



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

***"ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΤΕΛΙΚΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ
ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ ΥΠΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΞΩΝΕΦΡΙΚΗΣ
ΚΑΘΑΡΣΗΣ. ΕΠΙΛΟΓΕΣ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ"***

Tamara Stosic

(Τάμαρα Στόσιτς)

Καρδιολόγος

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

Επιβλέπων:

Τσιάρα Σ., Καθηγήτρια Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Τσιάρα Σ, Καθηγήτρια Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων
(Επιβλέπουσα)
2. Παππάς Κωνσταντίνος, Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Β' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική
Π.Γ.Ν.Ιωαννίνων
3. Σκουλαρίγκης Ιωάννης, Καθηγητής Καρδιολογίας, Καρδιολογική Κλινική
Π.Γ.Ν.Λάρισας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

*Atrial fibrillation in patients with end stage renal disease undergoing
extrarenal dialysis. Anticoagulant treatment options*

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα Καθηγήτρια Παθολογίας κ. Τσιάρα για τις υποδείξεις της και την βοήθειά της στην δημιουργία αυτής της εργασίας.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή Αγγειοχειρουργικής κ. Ματσάγκα , που οργάνωσε και συντόνισε αυτό το μεταπτυχιακό πρόγραμμα, καθώς και τους διδάσκοντες, που μέσα από τις εισηγήσεις τους κέντρισαν το ενδιαφέρον μας για νέα γνώση.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ	5
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ	5
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	7
ABSTRACT	8
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	9
Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή	9
1.1 Κολπική μαρμαρυγή σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού – σταδίου που υπόκεινται σε εξωνεφρική κάθαρση και κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου και θρομβοεμβολής	11
1.2 Επιπολασμός κολπικής μαρμαρυγής σε ασθενείς σε εξωνεφρική κάθαρση.....	12
1.3 Παθοφυσιολογία της ΚΜ και του ΑΕΕ σε ασθενείς με νεφρική νόσο – τελικού σταδίου.....	13
1.4 Παθοφυσιολογία άλλων καταστάσεων υπερπηκτικότητας σε ασθενείς με ΧΝΝ τελικού – σταδίου.....	14
1.4 Παθοφυσιολογία του αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας σε ασθενείς με ΧΝΝ τελικού – σταδίου	14
1.5 Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα της συστηματικής αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου με συνυπάρχουσα κολπική μαρμαρυγή.....	16
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	18
Σκοπός της Μελέτης	19
Μεθοδολογία	20
Αποτελέσματα	22
Συζήτηση	28
Συμπεράσματα	30
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	31

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1: Πλέγμα νεφρικής νόσου τελικού σταδίου, κολπικής μαρμαρυγής και φαρμακευτικής αγωγής. Ασπιρίνη: αν και τα δεδομένα είναι ασαφή, είναι υπέρ του χαμηλότερου κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου και θνησιμότητας, αλλά αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας. Βαρφαρίνη: σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας αλλά υπάρχουν ασαφή δεδομένα για την μείωση του κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου και θνησιμότητας. Αρίξαμπαν: η θνησιμότητα είναι μειωμένη με αρίξαμπαν 5 mg σε σύγκριση με αρίξαμπαν 2.5 mg και βαρφαρίνη. Ο κίνδυνος αιμορραγίας είναι χαμηλότερος με το αρίξαμπαν συγκρίνοντας με τη βαρφαρίνη, ενώ ο κίνδυνος παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου (Transient Ischemic Attack, TIA) / εγκεφαλοαγγειακού επεισοδίου (Cerebrovascular Accident, CVA) είναι πιθανώς χαμηλότερος με αρίξαμπαν 5 mg σε σύγκριση με αρίξαμπαν 2.5 mg, αλλά όχι σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη. (+) Αυξημένος κίνδυνος, (-) Μειωμένος κίνδυνος, (*) Ασαφή δεδομένα ⁶	11
Εικόνα 2: Διάγραμμα Ροής Prisma	22

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1: Μηχανισμοί που εμπλέκονται στη δυσλειτουργίας των αιμοπεταλίων και στη διαταραγμένη αλληλεπίδραση των αιμοπεταλίων με το ενδοθήλιο σε νεφρική νόσο τελικού – σταδίου ²⁷	15
Πίνακας 2: Βασικά στοιχεία μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην συστηματική ανασκόπηση.....	25

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής έχει απόλυτη ένδειξη σε ασθενείς με ΚΜ για την μείωση του κινδύνου ΑΕΕ ή παροδικού ισχαιμικού ΑΕΕ. Δεν υπάρχουν μέχρι σήμερα επαρκή δεδομένα για να στηρίξουν την χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου σε αγωγή υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, καθώς οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο.

Στόχος: Στόχος της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης είναι η διερεύνηση των επιλογών αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με τελικού σταδίου ΧΝΝ και συνυπάρχουσα ΚΜ που υπόκεινται σε θεραπεία εξωνεφρικής κάθαρσης.

Μεθοδολογία: Η παρούσα μελέτη είναι μία συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας. Η αναζήτηση της βιβλιογραφίας για δημοσιευμένες μελέτες διεξήχθη μέσω ηλεκτρονικών βάσεων δεδομένων PubMed, MEDLINE, ScienceDirect και Google Scholar με ημερομηνία δημοσίευσης μεταγενέστερη του 2015. Οι όροι αναζήτησης που χρησιμοποιήθηκαν ήταν οι εξής: αντιπηκτική αγωγή, αντιθρομβωτική αγωγή, νεφρική νόσος τελικού – σταδίου, χρόνια νεφρική νόσος, νεφρική ανεπάρκεια, κολπική μαρμαρυγή, αρρυθμία, εξωνεφρική κάθαρση. Αυτοί οι όροι αναζήτησης διεξήχθησαν σε συνδυασμό με τη χρήση συζεύξεων “Η” και “ΚΑΙ” ανά περίπτωση.

Αποτελέσματα: Στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση συμπεριλήφθηκαν τελικά οκτώ (8) μελέτες, των οποίων τα ευρήματα δείχνουν αμφιλεγόμενα αποτελέσματα ως προς την χορήγηση βαρφαρίνης και την μείωση του κινδύνου ΑΕΕ, παροδικού ισχαιμικού ΑΕΕ και αιμορραγίας σε ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου. Η χορήγηση apixaban συσχετίστηκε με μικρότερο κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας, ΑΕΕ και θνητότητας σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη, ενώ τα dabigatran και rivaroxaban σχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο νοσηλείας και θνητότητας από αιμορραγία σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη

Λέξεις – κλειδιά: αντιπηκτική αγωγή, αντιθρομβωτική αγωγή, νεφρική νόσος τελικού – σταδίου, χρόνια νεφρική νόσος, νεφρική ανεπάρκεια, κολπική μαρμαρυγή, αρρυθμία, εξωνεφρική κάθαρση

ABSTRACT

Background: Oral anticoagulation treatment is recommended to reduce the risk of stroke or transient ischemic attack in patients with atrial fibrillation. The major concern for their use in patients with end stage renal disease and AF coexistence is the increased risk of bleeding.

Objective: The aim of this systematic review is to investigate anticoagulant treatment options in patients with end-stage renal insufficiency and coexisting atrial fibrillation undergoing extrarenal dialysis treatment.

Methodology: The present study is a systematic review of the bibliography. The literature search for published studies was conducted through online databases PubMed, MEDLINE, ScienceDirect and Google Scholar with a publication date of later than 2015. The search terms used were: anticoagulant therapy, anticoagulant therapy, renal disease, chronic renal disease disease, renal failure, atrial fibrillation, arrhythmia, extrarenal dialysis. These search terms were performed in conjunction with the use of "H" and "KAI" conjunctions on a case-by-case basis.

Results: This systematic review included a total of eight (8) studies. Vitamin K antagonist administration was not related with reduced mortality from all causes. Results were controversial for the risk of embolic stroke, bleeding and CVD mortality. Apixaban was found to be associated with a lower risk of major bleeding, thromboembolism and mortality compared with warfarin. Dabigatran and rivaroxaban were associated with a higher risk of hospitalization and bleeding related mortality compared with warfarin.

Keywords: anticoagulant therapy, anticoagulant therapy, end-stage renal disease, chronic renal disease, renal insufficiency, atrial fibrillation, arrhythmia, extrarenal dialysis

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

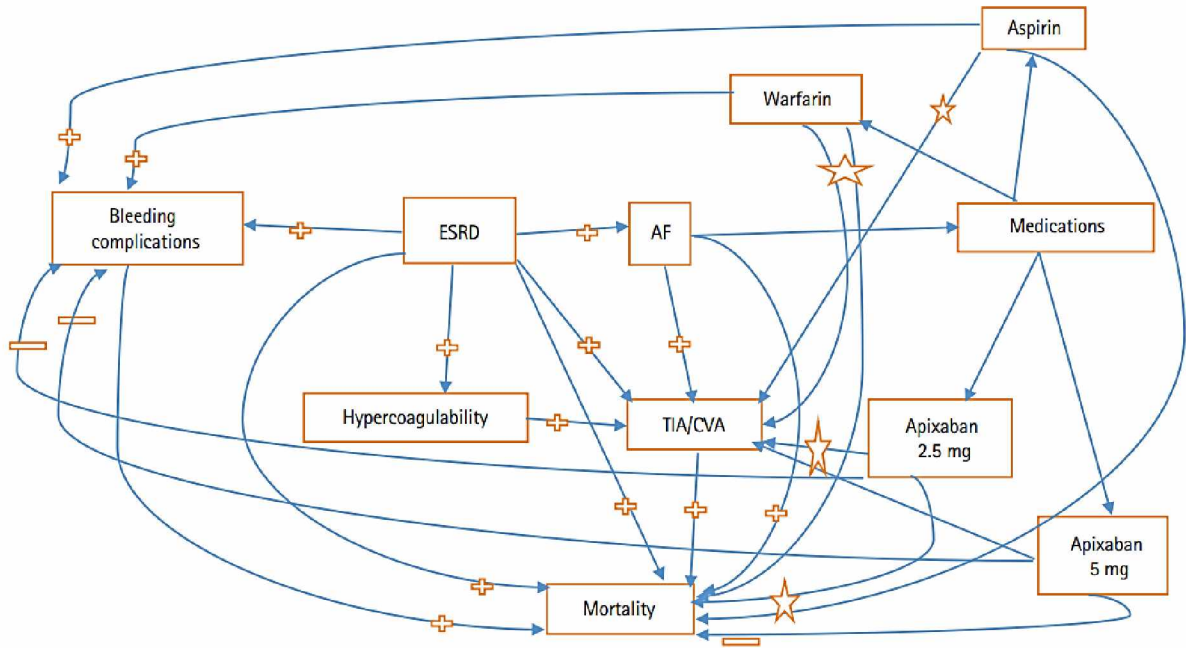
Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή

Ο αριθμός των ασθενών με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (XNN) αυξάνεται σταθερά. Κατά τα τελευταία έτη και εάν η θνησιμότητα των ασθενών, έχει μειωθεί, εξακολουθεί να παραμένει σε υψηλά επίπεδα, 165 ανά 1.000 ασθενείς – έτη¹. Τα καρδιαγγειακά αίτια θανάτου (CardioVascular, CV) αντιπροσωπεύουν το 48% όλων των αιτών θανάτων μεταξύ ασθενών με XNN. Στους ασθενείς αυτούς, παρατηρείται αυξημένος κίνδυνος κοιλιακής μαρμαρυγής (KM) και συστηματικών θρομβοεμβολών, καθώς και εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, πνευμονικής εμβολής, παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου (Transient Ischemic Attack, TIA) και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (AEE) (Cerebrovascular Accident,

CVA)². Υπάρχουν δεδομένα που αναφέρουν ότι σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε εξωνεφρική κάθαρση, η έναρξη της ΚΜ παρατηρείται πιο συχνά την ημέρα της αιμοκάθαρσης, και συγκεκριμένα κατά τη διάρκειά της³.

Η μακροχρόνια από του στόματος αντιπηκτική αγωγή συνιστάται συνήθως για την μείωση του κινδύνου ΑΕΕ / παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου σε άτομα με ΚΜ. Όμως, αυτοί με νεφρική νόσο, βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας όταν λαμβάνουν συστηματικά αντιπηκτικά, ο κίνδυνος δε είναι μεγαλύτερος στον πληθυσμό με ΧΝΝ⁴. Όπως σημειώνεται στη βάση δεδομένων του Συστήματος Νεφρικών Δεδομένων των Ηνωμένων Πολιτειών (United States Renal Data System, USRDS), το 2016, μόνο το 32.5% των ασθενών σε εξωνεφρική κάθαρση, το 31.5% των ασθενών σε περιτοναϊκή κάθαρση και το 32.6% των μεταμοσχευμένων ασθενών με συνυπάρχουσα ΚΜ έλαβε βαρφαρίνη. Αντίστοιχα, το 9.4% των ασθενών με εξωνεφρική κάθαρση, στο 9.4% αυτών με περιτοναϊκή κάθαρση και στο 17.8% των ασθενών με μεταμόσχευση έλαβαν αμέσως DOACs².

Σύμφωνα με την ένωση για τη βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας (Kidney Disease / Improving Global Outcome, KDIGO), υπάρχει έλλειψη υψηλής ποιότητας αποδεικτικών στοιχείων που να συνιστούν την βαρφαρίνη ή τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα για την πρόληψη των εμβολικών επεισοδίων σε ασθενή με ΚΜ και την μείωση του κινδύνου αιμορραγίας σε ασθενείς με τελικού σταδίου ΧΝΑ. Παράλληλα λαμβάνεται υπόψη ότι μπορούν να χορηγηθούν χαμηλές δόσεις apixaban 2.5 mg από το στόμα δύο φορές την ημέρα ή rivaroxaban 15 mg μία φορά την ημέρα⁵. Κατά συνέπεια η χορήγηση συστηματικής από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με τελικού σταδίου ΧΝΝ και ΚΜ είναι αμφιλεγόμενη πρακτική⁶.



Εικόνα 1: Πλέγμα νεφρικής νόσου τελικού σταδίου (End – Stage Renal Disease, ESRD), κολπικής μαρμαρυγής (Atrial Fibrillation, AF) και φαρμακευτικής αγωγής. Ασπιρίνη: αν και τα δεδομένα είναι ασαφή, είναι υπέρ του χαμηλότερου κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου και θνησιμότητας, αλλά αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας. Βαρφαρίνη: σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας αλλά υπάρχουν ασαφή δεδομένα για την μείωση του κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου και θνησιμότητας. Αrixaban: η θνησιμότητα είναι μειωμένη με αrixaban 5 mg σε σύγκριση με αrixaban 2.5 mg και βαρφαρίνη. Ο κίνδυνος αιμορραγίας είναι χαμηλότερος με το αrixaban συγκρίνοντας το με τη βαρφαρίνη, ενώ ο κίνδυνος παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου (Transient Ischemic Attack, TIA) / εγκεφαλοαγγειακού επεισοδίου (Cerebrovascular Accident, CVA) είναι πιθανώς χαμηλότερος με αrixaban 5 mg σε σύγκριση με αrixaban 2.5 mg, αλλά όχι σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη. (+) Αυξημένος κίνδυνος, (-) Μειωμένος κίνδυνος, (*) Ασαφή δεδομένα⁶

1.1 Κολπική μαρμαρυγή σε άτομα με νεφρική νόσο τελικού σταδίου που υπόκεινται σε εξωνεφρική κάθαρση και κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου και θρομβοεμβολής

Ο κίνδυνος καρδιαγγειακών παθήσεων αυξάνεται παράλληλα με την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Ο κίνδυνος αυτός μεγιστοποιείται σε άτομα με νεφρική νόσο τελικού σταδίου που υπόκεινται σε εξωνεφρική κάθαρση⁷. Μεταξύ των καρδιαγγειακών νοσημάτων, ο κίνδυνος ισχαιμικού ΑΕΕ είναι σημαντικά αυξημένος. Η ΚΜ αντιπροσωπεύει έναν πολύ γνωστό παράγοντα κινδύνου για ισχαιμικό ΑΕΕ⁸. Η επίπτωση ΑΕΕ παρουσία κολπικής μαρμαρυγής σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση αναφέρεται ότι κυμαίνεται μεταξύ 4.8 και 5.6 ανά 100 άτομα/έτη^{4,9}.

Η συχνότητα καρδιοεμβολικών ΑΕΕ σε ασθενείς με ΚΜ, απουσία νεφρικής νόσου τελικού σταδίου, μειώνεται σημαντικά μετά από τη χορήγηση αντιπηκτικής θεραπείας. Τα ευρήματα

αυτά επιβεβαιώθηκαν σε πολλές μελέτες που συνέκριναν τη βαρφαρίνη με τα αντιαιμοπεταλιακά την ασπιρίνη και τους άμεσους αντιπηκτικούς παράγοντες με το εικονικό φάρμακο^{10,11}. Σε αυτές τις μελέτες, δεν συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου, και επομένως δεν είναι διαθέσιμα επαρκή στοιχεία για τη χρήση αντιπηκτικών παραγόντων σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου που υποβάλλονται σε θεραπεία εξωνεφρικής κάθαρσης¹¹.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση ασθενών με ΚΜ και τελικού σταδίου ΧΝΝ σε εξωνεφρική κάθαρση, από την Αμερικανική Ένωση Καρδιολογίας και του Αμερικανικού Κολλεγίου Καρδιολογίας (2014), συνιστούν τη χρήση βαρφαρίνης με στόχο INR 2.0 έως 3.0 και CHA2DS2 – VASc ≥ 2 , ενώ στις κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση της κολπικής μαρμαρυγής της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας, της Ευρωπαϊκής Καρδιοθωρακικής Χειρουργικής Εταιρείας (2016) δεν αναφέρονται συστάσεις σχετικά με αυτή την ομάδα ασθενών¹².

1.2 Επιπολασμός κολπικής μαρμαρυγής σε ασθενείς σε εξωνεφρική κάθαρση

Επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν υψηλό επιπολασμό της ΚΜ σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση, στοιχεία που έχουν υποεκτιμηθεί στο παρελθόν. Στην πολυεθνική μελέτη DOPPS, η οποία συμπεριλάμβανε 17.513 ασθενείς που υποβάλλονταν σε εξωνεφρική κάθαρση, φαίνεται ότι 2.188 ασθενείς είχαν ΚΜ¹³. Ο συνολικός επιπολασμός στη μελέτη DOPPS ήταν 12.5%, αλλά παρατήθηκε διακύμανση από 5.6% στην Ιαπωνία έως 24.7% στο Βέλγιο. Η σημαντική διακύμανση του επιπολασμού της κολπικής μαρμαρυγής σε διάφορες χώρες που παρατηρήθηκε στο μητρώο DOPPS μπορεί να αποδοθεί σε διαφορές, που σχετίζονται με την καταγωγή αλλά και με τη μεθοδολογία της επιβεβαίωσης και της διάγνωσής της^{13,14}.

Ο επιπολασμός της ΚΜ σε ασθενείς με ΧΝΝ σε εξωνεφρική κάθαρση φαίνεται επίσης ότι αυξάνεται με την πάροδο του χρόνου. Στο μητρώο του Συστήματος Νεφρικών Δεδομένων των Ηνωμένων Πολιτειών από το 1989 έως το 2006, το οποίο συμπεριλάμβανε 2.483.199 ασθενείς που παρακολουθήθηκαν για 15 έτη, ο επιπολασμός της ΚΜ υπερτριπλασιάστηκε, από το 3.5% στο 10.7%¹⁵.

1.3 Παθοφυσιολογία της ΚΜ και του ΑΕΕ σε ασθενείς με ΧΝΝ – τελικού σταδίου

Η παθοφυσιολογία της αυξημένης επίπτωσης ΚΜ σε ασθενείς με ΧΝΝ τελικού – σταδίου οφείλεται στον αυξημένο επιπολασμό των παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου για κολπική μαρμαρυγή. Επιπλέον, η ΧΝΝ τελικού σταδίου σχετίζεται με χρόνια υπερφόρτωση υγρών, με την αυξημένη συχνότητα και σοβαρότητα αρτηριακής υπέρτασης, με την ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης, με την φλεγμονή, το οξειδωτικό στρες, τις διαταραχές ηλεκτρολυτών, τις αιμοδυναμικές μεταβολές, και την υπερτροφία του καρδιακού μυός. Οι καταστάσεις αυτές οδηγούν σε ηλεκτροφυσιολογικές και δομικές αλλαγές στο μυοκάρδιο και τελικά σε ΚΜ¹⁷.

Η επίπτωση της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (Congestive Heart Failure, CHF) είναι αυξημένη και κυμαίνεται από 40.4%, 28.3% και 14.4% σε ασθενείς που υπόκεινται σε εξωνεφρική κάθαρση, περιτοναϊκή κάθαρση και μεταμόσχευση, αντίστοιχα. Η συνύπαρξη ΚΜ, προχωρημένης ηλικίας, αρτηριακής υπέρτασης και συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας επιδεινώνει ακόμη περισσότερο τον κίνδυνο ΑΕΕ και παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου, με τους ασθενείς που υπόκεινται σε εξωνεφρική κάθαρση, περιτοναϊκή κάθαρση και μεταμόσχευση να εμφανίζουν αυξημένο επιπολασμό ΑΕΕ και παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου σε ποσοστό 16.3%, 12.4% και 7.1%, αντίστοιχα².

Η ανεύρεση εγκεφαλικών μικροαιμορραγιών (Cerebral Microbleed, CMB), και οι εστιακές εναποθέσεις αιμοσιδηρίνης, σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας (Intracerebral Hemorrhage, ICH), ισχαιμικού και αιμορραγικού ΑΕΕ και είναι αρκετά συχνή μεταξύ των ασθενών που υπόκεινται σε εξωνεφρική κάθαρση (54%)¹⁸. Οι εγκεφαλικές μικροαιμορραγίες πιθανότατα οφείλονται στην ουραιμία που προκαλεί μειωμένη έκφραση της κλαουντίνης – 5 και ρήξη της ακτίνης του κυτταροσκελετού¹⁹. Η συνύπαρξη διαταραχής της νεφρικής λειτουργίας, η προχωρημένη ηλικία και η αρτηριακή υπέρταση, βρέθηκε ότι σχετίζονται με εγκεφαλικές μικροαιμορραγίες σε ασθενείς με ισχαιμικό ΑΕΕ²⁰. Σε μια μετά ανάλυση, ασθενείς με πρόσφατο ισχαιμικό ΑΕΕ, τεκμηριωμένη κολπική μαρμαρυγή και μακροχρόνια χορήγηση αντιπηκτικής θεραπείας, παρατηρήθηκε ότι οι πιθανότητες ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας συσχετίζονται με την παρουσία εγκεφαλικών μικροαιμορραγιών Odds Ratio, OR: 2.68, Confidence Interval, CI 95% 1.9 – 6.01, P=0.017) και τον αριθμό των επεισοδίων εγκεφαλικής μικροαιμορραγίας (OR 5.5, 95% CI 2.07 – 14.66, P=0.001)⁶.

Είναι λοιπόν προφανές ότι οι άνθρωποι με ΧΝΝ τελικού σταδίου και συνυπάρχουσα ΚΜ, εμφανίζουν παράλληλα αυξημένο κίνδυνο για ΑΕΕ και παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, λαμβάνουν συστηματική αντιπηκτική αγωγή για την μείωση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας που σχετίζεται με τα θρομβοεμβολικά επεισόδια. αλλά εμφανίζουν επίσης αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας⁶.

1.4 Παθοφυσιολογία άλλων καταστάσεων υπερπηκτικότητας σε ασθενείς με ΧΝΝ τελικού – σταδίου

Ο κίνδυνος εμφάνισης εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) είναι σημαντικά υψηλότερος μεταξύ των ασθενών με ΧΝΝ τελικού σταδίου σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς νεφρική νόσο τελικού – σταδίου [adjusted Hazard Ratio, aHR] 13.92, 95% CI 9.25 – 20.95), Οι ασθενείς αυτοί ευρίσκονται σε κατάσταση υπερπηκτικότητας, επειδή έχουν αυξημένα επίπεδα και δραστηριότητα πολλών προφλεγμονωδών και προπηκτικών παραγόντων, όπως η CRP, η κυστατίνη – C, η ιντερλευκίνη – 6, το ινωδογόνο, οι παράγοντες VII, VIII και IX – XII, ο TNF – α, ο παράγοντας von Willebrand, ο PAI – 1, η ομοκυστεΐνη, η θρομβοπλαστίνη και το ινωδοπεπτίδιο Α. Επιπλέον, παρατηρούνται ελαττωμένα επίπεδα της ενδογενούς αντιπηκτικής πρωτεΐνης C²¹.

Σε ασθενείς που εκτίθενται σε εξωνεφρική κάθαρση, ο χρόνος λύσης του θρόμβου έχει βρεθεί ότι είναι σημαντικά παρατεταμένος, υποδηλώνοντας διαταραχή της ινωδόλυσης²². Όταν συγκρίθηκαν μεταξύ τους ασθενείς με εξωνεφρική κάθαρση και ασθενείς που υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση φαίνεται ότι οι τελευταίοι διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο θρομβώσεων λόγω της αυξημένης ενεργοποίησης προπηκτικών παραγόντων και μακροφάγων, της αυξημένης παρουσίας θρομβοπλαστίνης και ενεργοποιητή πλασμινογόνου στην περιτοναϊκή κοιλότητα, λόγω της έκθεσης στο διάλυμα της περιτοναϊκής κάθαρσης²³. Οι μεταμοσχευμένοι ασθενείς φαίνεται ότι ευρίσκονται σε προθρομβωτική κατάσταση. Στους ασθενείς αυτούς παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου, d – διμερών, IL – 6, θρομβίνης, θραύσμα ενεργοποίησης προθρομβίνης, καθώς και ερυθροκυττάρωση²⁴.

1.4 Παθοφυσιολογία του αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας σε άτομα με ΧΝΝ τελικού – σταδίου

Οι ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου εκτός από την υπερπηκτικότητα, φαίνεται ότι έχουν επίσης και αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας²⁵. Στους ασθενείς αυτούς παρατηρείται διαταραχή της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων και του αγγειακού ενδοθηλίου^{26,27}.

Σε μια μελέτη, η οποία αξιολόγησε την αιμόσταση σε αρρώστους με ΧΝΝ τελικού σταδίου, παρατηρήθηκαν μειωμένη ικανότητα παραγωγής θρομβίνης και δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων²². Επιπλέον, τα άτομα που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση, είναι γνωστό ότι λαμβάνουν ενδοφλέβια ηπαρίνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, η οποία αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας. Οι μηχανισμοί δυσλειτουργίας των αιμοπεταλίων και της εξασθενημένης αλληλεπίδρασης μεταξύ των αιμοπεταλίων και του ενδοθηλίου σε ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου φαίνονται στον Πίνακα 1⁶.

Πίνακας 1: Μηχανισμοί που εμπλέκονται στη δυσλειτουργίας των αιμοπεταλίων και στη διαταραγμένη αλληλεπίδραση των αιμοπεταλίων με το ενδοθήλιο σε νεφρική νόσο τελικού – σταδίου²⁷

Μηχανισμοί δυσλειτουργίας των αιμοπεταλίων

- Διαταραχή του μεταβολισμού του αραχιδονικού οξέος και των προσταγλανδινών
- Διαταραχή των α – κοκκίων των αιμοπεταλίων
- Διαταραχή της σύνθεσης ή / και της απελευθέρωσης θρομβοξάνης A2
- Διαταραχή δέσμευσης του ινωδογόνου στους υποδοχείς γλυκοπρωτεΐνης IIb / IIIa στα αιμοπετάλια
- Ουραιμικές τοξίνες, οξειδωτικό στρες και φλεγμονή

Μηχανισμοί διαταραγμένης αλληλεπίδρασης μεταξύ αιμοπεταλίων και ενδοθηλίου

- Μείωση των υποδοχέων της γλυκοπρωτεΐνης Ib (Glycoprotein Ib, GPIb) των αιμοπεταλίων
- Ανεπαρκής δέσμευση του παράγοντα vWF και του ινωδογόνου στα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια
- Αυξημένα επίπεδα προστακυκλίνης και μονοξειδίου του αζώτου (NO)

1.5 Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα της συστηματικής αντιπηκτικής αγωγής σε άτομα με XNN τελικού σταδίου με συνυπάρχουσα ΚΜ

Ατομα με XNN τελικού σταδίου και συνυπάρχουσα ΚΜ, όταν δεν λαμβάνουν θεραπεία με αντιπηκτικά ή αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα, εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο ισχαιμικού ΑΕΕ (επίπτωση 6.9 ανά 100 ασθενείς – έτη)²⁸. Σε μία μελέτη που περιλάμβανε 5.629 ασθενείς με XNN τελικού σταδίου με συνυπάρχουσα ΚΜ, η συχνότητα ισχαιμικού και αιμορραγικού ΑΕΕ ήταν 22.8 και 5.0 ανά 1.000 ασθενείς – έτη, αντίστοιχα. Ωστόσο, παρατηρήθηκε ότι η χρόνια ΚΜ σχετίζεται μόνο με αυξημένο κίνδυνο ισχαιμικού ΑΕΕ (HR 1.26, 95% CI 1.06 – 1.49, P=0.0005), και όχι αιμορραγικού²⁹. Σε μια άλλη μελέτη που περιλάμβανε άτομα που υποβάλλονταν σε εξωνεφρική κάθαρση και άτομα που υποβάλλονταν σε περιτοναϊκή κάθαρση (HR 1.07, 95% CI 0.80 – 1.44), η συχνότητα ισχαιμικού ΑΕΕ ήταν παρόμοια. Όμως ο κίνδυνος αιμορραγικού ΑΕΕ ήταν μικρότερος σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε περιτοναϊκή κάθαρση σε σύγκριση με ασθενείς που υποβάλλονταν σε εξωνεφρική κάθαρση (HR 0.34, 95% CI 0.13 – 0.90)³⁰. Οι ασθενείς μετά από μεταμόσχευση νεφρού έχουν επίσης αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΚΜ και ΑΕΕ ή παροδικού ΑΕΕ, ο οποίος εμφανίζεται σε περισσότερο από 7% των ληπτών μοσχεύματος και συνήθως εντός 3 ετών από τη μεταμόσχευση³¹.

Η εμφάνιση ΑΕΕ σε ασθενείς με XNN τελικού σταδίου αποτελεί δυσμενή προγνωστικό παράγοντα. Σε μια ανάλυση κοόρτης ασθενών που νοσηλεύτηκαν με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ, ο κίνδυνος ενδονοσοκομειακής θνητότητας (7.6% έναντι 5.2%, P < 0.001), σήψης (4% έναντι 2.5%, P < 0.001), και παρατεταμένης νοσηλείας (διάμεσος χρόνος 6 ημέρες έναντι 5 ημερών, P < 0.001) και κόστους υγειονομικής περίθαλψης (διάμεσο κόστος 11.046 \$ έναντι 10.357 \$, P < 0.001) ήταν αυξημένα σε όλους τους αρρώστους με XNN τελικού σταδίου σε σύγκριση με αυτούς που δεν υποβάλλονταν σε εξωνεφρική κάθαρση. Επιπρόσθετα, ο κίνδυνος επιπλοκών, όπως ο μηχανικός αερισμός και η τοποθέτηση γαστροστομίας ήταν αυξημένη στους ασθενείς με ΑΕΕ³².

Επιπλέον, άτομα με XNN τελικού σταδίου, και ιδιαίτερα όσοι υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, ιδιαίτερα του ανώτερου πεπτικού εξαιτίας διαβρωτικής οισοφαγίτιδας, ή λόγω άλλων αιτιών, όπως επιπλοκών που σχετίζονται με την αρτηριοφλεβική πρόσβαση, την στοματική, την ρινική ή την ουρογεννητική οδού³³. Ο

κίνδυνος ενδονοσοκομειακής θνητότητας, ανάγκης για μετάγγιση συμπυκνωμένων ερυθρών, υποτροπής των αιμορραγιών, παρατεταμένης νοσηλείας είναι όλοι αυξημένοι στους ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου με γαστρεντερική αιμορραγία³⁴. Ο κίνδυνος τραυματικής αλλά και αυτόματης υποσκληρίδιας αιμορραγίας είναι επίσης αυξημένος μεταξύ των ασθενών με ΧΝΝ τελικού σταδίου, και είναι περισσότερο αυξημένη σε άτομα που υποβάλλονται σε θεραπεία εξωνεφρικής κάθαρσης σε σύγκριση με αυτούς που υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση (HR 1.62, 95% CI 1.17 – 2.33). Το ιστορικό ΚΜ και η χρήση φαρμάκων όπως αντιαιμοπεταλιακά και η βαρφαρίνη σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο υποσκληρίδιας αιμορραγίας σε αυτή την κοόρτη³⁵. Τέλος, ο κίνδυνος αιμορραγίας είναι σημαντικά αυξημένος σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρο, σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό (σχετικός κίνδυνος [Relative Risk, RR] 8.2, 95% CI 6,9 – 9,7)³⁶.

Σε μία μελέτη 255 ασθενών με ΧΝΝ τελικού σταδίου, ο κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας ήταν σημαντικά αυξημένος με τη ταυτόχρονη χορήγηση ασπιρίνης και βαρφαρίνης (6.3% ανά άτομο /έτη έκθεσης, 95% CI 2.1 – 14.8, P=0.006), ο οποίος αντιστοιχούσε σε 3.1% ανά άτομο/ έτος έκθεσης μόνο για βαρφαρίνη (95% CI 1 – 7.3, P=0.07) και 4.4% ανά άτομο/έτη έκθεσης μόνο για ασπιρίνη (95% CI 2.3 έως 7.7, P=0.002)³⁷. Ωστόσο, δεν υπήρχε αυξημένος κίνδυνος ενδοκρανιακής αιμορραγίας ή αιμορραγίας του πεπτικού ή θνητότητας με τη χρήση βαρφαρίνης μόνης. Επομένως, η απόφαση χορήγησης ή μη αντιπηκτικής αγωγής με τελικού σταδίου ΧΝΝ και ΚΜ είναι αμφιλεγόμενη λόγω του αυξημένου κινδύνου εμφάνισης υποσκληρίδιας αιμορραγίας στο ΚΝΣ ή αιμορραγίας πεπτικού⁶.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Σκοπός της Μελέτης

Διερεύνηση των επιλογών αντιπηκτικής αγωγής σε αρρώστους με τελικού σταδίου ΧΝΝ που υπόκεινται σε θεραπεία εξωνεφρικής κάθαρσης, και συνυπάρχουσα ΚΜ

Μεθοδολογία

Πηγές δεδομένων και στρατηγική αναζήτησης

Η παρούσα μελέτη αφορά συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας. Η αναζήτηση της βιβλιογραφίας για δημοσιευμένες μελέτες διεξήχθη μέσω των ηλεκτρονικών βάσεων δεδομένων PubMed, MEDLINE, ScienceDirect και Google Scholar με ημερομηνία δημοσίευσης μεταγενέστερη του 2015 - 2022. Οι όροι αναζήτησης που χρησιμοποιήθηκαν ήταν: αντιπηκτική αγωγή, αντιθρομβωτική αγωγή, νεφρική νόσος τελικού σταδίου, χρόνια νεφρική νόσος, νεφρική ανεπάρκεια, κολπική μαρμαρυγή, αρρυθμία, εξωνεφρική κάθαρση. Η αναζήτηση διεξήχθη με τη χρήση συζεύξεων “Η” ή “ΚΑΙ” ανά περίπτωση.

Κριτήρια ένταξης

Προκειμένου να γίνει η επιλογή των δημοσιευμένων μελετών, οι οποίες συμπεριλήφθησαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση, τέθηκαν ορισμένα κριτήρια επιλογής, όπως:

1. Άρθρα δημοσιευμένα σε έγκυρα και έγκριτα επιστημονικά περιοδικά
2. Η γλώσσα γραφής των άρθρων να είναι η αγγλική
3. Τα άρθρα να έχουν ημερομηνία δημοσίευσης μεταγενέστερη του 2015
4. Οι λέξεις – κλειδιά του άρθρου να σχετίζονται με τον τίτλο της παρούσας ανασκόπησης
5. Οι έρευνες να είναι πρωτογενείς
6. Οι μελέτες να έχουν αντικείμενο ανθρώπους με ΧΝΝ τελικού σταδίου με συνυπάρχουσα ΚΜ, που βρίσκονται σε θεραπεία εξωνεφρικής κάθαρσης

Κριτήρια αποκλεισμού

Το κριτήριο αποκλεισμού από την μελέτη ήταν:

1. Άρθρα δημοσιευμένα σε άλλη γλώσσα πλην της αγγλικής
2. Άρθρα που είχαν δημοσιευθεί πριν από το 2015
3. Άρθρα με τίτλο όπου δεν συμπεριλαμβάνονταν οι λέξεις – κλειδιά

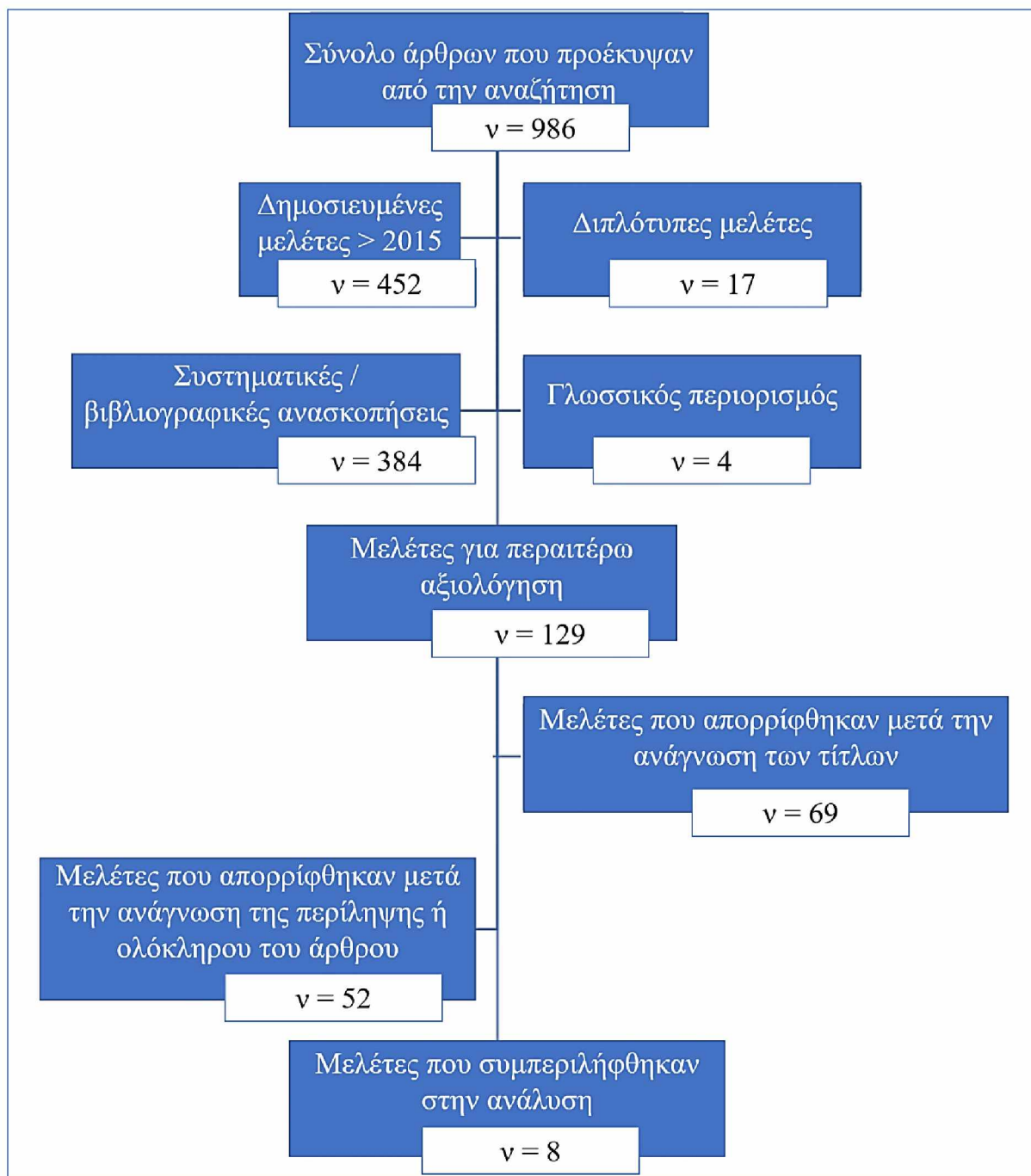
4. Άρθρα που αφορούσαν ανασκοπήσεις ή βιβλιογραφικές αναφορές
5. Αδυναμία πρόσβασης στο πλήρες κείμενο του άρθρου, αλλά μόνο στην περίληψη αυτού

Διαδικασία επιλογής άρθρων

Τα βήματα που ακολουθήθηκαν για την επιλογή των άρθρων που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση ήταν τα εξής:

1. Στο πεδίο «αναζήτηση βιβλιογραφίας» από τις επιλεγμένες βάσεις δεδομένων γράφτηκαν οι λέξεις – κλειδιά και οι συνδυασμοί τους. Το σύνολο των άρθρων που προέκυψαν από την αναζήτηση ήταν 986
2. Στη συνέχεια τέθηκε χρονικός περιορισμός (2015 – 2022) και αποκλείστηκαν 452 μελέτες. Το σύνολο των άρθρων που προέκυψαν για περαιτέρω αξιολόγηση ήταν 534
3. Έπειτα από την αφαίρεση των διπλότυπων άρθρων (17), το σύνολο των άρθρων που απέμειναν ήταν 517
4. Τέθηκαν περιορισμοί ως προς το είδος των μελετών, και συγκεκριμένα επιλέχθηκαν μόνο πρωτογενείς μελέτες, ενώ παράλληλα απορρίφθηκαν τα άρθρα που ήταν βιβλιογραφικές ή συστηματικές ανασκοπήσεις ($n = 384$). Το σύνολο των μελετών που προέκυψαν για περαιτέρω αξιολόγηση ήταν 133
5. Εφαρμόστηκε το κριτήριο του γλωσσικού περιορισμού και συγκεκριμένα η αγγλική γλώσσα και αποκλείστηκαν 4 άρθρα, με αποτέλεσμα 129
6. Αναγνώριση των τίτλων βάσει συνάφειας με το θέμα της παρούσας συστηματικής ανασκόπηση και αποκλείστηκαν 69. Σύνολο προς διερεύνηση άρθρων 60
7. Ανάγνωση της περίληψης ή ολόκληρου του άρθρου, όπου αποκλείστηκαν 52 άρθρα

Τελικά επιλέχθηκαν 8 άρθρα. Η διαδικασία επιλογής των άρθρων παρουσιάζεται και στο παρακάτω διάγραμμα ροής (Εικόνα 2).



Εικόνα 2: Διάγραμμα Ροής Prisma

Αποτελέσματα

Η έρευνα περιλάμβανε 8 μελέτες (Πίνακας 2), εκ των οποίων η έξι (6) ήταν αναδρομικές μελέτες κοόρτης^{39,40-43,45} και οι υπόλοιπες δύο (2) ήταν προοπτικές μελέτες κοόρτης^{38,44}. Τα κύρια αντιπηκτικά φάρμακα που χρησιμοποιήθηκαν ήταν η βαρφαρίνη^{38,39-44}, το arixaban^{39,42}, το dabigatran⁴³ και το rivaroxaban⁴³. Τα κύρια πρωτογενή τελικά σημεία που

μελετήθηκαν ήταν η θνησιμότητα από όλες τις αιτίες^{38,41,43,45}, ο κίνδυνος ΑΕΕ ή και συστηματικής εμβολής^{38-41,44,45}, ο κίνδυνος αιμορραγίας^{38,39,41-44}, ο κίνδυνος καρδιαγγειακής θνητότητας³⁸ και ο κίνδυνος νοσηλείας⁴³. Συνολικά μελετήθηκαν 62.299 ασθενείς, εκ των οποίων οι 37.462 λάμβαναν βαρφαρίνη³⁸⁻⁴⁵, οι 2.391 λάμβαναν apixaban^{39,42}, οι 281 λάμβαναν dabigatran⁴³, οι 244 λάμβαναν rivaroxaban⁴³, ενώ οι 21.921 δεν λάμβαναν καμία αντιπηκτική αγωγή.

Ειδικότερα, σε μια μελέτη, η οποία είχε ως στόχο τη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ της χρήσης ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ και της θνητότητας σε μία ομάδα ασθενών με ΧΝΝ τελικού σταδίου που υποβάλλονταν σε θεραπεία εξωνεφρικής κάθαρσης, έδειξε ότι η χρήση της βαρφαρίνης σε σύγκριση με την μη χρήση βαρφαρίνης συσχετίστηκε με 1.2 φορές (95% CI 1.0 – 1.5) αυξημένο κίνδυνο θνητότητας από όλες τις αιτίες, 1.5 φορές (95% CI 0.6 – 4.0) αυξημένο κίνδυνο θνητότητας από ΑΕΕ, 1.3 φορές (95% CI 0.4 – 4.2) αυξημένο κίνδυνο θνητότητας από αιμορραγία, και 1.2 φορές (95% CI 0.9 – 1.8) αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής θνητότητας³⁸.

Σε μια άλλη μελέτη, η οποία είχε ως στόχο τη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας της χρήσης βαρφαρίνης σε αρρώστους με ΚΜ που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι κατά την παρακολούθησης διάρκειας 15.9 ± 11.1 μηνών, η χρήση της βαρφαρίνης συσχετίστηκε με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου (HR 1.56, 95% CI 1.10 – 2.22, $p = 0.013$)⁴⁰.

Σε μια άλλη μελέτη, προσδιορίστηκε ο κίνδυνος θνητότητας από ΑΕΕ όπως και αιμορραγίας που σχετίζεται με τη χρήση βαρφαρίνης σε ασθενείς με ΚΜ που τίθενται σε αιμοκάθαρση και έδειξε ότι η χρήση βαρφαρίνης σχετίζεται με μικρότερο κίνδυνο θνητότητας από κάθε αιτία (HR 0.76, 95% CI 0.69 – 0.84) και μικρότερο κίνδυνο ισχαιμικού ΑΕΕ (HR 0.68, 95% CI 0.52 – 0.91), ενώ δεν βρέθηκε συσχέτιση με υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου (HR 1.2, 95% CI 0.6 – 2.2) ή αιμορραγία πεπτικού (HR 0.97, 95% CI 0.77 – 1.2)⁴¹. Ομοίως, και σε μια άλλη μελέτη, βρέθηκε ότι η βαρφαρίνη σχετίζεται με οριακά μειωμένο κίνδυνο ισχαιμικού ΑΕΕ (HR 0.68, 95% CI 0.47 – 0.99) και μειωμένη θνητότητα (HR 0.84, 95% CI 0.73 – 0.97)⁴⁵.

Σε μια μελέτη, όπου διερευνήθηκε η δράση της αντιπηκτικής αγωγής και της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε ασθενείς με ΚΜ που υποβαλλόταν σε αιμοκάθαρση, βρέθηκε ότι η αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία, αλλά όχι η από του στόματος αντιπηκτική αγωγή, σχετιζόταν με αυξημένη θνητότητα (HR 1.71, 95% CI 1.10 – 2.64, $p = 0.02$), ενώ η επιβίωση

των ασθενών που λάμβαναν από του στόματος αντιπηκτική αγωγή ήταν καλύτερη από αυτή των ασθενών που διέκοψαν τη λήψη της αντιπηκτικής αγωγής (68.6 έναντι 49.6%, $p = 0.07$). Όμως, η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής δεν βρέθηκε να σχετίζεται με στατιστικά σημαντικά μειωμένο κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων (HR 0.12, 95% CI 0.00 – 3.59, $p = 0.20$), ενώ οι ασθενείς αυτοί εμφάνισαν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας (HR 3.96, 95% CI 1.15 – 13.68, $p = 0.03$)

Όσον αφορά τους άμεσους αναστολείς του παράγοντα Χα και της θρομβίνης, μια μελέτη, που αξιολόγησε ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου και συνυπάρχουσα ΚΜ που υποβαλλόταν σε θεραπεία εξωνεφρικής κάθαρσης και ελάμβαναν αrixaban, έδειξε ότι σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη, το αrixaban σχετιζόταν στατιστικά με σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας (HR 0.72, 95% CI 0.59 – 0.87, $P < 0.001$, ενώ δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στον κίνδυνο ΑΕΕ και συστηματικής εμβολής (HR 0.88, 95% CI 0.69 – 1.12, $p = 0.29$)³⁹.

Σε μια άλλη μελέτη όπου συγκρίθηκε η χορήγηση αrixaban με βαρφαρίνη σε ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου σε χρόνια θεραπεία εξωνεφρικής κάθαρσης, τόσο τα σοβαρά όσο και τα ήπια αιμορραγικά επεισόδια δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων⁴².

Τέλος, όταν συγκρίθηκε η χορήγηση βαρφαρίνης με dabigatran και rivaroxaban, αποδείχθηκε ότι το dabigatran (RR 1.48, 95% CI 1.21 – 1.81, $p = 0.0001$) και το rivaroxaban (RR 1.38, 95% CI 1.03 – 1.83, $p = 0.04$) σχετίζονται με μεγαλύτερο κίνδυνο νοσηλείας ή θνητότητας από αιμορραγία σε σύγκριση με την βαρφαρίνη. Ο κίνδυνος θανάτου από αιμορραγικό επεισόδιο ήταν σημαντικά μεγαλύτερος μετά τη χορήγηση dabigatran (RR 1.78, 95% CI 1.18 – 2.68, $p = 0.006$) και το rivaroxaban (RR 1.71, 95% CI 0.94 – 3.12, $p = 0.07$) σε σύγκριση με την βαρφαρίνη⁴³.

Πίνακας 2: Βασικά στοιχεία μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην συστηματική ανασκόπηση

Συγγραφέας, έτος	Στόχος	Δείγμα	Σχεδιασμός μελέτης	Αποτελέσματα
<i>Voskamp, 2018</i> [38]	Διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ της χρήσης ανταγωνιστών της βιταμίνης K και της θνητότητας σε μία ομάδα ασθενών με XNN τελικού σταδίου που υποβάλλονταν σε θεραπεία εξωνεφρικής κάθαρσης	1.718 ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (όχι αποκλειστικά ασθενείς με KM) n = 224 με ανταγωνιστές βιταμίνης K και n= 1474 απουσία ανταγωνιστών βιταμίνης K	Προοπτική μελέτη κοόρτης	Η χρήση ανταγωνιστών της βιταμίνης K σε σύγκριση με τη μη – χρήση ανταγωνιστών της βιταμίνης K συσχετίστηκε με 1.2 φορές (95% διάστημα εμπιστοσύνης [Confidence Interval, CI] 1.0 – 1.5)) αυξημένο κίνδυνο θνητότητας από όλες τις αιτίες, 1.5 φορές (95% CI 0.6 – 4.0) αυξημένο κίνδυνο θνητότητας από ΑΕΕ, 1.3 φορές (95% CI 0.4 – 4.2) αυξημένο κίνδυνο θνητότητας από αιμορραγία, και 1.2 φορές (95% CI 0.9 – 1.8) αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής θνητότητας
<i>Siontis, 2018</i> [39]	Προσδιορισμός των προτύπων χρήση του arixaban και των σχετιζόμενων αποτελεσμάτων του σε άτομα με XNN τελικού σταδίου και συνυπάρχουσα ΚΜ που τίθενται σε θεραπεία εξωνεφρικής κάθαρσης	25.523 αρρώστους με XNN τελικού σταδίου και ΚΜ που βρίσκονται σε εξωνεφρική κάθαρση (αιμοκάθαρση και περιτοναϊκή κάθαρση) n = 2.351 με arixaban και n = 23.172 με βαρφαρίνη	Αναδρομική μελέτη κοόρτης	Μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών (ομάδα arixaban και ομάδα βαρφαρίνης) δεν υπήρχε διαφορά στους κινδύνους ΑΕΕ / συστηματικής εμβολής (HR 0.88, 95% CI 0.69 – 1.12, p = 0.29) αλλά το arixaban σχετίστηκε με σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας (HR 0.72, 95% CI 0.59 – 0.87, P < 0.001)
<i>Yoon, 2017</i> [40]	Διερεύνηση της αποτελεσματικότητας της χρήσης βαρφαρίνης σε ασθενείς με ΚΜ που τίθενται σε αιμοκάθαρση	9.974 ασθενείς με ΚΜ που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση n = 2.921 χρήση βαρφαρίνης και n = 7.053	Αναδρομική μελέτη κοόρτης	Κατά τη διάρκεια μίας μέσης διάρκειας παρακολούθησης 15.9 ± 11.1 μηνών, ο κίνδυνος εμφάνισης αιμορραγικού ΑΕΕ σχετίστηκε σημαντικά με τη χρήση βαρφαρίνης (HR 1.56, 95% CI 1.10 – 2.22, p = 0.013)

		μη – χρήση βαρφαρίνης		
<i>Kai, 2017</i> [41]	Προσδιορισμός του κινδύνου θνητότητας, ΑΕΕ και αιμορραγίας που σχετίζεται με τη χρήση βαρφαρίνης σε άτομα με ΚΜ που τίθενται σε αιμοκάθαρση	4.286 ασθενείς με ΚΜ που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση n = 989 χρήση βαρφαρίνης και n = 3.297 μη – χρήση βαρφαρίνης	Αναδρομική μελέτη κοόρτης	Η χρήση της βαρφαρίνης συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας από κάθε αιτία (HR 0.76, 95% CI 0.69 – 0.84) και χαμηλότερο κίνδυνο ισχαιμικού ΑΕΕ (HR 0.68, 95% CI 0.52 – 0.91). Η χρήση βαρφαρίνης δεν σχετίστηκε με υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγικού ΑΕΕ (HR 1.2, 95% CI 0.6 – 2.2) ή αιμορραγίας πεπτικού (HR 0.97, 95% CI 0.77 – 1.2)
<i>Sarrat, 2017</i> [42]	Σύγκριση των ποσοστών αιμορραγίας σε ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου που υποβάλλονται σε χρόνια αιμοκάθαρση και λαμβάνουν apixaban ή βαρφαρίνη	160 άρρωστοι με ΚΜ ή φλεβική θρομβοεμβολή που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση n = 120 χρήση βαρφαρίνης και n = 40 χρήση apixaban	Αναδρομική μελέτη κοόρτης	Υπήρξαν 7 μείζονα αιμορραγικά συμβάντα στην ομάδα της βαρφαρίνης σε σύγκριση με μηδέν στην ομάδα της apixaban (p = 0.34). Υπήρχαν παρόμοια ποσοστά μη μείζονων αιμορραγικών συμβάντων (12.5% έναντι 5.8%, p = 0.17) και ήπιας αιμορραγίας (2.5% έναντι 2.5%, p = 0.74) σε ασθενείς που έλαβαν apixaban και βαρφαρίνη
<i>Chan, 2015</i> [43]	Προσδιορισμός της ασφάλειας της συνταγογράφησης dabigatran ή rivaroxaban σε ασθενείς με ΚΜ που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση	8.064, 281 και 244 ασθενείς με ΚΜ που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση και λάμβαναν βαρφαρίνη, dabigatran και rivaroxaban, αντίστοιχα	Αναδρομική μελέτη κοόρτης	Το dabigatran (RR 1.48, 95% CI 1.21 – 1.81, p = 0.0001) και το rivaroxaban (RR 1.38, 95% CI 1.03 – 1.83, p = 0.04) σχετίζονται με υψηλότερο κίνδυνο νοσηλείας ή θνητότητας από αιμορραγία σε σύγκριση με βαρφαρίνη. Ο κίνδυνος κατάληξης από αιμορραγικό επεισόδιο ήταν σημαντικά μεγαλύτερος με το dabigatran (RR 1.78, 95% CI 1.18 – 2.68, p = 0.006) και το rivaroxaban (RR 1.71, 95% CI 0.94 – 3.12, p = 0.07) σε σύγκριση με την βαρφαρίνη
<i>Genovesi, 2015</i> [44]	Διερεύνηση της επίδρασης της χρήσης της αντιπηκτικής αγωγής από το στόμα σε ασθενείς με ΚΜ που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση	290 ασθενείς με ΚΜ που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (χρήση ή μη χρήση βαρφαρίνης) n = 134 χρήση OAT και n	Προοπτική παρατηρητική μελέτη κοόρτης	Η αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία, και όχι η από του στόματος αντιπηκτική, σχετίστηκε με αυξημένη θνητότητα (HR 1.71, 95% CI 1.10 – 2.64, p = 0.02), ενώ η εκτιμώμενη επιβίωση των ασθενών που λάμβαναν την αντιπηκτική, έτεινε να είναι υψηλότερη από αυτή των ασθενών που διέκοψαν τη λήψη της (68.6 έναντι 49.6%,

		= 156 μη χρήση OAT		p = 0.07). Η αντιπηκτική αγωγή δεν σχετίστηκε με σημαντικά μειωμένο κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων (HR 0.12, 95% CI 0.00 – 3.59, p = 0.20), ενώ συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας (HR 3.96, 95% CI 1.15 – 13.68, p = 0.03)
<i>Shen, 2015</i> [46]	Εξέταση των αποτελεσμάτων μετά από την έναρξη θεραπείας με βαρφαρίνη σε σχέση με τη μη χρήση της βαρφαρίνης σε μία μεγάλη ομάδα ασθενών με ΚΜ που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση	12.284 ασθενείς με διαγνωσμένη ΚΜ που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση n = 1.838 χρήση βαρφαρίνης και n = 10.446 μη χρήση βαρφαρίνης	Αναδρομική μελέτη κοόρτης	Η βαρφαρίνη σχετίστηκε με οριακά μειωμένο κίνδυνο ισχαιμικού ΑΕΕ (HR 0.68, 95% CI 0.47 – 0.99) και μειωμένη θνητότητα (HR 0.84, 95% CI 0.73 – 0.97)

Συζήτηση

Δεδομένα από τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές που να έχουν διερευνήσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της αντιπηκτικής αγωγής για την πρόληψη ΑΕΕ σε ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου με συνυπάρχουσα ΚΜ που υποβάλλονται σε θεραπεία εξωνεφρικής κάθαρσης, δεν υπάρχουν⁴⁶. Κατά καιρούς έχουν χρησιμοποιηθεί μεγάλα μητρώα και μελέτες παρατήρησης για την σύγκριση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας των διαφόρων αντιπηκτικών φαρμάκων¹¹.

Στην παρούσα ανασκόπηση τα ευρήματα μελετών όπου χρησιμοποιήθηκε η βαρφαρίνη, έδειξαν ετερόκλητα ευρήματα. Σε μερικές μελέτες φάνηκε ότι η βαρφαρίνη δεν έχει προστατευτική επίδραση στη θνητότητα. Παράλληλα ο κίνδυνος ΑΕΕ, αιμορραγίας και καρδιαγγειακών επεισοδίων είναι αυξημένος^{38,40}. Άλλες μελέτες συσχετίζουν την χρήση της βαρφαρίνης με μικρότερη θνητότητα και μικρότερο κίνδυνο ισχαιμικού ΑΕΕ^{41,44,45}. Επίσης, φάνηκε ότι η χορήγηση arixaban σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο σοβαρής αιμορραγίας, θρομβοεμβολής και θνητότητας σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη^{39,42}. Η χορήγηση dabigatran και rivaroxaban σχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο νοσηλείας και θνητότητας από αιμορραγία σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη⁴³.

Η πλειοψηφία των μελετών ήταν αναδρομικές μελέτες κοόρτης που συνέκριναν την επίπτωση ΑΕΕ, αιμορραγίας ή θανάτου μεταξύ ασθενών που έλαβαν ή όχι βαρφαρίνη. Για δεκαετίες, η βαρφαρίνη ήταν η βασική αντιπηκτική αγωγή για την πρόληψη ισχαιμικού ΑΕΕ σε ασθενείς με ΚΜ που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση. Ωστόσο, αυτή η ομάδα των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών διατρέχει αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, πιθανώς λόγω της συνυπάρχουσας υποκείμενης δυσλειτουργίας των αιμοπεταλίων^{47,48}.

Σε μια προοπτική μελέτη κοόρτης 1718 ασθενείς με ή χωρίς ΚΜ που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση, δεν εμφάνισαν προστατευτική επίδραση από την χορήγηση της βαρφαρίνης όσον αφορά τη θνητότητα³⁸. Άλλες μελέτες έδειξαν ότι υπάρχει αυξημένη επίπτωση αιμορραγικού ΑΕΕ με τη χορήγηση βαρφαρίνης⁴⁰.

Σύμφωνα με τα ευρήματα των μελετών, οι περισσότερες μελέτες που διερεύνησαν την επίδραση της βαρφαρίνης σε ασθενείς με ΚΜ που βρίσκονται σε αιμοκάθαρση, δεν έδειξαν προστατευτική δράση όσον αφορά τον κίνδυνο ΑΕΕ ή αυξημένη επιβίωση. Τα αποτελέσματα των διαφόρων μελετών είναι αμφιλεγόμενα, χωρίς να ανευρίσκονται στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα ως προς τα ΑΕΕ και την επιβίωση^{49,50,51}.

Όσον αφορά την εμφάνιση αιμορραγιών σε ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου και ΚΜ, τα αποτελέσματα είναι ιδιαίτερης σημασίας σε περιβάλλον αιμοκάθαρσης επειδή οι αιμορραγικές επιπλοκές είναι συχνές μεταξύ ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, και επομένως δεν αποτελούν έκπληξη τα ευρήματα αρκετών ερευνητών που αναδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας σε χρήστες βαρφαρίνης σε σύγκριση με ασθενείς που δεν έλαβαν^{40,47}. Επίσης, οι ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου έχουν πολλαπλές συννοσηρότητες και μειωμένο προσδόκιμο επιβίωσης⁵². Εντούτοις, όσον αφορά τη θνητότητα σε χρήστες βαρφαρίνης σε σύγκριση με μη – χρήστες, τα ευρήματα των μελετών της παρούσας ανασκόπησης δεν ήταν πειστικά.

Έτσι λοιπόν, η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της βαρφαρίνης ή άλλων ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ για την πρόληψη ΑΕΕ, αιμορραγιών, κ.λ.π. σε περιβάλλον αιμοκάθαρσης δεν επιβεβαιώνονται σαφώς.

Σε κλινικές δοκιμές και αναλύσεις ασθενών με ΚΜ, χωρίς ΧΝΝ τελικού σταδίου, νεότερες φαρμακευτικές ουσίες, τα DOACs έχουν δείξει πιο ευνοϊκό προφίλ ως προς τις αιμορραγίες σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη^{46,53,54}. Μία μελέτη που χρησιμοποίησε τη βάση δεδομένων Fresenius Medical Care North America ESRD ανέφερε ότι σε άτομα που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση και ελάμβαναν dabigatran ή rivaroxaban παρατηρήθηκαν δυσμενή αποτελέσματα κινδύνου νοσηλείας και θνητότητας από αιμορραγία⁴³. Ο αναστολέας του ενεργοποιημένου παράγοντα Χα, το apixaban αποβάλλεται κυρίως από το ήπαρ και λιγότερο από τη νεφρική οδό και μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου⁵⁴.

Τα αποτελέσματα της μελέτης μας ευρίσκονται σε συμφωνία με τα αποτελέσματα προγενέστερων μελετών, όπου περιγράφεται ότι η χορήγηση apixaban σε ανθρώπους με ΧΝΝ τελικού σταδίου σχετίζεται με μικρότερο κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας, ΑΕΕ, συστηματικών εμβολών και θνητότητας σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη³⁹, ενώ η χορήγηση dabigatran και rivaroxaban σχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο νοσηλείας και θνητότητας από αιμορραγία σε σύγκριση με την βαρφαρίνη⁴³.

Συμπεράσματα

- Η βαρφαρίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσεκτική τιτλοποίηση της δόσης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση με βάση τις ενδείξεις από ορισμένες μελέτες που έχουν δείξει μεγαλύτερο κίνδυνο αιμορραγικών επεισοδίων. Σε άλλες μελέτες φάνηκε ότι η χρήση βαρφαρίνης σχετίζεται με μικρότερη θνητότητα από κάθε αιτία και ισχαιμικό ΑΕΕ, χωρίς σημαντική αύξηση του κινδύνου αιμορραγίας σε αυτούς με ΚΜ που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση.
- Η από του στόματος χορηγούμενη αντιπηκτική αγωγή με ανταγωνιστές βιταμίνης Κ δεν σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα, σε αντίθεση με την αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Ωστόσο, δεν παρατηρείται μείωση της συχνότητας εμφάνισης ισχαιμικού ΑΕΕ.
- Μεταξύ των αρρώστων με ΧΝΝ τελικού σταδίου και συνυπάρχουσα ΚΜ, η χορήγηση arixaban δύναται να συσχετιστεί με μικρότερο κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη.
- Ο αιμορραγικός κίνδυνος είναι παρόμοιος σε ασθενείς που λαμβάνουν arixaban και σε εκείνους που λαμβάνουν βαρφαρίνη. Το arixaban θα πρέπει να χορηγείται προσεκτικά σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση έως ότου υπάρξουν καλά σχεδιασμένες μελέτες.
- Σε άτομα με ΧΝΝ που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση δεν υπάρχουν μελέτες που να υποστηρίζουν ότι τα οφέλη από την χορήγηση dabigatran και rivaroxaban υπερτερούν των κινδύνων, ενώ έχειδειχθεί ότι σχετίζονται με μεγαλύτερο κίνδυνο νοσηλείας και θνητότητας από αιμορραγία σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. United States Renal Data System (2019). 2019 USRDS annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. USRDS. [Internet] Available from: <https://www.usrds.org/annual-data-report.2019>
2. United States Renal Data System (2018). 2018 USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. USRDS. [Internet] Available from: <https://www.usrds.org/annual-data-report.2018>
3. Buiten MS, de Bie MK, Rotmans JJ, et al. (2014). The dialysis procedure as a trigger for atrial fibrillation: new insights in the development of atrial fibrillation in dialysis patients. *Heart* 2014;100:685-690
4. Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, et al. (2012). Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2012;367:625-635.
5. Wanner C, Herzog CA, Turakhia MP, Conference Steering Committee (2018). Chronic kidney disease and arrhythmias: highlights from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2018;94:231- 234.
6. Goel N, Jain D, Haddad DB, Shanbhogue D (2020). Anticoagulation in patients with end – stage renal disease and atrial fibrillation: confusion, concerns and consequences. *Journal of Stroke* 2020;22(3):306-316
7. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. (2004). Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351:1296–305
8. Seliger SL, Gillen DL, Longstreth WT, et al. (2003). Elevated risk of stroke among patients with end- stage renal disease. *Kidney Int*. 2003;64:603–9.
9. Chan KE, Lazarus JM, Thadhani R, Hakim RM (2009). Warfarin use associates with increased risk for stroke in hemodialysis patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:2223–
10. Mant J, Hobbs FDR, Fletcher K, et al. (2007). Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370:493–503
11. Konigsbrugge O and Ay C (2018). Atrial fibrillation in patients with end – stage renal disease on hemodialysis: Magnitude of the problem and new approach to oral anticoagulation. *Res Pract Thromb Haemost* 2019;3:578-588
12. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. (2016). 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace*. 2016;18:1609–78

13. Wizemann V, Tong L, Satayathum S, et al. (2010). Atrial fibrillation in hemodialysis patients: clinical features and associations with anticoagulant therapy. *Kidney Int.* 2010;77:1098–106.
14. Ohsawa M, Tanno K, Okamura T, et al. (2016). Standardized prevalence ratios for atrial fibrillation in adult dialysis patients in Japan. *J Epidemiol.* 2016;26:272–6
15. Winkelmayr WC, Patrick AR, Liu J, et al. (2011). The increasing prevalence of atrial fibrillation among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22:349–57.
16. Turakhia MP, Blankestijn PJ, Carrero JJ, et al. (2018). Chronic kidney disease and arrhythmias: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Eur Heart J.* 2018;1–17.
17. Korantzopoulos PG and Goudevenos JA (2009). Atrial fibrillation in endstage renal disease: an emerging problem. *Kidney Int* 2009;76: 247-249
18. Chai C, Wang Z, Fan L, et al. (2016). Increased number and distribution of cerebral microbleeds is a risk factor for cognitive dysfunction in hemodialysis patients: a longitudinal study. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e2974.
19. Lau WL, Nunes ACF, Vasilevko V, et al. (2020). Chronic kidney disease increases cerebral microbleeds in mouse and man. *Transl Stroke Res* 2020;11:122-134
20. Cho AH, Lee SB, Han SJ, et al. (2009). Impaired kidney function and cerebral microbleeds in patients with acute ischemic stroke. *Neurology* 2009;73:1645-1648.
21. Lu HY and Liao KM (2018). Increased risk of deep vein thrombosis in end-stage renal disease patients. *BMC Nephrol* 2018;19:204.
22. Gäckler A, Rohn H, Lisman T, et al. (2019). Evaluation of hemostasis in patients with end-stage renal disease. *PLoS One* 2019;14:e0212237
23. Jain D, Haddad DB, Goel N (2019). Choice of dialysis modality prior to kidney transplantation: does it matter? *World J Nephrol* 2019;8:1-10.
24. Parajuli S, Lockridge JB, Langewisch ED, et al. (2016). Hypercoagulability in kidney transplant recipients. *Transplantation* 2016;100:719-726
25. Mohapatra A, Valson AT, Gopal B, et al. (2018). Hemostatic abnormalities in severe renal failure: do they bark or bite? *Indian J Nephrol* 2018;28:135- 142
26. Aursulesei V and Costache II (2019). Anticoagulation in chronic kidney disease: from guidelines to clinical practice. *Clin Cardiol* 2019;42:774-782.
27. Lutz J, Menke J, Sollinger D, et al. (2014). Haemostasis in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:29-40.

28. Chao TF, Liu CJ, Wang KL, et al. (2014). Incidence and prediction of ischemic stroke among atrial fibrillation patients with end-stage renal disease requiring dialysis. *Heart Rhythm* 2014;11:1752-1759
29. Wetmore JB, Ellerbeck EF, Mahnken JD, et al. (2013). Atrial fibrillation and risk of stroke in dialysis patients. *Ann Epidemiol* 2013;23:112-118
30. Chang CH, Fan PC, Lin YS, et al. (2020). Atrial fibrillation and associated outcomes in patients with peritoneal dialysis and hemodialysis: a 14-year nationwide population-based study. *J Nephrol* 2020 Feb 21
31. Malyszko J, Lopatowska P, Mlodawska E, et al. (2018). Atrial fibrillation in kidney transplant recipients: is there a place for the novel drugs? *Nephrol Dial Transplant* 2018;33:1304-1309
32. Alqahtani F, Berzingi CO, Aljohani S, et al. (2018). Temporal trends in the outcomes of dialysis patients admitted with acute ischemic stroke. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e008686
33. Gerson LB (2013). Causes of gastrointestinal hemorrhage in patients with chronic renal failure. *Gastroenterology* 2013;145:895- 897
34. Hágendorn R, Farkas N, Vincze Á, et al. (2017). Chronic kidney disease severely deteriorates the outcome of gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2017;23:8415-8425
35. Wang IK, Cheng YK, Lin CL, et al. (2015). Comparison of subdural hematoma risk between hemodialysis and peritoneal dialysis patients with ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:994-1001
36. Sood MM, Garg AX, Bota SE, et al. (2015). Risk of major hemorrhage after kidney transplantation. *Am J Nephrol* 2015;41:73-80.
37. Holden RM, Harman GJ, Wang M, et al. (2008). Major bleeding in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:105-110.
38. Voskamp PWM, Rookmaaker MB, Verhaar MC, et al. (2018). Vitamin K antagonist use and mortality in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2018;1(33):170-176
39. Siontis K, Zhang X, Eckard A, et al. (2018). Outcomes associated with apixaban use in patients with end stage kidney disease and atrial fibrillation in the United States. *Circulation*. 2018;128:1519–29
40. Yoon CY, Noh J, Jhee JH, et al. (2017). Warfarin use in patients with atrial fibrillation undergoing hemodialysis. *Stroke*. 2017;48:2472–9

41. Kai B, Bogorad Y, Nguyen LAN, et al., (2017). Warfarin use and the risk of mortality, stroke, and bleeding in hemodialysis patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2017;14(5):645-651
42. Sarratt SC, Nesbit R, Moye R (2017). Safety outcomes of apixaban compared with warfarin in patients with end- stage renal disease. *Ann Pharmacother.* 2017;51:445–50
43. Chan KE, Edelman ER, Wenger JB, et al. (2015). Dabigatran and rivaroxaban use in atrial fibrillation patients on hemodialysis. *Circulation.* 2015;972–9.
44. Genovesi S, Rossi E, Gallieni M, et al. (2015). Warfarin use, mortality, bleeding and stroke in haemodialysis patients with atrial fibrillation. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30:491–8
45. Shen JI, Montez- Rath ME, Lenihan CR, et al. (2015). Outcomes after warfarin initiation in a cohort of hemodialysis patients with newly diagnosed atrial fibrillation. *Am J Kidney Dis.* 2015;66:677–88
46. Winkelmayer WC (2014). Cardiovascular disease: still unresolved: warfarin in ESRD with atrial fibrillation. *Nat Rev Nephrol.* 2014;10:244–5
47. Shah M, Avgil Tsadok M, Jackevicius CA, et al. (2014). Warfarin use and the risk for stroke and bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing dialysis. *Circulation.* 2014;129:1196–1203
48. Winkelmayer WC, Liu J, Setoguchi S, Choudhry NK (2011). Effectiveness and safety of warfarin initiation in older hemodialysis patients with incident atrial fibrillation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:2662–2668
49. Chan KE, Lazarus JM, Thadhani R, Hakim RM (2009). Warfarin use associates with increased risk for stroke in hemodialysis patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:2223–33.
50. Olesen JB, Lip GYH, Kamper AL, et al. (2012). Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2012;367:625–35.
51. Carrero JJ, Evans M, Szummer K, et al. (2014). Warfarin, kidney dysfunction, and outcomes following acute myocardial infarction in patients with atrial fibrillation. *JAMA.* 2014;311:919–28
52. Plantinga LC, Fink NE, Levin NW, et al. (2007). Early, intermediate, and long- term risk factors for mortality in incident dialysis patients: the Choices for Healthy Outcomes in Caring for ESRD (CHOICE) Study. *Am J Kidney Dis.* 2007;49:831–40
53. Krüger T, Brandenburg V, Schlieper G, Marx N, Floege J (2013). Sailing between Scylla and Charybdis: oral long term anticoagulation in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:534–41

54. Ng KP, Edwards NC, Lip GYH, et al. (2013). Atrial fibrillation in CKD: balancing the risks and benefits of anticoagulation. *Am J Kidney Dis.* 2013;62:615–32.