



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**"ΝΕΦΡΙΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ & ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ
ΦΛΕΒΙΚΗ ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΗ ΝΟΣΟ"**

Υπό την Καθηγήτρια

ΤΣΙΑΡΑ Ν. ΣΤΑΥΡΟΥΛΑ

ΕΥΓΚΑ – ΓΙΑΝΝΑΚΟΠΟΥΛΟΥ ΔΗΜΗΤΡΙΟΥ

Ειδικευόμενου Γενικής Χειρουργικής

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

Λάρισα, 2022

Επιβλέπουσα:

Τσιάρα Σταυρούλα, Καθηγήτρια *Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Ιωαννίνων*

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή: 1. Σ. Τσιάρα

2. Μ. Ματσάγκας

3. Γ. Κούβελος

Αναπληρωματικό μέλος: Ν. Ρούσας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

***RENAL INSUFFICIENCY AND ANTICOAGULANT
TREATMENT IN VENOUS THROMBOEMBOLIC DISEASE***

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

**ΤΗΝ ΚΥΡΙΑ ΤΣΙΑΡΑ ΣΤΑΥΡΟΥΛΑ, ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΣΤΗΝ Β
ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΤΟΥ ΠΓΝΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΨΟΓΗ ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ ΚΑΙ
ΚΑΘΟΔΗΓΗΣΗ ΤΗΣ ΣΤΗΝ ΣΥΓΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΜΟΥ
ΕΡΓΑΣΙΑΣ**

**ΤΟΝ ΔΙΕΥΘΥΝΤΗ ΤΟΥ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΚΥΡΙΟ
ΜΙΛΤΙΑΔΗ ΜΑΤΣΑΓΚΑ ΚΑΘΗΓΗΤΗ ΑΓΓΕΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΛΑΡΙΣΑΣ**

ΤΗΝ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑ ΜΟΥ

**ΤΟΥΣ ΚΑΘΗΓΗΤΕΣ ΤΟΥ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟΥ ΓΙΑ ΤΙΣ ΑΡΤΙΕΣ
ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ**

ΤΗΝ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΤΟΥ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟΥ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος (ΦΘΝ) σχετίζεται με υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα, περιλαμβάνει την εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (ΕΒΦΘ) και την πνευμονική εμβολή (ΠΕ). Σύμφωνα με τις τρέχουσες οδηγίες, οι ασθενείς με ΦΘΝ πρέπει να λαμβάνουν αντιπηκτικά για τουλάχιστον τρεις μήνες. Η ικανότητα ακριβούς αξιολόγησης του βαθμού της νεφρικής δυσλειτουργίας είναι σημαντική για την επιλογή του είδους της αντιπηκτικής θεραπείας καθώς οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ) βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο τόσο για την εμφάνιση ΦΘΝ όσο και αιμορραγίας. Οι Ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ, οι ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους και τα νεότερα αντιπηκτικά από το στόμα (DOACs) αποτελούν τα φάρμακα που έχουν μελετηθεί έως τώρα.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Η αναζήτηση των μελετών πραγματοποιήθηκε στις 15 Μαΐου μέσω του Pubmed χρησιμοποιώντας τη βάση δεδομένων Medline. Στόχος αυτής της ανασκόπησης ήταν να συλλεγούν τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες που να αφορούν πληθυσμό ατόμων που νοσούν από ΦΘΝ και έχουν ΧΝΝ και να διαπιστωθεί ποιο είναι το είδος της αντιπηκτικής αγωγής που πρέπει να λαμβάνουν, ποια η αποτελεσματικότητα και ποιες οι επιλοκές.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από την αναζήτηση που πραγματοποιήθηκε επελέγησαν 10 τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες όπου συγκρίνεται η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια ανάμεσα στα διαθέσιμα αντιπηκτικά. Στην σύγκριση ανάμεσα στα DOACs και τους ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ, δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά στην αποτελεσματικότητα στην μείωση των υποτροπών στους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Επιπλέον όταν τα DOACs (apixaban & dabigatran) χρησιμοποιήθηκαν σε σχέση με εικονικό φάρμακο μείωσαν σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης ΦΘΝ. Επίσης δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ΜΜΒΗ και στα DOACs στην αποτελεσματικότητα σε έρευνες που συμπεριέλαβαν ασθενείς με ΧΝΝ. Τέλος, φαίνεται ότι τα αποτελέσματα της χρήσης των ΜΜΒΗ σε σχέση με τους ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ ήταν καλύτερα. Όσον αφορά την ασφάλεια, τα DOACs υπερέχουν των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ και φαίνεται ότι εμφανίζουν λιγότερες αιμορραγίες. Η σύγκριση μεταξύ των DOACs και των ΜΜΒΗ δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά στην εμφάνιση αιμορραγιών. Μόνη εξαίρεση ήταν οι ασθενείς με κακοήθεια του γαστρεντερικού και του ουροποιητικού που εμφάνισαν περισσότερες αιμορραγίες όταν ελάμβαναν DOACs σε σχέση με τις ΜΜΒΗ. Καμία από τις διαθέσιμες έρευνες δεν συμπεριέλαβε σε μεγάλο αριθμό ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια ενώ οι αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς αποκλείστηκαν από αυτές.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα DOACs αποτελούν σημαντικά φάρμακα στην αντιμετώπιση ασθενών με ήπια ή μέτρια ΧΝΝ και ΦΘΝ. Σε σχέση με τις ΜΜΒΗ και ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ, τα DOACs έδειξαν ίση ή καλύτερη αποτελεσματικότητα χωρίς να αυξάνουν τον αιμορραγικό κίνδυνο. Σημαντικό είναι να σχεδιαστούν περισσότερες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των DOACs στους ασθενείς με σοβαρή ΧΝΝ ή ασθενείς σε εξωνεφρική κάθαρση.

Λέξεις κλειδιά: Αντιπηκτική αγωγή, Νεφρική Ανεπάρκεια, Φλεβική Θρομβοεμβολική νόσος, Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, Πνευμονική Εμβολή

ABSTRACT

INTRODUCTION

Venous thromboembolism, a common disease associated with high morbidity and mortality and includes deep vein thrombosis and pulmonary embolism. According to current guidelines, patients with venous thromboembolism should receive anticoagulation treatment for at least three months. Detection of renal impairment, which increases the risk of venous thromboembolism is mandatory both for selecting anticoagulant therapy and for evaluating bleeding risk. Randomized controlled trials (RCTs) compare anticoagulant treatment including vitamin k antagonists, low molecular weight heparin and DOACs.

METHODS

This systematic review was carried out through Pubmed using Medline database on 15 May. The aim of this review was to summarize RCTs which refer to adult patients with renal insufficiency and compare safety and efficacy of the anticoagulation treatment.

RESULTS

Ten RCTs were identified, comparing the efficacy and safety of the available anticoagulants. The RCTs which compared DOACs with VKAs and showed that DOACs were equally effective in recurrence of venous thromboembolism. Additionally, DOACs (dabigatran and apixaban) were compared with placebo and the risk of recurrence of venous thromboembolism was found reduced. The RCTs which compared DOACs with LMWH showed that there was no statistically significant difference in terms of efficacy. LMWH seem to be safer and more effective in patients with renal failure compared to VKAs. DOACs are safer than VKAs and provoked less bleeding. The RCTs compared DOACs with LMWH showed that the bleeding risk was similar. In patients with active malignancy of gastrointestinal and genitourinary system, DOACs are less safe than LMWH. None of these RCTs included enough patients with severe renal failure and patients with ESRD were excluded.

CONCLUSIONS

DOACs are the first line therapy in prevention of venous thromboembolism recurrency in patients with renal failure and venous thromboembolism. In comparison with VKAs and LMWH, DOACs are equally effective in preventing VTE without increasing bleeding risk. Patients with severe renal impairment or patients with ESRD were not included in the RCTs with DOACs as there is not enough information about the efficacy and safety of DOACs among those.

Key words: Anticoagulants, Renal Insufficiency, Venous Thromboembolism, Deep Vein Thrombosis, Pulmonary Embolism

Πίνακας Περιεχομένων

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή

1.1 Περιγραφή νόσου

1.2 Παρόμοιες δημοσιεύσεις που διαπραγματεύονται ερώτημα

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία

2.1 Στόχος ανασκόπησης

2.2 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού

2.3 Στρατηγική αναζήτησης ή περιγραφή μεθοδολογίας μελέτης

2.4 Εξαγωγή δεδομένων

2.5 Ορισμοί

Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα

3.1 Επιλογή μελετών

3.2 Σύνθεση αποτελεσμάτων

Κεφάλαιο 4 Συζήτηση

Κεφάλαιο 5 Συμπεράσματα

Σύνοψη Διατριβής

Βιβλιογραφία

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

1.1 Η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος (ΦΘΝ), που περιλαμβάνει την εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (ΕΒΦ) και την πνευμονική εμβολή (ΠΕ) είναι σημαντικός παράγοντας νοσηρότητας και θνητότητας τόσο στους νοσοκομειακούς ασθενείς όσο και ασθενείς της κοινότητας. Ο επιπολασμός της φτάνει τους 1,68 – 1,98 ανά χίλιους κατοίκους.¹ Προκαλεί περίπου 300.000 επιβεβαιωμένους θανάτους στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής ενώ ευθύνεται για το 12% των θανάτων ανά έτος στην Ευρώπη.² Πολλά νοσήματα συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας νεφρικής νόσου (ΧΝΝ) αυξάνουν τον κίνδυνο για εμφάνιση φλεβική θρομβοεμβολική νόσο. Παράλληλα η συχνότητα της χρόνιας νεφρικής νόσου διαρκώς αυξάνεται και φθάνει το 13.4% του γενικού πληθυσμού.³ Παράλληλα η βαρύτητα της νόσου φαίνεται ότι αυξάνει και τον κίνδυνο εμφάνισης ΦΘΝ.¹ Η ΦΘΝ επηρεάζει τη ποιότητα ζωής των ασθενών αλλά ταυτόχρονα και την πρόγνωση τους. Η πρόληψη της ΦΘΝ με ΧΝΝ αφορά πάσχοντες μετά το πρώτο επεισόδιο ΠΕ ή ΕΒΦ και υπάρχει μεγάλη διχογνωμία που αφορά την επιλογή του είδους της αντιπηκτικής αγωγής και τη χρονική διάρκεια αυτής.

Επιπρόσθετα οι ασθενείς με ΧΝΝ εμφανίζουν επίσης αυξημένο κίνδυνο για αιμορραγία.⁴ Έτσι, αυτές οι δύο παράμετροι, συνιστούν σημαντικό παράγοντα σύγκυσης ως προς την χορήγηση ή όχι αντιπηκτικής αγωγής.

Σήμερα η κύρια θεραπεία για την δευτερογενή πρόληψη στην ΦΘΝ είναι τα από του στόματος αντιπηκτικά, που αποτελούνται από τους ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (ΑΒΚ) με κύριο φάρμακο την βαρφαρίνη για τις αγγλοσαξονικές χώρες ενώ στην Ελλάδα χρησιμοποιείται κυρίως η ασενοκουμαρόλη και τα αντιπηκτικά που αναστέλλουν έναν μοναδικό παράγοντα πήξης όπως την θρομβίνη ή τον ενεργοποιημένο παράγοντα Χα. Στην Ελλάδα υπάρχουν

διαθέσιμα το Dabigatran και τα Rivaroxaban και Apixaban αντίστοιχα. Επίσης χρησιμοποιούνται ενέσιμα αντιπηκτικά όπως οι ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους (MMBH), το Fondaparinux η κλασική και η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH). Η αξιολόγηση της σοβαρότητας της ΧΝΝ σε ασθενείς με ΦΘΝ και η ταξινόμησή της σε σοβαρή, μέτρια ή ήπια είναι καίρια για την επιλογή της αντιπηκτικής αγωγής που είναι η κατάλληλη αλλά και για τον προσδιορισμό του κινδύνου εμφάνισης αιμορραγίας που είναι αυξημένος σε αυτούς τους ασθενείς.⁵

ΠΑΡΟΜΟΙΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

1.2 Η επιλογή της κατάλληλης αγωγής για την θεραπεία και την πρόληψη της ΦΘΝ στους ασθενείς με ΧΝΝ συνιστά συχνό πρόβλημα στην κλινική πράξη. Αρκετές μελέτες έχουν διεξαχθεί και συμπεριλάβει μεγάλο πλήθος ασθενών με θρομβοεμβολική νόσο τα τελευταία χρόνια. Στις περισσότερες από αυτές φαίνεται ότι τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά είναι εξίσου αποτελεσματικά στην προφύλαξη των ασθενών από νέο επεισόδιο θρομβοεμβολής και πιο ασφαλή σε σχέση με τις ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους και τους ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ. Ωστόσο είναι περιορισμένος ο αριθμός των δημοσιεύσεων που αφορούν την θεραπεία της ΦΘΝ σε ασθενείς με ΧΝΝ και ιδιαίτερα της σοβαρής της μορφής, όπου η κάθαρση κρεατινίνης είναι ($\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$) ή σε όσους ευρίσκονται σε θεραπεία εξωνεφρικής κάθαρσης. Επίσης, είναι περιορισμένος ο αριθμός των μεγάλων μελετών που συγκρίνουν τα νεότερα αντιπηκτικά μεταξύ τους. Κύριος στόχος όλων των μελετών που έχουν διεξαχθεί είναι η σύγκριση της αποτελεσματικότητας μεταξύ των αντιπηκτικών αλλά και της ασφαλείας τους στους ασθενείς με ΧΝΝ. Η αποτελεσματικότητα των χορηγούμενων θεραπευτικών σχημάτων κρίνεται με βάση τις υποτροπές της ΦΘΝ και η ασφάλεια με βάση την εμφάνιση μείζονων – σοβαρών – ή λιγότερο σοβαρών αιμορραγιών που μπορεί να επιφέρει η αντιπηκτική αγωγή που έχει χορηγηθεί.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΜΕΘΟΔΟΙ

ΣΤΟΧΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

2.1 Σκοπός της συγκεκριμένης βιβλιογραφικής ανασκόπησης ήταν η συλλογή τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών στις οποίες αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με ΦΘΝ και υποκείμενη ΧΝΝ.

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΝΤΑΞΗΣ ΚΑΙ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ

2.2 Τα κριτήρια ένταξης των μελετών για την παρούσα ανασκόπηση ήταν να αναφέρονται σε ενήλικους ασθενείς, και να είναι τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές σε φάση I, II & III από το 2005 και μετά. Επιπλέον έπρεπε να μελετούν ασθενείς με οξεία ΦΘΝ ή την υποτροπή της ΦΘΝ αλλά και τις αιμορραγικές επιπλοκές στις ομάδες των ασθενών που τυχαιοποιούνται. Στις μελέτες έπρεπε να υπάρχει αναφορά στην σοβαρότητα της ΧΝΝ και να μετράται η κάθαρση κρεατινίνης των ασθενών που συμμετείχαν και να αναφέρεται η έκβασή τους. Εντάχθηκαν μελέτες με ασθενείς που ελάμβαναν διαφορετική αντιπηκτική αγωγή σύμφωνα με το πρωτόκολλο της εκάστοτε μελέτης όπως DOAC, MMBH, ABK και συγκρίθηκαν με placebo είτε με άλλο αντιπηκτικό.

Αποκλείστηκαν από την μελέτη συστηματικές ανασκοπήσεις ή μετά – αναλύσεις . Επίσης αποκλείστηκαν οι έρευνες που δεν είχαν στοιχεία για την κάθαρση κρεατινίνης των ασθενών. Τέλος, αποκλείστηκαν οι μελέτες που περιλάμβαναν ασθενείς που ελάμβαναν αντιπηκτική αγωγή σε έδαφος ΧΝΝ αλλά δεν είχαν υποκείμενη ΦΘΝ.

ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ

2.3 Η αναζήτηση των μελετών πραγματοποιήθηκε στις 15 Μαΐου μέσω του Pubmed χρησιμοποιώντας τη βάση δεδομένων Medline. Η στρατηγική αναζήτησης και οι όροι που χρησιμοποιήθηκαν ήταν οι ακόλουθοι: “Anticoagulants” AND “Renal Insufficiency” OR “Renal Insufficiency” OR “Chronic Renal Disease” AND “Venous Thromboembolism” OR “Venous Thrombosis” OR “Pulmonary Embolism”,. Επιπλέον άρθρα βρέθηκαν από την αναζήτηση της βιβλιογραφίας.

ΕΞΑΓΩΓΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

2.4 Η εξαγωγή των δεδομένων έγινε για κάθε μελέτη με βάση τον τύπο της, την χρονολογία της δημοσίευσης, τον αριθμό των ασθενών αλλά και τα χαρακτηριστικά τους. Πιο συγκεκριμένα, την μέση ηλικία, το φύλο αλλά και τον ρυθμό της κάθαρσης κρεατινίνης και κατ' επέκταση και το στάδιο της ΧΝΝ. Το είδος της αντιπηκτικής αγωγής, το χρονικό διάστημα παρακολούθησης των ασθενών μετά την έναρξη αυτής, η υποτροπή της ΦΘΝ αλλά και οι αιμορραγίες αποτέλεσαν βασικές παραμέτρους που μελετήθηκαν σε κάθε έρευνα.

ΟΡΙΣΜΟΙ

2.5 Τελικό σημείο στο σχεδιασμό όλων των μελετών που αξιολογήθηκαν ήταν η αποτελεσματικότητα της αντιπηκτικής αγωγής στη δευτερογενή πρόληψη. Καταγράφηκαν οι υποτροπές ΦΘΝ στους ασθενείς με ΧΝΝ οι οποίες ορίστηκαν ως επεισόδια ΠΕ ή ΕΒΦΘ.

Στις έρευνες που συμπεριλήφθηκαν, η ΧΝΝ ορίζεται ως κάθαρση κρεατινίνης <80 ml/min, με την ήπια νεφρική ανεπάρκεια να ορίζεται όταν η κάθαρση κρεατινίνης είναι 50-80 ml/min. Η μέτρια νεφρική ανεπάρκεια ορίζεται όταν η κάθαρση κρεατινίνης είναι 30-50 ml/min & η σοβαρή όταν είναι μικρότερη ή ίση με 30 ml/min.⁶

Η ασφάλεια των φαρμάκων προσδιορίστηκε με την καταγραφή των μείζονων αιμορραγιών, των μη μείζονων αιμορραγιών ή των ενδοκράνιων αιμορραγιών. Ως μείζονα αιμορραγία σε μη χειρουργικούς ασθενείς ορίζουμε την συμπτωματική απώλεια αίματος που προκαλεί είτε θάνατο ή αιμορραγία σε κάποιο κρίσιμο όργανο (ενδοκράνια, οπισθοπεριτοναϊκή, ενδοφθάλμια, ενδοσπονδυλική, ή ενδοαρθρική) ή αιμορραγία που προκαλεί πτώση της αιμοσφαιρίνης 20 g/l ή αιμορραγία που απαιτεί μετάγγιση δύο (2) μονάδες συμπυκνωμένων ερυθρών. Ως μη μείζονα αιμορραγία ορίζεται η αιμορραγία που δεν χρειάζεται κάποια ιατρική παρέμβαση ή νοσηλεία και δεν πληροί τα παραπάνω κριτήρια.^{7, 8}

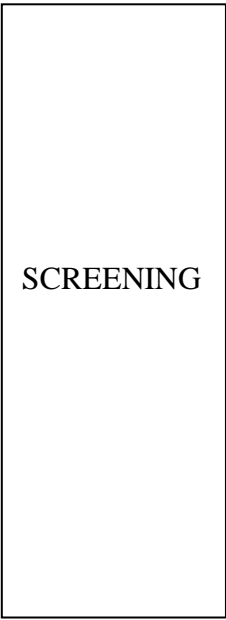
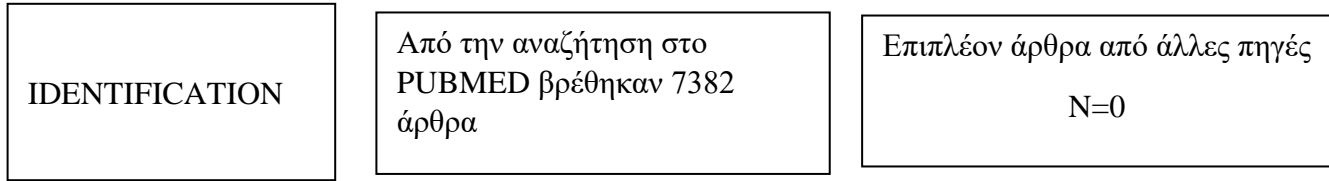
Συντομογραφίες: ΦΘΝ=φλεβική θρομβοεμβολική νόσος, ΠΕ=πνευμονική εμβολή, ΕΒΦ=εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση, ΧΝΑ=χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, ΗΜΜΒ=ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους, DOACs=νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

ΕΠΙΛΟΓΗ ΜΕΛΕΤΩΝ

3.1 Κατά την αναζήτηση στο Pubmed στη βάση δεδομένων Medline βρέθηκαν 7.382 άρθρα. Μετά την αφαίρεση των διπλών άρθρων απέμειναν 5.123 άρθρα. Με την ανάγνωση των τίτλων αποκλείστηκαν 4.637 άρθρα επειδή ήταν μη σχετικά με το θέμα και έμειναν 468 άρθρα. Στα άρθρα αυτά έγινε ανάγνωση του πλήρους κειμένου και αποκλείστηκαν 88 ως διπλά, 142 άρθρα που δεν αφορούσαν την χρόνια νεφρική νόσο σε αυτούς τους πληθυσμούς και 256 που αφορούσαν σε μη τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές. Στην ανασκόπηση συμπεριλήφθηκαν 10 τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες.^{9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17}



Μετά την αφαίρεση των άρθρων που ήταν διπλά έμειναν 5123 άρθρα.

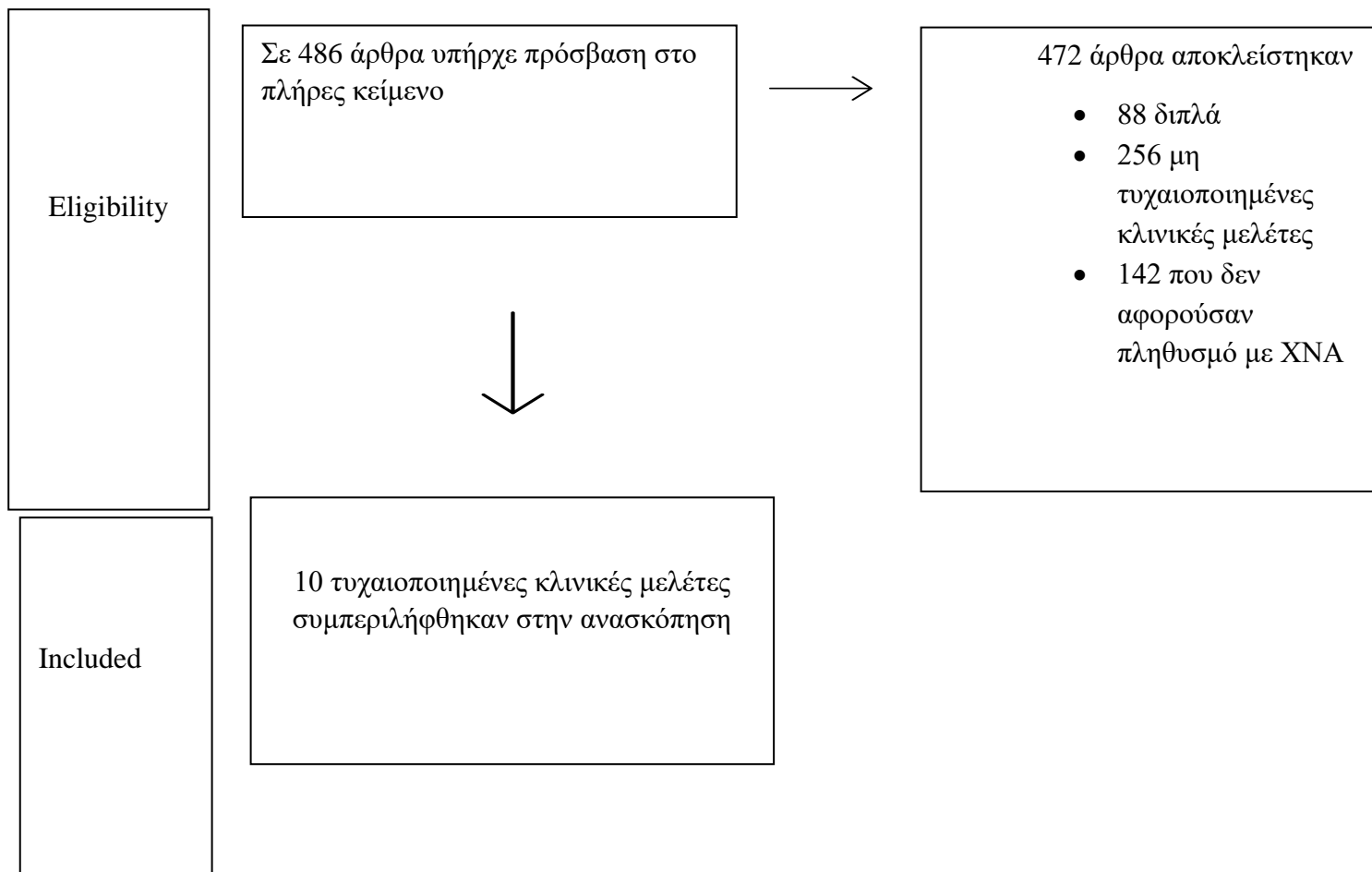


Έγινε screening σε 5123 άρθρα



4637 άρθρα αποκλείστηκαν λόγω μη συσχέτισης με το θέμα

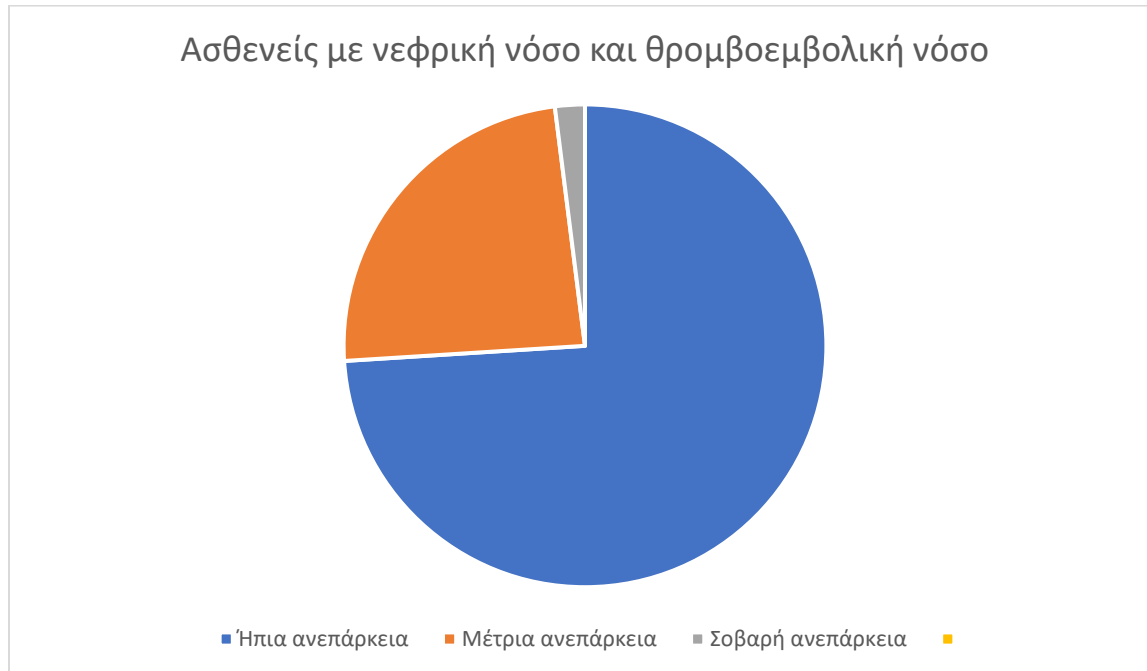




Σχήμα 1. Το διάγραμμα Prisma που αποτυπώνει πώς έγινε η επιλογή των άρθρων.¹⁸

Οι 10 τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες συνέκριναν διαφορετικές μορφές αντιπηκτικής αγωγής ως προς την δευτερογενή πρόληψη της ΦΘΝ σε ασθενείς με ΧΝΝ. Στο σύνολο των μελετών συμμετείχαν 36.326 ασθενείς. Σε αυτές τις μελέτες διαπιστώθηκαν ταυτόχρονα ΧΝΝ και ΦΘΝ σε 6831 ασθενείς.

Ήπια νεφρική νόσο είχαν οι 5069, μέτρια νεφρική νόσο 1658 και σοβαρή 104. Η μέση ηλικία των ασθενών αυτών ήταν τα 65 έτη.



Σχήμα 2. Διάγραμμα που αποτυπώνει το είδος της νεφρικής νόσου των συμμετεχόντων στην ανασκόπηση

Οι μελέτες ^{9, 11, 13, 14} & ¹⁵ συνέκριναν τα DOACS με ABK K. Η μελέτη ¹⁰ που αφορά σε ογκολογικούς ασθενείς με προηγούμενο επεισόδιο θρομβοεμβολής συνέκρινε το Edoxaban με την Daltaparin. Οι μελέτες ¹² & ¹³ συνέκριναν τα Arixaban & Dabigatran με εικονικό φάρμακο. Τέλος οι μελέτες ¹⁶ & ¹⁷ συγκρίνουν την Τινζαπαρίνη και Δαλτεπαρίνη με την Βαρφαρίνη.

Σύγκριση των νεότερα από του στόματος αντιπηκτικών με τους ανταγωνιστές της βιταμίνης K

Η μελέτη Hokusai VTE ήταν τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή μελέτη μη κατωτερότητας, όπου ασθενείς με οξεία ΦΘΝ που είχαν αρχίσει αγωγή με ηπαρίνη τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν edoxaban σε δόση 60 mg μία φορά την ημέρα ή 30 mg μία φορά την ημέρα (π.χ. στην

περίπτωση ασθενών με κάθαρση κρεατινίνης μεταξύ 30 και 50 ml/min ή σωματικό βάρος κάτω από 60 kg), ή βαρφαρίνη. Οι ασθενείς έλαβαν το φάρμακο για τρεις έως δώδεκα μήνες.

Τα κύρια τελικά σημεία ως προς την αποτελεσματικότητα ήταν η υποτροπή της συμπτωματικής ΦΘΝ και ως προς την ασφάλεια η εμφάνιση κλινικά σημαντικής και μη μείζονας αιμορραγίας.

Υποτροπή της ΦΘΝ εμφανίστηκε σε 130 ασθενείς στην ομάδα του edoxaban (3,2%) και σε 146 ασθενείς στην ομάδα των ασθενών που ελάμβαναν βαρφαρίνη (3,5%) (αναλογία κινδύνου, 0,89· 95 τοις εκατό διάστημα εμπιστοσύνης [CI], 0,70 έως 1,01· p0,001 για μη κατωτερότητα). Ως προς την ασφάλεια 349 ασθενείς (8,5%) στην ομάδα που ελάμβανε edoxaban και 423 ασθενείς (10,3%) που ελάμβαναν βαρφαρίνη εμφάνισαν αιμορραγικά επεισόδια (αναλογία κινδύνου, 0,81, 95% διάστημα εμπιστοσύνης, 0,71 έως 0,94, p=0,004 για υπεροχή).⁹

Από το σύνολο των ασθενών που πήραν μέρος στην μελέτη αυτή 541 ασθενείς είχαν κάθαρση κρεατινίνης 30-50 ml/min. Από αυτούς 268 ελάμβαναν edoxaban και 273 ελάμβαναν βαρφαρίνη.

Παράλληλα ερευνήθηκε αν τα νέα από του στόματος αντιπηκτικά μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας σε άτομα με νεφρική δυσλειτουργία και χαμηλό δείκτη μάζας σώματος, καθώς περίπου το ένα πέμπτο των ασθενών άνηκε σε αυτή την κατηγορία.

Όταν η ημερήσια δόση του Edoxaban μειώθηκε στα 30 mg έναντι των 60 mg, η αποτελεσματικότητα διατηρήθηκε ενώ οι αιμορραγίες ήταν λιγότερες από εκείνες που παρατηρήθηκαν στην ομάδα της βαρφαρίνης.⁹

Στην μελέτη Amplify που ήταν τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή έρευνα, συμμετείχαν 5395 άτομα με οξεία ΦΘΝ και χορηγήθηκε arixaban (σε δόση 10 mg δύο φορές ημερησίως για 7 ημέρες, ακολουθούμενη από 5 mg δύο φορές ημερησίως για 6 μήνες) και συγκρίθηκε με τη συνήθη αγωγή που περιλάμβανε υποδόρια ενοξαπαρίνη, ακολουθούμενη από βαρφαρίνη. Κύρια τελικά σημεία ήταν η συμπτωματική ΦΘΝ και οι θάνατοι λόγω ΦΘΝ. Ως προς την ασφάλεια αξιολογήθηκαν οι μείζονες αιμορραγίες και οι κλινικά σημαντικές μη μείζονες αιμορραγίες.¹¹

Το πρώτο καταληκτικό εύρημα παρατηρήθηκε σε 59 από τους 2609 ασθενείς (2,3%) στην ομάδα του arixaban και σε 71 από τους 2635 ασθενείς (2,7 %) στην ομάδα της συνηθισμένης

θεραπείας (σχετικός κίνδυνος, 0,84, 95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI], 0,60 έως 1,18). Η χορήγηση Apixaban δεν φάνηκε κατώτερη από τη συνήθη θεραπεία (p0,001). Μείζονες αιμορραγίες εμφανίστηκαν στο 0,6% των ασθενών που έλαβαν apixaban και στο 1,8% αυτών που έλαβαν την συνήθη φαρμακευτική αγωγή (σχετικός κίνδυνος, 0,31, 95% διάστημα εμπιστοσύνης, 0,17 έως 0,55, p0,001 για υπεροχή). Το σύνθετο τελικό σημείο των μείζονων και κλινικά σημαντικών μη μείζονων αιμορραγιών εμφανίστηκε στο 4,3% των ασθενών στην ομάδα του apixaban έναντι 9,7% των ασθενών στην ομάδα της συνήθους θεραπείας (σχετικός κίνδυνος, 0,44, 95% διάστημα εμπιστοσύνης, 0,36 έως 0,55, p0,001). Τα ποσοστά άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων.

Η μελέτη AMPLIFY έδειξε ότι η χορήγηση σταθερής δόσης από του στόματος apixaban ήταν εξίσου αποτελεσματική με την συνήθη θεραπεία που χορηγείται για την ΦΘΝ ενώ παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική μείωση κατά 69% στις σοβαρές αιμορραγίες.

Amplify	Apixaban	Warfarin
CrCl=50-80 ml/min	549	544
CrCl=30-50 ml/min	161	148
CrCl<30 ml/min	14	15

Σχήμα 3. Σύνολο ασθενών με νεφρική νόσο που συμμετείχαν στην μελέτη Amplify.¹¹

Στη μελέτη REMEDY αξιολογήθηκε η χορήγηση 150 mg dabigatran δύο φορές την ημέρα και συγκρίθηκε με βαρφαρίνη. Υποτροπιάζουσα ΦΘΝ εμφανίστηκε σε 26 από τους 1430 ασθενείς που έλαβαν dabigatran (1,8 %) και σε 18 από τους 1426 ασθενείς που έλαβαν βαρφαρίνη (1,3%) (αναλογία κινδύνου με το dabigatran, 1,44, 95 % διάστημα εμπιστοσύνης 0,78, CI, έως 2,65, p=0,01 για μη κατωτερότητα). Ως προς τις αιμορραγίες 13 ασθενείς (0,9%) στην ομάδα του dabigatran και 25 ασθενείς (1,8%) στην ομάδα της βαρφαρίνης εμφάνισαν μείζονες αιμορραγίες (αναλογία κινδύνου, 0,52, 95 % CI, 0,27 έως 1,02). Στην ομάδα που ελάμβανε dabigatran, οι μείζονες ή κλινικά σημαντικές αιμορραγίες ήταν λιγότερο συχνές (αναλογία κινδύνου, 0,54, 95% CI, 0,41 έως 0,71).

Στην μελέτη REMEDY παρακολουθήθηκε μικρό δείγμα ασθενών με ΧΝΝ (22 ασθενείς) και παρά την σημαντική νεφρική απέκκριση του Dabigatran σε ποσοστό 80%, φαίνεται ότι το φάρμακο ήταν ασφαλές και αποτελεσματικό.¹³

Οι μελέτες RECOVER και RECOVER II έδειξαν ότι το dabigatran 150 mg δύο φορές την ημέρα ήταν εξίσου αποτελεσματικό με τη βαρφαρίνη στην πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΝ. Η διάρκεια της θεραπείας ήταν έξι μηνών, ενώ ο κίνδυνος αιμορραγίας ήταν μειωμένος. Η ταξινόμηση που έγινε στους ασθενείς με ΧΝΝ ήταν σοβαρή, μέτρια και ήπια νόσος. Στη μελέτη συμμετείχαν 3.698 με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, 1.100 με ήπια ΧΝΝ και 237 με σημαντική ΧΝΝ ενώ 23 ασθενείς με σοβαρή ΧΝΝ και 49 με ελλιπή δεδομένα κάθαρσης κρεατινίνης δεν συμπεριλήφθηκαν. Η θνητότητα που σχετιζόταν με ΦΘΝ μειώθηκε κατά 3,1% στους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία κατά 1,9% σε ασθενείς με ήπια ΧΝΝ και καθόλου στους ασθενείς με μέτρια όταν χορηγήθηκε dabigatran. Συνολικά, οι σημαντικές αιμορραγίες αυξήθηκαν παράλληλα με την διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας ($p = 0,0037$) και της ηλικίας ($p = 0,4350$), αλλά δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν dabigatran και βαρφαρίνη. Το dabigatran ήταν πιο αποτελεσματικό από τη βαρφαρίνη σε ασθενείς με ΧΝΝ και σε ηλικιωμένους, πιθανά λόγω της αύξησης της συγκέντρωσης dabigatran στην κυκλοφορία. Σε ασθενείς με ΧΝΝ, ο κίνδυνος αιμορραγίας ήταν αυξημένος τόσο μετά τη χορήγηση dabigatran όσο και μετά την χορήγηση βαρφαρίνης.

Οι έρευνες RE-COVER και RE-COVER II περιελάμβαναν ασθενείς με οξεία, συμπτωματική, αντικειμενικά επιβεβαιωμένη εγγύς εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (ΕΒΦ) των ποδιών ή πνευμονική εμβολή (ΠΕ) για τους οποίους 6 μήνες αντιπηκτικής αγωγής κρίθηκαν αναγκαίοι στα πλαίσια λήψης της κατάλληλης θεραπείας.

Στις μελέτες RE-COVER, η συχνότητα της θνησιμότητας που σχετίζεται με ΦΘΝ έτεινε να μειώνεται σε ασθενείς που λάμβαναν dabigatran, αλλά τα αιμορραγικά συμβάντα έτειναν να αυξάνονται με την αύξηση της ηλικίας ή τη μείωση της νεφρικής λειτουργίας. Αυτό προβλέπεται για ένα φάρμακο που αποβάλλεται κυρίως από τους νεφρούς, καθώς η συγκέντρωσή του

dabigatran στο πλάσμα είναι μεγαλύτερη σε άτομα με νεφρική δυσλειτουργία και ο επιπολασμός της ΧΝΝ αυξάνεται με την ηλικία. Τόσο το dabigatran όσο και η βαρφαρίνη αύξησαν τον κίνδυνο αιμορραγίας λόγω μεγάλης ηλικίας, νεφρικής ανεπάρκειας ή και των δύο. Στην πλειονότητα των υποομάδων, η αιμορραγία ήταν λιγότερο συχνή με το dabigatran παρά με τη βαρφαρίνη. Στην ανάλυση των υποομάδων RE-COVER ανάλογα με την ηλικία και τη νεφρική λειτουργία, δεν υπήρξε αύξηση στην υποτροπή ή αιμορραγία της ΦΘΝ σε μεγαλύτερους (75 ετών) σε σύγκριση με τους νεότερους (με το dabigatran, πιθανότατα αντικατοπτρίζει την πιο περίπλοκη φαρμακολογία και πολλούς παράγοντες που επηρεάζουν τη φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ). Οι περισσότερες κατηγορίες αιμορραγικών συμβάντων αυξήθηκαν σε άτομα που έλαβαν βαρφαρίνη με μειωμένη νεφρική λειτουργία. Η συχνότητα των αιμορραγικών επεισοδίων σε άτομα που έλαβαν βαρφαρίνη αυξανόταν με την ηλικία, αν και δεν υπήρχε συσχέτιση μεταξύ της αποτελεσματικότητας της βαρφαρίνης και της ηλικίας ή της νεφρικής λειτουργίας. Με το dabigatran, η εύρεση λιγότερων επεισοδίων ΦΘΝ αλλά αυξημένης αιμορραγίας μπορεί να αντικατοπτρίζει υψηλότερα (αλλά μη μετρημένα) επίπεδα dabigatran με μειωμένη νεφρική λειτουργία. Η χρήση του dabigatran σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια απαιτεί προσοχή. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό αφού άτομα στον "πραγματικό κόσμο" ελέγχονται λιγότερο προσεκτικά από εκείνα σε κλινικές δοκιμές και συχνά έχουν επιπλέον αιμορραγικούς παράγοντες κινδύνου. Στην παρούσα δοκιμή, μόνο η περίοδος θεραπείας με διπλό εικονικό, μόνο από το στόμα αξιολογήθηκε για αιμορραγικά επεισόδια. Επομένως, αποκλείστηκαν τυχόν περιστατικά που συνέβησαν κατά τη διάρκεια της παρεντερικής αντιπηκτικής αγωγής. Αυτή η μεθοδολογία επιτρέπει την κατάλληλη σύγκριση του dabigatran με τη βαρφαρίνη. Τα συγκεντρωμένα δεδομένα από τις δύο δοκιμές δεν τροφοδοτήθηκαν επαρκώς για ανάλυση υποομάδας. Επομένως, η στατιστική ισχύς για την αξιολόγηση των αλληλεπιδράσεων είναι αρκετά περιορισμένη και ένα μη σημαντικό αποτέλεσμα δεν αποκλείει την ετερογένεια της θεραπείας. Επιπλέον, περίπου το 5% των ασθενών είχαν σημαντική νεφρική ανεπάρκεια. Στην ανάλυσή μας, το dabigatran συσχετίστηκε με μια τάση προς μείωση της υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ αλλά με αυξημένα αιμορραγικά επεισόδια στους ηλικιωμένους.

Τελικά, η χρήση αντιπηκτικών για τη θεραπεία της ΦΘΝ σε ασθενείς με ΧΝΝ έχει σημαντικές δυσκολίες τόσο ως προς την αποτελεσματικότητα αλλά και την ασφάλεια. Σε μελέτες φάσης III (RE-COVER και RE-COVER II), το dabigatran ήταν εξίσου αποτελεσματικό με τη βαρφαρίνη για τη θεραπεία της οξείας ΦΘΝ, αλλά συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.

Σύμφωνα με τα ευρήματα αυτών των μελετών, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του dabigatran 150 mg δύο φορές την ημέρα σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη δεν μεταβάλλονταν ουσιαστικά ανάλογα με την ηλικία σε ασθενείς με οξεία ΦΘΝ. Ωστόσο, υπήρχε μια τάση το dabigatran να είναι πιο αποτελεσματικό στους ηλικιωμένους. Σε ασθενείς με συνεχή επιδείνωση της ΧΝΝ το Dabigatran φαίνεται πως θα ήταν πιο αποτελεσματικό από την βαρφαρίνη.¹⁴

RECOVER-RECOVER II	Σύνολο ασθενών	Dabigatran 150mg BID	Warfarin
CrCl 50-80 ml/min	1100	564	536
CrCl 50-30 ml/min	237	123	114
CrCl<30 ml/min	23	11	12

Σχήμα 4. Σύνολο ασθενών με νεφρική νόσο που συμμετείχαν στην μελέτη Recover & Recover II

Στις μελέτες EINSTEIN DVT/PE αξιολογήθηκε η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του από του στόματος χορηγούμενου rivaroxaban σε ασθενείς με ΦΘΝ με ή χωρίς νεφρική δυσλειτουργία σε σύγκριση με ενοξαπαρίνη/ανταγωνιστή βιταμίνης K (VKA) σε 8246 ασθενείς.

Υποτροπιάζουσα ΦΘΝ και μείζονες ή κλινικά σημαντικές μη μείζονες αιμορραγίες παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (n = 5569 67,3%), ήπια (n = 2037 24,6%), μέτρια (n = 636 7,7%) και σοβαρή (n = 21, 0,3%) νεφρική δυσλειτουργία. Τα ποσοστά υποτροπιάζουσας ΦΘΝ ήταν 1,8%, 2,8%, 3,3% και 4,8% σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, ήπια νεφρική ανεπάρκεια, μέτρια νεφρική δυσλειτουργία και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, αντίστοιχα. Οι αναλογίες κινδύνου για υποτροπιάζουσα ΦΘΕ ήταν συγκρίσιμες μεταξύ των ομάδων θεραπείας ανεξάρτητα από τη νεφρική λειτουργία και ήταν (0,8%, 1,4%, 0,9% και 0%, αντίστοιχα) για τους ασθενείς με rivaroxaban. Όσοι έλαβαν ενοξαπαρίνη και βαρφαρίνη είχαν αντίστοιχα 1%, 3%, 3,9% και 9,1%. Οι αναλογίες κινδύνου

ριβαροξαμπάνης-ενοξαπαρίνης/βαρφαρίνης ήταν 0,79 (0,46–1,36) για τη φυσιολογική νεφρική λειτουργία, 0,44 (0,24–0,84) για την ήπια νεφρική δυσλειτουργία και 0,23 (0,06–0,84) για την σοβαρή νεφρική νόσο.

Από την έρευνα αυτή συμπεραίνουμε ότι οι ασθενείς με συμπτωματική ΦΘΝ και νεφρική δυσλειτουργία διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για υποτροπιάζουσα φλεβική θρομβοεμβολή. Η νεφρική δυσλειτουργία αυξάνει την συχνότητα εμφάνισης σοβαρής αιμορραγίας σε άτομα που έλαβαν θεραπεία με ενοξαπαρίνη και κουμαρινικό αντιπηκτικό αλλά όχι σε αυτά που έλαβαν θεραπεία με ριναροξαμπάνη.

Μείζονες ή κλινικά σημαντικές αιμορραγίες εμφανίστηκαν σε 388 ασθενείς (9,4%) στην ομάδα του ριναροξαμπάνη και 412 ασθενείς (10%) στην ομάδα ενοξαπαρίνης/VKA (HR 0,93, 95% CI 0,81–1,07, $p = 0,27$). Το 8,7 % των ασθενών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, το 10,7 % των ασθενών με ήπια νεφρική ανεπάρκεια, το 11,6 % των ασθενών με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια και το 22% των ασθενών με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία είχαν σημαντικές ή κλινικά σημαντικές μη μείζονες αιμορραγίες. Αυτά τα περιστατικά ήταν 8,8 %, 12,3 %, 13,9 % και 9,1 %, αντίστοιχα, στην ομάδα ενοξαπαρίνης/VKA. Το ριναροξαμπάνη-ενοξαπαρίνη/VKA HR ήταν 0,98 (95% CI: 0,82–1,18) για ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, 0,85 (95% CI: 0,65–1,09) για αυτούς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία και 0,77 (90,49% CI: –1,19) για άτομα με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (αλληλεπίδραση = 0,29). 40 (1%) χρήστες του ριναροξαμπάνη και 72 (1%) που έλαβαν ενοξαπαρίνη/VKA είχαν μείζονα αιμορραγία (HR 0,54, 95% CI 0,37–0,79, $p = 0,003$). Το 0,8% των ασθενών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, το 1,4% των ασθενών με ήπια νεφρική δυσλειτουργία, το 0,9% των ασθενών με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία και το 0% των ασθενών με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία είχαν σοβαρή αιμορραγία κατά τη χρήση του ριναροξαμπάνη. Αυτά τα περιστατικά ήταν 1,0%, 3,0%, 3,9% και 9,1% στην ομάδα ενοξαπαρίνης/VKA, αντίστοιχα (p -trend 0,001). Οι HRs ριναροξαμπάνη-ενοξαπαρίνη/VKA ήταν 0,79 (95% CI 0,46–1,36) για εκείνους με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, 0,44 (95% CI 0,24–0,84) για εκείνους με ήπια νεφρική δυσλειτουργία και 0,23 (95% CI 0,06–0,84) για άτομα με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (αλληλεπίδραση = 0,034).

Η ταυτόχρονη αξιολόγηση των ευρημάτων των μελετών EINSTEIN DVT και EINSTEIN PE αποκάλυψε ότι οι πιθανότητες υποτροπής ΦΘΝ αλλά και αιμορραγίας αυξάνονται καθώς μειώνεται η νεφρική λειτουργία. Επιπλέον, τα ευρήματα αποκάλυψαν ότι μια δόση 15 mg δύο

φορές την ημέρα για 3 εβδομάδες, ακολουθούμενη από 20 mg μία φορά την ημέρα, ήταν εξίσου αποτελεσματική με την συμβατική θεραπεία σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ή ήπια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Η συχνότητα εμφάνισης μείζονος ή κλινικά σημαντικής μη μείζονος αιμορραγίας ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη με τη χορήγηση rivaroxaban από ότι με την χορήγηση ενοξαπαρίνης/VKA. Επιπλέον, υπήρξε κλινικά σημαντική μείωση στη σοβαρή αιμορραγία με το rivaroxaban σε σύγκριση με την ενοξαπαρίνη/VKA, ειδικά σε άτομα με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

Η μελέτη EINSTEIN Extension συνέκρινε 20 mg rivaroxaban μία φορά την ημέρα με εικονικό φάρμακο για επιπλέον 6 ή 12 μήνες σε ασθενείς που είχαν ήδη συμπληρώσει 6-12 μήνες θεραπείας για ΦΘΝ, παρατηρήθηκε επίσης υψηλότερος κίνδυνος υποτροπιάζουσας ΦΘΝ σε άτομα με επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Σε ασθενείς που ελάμβαναν rivaroxaban με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ή ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, η συχνότητα υποτροπιάζουσας ΦΘΝ ήταν 1% (4/409), 1,4% (2/147), 4,9% (2/41) και 0% , αντίστοιχα. Στους ασθενείς που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο, η συχνότητα υποτροπιάζουσας ΦΘΝ ήταν 6,2% (25/404), 8,0% (11/138), 10,9 % (5/46) και 20,0 % (1/5), αντίστοιχα. Αντίθετα, τα ποσοστά μείζονος ή κλινικά σημαντικής μη μείζονος αιμορραγίας σε ασθενείς που ελάμβαναν rivaroxaban δεν αυξήθηκαν σημαντικά με τη μείωση της νεφρικής λειτουργίας, καθώς αιμορραγία εμφανίστηκε σε 6,4% (26/406), 6,2% (9/146), 2,4% (1/41) και 0% όσων ελάμβαναν rivaroxaban με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ή ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, αντίστοιχα. Αυτά τα περιστατικά ήταν 0,7% (3/402), 0,7% (1/137), 4,3% (2/46) και 20% (1/5) στην ομάδα εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα.

Οι ασθενείς με ΧΝΝ ήταν λίγοι σε αριθμό και πρέπει να μελετηθούν περισσότεροι ασθενείς για την εξαγωγή ασφαλέστερων συμπερασμάτων.

Είναι αξιοσημείωτο ότι σε ασθενείς με συμπτωματική ΦΘΝ και ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, έχει φανεί ότι το rivaroxaban μπορεί να χορηγηθεί σε σταθερή δόση χωρίς προσαρμογή για τη νεφρική λειτουργία και έχει πλεονέκτημα ασφάλειας έναντι της συνήθους θεραπείας με ενοξαπαρίνη και κουμαρινικά ακολούθως, ενώ διατηρείται η αποτελεσματικότητα.

Για άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, υπάρχει έλλειψη δεδομένων. Το Rivaroxaban αντενδείκνυται σε άτομα με κάθαρση κρεατινίνης (CrCl)<15 ml/min και θα πρέπει να λαμβάνεται με προσοχή σε άτομα με CrCl μεταξύ 15 και 29 ml/min.

Έτσι μπορεί να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι τόσο οι υποτροπές ΦΘΝ όσο και ο κίνδυνος αιμορραγιών αυξάνονται σε άτομα με συμπτωματική ΕΒΦΘ ή ΠΕ και επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Το σχήμα του Rivaroxaban, που χορηγείται χωρίς μείωση της δόσης, είναι αποτελεσματικό και συνδέεται με μειωμένο κίνδυνο σοβαρής αιμορραγίας σε σύγκριση με την ενοξαπαρίνη/VKA.¹⁵

Σύγκριση των DOACs με τις MMBH

Η μελέτη Hokusai – VTE – Cancer ήταν μια ανοιχτή, μελέτη μη κατωτερότητας, για ασθενείς με νεοπλασία που εμφάνισαν οξεία συμπτωματική ή τυχαία ανακαλυφθείσα ΦΘΝ. Οι ασθενείς χωρίστηκαν τυχαία ώστε να λάβουν είτε MMBH για τουλάχιστον πέντε (5) ημέρες ακολουθούμενη από την από του στόματος χορήγηση edoxaban 60 mg μία φορά την ημέρα ή υποδόρια χορηγούμενη δαλτεπαρίνη 200 IU ανά κίλο σωματικού βάρους μία φορά την ημέρα. Η διάρκεια της θεραπείας κυμαινόταν μεταξύ έξι (6) και δώδεκα (12) μηνών. Η κύρια έκβαση ήταν η υποτροπιάζουσα ΦΘΝ και η εμφάνιση σημαντικής αιμορραγίας για 12 μήνες ανεξάρτητα από τη διάρκεια της θεραπείας.

Στη μελέτη συμμετείχαν ενήλικοι ασθενείς με οξεία συμπτωματική ή τυχαία ανιχνευθείσα ΕΒΘ που αφορούσε την ιγνυακή, τη μηριαία ή την λαγόνια φλέβα ή την κάτω κοίλη φλέβα ή οξεία συμπτωματική πνευμονική εμβολή που επιβεβαιώθηκε με διαγνωστική απεικόνιση, ή τυχαία ανιχνευθείσα πνευμονική εμβολή που εντοπιζόταν σε τμηματικούς ή εγγύς κλάδους της πνευμονικής αρτηρίας. Η χορήγηση MMBH έπρεπε να διαρκέσει τουλάχιστον έξι (6) μήνες.

Από τους 1050 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν, οι 522 έλαβαν edoxaban και 524 έλαβαν δαλτεπαρίνη. Συμπεριλήφθηκαν συνολικά 72 ασθενείς με μέτρια ΧΝΝ. Από αυτούς 38 έλαβαν edoxaban (7,3%) και 34 έλαβαν δαλτεπαρίνη(6,5%).

Από τους 522 ασθενείς που έλαβαν edoxaban, 67 (12,8%) εμφάνισαν ένα από τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία, ενώ 71 από τους 524 ασθενείς (13,5%) που έλαβαν δαλτεπαρίνη εμφάνισαν ένα από τα αντίστοιχα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία (αναλογία κινδύνου, 0,97, 95

τοις εκατό διάστημα εμπιστοσύνης [CI], 0,70 έως 1,36, $P=0,00$ για μη κατωτερότητα· $P=0,87$ για ανωτερότητα). Υποτροπιάζουσα ΦΘΝ εμφανίστηκε σε 41 ασθενείς (7,9 τοις εκατό) στην ομάδα που έλαβε edoxaban και σε 59 ασθενείς (11,3%) στην ομάδα που έλαβε δαλτεπαρίνη (διαφορά κινδύνου, 3,4 ποσοστιαίες μονάδες, διάστημα εμπιστοσύνης 95%, 7,0 έως 0,2). 36 ασθενείς (6,9%) στην ομάδα που έλαβε edoxaban και 21 ασθενείς (4%) στην ομάδα που έλαβε δαλτεπαρίνη εμφάνισαν μείζονα αιμορραγία (διαφορά κινδύνου, 2,9 ποσοστιαίες μονάδες· 95 τοις εκατό CI, 0,1 έως 5,6).

Επομένως, στη μελέτη Hokusai VTE Cancer, η οποία περιελάμβανε ασθενείς με προχωρημένη νεοπλασία και οξεία συμπτωματική ή τυχαία ΦΘΝ, παρατηρήθηκε ότι η θεραπεία με μια σταθερή άπαξ ημερήσια δόση από του στόματος edoxaban για χρονική διάρκεια έως και 12 μήνες δεν ήταν κατώτερη από την υποδόρια χορήγηση δαλτεπαρίνης όσον αφορά τη σύνθετη έκβαση υποτροπιάζουσας ΦΘΝ ή μεγάλης αιμορραγίας. Η συχνότητα υποτροπιάζουσας ΦΘΝ ήταν ποσοτικά χαμηλότερη με τη χορήγηση edoxaban σε σύγκριση με τη χορήγηση δαλτεπαρίνης (7,9 τοις εκατό έναντι 11,3 τοις εκατό, αναλογία κινδύνου, 0,71, 95 τοις εκατό διάστημα εμπιστοσύνης, 0,48 έως 1,06, $P=0,09$) λόγω της μειωμένης συχνότητας επανεμφάνισης των συμπτωμάτων

Στους ασθενείς που έλαβαν edoxaban εμφανίστηκαν στατιστικά σημαντικά περισσότερες σοβαρές αιμορραγίες σε σύγκριση με τη χορήγηση δαλτεπαρίνης (αναλογία κινδύνου, 1,77, 95 τοις εκατό διάστημα εμπιστοσύνης, 1,03 έως 3,04, $P=0,04$). Αυτή η διαφορά αποδόθηκε κυρίως στη μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης αιμορραγίας από το ανώτερο γαστρεντερικό σύστημα στους ασθενείς που έλαβαν edoxaban. Τα ευρήματα αυτά είναι παρόμοια με ευρήματα από προηγούμενες μελέτες για τα DOACs. Η πλειονότητα των ασθενών που εμφάνισαν σημαντική αιμορραγία από το ανώτερο πεπτικό έπασχαν από νεοπλασία του ΓΕΣ. Όμως, η συχνότητα εμφάνισης σοβαρής μείζονος αιμορραγίας ήταν παρόμοια μεταξύ των ασθενών που έλαβαν τόσο edoxaban όσο και δαλτεπαρίνη.

Όσον αφορά το σύνθετο καταληκτικό σημείο της υποτροπιάζουσας ΦΘΝ και της σημαντικής αιμορραγίας, η από του στόματος χορήγηση edoxaban δεν ήταν κατώτερη από την υποδόρια

χορήγηση δαλτεπαρίνης. Η συχνότητα υποτροπιάζουσας ΦΘΝ μειώθηκε στους ασθενείς που έλαβαν edoxaban, ενώ η συχνότητα σοβαρής αιμορραγίας ήταν μεγαλύτερη σε σύγκριση με τη χορήγηση δαλτεπαρίνης.¹⁰

Σύγκριση των νεότερων από του στόματος χορηγούμενων αντιπηκτικών σε σχέση με την χορήγηση εικονικού φαρμάκου.

Στις μελέτες AMPLIFY – EXT¹² και RESONATE¹³ συγκρίθηκε η χορήγηση εικονικού φαρμάκου και Arixaban ή Dabigatran αντίστοιχα. Η μελέτη AMPLIFY EXT ήταν τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη, όπου συγκρίθηκαν δύο δόσεις arixaban (2,5 mg και 5 mg, δύο φορές την ημέρα) με εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με ΦΘΝ που είχαν συμπληρώσει έξι έως δώδεκα μήνες αντιπηκτικής θεραπείας. Τα υπό μελέτη φάρμακα χορηγήθηκαν για ένα χρόνο.

Amplify - Ext	Arixaban 2.5 mg	Arixaban 5 mg	Placebo
CrCl 50-80 ml/min	174	168	194
CrCl 30-50 ml/min	47	41	44
CrCl<30 ml/min	3	1	2
N	840	813	829

Σχήμα 5. Σύνολο ασθενών με ΧΝΝ που συμμετείχαν στην μελέτη AMPLIFY - EXT

Συμπτωματική υποτροπιάζουσα ΦΘΝ ή θάνατος από ΦΘΝ παρατηρήθηκε σε 73 από τους 829 ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (8,8 %), σε 14 από τους 840 ασθενείς (1,7 %) που έλαβαν 2,5 mg arixaban (διαφορά 7,2 ποσοστιαίες μονάδες, 95 % διάστημα εμπιστοσύνης [CI], 5,0 έως 9,3) σε 14 από τους 813 ασθενείς (1,7 %) που έλαβαν 5 mg arixaban (διαφορά 7,0). Η

συχνότητα εμφάνισης σοβαρής αιμορραγίας ήταν 0,5% στην ομάδα εικονικού φαρμάκου, 0,2% στην ομάδα που έλαβε 2,5 mg ομάδα και 0,1% στην ομάδα που έλαβε 5 mg. Η συχνότητα κλινικά σημαντικής αιμορραγίας ήταν 2,3% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, 3,0% στην ομάδα που έλαβε 2,5 mg arixaban και 4,2% στην ομάδα των 5 mg arixaban. Στην ομάδα που χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο, η θνητότητα από οποιαδήποτε αιτία ήταν 1,7%, και αναλυτικότερα 0,8% στην ομάδα που έλαβε 2,5 mg arixaban και 0,5% στην ομάδα που έλαβε 5 mg arixaban.

Από τη μελέτη φάνηκε ότι τόσο η χορήγηση των 2,5 mg όσο και η χορήγηση των 5 mg arixaban μείωσαν τη συχνότητα εμφάνισης υποτροπιάζουσας ΦΘΝ σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η συχνότητα εμφάνισης σοβαρής αιμορραγίας, ήταν παρόμοια στους ασθενείς που έλαβαν arixaban ή εικονικό φάρμακο.

Επιπλέον για τους ασθενείς με ΦΘΝ για τους οποίους τα οφέλη και οι κίνδυνοι της συνέχισης της θεραπείας είναι αβέβαιοι, τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης ενισχύουν την άποψη για την συνέχιση της αντιπηκτικής θεραπείας για επιπλέον 12 μήνες, καθώς τόσο η δόση 2,5 mg arixaban δύο φορές την ημέρα όσο και η δόση 5 mg arixaban δύο φορές ήταν αποτελεσματική, ασφαλή και εύκολη στη χρήση. Κατά τη διάρκεια ενός (1) έτους μελέτης, 14 άτομα χρειάστηκαν να υποβληθούν σε θεραπεία για να αποφευχθεί ένα περιστατικό υποτροπιάζουσας ΦΘΝ (θανατηφόρου ή μη), ενώ 200 ασθενείς θα έπρεπε να λάβουν αντιπηκτική θεραπεία με arixaban για να εμφανισθεί ένα επεισόδιο σοβαρής ή κλινικά σημαντικής μη μείζονος αιμορραγίας. Όσον αφορά τις ειδικές κατηγορίες ασθενών, 15% του συνόλου ήταν ηλικίας > 75 ετών είχαν βάρος σώματος < 60kg και ήπια ή μέτριας σοβαρότητας ΧΝΝ. Επομένως, χρειάζεται να αυξηθεί ο αριθμός των ασθενών που ανήκουν στις ειδικές αυτές κατηγορίες ώστε να υπάρχουν ασφαλή συμπεράσματα.¹²

Στη μελέτη RE-SONATE¹³ αξιολογήθηκαν τα αποτελέσματα χορήγησης 150 mg dabigatran δύο φορές την ημέρα και συγκρίθηκαν με την χορήγηση εικονικού φαρμάκου σε ασθενείς με ΦΘΝ που είχαν συμπληρώσει τουλάχιστον τρεις μήνες αρχικής θεραπείας.

Υποτροπιάζουσα ΦΘΝ εμφανίστηκε σε τρεις από τους 681 ασθενείς που έλαβαν dabigatran (0,4 %) και σε 37 από τους 662 ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (5,6 %). Δύο ασθενείς στην ομάδα που έλαβε dabigatran (0,3 %) και κανένας ασθενής στην ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο παρουσίασαν σημαντική αιμορραγία. Στην ομάδα των 36 ασθενών (5,3%) που έλαβαν

dabigatran εμφάνισαν μείζονα ή κλινικά σημαντική αιμορραγία ενώ 12 ασθενείς (1,8%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου εμφάνισαν μείζονα ή κλινικά σημαντική αιμορραγία (αναλογία κινδύνου, 2,92, 95 % CI, 1,52 έως 5,60). Οξέα στεφανιαία σύνδρομα εμφανίστηκαν σε έναν ασθενή στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν dabigatran και σε έναν ασθενή στην ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο.

Σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, η χορήγηση dabigatran μείωσε σημαντικά τη συχνότητα υποτροπιάζουσας ΦΘΝ, αλλά παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος μείζονος ή κλινικά σημαντικής μη μείζονος αιμορραγίας.¹³

Χορήγηση μικρού μοριακού βάρους ηπαρινών (MMBH). Σύγκριση με ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ.

Στις μελέτες CATCH¹⁶ και CLOT¹⁷ γίνεται σύγκριση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της τινζαπαρίνης και της δαλτεπαρίνης με την βαρφαρίνη.

Στην μελέτη CATCH αξιολογήθηκε η επίδραση της νεφρικής δυσλειτουργίας στην αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με θρόμβωση που σχετίζεται με τον καρκίνο.

Πρόκειται για μια, τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη, όπου οι ασθενείς έλαβαν είτε τινζαπαρίνη 175 IU/kg μία φορά την ημέρα ή βαρφαρίνη για έξι μήνες. Αξιολογήθηκε η υποτροπιάζουσα συμπτωματική ή τυχαία ανακαλυφθείσα ΦΘΝ, και η εμφάνιση κλινικά σημαντικής αιμορραγίας, σοβαρής αιμορραγίας και η θνητότητα.

Ο ρυθμός πειραματικής διήθησης GFR κατά την έναρξη ήταν διαθέσιμος για 864 άτομα (96% του πληθυσμού της μελέτης). Σε 131 άτομα από τα οποία έλαβαν 69 τινζαπαρίνη, ανιχνεύθηκε διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας. Υποτροπιάζουσα ΦΘΝ εμφανίστηκε στο 14% των ασθενών με νεφρική βλάβη και στο 8% των ασθενών χωρίς νεφρική βλάβη(σχετικός κίνδυνος [RR] 1,74, 95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI] 1,06, 2,85), CRB στο 19% και 14%, αντίστοιχα (RR 1,33; 95 % CI 0,90, 1,98), μείζων αιμορραγία σε 6% και 2%, αντίστοιχα (RR 2,98, 95 τοις εκατό CI 1,90, 6,10) και το ποσοστό θνητότητας ήταν 40% και 34%, αντίστοιχα (RR 1,20, 95

τοις εκατό CI 0,94, 1,53). Δεν παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ των ασθενών με XNN που έλαβαν τινζαπαρίνη ή βαρφαρίνη όσον αφορά τις υποτροπές ΦΘΝ, αιμορραγιών και θνητότητας.

Οι ασθενείς που είχαν XNN κατά την ένταξή τους στη μελέτη CATCH εμφάνισαν στατιστικά σημαντικά περισσότερες υποτροπές ΦΘΝ και αιμορραγίες χωρίς να υπάρξουν διαφορές μεταξύ των ομάδων της τινζαπαρίνης και της βαρφαρίνης.

Συμπερασματικά, η δευτερεύουσα ανάλυσή μας της έρευνας CATCH βρήκε μια σχέση μεταξύ της νεφρικής ανεπάρκειας και μιας σημαντικής αύξησης της υποτροπιάζουσας ΦΘΝ και της σοβαρής αιμορραγίας σε ασθενείς με θρόμβωση που σχετίζεται με τον καρκίνο, αλλά καμία συσχέτιση με τον κίνδυνο κλινικά σημαντικής αιμορραγίας ή θανάτου. Αυτά τα αποτελέσματα υπογραμμίζουν την αναγκαιότητα μιας επιτυχημένης και ασφαλούς θεραπευτικής αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με θρόμβωση και XNN που σχετίζεται με τον καρκίνο και μπορεί να βοηθήσουν τους γιατρούς να εντοπίσουν και να διαχειριστούν σωστά αυτούς τους ασθενείς υψηλού κινδύνου. Σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη, η μακροχρόνια θεραπεία με τινζαπαρίνη στη μέγιστη θεραπευτική δόση χωρίς τροποποίηση της δόσης δεν αύξησε τη συχνότητα υποτροπιάζουσας ΦΘΝ, κλινικά σημαντικής αιμορραγίας, σοβαρής αιμορραγίας ή θανάτου σε ασθενείς με XNN. Αυτή η έρευνα παρέχει σύγχρονα και ενθαρρυντικά στοιχεία που υποστηρίζουν την επιλογή της MMBH, ιδιαίτερα της τινζαπαρίνης, στη θεραπεία της θρόμβωσης που σχετίζεται με τον καρκίνο, ακόμη και σε αυτήν την ευαίσθητη ομάδα με νεφρική δυσλειτουργία.¹⁶

Στην μελέτη CLOT¹⁷ η δαλτεπαρίνη, συγκρίθηκε με την χορήγηση βαρφαρίνης σε ασθενείς με νεοπλασία. Τα καταληκτικά σημεία της μελέτης ήταν η υποτροπή ΦΘΝ οι αιμορραγίες και οι θάνατοι.

Στην μελέτη CLOT συμμετείχαν μόλις 147 ασθενείς με μέτρια XNN και 15 με σοβαρή. Τα ευρήματα της μελέτης αυτής δείχνουν πως η μακροχρόνια αυτοένεση με δαλτεπαρίνη ήταν πιο

αποτελεσματική από τους ΑΒΚ στη μείωση του κινδύνου υποτροπιάζουσας ΦΘΝ χωρίς αύξηση του κινδύνου αιμορραγίας σε ασθενείς με ενεργό κακοήθεια και οξεία ΦΘΝ που διέτρεχαν υψηλό κίνδυνο υποτροπιάζουσας θρόμβωσης και αιμορραγίας. Αντίθετα, δεν υπήρξε αλλαγή στη συχνότητα εμφάνισης υποτροπιάζουσας ΦΘΝ ή αιμορραγίας μεταξύ ΧΜΒΗ και ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ σε ασθενείς με καρκίνο χαμηλού κινδύνου.¹⁷

ΣΥΝΘΕΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

3.2 Κύριος σκοπός στην αντιμετώπιση αλλά και στην αντιμετώπιση της υποτροπής της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου στους ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια είναι η επιλογή της κατάλληλης αντιπηκτικής αγωγής που θα μειώνει την υποτροπή της ΦΘΝ, θα είναι ασφαλής για τους αρρώστους σε σχέση με την εμφάνιση αιμορραγιών αλλά και δεν θα επηρεάζει δυσμενώς τη ποιότητα ζωής τους. Οι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ θέλουν τακτική παρακολούθηση μέσω του INR και καλή συνεργασία με τον ασθενή ενώ οι ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους είναι σε ενέσιμη μορφή ,πράγμα που πολλοί ασθενείς θέλουν να αποφύγουν. Τα νεότερα αντιπηκτικά από το στόμα (DOACs) είναι η αγωγή που πλέον αποτελεί την εναλλακτική λύση στην θεραπεία και την δευτερογενή πρόληψη των ασθενών.

Στην σύγκριση ανάμεσα στα DOACs και τους ΑΒΚ, δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην αποτελεσματικότητα στην μείωση των υποτροπών ανάμεσα στους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Επιπλέον όταν τα DOACs (apixaban & dabigatran) χρησιμοποιήθηκαν σε σχέση με εικονικό φάρμακο μείωσαν σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης ΦΘΝ. Επιπλέον δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα σε ΜΜΒΗ και DOACs από άποψη αποτελεσματικότητας σε έρευνες που συμπεριέλαβαν νεφρολογικό πληθυσμό. Τέλος, φαίνεται να έχει καλύτερα αποτελέσματα η χρήση ΜΜΒΗ σε σχέση με τους ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ όσον αφορά στην αποτελεσματικότητα.

Ασφάλεια:

Τα DOACs υπερέχουν των ΑΒΚ στο κομμάτι της ασφάλειας μιας και φαίνεται να έχει καλύτερα αποτελέσματα και λιγότερες αιμορραγίες (σοβαρές ή λιγότερο σοβαρές αιμορραγίες). Στην σύγκριση ανάμεσα σε DOACs και ΜΜΒΗ δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην εμφάνιση αιμορραγιών. Μόνη εξαίρεση, οι ασθενείς με κακοήθεια γαστρεντερικού και ουροποιητικού που είχαν αυξημένη εμφάνιση αιμορραγίας όταν ελάμβαναν DOACs σε σχέση με ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους. Οι ΜΜΒΗ φαίνεται να είναι πιο ασφαλείς από τους ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ σε ογκολογικούς ασθενείς με ενεργό νόσο αν και δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ τους όσον αφορά στην ασφάλεια.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι ασθενείς με ΧΝΝ βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο τόσο για την εμφάνιση θρομβοεμβολικής νόσου όσο και αιμορραγίας.¹⁹ Η ΧΝΝ είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση ΦΘΝ. Μάλιστα η μεγαλύτερη συσχέτιση βρέθηκε στους 3 μήνες από την διάγνωση της ΧΝΝ με τον κίνδυνο να παραμένει αυξημένος για πάνω από πέντε χρόνια.²⁰ Η ΧΝΝ σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα προθρομβωτικών ουσιών στην κυκλοφορία, αλλά και μείωση των αντιθρομβωτικών όπως η πρωτεΐνη C, το ινωδογόνο, η ιντερλευκίνη 6, ο παράγοντας VIIc, ο παράγοντας VIIIc, το σύμπλεγμα πλασμίνη – αντιπλασμίνη και τα D-dimer.²¹ Τα μικροσωματίδια που είναι υπολείμματα της πλασματικής μεμβράνης, είναι επίσης αυξημένα σε ασθενείς με ΧΝΝ. Στην ΧΝΝ οι προθρομβωτικοί και οι προφλεγμονώδεις παράγοντες αυξάνονται ανάλογα με την σοβαρότητα της νεφρικής δυσλειτουργίας. Δεν είναι γνωστό εάν αυτό οφείλεται στην υπερπαραγωγή αυτών των ουσιών στην ΧΝΝ, στην μειωμένη νεφρική κάθαρση ή σε συνδυασμό αυτών των δύο.²²

Ο κίνδυνος εμφάνισης ΦΘΝ ποικίλει ανάλογα με τον τύπο και την αιτία της νεφρικής δυσλειτουργίας. Σε μία μελέτη όπου υπήρξε κατηγοριοποίηση της νεφρικής δυσλειτουργίας (νεφρωσικό σύνδρομο, σπειραματονεφρίτιδα χωρίς νεφρωσικό σύνδρομο, υπερτασική νεφροπάθεια, χρόνια πυελονεφρίτιδα, πολυκυστική νόσος νεφρών, διαβητική νεφροπάθεια και άλλες ή απροσδιόριστες νεφροπάθειες) προέκυψε ότι το νεφρωσικό σύνδρομο φαίνεται να σχετίζεται περισσότερο με επεισόδια ΦΘΝ. Ο αυξημένος κίνδυνος φαίνεται να υπάρχει και σε ασθενείς με νεφροπάθεια λόγω υπέρτασης ή σακχαρώδη διαβήτη ανεξάρτητα από την ύπαρξη ή όχι νεφρωσικού συνδρόμου. Επιπλέον υπάρχουν έρευνες που αναδεικνύουν την πρωτεϊνουρία ως ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση επεισοδίου ΦΘΝ. Στη μελέτη PREVEND όπου συμπεριλήφθηκαν 8592 ασθενής φάνηκε ότι υπάρχει συσχέτιση του βαθμού αλβουμινουρίας και της εμφάνισης ΦΘΝ.³

Η ύπαρξη ΧΝΝ στους ασθενείς με ΦΘΝ είναι πολύ σημαντική για την επιλογή της κατάλληλης αντιπηκτικής αγωγής αλλά και για την συνεκτίμηση του κινδύνου σοβαρής αιμορραγίας. Η εκτίμηση του βαθμού της νεφρικής δυσλειτουργίας διενεργείται είτε με τον τύπο Cockcroft Gault, τον τύπο CKD-EPI και τον τύπο MORD. Υπάρχει διαφοροποίηση εκτίμηση ύπαρξης ΧΝΝ ανάλογα με τον χρησιμοποιούμενο τύπο ,ανάλογα και με τα χαρακτηριστικά του ασθενούς όπως φύλο, ηλικία, βάρος σώματος.

Στις μελέτες όπου αξιολογήθηκε η χορήγηση των DOACs χρησιμοποιήθηκε ο τύπος Cockcroft-Gault. ^{23 24}

Κατευθυντήριες οδηγίες στην κλινική πράξη:

Οι τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες ²⁵ από την Αμερικάνικη Αιματολογική Εταιρεία προτείνει την χρήση DOACs σε σχέση με τους ABK, αλλά όχι στους ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 25 ml/min. Το apixaban μπορεί να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με CrCl έως 25 ml/min ενώ το rivaroxaban σε ασθενείς με CrCl \geq 30 ml/min. Τα τέσσερα νεότερα διαθέσιμα από του στόματος χορηγούμενα αντιπηκτικά διαφέρουν στο ποσοστό απέκκρισης τους από τους νεφρούς, το οποίο είναι ~80% για το dabigatran και 25% για το apixaban.²⁵ Ειδικά για το dabigatran λόγω έλλειψης στοιχείων για την χρήση του ακόμα και σε ασθενείς με CrCl 30-50 ml/min πρέπει να χορηγείται με μεγάλη προσοχή.²⁶

<u>CrCL (mL/min)</u>	<u>Dabigatran</u>	<u>Rivaroxaban</u>	<u>Apixaban</u>	<u>Edoxaban</u>
<u>>50</u>	<u>ΗΧΜΒ για 9</u> <u>μέρες και 150mg</u> <u>x 2</u>	<u>15mg x 2 (3</u> <u>εβδομάδες)</u> <u>Έπειτα 20mg x 1</u>	<u>10mg x 2 (7</u> <u>ημέρες)</u> <u>Έπειτα</u> <u>5mg x 2</u>	<u>ΗΧΜΒ για 5</u> <u>ημέρες και 60mg</u> <u>x 1</u>
<u>50-30</u>	<u>ΗΧΜΒ για 9</u> <u>μέρες και 150mg</u> <u>x 2</u> <u>* Εάν αυξημένος</u> <u>κίνδυνος</u> <u>αιμορραγίας</u> <u>110mg x 2</u>	<u>15mg x 2 (3</u> <u>εβδομάδες) 20mg</u> <u>x 1</u> <u>* Εάν αυξημένος</u> <u>κίνδυνος</u> <u>αιμορραγίας</u> <u>15mg x 1</u>	<u>10mg x 2 (7</u> <u>ημέρες)</u> <u>Έπειτα 5mg x 2</u> <u>* Εάν ΒΣ<60Kg</u> <u>+ Ηλικία>80</u> <u>2.5mg x 2</u>	<u>ΗΧΜΒ για 5</u> <u>ημέρες</u> <u>Έπειτα 30mg x 1</u>
<u>30-15</u>	<u>Αντενδείκνυται</u>	<u>15mg x 2 (3</u> <u>εβδομάδες)</u> <u>Έπειτα 20mg x 1</u> <u>* Εάν αυξημένος</u> <u>κίνδυνος</u> <u>αιμορραγίας</u> <u>15mg x 1</u>	<u>10mg x 2 (7</u> <u>ημέρες)</u> <u>Έπειτα 5mg x 2</u> <u>* Εάν ΒΣ<60Kg</u> <u>+ Ηλικία>80</u> <u>2.5mg x 2</u>	<u>Αντενδείκνυται</u>
<u><15</u>	<u>Αντενδείκνυται</u>	<u>Αντενδείκνυται</u>	<u>Αντενδείκνυται</u>	<u>Αντενδείκνυται</u>

Σχήμα 7: Δόσεις των DOACs στην ΧΝΝ ²⁶

2) Αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς με σοβαρή ΧΝΝ και σε ασθενείς σε εξωνεφρική κάθαρση.

Προς το παρόν δεν υπάρχουν επαρκείς έρευνες για την χρήση των υπόλοιπων αντιπηκτικών στους ασθενείς με σοβαρή ΧΝΝ ή όσων βρίσκονται σε εξωνεφρική κάθαρση. Οι ΜΜΒΗ και κυρίως τινζαπαρίνη²⁷ και η δαλτεπαρίνη και η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη,^{28,29} είναι τα αντιπηκτικά για τα οποία υπάρχουν στοιχεία για την χορήγηση σε ασθενείς με ΧΝΝ.³⁰

Σε μια υποομάδα της μελέτης PROTECT³¹ εκτιμήθηκε η ασφαλής ΜΜΒΗ και η αποτελεσματικότητα των ΜΜΒΗ σε ασθενείς που νοσηλεύονταν σε ΜΕΘ και είχαν ΧΝΝ και αφορά στην πρόληψη της ΦΘΕΝ και όχι στην θεραπεία. Οι ασθενείς που ευρίσκοντο χρονίως σε εξωνεφρική κάθαρση ήταν 118 ενώ οι ασθενείς ΧΝΝ και CrCl<30 ml/min χωρίς να είναι αιμοκαθαιρόμενοι ήταν 590. Συγκρίθηκε η δαλτεπαρίνη 5000IU ημερησίως με την μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη 5000 IU δις ημερησίως και μετρήθηκαν οι περιπτώσεις εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης, πνευμονικής εμβολής καθώς και οι μείζονες αιμορραγίες. Στους ασθενείς που έκαναν εξωνεφρική κάθαρση στην ΜΕΘ ή σε αυτούς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια δεν υπήρχε διαφορά στα επεισόδια θρομβοεμβολής ή μαζικών αιμορραγιών μεταξύ της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης και της δαλτεπαρίνης. Οι ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια που έλαβαν δαλτεπαρίνη είχαν παραπάνω επεισόδια εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης απ' ό,τι αυτοί που λάμβαναν μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη, αποτέλεσμα όμως, που δεν εμφανίστηκε στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς.²⁸

3) Αντιπηκτική αγωγή στην κοιλιακή μαρμαρυγή με νεφρική ανεπάρκεια.

Επιπλέον πληροφορίες για την ασφαλή χορήγηση των DOACs στους ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια παίρνουμε από τις μελέτες RE-LY, ROCKET & ARISTOTLE. Σε αυτές τις μελέτες συγκρίνεται η χορήγηση των Dabigatran, Rivaroxaban και Apixaban αντίστοιχα σε σχέση με την Βαρφαρίνη για την προστασία σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή. Και πάλι σε αυτές τις μελέτες δεν φάνηκε να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των DOACs

στην αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια. Σε αυτές τις έρευνες αποκλείστηκαν πάλι οι ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (eGFR < 30 ml/min).³

Στην μελέτη RE-LY συμμετείχαν συνολικά 3505 ασθενείς με eGFR<50ml/min και 8766 ασθενείς με eGFR 50–79 ml/ min. Σε αυτή την έρευνα επίσης δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της βαρφαρίνης και του Dabigatran όσον αφορά στην αποτελεσματικότητα. (p = 0.60 για το Dabigatran 110 mg per os δις ημερησίως και p = 0.54 για το Dabigatran 150 mg δις ημερησίως). Σε αυτή την μελέτη όμως δεν υπήρξε ανάλυση για την ασφάλεια (μειζόνες αιμορραγίες).³²

Η μελέτη ROCKET επίσης έδειξε την αποτελεσματικότητα των DOACs (πιο συγκεκριμένα του Rivaroxaban) και επιπλέον δημοσιεύθηκαν στοιχεία για την ασφάλεια. Θρομβοεμβολικά επεισόδια στο 5,17% των συμμετεχόντων στην ομάδα του Rivaroxaban με eGFR<50ml/min ενώ στην ομάδα της βαρφαρίνης με το ίδιο eGFR 5,89% [HR 0.88 (0.65, 1.19)]. Στους συμμετέχοντες με eGFR 50-80 ml/min επίσης φάνηκε ότι δεν υπάρχει κατωτερότητα καθώς 3,82% εμφάνισε θρομβοεμβολικό επεισόδιο στην ομάδα του Rivaroxaban ενώ 4.44% στην υποομάδα της Βαρφαρίνης [HR 0.85 (0.67, 1.08)] p = 0.900. Οι αιμορραγίες στους συμμετέχοντες με eGFR<50 ήταν 22,37% για το Rivaroxaban και 23.17% για την Βαρφαρίνη[HR 0.98 (0.84,1.14)] και 21,88% vs 21.09% στους συμμετέχοντες με eGFR 50-80 ml/min. [HR 1.04 (0.93, 1.15)] p = 0.735.³³

Στην μελέτη ARISTOTLE επίσης φάνηκε ότι δεν υπάρχει κατωτερότητα στην αποτελεσματικότητα ανάμεσα στο Apixaban και την Βαρφαρίνη. 3017 συμμετέχοντες συμμετείχαν με μέτρια έως σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια και εμφανίστηκαν θρομβοεμβολικά επεισόδια 2,1% για το Apixaban και 2,7% για την Βαρφαρίνη. 7857 συμμετέχοντες είχαν ήπια νεφρική ανεπάρκεια και 1,2% για την ομάδα του Apixaban και 1,7% για την Βαρφαρίνη εμφάνισαν θρομβοεμβολικό επεισόδιο (p=0.72). Τα αποτελέσματα όσον αφορά την ασφάλεια ήταν επίσης σημαντικά, με τους συμμετέχοντες με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια να δείχνουν μειωμένο επίπεδο αιμορραγιών με την χρήση του Apixaban (3.2%), ενώ στην ομάδα της βαρφαρίνης 6,4%. Η υποομάδα με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια έδειξε ποσοστά αιμορραγίας 2,5 % vs 3,2 % (p=0.03 υπέρ του Apixaban).³⁴

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΣΥΝΟΨΗ

Η ΧΝΝ αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ΦΘΝ αλλά και αιμορραγίας ως συνέπεια της αντιπηκτικής θεραπείας, ενώ ταυτόχρονα προκαλεί περιορισμούς στην χρήση των διαθέσιμων αντιπηκτικών. Τα DOACs αποτελούν την πρώτη γραμμή αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια προς σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια και φλεβική θρομβοεμβολική νόσο. Σε σχέση με ΗΜΜΒ και ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ, τα DOACs έδειξαν ίση ή καλύτερη αποτελεσματικότητα χωρίς να αυξάνουν περαιτέρω τον αιμορραγικό κίνδυνο. Παρόλα αυτά οι έρευνες που υπάρχουν συγκρίνουν περιορισμένο αριθμό ασθενών με ΧΝΝ ενώ οι ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια που συμμετέχουν στις μεγάλες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές είναι πολύ λίγοι. Σημαντικό είναι λοιπόν να δημιουργηθούν περισσότερες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των DOACs στους ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια ή ασθενείς σε αιμοκάθαρση.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Wattanakit K, Cushman M, Stehman-Breen C, Heckbert SR, Folsom AR. Chronic kidney disease increases risk for venous thromboembolism. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(1):135-140. doi:10.1681/ASN.2007030308
2. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe - The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost*. 2007;98(4):756-764. doi:10.1160/TH07-03-0212/ID/JR0212-11
3. Dobrowolski C, Clark EG, Sood MM. Venous thromboembolism in chronic kidney disease: epidemiology, the role of proteinuria, CKD severity and therapeutics. *J Thromb Thrombolysis*. 2017;43(2):241-247. doi:10.1007/S11239-016-1437-1
4. Baaten CCFMJ, Sternkopf M, Henning T, Marx N, Jankowski J, Noels H. Platelet function in CKD: A systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Nephrol*. 2021;32(7):1583-1598. doi:10.1681/ASN.2020101440/-/DCSUPPLEMENTAL
5. Catella J, Bertolotti L, Mismetti P, et al. Severe renal impairment and risk of bleeding during anticoagulation for venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2020;18(7):1728-1737. doi:10.1111/JTH.14837
6. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41. doi:10.1159/000180580
7. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost*. 2005;3(4):692-694. doi:10.1111/J.1538-7836.2005.01204.X
8. Decousus H, Tapson VF, Bergmann JF, et al. Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients: findings from the IMPROVE investigators. *Chest*. 2011;139(1):69-79. doi:10.1378/CHEST.09-3081
9. Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism.

- N Engl J Med.* 2013;369(15):1406-1415. doi:10.1056/nejmoa1306638
10. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2018;378(7):615-624. doi:10.1056/NEJMOA1711948
 11. G A, HR B, A C, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;369(9):25-26. doi:10.1056/NEJMOA1302507
 12. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Apixaban for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1207541>. 2013;368(8):699-708. doi:10.1056/NEJMOA1207541
 13. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Extended Use of Dabigatran, Warfarin, or Placebo in Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;368(8):709-718. doi:10.1056/NEJMOA1113697/SUPPL_FILE/NEJMOA1113697_DISCLOSURES.PDF
 14. Goldhaber SZ, Schulman S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus Warfarin for Acute Venous Thromboembolism in Elderly or Impaired Renal Function Patients: Pooled Analysis of RE-COVER and RE-COVER II. *Thromb Haemost.* 2017;117(11):2045-2052. doi:10.1160/TH17-03-0176
 15. Bauersachs RM, Lensing AWA, Prins MH, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin/vitamin K antagonist therapy in patients with venous thromboembolism and renal impairment. *Thromb J.* 2014;12(1). doi:10.1186/1477-9560-12-25
 16. Bauersachs R, Lee AYY, Kamphuisen PW, et al. Renal Impairment, Recurrent Venous Thromboembolism and Bleeding in Cancer Patients with Acute Venous Thromboembolism-Analysis of the CATCH Study. *Thromb Haemost.* 2018;118(5):914-921. doi:10.1055/S-0038-1641150
 17. Woodruff S, Lee AYY, Carrier M, Feugère G, Abreu P, Heissler J. Low-molecular-weight-heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in high- and low-risk patients with active cancer: a post hoc analysis of the CLOT Study. *J Thromb Thrombolysis.* 2019;47(4):495. doi:10.1007/S11239-019-01833-W

18. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372. doi:10.1136/BMJ.N71
19. Olesen JB, Lip GYH, Kamper AL, et al. Stroke and Bleeding in Atrial Fibrillation with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2012;367(7):625-635. doi:10.1056/NEJMOA1105594/SUPPL_FILE/NEJMOA1105594_DISCLOSURES.PDF
20. Lutz J, Menke J, Sollinger D, Schinzel H, Thürmel K. Haemostasis in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(1):29-40. doi:10.1093/NDT/GFT209
21. Shlipak MG, Fried LF, Crump C, et al. Elevations of inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency. *Circulation*. 2003;107(1):87-92. doi:10.1161/01.CIR.0000042700.48769.59
22. Keller C, Katz R, Cushman M, Fried LF, Shlipak M. Association of kidney function with inflammatory and procoagulant markers in a diverse cohort: a cross-sectional analysis from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *BMC Nephrol*. 2008;9(1). doi:10.1186/1471-2369-9-9
23. Falgá C, Capdevila JA, Soler S, et al. Clinical outcome of patients with venous thromboembolism and renal insufficiency. Findings from the RIETE registry. *Thromb Haemost*. 2007;98(4):771-776. doi:10.1160/TH07-02-0132
24. Catella J, Bertolotti L, Mismetti P, et al. Severe renal impairment and risk of bleeding during anticoagulation for venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2020;18(7):1728-1737. doi:10.1111/JTH.14837
25. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv*. 2020;4(19):4693-4738. doi:10.1182/BLOODADVANCES.2020001830
26. Oral Anticoagulants Guideline for prescribing, monitoring and management V5; Author: S Mulholland, P Lomas Review by: July 2022 Update approved by Wirral D&T and WHCC Quality & Performance Committee. 2007;(July).
27. Hughes S, Szeki I, Nash MJ, Thachil J. Anticoagulation in chronic kidney disease

- patients-the practical aspects. *Clin Kidney J.* 2014;7(5):442-449.
doi:10.1093/CKJ/SFU080
28. Pai M, Adhikari NKJ, Ostermann M, et al. Low-molecular-weight heparin venous thromboprophylaxis in critically ill patients with renal dysfunction: A subgroup analysis of the PROTECT trial. *PLoS One.* 2018;13(6). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0198285
 29. De Vriese AS, Heine G. Anticoagulation management in haemodialysis patients with atrial fibrillation: evidence and opinion. *Nephrol Dial Transplant.* Published online February 27, 2021. doi:10.1093/NDT/GFAB060
 30. Tveit DP, Hypolite IO, Hshieh P, et al. Chronic dialysis patients have high risk for pulmonary embolism. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(5):1011-1017.
doi:10.1053/AJKD.2002.32774
 31. Cook DJ, Rocker G, Meade M, et al. Prophylaxis of Thromboembolism in Critical Care (PROTECT) Trial: a pilot study. *J Crit Care.* 2005;20(4):364-372.
doi:10.1016/J.JCRC.2005.09.010
 32. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139-1151.
doi:10.1056/NEJMOA0905561/SUPPL_FILE/NEJM_CONNOLLY_1139SA1.PDF
 33. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883-891. doi:10.1056/NEJMOA1009638
 34. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981-992.
doi:10.1056/NEJMOA1107039/SUPPL_FILE/NEJMOA1107039_DISCLOSURES.PDF

