran. Στη μελέτη REVERSE-AD, το φάρμακο χρησιμοποιήθηκε επιτυχώς σε ασθενείς που λάμβαναν Dabigatran και εμφάνιζαν μείζονα/απειλητική για τη ζωή αιμορραγία ή ανάγκη επείγουσας χειρουργικής επέμβασης.⁵¹ Το Idarucizumab ανέστρεψε πλήρως την αντιπηκτική δράση του Dabigatran μέσα σε λίγα λεπτά και, ως εκ τούτου, θεωρείται θεραπεία πρώτης γραμμής σε τέτοιες καταστάσεις.¹¹ Συνολικά 5 g idarucizumab χορηγούνται ενδοφλεβίως ως δύο διαδοχικές bolus εγχύσεις με διαφορά μικρότερη των 15 λεπτών.¹² Εάν δεν είναι διαθέσιμο, μπορεί να γίνει αιμοκάθαρση για την μερική αποβολή του Dabigatran από την κυκλοφορία ή χορήγηση 50 IU/kg ενεργοποιημένου συμπλόκου προθρομβίνης (activated Prothrombin Complex Concentrate - aPCC) ή συμπυκνώματος συμπλόκου προθρομβίνης (Prothrombin Complex Concentrate - PCC).¹³

Το Andexanet-alfa είναι ένα ανασυνδυασμένο, ανενεργό ανθρώπινο ανάλογο FXa που δεσμεύει μη ειδικά αναστολείς FXa αναστέλλοντας έτσι τη δράση όλων των αναστολέων FXa (συμπεριλαμβανομένων ηπαρινών χαμηλού μοριακού βάρους και UFH). Στη μελέτη ANNEXA-4, το Andexanet-alpha χρησιμοποιήθηκε με επιτυχία

σε μείζονες ή απειλητικές για τη ζωή αιμορραγίες σε ασθενείς υπό Apixaban, Rivaroxaban.⁵² Λαμβάνοντας υπόψη τον παρόμοιο τρόπο δράσης αναμένεται ότι θα είναι αποτελεσματικό και σε ασθενείς που λαμβάνουν Edoxaban. Δεν υπάρχει επίσημα αντίδοτο για το Betrixaban αλλά πιθανόν το Andexanet-alfa να αναστρέφει την δράση του.⁴ Το Andexanet-alfa χορηγείται ενδοφλεβίως σε διάστημα 15-30 λεπτών και ακολουθεί έγχυση 2 ωρών ανάλογα με το DOAC και το χρονικό διάστημα από την τελευταία λήψη.¹¹ Έχει βραχύ χρόνο ημιζωής και για αυτό χρειάζεται προσοχή αφού ακόμη και μετά από αναστροφή κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις DOACs μπορεί να εμφανιστούν και να συμβάλουν σε υποτροπή της αιμορραγίας.¹²

Στην Ευρώπη το Andexanet-alpha είναι εγκεκριμένο μόνο για την αναστροφή της απειλητικής για τη ζωή ή της μη ελεγχόμενης αιμορραγίας σε ασθενείς που λαμβάνουν Apixaban ή Rivaroxaban. Η διαθεσιμότητα του είναι αρκετά περιορισμένη και έχει αυξημένο κόστος.³³ Επομένως, συχνά για την αναστροφή των άμεσων αναστολέων του παράγοντα Χα σε ασθενείς με αιμορραγία απειλητική για τη ζωή χρησιμοποιούνται PCC ή aPCC σε δόση 50 IU/kg, με βάση έμμεσες ενδείξεις οφέλους από δοκιμές σε υγιή άτομα. Οι περισσότερες οδηγίες δεν συνιστούν τον ανασυνδυασμένο ενεργοποιημένο παράγοντα VII ως παράγοντα αναστροφής παρά μόνο ως έσχατη λύση.⁵³

Το PER977 (ciraparantag), ένα μικρό συνθετικό κατιονικό μόριο, συνδέεται με τα διάφορα αντιπηκτικά μέσω μη ομοιοπολικού δεσμού υδρογόνου και βρίσκεται υπό ανάπτυξη ως παν-αντίδοτο για ηπαρίνες και DOACs.⁵⁴ Οι μελέτες φάσης I δείχνουν ταχεία και διαρκή αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης του Enoxaparin και του Edoxaban. Αυτά τα αντίδοτα αποτελούν σημαντικά φαρμακολογικά επιτεύγματα και θα ενισχύσουν τη χρήση των DOACs στην κλινική πράξη.^{54,55}

3.5 Σκορ προσδιορισμού κινδύνου αιμορραγίας

Η αξιολόγηση του κινδύνου αιμορραγίας είναι απαραίτητη σε κάθε έναρξη από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής. Διάφορα εργαλεία έχουν αναπτυχθεί και επικυρωθεί για την εκτίμηση των ποσοστών αιμορραγίας στον πληθυσμό με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή. Ακολουθούν τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα:

A) HEMORR₂HAGES score εκτιμά τους εξής παράγοντες κινδύνου: ηπατική/νεφρική νόσος, κατάχρηση αλκοόλ, κακοήθεια, ηλικία >75 ετών, θρομβοπενία, ιστορικό αιμορραγίας, κίνδυνος υποτροπής αιμορραγίας, υπέρταση μη ελεγχόμενη, αναιμία,

γενετικοί παράγοντες (πολυμορφισμοί CYP2C9), αυξημένος κίνδυνος πτώσεων, ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου.

B) HAS-BLED score εκτιμά τους εξής παράγοντες κινδύνου: μη ελεγχόμενη υπέρταση, ηπατική/νεφρική δυσλειτουργία, ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου, ιστορικό αιμορραγίας ή προδιάθεση για αιμορραγία, ηλικία >65 ετών, ασταθές INR (σε λήψη VKAs), κατάχρηση αλκοόλ, λήψη ΜΣΑΦ ή αντιαιμοπεταλιακών.

Γ) ATRIA bleeding score εκτιμά τους εξής παράγοντες κινδύνου : αναιμία, σοβαρή ΧΝΑ, ηλικία ≥ 75 ετών, ιστορικό αιμορραγίας, υπέρταση.⁵⁶

Τα σύνολα βαθμολογίας που υποδεικνύουν υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας με τα εργαλεία HEMORR₂HAGES, HAS-BLED και ATRIA είναι ≥ 4 , ≥ 3 και ≥ 5 , αντίστοιχα. Ωστόσο, κανένα σκορ δεν είναι ειδικό για τα DOACs, καθώς αυτά τα συστήματα έχουν επικυρωθεί κυρίως σε ασθενείς που λαμβάνουν VKAs.³³ Ενώ αυτά τα εργαλεία μπορεί να επιχειρήσουν να εκτιμήσουν τον κίνδυνο για μείζονα και δυνητικά θανατηφόρα αιμορραγικά συμβάντα, προσφέρουν κακή διαφοροποίηση μεταξύ της σοβαρότητας ή του τύπου της αιμορραγίας. Επειδή οι παράγοντες κινδύνου για αιμορραγία και εγκεφαλικό συχνά επικαλύπτονται, οι ασθενείς με τον υψηλότερο κίνδυνο για εγκεφαλικό έχουν επίσης τις υψηλότερες βαθμολογίες κινδύνου αιμορραγίας.¹¹ Η βαθμολογία HAS-BLED έχει αποδειχθεί ότι έχει την καλύτερη προγνωστική απόδοση για μείζονα και κλινικά σχετική μη μείζονα αιμορραγία σε σύγκριση με το HEMORR₂HAGES και το εργαλείο βαθμολόγησης ATRIA, σύμφωνα με συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις που συγκρίνουν προσεγγίσεις πρόβλεψης κινδύνου αιμορραγίας.⁵⁶

Αντίστοιχα έχουν αναπτυχθεί σκορ αιμορραγικού κινδύνου για τη χορήγηση αντιπηκτικών στη φλεβική θρομβοεμβολική νόσο. Τα σκορ που χρησιμοποιούνται και τα χαρακτηριστικά των ασθενών που προβλέπουν μείζονα αιμορραγία αναφέρονται στον **Πίνακα 6**.²⁹

Οι ασθενείς με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, με βάση την κρίση του ερευνητή, το ιατρικό ιστορικό του ασθενούς και τα αποτελέσματα εργαστηριακών εξετάσεων, εξαιρέθηκαν από τις μελέτες παρατεταμένης θεραπείας με αντιπηκτικά στη φλεβική θρομβοεμβολική νόσο. Αυτό το γεγονός θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά τη διαλογή ενός ασθενούς για παρατεταμένη αντιπηκτική αγωγή.²⁹

Prediction model	Parameters	Points	Categories of bleeding risk	Validation status
OBRI ⁴⁴	Age ≥65 years History of stroke History of gastrointestinal bleeding Recent myocardial infarction, renal insufficiency, diabetes, or anaemia	1 1 1 1	0: low 1–2: intermediate 3–4: high	Validation showed modest accuracy in VKA cohorts (reviewed in Klof et al. ⁴⁵) No data in patients treated with NOACs
Kuijer et al. ⁴⁶	Age ≥60 years Female sex Malignancy	1.6 1.3 2.2	0: low 1–3: intermediate >3: high	
RIETE ⁴⁷	Age >75 years Recent bleeding Cancer Creatinine >1.2 mg/dL Anaemia PE (vs. DVT) index event	1 2 1 1.5 1.5 1	0: low 1–4: intermediate >4: high	
HAS-BLED ^{48,49}	Uncontrolled hypertension Abnormal liver/renal function Previous stroke Bleeding history or predisposition Labile INR (time in therapeutic range <60%) Age >65 years Concomitant drugs or alcohol	1 1 1 1 1 1 1	0–2: low ≥3: high	
VTE-BLEED ⁵⁰	Active cancer Male patient with uncontrolled hypertension Anaemia History of bleeding Age ≥60 years Renal dysfunction (CrCl 30–60 mL/min)	1.5 2 1 1.5 1.5 1.5	0–1: low ≥2: high	

Πίνακας 6. Βαθμολογίες προσδιορισμού αιμορραγικού κινδύνου στη φλεβική θρομβοεμβολική νόσο²⁹

3.6 Σύγκριση αποτελεσματικότητας και ασφάλειας DOACs έναντι παραδοσιακής αντιπηκτικής αγωγής

Στις τέσσερις βασικές RCTs για τα DOACs στην κοιλιακή μαρμαρυγή (RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE, ENGAGE AF) αποκαλύφθηκε ο χαμηλότερος κίνδυνος ενδοκράνιας αιμορραγίας με τα DOACs και η μη κατωτερότητα των Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban και Edoxaban έναντι της βαρφαρίνης στην πρόληψη ισχαιμικού εγκεφαλικού/συστηματικής εμβολής.⁵⁻⁸

Αναλυτικά, για το γενικό πληθυσμό οι μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες των DOACs στην κοιλιακή μαρμαρυγή έδειξαν σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη:

A) Πρόληψη ΙΑΕΕ/Συστηματική εμβολή:

- ανωτερότητα Dabigatran 150 mg, Apixaban
- μη κατωτερότητα των Dabigatran 110 mg, Rivaroxaban, Edoxaban 60/30 mg

B) ΙΑΕΕ:

- ανωτερότητα Dabigatran 150 mg
- μη κατωτερότητα των Dabigatran 110 mg, Rivaroxaban, Edoxaban 60 mg, Apixaban
- κατωτερότητα Edoxaban 30 mg

Γ) Ενδοκράνια αιμορραγία:

- ανωτερότητα όλων των προς μελέτη DOACs

Δ) Μείζονα αιμορραγία:

- ανωτερότητα Dabigatran 110 mg, Apixaban, Edoxaban 60/30 mg
- μη κατωτερότητα Dabigatran 150 mg, Rivaroxaban

Ε) Γαστρεντερικές μείζονες αιμορραγίες:

- ανωτερότητα Edoxaban 30 mg
- μη κατωτερότητα Dabigatran 110 mg, Apixaban
- κατωτερότητα Dabigatran 150 mg, Rivaroxaban, Edoxaban 60 mg

ΣΤ) Θνητότητα από κάθε αιτία:

- ανωτερότητα Edoxaban 30 mg, Apixaban,
- μη κατωτερότητα των υπόλοιπων DOACs

Σε μετα-ανάλυση των RCTs, συνολικά τα DOACs συσχετίστηκαν με 19% μείωση του κινδύνου ΙΑΕΕ / συστηματικής εμβολής και με μη στατιστικά σημαντική μείωση του κινδύνου ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου σε σύγκριση με τους VKAs. Ακόμη, τα DOACs συσχετίστηκαν με σημαντική μείωση 10% στη θνητότητα από κάθε αιτία. Όσον αφορά στις αιμορραγίες παρατηρήθηκε αξιοσημείωτη μείωση 51% ενδοκράνιων αιμορραγιών, μια μη σημαντική μείωση 14% στον κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας αλλά 25% αύξηση στις γαστρεντερικές αιμορραγίες με τα DOACs έναντι βαρφαρίνης.⁵⁷

Σε δεύτερη μετα-ανάλυση των 4 μεγάλων RCTs στην κοιλιακή μαρμαρυγή μελετήθηκε η ασφάλεια της κανονικής και της μειωμένης δόσης DOACs έναντι της βαρφαρίνης στον γενικό πληθυσμό:

I) Η κανονική δόση των DOACs σχετίστηκε με σημαντικά μειωμένο κίνδυνο ΙΑΕΕ/εμβολικού επεισοδίου (HR=0,81), θνητότητας (HR=0,92), ενδοκράνιας αιμορραγίας (HR=0,45), με μη σημαντικά διαφορετικό κίνδυνο για μείζονες αιμορραγίες αλλά με αύξηση μείζονων αιμορραγιών πεπτικού (HR=1,31).

II) Η μειωμένη δόση των DOACs σχετίστηκε με μη σημαντική στατιστική διαφορά ΙΑΕΕ και μείζονων αιμορραγιών γαστρεντερικού συστήματος. Παράλληλα διαπιστώθηκε σημαντικά μειωμένος κίνδυνος για ενδοκράνιες αιμορραγίες (HR=0,2) και συνολικά για μείζονες αιμορραγίες (HR=0,63).⁵⁸

Οι κλινικές δοκιμές φάσης III για τη θεραπεία της οξείας ΦΘΕ, καθώς και εκείνες με εκτεταμένη θεραπεία πέραν των πρώτων 6 μηνών, ανέδειξαν τη μη κατωτερότητα των DOACs σε σύγκριση με το συνδυασμό ΗΜΜΒ / VKAs για την πρόληψη της υποτροπής της ΦΘΕ, μαζί με σημαντικά μειωμένα ποσοστά μείζονος αιμορραγίας.⁵⁹

Σε μετα-ανάλυση των RE-COVER, EINSTEIN DVT-PE, AMPLIFY, HOKUSAI DVT τα DOACs ήταν εξίσου αποτελεσματικά των VKAs όσον αφορά τη συχνότητα υποτροπής ΦΘΕ, θανατηφόρας ΠΕ και συνολικής θνητότητας. Μείζονα αιμορραγία εμφανίστηκε στο 1,1% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με DOACs και στο 1,7% των ασθενών που έλαβαν VKAs (RR:0,60). Υπήρξε σημαντική μείωση στην ενδοκράνια αιμορραγία και στη θανατηφόρα αιμορραγία με DOACs έναντι VKAs.⁶⁰

Όσον αφορά την πρόληψη VTE σε παθολογικούς ασθενείς, στη μελέτη Magellan συγκρίθηκε το Rivaroxaban 10 mg x 1 έναντι Enoxaparin 40 mg x 1. Η αποτελεσματικότητα ήταν παρόμοια ωστόσο οι κλινικά σχετικές αιμορραγίες ήταν περισσότερες στην ομάδα που έλαβε Rivaroxaban (2,8 έναντι 1,2%).⁶¹ Στη μελέτη APEX, μια τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή, νοσηλεύόμενοι ασθενείς με οξεία νόσο χωρίστηκαν για να λάβουν είτε Betrixaban για 35-42 ημέρες είτε Enoxaparin 40 mg υποδορίως μία φορά την ημέρα για 6-14 ημέρες. Δεν προέκυψε σημαντική διαφορά στα ποσοστά μείζονος αιμορραγίας μεταξύ της ομάδας Betrixaban (0,7%) και της ομάδας Enoxaparin (0,67%). Ωστόσο, υπήρξε σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων στο συνδυασμένο ποσοστό μείζονος αιμορραγίας και κλινικά σχετικής μη μείζονος αιμορραγίας στην ομάδα Betrixaban (3,1%), σε σύγκριση με την ομάδα Enoxaparin (1,6%), (RR:1,97, p<0,001).⁶² Η μελέτη APEX έδειξε όφελος

αποτελεσματικότητας με την προφύλαξη παρατεταμένης διάρκειας με Betrixaban καθώς παρατηρήθηκε μικρότερη συχνότητα εμφάνισης επεισοδίου φλεβικής θρομβοεμβολής έναντι του Enoxaparin. Αυτό όμως συνέβη με κόστος τον αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.⁴

3.7 DOACs και αιμορραγίες σε ηλικιωμένους

3.7.1 Κολπική μαρμαρυγή και ηλικιωμένοι

Αυτή τη στιγμή ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας για πρόληψη ΙΑΕΕ στην κολπική μαρμαρυγή είναι η αντιπηκτική αγωγή.⁶³ Για πολλές δεκαετίες οι VKAs ήταν η θεραπεία εκλογής για την κολπική μαρμαρυγή. Όμως, η ανάγκη για τακτική παρακολούθηση του χρόνου προθρομβίνης, η συχνή προσαρμογή δοσολογίας λόγω πολυφαρμακίας και συννοσηροτήτων οδηγούσαν σε μη ορθή λήψη της αγωγής. Η ανάπτυξη των DOACs άλλαξε δραματικά το πεδίο της αντιπηκτικής αγωγής καθώς πρώτον δεν φαίνεται να είναι λιγότερο αποτελεσματικά από τους VKAs, δεύτερον μείωσαν σημαντικά τις ενδοκράνιες αιμορραγίες, τρίτον το αναμενόμενο θεραπευτικό αποτέλεσμα δεν καθιστά αναγκαία την εργαστηριακή παρακολούθηση της πήξης. Επιπλέον, οι λιγότερες αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και τη τροφή, ο πιο σύντομος χρόνος ημιζωής καθιστούν την ισορροπία κινδύνου / οφέλους ευνοϊκή για τους ηλικιωμένους.³³

Παρόλα αυτά δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες αποκλειστικά για πληθυσμούς ηλικιωμένων που να ερευνούν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια από τη χρήση των DOACs.⁶³ Στις τυχαιοποιημένες μελέτες τρίτης φάσης για την κολπική μαρμαρυγή το ποσοστό των ασθενών ≥ 75 ετών ήταν 31,2 - 43,8%: στη δοκιμή RE-LY 110 mg: 39,1%, RE-LY 150 mg: 40,6%,ROCKET-AF: 43,8%,ARISTOTLE: 31,2% , ENGAGE AF TIMI 48: 40,5%.^{33,64} Τα μέχρι τώρα υπάρχοντα δεδομένα για τους ηλικιωμένους προκύπτουν από μελέτες παρατήρησης και από αναλύσεις υποομάδων των μεγάλων τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών (RCTs).⁶³

Η σημασία της χορήγησης αντιπηκτικών ως θεραπεία πρόληψης ΙΑΕΕ σε ηλικιωμένους έχει αποδειχτεί. Στην τυχαιοποιημένη μελέτη BAFTA η χρήση βαρφαρίνης έναντι αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε άτομα ≥ 75 ετών με κολπική μαρμαρυγή μείωσε σημαντικά τα θρομβοεμβολικά επεισόδια (1,8 έναντι 2,8%/έτος) χωρίς σημαντική αύξηση αιμορραγιών (1,9 έναντι 2%/έτος). Ακόμη, στην τυχαιοποιημένη μελέτη AVERROES συμπεριλήφθησαν 366 άτομα με κολπική

μαρμαρυγή ≥ 85 ετών και συγκρίθηκε η χρήση ακετυλοσαλικυλικού οξέος έναντι Αρίξαβαν με αποτέλεσμα τη σαφή μείωση ΙΑΕΕ (1 έναντι 7,5%) χωρίς διαφορά στις μείζονες αιμορραγίες (4,7 έναντι 4,9%).³³ Νεότερη ανάλυση του μητρώου PREFER-AF έδειξε ότι η χρήση αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς ≥ 85 ετών σχετίζεται με μείωση στα θρομβοεμβολικά επεισόδια (OR:0,57) με παρόμοιο κίνδυνο αιμορραγιών συγκριτικά με τη χορήγηση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής ή τη μη χορήγηση αντιθρομβωτικής αγωγής. Από τα δεδομένα πραγματικού κόσμου της μελέτης υποστηρίζεται ότι το κλινικό όφελος από την λήψη αντιπηκτικής αγωγής στους υπερήλικες είναι πραγματικά σημαντικό στην πρόληψη ΙΑΕΕ και υπερβαίνει τον αιμορραγικό κίνδυνο. Ωστόσο, στη μελέτη αυτή δεν συγκρίθηκε η χρήση DOACs έναντι βαρφαρίνης.⁶⁵

3.7.2 Φλεβική θρομβοεμβολική νόσος και ηλικιωμένοι

Κάθε χρόνο περίπου ένα εκατομμύριο Αμερικανοί βιώνουν επεισόδιο φλεβικής θρομβοεμβολής (VTE). Η συχνότητα αυξάνεται με την ηλικία, με σχεδόν 1/100 άτομα ηλικίας 55-80 ετών να υφίστανται VTE το χρόνο.^{66,67} Τα DOACs αποτελούν την θεραπεία πρώτης γραμμής για VTE σε ασθενείς δίχως καρκίνο κυρίως λόγω της μείωσης ενδοκράνιων αιμορραγιών έναντι των VKAs.³³

Η μελέτη των Lopez et al (2006), βασιζόμενη στο μητρώο RIETE και στον πληθυσμό των ηλικιωμένων, ανέδειξε τη σημασία λήψης αντιπηκτικής αγωγής μετά από επεισόδιο VTE. Αρχικά φάνηκε ότι, σε διάστημα παρακολούθησης 3 μηνών και θεραπείας με VKAs μετά από επεισόδιο VTE, οι ασθενείς ≥ 80 ετών εμφάνιζαν κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας 3,4% που ξεπερνούσε το 2,1% των υποτροπών VTE. Ωστόσο, αν λάβουμε υπόψιν ότι το ποσοστό 3,7% των θανατηφόρων υποτροπών ΠΕ ξεπερνά κατά πολύ το 0,8% των θανατηφόρων αιμορραγιών, η σχέση κινδύνου-οφέλους τείνει υπέρ της πρόληψης ενός νέου θρομβοεμβολικού επεισοδίου με λήψη αντιπηκτικής αγωγής.⁶⁸ Ο υπολογισμός του κινδύνου για υπότροπη VTE και η απόφαση επέκτασης της θεραπείας δεν διαφέρει στους ηλικιωμένους, ωστόσο, πρέπει να γίνεται συνεκτίμηση με τον αιμορραγικό κίνδυνο υπολογίζοντας τα score HAS-BLED, ATRIA, ORBIT, HEMORR₂HAGES.³³

Ο μέσος όρος ηλικίας στις VTE RCTs ήταν 50-60 έτη, μικρότερος δηλαδή από τις AF RCTs. Μόνο το 14% των συμμετεχόντων στις τυχαιοποιημένες μελέτες των DOACs για VTE ήταν ≥ 75 ετών. Αναλυτικά τα ποσοστά ασθενών ≥ 75 ετών στις μεγάλες κλινικές δοκιμές για VTE: RECOVER I-II (259 ασθενείς) μόνο το 12%,

EINSTEIN DVT-PE 18% (1283), AMPLIFY 14%(768), HOKUSAI VTE 12% (1004).⁶⁶

Παράγοντες κινδύνου για αιμορραγία από DOACs σε ηλικιωμένους αποτελούν ⁶⁹:

1) η αυξημένη επίπτωση XNN. Υπάρχει σαφής συσχέτιση μεταξύ ηλικίας και έκπτωσης νεφρικής λειτουργίας σύμφωνα με τον οργανισμό KDIGO ,

2) οι πτώσεις. Ο κίνδυνος για πτώση και τραυματισμό αυξάνεται αν συνυπολογίσουμε το ιστορικό συχνών πτώσεων στο παρελθόν, ορθοστατικής υπότασης, τη μυϊκή αδυναμία κάτω άκρων, κακή ισορροπία, νοητική έκπτωση, αρθρίτιδα, ζάλη, χρήση ψυχοτρόπων φαρμάκων. Η συχνότητα πτώσεων είναι στους άνω των 65 ετών είναι 1-2% /χρόνο. Το 5% των πτώσεων θα οδηγήσει σε κάταγμα και νοσηλεία.²⁴

Η επίδραση των DOACs σε ασθενείς επιρρεπείς στις πτώσεις αναλύθηκε σε 2 δοκιμές προοπτικά στην ENGAGE AF με Edoxaban και αναδρομικά στην ARISTOTLE με Apixaban. Το όφελος της λήψης DOAC από ασθενείς επιρρεπείς στις πτώσεις ήταν παρόμοιο σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό καθώς αυτοί παρουσιάζουν και τον μεγαλύτερο κίνδυνο για ΙΑΕΕ και την μεγαλύτερη μείωση κινδύνου ΙΑΕΕ από τη λήψη DOAC.^{70,71} Ωστόσο, ο υψηλός κίνδυνος πτώσεων επηρεάζει αρνητικά τη συνταγογράφηση αντιπηκτικών. Έχει εκτιμηθεί ότι ένας ηλικιωμένος πρέπει να έχει περισσότερες από 300 πτώσεις το χρόνο για να υπερβεί ο κίνδυνος πρόκλησης σοβαρής τραυματικής ενδοκράνιας αιμορραγίας το κλινικό όφελος πρόληψης ΙΑΕΕ λόγω κολπικής μαρμαρυγής από την αντιπηκτική αγωγή.⁷³

3) η άνοια επηρεάζει τη συμμόρφωση στη θεραπεία, ωστόσο, η ορθή λήψη αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή μειώνει την εμφάνιση άνοιας κατά 1/3.⁷³

4) η λήψη μεγάλου αριθμού φαρμάκων. Με την αυξανόμενη ηλικία αυξάνονται οι συννοσηρότητες και η λήψη διαφορετικών φαρμάκων. Μεταγενέστερη ανάλυση της ARISTOTLE από τους Focks et al (2016) εξέτασε τη σχέση μεταξύ λήψης ≥ 5 φαρμάκων, συννοσηροτήτων και επιπλοκών σε ασθενείς κατά τη λήψη Apixaban έναντι βαρφαρίνης. Παρατηρήθηκε αύξηση των ΙΑΕΕ, μειζόνων αιμορραγιών και θνητότητας με αύξηση των νοσημάτων και του αριθμού των φαρμάκων, ωστόσο, με τη χρήση Apixaban οι αιμορραγίες εξακολουθούν να είναι λιγότερες έναντι της βαρφαρίνης.⁷⁴

5) οι φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις είναι σημαντικές και πρέπει να αξιολογούνται. Τα αντιαμοπεταλιακά και ΜΣΑΦ αυξάνουν τον κίνδυνο γαστρεντερικών αιμορραγιών. Ακόμη η συγχορήγηση DOACs με SSRI αυξάνει τις μείζονες αιμορραγίες. Προτείνεται μείωση του χρόνου χορήγησης διπλής αντιαμοπεταλιακής αγωγής και DOACs μετά από οξύ στεφανιαίο επεισόδιο και συνταγογράφηση αναστολέων της αντλίας πρωτονίων.⁶⁹

6) η αυξημένη επίπτωση καρκίνου και οι χ/κες επεμβάσεις αποτελούν παράγοντες αύξησης αιμορραγικού κινδύνου.¹³

Η απόφαση για τον τύπο και την δόση του αντιπηκτικού είναι σύνθετη και επηρεάζεται από κλινικούς παράγοντες που πρέπει να μελετώνται τόσο κατά την έναρξη τόσο και στις επισκέψεις follow-up. Απαιτείται επαγρύπνηση για την διόρθωση των τροποποιήσιμων παραγόντων αιμορραγικού κινδύνου, τακτική αξιολόγηση νεφρικής λειτουργίας με τον τύπο Cockcroft-Gault, εκτίμηση της υπολευκωματιναιμίας και της διατροφικής κατάστασης, αναγνώριση της νοητικής έκπτωσης.⁷⁵

Η ευθραυστότητα (frailness) είναι ένα γηριατρικό σύνδρομο που απορρέει από την έκπτωση λόγω ηλικίας της λειτουργίας διάφορων οργανικών συστημάτων, τη διαταραγμένη εφεδρεία ομοιόστασης, τη μειωμένη ικανότητα του οργανισμού να αντέξει το stress, την αυξημένη συχνότητα για πτώσεις και νοσηλεία. Το φάσμα της ευθραυστότητας είναι συνεχές καθώς δεν υπάρχουν σαφή διακριτά όρια. Συνήθως χρησιμοποιείται ένας φαινοτυπικός ορισμός βασισμένος σε αναγνωρίσιμα χαρακτηριστικά φυσικής κατάστασης όπως είναι η ακούσια απώλεια βάρους, η κόπωση, η αδυναμία, η μειωμένη φυσική δραστηριότητα, η μειωμένη ταχύτητα βαδίσματος. Στις περισσότερες μελέτες αντιθρομβωτικής αγωγής ως εύθραυστος ή ευάλωτος χαρακτηρίζεται ο ασθενής με ένα από τα παρακάτω στοιχεία: ηλικία >75 ετών, GFR<50ml/min, βάρος <50 kg.⁶⁹

Μετά από τη γενική παρουσίαση της χρήσης των DOACs στον πληθυσμό των ηλικιωμένων και των παραγόντων που αυξάνουν τον αιμορραγικό κίνδυνο σε αυτούς, θα γίνει αναφορά σε αποτελέσματα μετα-αναλύσεων, μελετών παρατήρησης, αναλύσεων δεδομένων RCTs όσον αφορά στην επίπτωση των αιμορραγιών από τη χρήση DOACs στους ηλικιωμένους. Οι περισσότερες μελέτες συγκρίνουν συνολικά την κατηγορία DOACs με τους VKAs, είτε κάποιο συγκεκριμένο DOACs έναντι της βαρφαρίνης. Οι απευθείας (head-to-head) συγκρίσεις μεταξύ των DOACs είναι

περιορισμένες. Ξεκινάμε, λοιπόν παραθέτοντας μελέτες ηλικιωμένων με κολπική μαρμαρυγή.

Σε μετα-ανάλυση δεδομένων 5 μεγάλων RCTs (RELY, ROCKET-AF, J ROCKET - AF, ARISTOTLE, ENGAGE-AF) για ασθενείς >75 ετών με ΚΜ φάνηκε ότι τα DOACs συνολικά σε σύγκριση με την βαρφαρίνη μείωσαν το κίνδυνο ενδοκράνιων αιμορραγιών κατά 53% (HR=0,47 P<0,01), ενώ μείωσαν τον κίνδυνο για μείζονα αιμορραγία αλλά η μείωση δεν ήταν στατιστικά σημαντική (HR=0,95,P= 0.69) και προέκυψε ετερογένεια μεταξύ των δεδομένων των κλινικών δοκιμών για κάθε DOAC. Μεταξύ των DOACs, λιγότερες μείζονες αιμορραγίες προέκυψαν με το Apixaban και ακολουθεί το Edoxaban σε κανονική ή μειωμένη δόση (60/30 mg). Στις ενδοκράνιες αιμορραγίες διαπιστώθηκε υπεροχή των DOACs έναντι της βαρφαρίνης, εκτός από το Rivaroxaban που έδειξε μη σημαντική στατιστικά μείωση.⁶⁶

Σε άλλη μεγάλη μετα-ανάλυση⁶³ 32 μελετών, που συμπεριέλαβε 547.419 ηλικιωμένους ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών με κολπική μαρμαρυγή δεν προέκυψε στατιστικά σημαντική διαφορά στα αποτελέσματα μεταξύ των 27 μελετών παρατήρησης και μελετών υπο-ομάδων 5 τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών (RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE, J-ROCKET, ENGAGE AF). Αναλυτικά, όσον αφορά στην αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των DOACs, μειώθηκε σε σχέση με τους VKAs ο κίνδυνος ΙΑΕΕ κατά 13%, ο κίνδυνος ενδοκράνιας αιμορραγίας κατά 63% και μείζονων αιμορραγιών κατά 13%. Δεν παρατηρήθηκε αύξηση του κινδύνου για γαστρεντερική αιμορραγία με τη λήψη DOACs σε σύγκριση με VKAs εκτός από το Dabigatran, η χρήση του οποίου αύξησε το ποσοστό αιμορραγιών από το γαστρεντερικό σύστημα κατά 48%. Αντίθετα, τα Apixaban και Edoxaban φάνηκε ότι μείωσαν τις γαστρεντερικές αιμορραγίες κατά 79% και 47% αντίστοιχα, ενώ στα αποτελέσματα του Rivaroxaban δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά. Η μελέτη αυτή ανέδειξε, ακόμη, ότι στον πληθυσμό των ηλικιωμένων ο αυξημένος κίνδυνος για γαστρεντερικές αιμορραγίες περιορίστηκε στο γυναικείο φύλο. Το μειωμένο βάρος σώματος και η χαμηλή κάθαρση κρεατινίνης φαίνεται ότι καθιστά τις ηλικιωμένες γυναίκες πιο ευάλωτες.⁷⁶

Η μετα-ανάλυση των J Lobraico-Fernandez et al (2019)²⁴ συμπεριέλαβε μελέτες κούρτης συνολικού αριθμού 446.042 ασθενών >65 ετών με κολπική μαρμαρυγή υπό αγωγή. Αποκάλυψε ότι το Apixaban παρουσιάζει μικρότερο κίνδυνο για μείζονα αιμορραγία έναντι των Rivaroxaban (82% περισσότερες), Dabigatran (41%

περισσότερες). Μάλιστα με Apixaban ο κίνδυνος για μείζονα αιμορραγία έναντι της βαρφαρίνης μειώθηκε κατά 40%, οι ενδοκράνιες αιμορραγίες μειώθηκαν 36-62%, ενώ η συχνότητα αιμορραγίας πεπτικού μειώθηκε 38%. Με Rivaroxaban ο κίνδυνος για μείζονα αιμορραγία έναντι της βαρφαρίνης ήταν παρόμοιος ενώ ο κίνδυνος για ενδοκράνια αιμορραγία μειώθηκε 29%. Αντίθετα, για αιμορραγία πεπτικού με Rivaroxaban υπήρξε στατιστικά σημαντική αύξηση έναντι της βαρφαρίνης. Με Dabigatran ο κίνδυνος για μείζονα αιμορραγία έναντι της βαρφαρίνης μειώθηκε 21%, ο κίνδυνος για ενδοκράνια αιμορραγία μειώθηκε 46% ενώ για αιμορραγίες πεπτικού με Dabigatran υπήρξε μη στατιστικά σημαντική αύξηση. Όσον αφορά στους ασθενείς >80 ετών: μόνο 1 από τις μελέτες της μετα-ανάλυσης παρείχε δεδομένα αποκλειστικά για τον πληθυσμό αυτό. Σύμφωνα με τη μελέτη, σε αυτή την ηλικιακή ομάδα ασθενών, το Apixaban μειώνει κατά 15% τις μείζονες αιμορραγίες έναντι της βαρφαρίνης (μη στατιστικά σημαντική μείωση), ενώ το Rivaroxaban οδηγεί σε 28% αύξηση των μείζονων αιμορραγιών έναντι της βαρφαρίνης (στατιστικά σημαντική αύξηση), το Dabigatran παρουσιάζει παρόμοιο κίνδυνο με τη βαρφαρίνη. Συμπερασματικά, η μετα-ανάλυση δείχνει ότι το Apixaban και το Dabigatran μειώνουν σημαντικά τον κίνδυνο μείζονων αιμορραγιών έναντι της βαρφαρίνης (κατά 40% και 27% αντίστοιχα). Το Apixaban φαίνεται ότι έχει το καλύτερο προφίλ ασφάλειας σε ασθενείς >65 ετών με μη βαλβιδική κοιλιακή μαρμαρυγή όσον αφορά το σύνολο των μείζονων και γαστρεντερικών αιμορραγιών σε σύγκριση με τα Dabigatran, Rivaroxaban, βαρφαρίνης.

Μετα-ανάλυση 11 μελετών παρατήρησης και υπο-αναλύσεων 5 RCTs σε ασθενείς ≥ 80 ετών με μη βαλβιδική κοιλιακή μαρμαρυγή συνέκρινε DOACs με βαρφαρίνη. Τα DOACs δεν σχετίστηκαν με μείωση στις μείζονες αιμορραγίες (RR=0,85, P=0,1) ή στις γαστρεντερικές αιμορραγίες (RR=1,08, P=0,6) αλλά με 43% μείωση στις ενδοκράνιες αιμορραγίες (RR=0,47, P<0,001).⁷⁷

Σε αναδρομική μελέτη κοόρτης σύγκρισης βαρφαρίνης και Dabigatran σε ηλικιωμένους με κοιλιακή μαρμαρυγή των Graham et al (2015) που εμπεριείχε 134.414 ασθενείς δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στις μείζονες αιμορραγίες, αλλά φάνηκε μείωση ενδοκράνιων αιμορραγιών κατά 66% και αύξηση γαστρεντερικών αιμορραγιών κατά 28% με το Dabigatran.^{78,79}

Σύμφωνα με τους Halperin et al (2014) που μελέτησαν την ομάδα των ηλικιωμένων στη τυχαίοποιημένη δοκιμή ROCKET AF φάνηκε ότι με το Rivaroxaban αυξήθηκαν οι μη μείζονες αιμορραγίες, κυρίως γαστρεντερικού συστήματος στους ηλικιωμένους

έναντι της βαρφαρίνης. Ακόμη στη μελέτη αυτή φάνηκε ότι ανεξάρτητα από το είδος του αντιπηκτικού, Rivaroxaban ή βαρφαρίνης, ο κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας αυξάνεται στις ηλικίες ≥ 75 ετών σε σύγκριση με τους νεότερους (4,63 ανά 100 ασθενείς-έτη έναντι 2,74 ανά 100 ασθενείς-έτη).⁸⁰

Η ανάλυση των Halvorsen et al (2014) του πληθυσμού ηλικιωμένων της δοκιμής ARISTOTLE έδειξε ότι το Apixaban μείωσε τις μείζονες αιμορραγίες κατά 36% , τις συνολικές αιμορραγίες 29% και τις ενδοκράνιες αιμορραγίες κατά 66% σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη στις ηλικίες ≥ 75 ετών.⁸¹

Σύμφωνα με υπο-ανάλυση του πληθυσμού των ηλικιωμένων της μελέτης ENGAGE AF, το Edoxaban μείωσε τις μείζονες αιμορραγίες κατά 17% και τις ενδοκράνιες αιμορραγίες 58% σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη στις ηλικίες ≥ 75 . Αντίθετα οι αιμορραγίες γαστρεντερικού συστήματος αυξήθηκαν 32%.⁸²

Μελέτη παρατήρησης στην Ταιβάν, σε ασθενείς ≥ 90 ετών με κοιλιακή μαρμαρυγή, για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των DOACs έναντι της βαρφαρίνης έδειξε σαφή μείωση των ενδοκράνιων αιμορραγιών (HR=0,32, P=0,044), χωρίς σημαντική μείωση μείζονων αιμορραγιών (HR=0,95, P=0,866).⁸³

Σε μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών ασθενών ≥ 75 ετών με κοιλιακή μαρμαρυγή ή φλεβική θρομβοεμβολική νόσο, ο συνολικός κίνδυνος για μείζονα αιμορραγία ή κλινικά σχετική αιμορραγία δεν ήταν σημαντικά διαφορετικός μεταξύ DOACs και VKAs (OR: 1,02). Μεταξύ των DOACs, το Edoxaban (60/30 mg) και η μειωμένη δόση του Apixaban 2,5 mg σχετίστηκαν με μείωση των μείζονων αιμορραγιών έναντι VKAs. Παρόμοια ποσοστά μείζονων αιμορραγιών σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη παρατηρήθηκαν για τα Rivaroxaban και Dabigatran. Οι αιμορραγίες πεπτικού αυξήθηκαν με το Dabigatran σε δόση 150 mg (OR 1,78) και λιγότερο σε δόση 110 mg (OR 1,40) συγκριτικά με τη βαρφαρίνη. Παρατηρήθηκε σημαντική μείωση των ενδοκράνιων αιμορραγιών έναντι της βαρφαρίνης με όλα τα DOACs εκτός από το Rivaroxaban, το οποίο παρουσίασε μη στατιστικά σημαντική μείωση. Αν και το Dabigatran μειώνει τις ενδοκράνιες αιμορραγίες στους ηλικιωμένους σε σύγκριση με VKAs όπως έδειξε η RE-LY, φαίνεται ότι αυξάνει την πιθανότητα γαστρεντερικών αιμορραγιών.³²

Αναδρομική μελέτη κοόρτης των Amin A et al 2018 αξιολόγησε την ασφάλεια των Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban για οποιαδήποτε ένδειξη στους ηλικιωμένους. Το

Dabigatran και το Apixaban μείωσαν τον κίνδυνο μειζόνων αιμορραγιών έναντι της βαρφαρίνης ενώ το Rivaroxaban αύξησε τον κίνδυνο μειζόνων αιμορραγιών.⁸⁴

Στις δοκιμές RECOVER I-II, οι ασθενείς ≥ 75 ετών είχαν αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο είτε με Dabigatran 150 mg είτε με βαρφαρίνη. Αν και το Dabigatran σχετίστηκε με μείωση σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη των μειζόνων αιμορραγιών στο γενικό πληθυσμό, η μείωση αυτή δεν διατηρούνταν στους ηλικιωμένους (μη στατιστικά σημαντική διαφορά).⁸⁵ Στις EINSTEIN DVT – PE στο γενικό πληθυσμό φάνηκε μείωση 45% των μειζόνων αιμορραγιών με το Rivaroxaban έναντι της βαρφαρίνης.⁸⁶ Στις ηλικίες ≥ 75 ετών η μείωση των μειζόνων αιμορραγιών ήταν μεγαλύτερη 73% (RR=0,27, P=0,001). Στην AMPLIFY η μείωση κατά 70% των μειζόνων αιμορραγιών με Apixaban έναντι βαρφαρίνης στο γενικό πληθυσμό διατηρήθηκε και στους άνω των 75 ετών.⁸⁷

Μεταγενέστερη ανάλυση των RCTs (EINSTEIN-DVT/ PE, AMPLIFY, HOKUSAI - VTE, RE-COVER I/II) για τη χρήση DOACs σε ασθενείς ≥ 75 ετών με ΕΒΦΘ/ΠΕ δείχνει εξαιρετική αποτελεσματικότητα και προφίλ ασφάλειας με μείωση των μειζόνων αιμορραγιών κατά 39% και μικρότερο ποσοστό υποτροπής VTE με τη χρήση DOACs έναντι VKAs.⁵⁹ Παρομοίως, σε ανάλυση των Geldhof et al των 6 μεγάλων κλινικών δοκιμών μελετήθηκε ο πληθυσμός των ≥ 75 ετών. Οι συγγραφείς αναφέρουν μείωση υποτροπής με τα DOACs κατά 45% και μείωση μειζόνων αιμορραγιών κατά 61%.⁸⁸

Κύριο παράγοντα κινδύνου αιμορραγίας πεπτικού αποτελεί η ηλικία >75 ετών για όλα τα DOACs. Σε μεταγενέστερη μελέτη της ROCKET –AF για το Rivaroxaban βρέθηκε ότι οι ≥ 75 ετών διατρέχουν διπλάσιο κίνδυνο για μείζονα αιμορραγία γαστρεντερικού συστήματος σε σύγκριση με τους <75 ετών (2,8%/έτος έναντι 1,41%/έτος).⁸⁰ Το ίδιο φάνηκε σε ανάλυση ηλικιών της ARISTOTLE για το Apixaban (4,74% / έτος για ηλικία >75 ετών έναντι 1,34% / έτος για <65 ετών).⁸¹ Ακόμη, σε αναδρομική μελέτη για το Dabigatran φάνηκε ότι ο κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας πεπτικού αυξάνεται 2,5 φορές στους άνω των 75 χρονών.⁸⁹ Άλλοι παράγοντες κινδύνου για μείζονα αιμορραγία πεπτικού είναι το ιστορικό πεπτικού έλκους, η χρόνια νεφρική νόσος, η ηπατική νόσος.

Γενικά, οι ενδοκράνιες αιμορραγίες (ICH) είναι 2,5 φορές πιο συχνές σε ασθενείς άνω των 85 ετών σε σύγκριση με νεότερους ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή.⁶⁴

Όσον αφορά στις τραυματικές ενδοκράνιες αιμορραγίες μετα-ανάλυση των Santing

et al έδειξε ότι σε ηλικιωμένους με ήπια κρανιοεγκεφαλική κάκωση η χρήση των DOACs συνδέεται με μικρότερο κίνδυνο ενδοκράνιας αιμορραγίας σε σύγκριση με VKAs (OR: 0,44), παρόμοιο με τον κίνδυνο από τη λήψη αντιαιμοπεταλιακών.⁹⁰ Ωστόσο, άλλη μετα-ανάλυση 6 αναδρομικών μελετών με μέση ηλικία ασθενών 71-82 ετών έδειξε ότι σε ηλικιωμένους με κρανιοεγκεφαλική κάκωση δεν προέκυψε στατιστικά σημαντική διαφορά στην ενδονοσοκομειακή θνητότητα, τις νευροχειρουργικές επεμβάσεις, την επέκταση της τραυματικής ενδοκράνιας αιμορραγίας μεταξύ των ασθενών που ελάμβαναν DOACs ή VKAs.⁹¹

3.7.3 «Ευαίσθητοι» (fragile) ασθενείς

Οι Nunez et al χρησιμοποίησαν το μητρώο RIETE (μητρώο ασθενών με οξεία VTE, 223 κέντρων σε όλο τον κόσμο από το 2001) και συνέκριναν αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των DOACs έναντι της θεραπείας με HMMB / VKAs στην ομάδα των «ευαίσθητων/ εύθραυστων ασθενών. Οι συγγραφείς συστήνουν ότι η χρήση των DOACs μπορεί να είναι πιο αποτελεσματική και ασφαλής από την κλασική θεραπεία σε αυτό τον πληθυσμό.⁹² Σε προηγούμενη μελέτη βασιζόμενη στα δεδομένα της RIETE φάνηκε ότι οι «ευαίσθητοι» ασθενείς με VTE είχαν διπλάσιο κίνδυνο μειζόνων αιμορραγιών και υπο-διπλάσιο κίνδυνο υποτροπής VTE σε σύγκριση με τους υπόλοιπους ασθενείς.⁹³ Σε ανάλυση της ομάδας των «ευαίσθητων» ασθενών των κλινικών δοκιμών EINSTEIN PE και DVT φάνηκε ότι ο πληθυσμός αυτός διέτρεχε μεγαλύτερο κίνδυνο αιμορραγίας και υποτροπής VTE από τον γενικό πληθυσμό.⁸⁶ Αλλά ενώ τα ποσοστά υποτροπής VTE ήταν παρόμοια για το Rivaroxaban έναντι των Enoxaparin/VKAs, το Rivaroxaban μείωσε σημαντικά τις μείζονες αιμορραγίες (1,3% έναντι 4,5% HR=0,24) στον πληθυσμό των ευαίσθητων ασθενών, δείχνοντας το μεγαλύτερο κλινικό όφελος από την χρήση του.⁹

3.7.4 Εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές στην κοιλιακή μαρμαρυγή στον πληθυσμό των ηλικιωμένων

Η κλινική δοκιμή ELDERCARE AF αποτελεί τυχαιοποιημένη μελέτη σύγκρισης placebo – DOAC με χαμηλή δόση Edoxaban 15 mg ημερησίως σε ηλικιωμένους ≥ 80 ετών για κοιλιακή μαρμαρυγή, που κρίθηκαν μη κατάλληλοι για την τυπική αντιπηκτική αγωγή. Σε αυτή τη δόκιμη που περιορίστηκε σε Ιάπωνες ασθενείς η χρήση Edoxaban 15 mg ημερησίως οδήγησε σε μείωση 4,4% IAAE (2,3% έναντι 6,7% με placebo), με κόστος μια μικρή αύξηση 1,5% μειζόνων αιμορραγιών (3,3% έναντι 1,8%), και γαστρεντερικών αιμορραγιών (2,3% έναντι 0,8%). Η ιδέα για τη

μελέτη αυτή προέκυψε από το γεγονός ότι στην μελέτη ENGAGE AF υπήρχαν ασθενείς που έλαβαν μειωμένη δόση 15 mg, οι οποίοι σε σύγκριση με την βαρφαρίνη παρουσίασαν παρόμοιο ποσοστό ΙΑΕΕ/ΣΕ (2,4% έναντι 2,2%), με πολύ μικρότερο κίνδυνο όμως μείζονος αιμορραγίας (1,5% έναντι 4,9% με τη βαρφαρίνη). Σημειώνεται ότι τα ετήσια ποσοστά μείζονος αιμορραγίας (3,3%) και ενδοκράνιας αιμορραγίας (0,3%) με μειωμένη δόση 15 mg στην ELDERCARE AF ήταν παρόμοια με τα ποσοστά της δόσης 30 mg (2,6% / 0,5%) και πολύ μικρότερα από τα ποσοστά της βαρφαρίνης (6,2% / 1,6%) στη μελέτη ENGAGE AF μεταξύ ασθενών ≥ 80 ετών.⁹⁴

Η σύγκλειση του ωτίου του αριστερού κόλπου (occlusion of left atrial appendage - LAAO) αναπτύχθηκε ως μηχανική θεραπεία για τη μείωση του θρομβοεμβολικού κινδύνου στην κολπική μαρμαρυγή καθώς η συντριπτική πλειοψηφία των θρόμβων σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που δεν σχετίζεται με ρευματική βαλβιδοπάθεια δημιουργούνται στο ωτίο του αριστερού κόλπου. Σε ασθενείς >80 ετών, αναδρομική μελέτη έδειξε ότι η στρατηγική της σύγκλεισης του αριστερού ωτίου είναι ασφαλής και αποτελεσματική για την πρόληψη ΙΑΕΕ.⁹⁵ Βέβαια νεότερη αναδρομική μελέτη 744 ασθενών, στην οποία οι 262 ήταν ηλικίας ≥ 80 ετών, έδειξε ότι οι άνω των 80 ετών με κολπική μαρμαρυγή και διενέργεια LAAO είχαν μικρότερο όφελος από τους νεότερους ασθενείς παρότι οι περιεπεμβατικές επιπλοκές και ο κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας ήταν συγκρίσιμα. Αυτό συμβαίνει λόγω της αύξησης των ΙΑΕΕ όλων των αιτιών και του συνόλου των καρδιαγγειακών θανάτων στους άνω των 80 ετών.⁹⁶

3.8 DOACs και αιμορραγίες σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας

Δεν υπάρχει αμφιβολία για τη βιολογική διαφορετικότητα των δύο φύλων που αντανακλάται και στην απάντηση στις διάφορες θεραπείες, κυρίως λόγω φυσιολογικών διαφορών στο βάρος, την επιφάνεια σώματος, το ολικό ύδωρ σώματος, την κατανομή καθώς και το μεταβολισμό των φαρμάκων.⁹⁷ Μεγάλη μετα-ανάλυση RCTs για τη χρήση DOACs στην κολπική μαρμαρυγή κατέληξε ότι ο κίνδυνος για ΙΑΕΕ είναι υψηλότερος υπό βαρφαρίνη ή DOACs για τις γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες αλλά η συχνότητα μείζονων αιμορραγιών υπό DOACs είναι χαμηλότερη στις γυναίκες από τους άνδρες.⁹⁷⁻⁹⁹

Οι ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή είναι οι περισσότεροι >60 ετών και επομένως μη αναπαραγωγικής ηλικίας, αλλά επειδή πολλές γυναίκες που λαμβάνουν αντιπηκτική

αγωγή λόγω επεισοδίου VTE είναι νεότερες, αναδεικνύεται το πρόβλημα της επίδρασης της αγωγής στην έμμηνο ρύση.⁹⁷

Οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας αντιπροσωπεύουν λιγότερο από το 20% των πληθυσμών των μεγάλων βασικών δοκιμών που αξιολογούν τα DOACs για τη θεραπεία της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου αλλά δυσανάλογα συμβάλλουν στις μείζονες και κλινικά σχετικές μη μείζονες αιμορραγίες.^{87,100,101} Η αιμορραγία της μήτρας - ωοθηκών αντιπροσωπεύει περισσότερο από το 60% όλων των αιμορραγικών επεισοδίων σε γυναίκες ηλικίας 14-55 ετών που έλαβαν θεραπεία με Rivaroxaban και αποτελούν το συχνότερο είδος αιμορραγίας σε κάθε φύλο.¹⁰²⁻¹⁰³ Μία ιταλική μελέτη ασχολήθηκε με τη σύγκριση μεταξύ των δύο φύλων της συχνότητας των αιμορραγιών σε ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή. Ανεξάρτητα του είδους αντιπηκτικής αγωγής, η συχνότητα όλων των αιμορραγιών (μείζονος, κλινικά σχετικής μη μείζονος, ήσσονος σημασίας) ήταν στις γυναίκες 3,5% /χρόνο ενώ στους άνδρες 2,1%/χρόνο. Αν όμως εξαιρεθούν από το σύνολο των αιμορραγιών οι παθολογικές αιμορραγίες από τη μήτρα, η συχνότητα των αιμορραγιών στις γυναίκες ήταν 2,9%/χρόνο, καθιστώντας την διαφορά των αιμορραγιών μεταξύ των δυο φύλων μη στατιστικά σημαντική.¹⁰⁴

Με τον όρο παθολογική αιμορραγία από την μήτρα (Abnormal Uterine Bleeding) περιγράφεται η αιμορραγία από τον ενδομήτριο που εμφανίζει παθολογική ποσότητα, διάρκεια ή ακανόνιστη συχνότητα εμφάνισης. Η παθολογική αιμορραγία μπορεί να προκληθεί από ευρύ φάσμα τοπικών ή συστηματικών παθήσεων ή να σχετίζεται με τη λήψη φαρμάκων. Τα πιο συχνά αίτια σε μη έγκυες γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας είναι αίτια που αφορούν στη δομή του ενδομητρίου (λειομύματα, ενδομήτριοι πολύποδες, αδеноμύωση, κακοήθεια), η ανωοθυλακιορρηξία, σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, υποθυρεοειδισμός, υπεροπρολακτιναιμία, λοίμωξη, διαταραχές της αιμόστασης.¹⁰⁵

Η ομάδα εργασίας για τις διαταραχές της εμμήνου ρύσεως της Διεθνούς Ομοσπονδίας Γυναικολογίας και Μαιευτικής (FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics) πρότεινε το ακόλουθο σύστημα ταξινόμησης των παθολογικών αιμορραγιών από τη μήτρα (AUB):¹⁰⁶

- 1) Διαταραχές της συχνότητας της εμμήνου ρύσεως με κύκλους συντομότερους από 21 ημέρες
- 2) Εμφάνιση εμμήνου ρύσεως σε ακανόνιστα χρονικά διαστήματα

- 3) Παθολογική διάρκεια ροής – η διάρκεια εμμηνορρυσίας >8 ημερών σε τακτική βάση ταξινομείται ως παρατεταμένη εμμηνορρυσία.
- 4) Απώλεια αυξημένης ποσότητας αίματος, ανεξάρτητα από την κανονικότητα, τη συχνότητα και τη διάρκεια της περιόδου χαρακτηρίζεται ως «βαριά» εμμηνορρυσία (Heavy Menstrual Bleeding – HMB)
- 5) Εμφάνιση επεισοδίων αιμορραγίας από τη μήτρα μεταξύ των κανονικών εμμηνορρυσιών (Intermenstrual bleeding)







Στις παθολογικές αιμορραγίες από την μήτρα μπορούν να συμπεριληφθούν οποιαδήποτε μετεμμηνοπαυσιακή αιμορραγία και η αιμορραγία μετά από σεξουαλική επαφή.¹⁰⁷

Η σοβαρότητα των AUB μπορεί να ποικίλει από ήσσονος σημασίας που προκαλούν δυσαρέσκεια στις γυναίκες μέχρι μείζονα αιμορραγία που απαιτεί μετάγγιση ή επεμβατική - χειρουργική θεραπεία.⁹⁷ Η παθολογική αιμορραγία από τη μήτρα (Abnormal Uterine Bleeding) περιλαμβάνει την «βαριά» εμμηνορρυσία (Heavy Menstrual Bleeding –HMB), όρος που εστιάζει στον όγκο της ποσότητας του αίματος, ανεξάρτητα από την κανονικότητα, τη συχνότητα και τη διάρκεια της περιόδου. Η HMB ορίζεται ως απώλεια >80 ml κατά την έμμηνο ρύση. Αυτή η παρατήρηση βασίστηκε σε μελέτη του 1966, η οποία έδειξε ως ανώτερο φυσιολογικό όριο απώλειας αίματος κατά την έμμηνο ρύση τα 60-80 ml.¹⁰⁸

Η αντικειμενική εκτίμηση της HMB μπορεί να διενεργηθεί με σύνθετη εργαστηριακή μέθοδο προσδιορισμού της αλκαλικής αιματίνης στο υλικό της εμμήνου ρύσεως, που αντανακλά τη ποσότητα αιμοσφαιρίνης που χάνεται κατά την εμμηνορρυσία. Ωστόσο, η μέθοδος αυτή στερείται πρακτικής εφαρμογής και σπάνια χρησιμοποιείται. Άλλωστε η ποσότητα αίματος κατά την έμμηνο ρύση δεν επηρεάζει απαραίτητα την ποιότητα ζωής των γυναικών.¹⁰⁵ Τα διαγράμματα εκτίμησης της εμμήνου ρύσεως (PBAC: pictorial blood assessment chart), σταθμισμένα από τον Higham et al είναι ένα απλό και χρήσιμο εργαλείο προσδιορισμού της κανονικότητας εμφάνισης της περιόδου και της ποσότητας της απώλειας αίματος.¹⁰⁹ Η καταγραφή από τις γυναίκες του αριθμού των σερβιετών και των ταμπόν που χρησιμοποιούνται, του βαθμού διαβροχής τους και η απώλεια θρόμβων καθορίζει ένα ημερήσιο σκορ. Ημερήσιο άθροισμα >100 στο PBAC είναι ενδεικτικό HMB.¹¹⁰

AUB /HMB θα εμφανίσουν κάποια στιγμή στην αναπαραγωγική ηλικία το 30% περίπου των γυναικών. Το ποσοστό αυτό αυξάνεται στο 70% μεταξύ των γυναικών

υπό DOACs. Ενώ φαίνεται ότι υπάρχει διαφορά στη συχνότητα ΗΜΒ μεταξύ των DOACs (μεγαλύτερα ποσοστά με Rivaroxaban), οι γυναίκες καλό θα είναι να λάβουν συμβουλές πριν την έναρξη της αγωγής. Συνέπειες των ΗΜΒ είναι: σιδηροπενία, απώλεια ποιότητας ζωής, ωρών εργασίας, οδηγούν σε διακοπή αντιπηκτικής αγωγής με συνέπεια τον κίνδυνο υποτροπής VTE, σε παρεμβάσεις π.χ. κατάλυση ενδομητρίου, υστερεκτομή, εμβολισμό μητριαίας αρτηρίας.¹⁰⁷

NAME:		SCORE:							
DAY START:									
DAY									
TOWEL		1	2	3	4	5	6	7	8
									
									
									
CLOTS/ FLOODING									
TAMPON		1	2	3	4	5	6	7	8
									
									
									
CLOTS/ FLOODING									
scores	<ul style="list-style-type: none"> ● A lightly stained towel will score 1 point, ● a moderately stained towel 5 points. ● A towel which is saturated with blood will score 20 points. ● A lightly stained tampon will score 1 point, ● a moderately stained tampon 5 points. ● A tampon that is fully saturated will score 10 point. ● A clot the size of <ul style="list-style-type: none"> – 1p scores 1 point, – a 50p sized clot scores 5 points and – flooding also scores 5 points. 								
results	Once you have finished your period total up your scores. A score of 100 or greater may indicate that you have heavy periods and you should seek advice from your doctor. However if your score is less than 100 and you have concerns about your period you should always consult your GP.								

Σχήμα

Εκτός από την παθολογική αιμορραγία της μήτρας, η αιμορραγία ωθηκικής κύστης αποτελεί κίνδυνο για γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που λαμβάνουν αντιπηκτικά. Μικρές μελέτες παρατήρησης υποδηλώνουν ότι έως 2% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας που έλαβαν θεραπεία με αντιπηκτικά θα μπορούσαν να εμφανίσουν σοβαρή αιμορραγία από κύστει ωθηκών. Η ρήξη κύστης ωθηκών σε ασθενείς που λαμβάνουν από του στόματος αντιπηκτικά είναι δυνητικά απειλητική για τη ζωή καθώς μπορεί να οδηγήσει σε αιμοδυναμική αστάθεια.^{102,112}

Πολλές γυναίκες που λαμβάνουν DOACs για VTE είναι σε αναπαραγωγική ηλικία. Πρέπει να ληφθούν υπόψιν δύο προβληματισμοί, ο πρώτος αφορά τον κίνδυνο AUB και ο δεύτερος αφορά στη γονιμότητα, εγκυμοσύνη, γαλουχία. Η πιθανή τοξικότητα των DOACs σε ανθρώπινα έμβρυα δεν έχει διαλευκανθεί και στις οδηγίες χορήγησης φαρμάκων υπάρχει αντένδειξη για χορήγηση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και κατά το θηλασμό.¹⁰⁵ Γυναίκες σε εγκυμοσύνη / θηλασμό αποκλείστηκαν από τις τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές για VTE όπως και από άλλες μελέτες για DOACs. Βάσει αυτού και άλλων προκλινικών δεδομένων αντενδείκνυται τα DOACs. Σε μελέτες ζώων τα Rivaroxaban, Dabigatran, Edoxaban επηρέασαν την ανάπτυξη του εμβρύου, ενώ το Dabigatran είχε αρνητικές συνέπειες στη γονιμότητα των θηλυκών.⁹ Για το Apixaban δεν υπάρχουν είτε έμμεσες είτε άμεσες αρνητικές επιπτώσεις στην κύηση και τη γονιμότητα αλλά υπάρχει ανεπάρκεια δεδομένων για τη χρήση στον άνθρωπο κατά τη διάρκεια εγκυμοσύνης. Δεν είναι γνωστό αν τα DOACs ή οι μεταβολίτες τους απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα στον άνθρωπο, ωστόσο αυτό έχει φανεί σε ζώα.¹¹³ Στις οδηγίες της διεθνούς εταιρείας θρόμβωσης και αιμόστασης υπάρχει ισχυρή σύσταση για την αποφυγή εγκυμοσύνης σε γυναίκες υπό DOACs με τη χρήση επαρκούς και κατάλληλης αντισύλληψης. Αν υπάρχει επιθυμία για εγκυμοσύνη το DOACs αντικαθίσταται από VKAs μέχρι την διαπίστωση εγκυμοσύνης και τότε γίνεται αλλαγή σε HMMB. Σε γυναίκες που διαπιστώθηκε εγκυμοσύνη υπό DOACs συστήνεται άμεσα αλλαγή σε HMMB.¹¹⁴

Υπο-αναλύσεις τυχαιοποιημένων μελετών των DOACs και μελέτες παρατήρησης παρέχουν πληροφορίες για τη συχνότητα AUB. Όσον αφορά το Rivaroxaban, στη μεταγενέστερη μελέτη δεδομένων των EINSTEIN DVT-PE σε γυναίκες <60 ετών παρατηρήθηκε μεγαλύτερος κίνδυνος AUB με το Rivaroxaban έναντι Enoxaparin/VKAs [(29,8% έναντι 15,5% /χρόνο υπό ορμονική θεραπεία), (30,7% έναντι 13,4% χωρίς ορμονική θεραπεία)].¹¹⁵

Η μελέτη των De Crem et al¹¹⁶ αποτελεί μονοκεντρική αναδρομική μελέτη σύγκρισης εμφάνισης AUB σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας με ιστορικό VTE υπό αντιπηκτική αγωγή Rivaroxaban έναντι VKAs, 52 σε κάθε ομάδα. Έδειξε ότι με το Rivaroxaban υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για:

- 1) Εμμηνο ρύση >8 ημερών 27% έναντι 8,2% (P=0,031)
- 2) Αύξηση μέσης διάρκειας εμμήνου ρύσεως από 5 ημέρες σε 6 (P<0,001) ενώ οι VKAs δεν αύξησαν το χρόνο εμμηνορρυσίας.

3)Αναζήτηση ιατρικής βοήθειας 41% έναντι 25% (P=0,096)

4)Μηνορραγία/μητρορραγία που οδηγεί σε ιατρική/χειρουργική παρέμβαση 25% έναντι 9,4%, (P=0,041)

5)Περισσότερες προσαρμογές της αγωγής 15 % έναντι 1,9% (P=0,031)

Και άλλη αναδρομική μελέτη έρχεται να επιβεβαιώσει ότι σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή λόγω επεισοδίου VTE, το Rivaroxaban σχετίστηκε με διπλάσιο κίνδυνο HMB σε σύγκριση με VKAs. HMB εμφανίστηκαν με συχνότητα 41% έναντι VKAs 18%. Στις γυναίκες υπό Rivaroxaban απαιτείται παρέμβαση πιο συχνά για την μείωση HMB. Οι γυναίκες υπό Rivaroxaban και HMB είναι πιθανότερο να διακόψουν τη θεραπεία για 2-3 ημέρες 24% έναντι 9% υπό VKAs. Κατά τη διάρκεια της μέσης θεραπείας των 13 μηνών της μελέτης υπήρξαν 8 (11%) υποτροπές VTE στην ομάδα του Rivaroxaban και 3 (7%) στην ομάδα των VKAs (P=0,5). Διαπιστώθηκε ότι οι γυναίκες με HMB υπό Rivaroxaban έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο υποτροπής VTE πιθανόν λόγω διακοπής της αγωγής.¹¹⁷ Επιπλέον, στην ανάλυση της δοκιμής EINSTEIN-CHOICE, για την παρατεταμένη χορήγηση Rivaroxaban σε ασθενείς με VTE δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης AUB, όμως σε σχέση με τη δόση Rivaroxaban 10 mg και την ασπιρίνη, η δόση Rivaroxaban 20 mg σχετίστηκε με αυξημένη ποσότητα αίματος και διάρκειας της εμμήνου ρύσεως.¹¹⁸

Για το Apixaban τώρα, σε μεταγενέστερη μελέτη της AMPLIFY παρατηρήθηκε μεγαλύτερος κίνδυνος κλινικά σχετικών μη μειζόνων αιμορραγιών από την μήτρα με το Apixaban έναντι Enoxaparin/VKAs (2,5% έναντι 2,1%). Στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες η παρατεταμένη αιμορραγία HMB >7 ημερών ήταν πιο συχνή σε αυτές που ελάμβαναν Apixaban με OR=2,3. Ιατρική βοήθεια για AUB αναζητήθηκε από παρόμοιο ποσοστό γυναικών των δύο ομάδων.¹¹⁹ Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν σε υπο-ανάλυση της HOKUSAI VTE των Scheres et al 2019 σε γυναίκες <50 ετών, όπου διαπιστώθηκε μεγαλύτερος κίνδυνος AUB με το Edoxaban έναντι Enoxaparin/VKAs (15% έναντι 9%) (HR=1,7).¹²⁰

Αντίθετα αποτελέσματα, από αυτά που έχουν παρουσιαστεί μέχρι τώρα, έφερε η ανάλυση των κλινικών δοκιμών RE-COVER και RE-MEDY για την επίδραση του Dabigatran στη συχνότητα AUB σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας 18-50 ετών. Με το Dabigatran προέκυψε μείωση 41% των AUB έναντι της βαρφαρίνης μεταξύ των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας με VTE. Οι μείζονες και μη μείζονες κλινικά

σχετικές αιμορραγίες ήταν 4,7% με το Dabigatran έναντι 8,9% με την βαρφαρίνη , ενώ το ποσοστό των μείζονων αιμορραγιών 0,5% και 0,8% αντίστοιχα. Μέση χρονική στιγμή εμφάνισης AUB, 110 ημέρες μετά την έναρξη Dabigatran και 78 ημέρες μετά την έναρξη βαρφαρίνης.¹²¹

Οι Godin et al βασίστηκαν σε υπο-αναλύσεις των RCTs για τη χρήση των DOACs για να συγκρίνουν τον κίνδυνο μείζονος/κλινικά σχετικής μη μείζονος αιμορραγίας από τη μήτρα σε γυναίκες υπό αγωγή με άμεσους αναστολείς fXa έναντι της βαρφαρίνης. Ο κίνδυνος έναντι της βαρφαρίνης αυξήθηκε σημαντικά με το Rivaroxaban (OR:2,1, P<0,0001), λιγότερο με το Edoxaban (OR:1,26, P=0,044), ενώ με το Apixaban δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά (OR:1,18%, P=0,37). Έμμεσα, λοιπόν, προκύπτει ότι η συχνότητα AUB μεταξύ των anti-fXa παραγόντων είναι μεγαλύτερη με το Rivaroxaban σε σύγκριση με τα Edoxaban, Apixaban, με το τελευταίο να έχει το πιο ασφαλές προφίλ στην πρόκληση παθολογικών αιμορραγιών από τη μήτρα.¹²² Τη διαπίστωση αυτή έρχεται να επιβεβαιώσει μελέτη παρατήρησης στις ΗΠΑ η οποία έδειξε ότι οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας με ιστορικό VTE είχαν υψηλότερο κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας από τη μήτρα όταν θεραπεύονταν με Rivaroxaban, συγκεκριμένα περίπου δύο φορές μεγαλύτερο κίνδυνο σε σύγκριση με θεραπεία Apixaban ή βαρφαρίνη.¹²³ Παρόμοια, οι Myers και Webster σε μελέτη παρατήρησης αναφέρουν HMB στο 25% γυναικών υπό Rivaroxaban και 9,3% γυναικών υπό Apixaban, αναδεικνύοντας τον υψηλότερο κίνδυνο AUB με Rivaroxaban.¹²⁴

Σε άλλη αναδρομική μελέτη συμπεριλήφθηκαν γυναίκες >18 ετών με επεισόδιο VTE ή κοιλιακής μαρμαρυγής που ξεκίνησαν τη λήψη DOACs ή βαρφαρίνης. Σκοπός της μελέτης ήταν η σύγκριση του κινδύνου σοβαρών AUB που οδηγούν σε μετάγγιση ή χειρουργική αντιμετώπιση μεταξύ του Rivaroxaban, Apixaban, Dabigatran, βαρφαρίνης. Παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος για γυναικολογική επέμβαση λόγω σοβαρής AUB με το Rivaroxaban έναντι των Dabigatran, Apixaban και βαρφαρίνης. Ακόμη, παρατηρήθηκε διπλάσιος κίνδυνος για μετάγγιση στις γυναίκες υπό Rivaroxaban έναντι του Dabigatran. Ανεξάρτητα από το DOACs οι σοβαρές AUB ήταν περισσότερες στην αναπαραγωγική ηλικία 18-50 ετών έναντι >51 ετών και όπως αναμενόταν, μεγαλύτερη συχνότητα για αιμορραγία είχαν οι γυναίκες με γνωστό ιστορικό γυναικολογικής νόσου.¹²⁵

Στα πλαίσια του περιορισμού των επεισοδίων παθολογικής αιμορραγίας από τη μήτρα σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, κρίνεται σημαντικό πριν την έναρξη αντιπηκτικής αγωγής:

I) να ληφθεί ιστορικό για προϋπάρχουσα HMB /AUB.

II) να ενημερωθούν για τον κίνδυνο AUB, για τα σημεία και συμπτώματα HMB.

III) να εξεταστεί η συγχορήγηση φαρμάκων που αυξάνουν την αιμορραγική διάθεση όπως είναι τα αντιαμοπεταλιακά.

IV) να γίνει έλεγχος του αιματοκρίτη, του αριθμού αιμοπεταλίων, φερριτίνης, σιδήρου, νεφρικής, ηπατικής λειτουργίας.

V) να γίνει γυναικολογική εκτίμηση για την αναγνώριση πιθανής παθολογίας από το γεννητικό σύστημα..

VI) να δοθούν συμβουλές επαρκούς αντισύλληψης για όσο βρίσκονται υπό αγωγή με DOACs.¹⁰⁵

Ανάμεσα στις στρατηγικές μείωσης των HMB έχει μελετηθεί το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής ή μείωσης της δόσης του DOAC κατά τις 2 πρώτες μέρες της εμμηνορρυσίας.¹⁰⁵ Οι Ferreira et al μελέτησαν το ενδεχόμενο αυτό με το Rivaroxaban και φάνηκε ότι η στρατηγική αυτή συνέβαλε αποτελεσματικά στη μείωση της έντασης της εμμηνορρυσίας χωρίς υποτροπή VTE. Ωστόσο, κατά την διάρκεια των πρώτων 3 μηνών από τη διάγνωση VTE, αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για θρομβοεμβολικό επεισόδιο.¹²⁶ Άλλη επιλογή σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας με AUB/HMB αποτελεί η αλλαγή της αντιπηκτικής αγωγής σε DOAC με μικρότερη επίπτωση AUB, δηλαδή σε Dabigatran, αν και στις RCTs οι άμεσοι αναστολείς fXa παρουσίασαν μεγαλύτερη μείωση του κινδύνου υποτροπής VTE.⁹⁷

Ταυτόχρονα, οι μέθοδοι ορμονικής αντισύλληψης έχουν προταθεί για τη μείωση των HMB υπό DOACs.¹⁰⁵ Μεταγενέστερη ανάλυση δεδομένων της EINSTEIN έδειξε ότι η ορμονική θεραπεία, είτε με συνδυασμένο χάπι οιστρογόνου και προγεσταγόνου είτε μόνο με προγεσταγόνο, δεν συσχετίστηκε με αύξηση του κινδύνου για υποτροπή VTE σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που λαμβάνουν θεραπευτική αντιπηκτική αγωγή.¹¹⁵ Το αποτέλεσμα της μελέτης αυτής υποστηρίζεται και από την επιστημονική επιτροπή της ISTH που συστήνει, σε γυναίκες με VTE (ακόμη και ορμονικά σχετιζόμενης), την συνέχιση της ορμονικής αντισύλληψης ή της θεραπείας

υποκατάστασης με οιστρογόνα μέχρι και τη διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής. Αυτό προτείνεται επειδή φαίνεται ότι η προθρομβωτική δράση της ορμονικής θεραπείας καταστέλλεται από τη θεραπευτική αντιπηκτική αγωγή.¹⁰⁵

Οι επιλογές ορμονικής θεραπείας αντισύλληψης για μείωση των ΗΜΒ είναι:

1) Το ενδομήτριο σπείραμα λεβονογεστρέλης (Mirena), που προτείνεται ως θεραπεία εκλογής για ΗΜΒ σε γυναίκες που επιθυμούν αντισύλληψη. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε παρουσία ινομυωμάτων <3 cm, αδενομύωσης, ενδομητρίωσης μειώνοντας τη μηνορραγία και τη δυσμηνόρροια.¹⁰⁵

2) Τα συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά, προσφέρουν αξιόπιστη αντισύλληψη και ρυθμίζουν την κανονικότητα του καταμήνιου κύκλου. Αποτελούν θεραπεία 2^{ης} γραμμής σε ΗΜΒ και ένα αποτελεσματικό μέσο πρόληψης της υποτροπής αιμορραγίας από κύστεις ωοθηκών.¹⁰³

3) Η κυκλική χορήγηση 15 mg νορεθιστερόνης είναι μια ακόμη λύση για τη μείωση ΑΥΒ καθώς ρυθμίζουν την κανονικότητα της περιόδου.¹⁰³

Το τρανεξαμικό οξύ είναι αντινωδολυτικό φάρμακο, αναστρέψιμος αναστολέας πλασμινογόνου και έχει αποδειχτεί ότι μειώνει την σοβαρότητα των ΑΥΒ, ενισχύοντας τη σταθερότητα του θρόμβου στον βλεννογόνο της μήτρας. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί παροδικά σε γυναίκες που δεν μπορούν να λάβουν ορμονική αντισυλληπτική αγωγή ή μέχρι να δοθεί οριστική λύση. Ωστόσο η ασφάλεια της χρήσης τρανεξαμικού οξέος, είναι υπό συζήτηση καθώς δεν έχει μελετηθεί αρκετά σε γυναίκες υπό αντιπηκτική αγωγή, με ιστορικό VTE, χρονικά κοντά σε επεισόδιο θρόμβωσης.^{97,107}

Πρέπει να σημειωθεί ότι τα αντιπηκτικά μπορεί να μην είναι η μόνη αιτία πρόκλησης ΑΥΒ ή ΗΜΒ καθώς συμβάλουν στην αποκάλυψη δομικών βλαβών ή λειτουργικών διαταραχών του γυναικείου γεννητικού συστήματος. Σε εμφάνιση παθολογικής αιμορραγίας από τη μήτρα είναι απαραίτητος ο γυναικολογικός έλεγχος. Το υπερηχογράφημα γεννητικού συστήματος μπορεί να αποκαλύψει ενδομήτριο πολύποδα, λειομύωμα, αδενομύωση. Η βιοψία ενδομητρίου κυρίως σε γυναίκες >45 ετών με ακανόνιστες αιμορραγίες προς αποκλεισμό κακοήθειας κρίνεται απαραίτητη. Η παρεμβατική θεραπεία του υποκείμενου λειομώματος, ενδομητρίωσης, ενδομητρίου πολύποδα και η κατάλυση ενδομητρίου αναμένεται να συμβάλει στη μείωση ΗΜΒ.^{105,107}

3.9 DOACs και αιμορραγίες σε ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο

Για πολλές δεκαετίες, η κίρρωση του ήπατος θεωρήθηκε ότι επάγει μια αντιπηκτική κατάσταση, προστατεύοντας τους ασθενείς από θρομβωτικά επεισόδια και προκαλώντας αιμορραγικές επιπλοκές. Πιο πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι οι κίρρωτικοί ασθενείς υφίστανται ειδικές αλλαγές στο μηχανισμό της πήξης που προάγουν τη θρόμβωση και αιμορραγία ταυτόχρονα.¹²⁷ Πρώτον, η διαταραχή της συνθετικής λειτουργίας του ήπατος μειώνει τόσο τους παράγοντες πήξης, όσο και τους ινωδολυτικούς παράγοντες. Δεύτερον, μειώνεται η παραγωγή ενδογενών αναστολέων της πήξης από το ήπαρ, όπως η πρωτεΐνη C, η πρωτεΐνη S, η αντιθρομβίνη III και ο ιστικός ενεργοποιητής πλασμινογόνου. Τρίτον, σε κίρρωτικούς ασθενείς λόγω της συστηματικής φλεγμονής, ενεργοποιείται η κατανάλωση παραγόντων πήξης και η ινωδόλυση. Επιπλέον, η θρομβοπενία είναι συχνή στην κίρρωση και οφείλεται σε μειωμένη παραγωγή θρομβοποιητίνης (TPO), αυξημένη καταστροφή αιμοπεταλίων και παγίδευση στο σπλήνα. Ωστόσο, ο κίνδυνος αιμορραγίας από θρομβοπενία αντισταθμίζεται από την ταυτόχρονη μείωση της ηπατικής σύνθεσης μεταλλοπρωτεϊνάσης ADAMTS-13. Αυτό συμβάλλει στην αύξηση του χρόνου ημιζωής του παράγοντα Von Willebrand και με τη σειρά του αυτό οδηγεί στην προαγωγή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων σε ασθενείς με κίρρωση.¹²⁸

Συνεπώς, γίνεται φανερό ότι οι ασθενείς με κίρρωση είναι ευάλωτοι τόσο στην αιμορραγία όσο και στη θρόμβωση. Η σπλαχνική φλεβική θρόμβωση επιπλέκει το 8 έως 15% ασθενών με κίρρωση. Ο επιπολασμός της θρόμβωσης πυλαίας φλέβας (Portal Vein Thrombosis - PVT) αυξάνεται με τη βαρύτητα της κίρρωσης του ήπατος, κυμαίνεται από 1 έως 10% στην αντιρροπούμενη κίρρωση έως και 26% σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση. Παράλληλα, λόγω μειώσεων στην πυλαία ροή, η παρουσία θρόμβωσης της πυλαίας φλέβας αυξάνει περαιτέρω τον κίνδυνο αιμορραγίας, ιδιαίτερα κίρρωσης.¹²⁷ Ακόμη, ο κίνδυνος ΕΒΦΘ και ΠΕ στην κίρρωση είναι διπλάσιος από αυτόν του γενικού πληθυσμού, ενώ σε ασθενείς με κίρρωση ο κίνδυνος κολπικής μαρμαρυγής αυξάνεται 1,5 φορές.^{128,129}

Στα ανωτέρω σημαντικό ρόλο παίζει η σταδιακή επικράτηση της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος (NAFLD) ως πιο κοινής αιτίας χρόνιας ηπατικής νόσου – κίρρωσης, λόγω της έλευσης της εξαιρετικά δραστικής θεραπείας για την ηπατίτιδα C και της αυξανόμενης επίπτωσης του μεταβολικού συνδρόμου.¹³⁰ Η NAFLD

σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο διαταραχών του καρδιακού ρυθμού, κυρίως ΚΜ. Επιπλέον δεδομένα υποδηλώνουν ότι η NAFLD σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο VTE. Επομένως, ένας αυξανόμενος αριθμός ασθενών με προχωρημένη ηπατική νόσο θα είναι υποψήφιος για αντιπηκτική θεραπεία στο εγγύς μέλλον.³⁵

Υπάρχουν πρακτικές ανησυχίες για ασθενείς με κίρρωση που είναι υπό αγωγή με VKAs. Ο μεταβολισμός των VKAs καθυστερεί σε ασθενείς με κίρρωση επειδή εξαρτάται από την οδό του κυτοχρώματος P-450. Οι VKAs όμως έχουν στενό θεραπευτικό εύρος και απαιτούν συχνή τιτλοποίηση της δόσης. Επιπλέον, ο αιμορραγικός κίνδυνος από VKAs δεν αντικατοπτρίζεται με ακρίβεια στους ασθενείς με κίρρωση με τη χρήση εξετάσεων, όπως το INR, ο χρόνος προθρομβίνης (PT).^{127,131}

Εν τω μεταξύ, υπάρχει αυξανόμενο ενδιαφέρον για τη χρήση των DOACs σε ασθενείς με κίρρωση λόγω της ευκολίας χορήγησής τους, χωρίς ανάγκη για τακτικό monitoring, και λόγω των λιγότερων αλληλεπιδράσεων με άλλα φάρμακα.¹²⁷ Σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη, τα DOACs εξαρτώνται λιγότερο από την ηπατική κάθαρση και έχουν μικρότερο χρόνο ημιζωής. Το Apixaban και το Rivaroxaban μεταβολίζονται κυρίως από το ήπαρ (75% και 65% αντίστοιχα), ακολουθούμενα από το Edoxaban (50%) και από το Dabigatran (20%), το οποίο αποβάλλεται κυρίως από τους νεφρούς.¹³¹

Το φαρμακοκινητικό και φαρμακοδυναμικό προφίλ των DOACs μπορεί διαφέρει σε ασθενείς με κίρρωση από ότι στο γενικό πληθυσμό, λόγω μειωμένων επιπέδων πρωτεϊνών πλάσματος, μείωσης άλλοτε σε άλλο βαθμό της δραστηριότητας του κυτοχρώματος P-450, συμπεριλαμβανομένου του CYP3A4 και λόγω μειωμένης απέκκρισης στη χολή.¹²⁸ Αυτή η αβέβαιη μεταβολή της φαρμακοκινητικής των DOACs στην κίρρωση του ήπατος είναι ένας διαρκής προβληματισμός κατά την επιλογή της αντιπηκτικής αγωγής.¹³²

Πρωταρχικές μελέτες φαρμακοκινητικής για τη χρήση DOACs ανάλογα με το στάδιο Child Pugh Turcotte (CTP) καθόρισαν σε σημαντικό βαθμό τις κατευθυντήριες οδηγίες χορήγησης DOACs. Μελετώντας το Rivaroxaban, ο Kubitza και οι συνεργάτες του κατέληξαν ότι η ήπια ηπατική δυσλειτουργία CTP A δεν επηρέασε σημαντικά τη φαρμακοκινητική ή τη φαρμακοδυναμική του Rivaroxaban, σε σύγκριση με υγιή άτομα. Ωστόσο, σε άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία CTP B, η κάθαρση του φαρμάκου μειώθηκε, οδηγώντας σε σημαντική αύξηση της περιοχής

κάτω από την καμπύλη που με τη σειρά της οδήγησε σε αύξηση των φαρμακοδυναμικών αποκρίσεων. Αυτό μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι το Rivaroxaban απεκκρίνεται ως επί το πλείστον από το ήπαρ στη χολή και είναι σχεδόν πλήρως συνδεδεμένο με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.¹³³

Σε φαρμακοκινητική μελέτη του Arixaban, η περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου (AUC) μετά από μια εφάπαξ δόση 5 mg Arixaban αναφέρθηκε ότι είναι μόνο ελαφρώς αυξημένη σε ασθενή με κίρρωση (Child-Pugh κατηγορίας A και B) σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες.¹³⁴ Το Dabigatran απεκκρίνεται κυρίως από τους νεφρούς και το ένα τρίτο του φαρμάκου συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Μια μελέτη ανέφερε ότι η AUC, οι εργαστηριακές παράμετροι πήξης, η νεφρική κάθαρση και ο χρόνος ημιζωής μιας εφάπαξ δόσης 150 mg Dabigatran ήταν συγκρίσιμες μεταξύ ασθενών με Child-Pugh σταδίου B και υγιών μαρτύρων, γεγονός που υποδηλώνει ότι το Dabigatran μπορεί να χορηγηθεί σε παρόμοια δόση σε ασθενείς με κίρρωση σε σύγκριση με αυτούς χωρίς κίρρωση.¹³⁵

Συνοπτικά, η φαρμακοκινητική Dabigatran, Arixaban δε διαφέρει σημαντικά μεταξύ ασθενών με κίρρωση CTP τάξης A και B. Αντίθετα, με το Rivaroxaban παρατηρείται μείωση του μεταβολισμού σε κίρρωτικούς ασθενείς CTP τάξης B και αύξηση της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα. Για αυτό σύμφωνα με τις οδηγίες του 2021 European Heart Rhythm Association (EHRA) αντενδείκνυται η χρήση Rivaroxaban σε ασθενείς σταδίου B.^{136,137}

Στην πρόληψη αιμορραγιών κατά τη λήψη DOACs σε ασθενείς με ηπατική νόσο θα μπορούσαν να συμβάλουν τα ακόλουθα γενικά μέτρα:

Όλοι οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε εργαστηριακή εξέταση για τον προσδιορισμό της ηπατο-νεφρικής λειτουργίας, του αριθμού των αιμοπεταλίων και της πήξης. Το σκορ CTP πρέπει να υπολογίζεται τακτικά σε ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο. Η μείωση της δόσης των DOACs θα πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τυπικούς κανόνες για τα τρέχοντα φάρμακα λαμβάνοντας υπόψη την ηλικία, τη νεφρική λειτουργία, το βάρος. Η αντιπηκτική αγωγή θα πρέπει να διακόπτεται ή να μειώνεται παρουσία σοβαρής θρομβοπενίας (αριθμός αιμοπεταλίων $<50 \times 10^9/L$).³⁵ Η ενδοσκόπηση οισοφάγου και στομάχου θα πρέπει να πραγματοποιείται σε όλους τους κίρρωτικούς ασθενείς για έλεγχο κίρσων οισοφάγου. Προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος αιμορραγίας πριν από την έναρξη οποιουδήποτε τύπου αντιπηκτικού συνιστάται θεραπεία είτε με μη εκλεκτικούς β-αναστολείς είτε με ενδοσκοπική

περίδεση κερσών (Endoscopic Variceal Ligation - EVL) ανάλογα με το μέγεθος κερσών και τον κίνδυνο αιμορραγίας.¹³⁸

Όλες οι μεγάλες δοκιμές φάσης III που αξιολογούν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των DOACs απέκλεισαν ασθενείς με σοβαρή ηπατική νόσο και άτομα με κίρρωση του ήπατος. Οι ασθενείς με μη φυσιολογικές βιοχημικές εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας, αριθμό αιμοπεταλίων $<100 \times 10^9/L$, ενεργή ή χρόνια ηπατική νόσο αποκλείστηκαν συστηματικά στις κλινικές δοκιμές φάσης III. Τα διαθέσιμα δεδομένα λοιπόν για αυτήν την κατηγορία ασθενών προέρχονται κυρίως από μελέτες παρατήρησης ή μικρές τυχαιοποιημένες δοκιμές.^{139,140}

Μία πρόσφατη μετα-ανάλυση μελετών παρατήρησης επιβεβαίωσε την σημασία χορήγησης αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και κίρρωση σταδίου A, B CTP. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η χρήση αντιπηκτικής αγωγής για κολπική μαρμαρυγή σε ασθενείς με κίρρωση σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου [HR 0,58 (95% CI: 0,35–0,96)], χωρίς να αυξάνεται σημαντικά ο κίνδυνος αιμορραγίας [HR 1,45 (95% CI: 0,96–2,17)]. Ακόμη, σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη, η χρήση DOACs συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο συνολικά αιμορραγιών.¹³¹ Σε μεταγενέστερη μετα-ανάλυση των Zhi-Chun Huang et al, έξι μελετών παρατήρησης, συμμετείχαν 41.859 ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και ενεργό ηπατική νόσο, κίρρωση, ηπατική ίνωση. Σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη, τα DOACs, σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και ηπατική νόσο, συνοδεύτηκαν από σημαντική μείωση στον κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας (HR:0,74) και ενδοκράνιας αιμορραγίας (Intracerebral hemorrhage - ICH) (HR:0,48) χωρίς σημαντική αύξηση στις γαστρεντερικές αιμορραγίες. Οι μειωμένες δόσεις Dabigatran 110 mg, Apixaban 2,5 mg, πέτυχαν τη μεγαλύτερη μείωση κινδύνου μείζονος αιμορραγίας σε σύγκριση με την βαρφαρίνη και ταυτόχρονα μείωσαν τις γαστρεντερικές αιμορραγίες σε αντίθεση με την μειωμένη δόση Rivaroxaban 15 mg που δεν πέτυχε στατιστικά σημαντική μείωση μείζονων και γαστρεντερικών αιμορραγιών.¹³⁷ Και σε τρίτη μικρότερη ανάλυση αναδρομικών μελετών, ασθενών με κολπική μαρμαρυγή και κίρρωση του ήπατος, η χρήση των DOACs συσχετίστηκε με σημαντική μείωση μείζονων αιμορραγικών συμβάντων (HR 0,64, P<0,001) και ενδοκράνιων αιμορραγιών (HR 0,49, P<0,001) χωρίς διαφορά στις γαστρεντερικές αιμορραγίες και στη συνολική θνητότητα.¹³²

Βέβαια στη μετα-ανάλυση της Sarah A. Nisly σε ασθενείς με ήπια – μέτρια ηπατική νόσο υπό αντιπηκτική αγωγή δεν φάνηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη συχνότητα των συνολικών αιμορραγιών, μειζόνων, ενδοκράνιων ή γαστρεντερικών αιμορραγιών μεταξύ DOACs και της παραδοσιακής αντιπηκτικής αγωγής VKAs ή Eποχαπαρίν/VKAs.¹³⁰ Σε παρόμοια μετα-ανάλυση συμπεριλήφθηκαν 12 μελέτες: 1 προοπτική, 2 κλινικές δοκιμές και 9 αναδρομικές μελέτες. Συγκεντρώθηκαν δεδομένα συνολικά για 43.532 ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο ή κίρρωση, από τους οποίους 27.574 (63,3%) ήταν σε θεραπεία με DOACs και 15.958 ήταν υπό αγωγή με βαρφαρίνη/ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους. Τα DOACs μείωσαν την επίπτωση της μείζονος αιμορραγίας κατά 61% (HR 0,39), της ενδοκράνιας αιμορραγίας κατά 52% (HR 0,48), ενώ δεν παρατηρήθηκε διαφορά στη μείωση γαστρεντερικής αιμορραγίας. Ο διαχωρισμός με βάση την ύπαρξη οισοφαγικών κισσών και ανάλογα με το στάδιο κατά Child-Pugh της κίρρωσης δεν διαφοροποίησε τα αποτελέσματα στη σύγκριση DOACs και βαρφαρίνης /HMMB.¹³⁹

Τέλος αξίζει να αναφερθούμε στην ασφάλεια και στην αποτελεσματικότητα των DOACs έναντι των HMMB/VKAs στη θρόμβωση πυλαίας φλέβας (Portal vein thrombosis – PVT) μη νεοπλασματικής αιτιολογίας σε ασθενείς με κίρρωση. Σε σχετική μετα-ανάλυση τα DOACs συνοδεύτηκαν με αύξηση ποσοστού επιτυχούς επανασυραγγοποίησης της πυλαίας φλέβας, μείωση του κινδύνου εξέλιξης της θρόμβωσης, μείωση των μειζόνων αιμορραγιών (RR=0,29), ενώ τα ποσοστά αιμορραγιών από κισσούς οισοφάγου (18,7%) ήταν παρόμοια με τους VKAs.¹²⁷

3.10 DOACs και αιμορραγίες σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο

Η εμφάνιση χρόνιας νεφρικής νόσου (XNN) αυξάνεται λόγω της γήρανσης του πληθυσμού και της επίπτωσης των παραγόντων κινδύνου, όπως η υπέρταση, η αθηροσκλήρωση και ο σακχαρώδης διαβήτης.³⁶ Περίπου το 18% των ασθενών με XNN έχουν συνοδό κολπική μαρμαρυγή. Με δεδομένο τον αυξημένο κίνδυνο για ΦΘΕ και ΚΜ σε ασθενείς με XNN και την αύξηση του επιπολασμού της XNN σε περίπου 14% του γενικού πληθυσμού από το 2000, είναι σημαντικό να αξιολογηθεί η ασφάλεια των DOACs σε αυτόν τον πληθυσμό.³

Υπάρχουν ενδείξεις διαταραχών της πήξης στη νεφρική νόσο. Μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι οι ασθενείς με προχωρημένη νεφρική νόσο ή όσοι χρειάζονται θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης έχουν 2 φορές υψηλότερο κίνδυνο εγκεφαλικού ή συστηματικής θρομβοεμβολής, σε σύγκριση με εκείνους

χωρίς νεφρική νόσο.^{141,142} Οι ασθενείς με προχωρημένη νεφρική νόσο έχουν επίσης 3 φορές υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας, σε σύγκριση με εκείνους χωρίς νεφρική νόσο. Οι διαταραχές της αιμόστασης σε ασθενείς με ΧΝΝ είναι αποτέλεσμα της συστηματικής συσσώρευσης ουραιμικών τοξινών, που προκαλούν ενεργοποίηση του καταρράκτη πήξης και του ινωδολυτικού συστήματος, υπεραντιδραστικότητα αιμοπεταλίων, βλάβη του ενδοθηλίου και χρόνια φλεγμονή.³⁶ Ο κίνδυνος θρόμβωσης επιδεινώνεται περαιτέρω σε ασθενείς τελικού σταδίου νεφρικής νόσου που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση λόγω ενεργοποίησης της πήξης και των αιμοπεταλίων στο μηχάνημα εξωσωματικής κυκλοφορίας. Ωστόσο, είναι δύσκολο να προβλεφθεί ποιος ασθενής θα παρουσιάσει αιμορραγία και ποιος θα παρουσιάσει θρόμβωση/θρομβοεμβολή.¹⁴³

Με τη χρήση των VKAs σε ασθενείς με προχωρημένη ΧΝΝ προκύπτουν προβληματισμοί, όπως οι δυσκολίες στη διατήρηση του κατάλληλου αντιπηκτικού επιπέδου και η τάση για επιτάχυνση της αγγειακής αβεστοποίησης και ταχύτερης εξέλιξης της νεφρικής βλάβης.³⁶ Η βαρφαρίνη σε ασθενείς με τελικού σταδίου χρόνια νεφρική ανεπάρκεια είναι το προτιμώμενο αντιπηκτικό. Όμως, μια μετα-ανάλυση του 2020 σε 47.480 ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή υπό αιμοκάθαρση διαπίστωσε ότι η χρήση βαρφαρίνης δεν σχετίζεται με οποιοδήποτε όφελος στη μείωση του ποσοστού ισχαιμικού εγκεφαλικού ή της θνητότητας αλλά με αύξηση των αιμορραγικών εγκεφαλικών επεισοδίων.¹⁴⁴

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των DOACs σε ασθενείς με ΧΝΑ σταδίου 2 και 3 έχει αξιολογηθεί μέσω RCTs. Οι φάσης III δοκιμές για την χορήγηση DOACs στη φλεβική θρομβοεμβολική νόσο περιελάμβαναν περισσότερους από 7.000 ασθενείς με έκπτωση νεφρικής λειτουργίας, 5–8% είχαν μέτρια ($\text{CrCl}=30\text{--}49$ mL/min) και περίπου 20 έως 25% ήπια ($\text{CrCl}=50\text{--}79$ mL/min) νεφρική δυσλειτουργία. Η σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ($\text{CrCl} < 30$ mL/min), όμως ήταν ένα κριτήριο αποκλεισμού σε αυτές τις μελέτες. Ως αποτέλεσμα, οι ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία αποτελούσαν έως <1% των πληθυσμών των κλινικών δοκιμών DOACs και στις μελέτες RECOVER I και II για το Dabigatran, τέτοιοι ασθενείς αποκλείστηκαν.⁹ Τα περιορισμένα δεδομένα όσον αφορά στη θεραπεία της VTE σε ασθενείς με ΧΝΝ 4^{ου}-5^{ου} σταδίου προκύπτουν από μικρές μελέτες παρατήρησης και δείχνουν σημαντική μείωση των αιμορραγιών με το Apixaban έναντι της βαρφαρίνης. Ωστόσο, λόγω του αποκλεισμού των ασθενών με $\text{CrCl} < 30$, $\text{CrCl} < 25$ ml/min για το Apixaban, από τις μεγάλες τυχαίοποιημένες

κλινικές δοκιμές, η χρήση των DOACs πρέπει να γίνεται με επιφύλαξη μέχρι να προκύψουν επιπλέον πληροφορίες από νέες δοκιμές για τον πληθυσμό αυτό.³ Αντιστοίχως, λίγα στοιχεία είναι διαθέσιμα σχετικά με τη χρήση των DOACs για κοιλιακή μαρμαρυγή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Με εξαίρεση μια μικρή ομάδα ασθενών από τη μελέτη ARISTOTLE, όλες οι κύριες κλινικές δοκιμές DOACs απέκλεισαν ασθενείς με CrCl μικρότερο από 30 mL/min.

Λαμβάνοντας υπόψη αυτό, στην Ευρώπη το Dabigatran αντενδείκνυται σε ασθενείς με εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR) <30 mL/min. Για το Rivaroxaban και το Edoxaban, από την άλλη πλευρά, συνιστάται μείωση της δόσης εάν ο eGFR είναι μεταξύ 15 και 50 mL/min (15 mg x 1 και 30 mg x 1 αντίστοιχα) ενώ αντενδείκνυται για eGFR <15 mL/min. Για το Apixaban υπάρχει σύσταση για μείωση της δόσης σε 2,5 mg x 2 σε eGFR 15-29 mL/min, ενώ και αυτό αντενδείκνυται σε eGFR <15 mL/min σύμφωνα με τις ευρωπαϊκές οδηγίες.^{11,12}

Όλα τα επί του παρόντος διαθέσιμα DOACs εξαλείφονται τουλάχιστον εν μέρει από τα νεφρά. Το Dabigatran είναι το άμεσο αντιπηκτικό με το υψηλότερο ποσοστό νεφρικής αποβολής (περίπου 80%), ακολουθούμενο από το Edoxaban (περίπου 50%). Η νεφρική αποβολή του Rivaroxaban και του Apixaban είναι, αντίθετα, λιγότερο επικρατούσα (35% και 27%, αντίστοιχα).³⁷ Γίνεται κατανοητό ότι οι ασθενείς με ΧΝΝ που λαμβάνουν DOACs μπορεί να εμφανίζουν διαφορετικές φαρμακοκινητικές παραμέτρους σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό.³ Κλινικά σημαντικές αλλαγές στα επίπεδα του φαρμάκου μπορεί να συμβούν σε CrCl κάτω από 50 ml/min για τους περισσότερους παράγοντες.³⁸

Οι Stanifer et al δημοσίευσαν πρόσφατα φαρμακοκινητικά δεδομένα από τη δοκιμή ARISTOTLE για ασθενείς με CrCl 25–30 ml/min. Εντοπίστηκαν 12 ασθενείς με προχωρημένη ΧΝΝ (CrCl < 30 ml) που τυχαιοποιήθηκαν σε Apixaban 5 mg δύο φορές ημερησίως και 19 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε Apixaban 2,5 mg δύο φορές ημερησίως, στους οποίους είχαν αξιολογηθεί τα φαρμακοκινητικά δεδομένα. Η μέση συγκέντρωση ήταν μόνο μετρίως υψηλότερη σε ασθενείς με σοβαρή ΧΝΝ που έλαβαν τη δόση των 5 mg σε σύγκριση με ασθενείς με μετρίου βαθμού ΧΝΝ ενώ η έκθεση στο Apixaban ήταν σχεδόν ίδια για όλους τους ασθενείς που έλαβαν τη δόση 2,5 mg σε ένα εύρος CrCl από 25 έως 60 ml/min.¹⁴⁵

Η κάθαρση του Dabigatran εξαρτάται άμεσα από νεφρική λειτουργία, και η νεφρική δυσλειτουργία αυξάνει τον χρόνο ημιζωής του φαρμάκου και τις συγκεντρώσεις στο

πλάσμα. Μάλιστα, μελέτη χορήγησης μίας δόσης Dabigatran 150 mg έδειξε ότι σε ασθενείς με μέτρια (CrCl 30-50 ml/min) και σοβαρή νεφρική νόσο με CrCl <30 ml/min αυξήθηκαν 3,2 και 6,3 φορές αντίστοιχα οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες.¹⁴⁶ Ωστόσο, σε 1 μικρή φαρμακοκινητική μελέτη 16 ασθενών, το Dabigatran 75 mg δύο φορές την ημέρα για 7,5 ημέρες βρέθηκε ότι επιτυγχάνει προβλέψιμη έκθεση στο φάρμακο σε ασθενείς με σοβαρή ΧΝΝ (CrCl: 15-30 mL/min) χωρίς συσσώρευση πέραν των 5 ημερών θεραπείας.¹⁴⁷ Βέβαια, αυτή η μελέτη δεν αξιολόγησε την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα αυτής της χαμηλότερης δόσης Dabigatran σε αυτούς τους ασθενείς. Επομένως, το Dabigatran θα πρέπει γενικά να αποφεύγεται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.¹⁴³

Η νεφρική λειτουργία επηρεάζει σημαντικά κάθαρση Edoxaban καθώς ο χρόνος ημιζωής του φαρμάκου και συνολική έκθεση αυξάνονται γραμμικά με την επιδείνωση της CrCl.^{148,149} Όσον αφορά στο Betrixaban, οι φαρμακοκινητικές παράμετροί του είναι ενθαρρυντικές καθώς έχει τη χαμηλότερη νεφρική κάθαρση από οποιοδήποτε άλλο DOACs (5%-7%) και τον χαμηλότερο ηπατικό μεταβολισμό (<1%). Έτσι μπορεί τελικά να είναι χρήσιμο σε ασθενείς με ΚΜ και ΧΝΝ, όμως απαιτούνται περαιτέρω κλινικά δεδομένα πριν από τη χρήση του φαρμάκου για αυτή την ένδειξη.¹⁵⁰

Το Dabigatran, μπορεί να απομακρυνθεί σε αξιοσημείωτες ποσότητες (49-59%) με αιμοκάθαρση 4 ωρών με ρυθμό αιμοκάθαρσης 200-400 mL/min.¹⁵¹ Αντίθετα, το Rivaroxaban και το Apixaban, τα οποία συνδέονται σε μεγάλο βαθμό με τις πρωτεΐνες και έχουν μικρότερη νεφρική απέκκριση, απομακρύνονται ελάχιστα με αιμοκάθαρση.^{152,153} Όσον αφορά το Edoxaban, το οποίο έχει το μεγαλύτερο όγκο κατανομής (117 L) και το υψηλότερο μοριακό βάρος, μόνο το 6,6% της δόσης αφαιρείται με αιμοκάθαρση 4 ωρών με ρυθμό αιμοκάθαρσης 350 mL/min. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα πειραματικά δεδομένα για το Betrixaban αλλά, λόγω της ελάχιστης νεφρικής απέκκρισής του και του υψηλού όγκου κατανομής, δεν αναμένεται να επηρεάζεται από την αιμοκάθαρση.¹⁵⁴ Το φαρμακοκινητικό και φαρμακοδυναμικό προφίλ του Rivaroxaban 15 mg/ημέρα ήταν παρόμοιο σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση σε σύγκριση με ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ΧΝΑ.¹⁵² Βέβαια, σε μια μικρή μελέτη 18 ασθενών υπό αιμοκάθαρση για την αξιολόγηση των φαρμακοκινητικών παραμέτρων μίας μόνο από του στόματος δόσης 10 mg Rivaroxaban βγήκε το συμπέρασμα ότι η δόση των 10 mg Rivaroxaban σε ασθενείς με αιμοκάθαρση ήταν παρόμοια με τη δόση των 20 mg σε υγιείς

εθελοντές.¹⁵⁵ Μια συνεδρία αιμοκάθαρσης διάρκειας 4 ωρών σε ασθενείς με τελικού σταδίου ΧΝΝ που έλαβαν θεραπεία με Apixaban 5 mg x 2 την ημέρα οδήγησε σε έκθεση στο φάρμακο σχεδόν συγκρίσιμη με αυτή των υγιών εθελοντών.¹⁵⁶ Ωστόσο, σε μια άλλη φαρμακοκινητική μελέτη σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση, η δόση Apixaban 5 mg x 2 συσχετίστηκε με επίπεδα στο πλάσμα πολύ πάνω από το θεραπευτικό εύρος, ενώ η δόση 2,5 mg x 2 έδωσε πιο αποδεκτά αποτελέσματα.¹⁵³ Τέλος, υπήρξε μια φαρμακοκινητική μελέτη που αφορούσε τη χρήση του Edoxaban σε ασθενείς με ESRD. Αυτή η μελέτη από τους Parasrampuria et al ανέλυσε τις ιδιότητες φαρμακοκινητικής μιας εφάπαξ δόσης 15 mg Edoxaban σε 10 ασθενείς υπό αιμοκάθαρση. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι μια δόση 15 mg Edoxaban σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση ήταν ασφαλής και οδήγησε σε επαρκή επίπεδα φαρμάκου για το επιθυμητό θεραπευτικό αποτέλεσμα.¹⁵⁷

Έχει γίνει ήδη αναφορά στον αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο των ασθενών με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια αλλά και στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες των DOACs, που παίζουν σημαντικό ρόλο σε πιθανή συσσώρευση φαρμάκου με συνέπεια την πρόκληση αιμορραγίας. Ακολουθούν αποτελέσματα μελετών που παρουσιάζουν τη συχνότητα αιμορραγίας κατά τη λήψη DOACs στα διάφορα στάδια της ΧΝΝ:

A) σε όλο το φάσμα χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας:

Σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη, η χρήση DOACs σε όλο το φάσμα ΧΝΝ συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης κλινικά σχετικής αιμορραγίας. Ο κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας από τη λήψη Rivaroxaban, Dabigatran, Edoxaban αυξήθηκε με την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, ενώ κατά τη χρήση Apixaban παρατηρήθηκαν σταθερά ποσοστά μείζονων αιμορραγιών στα διάφορα στάδια ΧΝΝ.^{143,158}

B) ασθενείς με μέτριου βαθμού χρόνια νεφρική νόσο (CrCl 30–59 ml/min):

Σύμφωνα με τις τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές για την ΚΜ και ΦΘΕ όλοι οι παράγοντες DOACs σε ασθενείς με ΧΝΝ (CrCl 30–59 mL/min) ήταν μη κατώτερης ή ανώτερης αποτελεσματικότητας σε σχέση με τους VKAs. Μια παρόμοια ή χαμηλότερη συχνότητα μείζονων αιμορραγιών παρατηρήθηκε με DOACs σε σύγκριση με VKAs ή enoxaparin/VKAs. Χαμηλότερη επίπτωση μείζονος αιμορραγικού επεισοδίου παρατηρήθηκε έναντι της βαρφαρίνης με:

- Apixaban 5 mg για την πρόληψη ΙΑΕΕ/ΣΕ σε ασθενείς με ΚΜ [HR 0,5 (0,38-0,66)],

- Edoxaban 30mg για την πρόληψη ΙΑΕΕ/ΣΕ σε ασθενείς με ΚΜ [HR 0,76 (0,58-0,98)],
- Dabigatran 110 mg για την πρόληψη ΙΑΕΕ/ΣΕ σε ασθενείς με ΚΜ
- Rivaroxaban 15 mg δις ημερησίως /κατόπιν 20 mg ημερησίως σε ασθενείς με ΕΒΦΘ ή Πνευμονική εμβολή [HR 0,23 (0,06-0,81)]

Με βάση αυτά τα δεδομένα, και τα τέσσερα DOACs μπορούν να χρησιμοποιηθούν με ασφάλεια σε μέτριου βαθμού ΧΝΝ στη συνιστώμενη δόση τους.^{149,159-161}

Γ) ασθενείς με προχωρημένη χρόνια νεφρική νόσο (CrCl <30 ml/min):

Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση πραγματοποιήθηκε μελέτη της υποομάδας ασθενών με ΧΝΝ σταδίου 4 (CrCl 15 έως 30 mL/min). Παρατηρήθηκε στατιστική σημαντικότητα στην ελάττωση μειζόνων αιμορραγικών συμβάντων με τα DOACs έναντι της βαρφαρίνης (RR:0,30). Τα DOACs φάνηκε να μειώνουν το ποσοστό της ενδοκράνιας αιμορραγίας σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη στο πληθυσμό των ασθενών με ΧΝΝ.¹⁶² Ωστόσο, οδήγησαν σε ελαφρώς περισσότερες γαστρεντερικές αιμορραγίες. Σε μια άλλη μελέτη, στην οποία συμμετείχαν 269 ασθενείς με ΚΜ και προχωρημένη νεφρική νόσο (25-39 ml/min), συγκρίθηκε η ασφάλεια του Apixaban και της βαρφαρίνης. Το Apixaban προκάλεσε λιγότερες μείζονες αιμορραγίες και CRNM σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη.¹⁴⁵

Δ) τελικού σταδίου νεφρική νόσος (End stage renal disease –ESRD):

Δύο ξεχωριστές αναδρομικές μελέτες κούρτης έδειξαν ότι το Apixaban μπορεί να είναι μια αποδεκτή εναλλακτική λύση αντί της βαρφαρίνης σε ασθενείς με ΚΜ ή ΦΘΕ που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Σε αυτές τις μελέτες, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Apixaban παρουσίασαν σημαντική μείωση στη συχνότητα εμφάνισης μείζονος αιμορραγίας σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη, χωρίς σημαντική διαφορά στην επίπτωση εγκεφαλικού ή συστηματικής εμβολής μεταξύ των ομάδων. Στην πρώτη αναδρομική μελέτη συμπεριλήφθησαν συνολικά 124 ασθενείς με ESRD σε αιμοκάθαρση που είτε έλαβαν Apixaban (n=74) είτε βαρφαρίνη (n=50). Η ομάδα του Apixaban παρουσίασε λιγότερες συνολικά αιμορραγίες (18,9% έναντι 42,0% P=0,01) και μείζονα αιμορραγικά συμβάντα (5,4% έναντι 22,0%, P=0,01) από την ομάδα της βαρφαρίνης.¹⁶³ Παράλληλα, στην αναδρομική μελέτη του Siontis et al το Apixaban φάνηκε ότι μειώνει τον κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας (HR: 0,72, P<0,001) σε ασθενείς με ESRD και κοιλιακή μαρμαρυγή που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση.¹⁶⁴ Σε άλλη αναδρομική μελέτη, σύγκρισης Apixaban και βαρφαρίνης σε ασθενείς με

σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, CrCl < 25 ml/λεπτό ή Cr >2,5 mg/dl ή υπό περιτοναϊκή κάθαρση / αιμοκάθαρση, παρατηρήθηκε μια μη σημαντική διαφορά στην εμφάνιση μείζονος αιμορραγίας και συνολικών αιμορραγιών.¹⁶⁵

Σε μετα-ανάλυση αναδρομικών μελετών συγκρίθηκε το Apixaban με τη βαρφαρίνη σε XNN σταδίου IV, V ή αιμοκάθαρσης και φάνηκε ότι είναι τουλάχιστον εξίσου αποτελεσματικό με τη βαρφαρίνη στην πρόληψη θρομβοεμβολικών επεισοδίων, όμως με σημαντικά λιγότερες αιμορραγίες. Το Apixaban συσχετίστηκε και σε αυτή τη μελέτη με σημαντικά μειωμένο κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας, τόσο στους ασθενείς με προχωρημένη νεφρική νόσο (OR:0,42), όσο και σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς (OR:0,27).¹⁶⁶ Παρόμοια μετα-ανάλυση της S. Cheung για τη χρήση DOACs σε ασθενείς με VTE και ESRD κατέληξε ότι σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, το Apixaban είχε λιγότερες αιμορραγίες σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη.¹⁴³

Μετα-ανάλυση οκτώ μελετών, που συμπεριέλαβε 30.806 ασθενείς με XNN τελικού σταδίου και κολπική μαρμαρυγή έδειξε ότι τα μείζονα αιμορραγικά συμβάντα μειώθηκαν κατά 47% με το Apixaban έναντι της βαρφαρίνης ενώ παρόμοια ήταν τα ποσοστά της κλινικά σχετικής μη μείζονος αιμορραγίας. Αντίθετα, δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στον κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας μεταξύ του Rivaroxaban και της βαρφαρίνης.¹⁶⁷

Μικτά δεδομένα έχουν αναφερθεί σχετικά με την ασφάλεια του Rivaroxaban σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη σε νεφρική νόσο τελικού σταδίου, με προοπτικά δεδομένα να δείχνουν μειωμένο κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας και αναδρομικά δεδομένα να υποδηλώνουν αυξημένο κίνδυνο θανάτου ή νοσηλείας από αιμορραγία.¹²⁹ Στην προοπτική μελέτη των Coleman et al το 88% των ασθενών είχαν χρόνια νεφρική νόσο σταδίου 5 ή υποβαλλόταν σε αιμοκάθαρση. Το Rivaroxaban δεν μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο για εγκεφαλικό επεισόδιο/συστηματική εμβολή αλλά συσχετίστηκε με σημαντική 32% μείωση του κινδύνου μείζονος αιμορραγίας έναντι της βαρφαρίνης.¹⁶⁸ Αντίθετα, στην αναδρομική μελέτη των Chan et al το Dabigatran και το Rivaroxaban σχετίστηκαν με αυξημένη συχνότητα νοσηλείας λόγω αιμορραγίας σε σύγκριση με την βαρφαρίνη (48%, 38% αντίστοιχα) σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς. Ο κίνδυνος θανάτου από αιμορραγία ήταν μεγαλύτερος με το Dabigatran (76% αύξηση) και το Rivaroxaban (71% αύξηση) σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη.¹⁶⁹

Η μελέτη Valkyrie ήταν η πρώτη RCT που χρησιμοποίησε Rivaroxaban 10 mg μία φορά την ημέρα με ή χωρίς βιταμίνης K₂, έναντι βαρφαρίνης σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση με κολπική μαρμαρυγή. Ο συνολικός αριθμός απειλητικών για τη ζωή ή σοβαρών αιμορραγικών συμβάντων ήταν χαμηλότερος με το Rivaroxaban σε σύγκριση με τα VKAs. Για αυτό οι συγγραφείς πρότειναν ότι το Rivaroxaban σε δόση 10 mg ημερησίως μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.¹⁷⁰

3.11 DOACs και αιμορραγίες σε παχύσαρκους

Η παχυσαρκία αποτελεί παγκόσμιο πρόβλημα, παράγοντα κινδύνου για φλεβική θρομβοεμβολή, κολπική μαρμαρυγή και καρδιαγγειακή νόσο. Λόγω του αυξανόμενου επιπολασμού της, η αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς με παχυσαρκία καθίσταται ολοένα και περισσότερο σημαντική.¹²⁹

Η παχυσαρκία είναι προφλεγμονώδης και προθρομβωτική κατάσταση.¹⁷¹ Έχει αποδειχθεί ότι συσχετίζεται το εξαιρετικά υψηλό BMI με αυξημένη επίπτωση VTE. Αυτή η συσχέτιση είναι περισσότερο εμφανής σε BMI >30 kg/m². Ο αυξημένος κίνδυνος VTE στον πληθυσμό αυτό πιθανόν οφείλεται στην αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση και την μηχανική επίδρασή της στο φλεβικό δίκτυο. Επιπλέον, στην υπερπηκτική κατάσταση φαίνεται να συμβάλλουν τα αυξημένα επίπεδα TNF-α, του αυξητικού παράγοντα TGF-β, τα αυξημένα επίπεδα von Willebrand και παραγόντων πήξης, όπως ο παράγοντας VII, παράγοντας VIII και ινωδογόνο.¹⁷²

Πιθανόν η παχυσαρκία να οδηγεί σε υποθεραπευτική δράση των αντιπηκτικών, λόγω αλλαγών στη φαρμακοκινητική και στη φαρμακοδυναμική.³⁹ Οι 2 φαρμακοκινητικές παράμετροι που είναι πιο πιθανό να μεταβληθούν σε αυτό τον πληθυσμό είναι ο όγκος κατανομής (Vd) και η νεφρική κάθαρση. Οι αλλαγές στον Vd είναι πιο πιθανό να παρατηρηθούν σε λιποδιαλυτά φάρμακα, με χαμηλή δέσμευση από πρωτεΐνες του πλάσματος. Επιπλέον, το μέγεθος των οργάνων, η αύξηση της καρδιακής παροχής, όγκου αίματος μπορούν να επηρεάσουν το Vd. Όσον αφορά την νεφρική απέκκριση, αυξήσεις στον ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR) έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με υψηλό BMI. Όμως, οι παχύσαρκοι ασθενείς έχουν και υψηλότερα ποσοστά συννοσηροτήτων, που μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένο κίνδυνο νεφρικής ανεπάρκειας.¹⁷³

Μελέτη που εξέτασε τη φαρμακοκινητική του Rivaroxaban έδειξε παρόμοια μέγιστη συγκέντρωση, όγκο κατανομής και χρόνο ημιζωής του φαρμάκου μεταξύ των ασθενών που ζύγιζαν περισσότερο από 120 kg και εκείνων που ζύγιζαν 70 - 80 kg.¹⁷⁴ Ωστόσο, σε ασθενείς υπό Apixaban, το ψηλότερο σωματικό βάρος (>120 kg και BMI ≥ 30 kg/m²) συσχετίστηκε με χαμηλότερη μέγιστη συγκέντρωση, υψηλότερο όγκο κατανομής και μικρότερο μέσο χρόνο ημιζωής σε σύγκριση με τα άτομα φυσιολογικού βάρους (65-85 kg και BMI ≤ 30 kg/m²). Υπήρχε λοιπόν μια τάση προς χαμηλότερη δραστηριότητα anti-Xa καθώς αυξήθηκε το σωματικό βάρος. Παρά τις διαφορές αυτές, οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι αλλαγές δεν αναμένεται να είναι κλινικά σημαντικές.¹⁷⁵

Μια ανάλυση υποομάδας της τυχαιοποιημένης αξιολόγησης της μακροχρόνιας αντιπηκτικής θεραπείας (RE-LY) μελέτη έδειξε ότι το βάρος επηρέασε σημαντικά τις συγκεντρώσεις του Dabigatran στο πλάσμα. Οι ασθενείς με σωματικό βάρος >100 kg είχαν ελάχιστες συγκεντρώσεις που ήταν περίπου 20% χαμηλότερες σε σύγκριση με τους ασθενείς βάρους 50 έως 100 kg.¹⁷⁶ Επιπλέον, έγιναν 3 αναφορές περιστατικών, ασθενών με BMI ≥ 40 kg/m², οι οποίοι είχαν επεισόδιο θρόμβωσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και υποθεραπευτικές συγκεντρώσεις Dabigatran. Σε μία από τις περιπτώσεις, ο ασθενής άλλαξε από Dabigatran σε Rivaroxaban και είχε θεραπευτικά επίπεδα Rivaroxaban.¹⁷³

Τα δεδομένα από τη χρήση του Edoxaban σε ασθενείς με υψηλό βάρος σώματος/BMI είναι περιορισμένα. Αξίζει να σημειωθεί ότι υπάρχει σύσταση το Edoxaban να μην χρησιμοποιείται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης (CrCl) >95 mL/min για κοιλιακή μαρμαρυγή. Όπως προηγουμένως αναφέρθηκε, σε παχύσαρκους ασθενείς είναι πιθανό να αυξηθεί το GFR και η νεφρική κάθαρση του φαρμάκου, γεγονός που εγείρει πρόσθετες ανησυχίες σχετικά με τη χρήση της Edoxaban σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών.¹⁷³ Ακόμη, υπάρχουν ενδείξεις ότι ο ηπατικός μεταβολισμός του Edoxaban μπορεί να αυξηθεί με το υψηλότερο βάρος.¹²⁹ Τέλος, σε ανάλυση του Boriani δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές στις συγκεντρώσεις του Edoxaban στο πλάσμα ή στην anti-Xa δραστηριότητα μεταξύ των διάφορων ομάδων BMI.¹⁷⁷

Συνοψίζοντας, η παχυσαρκία φαίνεται να έχει σημαντικότερη επίδραση στη φαρμακοκινητική του Dabigatran. Ας δούμε όμως πως επιδρά το υψηλό βάρος σώματος στον αιμορραγικό κίνδυνο σε ασθενείς υπό DOACs. Σε ανάλυση δεδομένων των EINSTEIN PE-DVT οι Di Nisio et al διαστρωμάτωσαν τους ασθενείς με βάση το βάρος και φάνηκε ότι δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του σωματικού

βάρους/BMI και αιμορραγικών ή θρομβωτικών συμβάντων για το Rivaroxaban. Παράλληλα, σε άλλη μετα-ανάλυση φάνηκε ότι οι παχύσαρκοι ασθενείς υπό DOACs δεν είχαν στατιστικά διαφορετικό κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας σε σύγκριση με την ομάδα μη παχύσαρκων.¹⁷⁸

Σε μεγάλη μετα-ανάλυση μελετήθηκαν συγκριτικά τα DOACs και η βαρφαρίνη σε ασθενείς με νοσογόνο παχυσαρκία και κολπική μαρμαρυγή και διαπιστώθηκε ότι οι μείζονες αιμορραγίες ήταν λιγότερες με όλα τα DOACs έναντι της βαρφαρίνης (OR:0,6).³⁹ Επίσης, στη μετα-ανάλυση των Thangjui et al οι ασθενείς με νοσογόνο παχυσαρκία υπό DOACs είχαν στατιστικά λιγότερες μείζονες αιμορραγίες 3,4% σε σύγκριση με VKAs 4,5% (RR:0,62).¹⁷⁹ Σε άλλη μετα-ανάλυση 4 αναδρομικών και 1 μελέτης RCT για ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και νοσογόνο παχυσαρκία φάνηκε ότι δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στο ποσοστό ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου ή συστηματικής εμβολής μεταξύ των ομάδων DOACs και βαρφαρίνης (OR:0,85, P=0,35). Η χρήση DOACs συσχετίστηκε σημαντικά με χαμηλότερο ποσοστό μείζονος αιμορραγίας (OR: 0,63, P=0,02). Βέβαια, στη μετα-ανάλυση η πλειοψηφία των ασθενών υπό DOACs ελάμβαναν Apixaban ή Rivaroxaban.¹⁸⁰

Παρόμοια αποτελέσματα διαπιστώθηκαν σε ανάλυση υπο-ομάδας της ARISTOTLE: στους ασθενείς υπό Apixaban με βάρος >120 kg σημειώθηκε μείωση στον αριθμό εμβολικών επεισοδίων αλλά και των αιμορραγιών.¹⁸¹ Ακόμη, στην αναδρομική μελέτη των Spygoroulos et al, μελετήθηκαν ασθενείς με επεισόδιο VTE και νοσογόνο παχυσαρκία. Τα ποσοστά μείζονος αιμορραγίας ήταν σημαντικά χαμηλότερα με το Rivaroxaban έναντι της βαρφαρίνης.¹⁸²

3.12 DOACs και αιμορραγίες σε ελλιποβαρείς

Υπάρχει ανεπάρκεια στοιχείων σχετικά με τις επιδράσεις των DOACs σε ελλιποβαρείς ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή.⁴⁰ Οι ασθενείς με χαμηλό BMI <18,5 kg/m² είναι γεγονός ότι υπο-εκπροσωπήθηκαν στις μεγάλες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές.¹⁸³ Τα δεδομένα είναι περιορισμένα ακόμη και για τα DOACs που ορίζουν το χαμηλό σωματικό βάρος ως κριτήριο για μείωση της δόσης, δηλαδή για τα Apixaban και Edoxaban. Στη δοκιμή RE-LY το ποσοστό των ασθενών <50 kg ήταν μόνο 2%, στην ARISTOTLE το ποσοστό των ασθενών ≤60 kg ήταν 12,3% και στην ENGAGE-AF τα άτομα με σωματικό βάρος ≤60 kg αποτελούσαν το 9,7-9,9%.¹⁸⁴ Η πλειοψηφία των ασθενών στις RCTs για τη χρήση των DOACs είναι 60-100 kg.¹⁸⁵

Παλαιότερη μελέτη του μητρώου RIETE για τη χορήγηση HMMB/VKAs μετά από επεισόδιο VTE συμπεραίνει ότι οι ασθενείς βάρους <50 kg έχουν σημαντικά υψηλότερο ποσοστό αιμορραγικών επιπλοκών. Το γεγονός αυτό εγείρει ανησυχίες για την ασφάλεια χορήγησης DOACs σε ελλιποβαρείς ασθενείς.¹⁸⁶ Οι επιδράσεις των DOACs σχετίζονται στενά με τις συγκεντρώσεις τους στο πλάσμα, οι οποίες επηρεάζονται από τον όγκο κατανομής των φαρμάκων στο σώμα. Συνεπώς, το εξαιρετικά χαμηλό σωματικό βάρος μπορεί να επηρεάσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των DOACs.¹⁸⁴ Είναι πιθανό στους ασθενείς με πολύ χαμηλό βάρος σώματος <50 kg να διαφοροποιείται ο λόγος οφέλους/κινδύνου από τη λήψη DOACs λόγω αυξημένης έκθεσης στο αντιπηκτικό.¹⁸⁵ Η παρακολούθηση των επιπέδων DOACs στο πλάσμα ή ο προσδιορισμός της δραστηρότητάς τους δεν αποτελεί συνήθη πρακτική, ωστόσο μπορεί να είναι χρήσιμη σε ασθενείς με ακραίες τιμές BMI, όπως είναι οι ελλιποβαρείς ασθενείς.^{185,40}

Παρά την αυξανόμενη χρήση των DOACs σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή, η σχέση μεταξύ του φάσματος BMI και μείζονος αιμορραγίας δεν έχει καθοριστεί με σαφήνεια.¹⁸⁷ Γενικά, αυξημένη συχνότητα αιμορραγίας και υψηλότερα ποσοστά θνητότητας παρατηρούνται σε ασθενείς με βάρος <50 kg σε σύγκριση με ασθενείς βάρους 50–100 kg. Ωστόσο, αυτό μπορεί επίσης να εξηγηθεί από την παρουσία υποκείμενων καταστάσεων όπως ο καρκίνος.¹⁸⁸ Σε ανάλυση ακραίων τιμών σωματικού βάρους με δεδομένα της ENGAGE AF, οι ασθενείς με βάρος ≤ 55 kg ήταν μεγαλύτερης ηλικίας, σε μεγάλο ποσοστό γυναίκες, με περισσότερους παράγοντες κινδύνου και γενικά σε εύθραυστη κλινική κατάσταση.¹⁸⁹

Υπάρχουν προβληματισμοί ότι η τυποποιημένη δόση Rivaroxaban μπορεί να μην είναι η βέλτιστη για χορήγηση σε ασθενείς με μικρό βάρος σώματος.¹⁹⁰ Προοπτική μελέτη 147 συμμετεχόντων υπό αγωγή με Rivaroxaban λόγω επεισοδίου VTE, από τους οποίους οι 20 ήταν <50 kg, 135 είχαν βάρος 50-120 kg και οι υπόλοιποι >120 kg, μελέτησε τα επίπεδα Rivaroxaban πλάσματος στις 3 αυτές ομάδες. Αναφέρονται σημαντικά υψηλότερα επίπεδα στην ομάδα των ασθενών με χαμηλό σωματικό βάρος έναντι των ασθενών 50-120 kg, ενώ μεταξύ των ασθενών >120 kg και 50-120 kg δεν παρατηρήθηκαν αξιόλογες διαφορές. Ωστόσο, η παρατήρηση αυτή δεν μεταφράστηκε σε αύξηση του αιμορραγικού κινδύνου στην ομάδα των ελλιποβαρών κατά τη διάρκεια 12-18μηνών παρακολούθησης.¹⁸⁵ Άλλη ανάλυση φαρμακοκινητικών δεδομένων κατέληξε ότι ο πιο σημαντικός παράγοντας, που επηρεάζει τις

φαρμακοκινητικές ιδιότητες του Rivaroxaban και την κάθαρσή του είναι η κάθαρση κρεατινίνης, ενώ το σωματικό βάρος μόνο του έχει μικρή επίδραση.¹⁹⁰

Αν και η συγκέντρωση του Dabigatran έδειξε αύξηση 21% σε ασθενείς που ζύγιζαν <50 kg σε σύγκριση με αυτούς με φυσιολογικό βάρος, η φαρμακοκινητική ανάλυση έδειξε ότι η νεφρική λειτουργία είχε ισχυρότερη επίδραση στις συγκεντρώσεις του φαρμάκου και η προσαρμογή της δόσης συνιστάται μόνο σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.¹⁸⁴ Η επίδραση του χαμηλού σωματικού βάρους στις συγκεντρώσεις του Apixaban θεωρείται ως μέτρια και το χαμηλό σωματικό βάρος θεωρείται παράγοντας μείωσης της δόσης μόνο αν συνυπάρχει ηλικία 80 ετών και άνω και/ή κρεατινίνη ορού $\geq 1,5$ mg/dl.¹⁷⁵ Για το Edoxaban μεταγενέστερη μελέτη της ENGAGE AF καταλήγει ότι το φαρμακοκινητικό/φαρμακοδυναμικό προφίλ του ήταν σταθερό σε όλες τις ομάδες σωματικού βάρους, πρέπει να σημειωθεί όμως ότι για βάρος ≤ 60 kg προτείνεται η μειωμένη δόση των 30 mg.¹⁸⁹

Σε post hoc ανάλυση της ARISTOTLE που ταξινόμησε τους συμμετέχοντες με βάση το βάρος φάνηκε ότι για μείζονα αιμορραγία, το Apixaban είχε καλύτερο προφίλ ασφάλειας από τη βαρφαρίνη σε όλες τις κατηγορίες βάρους και φάνηκε ακόμη μεγαλύτερη σχετική μείωση κινδύνου σε ασθενείς με χαμηλό βάρος ≤ 60 kg. Έτσι, το Apixaban φαίνεται να είναι κατάλληλο για ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή ανεξάρτητα από το σωματικό βάρος.¹⁸¹ Post hoc μελέτη της ENGAGE AF καταλήγει ότι η συχνότητα μείζονος αιμορραγίας μειώθηκε με τη χαμηλή δόση Edoxaban 30 mg έναντι της βαρφαρίνης στους ασθενείς με βάρος ≤ 55 kg.¹⁸⁹

Μελέτη παρατήρησης στην Κορέα συμπεριέλαβε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή και σωματικό βάρος ≤ 60 kg (14.013 λάμβαναν DOACs και 7.576 βαρφαρίνη). Το 43% των ασθενών υπό DOACs έλαβε Rivaroxaban, το 26% έλαβε Dabigatran, το 24% έλαβε Apixaban και το 8% έλαβε Edoxaban. Η μελέτη, λοιπόν, συνέκρινε τον κίνδυνο για ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, ενδοκράνια αιμορραγία, γαστρεντερική αιμορραγία και μείζονα αιμορραγία μεταξύ των DOACs και της βαρφαρίνης. Τα DOACs έδειξαν μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια από τη βαρφαρίνη. Συγκεκριμένα, σε ασθενείς βάρους ≤ 60 kg: σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη, η χρήση DOACs συσχετίστηκε με 30% μείωση του κινδύνου μείζονος αιμορραγίας, η οποία οφείλεται κυρίως στη μείωση της ICH. Ακόμη, η θεραπεία με DOACs συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο για νοσηλεία λόγω αιμορραγίας πεπτικού (HR: 0,816, P: 0,045) και με 30% χαμηλότερο κίνδυνο θανάτου από κάθε αιτία. Τα αποτελέσματα ήταν συνεπή και σε ασθενείς με εξαιρετικά χαμηλό σωματικό βάρος <50 kg. Ωστόσο,

οι ασθενείς με βάρος <50 kg εμφάνισαν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης μειζόνων αιμορραγιών σε σύγκριση με τους ασθενείς βάρους 50 έως 60 kg. Συνολικά, το μεγαλύτερο κλινικό όφελος από τη χρήση των DOACs σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη αφορούσε όλα τα DOACs.¹⁸⁴

Σε μετα-ανάλυση του 2019 9 μελετών (μεταξύ αυτών 1 φάσης III RCT, 6 post hoc αναλύσεις RCTs και 2 αναδρομικών μελετών) αναδείχθηκε το καλύτερο προφίλ ασφάλειας και αποτελεσματικότητας των DOACs έναντι VKAs για κολπική μαρμαρυγή στους ελλιποβαρείς ασθενείς με BMI < 18,5 kg/m². Σημειώνεται μείωση κινδύνου ΙΑΕΕ/ΣΕ κατά 39% και μείζονος αιμορραγίας κατά 33%. Όμως, η ίδια μετα-ανάλυση καταλήγει ότι οι ελλιποβαρείς ασθενείς διατρέχουν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο μειζόνων αιμορραγιών (RR=2,01) και ολικής θνητότητας (RR=4,34) σε σύγκριση με τους ασθενείς φυσιολογικού βάρους σώματος.¹⁸³

Σε μελέτη παρατήρησης δεδομένων μητρώου πραγματικού κόσμου συμπεριλήφθησαν 1353 ασθενείς υπό DOACs (Dabigatran, Rivaroxaban και Apixaban για κολπική μαρμαρυγή) μεταξύ των οποίων 62 ασθενείς με BMI <18,5 kg/m². Η συχνότητα μείζονος αιμορραγίας ήταν υψηλότερη στην ομάδα των ασθενών με BMI <18,5 kg/m² από ότι στην ομάδα ασθενών με κανονικό βάρος (10,40 έναντι 2,43 ανά 100 ασθενείς - έτη). Οι θάνατοι από όλες τις αιτίες ήταν περισσότεροι επίσης στους ελλιποβαρείς (10,40 έναντι 0,91 ανά 100 ασθενείς - έτη).⁴⁰

Σε άλλη μελέτη παρατήρησης, συγκρίθηκε ο αιμορραγικός κίνδυνος μεταξύ ασθενών υπό αγωγή με Dabigatran λόγω NVAf και φάνηκε ότι οι ελλιποβαρείς (BMI < 18,5) ασθενείς εμφάνισαν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο για μείζονα αιμορραγία σε σύγκριση με άτομα φυσιολογικού βάρους (18,5 ≤ BMI < 23). Αυτή η μελέτη κοόρτης έδειξε ότι το χαμηλό BMI είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας μείζονος αιμορραγίας σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που λαμβάνουν Dabigatran. Με βάση τα αποτελέσματα αυτά, συστήνεται ο προσδιορισμός του BMI μαζί με τη βαθμολογία HAS-BLED για την βελτίωση της ακρίβειας πρόβλεψης του αιμορραγικού κινδύνου.¹⁸⁷

Κεφάλαιο 4 Συζήτηση

Οι δοκιμές φάσης III έχουν δείξει σταθερά ότι τα DOACs προκαλούν λιγότερες ενδοκράνιες και λιγότερο απειλητικές για τη ζωή αιμορραγίες από τη βαρφαρίνη. Ωστόσο, καθώς περισσότεροι ασθενείς λαμβάνουν θεραπεία με DOACs, ο απόλυτος

αριθμός των αιμορραγικών συμβάντων που σχετίζονται με αυτά θα αυξάνεται.^{11,12} Είναι σημαντικό σε κάθε αιμορραγία να επανεξετάζεται η σωστή επιλογή και δοσολογία του DOAC και να αξιολογούνται οι τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου αιμορραγίας. Για τη βέλτιστη διαχείριση των ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία με DOACs και παρουσιάζουν αιμορραγία, προτείνεται η διεπιστημονική αντιμετώπιση και η συνεργασία ιατρών διάφορων ειδικοτήτων.¹¹ Στη φαρέτρα των κλινικών ιατρών έρχονται να προστεθούν τα ειδικά αντίδοτα αναστροφής της δράσης των DOACs. Ήδη τα ειδικά αντίδοτα Idarucizumab και Andexanet-alfa έχουν εγκριθεί για αιμορραγίες απειλητικές για τη ζωή ενώ αναμένονται μελέτες για νέα χημικά μόρια, όπως είναι το Ciraparantag. Τα αντίδοτα αποτελούν σημαντικά φαρμακολογικά επιτεύγματα και θα ενισχύσουν τη χρήση των DOACs στην κλινική πράξη.

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς αποτελούν ένα σημαντικό κομμάτι της κοινωνίας και καθώς ο παγκόσμιος πληθυσμός γηράσκει, σύμφωνα με τον παγκόσμιο οργανισμό υγείας, το 2050 οι άνω των 60 ετών θα διπλασιαστούν ενώ οι άνω των 80 θα είναι πάνω από 400 εκατομμύρια.³⁴ Μέχρι το 2040 εκτιμάται ότι θα αυξηθεί το προσδόκιμο ζωής για τους άνδρες και τις γυναίκες κατά 4,4 χρόνια φτάνοντας τα 74,3 και 79,7 έτη αντίστοιχα. Στις περισσότερες χώρες η επίπτωση παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα θα αυξηθεί. Αναμένεται λοιπόν η στεφανιαία νόσος και τα ΙΑΕΕ να παραμείνουν μεταξύ των κύριων αιτιών θανάτου στις δυτικές χώρες αλλά και στις αναπτυσσόμενες. Με δεδομένο το γεγονός αυτό και το ότι η υγεία και το προσδόκιμο ζωής βελτιώνονται είναι απαραίτητο να εκτιμηθεί η βέλτιστη αντιθρομβωτική αγωγή στους ηλικιωμένους.³³

Οι ηλικιωμένοι παρουσιάζουν αλλαγές στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό. Αλλαγές όπως η μείωση της μυϊκής μάζας, η αύξηση του λιπώδους ιστού, η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, οι αλλαγές στο PH του στομάχου μπορούν να διαφοροποιήσουν την απορρόφηση, τον όγκο κατανομής, την κάθαρση του φαρμάκου.³ Οι φαρμακοκινητικές αλλαγές, η λήψη πολλών φαρμάκων, οι συννοσηροτήτες, όπως οι κακοήθειες, οι πτώσεις, η νοητική εξασθένηση καθιστούν τους ηλικιωμένους έναν ευαίσθητο πληθυσμό σε μία αιμορραγία στην εμφάνιση της οποίας μπορεί να συμβάλει η αγωγή με DOACs.

Είναι γεγονός ότι οι δοκιμές BAFTA, AVERROES και ανάλυση του μητρώου PREFER-AF ανέδειξαν την αναγκαιότητα χορήγησης αντιπηκτικής αγωγής σε ηλικιωμένους με κολπική μαρμαρυγή. Φαίνεται, όμως, ότι οι γηραιότεροι με

κολπική μαρμαρυγή είναι λιγότερο πιθανό να λάβουν από του στόματος αντιπηκτική αγωγή σε σύγκριση με τους νεότερους ασθενείς και όταν λάβουν υπάρχει σχετικά υψηλό ποσοστό διακοπής της αγωγής οδηγώντας σε υψηλό ποσοστό ΙΑΕΕ ή θανάτου. Η «υπο-θεραπεία» των ηλικιωμένων αντιπροσωπεύει ένα παράδοξο επειδή οι γηραιότεροι διατρέχουν τον μεγαλύτερο κίνδυνο για ΙΑΕΕ και χρειάζονται την βέλτιστη αντιπηκτική αγωγή. Ωστόσο, οι θεράποντες γιατροί είναι επιφυλακτικοί, καθώς ο φόβος του κινδύνου πρόκλησης αιμορραγίας από την χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής επικρατεί εσφαλμένα του κινδύνου έκθεσης του ασθενούς σε ένα πιθανό ΙΑΕΕ.⁶⁵ Η έλευση των DOACs βελτίωσε τα ποσοστά της per os αντιπηκτικής αγωγής στους ηλικιωμένους, αλλά πρέπει να κερδηθεί και άλλο έδαφος καθώς έως και στο 30% των ασθενών με υψηλό κίνδυνο για ΙΑΕΕ και ένδειξη για αντιπηκτική αγωγή, αυτή δεν χρησιμοποιείται.⁷⁷

Οι περισσότερες μελέτες για τα DOACs στους ηλικιωμένους έχουν επικεντρωθεί στη σύγκριση με τη βαρφαρίνη και υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σύγκρισης των DOACs μεταξύ τους. Αυτό έχει ως συνέπεια να μην υπάρχει σύσταση για χορήγηση κάποιου συγκεκριμένου DOAC έναντι κάποιου άλλου. Παρόλα αυτά, διαφορές υπάρχουν και κάποιο DOAC μπορεί να είναι πιο ασφαλές για το συγκεκριμένο πληθυσμό. Αναδεικνύεται η ανάγκη τυχαιοποιημένων μελετών head to head μεταξύ των DOACs για διαστρωμάτωση αιμορραγικού κινδύνου με βάση την ηλικία και τις συννοσηρότητες. Παράλληλα, στις δοκιμές τρίτης φάσης για VTE οι ηλικιωμένοι ≥ 75 ετών υπο-εκπροσωπήθηκαν.³ Από την ολοκλήρωση των δοκιμών έχουν περάσει περίπου 10 έτη και μικρός αριθμός μελετών έχει εξετάσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια στον πληθυσμό αυτό.

Στο πεδίο των νεότερων στρατηγικών για την μείωση του αιμορραγικού κινδύνου σε ηλικιωμένους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή εντάσσεται η δοκιμή ELDERCARE AF. Αν τα αποτελέσματα της ELDERCARE AF επιβεβαιωθούν και σε άλλες εθνικότητες πέρα από τους Ιάπωνες, θα ανοίξει ο δρόμος για μια νέα στρατηγική μείωσης ΙΑΕΕ στην κολπική μαρμαρυγή σε ασθενείς ηλικιωμένους υψηλού κινδύνου, που δεν είναι κατάλληλοι να λάβουν τη συνηθισμένη δοσολογία αντιπηκτικής αγωγής λόγω αυξημένου αιμορραγικού κινδύνου.⁹⁴ Ενθαρρυντικά είναι τα στοιχεία και από τη σύγκλιση του αριστερού κολπικού ωτίου (Left atrial appendage occlusion – LAAO).

Μελέτες παρατήρησης κυρίως, έχουν αναδείξει την αυξημένη συχνότητα των αιμορραγιών βλεννογονικών επιφανειών όπως γαστρεντερικού, ουρογεννητικού

συστήματος, στοματικής κοιλότητας από τα DOACs σε σύγκριση με τους VKAs. Αναφορές περιστατικών μηνορραγίας, μητρορραγίας σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας υπό DOACs έρχονται να προστεθούν.⁹⁷ Σειρές ασθενών αποκάλυψαν τον αυξημένο κίνδυνο μηνορραγίας σε νέες γυναίκες υπό Rivaroxaban. Ακολούθησαν αναφορές για το Apixaban και το Edoxaban. Αυτό οδήγησε στην επανεκτίμηση των δεδομένων από τις μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες.¹⁰²

Το μεγαλύτερης έντασης αντιπηκτικό αποτέλεσμα που παρατηρήθηκε με Rivaroxaban μπορεί να σχετίζεται με το γεγονός ότι χορηγείται μία φορά την ημέρα. Ωστόσο, χρειάζονται περισσότερες μελέτες για την διερεύνηση της παθοφυσιολογίας. Η αυξημένη συχνότητα παθολογικών αιμορραγιών από τη μήτρα καθιστά πιο δύσκολη την ανοχή των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας στη λήψη DOACs. Οι περισσότερες παθολογικές αιμορραγίες από τη μήτρα/ βαρείες εμμηνορρυσίες αντιμετωπίζονται συντηρητικά με τρανεξαμικό οξύ ή με κατάλληλη θεραπεία αντισύλληψης. Όμως, μπορεί να επηρεάσουν σημαντικά την ποιότητα ζωής των γυναικών. Με βάση τα μέχρι τώρα στοιχεία, τα συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά δεν φαίνεται να αυξάνουν τον κίνδυνο θρόμβωσης σε γυναίκες που λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή και οι συστάσεις των ειδικών υποστηρίζουν τη συνέχιση των ορμονικών θεραπειών μέχρι τη διακοπή των αντιπηκτικών.¹¹⁵

Η διαχείριση της αντιπηκτικής θεραπείας σε ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο ή κίρρωση αποτελεί πρόκληση λόγω του αυξημένου κινδύνου τόσο θρομβωτικών όσο και αιμορραγικών συμβάντων.¹²⁷ Όταν οι κλινικοί γιατροί αποφασίζουν να χορηγήσουν ένα DOAC σε έναν ασθενή με κίρρωση, δεν είναι ξεκάθαρο ποιο από τα DOACs πρέπει να προτιμήσουν. Η παρουσία κισών οισοφάγου και θρομβοπενίας μπορεί να προάγει αιμορραγία από το γαστρεντερικό σύστημα καθιστώντας απαραίτητη τη χρήση ενός αντιπηκτικού με καλό προφίλ ασφάλειας.¹³⁹ Σύμφωνα με τη μετα-ανάλυση των Zhi-Chun Huang και τις μελέτες φαρμακοκινητικής, φαίνεται ότι τα Dabigatran και Apixaban υπόσχονται καλύτερο προφίλ ασφάλειας σε ασθενείς μέτριου βαθμού κίρρωσης ή ενεργής ηπατικής νόσου.¹³⁷ Η χρήση του Dabigatran υποστηρίζεται από το ότι έχει τη χαμηλότερη ηπατική κάθαρση μεταξύ των DOACs. Αντίθετα, το Apixaban έχει το υψηλότερο ποσοστό ηπατικού μεταβολισμού, αλλά τα στοιχεία από τις μελέτες στο γενικό πληθυσμό δείχνουν ότι σχετίζεται με λιγότερες αιμορραγίες από το γαστρεντερικό σωλήνα.¹⁹¹

Η τρέχουσα εμπειρία με τα DOACs σε ασθενείς με κίρρωση περιορίζεται σε ασθενείς με αντιρροπούμενη νόσο και στάδιο κίρρωσης Child-Pugh A ή B.¹⁴⁰ Τα δεδομένα

από μελέτες παρατήρησης υποδηλώνουν ότι τα DOACs μπορούν να χρησιμοποιηθούν με ασφάλεια σε ασθενείς με CTP A και προσεκτικά σε ασθενείς με κίρρωση CTP B με μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια από τη βαρφαρίνη. Σε αυτές τις ομάδες ασθενών, τα DOACs χρησιμοποιούνται ολοένα και περισσότερο στην κλινική πράξη. Ωστόσο, προοπτικές μελέτες και RCTs, απαιτούνται 1) για το καθορισμό της κατάλληλης δόσης DOACs με βάση τα αιμορραγικά/θρομβοεμβολικά επεισόδια 2) για τη σύγκριση των DOACs μεταξύ τους όσον αφορά την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια.³⁵

Η έλλειψη δεδομένων για την ηπατική κάθαρση των DOACs στους ασθενείς σταδίου C Child-Pugh θέτει προβληματισμούς για τον κίνδυνο συσσώρευσης φαρμάκου και πρόκλησης αιμορραγίας ή ανάπτυξη ηπατικής βλάβης.¹⁴⁰ Για αυτό η πρόσφατη κατευθυντήρια γραμμή του EHRA για τη χρήση των DOACs σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή υποδεικνύει ότι τα DOACs αντενδείκνυνται στην κίρρωση σταδίου C κατά Child Pugh και δηλώνει ότι τα Dabigatran, το Apixaban και το Edoxaban μπορούν να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με κίρρωση Child Pugh σταδίου B ενώ το Rivaroxaban αντενδείκνυται στο στάδιο B.¹³² Η βαρφαρίνη, σε αντίθεση με τα DOACs, μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε επιλεγμένους ασθενείς CTP κατηγορίας C. Ωστόσο, δεδομένου του υψηλού κινδύνου αιμορραγίας και της κακής πρόγνωσης, η αντιπηκτική αγωγή γενικά αντενδείκνυται σε αυτούς τους ασθενείς.³⁵

Δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι και με τη λήψη DOACs υπάρχει κίνδυνος ηπατοτοξικότητας. Σε μια πρόσφατη ανασκόπηση σχετικά με ηπατική βλάβη που προκαλείται από το Rivaroxaban αναφέρονται 26 περιπτώσεις ηπατοτοξικότητας με υψηλότερο κίνδυνο σε ασθενείς >65 ετών.¹⁹² Ομοίως ο FDA διαπίστωσε μια δυσανάλογη αύξηση κινδύνου για ηπατική βλάβη, σε ασθενείς που λαμβάνουν Rivaroxaban έναντι Dabigatran και Apixaban. Τα ευρήματα αυτά εφιστούν την προσοχή για τη χρήση του Rivaroxaban σε ασθενείς με ηπατική νόσο.¹⁹³

Σε ασθενείς με ΧΝΑ, η πλειοτροπική επίδραση των DOACs, συμπεριλαμβανομένης της αγγειακής προστασίας και των αντιφλεγμονωδών ιδιοτήτων μαζί με τη συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα τους έναντι των VKAs, που παρατηρείται σε προκαταρκτικές αναφορές, ενθαρρύνει τη χρήση των DOACs.³⁶ Η συχνότητα εμφάνισης αιμορραγιών και η αποτελεσματικότητα των DOACs σε ασθενείς με έκπτωση νεφρικής λειτουργίας που κυμαίνεται από ήπια έως μέτρια έως δηλαδή eGFR 30 ml/min έχει αξιολογηθεί επαρκώς μέσω των μεγάλων τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών. Η σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CrCl <30 mL/min) ήταν ένα

κριτήριο αποκλεισμού στις κλινικές δοκιμές.³ Συνεπώς, η πλειονότητα των δεδομένων για τη χρήση των DOACs στην χρόνια νεφρική ανεπάρκεια σταδίου 4 και 5 προκύπτει από αναδρομικές μελέτες. Μία τυχαιοποιημένη δοκιμή, η RENAL-AF, που συνέκρινε την χρήση Αrixaban - βαρφαρίνης σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, τερματίστηκε πρόωρα με δείγμα 154 ασθενών σε σύγκριση με το αναμενόμενο των 760 ασθενών. Τα αποτελέσματά της παρουσιάστηκαν το 2019 και δεν έδειξαν διαφορές στην αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια μεταξύ του Αrixaban και της βαρφαρίνης σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή υπό αιμοκάθαρση.¹⁹⁴ Ωστόσο, η πρόωρη διακοπή της καθιστά τα αποτελέσματα ασαφή. Νέες κλινικές δοκιμές: η δοκιμή AXADIA και η SAFE-HD, η ολοκλήρωση των οποίων εκκρεμεί, ελπίζουμε να φανερώσουν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του Αrixaban σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη στους ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου.

Βασιζόμενες στα μέχρι τώρα υπάρχοντα αποτελέσματα μελετών, μετα-αναλύσεων, RCTs, οι κατευθυντήριες γραμμές της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (ESC) συστήνουν:

I) τη χρήση DOACs έναντι της βαρφαρίνης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ΧΝΝ.

II) τη μείωση της δόσης του Dabigatran 110 mg σε ασθενείς με μέτριας βαρύτητας νεφρική δυσλειτουργία ($\text{CrCl } 30 \text{ έως } 49 \text{ mL/min/m}^2$) και υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο.

III) στο στάδιο 4 ΧΝΝ, το Αrixaban, το Rivaroxaban και το Edoxaban μπορούν να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε μειωμένη δόση, ενώ το Dabigatran αντενδείκνυται.

IV) στο στάδιο 5 ΧΝΝ, αντενδεικνύεται η χρήση όλων των DOACs σε ασθενείς με $\text{eGFR} < 15 \text{ mL/min}$ ή σε αιμοκάθαρση.^{11,195}

Ωστόσο, στις Η.Π.Α. υπάρχουν οι εξής διαφοροποιήσεις:

a) ο οργανισμός φαρμάκων (FDA), βάσει φαρμακοκινητικών μελετών ενέκρινε τη χρήση μειωμένης δόσης Dabigatran (75 mg δις ημερησίως) σε ασθενείς με eGFR μεταξύ 15 και 29 mL/min , σε αντίθεση με τον Ευρωπαϊκό οργανισμό (EMA).^{36,196}

b) οι οδηγίες ACC/AHA (American College of Cardiology /American Heart Association) για την κολπική μαρμαρυγή είναι κατά της χρήσης Dabigatran, Rivaroxaban ή Edoxaban σε νεφρική νόσο τελικού σταδίου, όμως συστήνουν με

ένδειξη IIb τη χρήση Αrixaban ή βαρφαρίνης στους ασθενείς με CrCl <15 ml/min ή υπό αιμοκάθαρση.¹⁹⁷

Στην υπο-ομάδα των ασθενών με νοσογόνο παχυσαρκία τα δεδομένα προκύπτουν από συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις μελετών παρατήρησης. Η Διεθνής εταιρεία θρόμβωσης και αιμόστασης το 2016 πρότεινε να αποφεύγεται η χρήση DOACs σε ασθενείς, με νοσογόνο παχυσαρκία BMI >40 kg/ m² ή βάρος σώματος >120 kg λόγω περιορισμένων κλινικών δεδομένων.¹⁹⁸ Χρειάζονται μελλοντικές μελέτες, ιδιαίτερα RCTs, ώστε να προκύψουν νέες περαιτέρω οδηγίες σχετικά με τη χρήση των DOACs σε ασθενείς με νοσογόνο παχυσαρκία. Με βάση τις τεκμηριωμένες περιπτώσεις κλινικής αποτυχίας και δεδομένα που αναφέρονται στα υποθεραπευτικά επίπεδα του Dabigatran σε ασθενείς με υψηλό BMI, θα πρέπει το Dabigatran να αποφεύγεται ως θεραπευτική επιλογή σε ασθενείς με βάρος >120 kg ή BMI >40 kg/ m². Τα διαθέσιμα δεδομένα προς το παρόν είναι κυρίως για ασθενείς που λαμβάνουν Rivaroxaban ή Αrixaban και προτείνεται οι παράγοντες αυτοί να χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με ΚΜ/ΦΘΕ και νοσογόνο παχυσαρκία, καθώς διατηρούν παρόμοια αποτελεσματικότητα και ασφάλεια με τον γενικό πληθυσμό.

Μέχρι σήμερα, δεν έχουν υπάρξει τυχαίοποιημένες δοκιμές που να θέτουν το ζήτημα της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας των DOACs σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή και BMI < 18,5 kg/m². Οι RCTs των DOACs συμπεριέλαβαν μόνο ένα σχετικά μικρό αριθμό των ασθενών αυτών. Τα διαθέσιμα στοιχεία για τον πληθυσμό αυτό προέρχονται από post hoc αναλύσεις των κλινικών δοκιμών και δεδομένα πραγματικού κόσμου. Τα τελευταία, όμως, προέρχονται κυρίως από αναδρομικές μελέτες, που περιορίζονται από μικρό μέγεθος δείγματος ή αναφέρονται σε συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών (π.χ. ασιατικό πληθυσμό).¹⁸⁸ Απαιτούνται επειγόντως περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των DOACs σε ελλιποβαρείς ασθενείς λόγω της αυξανόμενης κλινικής χρήσης τους. Ρεαλιστική λύση και πηγή άντλησης δεδομένων είναι τα πολυκεντρικά μητρώα, που να ταξινομούν ασθενείς με βάση το δείκτη μάζας σώματος, το είδος του συνταγογραφούμενου αντιπηκτικού και να συλλέγουν πληροφορίες σε βάθος χρόνου για θρομβωτικά και αιμορραγικά συμβάντα.¹⁹⁹ Εφόσον έχει παρατηρηθεί ότι ο αιμορραγικός κίνδυνος είναι μεγαλύτερος σε άτομα με χαμηλότερο δείκτη μάζας σώματος, είναι συνετό να παρακολουθούνται τα επίπεδα των DOACs στον πληθυσμό αυτό, παρόλο που προς το παρόν δεν υπάρχει ευρέως

διαθέσιμη μέθοδος ανάλυσης ούτε σαφείς οδηγίες για το πώς ή πότε πρέπει να προσαρμόζεται η δόση των DOACs.⁴⁰

Η παρούσα ανασκόπηση παρουσιάζει συγκεκριμένους περιορισμούς, στους οποίους κλείνοντας πρέπει να αναφερθούμε. Αρχικά, η αναζήτηση της βιβλιογραφίας έγινε μέσω του διαδικτύου χρησιμοποιώντας σχεδόν αποκλειστικά την ηλεκτρονική βάση δεδομένων PUBMED. Η συλλογή και η αξιολόγηση των δεδομένων έγινε από ένα άτομο, τον συγγραφέα της ανασκόπησης, θέτοντας ως βασικά κριτήρια για την μελέτη άρθρων την αγγλική γλώσσα και την διαθεσιμότητα πλήρους κειμένου, γεγονός που πιθανόν οδήγησε σε αποκλεισμό αξιόλογων μελετών. Ταυτόχρονα, είναι απαραίτητο να σημειωθεί η ύπαρξη περιορισμένων δεδομένων για το νεότερο DOAC Betrixaban, ενώ ακόμη και για το Edoxaban, που τέθηκε σε κυκλοφορία το 2015, είναι απαραίτητη η διενέργεια περισσότερων μελετών. Επιπλέον, οι συγκρίσεις μεταξύ των διάφορων DOACs προκύπτουν έμμεσα, μέσω της σύγκρισης τους με τους VKAs καθώς δοκιμές head to head μεταξύ των DOACs απουσιάζουν από την διεθνή βιβλιογραφία. Τέλος, κατά την μελέτη των ειδικών ομάδων ασθενών με i) χρόνια ηπατική νόσο, ii) χρόνια νεφρική νόσο σταδίου 4 και 5, iii) νοσογόνο παχυσαρκία διαπιστώθηκε έλλειψη τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών, με συνέπεια τα αποτελέσματα να προκύπτουν από αναδρομικές μελέτες παρατήρησης ή μετα-αναλύσεις αυτών.

Κεφάλαιο 5 Συμπεράσματα

Στην παρούσα ανασκόπηση μελετήθηκε η συχνότητα εμφάνισης αιμορραγιών κατά τη διάρκεια λήψης DOACs σε ειδικές κατηγορίες ασθενών.

Στους ηλικιωμένους τα DOACs σε σύγκριση με την βαρφαρίνη μείωσαν τον κίνδυνο ενδοκράνιων αιμορραγιών περισσότερο από 40%, όμως δεν πέτυχαν στατιστικά σημαντική μείωση των μειζόνων αιμορραγιών. Οι γαστρεντερικές αιμορραγίες αυξήθηκαν με τη λήψη Dabigatran/ Rivaroxaban. Λιγότερες μείζονες και αιμορραγίες πεπτικού προέκυψαν με Apixaban/ Edoxaban έναντι των VKAs. Η ηλικία ≥ 75 ετών αποδείχτηκε ότι αποτελεί παράγοντα κινδύνου μείζονος, ενδοκράνιας και αιμορραγίας πεπτικού ανεξάρτητα του είδους της αντιπηκτικής αγωγής.

Όσον αφορά στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, το Rivaroxaban φαίνεται να αυξάνει τα ποσοστά παθολογικής αιμορραγίας από τη μήτρα περισσότερο από δύο φορές σε σύγκριση με τους VKAs, ενώ τα Apixaban και Edoxaban έχουν

συσχετιστεί με μικρότερη αύξηση. Αντίθετα, τα δεδομένα από την χρήση του Dabigatran δείχνουν μικρότερο κίνδυνο παθολογικής αιμορραγίας από τη μήτρα έναντι των VKAs.

Στους ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο ο κίνδυνος ενδοκράνιας και μείζονος αιμορραγίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με DOACs είναι χαμηλότερος από ότι με τους VKAs. Φαίνεται ότι οι μειωμένες δόσεις Dabigatran 110 mg, Apixaban 2,5 mg, πέτυχαν τη μεγαλύτερη μείωση κινδύνου μείζονος αιμορραγίας σε σύγκριση με την βαρφαρίνη και ταυτόχρονα μείωσαν τις γαστρεντερικές αιμορραγίες σε αντίθεση με την μειωμένη δόση Rivaroxaban 15 mg που δεν πέτυχε στατιστικά σημαντική μείωση.

Σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο και eGFR >30 ml/min η χρήση DOACs έναντι της βαρφαρίνης μειώνει τις ενδοκράνιες αιμορραγίες. Σημαντική μείωση μειζόνων αιμορραγιών επιτεύχθηκε με το Apixaban και τις χαμηλές δόσεις Dabigatran και Edoxaban. Ο κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας κατά τη λήψη Rivaroxaban, Dabigatran, Edoxaban αυξήθηκε με επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, ενώ κατά τη χρήση Apixaban παρατηρήθηκαν σταθερά ποσοστά μειζόνων αιμορραγιών στα διάφορα στάδια ΧΝΝ. Σε ασθενείς με ΧΝΑ σταδίου 4 το Apixaban είχε σημαντικά μειωμένα αιμορραγικά συμβάντα έναντι των VKAs. Σε ESRD το Dabigatran αύξησε τις μείζονες αιμορραγίες συγκριτικά με τη βαρφαρίνη. Τα αποτελέσματα για το Rivaroxaban στον πληθυσμό αυτό είναι αντικρουόμενα. Το Apixaban φαίνεται να είναι μια σύγχρονη επιλογή αντί των VKAs σε ασθενείς με ΧΝΑ σταδίου 5 καθώς μελέτες δείχνουν ότι είναι τουλάχιστον εξίσου αποτελεσματικό με τη βαρφαρίνη και συνοδεύεται με μείωση των μειζόνων αιμορραγιών.

Η λήψη DOACs από ασθενείς με νοσογόνο παχυσαρκία συνοδεύεται από σημαντικά χαμηλότερη επίπτωση μείζονος αιμορραγίας συγκριτικά με τη βαρφαρίνη. Το ίδιο φαίνεται να ισχύει και για τους ασθενείς με BMI <18,5 kg/m². Όμως, η ομάδα των ασθενών με χαμηλό βάρος σώματος σχετίζεται με υψηλότερο αιμορραγικό κίνδυνο σε σύγκριση με φυσιολογικού σωματικού βάρους ή υπέρβαρους ασθενείς.

Βιβλιογραφικές αναφορές

1. **Riccardo Proietti, Ahmed Al Turki, Nicola Ferri, Vincenzo Russo, T. Jared Bunch** . “Direct Oral Anticoagulants From Pharmacology to Clinical Practice” , Springer , 2021
2. **Lanas-Gimeno, Aitor, and Angel Lanas.** “Risk of gastrointestinal bleeding during anticoagulant treatment.” *Expert opinion on drug safety* vol. 16,6 (2017): 673-685. doi:10.1080/14740338.2017.1325870
3. **White, Evan M, and James C Coons.** “Direct Oral Anticoagulant Use in Special Populations: Elderly, Obesity, and Renal Failure.” *Current cardiology reports* vol. 23,4 27. 2 Mar. 2021, doi:10.1007/s11886-021-01456-9
4. **Lekura, Jona, and James S Kalus.** “Overview of betrixaban and its role in clinical practice.” *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists* vol. 75,15 (2018): 1095-1102. doi:10.2146/ajhp170785
5. **Connolly Stuart J et al.** “Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation.” *The New England journal of medicine* vol. 361,12 (2009): 1139-51. doi:10.1056/NEJMoa0905561,
6. **Granger, Christopher B et al.** “Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation.” *The New England journal of medicine* vol. 365,11 (2011): 981-92. doi:10.1056/NEJMoa1107039
7. **Patel, Manesh R et al.** “Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation.” *The New England journal of medicine* vol. 365,10 (2011): 883-91. doi:10.1056/NEJMoa1009638
8. **Giugliano, Robert P et al.** “Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation.” *The New England journal of medicine* vol. 369,22 (2013): 2093-104. doi:10.1056/NEJMoa1310907

9. **Bavalia, Roisin et al.** “Treatment of Venous Thromboembolism in Special Populations with Direct Oral Anticoagulants.” *Thrombosis and haemostasis* vol. 120,6 (2020): 899-911. doi:10.1055/s-0040-1710314
10. **Roberti, Roberta et al.** “Direct Oral Anticoagulants: From Randomized Clinical Trials to Real-World Clinical Practice.” *Frontiers in pharmacology* vol. 12 684638. 26 May. 2021, doi:10.3389/fphar.2021.684638
11. **Steffel, Jan et al.** “2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation.” *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* vol. 23,10 (2021): 1612-1676. doi:10.1093/europace/euab065
12. **Hindricks, Gerhard et al.** “2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC.” *European heart journal* vol. 42,5 (2021): 373-498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612
13. **Boey, Jir Ping, and Alexander Gallus.** “Drug Treatment of Venous Thromboembolism in the Elderly.” *Drugs & aging* vol. 33,7 (2016): 475-90. doi:10.1007/s40266-016-0378-x
14. **Eikelboom, John W et al.** “Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves.” *The New England journal of medicine* vol. 369,13 (2013): 1206-14. doi:10.1056/NEJMoa1300615
15. **Steffel, Jan et al.** “The COMPASS Trial: Net Clinical Benefit of Low-Dose Rivaroxaban Plus Aspirin as Compared With Aspirin in Patients With Chronic Vascular Disease.” *Circulation* vol. 142,1 (2020): 40-48. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046048

16. Bevyxxa(betrixaban) prescribing information.
www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/208383s000lbl.pdf
17. **Kitchen, Steve et al.** “Measurement of non-coumarin anticoagulants and their effects on tests of Haemostasis: Guidance from the British Committee for Standards in Haematology.” *British journal of haematology* vol. 166,6 (2014): 830-41. doi:10.1111/bjh.12975
18. **Douxflis, J et al.** “Laboratory testing in patients treated with direct oral anticoagulants: a practical guide for clinicians.” *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* vol. 16,2 (2018): 209-219. doi:10.1111/jth.13912
19. **Gosselin, Robert C et al.** “International Council for Standardization in Haematology (ICSH) Recommendations for Laboratory Measurement of Direct Oral Anticoagulants.” *Thrombosis and haemostasis* vol. 118,3 (2018): 437-450. doi:10.1055/s-0038-1627480
20. **Patel, Jignesh P et al.** “Progress in the monitoring of direct oral anticoagulant therapy.” *British journal of haematology* vol. 184,6 (2019): 912-924. doi:10.1111/bjh.15756
21. **Chatelain, B. et al.** “Comparison of calibrated chromogenic anti-Xa assay and PT tests with LC-MS/MS for the therapeutic monitoring of patients treated with rivaroxaban. *Thrombosis and Haemostasis*, 110, (2013): 723–731
22. **Rottenstreich, Amihai et al.** “Direct-acting oral anticoagulant drug level monitoring in clinical patient management.” *Journal of thrombosis and thrombolysis* vol. 45,4 (2018): 543-549. doi:10.1007/s11239-018-1643-0
23. **Baglin, Trevor et al.** “Effects on routine coagulation screens and assessment of anticoagulant intensity in patients taking oral dabigatran or rivaroxaban: guidance from the British Committee for Standards in Haematology.” *British journal of haematology* vol. 159,4 (2012): 427-9. doi:10.1111/bjh.12052

24. **Lobraico-Fernandez, Jessika et al.** “Elderly Bleeding Risk of Direct Oral Anticoagulants in Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies.” *Drugs in R&D* vol. 19,3 (2019): 235-245. doi:10.1007/s40268-019-0275-y
25. **Benjamin, Emelia J et al.** “Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association.” *Circulation* vol. 139,10 (2019): e56-e528. doi:10.1161/CIR.0000000000000659
26. **Chugh, Sumeet S et al.** “Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study.” *Circulation* vol. 129,8 (2014): 837-47. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119
27. **Krijthe, Bouwe P et al.** “Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060.” *European heart journal* vol. 34,35 (2013): 2746-51. doi:10.1093/eurheartj/ehz280
28. **Staerk, Laila et al.** “Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes.” *Circulation research* vol. 120,9 (2017): 1501-1517. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.309732
29. **Konstantinides, Stavros V et al.** “2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS).” *European heart journal* vol. 41,4 (2020): 543-603. doi:10.1093/eurheartj/ehz405
30. **Wendelboe, Aaron M, and Gary E Raskob.** “Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects.” *Circulation research* vol. 118,9 (2016): 1340-7. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306841
31. **Keller, Karsten et al.** “Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany.” *European heart journal* vol. 41,4 (2020): 522-529. doi:10.1093/eurheartj/ehz236

32. **Sharma, Manuj et al.** “Efficacy and Harms of Direct Oral Anticoagulants in the Elderly for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation and Secondary Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Meta-Analysis.” *Circulation* vol. 132,3 (2015): 194-204. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013267
33. **Giustozzi, Michela et al.** “Management of Anticoagulant Treatment and Anticoagulation-Related Complications in Nonagenarians.” *Hamostaseologie* vol. 40,3 (2020): 292-300. doi:10.1055/a-1174-1290
34. **Bellia, Alfonso et al.** “Drug interactions of direct oral anticoagulants in elderly patients with cardiometabolic diseases.” *Current research in pharmacology and drug discovery* vol. 2 100029. 21 May. 2021, doi:10.1016/j.crphar.2021.100029
35. **Ballestri, Stefano et al.** “Direct Oral Anticoagulants in Patients with Liver Disease in the Era of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Global Epidemic: A Narrative Review.” *Advances in therapy* vol. 37,5 (2020): 1910-1932. doi:10.1007/s12325-020-01307-z
36. **Rogula, Sylwester et al.** “Safety and Efficacy of DOACs in Patients with Advanced and End-Stage Renal Disease.” *International journal of environmental research and public health* vol. 19,3 1436. 27 Jan. 2022, doi:10.3390/ijerph19031436
37. **Rossini, Roberta et al.** “Atrial fibrillation in advanced renal failure: are there alternative solutions to warfarin-dicumarol?.” *European heart journal supplements : journal of the European Society of Cardiology* vol. 23,Suppl E E138-E141. 8 Oct. 2021, doi:10.1093/eurheartj/suab109
38. **Mavrakanas, Thomas A et al.** “Direct oral anticoagulants in chronic kidney disease: an update.” *Current opinion in nephrology and hypertension* vol. 29,5 (2020): 489-496. doi:10.1097/MNH.0000000000000634
39. **Mhanna, Mohammed et al.** “Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Morbidly Obese Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Systematic

Review and Meta-analysis.” *American journal of therapeutics* vol. 28,5 e531-e539. 18 Jun. 2021, doi:10.1097/MJT.0000000000001403

40. **Park, Chan Soon et al.** “Increased risk of major bleeding in underweight patients with atrial fibrillation who were prescribed non-vitamin K antagonist oral anticoagulants.” *Heart rhythm* vol. 14,4 (2017): 501-507. doi:10.1016/j.hrthm.2016.12.036
41. **Schulman, S et al.** “Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients.” *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* vol. 8,1 (2010): 202-4. doi:10.1111/j.1538-7836.2009.03678.x
42. **Kirchhof, Paulus et al.** “Impact of Modifiable Bleeding Risk Factors on Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Anticoagulated With Rivaroxaban.” *Journal of the American Heart Association* vol. 9,5 (2020): e009530. doi:10.1161/JAHA.118.009530
43. **Eikelboom, John W et al.** “Laboratory Monitoring of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Use in Patients With Atrial Fibrillation: A Review.” *JAMA cardiology* vol. 2,5 (2017): 566-574. doi:10.1001/jamacardio.2017.0364
44. **Majeed, Ammar et al.** “Management and outcomes of major bleeding during treatment with dabigatran or warfarin.” *Circulation* vol. 128,21 (2013): 2325-32. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002332
45. **Giugliano RP et al.** Mortality in patients with atrial fibrillation randomized to edoxaban or warfarin: insights from the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Am J Med* (2016) ;129:850–7.e2.
46. **Wang, Xiaoli et al.** “Effect of activated charcoal on apixaban pharmacokinetics in healthy subjects.” *American journal of cardiovascular drugs : drugs, devices, and other interventions* vol. 14,2 (2014): 147-54. doi:10.1007/s40256-013-0055-y
47. **van Ryn, Joanne et al.** “Dabigatran etexilate--a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of

anticoagulant activity.” *Thrombosis and haemostasis* vol. 103,6 (2010): 1116-27.
doi:10.1160/TH09-11-0758

48. **Ker, Katharine et al.** “Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis.” *BMJ (Clinical research ed.)* vol. 344 e3054. 17 May. 2012, doi:10.1136/bmj.e3054
49. **Cuker, Adam, and Deborah Siegal.** “Monitoring and reversal of direct oral anticoagulants.” *Hematology. American Society of Hematology. Education Program* vol. 2015 (2015): 117-24. doi:10.1182/asheducation-2015.1.117
50. **Tomaselli, Gordon F et al.** “2020 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee.” *Journal of the American College of Cardiology* vol. 76,5 (2020): 594-622. doi:10.1016/j.jacc.2020.04.053
51. **Pollack, Charles V Jr et al.** “Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis.” *The New England journal of medicine* vol. 377,5 (2017): 431-441. doi:10.1056/NEJMoal707278
52. **Connolly, Stuart J et al.** “Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors.” *The New England journal of medicine* vol. 380,14 (2019): 1326-1335. doi:10.1056/NEJMoal814051
53. **Lee, Frank M H et al.** “Reversal of new, factor-specific oral anticoagulants by rFVIIa, prothrombin complex concentrate and activated prothrombin complex concentrate: a review of animal and human studies.” *Thrombosis research* vol. 133,5 (2014): 705-13. doi:10.1016/j.thromres.2014.01.031
54. **Costin JC, Laulicht B, Bakhru S, Steiner S.** “PER977 reverses low molecular weight heparin in addition to IIA and XA new oral anticoagulants.” *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(10_S). doi:10.1016/S0735-1097(15)62056-3.

55. **Ansell, Jack E et al.** “Use of PER977 to reverse the anticoagulant effect of edoxaban.” *The New England journal of medicine* vol. 371,22 (2014): 2141-2. doi:10.1056/NEJMc1411800
56. **Hellenbart, Erika L et al.** “Evaluation of bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants.” *Vascular health and risk management* vol. 13 325-342. 23 Aug. 2017, doi:10.2147/VHRM.S121661
57. **Ruff, Christian T 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 (London, England)* vol. 383,9921 (2014): 955-62. doi:10.1016/S0140-6736(13)62343-0
58. **Carnicelli, Anthony P et al.** “Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation: Patient-Level Network Meta-Analyses of Randomized Clinical Trials With Interaction Testing by Age and Sex.” *Circulation* vol. 145,4 (2022): 242-255. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056355
59. **van Es, Nick et al.** “Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials.” *Blood* vol. 124,12 (2014): 1968-75. doi:10.1182/blood-2014-04-571232
60. **van der Hulle, T et al.** “Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis.” *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* vol. 12,3 (2014): 320-8. doi:10.1111/jth.12485
61. **Ho, Prahlad et al.** “Direct oral anticoagulants in frail older adults: a geriatric perspective.” *Seminars in thrombosis and hemostasis* vol. 41,4 (2015): 389-94. doi:10.1055/s-0035-1550158

62. **Cohen, Alexander T et al.** “Extended Thromboprophylaxis with Betrixaban in Acutely Ill Medical Patients.” *The New England journal of medicine* vol. 375,6 (2016): 534-44. doi:10.1056/NEJMoa1601747
63. **Shen, Nan-Nan et al.** “Direct Oral Anticoagulants vs. Vitamin-K Antagonists in the Elderly With Atrial Fibrillation: A Systematic Review Comparing Benefits and Harms Between Observational Studies and Randomized Controlled Trials.” *Frontiers in cardiovascular medicine* vol. 7 132. 10 Sep. 2020, doi:10.3389/fcvm.2020.00132
64. **Acanfora, Domenico et al.** “Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation and High Thromboembolic Risk. A Systematic Review.” *Frontiers in pharmacology* vol. 10 1048. 19 Sep. 2019, doi:10.3389/fphar.2019.01048
65. **Patti, Giuseppe et al.** “Thromboembolic Risk, Bleeding Outcomes and Effect of Different Antithrombotic Strategies in Very Elderly Patients With Atrial Fibrillation: A Sub-Analysis From the PREFER in AF (*PRE*vention o*F* Thromboembolic Events-*European Registry in Atrial Fibrillation*).” *Journal of the American Heart Association* vol. 6,7 e005657. 23 Jul. 2017, doi:10.1161/JAHA.117.005657
66. **Malik, Aaqib H et al.** “Meta-Analysis of Direct-Acting Oral Anticoagulants Compared With Warfarin in Patients >75 Years of Age.” *The American journal of cardiology* vol. 123,12 (2019): 2051-2057. doi:10.1016/j.amjcard.2019.02.060
67. **Chaudhary, Rahul et al.** “DOACs Versus VKAs in Older Adults Treated for Acute Venous Thromboembolism: Systematic Review and Meta-Analysis.” *Journal of the American Geriatrics Society* vol. 68,9 (2020): 2021-2026. doi:10.1111/jgs.16549
68. **López-Jiménez, Luciano et al.** “Venous thromboembolism in very elderly patients: findings from a prospective registry (RIETE Haematologica vol. 91,8 (2006): 1046-51).”

69. **Bauersachs, Rupert M, and Joerg Herold.** “Oral Anticoagulation in the Elderly and Frail.” *Hamostaseologie* vol. 40,1 (2020): 74-83. doi:10.1055/s-0040-1701476
70. **Steffel, Jan et al.** “Edoxaban Versus Warfarin in Atrial Fibrillation Patients at Risk of Falling: ENGAGE AF-TIMI 48 Analysis.” *Journal of the American College of Cardiology* vol. 68,11 (2016): 1169-1178. doi:10.1016/j.jacc.2016.06.034
71. **Rao, Meena P et al.** “Clinical Outcomes and History of Fall in Patients with Atrial Fibrillation Treated with Oral Anticoagulation: Insights From the ARISTOTLE Trial.” *The American journal of medicine* vol. 131,3 (2018): 269-275.e2. doi:10.1016/j.amjmed.2017.10.036
72. **Man-Son-Hing, M et al.** “Choosing antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls.” *Archives of internal medicine* vol. 159,7 (1999): 677-85. doi:10.1001/archinte.159.7.677
73. **Friberg, Leif et al.** “Less dementia and stroke in low-risk patients with atrial fibrillation taking oral anticoagulation.” *European heart journal* vol. 40,28 (2019): 2327-2335. doi:10.1093/eurheartj/ehz304
74. **Jaspers Focks, Jeroen et al.** “Polypharmacy and effects of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation: post hoc analysis of the ARISTOTLE trial.” *BMJ (Clinical research ed.)* vol. 353 i2868. 15 Jun. 2016, doi:10.1136/bmj.i2868
75. **Hanon, Olivier et al.** “Anticoagulant treatment in elderly patients with atrial fibrillation: a position paper.” *Geriatric et psychologie neuropsychiatrie du vieillissement* vol. 17,4 (2019): 341-354. doi:10.1684/pnv.2020.0883
76. **Palamaner Subash Shantha, Ghanshyam et al.** “Sex-Specific Comparative Effectiveness of Oral Anticoagulants in Elderly Patients With Newly Diagnosed Atrial Fibrillation.” *Circulation. Cardiovascular quality and outcomes* vol. 10,4

77. **Bonanad, Clara et al.** “Direct Oral Anticoagulants versus Warfarin in Octogenarians with Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis.” *Journal of clinical medicine* vol. 10,22 5268. 12 Nov. 2021, doi:10.3390/jcm10225268
78. **Graham, David J et al.** “Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation.” *Circulation* vol. 131,2 (2015): 157-64. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012061
79. **Min, Michelle, and Stephanie Sibicky.** “Concerns for Bleeding in the Elderly with the Use of Direct Oral Anticoagulants.” *The Consultant pharmacist : the journal of the American Society of Consultant Pharmacists* vol. 33,5 (2018): 262-267. doi:10.4140/TCP.n.2018.262.
80. **Halperin, Jonathan L et al.** “Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF).” *Circulation* vol. 130,2 (2014): 138-46. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005008
81. **Halvorsen, Sigrun et al.** “Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial.” *European heart journal* vol. 35,28 (2014): 1864-72. doi:10.1093/eurheartj/ehu046
82. **Kato, Eri Toda et al.** “Efficacy and Safety of Edoxaban in Elderly Patients With Atrial Fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial.” *Journal of the American Heart Association* vol. 5,5 e003432. 20 May. 2016, doi:10.1161/JAHA.116.003432

83. **Chao, Tze-Fan et al.** “Oral Anticoagulation in Very Elderly Patients With Atrial Fibrillation: A Nationwide Cohort Study.” *Circulation* vol. 138,1 (2018): 37-47. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031658
84. **A Amin et al .** Effectiveness, safety, and composite clinical outcomes of apixaban, dabigatran, rivaroxaban, relative to warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients in the US Medicare population, *European Heart Journal*, Volume 39, Issue suppl_1, August 2018, ehy563.P384
85. **Schulman S et al .**Influence of age on the efficacy and safety of dabigatran versus warfarin for the treatment of acute venous thromboembolism: a pooled analysis of RE-COVER and RE-COVER II.
86. **Prins, Martin H et al.** “Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies.” *Thrombosis journal* vol. 11,1 21. 20 Sep. 2013, doi:10.1186/1477-9560-11-21
87. **Agnelli, Giancarlo et al.** “Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism.” *The New England journal of medicine* vol. 369,9 (2013): 799-808. doi:10.1056/NEJMoa1302507
88. **Geldhof, Vincent et al.** “Venous thromboembolism in the elderly: efficacy and safety of non-VKA oral anticoagulants.” *Thrombosis journal* vol. 12 21. 13 Oct. 2014, doi:10.1186/1477-9560-12-21
89. **Chan, Esther W et al.** “Prevention of Dabigatran-Related Gastrointestinal Bleeding With Gastroprotective Agents: A Population-Based Study.” *Gastroenterology* vol. 149,3 (2015): 586-95.e3. doi:10.1053/j.gastro.2015.05.002
90. **Santing, Juliette A L et al.** “Mild Traumatic Brain Injury in Elderly Patients Receiving Direct Oral Anticoagulants: A Systematic Review and Meta-Analysis.” *Journal of neurotrauma* vol. 39,7-8 (2022): 458-472. doi:10.1089/neu.2021.0435

91. **Nederpelt, Charlie J et al.** “Consequences of pre-injury utilization of direct oral anticoagulants in patients with traumatic brain injury: A systematic review and meta-analysis.” *The journal of trauma and acute care surgery* vol. 88,1 (2020): 186-194. doi:10.1097/TA.0000000000002518
92. **López-Núñez, Juan J et al.** “Direct Oral Anticoagulants or Standard Anticoagulant Therapy in Fragile Patients with Venous Thromboembolism.” *TH open : companion journal to thrombosis and haemostasis* vol. 3,1 e67-e76. 20 Mar. 2019, doi:10.1055/s-0039-1683970
93. **Moustafa, Farès et al.** “Clinical outcomes during anticoagulant therapy in fragile patients with venous thromboembolism.” *Research and practice in thrombosis and haemostasis* vol. 1,2 172-179. 4 Sep. 2017, doi:10.1002/rth2.12036
94. **Okumura, Ken et al.** “Low-Dose Edoxaban in Very Elderly Patients with Atrial Fibrillation.” *The New England journal of medicine* vol. 383,18 (2020): 1735-1745. doi:10.1056/NEJMoa2012883
95. **Gafoor, Sameer et al.** “Left atrial appendage occlusion in octogenarians: short-term and 1-year follow-up.” *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* vol. 83,5 (2014): 805-10. doi:10.1002/ccd.25297
96. **Mohrez, Yamen et al.** “Clinical benefit of left atrial appendage closure in octogenarians.” *Journal of geriatric cardiology : JGC* vol. 18,11 (2021): 886-896. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2021.11.003
97. **Beyer-Westendorf, Jan.** “DOACS in women: pros and cons.” *Thrombosis research* vol. 181 Suppl 1 (2019): S19-S22. doi:10.1016/S0049-3848(19)30361-5
98. **Raccach, Bruria Hirsh et al.** “Gender Differences in Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation: Systematic Review and Network Meta-analysis.” *The Annals of pharmacotherapy* vol. 52,11 (2018): 1135-1142.

99. **Law, Sharon W Y et al.** “Sex-Based Differences in Outcomes of Oral Anticoagulation in Patients With Atrial Fibrillation.” *Journal of the American College of Cardiology* vol. 72,3 (2018): 271-282. doi:10.1016/j.jacc.2018.04.066
100. **Hokusai-VTE Investigators et al.** “Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism.” *The New England journal of medicine* vol. 369,15 (2013): 1406-15. doi:10.1056/NEJMoa1306638
101. **EINSTEIN–PE Investigators et al.** “Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism.” *The New England journal of medicine* vol. 366,14 (2012): 1287-97. doi:10.1056/NEJMoa1113572
102. **Krause, Manuela et al.** “Impact of gender on safety and efficacy of Rivaroxaban in adolescents & young adults with venous thromboembolism.” *Thrombosis research* vol. 148 (2016): 145-151. doi:10.1016/j.thromres.2016.09.007
103. **Godin, Richard et al.** “An opinion on the benefits of concomitant oral contraceptive therapy in premenopausal women treated with oral anticoagulants.” *Thrombosis research* vol. 165 (2018): 14-17. doi:10.1016/j.thromres.2018.03.004
104. **Palareti, Gualtiero et al.** “Do women with venous thromboembolism bleed more than men during anticoagulation? Data from the real-life, prospective START-Register.” *Therapeutic advances in drug safety* vol. 12 20420986211062965. 16 Dec. 2021, doi:10.1177/20420986211062965
105. **Cohen, Hannah et al.** “Direct Oral Anticoagulants and Women.” *Seminars in thrombosis and hemostasis* vol. 42,7 (2016): 789-797. doi:10.1055/s-0036-1592304
106. **Critchley, Hilary O D et al.** “A five-year international review process concerning terminologies, definitions, and related issues around abnormal uterine

bleeding.” *Seminars in reproductive medicine* vol. 29,5 (2011): 377-82.
doi:10.1055/s-0031-1287661

107. **Samuelson Bannow, Bethany et al.** “Menstruation, anticoagulation, and contraception: VTE and uterine bleeding.” *Research and practice in thrombosis and haemostasis* vol. 5,5 e12570. 1 Aug. 2021, doi:10.1002/rth2.12570
108. **Hallberg, L et al.** “Menstrual blood loss--a population study. Variation at different ages and attempts to define normality.” *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* vol. 45,3 (1966): 320-51. doi:10.3109/00016346609158455
109. **Higham, J M et al.** “Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart.” *British journal of obstetrics and gynaecology* vol. 97,8 (1990): 734-9. doi:10.1111/j.1471-0528.1990.tb16249.x
110. **Kadir, R A et al.** “Quality of life during menstruation in patients with inherited bleeding disorders.” *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia* vol. 4,6 (1998): 836-41. doi:10.1046/j.1365-2516.1998.00208.x
111. **Halimeh, S.** “Menorrhagia and bleeding disorders in adolescent females.” *Hamostaseologie* vol. 32,1 (2012): 45-50. doi:10.5482/ha-1181
112. **Devabhaktuni P, T.P., Kadapia A, Sridevi, Bhupatiraju S .** “Menstrual Abnormalities and Gynaecological Problems in Women on Anticoagulant and Antiplatelet Therapy: Management Options. *Open Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2017. 7: p. 581-599.
113. **Bates, Shannon M et al.** “American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy.” *Blood advances* vol. 2,22 (2018): 3317-3359. doi:10.1182/bloodadvances.2018024802
114. **Cohen, H et al.** “Management of direct oral anticoagulants in women of childbearing potential: guidance from the SSC of the ISTH.” *Journal of*

thrombosis and haemostasis : JTH vol. 14,8 (2016): 1673-6.
doi:10.1111/jth.13366

115. **Martinelli, Ida et al.** “Recurrent venous thromboembolism and abnormal uterine bleeding with anticoagulant and hormone therapy use.” *Blood* vol. 127,11 (2016): 1417-25. doi:10.1182/blood-2015-08-665927
116. **De Crem, Nico et al.** “Abnormal uterine bleeding in VTE patients treated with rivaroxaban compared to vitamin K antagonists.” *Thrombosis research* vol. 136,4 (2015): 749-53. doi:10.1016/j.thromres.2015.07.030
117. **Bryk, Agata Hanna et al.** “Heavy menstrual bleeding in women treated with rivaroxaban and vitamin K antagonists and the risk of recurrent venous thromboembolism.” *Vascular pharmacology* vol. 87 (2016): 242-247. doi:10.1016/j.vph.2016.11.003
118. **Boonyawat, Kochawan et al.** “Heavy menstrual bleeding in women on anticoagulant treatment for venous thromboembolism: Comparison of high- and low-dose rivaroxaban with aspirin.” *Research and practice in thrombosis and haemostasis* vol. 5,2 308-313. 17 Feb. 2021, doi:10.1002/rth2.12474
119. **Brekelmans, Marjolein P A et al.** “Abnormal vaginal bleeding in women with venous thromboembolism treated with apixaban or warfarin.” *Thrombosis and haemostasis* vol. 117,4 (2017): 809-815. doi:10.1160/TH16-11-0874
120. **Scheres, Ljj et al.** “Abnormal vaginal bleeding in women of reproductive age treated with edoxaban or warfarin for venous thromboembolism: a post hoc analysis of the Hokusai-VTE study.” *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* vol. 125,12 (2018): 1581-1589. doi:10.1111/1471-0528.15388
121. **Huisman, M V et al.** “Less abnormal uterine bleeding with dabigatran than warfarin in women treated for acute venous thromboembolism.” *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* vol. 16,9 (2018): 1775-1778. doi:10.1111/jth.14226

122. **Godin, Richard et al.** “Abnormal uterine bleeding in women receiving direct oral anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism.” *Vascular pharmacology* vol. 93-95 (2017): 1-5. doi:10.1016/j.vph.2017.05.001
123. **Weaver, James et al.** “Comparative Risk Assessment of Severe Uterine Bleeding Following Exposure to Direct Oral Anticoagulants: A Network Study Across Four Observational Databases in the USA.” *Drug safety* vol. 44,4 (2021): 479-497. doi:10.1007/s40264-021-01060-4
124. **Myers, Bethan, and Amy Webster.** “Heavy menstrual bleeding on Rivaroxaban - Comparison with Apixaban.” *British journal of haematology* vol. 176,5 (2017): 833-835. doi:10.1111/bjh.14003
125. **Eworuke, Efe et al.** “Risk of Severe Abnormal Uterine Bleeding Associated with Rivaroxaban Compared with Apixaban, Dabigatran and Warfarin.” *Drug safety* vol. 44,7 (2021): 753-763. doi:10.1007/s40264-021-01072-0
126. **Ferreira, Melanie et al.** “Heavy menstrual bleeding on rivaroxaban.” *British journal of haematology* vol. 173,2 (2016): 314-5. doi:10.1111/bjh.13583
127. **Koh, Jin Hean et al.** “Efficacy and safety of direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonist for portal vein thrombosis in cirrhosis: A systematic review and meta-analysis.” *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* vol. 54,1 (2022): 56-62. doi:10.1016/j.dld.2021.07.039
128. **Hoolwerf, Evert Willian et al.** “Direct oral anticoagulants in patients with liver cirrhosis: A systematic review.” *Thrombosis research* vol. 170 (2018): 102-108. doi:10.1016/j.thromres.2018.08.011
129. **Wadsworth, Daniel et al.** “A review of indications and comorbidities in which warfarin may be the preferred oral anticoagulant.” *Journal of clinical*

130. **Nisly, Sarah A et al.** “Safety of direct oral anticoagulants in patients with mild to moderate cirrhosis: a systematic review and meta-analysis.” *Journal of thrombosis and thrombolysis* vol. 52,3 (2021): 817-827. doi:10.1007/s11239-021-02424-4
131. **Chokesuwattanaskul, Ronpichai et al.** “Efficacy and safety of anticoagulation for atrial fibrillation in patients with cirrhosis: A systematic review and meta-analysis.” *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* vol. 51,4 (2019): 489-495. doi:10.1016/j.dld.2018.12.001
132. **Lee, Zhi-Yan et al.** “Comparison of the Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants and Vitamin K Antagonists in Patients with Atrial Fibrillation and Concomitant Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis.” *American journal of cardiovascular drugs : drugs, devices, and other interventions* vol. 22,2 (2022): 157-165. doi:10.1007/s40256-021-00482-w
133. **Kubitza, Dagmar et al.** “Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor.” *British journal of clinical pharmacology* vol. 76,1 (2013): 89-98. doi:10.1111/bcp.12054
134. **C.E. Frost, Z. Yu, J. Wang, T. Li, C. Zeigler, A. Schuster, V. Ly, D. Zhang, F. Lacreata.** “Single-dose safety and pharmacokinetics of apixaban in subjects with mild or moderate hepatic impairment.” *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2009, pp. S9–S36, [https:// doi.org/10.1038/sj.clpt.2008.283](https://doi.org/10.1038/sj.clpt.2008.283)
135. **Stangier, Joachim et al.** “Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dabigatran etexilate, an oral direct thrombin inhibitor, are not affected by moderate hepatic impairment.” *Journal of clinical pharmacology* vol. 48,12 (2008): 1411-9. doi:10.1177/0091270008324179

136. **Steuber, Taylor D et al.** “Direct Oral Anticoagulants in Chronic Liver Disease.” *The Annals of pharmacotherapy* vol. 53,10 (2019): 1042-1049. doi:10.1177/1060028019841582
137. **Huang, Zhi-Chun et al.** “Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation and Liver Disease: a Meta-Analysis and Systematic Review.” *Cardiovascular drugs and therapy* vol. 35,6 (2021): 1205-1215. doi:10.1007/s10557-020-07065-y
138. **Sasso, Roula, and Don C Rockey.** “Anticoagulation Therapy in Patients with Liver Cirrhosis is Associated With an Increased Risk of Variceal Hemorrhage.” *The American journal of medicine* vol. 132,6 (2019): 758-766. doi:10.1016/j.amjmed.2019.01.006
139. **Menichelli, Danilo et al.** “Direct oral anticoagulants and advanced liver disease: A systematic review and meta-analysis.” *European journal of clinical investigation* vol. 51,3 (2021): e13397. doi:10.1111/eci.13397
140. **De Maria, Costanza et al.** “When and how to use direct oral anticoagulants in patients with advanced chronic liver disease?.” *Current opinion in pharmacology* vol. 60 (2021): 111-116. doi:10.1016/j.coph.2021.07.006
141. **Bonde, Anders Nissen et al.** “Net clinical benefit of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a nationwide observational cohort study.” *Journal of the American College of Cardiology* vol. 64,23 (2014): 2471-82. doi:10.1016/j.jacc.2014.09.051
142. **Olesen, Jonas Bjerring et al.** “Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease.” *The New England journal of medicine* vol. 367,7 (2012): 625-35. doi:10.1056/NEJMoa1105594
143. **Cheung, Catherine Y S et al.** “Direct Oral Anticoagulant Use in Chronic Kidney Disease and Dialysis Patients With Venous Thromboembolism: A Systematic Review of Thrombosis and Bleeding Outcomes.” *The Annals of*

144. **Randhawa, Mandeep S et al.** “Association Between Use of Warfarin for Atrial Fibrillation and Outcomes Among Patients With End-Stage Renal Disease: A Systematic Review and Meta-analysis.” *JAMA network open* vol. 3,4 e202175. 1 Apr. 2020, doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.217
145. **Stanifer, John W et al.** “Apixaban Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Advanced Chronic Kidney Disease.” *Circulation* vol. 141,17 (2020): 1384-1392. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044059
146. **Stangier, Joachim et al.** “Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group, single-centre study.” *Clinical pharmacokinetics* vol. 49,4 (2010): 259-68. doi:10.2165/11318170-000000000-00000
147. **Kooiman, Judith et al.** “Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dabigatran 75 mg b.i.d. in Patients With Severe Chronic Kidney Disease.” *Journal of the American College of Cardiology* vol. 67,20 (2016): 2442-2444. doi:10.1016/j.jacc.2016.03.516
148. **Ogata, Koichiro et al.** “Clinical safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the novel factor Xa inhibitor edoxaban in healthy volunteers.” *Journal of clinical pharmacology* vol. 50,7 (2010): 743-53. doi:10.1177/0091270009351883
149. **Scicchitano, Pietro et al.** “The Impairment in Kidney Function in the Oral Anticoagulation Era. A Pathophysiological Insight.” *Cardiovascular drugs and therapy* vol. 35,3 (2021): 505-519. doi:10.1007/s10557-020-07004-x
150. **Chan NC** Profile of betrixaban and its potential in the prevention and treatment of venous thromboembolism. *Vasc Health Risk Manag.* 2015;11:343-351.

151. **Khadzhynov, Dmytro et al.** “Effective elimination of dabigatran by haemodialysis. A phase I single-centre study in patients with end-stage renal disease.” *Thrombosis and haemostasis* vol. 109,4 (2013): 596-605. doi:10.1160/TH12-08-0573
152. **Dias, Clapton et al.** “Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Single-Dose Rivaroxaban in Chronic Hemodialysis.” *American journal of nephrology* vol. 43,4 (2016): 229-36. doi:10.1159/000445328
153. **Mavrakanas, Thomas A et al.** “Apixaban Pharmacokinetics at Steady State in Hemodialysis Patients.” *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* vol. 28,7 (2017): 2241-2248. doi:10.1681/ASN.2016090980
154. **Padrini, Roberto.** “Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Direct Oral Anticoagulants in Patients with Renal Failure.” *European journal of drug metabolism and pharmacokinetics* vol. 44,1 (2019): 1-12. doi:10.1007/s13318-018-0501-y
155. **De Vriese, An S et al.** “Dose-finding study of rivaroxaban in hemodialysis patients.” *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* vol. 66,1 (2015): 91-8. doi:10.1053/j.ajkd.2015.01.022
156. **Wang, Xiaoli et al.** “Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban in subjects with end-stage renal disease on hemodialysis.” *Journal of clinical pharmacology* vol. 56,5 (2016): 628-36. doi:10.1002/jcph.628
157. **Parasrampur, Dolly A et al.** “Pharmacokinetics, safety, and tolerability of edoxaban in end-stage renal disease subjects undergoing haemodialysis.” *Thrombosis and haemostasis* vol. 113,4 (2015): 719-27. doi:10.1160/TH14-06-0547
158. **Limdi, Nita A et al.** “Thromboembolic and Hemorrhagic Outcomes in the Direct Oral Anticoagulant Trials Across the Spectrum of Kidney Function.”

Clinical pharmacology and therapeutics vol. 109,6 (2021): 1593-1605.
doi:10.1002/cpt.2131

159. **Feldberg, Jordanne et al.** “A systematic review of direct oral anticoagulant use in chronic kidney disease and dialysis patients with atrial fibrillation.” *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* vol. 34,2 (2019): 265-277. doi:10.1093/ndt/gfy031
160. **Bohula, Erin A et al.** “Impact of Renal Function on Outcomes With Edoxaban in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial.” *Circulation* vol. 134,1 (2016): 24-36. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022361
161. **Hijazi, Ziad et al.** “Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis.” *Circulation* vol. 129,9 (2014): 961-70. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003628
162. **Kimachi, Miho et al.** “Direct oral anticoagulants versus warfarin for preventing stroke and systemic embolic events among atrial fibrillation patients with chronic kidney disease.” *The Cochrane database of systematic reviews* vol. 11,11 CD011373. 6 Nov. 2017, doi:10.1002/14651858.CD011373.pub2
163. **Reed, Daniel et al.** “Safety and effectiveness of apixaban compared to warfarin in dialysis patients.” *Research and practice in thrombosis and haemostasis* vol. 2,2 291-298. 26 Mar. 2018, doi:10.1002/rth2.12083
164. **Siontis, Konstantinos C et al.** “Outcomes Associated With Apixaban Use in Patients With End-Stage Kidney Disease and Atrial Fibrillation in the United States.” *Circulation* vol. 138,15 (2018): 1519-1529. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035418

165. **Stanton, Brooke E et al.** “Comparison of the Safety and Effectiveness of Apixaban versus Warfarin in Patients with Severe Renal Impairment.” *Pharmacotherapy* vol. 37,4 (2017): 412-419. doi:10.1002/phar.1905
166. **Chokesuwattanaskul, Ronpichai et al.** “Safety and efficacy of apixaban versus warfarin in patients with end-stage renal disease: Meta-analysis.” *Pacing and clinical electrophysiology : PACE* vol. 41,6 (2018): 627-634. doi:10.1111/pace.13331
167. **Abdullah, Hafez M et al.** “Safety and Efficacy of Apixaban, Rivaroxaban, and Warfarin in End-Stage Renal Disease With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis.” *Cardiovascular revascularization medicine : including molecular interventions* vol. 30 (2021): 26-32. doi:10.1016/j.carrev.2020.09.041
168. **Coleman, Craig I et al.** “Rivaroxaban Versus Warfarin in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation and Severe Kidney Disease or Undergoing Hemodialysis.” *The American journal of medicine* vol. 132,9 (2019): 1078-1083. doi:10.1016/j.amjmed.2019.04.013
169. **Chan, Kevin E et al.** “Dabigatran and rivaroxaban use in atrial fibrillation patients on hemodialysis.” *Circulation* vol. 131,11 (2015): 972-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014113
170. **De Vriese, An S et al.** “Multicenter Randomized Controlled Trial of Vitamin K Antagonist Replacement by Rivaroxaban with or without Vitamin K2 in Hemodialysis Patients with Atrial Fibrillation: the Valkyrie Study.” *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* vol. 31,1 (2020): 186-196. doi:10.1681/ASN.2019060579
171. **Katel, Anjan et al.** “Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants in Venous Thromboembolism Compared to Traditional Anticoagulants in Morbidly Obese Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis.” *Cureus* vol. 13,4

172. **Elshafei, Mohamed Nabil et al.** “Comparative effectiveness and safety of direct oral anticoagulants compared to warfarin in morbidly obese patients with acute venous thromboembolism: systematic review and a meta-analysis.” *Journal of thrombosis and thrombolysis* vol. 51,2 (2021): 388-396. doi:10.1007/s11239-020-02179-4
173. **Sebaaly, Jamielynn, and Denise Kelley.** “Direct Oral Anticoagulants in Obesity: An Updated Literature Review.” *The Annals of pharmacotherapy* vol. 54,11 (2020): 1144-1158. doi:10.1177/1060028020923584
174. **Kubitza, Dagmar et al.** “Body weight has limited influence on the safety, tolerability, pharmacokinetics, or pharmacodynamics of rivaroxaban (BAY 59-7939) in healthy subjects.” *Journal of clinical pharmacology* vol. 47,2 (2007): 218-26. doi:10.1177/0091270006296058
175. **Upreti, Vijay V et al.** “Effect of extremes of body weight on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of apixaban in healthy subjects.” *British journal of clinical pharmacology* vol. 76,6 (2013): 908-16. doi:10.1111/bcp.12114
176. **Reilly, Paul A et al.** “The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy).” *Journal of the American College of Cardiology* vol. 63,4 (2014): 321-8. doi:10.1016/j.jacc.2013.07.104
177. **Boriani, Giuseppe et al.** “Relationship between body mass index and outcomes in patients with atrial fibrillation treated with edoxaban or warfarin in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial.” *European heart journal* vol. 40,19 (2019): 1541-1550. doi:10.1093/eurheartj/ehy861

178. **Di Nisio, Marcello et al.** “Treatment of venous thromboembolism with rivaroxaban in relation to body weight. A sub-analysis of the EINSTEIN DVT/PE studies.” *Thrombosis and haemostasis* vol. 116,4 (2016): 739-46. doi:10.1160/TH16-02-0087
179. **Thangjui, Sittinun et al.** “Efficacy and safety of direct oral anticoagulant in morbidly obese patients with atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis.” *European heart journal. Cardiovascular pharmacotherapy*, pvab026. 17 Mar. 2021, doi:10.1093/ehjcvp/pvab026
180. **Kido, Kazuhiko et al.** “Meta-Analysis Comparing Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Morbidly Obese Patients With Atrial Fibrillation.” *The American journal of cardiology* vol. 126 (2020): 23-28. doi:10.1016/j.amjcard.2020.03.048
181. **Hohnloser, Stefan H et al.** “Efficacy and Safety of Apixaban Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Extremes in Body Weight.” *Circulation* vol. 139,20 (2019): 2292-2300. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037955
182. **Spyropoulos, Alex C et al.** “Rivaroxaban versus warfarin treatment among morbidly obese patients with venous thromboembolism: Comparative effectiveness, safety, and costs.” *Thrombosis research* vol. 182 (2019): 159-166. doi:10.1016/j.thromres.2019.08.021
183. **Zhou, Yue et al.** “Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation Across BMI Categories: A Systematic Review and Meta-Analysis.” *American journal of cardiovascular drugs : drugs, devices, and other interventions* vol. 20,1 (2020): 51-60. doi:10.1007/s40256-019-00362-4
184. **Lee, So-Ryoung et al.** “Direct Oral Anticoagulants in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation and Low Body Weight.” *Journal of the American College of Cardiology* vol. 73,8 (2019): 919-931. doi:10.1016/j.jacc.2018.11.051

185. **Arachchillage, Drj et al.** “Effect of extremes of body weight on drug level in patient treated with standard dose of rivaroxaban for venous thromboembolism; real life experience.” *Thrombosis research* vol. 147 (2016): 32-35. doi:10.1016/j.thromres.2016.09.010
186. **Barba, R et al.** “The influence of extreme body weight on clinical outcome of patients with venous thromboembolism: findings from a prospective registry (RIETE).” *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* vol. 3,5 (2005): 856-62. doi:10.1111/j.1538-7836.2005.01304.x
187. **Lee, Chen-Hung et al.** “Body mass index is an independent predictor of major bleeding in non-valvular atrial fibrillation patients taking dabigatran.” *International journal of cardiology* vol. 228 (2017): 771-778. doi:10.1016/j.ijcard.2016.11.277
188. **De Caterina, Raffaele, and Gregory Y H Lip.** “The non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) and extremes of body weight-a systematic literature review.” *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* vol. 106,8 (2017): 565-572. doi:10.1007/s00392-017-1102-5
189. **Boriani, Giuseppe et al.** “Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation at the Extremes of Body Weight: An Analysis from the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial.” *Thrombosis and haemostasis* vol. 121,2 (2021): 140-149. doi:10.1055/s-0040-1716540
190. **Barsam, Sarah J et al.** “The impact of body weight on rivaroxaban pharmacokinetics.” *Research and practice in thrombosis and haemostasis* vol. 1,2 180-187. 9 Oct. 2017, doi:10.1002/rth2.12039
191. **Abraham, Neena S et al.** “Gastrointestinal Safety of Direct Oral Anticoagulants: A Large Population-Based Study.” *Gastroenterology* vol. 152,5 (2017): 1014-1022.e1. doi:10.1053/j.gastro.2016.12.018

192. **Licata, Anna et al.** “Rivaroxaban-induced hepatotoxicity: review of the literature and report of new cases.” *European journal of gastroenterology & hepatology* vol. 30,2 (2018): 226-232. doi:10.1097/MEG.000000000000103
193. **Raschi, Emanuel et al.** “Liver injury with novel oral anticoagulants: assessing post-marketing reports in the US Food and Drug Administration adverse event reporting system.” *British journal of clinical pharmacology* vol. 80,2 (2015): 285-93. doi:10.1111/bcp.12611
194. **Pokorney SD.** “RENal hemodialysis patients ALlocated apixaban versus warfarin in Atrial Fibrillation (RENAL-AF).” In: Presentation at the American Heart Association Annual Scientific Sessions (AHA 2019), Philadelphia, PA, 16 November 2019, 2019.
195. **Steffel, Jan et al.** “The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: executive summary.” *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* vol. 20,8 (2018): 1231-1242. doi:10.1093/europace/euy054
196. **Weber, Jacob et al.** “The efficacy and safety of direct oral anticoagulants in patients with chronic renal insufficiency: A review of the literature.” *European journal of haematology* vol. 102,4 (2019): 312-318. doi:10.1111/ejh.13208
197. **January, Craig T et al.** “2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons.” *Circulation* vol. 140,2 (2019): e125-e151. doi:10.1161/CIR.0000000000000665

198. **Martin, K et al.** “Use of the direct oral anticoagulants in obese patients: guidance from the SSC of the ISTH.” *Journal of thrombosis and haemostasis* : JTH vol. 14,6 (2016): 1308-13. doi:10.1111/jth.13323

199. **McCaughan, Georgia J B et al.** “Anticoagulation at the extremes of body weight: choices and dosing.” *Expert review of hematology* vol. 11,10 (2018): 817-828. doi:10.1080/17474086.2018.1517040