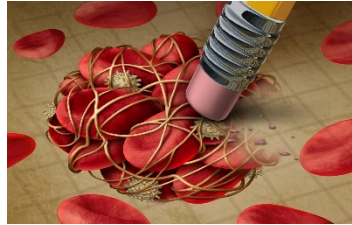




ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



## *Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία*

### **"ΝΕΟΤΕΡΕΣ ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ"**

υπό

**ΛΑΖΑΡΙΔΗ Α. ΠΟΛΥΔΩΡΟΥ**

Ειδικευόμενου Καρδιολογίας

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

Λάρισα, 2022

**Επιβλέπων:**

Βασίλειος Βασιλικός, Καθηγητής Καρδιολογίας, *Τμήμα Ιατρικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης*

**Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:**

1. Βασίλειος Βασιλικός, Καθηγητής Καρδιολογίας, *Τμήμα Ιατρικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης*-(Επιβλέπων)
2. Γ. Γιαμούζης
3. Κ. Παππάς

**Αναπληρωματικό μέλος:**

Μιλτιάδης Ματσάγκας

**Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:**

**Recent developments in Antithrombotic Treatment for patients with Atrial Fibrillation**

## Περίληψη

*Υπόβαθρο:* Η Κολπική Μαρμαρυγή (ΚΜ) αποτελεί τη συχνότερη καρδιακή αρρυθμία στους ενήλικες. Ασθενείς που πάσχουν από ΚΜ βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο καρδιοεμβολικού Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου καθώς και συστηματικών εμβολών. Η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής είναι ο ακρογωνιαίος λίθος για την προστασία των ασθενών από εμβολικά επεισόδια. Αυτή η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας έχει ως στόχο την καταγραφή των εξελίξεων στην αντιθρομβωτική αγωγή ασθενών με ΚΜ.

*Μέθοδος:* Διενεργήθηκε αναζήτηση μέσω PubMed όπου συμπεριλήφθηκαν συστηματικές μετα-αναλύσεις, consensus papers, επίσημες κατευθυντήριες οδηγίες καθώς και τυχαιοποιημένες μελέτες και μελέτες ανασκόπησης από τον Δεκέμβριο 2016 έως και Μάρτιο του 2022 που αναφέρονται στην αντιθρομβωτική αγωγή ασθενών με ΚΜ.

*Αποτελέσματα:* Τα Novel Oral Anticoagulants (NOACs) αποτελούν την πρώτη επιλογή στις περισσότερες υποκατηγορίες ασθενών με ΚΜ, ενώ διερευνάται η δυνατότητα χορήγησης τους και στις υπόλοιπες, καθώς εμφανίζουν σταθερά μη κατώτερη αποτελεσματικότητα με μεγαλύτερη ασφάλεια σε σχέση με τους Vitamin K Antagonists (VKA).

**Λέξεις- Κλειδιά:** Κολπική Μαρμαρυγή, Αντιθρομβωτική αγωγή, Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο, Συστηματική Εμβολή, Αιμορραγία, Νεότερα αντιπηκτικά, Ανταγωνιστές Βιταμίνης Κ

## **Abstract**

*Background:* Atrial Fibrillation (AF) is the most common cardiac arrhythmia in adults. Patients with AF are at high risk for stroke and systemic thromboembolism. The administration of anticoagulants is the cornerstone for the protection of patients with AF from these events. The aim of this literature review is to assess the recent developments in the field of antithrombotic treatment for patients with AF.

*Methods:* A search from the PubMed database was conducted for systematic reviews, meta-analyses, consensus papers as well as randomized trials which referred to antithrombotic treatment for patients with AF, from December 2016 through March 2022.

*Results:* Novel Oral Anticoagulants (NOACs) are the first line treatment in most patient subgroups with AF, while their administration in the other subgroups is under investigation, as they steadily show non-inferior efficacy and greater safety in comparison to Vitamin K Antagonists (VKA).

**Key words:** Atrial Fibrillation, Antithrombotic treatment, Stroke, Systemic embolism, Bleeding, Vitamin K antagonists, Novel oral anticoagulants

## **Πίνακας Περιεχομένων**

### **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

#### **Κεφάλαιο 1**

##### **1.1 Εισαγωγή**

##### **1.2 Ιστορική ανασκόπηση**

### **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

#### **Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία**

##### **2.1 Στόχος εργασίας**

##### **2.2 Μεθοδολογία**

##### **2.3 Επιλογή μελετών**

#### **Κεφάλαιο 3 Βιβλιογραφική ανασκόπηση**

**3.1 Κολπική μαρμαρυγή και PCI**

**3.2 Κολπική μαρμαρυγή και Νεφρική ανεπάρκεια**

**3.3 Κολπική μαρμαρυγή και Ηπατική νόσος**

**3.4 Κολπική μαρμαρυγή και Σακχαρώδης Διαβήτης**

**3.5 Κολπική μαρμαρυγή και Κακοήθεια**

**3.6 Κολπική μαρμαρυγή και Ηλικιωμένοι**

**3.7 Κολπική μαρμαρυγή και Βαλβιδική Νόσος**

**Κεφάλαιο 4 Συζήτηση**

**Κεφάλαιο 5 Συμπεράσματα**

**Βιβλιογραφία**

## **ΛΙΣΤΑ ΠΙΝΑΚΩΝ**

1. Δεδομένα Κλινικών μελετών με NOACs

2. Αποτελέσματα μελετών PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI, AUGUSTUS, ENTRUST-AF PCI.

## **ΣΥΝΤΟΜΕΥΣΕΙΣ ΚΑΙ ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ**

ΑΕΕ Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

ΚΜ Κολπική Μαρμαρυγή

ΧΝΝ Χρόνια Νεφρική Νόσος

ΤΣΧΝΝ Τελικού Σταδίου Νεφρική Νόσος

ACS Acute Coronary Syndrome

AF Atrial Fibrillation

ARISTOTLE Apixaban for reduction in Stroke and other Thromboembolic events in Atrial Fibrillation

BMS Bare Metal Stent

CKD Chronic Kidney Disease

CrCl-Creatinine clearance

DAPT Dual Antiplatelet Therapy

DAT Dual Antithrombotic Treatment

DES Drug-Eluting Stent

DOAC Direct oral anticoagulant

ENGAGE AF-TIMI 48 Effective aNticoaGulation with factor XA next GEneration in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction 48

ENTRUST- AF PCI Edoxaban Treatment Versus Vitamin K Antagonist in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention

ESRD End Stage Renal Disease

MACE Major Adverse Cardiovascular Event

NOAC Novel Oral Anticoagulant or Non-Vitamin K oral anticoagulant

PCI Percutaneous Coronary Intervention

PIONEER AF-PCI OPen-Label, Randomized, Controlled, Multicenter Study ExplorIng TwO TreatmeNt StratEgiEs of Rivaroxaban and a Dose-Adjusted Oral Vitamin K Antagonist Treatment Strategy in Subjects with Atrial Fibrillation who Undergo Percutaneous Coronary Intervention

RE-DUAL Randomized Evaluation of Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran vs. Triple Therapy with Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention

RE-LY Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulant Therapy

RIVER Rivaroxaban for Valvular Heart Disease and Atrial Fibrillation

ROCKET AF Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation

TAT Triple Antithrombotic Treatment

VHD Valvular Heart Disease

WOEST What is the Optimal antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with oral anticoagulation and coronary Stenting

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

### **1.1 ΟΡΙΣΜΟΣ-ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΝΟΣΟΥ**

Η Κολπική Μαρμαρυγή (ΚΜ) είναι μία υπερκοιλιακή ταχυαρρυθμία με ασύντακτη ενεργοποίηση των κόλπων και συνεπώς αναποτελεσματική κολπική συστολή.

Αποτελεί τη συχνότερη αρρυθμία στους ενήλικες παγκοσμίως ενώ σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα και θνησιμότητα<sup>1</sup>. Ο επιπολασμός της νόσου εκτιμάται μεταξύ 2-4%<sup>1</sup> και αναμένεται να αυξηθεί περίπου 2 με 3 φορές στο μέλλον<sup>2</sup>. Στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής τουλάχιστον 3 με 6 εκατομμύρια άνθρωποι πάσχουν από ΚΜ, αριθμός που αναμένεται να φτάσει τα 6-16 εκατομμύρια το 2050<sup>3</sup>. Αντίστοιχα στην Ευρώπη 9 εκατομμύρια άνθρωποι άνω των 55 ετών έχουν ΚΜ και το 2050 εκτιμάται πως θα είναι 16 εκατομμύρια<sup>4</sup>. Ενώ οι παλαιότερες μελέτες καθόριζαν τον δια βίου κίνδυνο για εμφάνιση ΚΜ σε 1 στους 4 ενήλικες, πλέον αυτή η πρόβλεψη έχει αναθεωρηθεί, τοποθετώντας τον κίνδυνο σε 1 στους 3 ενήλικες Ευρωπαϊκής καταγωγής στην ενδεικτική ηλικία των 55 ετών.

Από κλινικής άποψης, η ΚΜ χωρίζεται σε συμπτωματική και ασυμπτωματική. Στην πρώτη κυριαρχούν το αίσθημα παλμών, η εύκολη κόπωση και η δύσπνοια ενώ μπορεί να συνοδεύεται από αίσθημα θωρακικής δυσφορίας, συγκοπή και ζάλη. Στις χειρότερες περιπτώσεις περιπλέκεται από αιμοδυναμική αστάθεια με συνέπεια την συμπτωματική υπόταση, πνευμονικό οίδημα, μυοκαρδιακή ισχαιμία και καρδιογενές σοκ. Αμφότερες οι κλινικές μορφές της νόσου συνοδεύονται από σοβαρές επιπλοκές. Η εμφάνιση ΚΜ οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου (ΑΕΕ) (5πλάσιος σε

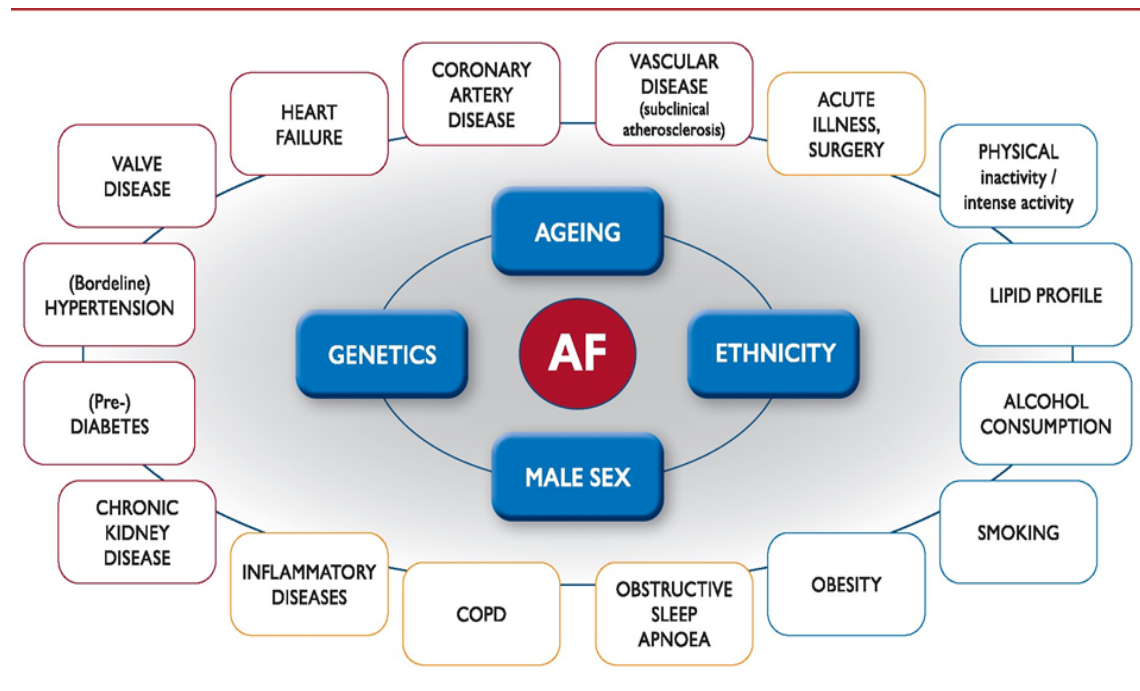


σχέση με τον υπόλοιπο πληθυσμό), δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας και καρδιακή ανεπάρκεια στο 20-30%, έκπτωση νοητικής λειτουργίας και αγγειακή άνοια, κατάθλιψη (συνεπεία της χαμηλής ποιότητας ζωής και παρενεργειών των φαρμάκων) καθώς και αύξηση της θνητότητας κατά 1.5-3.5 φορές<sup>5</sup>. Επιπλέον, 30% των ασθενών χρήζουν νοσηλείας τουλάχιστον μία φορά/έτος.

Υπάρχουν πολλοί παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την εμφάνιση ΚΜ και διαχωρίζονται σε τροποποιήσιμους και μη. Βασικότερος εξ αυτών είναι η ηλικία. Η αύξηση της ηλικίας συνοδεύεται από φυσιολογικές μεταβολές στον οργανισμό, όπως π.χ. η αυξημένη χρόνια υποκλινική φλεγμονή, που συμβάλλουν στην αυξημένη επίπτωση της ΚΜ στους ηλικιωμένους. Στους μη τροποποιήσιμους παράγοντες ανήκουν επίσης η φυλή και η εθνικότητα, όπου παρατηρείται μικρότερη επίπτωση σε Ασιάτες και Αφροαμερικανούς σε σχέση με ανθρώπους με Ευρωπαϊκή καταγωγή, καθώς και το αρρεν φύλο και οι γενετικοί παράγοντες.

Σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση ΚΜ διαδραματίζουν οι τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου, οι οποίοι κυρίως αφορούν τις διάφορες συννοσηρότητες. Οι κυριότερες παθήσεις που συνδέονται είναι η υπέρταση, η στεφανιαία νόσος, ο σακχαρώδης διαβήτης, η αγγειοπάθεια (υποκλινική αθηρωμάτωση), οι βαλβιδοπάθειες, η καρδιακή ανεπάρκεια, η αποφρακτική υπνική άπνοια, η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και η χρόνια νεφρική νόσος (ΧΝΝ). Όσον αφορά τον τρόπο ζωής, το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλ, η παχυσαρκία και η έλλειψη άσκησης/υπερβολική άσκηση συμβάλλουν στην εμφάνιση ΚΜ<sup>5</sup>. Με δεδομένη την αύξηση του κινδύνου παρουσία αυτών των παραγόντων, γίνεται σαφές πως η πρόιμη παρέμβαση για διαχείριση και αντιμετώπιση τους θα συνεισφέρει σημαντικά στην μείωση του επιπολασμού της νόσου.

ΕΙΚΟΝΑ 1 ΣΥΝΟΨΗ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΚΜ



Η παθοφυσιολογία της ΚΜ αποτελεί ένα ιδιαίτερο πεδίο έρευνας. Διάφοροι παράγοντες, όπως αυτοί που προαναφέρθηκαν, οδηγούν σε αλλαγές στο κοιλιακό μυοκάρδιο, όπως η επαγόμενη από τη διάταση ίνωση, η υποσυστατικότητα, η διήθηση από λιπώδη κύτταρα, η φλεγμονή, η ισχαιμία, η αγγειακή αναδιαμόρφωση και η διαταραχή των ιοντικών διαύλων. Μέσω όλων αυτών των μηχανισμών αυξάνεται η έκτοπη ηλεκτρική δραστηριότητα και οι διαταραχές αγωγιμότητας, με συνέπεια να διευκολύνεται η ανάπτυξη/διατήρηση της ΚΜ και να εντείνεται η υπερπηκτική κατάσταση που σχετίζεται με αυτήν<sup>5</sup>. Όλες αυτές οι μεταβολές οδηγούν στο λεγόμενο ηλεκτρικό και ανατομικό remodeling. Τα κύρια χαρακτηριστικά της ηλεκτρικής αναδιαμόρφωσης είναι οι αλλαγές στην έκφραση και λειτουργία των ιοντικών διαύλων ασβεστίου, ενώ η δομική αναδιαμόρφωση χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη ίνωσης, σχηματίζοντας ένα αρρυθμογόνο υπόβαθρο<sup>6</sup>.

Όλα τα παραπάνω συνθέτουν το πολύπλοκο κλινικό πρόβλημα της Κοιλιακής Μαρμαρυγής. Σε αυτή την εργασία θα μελετηθεί το ζήτημα της φαρμακευτικής αντιθρομβωτικής αγωγής, της πρόληψης δηλαδή εμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς με ΚΜ μέσω της χορήγησης φαρμάκων.

## 1.2 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Οι ανταγωνιστές βιταμίνης Κ (Vitamin K antagonists-VKA) αποτελούσαν έως και το 2009 την μοναδική επιλογή από του στόματος αντιπηκτικού, έχοντας δείξει θεραπευτικό όφελος έναντι του placebo αλλά και των αντιαιμοπεταλιακών. Συγκεκριμένα, η χορήγηση VKA σε ασθενείς με μη βαλβιδική ΚΜ έχει αποδειχθεί πως μειώνει τον κίνδυνο ΑΕΕ κατά 64% και τη θνητότητα κατά 26%<sup>7</sup>. Οι VKA, κυρίως οι Acenocoumarol, Warfarin, Coumadin και λιγότερο το Phenprocoumon, χρησιμοποιούνται ευρέως ακόμη και σήμερα, ενώ αποτελούν τη μοναδική επιλογή με επιβεβαιωμένη ασφάλεια σε ασθενείς με ΚΜ και μέτρια-σοβαρή στένωση μιτροειδούς βαλβίδας, καθώς και σε ασθενείς με μεταλλική καρδιακή βαλβίδα.

Η χρήση των VKA περιορίζεται από το στενό θεραπευτικό παράθυρο (International Normalized Ratio-INR 2-3), την ανάγκη για συνεχή παρακολούθηση του πηκτικού μηχανισμού και τις πολυάριθμες αλληλεπιδράσεις του φαρμάκου με άλλες ουσίες. Όταν ένας ασθενής βρίσκεται για επαρκές διάστημα στο θεραπευτικό παράθυρο (Time in Therapeutic Range TTR>70%), τότε οι VKA θεωρούνται ασφαλείς και αποτελεσματικοί αντιθρομβωτικοί παράγοντες. Πολλοί παράγοντες όμως, όπως γενετικοί πολυμορφισμοί, φάρμακα και τροφές, επηρεάζουν το αντιθρομβωτικό αποτέλεσμα των κουμαρινικών αντιπηκτικών, καθιστώντας δυσχερή τη ρύθμιση της αγωγής.

Τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά ή Novel Oral Anticoagulants (NOACs) αποτέλεσαν μια λύση στα προβλήματα των κουμαρινικών αντιπηκτικών. Το Dabigatran είναι άμεσος αναστολέας της θρομβίνης, με χρόνο ημιζωής 12-17 ώρες,

6.5% βιοδιαθεσιμότητα και αποβολή κατά 80% από τους νεφρούς, ενώ δύναται να χορηγηθεί είτε σε δόση 150 mg είτε 110 mg δύο φορές την ημέρα (ο US Food and Drug Administration-FDA έχει εγκρίνει και δόση 75 mg σε κάθαρση Κρεατινίνης 15-30 mg/ml). Τα Rivaroxaban, Apixaban και Edoxaban είναι άμεσοι εκλεκτικοί αναστολείς του ενεργοποιημένου παράγοντα X. Το Rivaroxaban έχει 5-9 ώρες χρόνο ημιζωής, αποβάλλεται κατά 66% από το ήπαρ και 33% από τους νεφρούς και χορηγείται μία φορά ημερησίως σε δόση 20 mg ή 15 mg εφόσον η κάθαρση Κρεατινίνης (Creatinine Clearance-CrCl) είναι 15-50 ml/min. Το Apixaban εμφανίζει το χαμηλότερο ποσοστό κάθαρσης από τους νεφρούς περίπου 25-30%, έχει χρόνο ημιζωής 8-15 ώρες και χορηγείται δις ημερησίως σε δόση 5 mg ή 2.5 mg (εάν ισχύουν 2 από τα 3 κριτήρια: βάρος σώματος <60 kg, ηλικία άνω των 80 ετών και Κρεατινίνη ορού >1.5 mg/dl). Τέλος το Edoxaban αποβάλλεται κατά 40-50% από τους νεφρούς και έχει χρόνο ημιζωής 10-14 ώρες, ενώ δύναται να χορηγηθεί σε δόση 60 mg μία φορά την ημέρα ή 30 mg ως μειωμένη δόση (εάν ισχύει ένα από τα παρακάτω: CrCl 15-50 ml/min, βάρος σώματος <60 kg ή παράλληλη χορήγηση Dronedarone-Ciclosporine-Erythromycin-Ketoconazole).

Προτού γίνει ανάλυση των NOACs, αξίζει μία σύντομη αναφορά στο πρώτο ουσιαστικά φάρμακο αυτής της κατηγορίας, το Ximelagatran. Ένας άμεσος αναστολέας θρομβίνης, το Ximelagatran αποτελεί προφάρμακο του Melagatran και εμφάνισε πολλές ιδιότητες των σύγχρονων αντιπηκτικών, όπως ταχεία έναρξη δράσης, χορήγηση σε σταθερή δόση χωρίς ανάγκη για παρακολούθηση επιπέδων, προβλεπόμενη φαρμακοκινητική και ελάχιστες αλληλεπιδράσεις. Ωστόσο, αν και έλαβε έγκριση το 2004 αποσύρθηκε το 2006 λόγω εμφάνισης ηπατοτοξικότητας.

Το 2009 δημοσιεύτηκε η πρώτη μεγάλη μελέτη των επονομαζόμενων NOAC. Η μελέτη RE-LY ήταν σχεδιασμένη ως μελέτη μη κατωτερότητας και συνέκρινε δύο δόσεις του άμεσου αναστολέα της θρομβίνης Dabigatran με τον ανταγωνιστή βιταμίνης K Warfarin<sup>8</sup>. Τα αποτελέσματα της ανέδειξαν το Dabigatran ως μη κατώτερο του Warfarin και στις 2 δόσεις (δηλαδή 150 mg ή 110 mg δύο φορές/ημέρα), όσον αφορά το καταληκτικό σημείο του Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου (ΑΕΕ) ή της συστηματικής εμβολής. Επιπρόσθετα, η δόση των 150 mg εμφάνισε υπεροχή έναντι του Warfarin σχετικά με το ΑΕΕ και τη συστηματική εμβολή, ενώ η δόση των 110 mg εμφάνισε υπεροχή σχετικά με τις μείζονες αιμορραγίες. Ένα από τα βασικότερα πλεονεκτήματα που ανέδειξε η RE-LY για τη χρήση του Dabigatran ήταν η μείωση των ενδοκράνιων αιμορραγιών σε επίπεδα κάτω του ενός τρίτου σε σχέση με το Warfarin.

Την μελέτη αυτή ακολούθησαν σχεδόν ταυτόχρονα το 2011 δύο άλλες μεγάλες μελέτες: η ROCKET AF και η ARISTOTLE. Η πρώτη έκανε σύγκριση του Rivaroxaban σε δόσεις 20 mg ή 15 mg όταν η κάθαρση Κρεατινίνης ήταν 30-49 ml/min με το Warfarin σε 14.264 ασθενείς μετρίου-υψηλού κινδύνου για ΑΕΕ. Το αποτέλεσμα ήταν η μη κατωτερότητα του Rivaroxaban έναντι του Warfarin στο πρωτογενές καταληκτικό σημείο του ΑΕΕ ή της συστηματικής εμβολής (HR 0.79) καθώς και στο

ποσοστό αιμορραγιών (HR 1.03), με σαφώς λιγότερες όμως ενδοκράνιες και θανατηφόρες αιμορραγίες.

Όσον αφορά την ARISTOTLE, αυτή μελέτησε το Apixaban σε 2 δόσεις των 5 mg bis in die (bid) και 2.5 mg bid (μείωση δόσης όταν τουλάχιστον δύο είναι παρόντα: ηλικία >80 ετών, βάρος <60 kg, Κρεατινίνη ορού >1.5mg/dl) απέναντι στο Warfarin σε 18.201 ασθενείς. Το πέρας της μελέτης ανέδειξε το Apixaban ως αποτελεσματικότερο στην πρόληψη του ΑΕΕ και της συστηματικής εμβολής (HR 0.79 vs Warfarin) και ασφαλέστερο όσον αφορά τις αιμορραγίες (HR 0.69), τόσο μείζονες όσο και ενδοκράνιες.

Τέλος, στην τελευταία εξ αυτών των μελετών, την ENGAGE-AF TIMI 48, μελετήθηκε η χρήση του Edoxaban σε ασθενείς με ΚΜ σε σύγκριση με το Warfarin. Συγκεκριμένα, σε 21.026 ασθενείς χορηγήθηκε σε αναλογία 1:1:1 είτε Edoxaban 60 mg, είτε 30 mg (εάν CrCl 30-50ml/min, βάρος <60 kg ή ταυτόχρονη χορήγηση βεραπαμίλης ή κινιδίνης) είτε Warfarin με στόχο INR 2-3. Όσον αφορά την εμφάνιση ΑΕΕ ή συστηματικής εμβολής, τόσο η υψηλή όσο και η χαμηλή δόση Edoxaban ήταν μη κατώτερες έναντι του Warfarin (HR 0.79 και HR 1.07 αντίστοιχα vs Warfarin), φτάνοντας τη στατιστική σημαντικότητα, ενώ παρουσίασαν χαμηλότερη ετήσια συχνότητα μειζόνων αιμορραγιών (HR 0.80 και HR 0.47 αντίστοιχα). Επιπλέον, στα δευτερογενή καταληκτικά σημεία η υψηλή δόση Edoxaban υπερείχε του Warfarin, χωρίς σημαντικές διαφορές μεταξύ χαμηλής δόσης και VKA. Συνολικά λοιπόν, οι δύο δόσεις Edoxaban ήταν μη κατώτερες του Warfarin, ενώ η υψηλή είχε ανώτερη αποτελεσματικότητα.

Αυτές οι μελέτες ορόσημα για την αντιμετώπιση των θρομβωτικών επιπλοκών της ΚΜ έδωσαν νέα διάσταση στην πρόληψη του ΑΕΕ και της συστηματικής εμβολής που συμβαίνουν στα πλαίσια της νόσου. Τα Rivaroxaban, Apixaban και Edoxaban είναι άμεσοι αναστολείς του ενεργοποιημένου παράγοντα X ενώ το Dabigatran είναι άμεσος αναστολέας της θρομβίνης. Τα φάρμακα αυτά δεν χρήζουν τακτικού monitoring παρά μόνο σε υπερεπείγουσες καταστάσεις, ενώ εμφανίζουν ελάχιστες αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και τροφές. Αυτά τα χαρακτηριστικά σε συνδυασμό με την τουλάχιστον μη κατώτερη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια έναντι του Warfarin τα κατέστησαν πρώτη επιλογή στην ΚΜ, σύμφωνα με τις Κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας το 2021.

Βεβαίως, δεν χρήζουν όλοι οι ασθενείς θεραπείας με αντιπηκτικά. Έχουν αναπτυχθεί διάφορα μοντέλα εκτίμησης κινδύνου, με το επικρατέστερο πλέον και ενσωματωμένο στις οδηγίες το CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score. Το εργαλείο αυτό εμφανίστηκε το 2010 ως μία εξέλιξη του CHADS Score με ώστε να βελτιώσει την ταυτοποίηση των ασθενών που βρίσκονται σε πραγματικά μικρό κίνδυνο για θρομβοεμβολικά συμβάντα. Πιο συγκεκριμένα, εκτιμώνται οι παρουσία Καρδιακής ανεπάρκειας, Υπέρτασης, Ηλικίας (65-74 ή >75 ετών), Σακχαρώδους Διαβήτη, Ιστορικού ΑΕΕ ή επεισοδίου συστηματικής εμβολής, Αγγειακής εμβολής και του φύλου (οι γυναίκες εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο σε σχέση με τους άντρες)<sup>9</sup>.

Ο παρακάτω πίνακας συνοψίζει τις τυχαιοποιημένες μελέτες των DOACs που αναφέρθηκαν προηγουμένως.

Non-inferiority RCT assessing safety and efficacy of NOACs vs. warfarin	RE-LY		ROCKET AF		ARISTOTLE		ENGAGE AF-TIMI 48			
	Warfarin n = 6022 Event rate, %/year	Dabigatran 150 n = 6076 Event rate, %/year (RR vs. warfarin)	Dabigatran 110 n = 6015 Event rate, %/year (RR vs. warfarin)	Warfarin n = 7133 Event rate, %/year	Rivaroxaban n = 7131 Event rate, %/year (HR vs. warfarin)	Warfarin n = 9081 Event rate, %/year	Apixaban n = 9120 Event rate, %/year (HR vs. warfarin)	Warfarin n = 7036 Event rate, %/year	Edoxaban 60 n = 7035 Event rate, %/year (HR vs. warfarin)	Edoxaban 30 n = 7034 Event rate, %/year (HR vs. warfarin)
Stroke/systemic embolism	1.72	1.12 (0.65, 0.52–0.81; P for non-inferiority and superiority <0.001)	1.54 (0.89, 0.73–1.09; P for non-inferiority <0.001)	2.40	2.1 (0.88, 0.75–1.03; P for non-inferiority <0.001, P for superiority = 0.12)	1.60	1.27 (0.79, 0.66–0.95; P<0.001 for non-inferiority, P = 0.01 for superiority)	1.80	1.57 (0.87, 0.73–1.04; P<0.001 for non-inferiority, P = 0.08 for superiority)	2.04 (1.13, 0.96–1.34; P = 0.005 for non-inferiority, P = 0.10 for superiority)
Ischaemic stroke	1.22	0.93 (0.76, 0.59–0.97; P = 0.03)	1.34 (1.10, 0.88–1.37; P = 0.42)	1.42	1.34 (0.94, 0.75–1.17; P = 0.581)	1.05	0.97 (0.92, 0.74–1.13; P = 0.42)	1.25	1.25 (1.00, 0.83–1.19; P = 0.97)	1.77 (1.41, 1.19–1.67; P<0.001)
Haemorrhagic stroke	0.38	0.10 (0.26, 0.14–0.49; P<0.001)	0.12 (0.31, 0.17–0.56; P<0.001)	0.44	0.26 (0.59, 0.37–0.93; P = 0.024)	0.47	0.24 (0.51, 0.35–0.75; P<0.001)	0.47	0.26 (0.54, 0.38–0.77; P<0.001)	0.16 (0.33, 0.22–0.50; P<0.001)
Major bleeding	3.61	3.40 (0.94, 0.82–1.08; P = 0.41)	2.92 (0.80, 0.70–0.93; P = 0.003)	3.45	3.60 (1.04, 0.90-2.30; P = 0.58)	3.09	2.13 (0.69, 0.60–0.80; P<0.001)	3.43	2.75 (0.80, 0.71–0.91; P<0.001)	1.61 (0.47, 0.41–0.55; P<0.001)
Intracranial bleeding	0.77	0.32 (0.42, 0.29–0.61; P<0.001)	0.23 (0.29, 0.19–0.45; P<0.001)	0.74	0.49 (0.67, 0.47–0.93; P = 0.02)	0.8	0.33 (0.42, 0.30–0.58; P<0.001)	0.85	0.39 (0.47, 0.34–0.63; P<0.001)	0.26 (0.30, 0.21–0.43; P<0.001)
Gastrointestinal major bleeding	1.09	1.60 (1.48, 1.19–1.86; P<0.001)	1.13 (1.04, 0.82–1.33; P = 0.74)	1.24	2.00 (1.61, 1.30–1.99; P<0.001)	0.86	0.76 (0.89, 0.70–1.15; P = 0.37)	1.23	1.51 (1.23, 1.02–1.50; P = 0.03)	0.82 (0.67, 0.53–0.83; P<0.001)
Myocardial infarction	0.64	0.81 (1.27, 0.94–1.71; P = 0.12)	0.82 (1.29, 0.96–1.75; P = 0.09)	1.12	0.91 (0.81, 0.63–1.06; P = 0.12)	0.61	0.53 (0.88, 0.66–1.17; P = 0.37)	0.75	0.70 (0.94, 0.74–1.19; P = 0.60)	0.89 (1.19, 0.95–1.49; P = 0.13)
Death from any cause	4.13	3.64 (0.88, 0.77–1.00; P = 0.051)	3.75 (0.91, 0.80–1.03; P = 0.13)	2.21	1.87 (0.85, 0.70–1.02; P = 0.07)	3.94	3.52 (0.89, 0.80–0.99; P = 0.047)	4.35	3.99 (0.92, 0.83–1.01; P = 0.08)	3.80 (0.87, 0.79–0.96; P = 0.006)

ΠΙΝΑΚΑΣ 1: Δεδομένα Κλινικών μελετών με NOACs<sup>5</sup>.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2-ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 2.1 ΣΤΟΧΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Βασικός στόχος της εργασίας ήταν η ανασκόπηση των μελετών, που δημοσιεύτηκαν μεταγενέστερα των αρχικών κύριων μελετών για τα NOACs, και οι οποίες είχαν ως αντικείμενο την αντιθρομβωτική αγωγή των ασθενών με ΚΜ, είτε συγκρίνοντας τα διάφορα από του στόματος αντιπηκτικά μεταξύ τους είτε εστιάζοντας σε υποκατηγορίες ασθενών. Εξετάστηκαν μελέτες που είχαν ως αποτέλεσμα την δημιουργία νέων ενδείξεων για NOACs και την αλλαγή των οδηγιών, όσο και μελέτες που δεν οδήγησαν σε κάποιο από αποτέλεσμα, όσον αφορά τη θεραπευτική προσέγγιση. Τελικώς θα αναφερθούν τα νέα δεδομένα στη χρήση των αντιθρομβωτικών παραγόντων για την ΚΜ, με έμφαση σε κλινικές οντότητες ή ομάδες ασθενών όπου επεκτείνεται η χρήση των NOACs.

### 2.2 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Διενεργήθηκε συστηματική αναζήτηση μέσω του PubMed από το Δεκέμβριο του 2016 και τη δημοσίευση της μελέτης PIONEER, η οποία ήταν η πρώτη εκ των τριών που επέκτειναν τη χρήση των νεότερων αντιπηκτικών, έως και τον Μάρτιο του 2022. Η αναζήτηση με λέξεις-κλειδιά περιλάμβανε τους εξής όρους: a) atrial fibrillation AND b) direct oral anticoagulants OR new oral anticoagulants OR novel oral anticoagulants OR non-Vitamin K antagonists OR dabigatran OR rivaroxaban OR apixaban OR edoxaban OR oral thrombin inhibitor OR oral factor Xa inhibitor OR c) warfarin OR

coumadin OR acenocoumarol OR vitamin K antagonist. Η αναζήτηση περιορίστηκε σε δημοσιεύσεις που έγιναν στα Αγγλικά.

### 2.3 ΕΠΙΛΟΓΗ ΜΕΛΕΤΩΝ

Η αρχική φάση της αναζήτησης αφορούσε τον έλεγχο κατάλληλων δημοσιεύσεων μέσω τίτλων ή περιλήψεων. Στη συνέχεια, οι δημοσιεύσεις που αφορούσαν το αντικείμενο της μελέτης και κρίθηκαν επαρκείς από την αρχική ανάγνωση ελέγχθηκαν λεπτομερώς σε πλήρες κείμενο, ώστε να εξακριβωθεί η καταλληλότητά τους.

Στην τελική εργασία συμπεριελήφθησαν μελέτες, οι οποίες αφορούσαν την αντιθρομβωτική αγωγή ασθενών με ΚΜ και συγκεκριμένες κλινικές καταστάσεις/χαρακτηριστικά ασθενών/συννοσηρότητες, καθώς και μετα-αναλύσεις των αρχικών μελετών που εστίαζαν σε υποκατηγορίες ασθενών.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

### 3.1 ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ ΚΑΙ PCI

Ένα από τα πιο φλέγοντα ζητήματα αφορούσε την αντιθρομβωτική αγωγή ασθενών που έπρεπε να υποβληθούν σε PCI (Percutaneous Coronary Intervention-PCI) με τοποθέτηση ενδοπρόθεσης (stent), ενώ παράλληλα έχουν ένδειξη για αντιπηκτική αγωγή λόγω ΚΜ. Αυτό το κλινικό φάσμα αφορά περίπου το 5-8% των ασθενών που υποβάλλονται σε PCI<sup>10</sup>.

Έχει αποδειχθεί πως η διπλή αντιαμοπεταλιακή αγωγή (Dual Antiplatelet Therapy-DAPT) υπερέχει της από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής όσον αφορά την προστασία από θρόμβωση σε ασθενείς που χρήζουν τοποθέτησης stent. Αντίθετα η αντιπηκτική αγωγή είναι ανώτερη της DAPT ως θεραπεία στη μείωση του κινδύνου ισχαιμικού ΑΕΕ και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με ΚΜ. Συνεπώς, η χορήγηση αντιθρομβωτικής αγωγής σε ασθενείς με συνδυασμό των παραπάνω χαρακτηριστικών πρέπει να ισορροπεί ανάμεσα στην μείωση του κινδύνου θρόμβωσης (ιδίως του stent), του κινδύνου ισχαιμικού ΑΕΕ/συστηματικής εμβολής και του κινδύνου αιμορραγίας. Μία σειρά μελετών με αφετηρία το 2016 οδήγησε στην καθιέρωση των σημερινών δεδομένων αντιμετώπισης αυτών των ασθενών.

Αρχικά, η μελέτη PIONEER AF-PCI<sup>11</sup>, που δημοσιεύθηκε το 2016, ήταν μία τυχαιοποιημένη πολυκεντρική μελέτη που σχεδιάστηκε με στόχο τον έλεγχο της ασφάλειας της αντιθρομβωτικής αγωγής σε ασθενείς με ΚΜ που υποβάλλονται σε PCI, συγκρίνοντας δύο στρατηγικές με Rivaroxaban και μία με Warfarin. Η μελέτη αφορούσε 2.124 ασθενείς τους οποίους και τυχαιοποίησε 72 ώρες μετά την τοποθέτηση stent σε τρεις συνδυασμούς αντιθρομβωτικών φαρμάκων σε αναλογία 1:1:1. Η πρώτη ομάδα ασθενών έλαβε Rivaroxaban σε δόση 15 mg την ημέρα (10 mg εάν Creatinine Clearance ήταν 30-50ml/min) με Clopidogrel 75 mg την ημέρα (<15% των ασθενών έλαβαν είτε Ticagrelor 90 mg 2 φορές την ημέρα, είτε Prasugrel 10 mg την ημέρα) για χρονική διάρκεια 12 μηνών, ένα θεραπευτικό πλάνο δηλαδή που εδραιώθηκε μέσω της

WOEST<sup>12</sup>. Η δεύτερη ομάδα έλαβε Rivaroxaban 2.5 mg δύο φορές την ημέρα μαζί με Acetylsalicylic Acid (ASA) 75-100 mg και Clopidogrel 75 mg την ημέρα (<15% των ασθενών έλαβαν είτε Ticagrelor 90 mg 2 φορές την ημέρα, είτε Prasugrel 10 mg την ημέρα) για διάστημα 1, 6 ή 12 μηνών. Οι ασθενείς που έλαβαν αυτή τη θεραπεία για 1 ή 6 μήνες στη συνέχεια πήραν Rivaroxaban 15 mg με ASA 75-100 mg μέχρι τη συμπλήρωση 12 μηνών. Τέλος, η τρίτη ομάδα ασθενών έλαβε Warfarin (με στόχο INR 2-3) σε συνδυασμό με DAPT (όπως αναφέρθηκε στην 2<sup>η</sup> ομάδα) για 1, 6 ή 12 μήνες, με αυτούς που έλαβαν θεραπεία για 1 ή 6 μήνες να συνεχίζουν με Warfarin και ASA μέχρι τους 12.

Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ασφαλείας ήταν η κλινικά σημαντική αιμορραγία (μείζων ή ελάσσων αιμορραγία με βάση τα κριτήρια TIMI ή αιμορραγία που χρήζει ιατρικής περίθαλψης) και αναφέρθηκε σε 16.8% των ασθενών της ομάδας 1, 18% και 26.7% των 2 και 3 αντίστοιχα (Hazard Ratio-HR για ομάδα 1 versus 3 0.59 και  $p < 0.001$ , HR για ομάδα 2 vs 3 0.63 και  $p < 0.001$ ), υπερτονίζοντας έτσι τη στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των θεραπευτικών πλάνων. Αντίθετα, στο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας, δηλαδή την εμφάνιση Major Adverse Cardiovascular Event (MACE) (συνδυασμός θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια, OEM ή AEE) οι 3 ομάδες δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντική διαφορά (6.5%, 5.6 και 6% αντίστοιχα με τις τιμές  $p$  να είναι μη σημαντικές), αν και η μελέτη δεν ήταν σχεδιασμένη να ελέγξει υπεροχή. Συνολικά, η PIONEER AF-PCI έδειξε πως η χορήγηση χαμηλής δόσης Rivaroxaban και αναστολέα P2Y<sub>12</sub> για 12 μήνες ή πολύ χαμηλής δόσης Rivaroxaban με DAPT για 1, 6, 12 μήνες σχετίζεται με χαμηλότερο ποσοστό κλινικά σημαντικών αιμορραγιών σε σχέση με τη χορήγηση της standard θεραπείας με Warfarin και DAPT.

Η επόμενη μελέτη ορόσημο όσον αφορά αυτό το κλινικό πλαίσιο ήταν η RE-DUAL PCI<sup>13</sup> που δημοσιεύθηκε το 2017. Σε αυτή, 2.725 ασθενείς με ΚΜ που υπεβλήθησαν σε PCI τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν διπλή αντιθρομβωτική αγωγή (Dual Antithrombotic Treatment-DAT) με Dabigatran 110/150 mg 2 φορές την ημέρα με Clopidogrel ή τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή (Triple Antithrombotic Treatment-TAT) με Warfarin, Clopidogrel και ASA (για 1 ή 3 μήνες, ανάλογα αν έλαβαν Bare Metal Stent-BMS ή Drug Eluting Stent-DES αντίστοιχα). Περίπου 12% των ασθενών έλαβαν Ticagrelor αντί για Clopidogrel ενώ το 88% έλαβε DES. Όπως και η PIONEER, έτσι και η RE-DUAL σχεδιάστηκε ως μελέτη με πρωτογενές καταληκτικό σημείο την εμφάνιση μείζονος ή κλινικά σημαντικής μη μείζονος αιμορραγίας, ενώ ως δευτερογενές καταληκτικό σημείο χρησιμοποιήθηκε ένας συνδυασμός συστηματικής εμβολής, θανάτου ή μη προγραμματισμένης επαναγγείωσης.

Τα αποτελέσματα ανέδειξαν το Dabigatran σε συνδυασμό με το Clopidogrel σε μία ασφαλή επιλογή σε ασθενείς με ΚΜ που υποβάλλονται σε PCI. Συγκεκριμένα, το πρωτογενές καταληκτικό σημείο συνέβη σε 15.4% των ασθενών που έλαβαν 110 mg-Dabigatran διπλή αγωγή, 20.2% στο γκρουπ των 150 mg-Dabigatran+P2Y<sub>12</sub> και 26% στους ασθενείς υπό τριπλή αγωγή ( $p < 0.001$  στις συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων 1 έναντι 3 και 2 έναντι 3). Απομονώνοντας αποκλειστικά τη συχνότητα των μείζονων αιμορραγιών και των συνολικών αιμορραγιών βλέπουμε σημαντικά λιγότερες

αιμορραγίες στις δύο ομάδες διπλής αντιθρομβωτικής αγωγής σε σχέση με την τριπλή. Επιπλέον, το δευτερογενές καταληκτικό σημείο που αφορούσε την αποτελεσματικότητα απέδειξε τη μη κατωτερότητα των δύο θεραπευτικών σχημάτων του Dabigatran έναντι της τριπλής αγωγής με Warfarin (13.7% με 13.4% αντίστοιχα,  $p=0.05$  για μη κατωτερότητα). Αξίζει να σημειωθεί πως αναλύοντας ξεχωριστά τη χαμηλή δόση Dabigatran φαίνεται μία στατιστικά μη σημαντική αύξηση στα ισχαιμικά συμβάντα σε σχέση με την τριπλή αγωγή. Επομένως, η DAT με Dabigatran αναδεικνύεται ως ασφαλέστερη και τουλάχιστον εξίσου αποτελεσματική σε σχέση με την TAT με Warfarin σε ασθενείς με ΚΜ που υποβάλλονται σε PCI.

Το πέρας αυτών των μελετών διατηρούσε αναπάντητο το ερώτημα εάν το χαμηλότερο ποσοστό αιμορραγιών οφειλόταν στη χρήση των NOACs ή στην αφαίρεση της ASA από το θεραπευτικό πλάνο. Εκεί στηρίχθηκε η μελέτη AUGUSTUS<sup>14</sup>, μία πολυκεντρική-προοπτική μελέτη του 2019 με 4.614 ασθενείς, η οποία ήλεγξε δύο υποθέσεις :1) ότι το Apixaban 5 mg 2 φορές την ημέρα είναι μη κατώτερο ενός VKA και 2) η προσθήκη ενός P2Y12 είναι ανώτερη της DAPT όσον αφορά τις αιμορραγίες σε ασθενείς με ΚΜ και πρόσφατο Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο (ΟΣΣ) και/ή PCI με προγραμματισμένη λήψη αντιαιμοπεταλιακής αγωγής. Όλοι οι ασθενείς θα ελάμβαναν ως θεραπεία υποβάθρου έναν αναστολέα P2Y12. Όπως και στις άλλες μελέτες, το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν η μείζων ή κλινικά σημαντική αιμορραγία με βάση τα κριτήρια ISTH, ενώ δευτερογενές καταληκτικό σημείο ήταν ο συνδυασμός θανάτου, νοσηλείας ή ισχαιμικών συμβάντων. Ο 2x2 παραγοντικός σχεδιασμός της μελέτης επέτρεψε τις δύο αυτές συγκρίσεις και η παρακολούθηση των ασθενών ορίστηκε για διάστημα 6 μηνών.

Η ομάδα ασθενών που έλαβαν Apixaban εμφάνισε το καταληκτικό σημείο της αιμορραγίας στο 10.5% ενώ η ομάδα του VKA στο 14.7%, πληρώντας τα κριτήρια τόσο για μη κατωτερότητα όσο και για ανωτερότητα του Apixaban ( $p<0.001$  για ανωτερότητα και μη κατωτερότητα). Τα αντίστοιχα ποσοστά όσον αφορά την αποτελεσματικότητα στους 6 μήνες ήταν 6.7% και 7.1% αντίστοιχα, χωρίς να επιτύχουν στατιστική σημαντικότητα. Παρόμοια ήταν και η εικόνα στο σκέλος της σύγκρισης ASA με placebo, όπου 16.1% αυτών που λάμβαναν ASA εμφάνισαν μείζονα ή κλινικά σημαντική μη μείζονα αιμορραγία έναντι 9% αυτών που πήραν placebo, ενώ στο κομμάτι της αποτελεσματικότητας τα ποσοστά ήταν 6.5% με 7.3%, και πάλι χωρίς στατιστική σημαντικότητα. Αξίζει να σημειωθεί βέβαια πως ο αριθμός των ισχαιμικών συμβάντων ήταν μεγαλύτερος στην ομάδα του placebo ενώ τα περιστατικά θρόμβωσης του stent ήταν σχεδόν διπλάσια.

Τέλος, η ENTRUST-AF PCI<sup>15</sup> που δημοσιεύτηκε το 2019 ήταν μία τυχαίοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη μη κατωτερότητας που συνέκρινε DAT με Edoxaban 60 ή 30 mg (εάν CrCl 15-50 ml/min, βάρος <60 kg ή χορήγηση βεραπαμίλης/κινιδίνης) μαζί με αναστολέα P2Y12 έναντι TAT με VKA, αναστολέα P2Y12 και ASA (για τουλάχιστον 1 μήνα, μέγιστο 12 μήνες) σε ασθενείς με ΚΜ που υποβλήθηκαν σε PCI. Στους 12 μήνες, μείζων ή Clinically Relevant Non Major Bleeding (CRNMB) παρουσίασε το 17% σε DAT και 20% σε TAT (HR 0.83, στατιστικά σημαντικό για μη κατωτερότητα),



ενώ η ετήσια συχνότητα του πρωτογενούς σημείου αποτελεσματικότητας (καρδιαγγειακός θάνατος, ΑΕΕ, Οξύ Έμφραγμα Μυοκαρδίου, συστηματική εμβολή ή θρόμβωση stent) ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο σκελών (HR 1.06, 7% και 6% αντίστοιχα).

Ο παρακάτω πίνακας συνοψίζει αυτές τις μελέτες και τα αποτελέσματά τους.

	PIONEER AF-PCI			RE-DUAL PCI			AUGUSTUS				ENTRUST-AF PCI	
Year of publication	2016			2017			2019				2019	
Cohort size (n)	2124			2725			4614				1506	
Randomization window after index event	72 h			120 h			14 days				5 days	
Treatment strategy	Riv 15 mg daily + a P2Y <sub>12</sub> inhibitor vs Riv iv 2.5 mg bid + DAPT vs VKA + DAPT			Dab 110 mg bid + a P2Y <sub>12</sub> inhibitor vs Dab 150 mg bid + a P2Y <sub>12</sub> inhibitor vs VKA + DAPT			Api 5 mg bid + DAPT vs Api 5 mg bid + a P2Y <sub>12</sub> inhibitor vs VKA + DAPT vs VKA + a P2Y <sub>12</sub> inhibitor				Edo 60 mg daily + a P2Y <sub>12</sub> inhibitor vs VKA + DAPT	
Clinical setting (%)												
Elective PCI	61.5			49.5			38.8				48.0	
Primary PCI	38.5			50.5			37.3				52.0	
Medically managed ACS	0.0			0.0			23.9				0.0	
P2Y <sub>12</sub> inhibitor (%)												
Clopidogrel	94.4			87.9			92.6				92.0	
Ticagrelor	4.3			12.1			6.2				7.0	
Prasugrel	1.3			0.0			1.2				0.5	
TAT regimen duration (months)	1, 6 or 12			1 (BMS) or 3 (DES)			6				1 - 12	
DAPT regimen	OAC + aspirin			OAC+ a P2Y <sub>12</sub> inhibitor			OAC+ a P2Y <sub>12</sub> inhibitor				OAC+ a P2Y <sub>12</sub> inhibitor	
Follow up(months)	12			14			6				12	
Safety endpoint	Composite of TIMI major bleeding or minor bleeding			Major or CRNM ISTH bleeding			Major or CRNM ISTH bleeding				Major or CRNM ISTH bleeding	
Event, n (%)	<b>Riv 15 mg</b>	<b>Riv 2.5 mg</b>	<b>TAT</b>	<b>Dab 110 mg</b>	<b>Dab 150 mg</b>	<b>TAT</b>	<b>Api vs. VKA</b>		<b>ASA vs. placebo</b>		<b>Edo</b>	<b>TAT</b>
Trial defined safety endpoint	109 (16.8)	117 (18.0)	167 (26.7)	151 (15.4)	154 (20.2)	264 (26.9)	241 (10.5)	332 (14.7)	367 (16.1)	204 (9.0)	128 (17.0)	152 (20.1)
TIMI major and minor bleeding	109 (16.8)	117 (18.0)	167 (26.7)	29 (3.0)	27 (3.5)	69 (7.0)	96 (4.2)	132 (5.8)	146 (6.4)	80 (3.5)	NR	NR
ISTH major or CRNM bleeding	117 (16.8)	122 (17.3)	239 (17.0)	151 (15.4)	154 (20.2)	264 (26.9)	241 (10.5)	332 (14.7)	367 (16.1)	204 (9.0)	128 (17.0)	152 (20.1)
ISTH major bleeding	27 (3.9)	25 (3.5)	48 (6.9)	49 (5.0)	43 (5.6)	90 (9.2)	69 (3.0)	104 (4.6)	108 (4.7)	65 (2.9)	45 (6.0)	48 (6.4)
ISTH CRNM bleeding	90 (12.9)	97 (13.7)	130 (18.7)	102 (10.4)	111 (14.6)	174 (17.7)	180 (7.9)	246 (10.9)	275 (12.1)	148 (6.5)	97 (12.9)	114 (15.1)
Intracranial haemorrhage	NR	NR	NR	3 (0.3)	1 (0.1)	10 (1.0)	5 (0.2)	13 (0.6)	8 (0.4)	10 (0.4)	4 (0.5)	9 (1.2)

	PIONEER AF-PCI			RE-DUAL PCI			AUGUSTUS				ENTRUST-AF PCI	
MACE definition	Composite of CV death, MI, or stroke; and ST			Composite of all-cause death or ischemic event (including stroke, MI, SE, or unplanned revascularization)			Composite of all-cause death or ischemic event (including stroke, MI, ST definite/probable, or urgent revascularization)				Composite of CV death or ischemic event (including stroke, MI, ST definite, SE)	
Event, n (%)	<b>Riv 15 mg</b>	<b>Riv 2.5 mg</b>	<b>TAT</b>	<b>Dab 110 mg</b>	<b>Dab 150 mg</b>	<b>TAT</b>	<b>Api vs. VKA</b>		<b>ASA vs. Placebo</b>		<b>Edo</b>	<b>TAT</b>
Trial defined MACE <sup>a</sup>	41 (6.5)	36 (5.6)	36 (6.0)	149 (15.2)	90 (11.8)	131 (13.4)	154 (6.7)	163 (7.1)	149 (6.5)	168 (7.3)	49 (7)	46 (6)
All-cause death	NR	NR	NR	55 (5.6)	30 (3.9)	48 (4.9)	77 (3.3)	74 (3.2)	72 (3.1)	79 (3.4)	46 (6.1)	37 (4.9)
CV deaths	15 (2.4)	14 (2.2)	11 (1.9)	NR	NR	NR	57 (2.5)	54 (2.3)	53 (2.3)	58 (2.5)	17 (2.3)	16 (2.1)
MI	19 (3.0)	17 (2.7)	21 (3.5)	44 (4.5)	26 (3.4)	29 (3.0)	72 (3.1)	80 (3.5)	68 (2.9)	84 (3.6)	29 (3.9)	23 (3.0)
Stent thrombosis	5 (0.8)	6 (0.9)	4 (0.7)	15 (1.5)	7 (0.9)	8 (0.8)	14 (0.6)	18 (0.8)	11 (0.5)	21 (0.9)	8 (1.1)	6 (0.8)
Stroke	8 (1.3)	10 (1.5)	7 (1.2)	17 (1.7)	9 (1.2)	13 (1.3)	13 (0.6)	26 (1.1)	20 (0.9)	19 (0.8)	10 (1.3)	12 (1.6)

Πίνακας 2<sup>5</sup>.

### 3.2 ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ ΚΑΙ ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Η Νεφρική νόσος αυξάνει τόσο τον θρομβωτικό όσο και τον αιμορραγικό κίνδυνο ενός ασθενούς. Ποσοστό 15-20% των ασθενών με Χρόνια Νεφρική Νόσο (XNN) εμφανίζουν ΚΜ, ενώ αντίστοιχα XNN μπορεί να είναι παρούσα στο 40-50% των ασθενών με ΚΜ<sup>16</sup>. Η συνύπαρξη των δύο αυτών οντοτήτων δημιουργεί ένα πολύ σύνθετο κλινικό πρόβλημα, δεδομένων των κινδύνων που τις συνοδεύουν ως αυτόνομες παθήσεις, αλλά και λόγω της αλληλεπίδρασης τους. ΚΜ και XNN μοιράζονται κοινούς παράγοντες κινδύνου, όπως είναι η προχωρημένη ηλικία, η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης και η καρδιαγγειακή νόσος. Επιπλέον,

η σοβαρή ΧΝΝ προκαλεί παθοφυσιολογικές μεταβολές που ευνοούν την εμφάνιση και διατήρηση της ΚΜ, όπως η χρόνια φλεγμονή, η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, η διάταση του αριστερού κόλπου και οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές.

Σε ασθενείς με ήπια προς μέτρια ΧΝΝ ( $\text{CrCl} >30 \text{ ml/min}$ ), η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των NOACs έναντι του Warfarin ήταν ίδια σε σχέση με ασθενείς χωρίς νεφρική νόσο. Συνεπώς, η επιλογή ενός νεότερου από του στόματος αντιπηκτικού και η διαστρωμάτωση κινδύνου είναι ίδια για αυτούς τους ασθενείς. Αντίθετα, ασθενείς με  $\text{CrCl} 15\text{-}29 \text{ ml/min}$  πρακτικά αποκλείστηκαν από τις μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες, με αποτέλεσμα να μην υπάρχουν δεδομένα σύγκρισης μεταξύ VKA και NOAC σε αυτή την κατηγορία ασθενών. Το φαινόμενο αυτό είναι ακόμη πιο έντονο σε Τελικού Σταδίου Χρόνια Νεφρική Νόσο (ΤΣΧΝΝ) και ασθενείς υπό Αιμοκάθαρση, όπου τα δεδομένα πέρα από ελάχιστα είναι και αντιφατικά, ενώ τίθεται εν αμφιβόλω η αξία χορήγησης από του στόματος αντιπηκτικών. Σημειώτέων ότι τα NOACs δεν έχουν λάβει έγκριση στην Ευρώπη για  $\text{CrCl} <15 \text{ ml/min}$  ή σε αιμοκαθαιρόμενους, ενώ οι κατευθυντήριες οδηγίες του American College of Cardiology/American Heart Association αναφέρουν τη χρήση του Apixaban σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση ως λογική<sup>17</sup>. Με τα περισσότερα δεδομένα λοιπόν να προέρχονται από μετα-αναλύσεις και μελέτες παρατήρησης, η εξαγωγή σαφών συμπερασμάτων σε  $\text{CrCl} <30 \text{ ml/min}$  είναι αρκετά δυσχερής.

Ξεκινώντας με τους VKA, το Warfarin μείωσε τον κίνδυνο ΑΕΕ/Συστηματικής εμβολής και τη θνητότητα κατά 30 και 35% αντίστοιχα χωρίς να αυξήσει τον κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας σε ασθενείς με ΧΝΝ που δεν είναι υπό αιμοκάθαρση (Non-Dialysis Chronic Kidney Disease-ND CKD), με βάση τη μετα-ανάλυση Dahal et al<sup>18</sup>. Εντούτοις σε ασθενείς με τελικού σταδίου ΧΝΝ ο κίνδυνος ΑΕΕ ή συστηματικής εμβολής παρέμεινε ίδιος ενώ ο κίνδυνος για μείζονες αιμορραγίες αυξήθηκε κατά 30%. Τα δεδομένα αυτά συμφωνούν και με μία μεταγενέστερη μετα-ανάλυση 15 μελετών παρατήρησης, στην οποία ασθενείς με ΤΣΧΝΝ και ΚΜ που ελάμβαναν Warfarin είχαν 49% περισσότερα αιμορραγικά ΑΕΕ χωρίς όφελος στη συχνότητα ισχαιμικού ΑΕΕ και θνητότητα, έναντι εκείνων που δεν έπαιρναν Warfarin<sup>19</sup>. Εκτός αυτού, είναι δυσκολότερη η διατήρηση του TTR  $>70\%$  σε νεφρική νόσο. Όλα αυτά καθιστούν το όφελος των VKA σε ασθενείς με ΤΣΧΝΝ αμφισβητήσιμο. Σε αυτό προστίθεται και μία επώδυνη και δυνητικά θανατηφόρος επιπλοκή που συνδέει VKA και νεφρική νόσο, η πρόκληση ασβεστοποίησης και σύγκλεισης υποδόριων αρτηριών και αρτηριολίων (calciophylaxis)<sup>20</sup>.

Αυτό το ερώτημα καλούνται να λύσουν δύο εν εξελίξει μελέτες που συγκρίνουν VKA έναντι μη λήψης αντιπηκτικού, ως προς τα αιμορραγικά και θρομβωτικά συμβάντα. Πρόκειται για την The Danish Warfarin-Dialysis Study-Safety and Efficacy of Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation on Dialysis (DANWARD), με 718 ασθενείς που θα ολοκληρωθεί το 2024 (NCT03862859), και η Oral Anticoagulation in Hemodialysis Trial (AVKDIAL) με 855 ασθενείς που θα ολοκληρωθεί το 2023 (NCT02886962). Και οι δύο βρίσκονται σε φάση 4 και αφορούν ασθενείς υπό αιμοκάθαρση και ΚΜ.

Όσον αφορά τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά, αυτά βασίζονται σε διαφορετικά ποσοστά από τους νεφρούς για τον μεταβολισμό τους, με το Dabigatran να αποβάλλεται κατά 80% απ' τους νεφρούς και τα Edoxaban, Rivaroxaban και Apixaban κατά 50%, 33% και 27% αντίστοιχα. Στις βασικές μελέτες των φαρμάκων αυτών συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με CrCl>30 ml/min, με εξαίρεση την ARISTOTLE που είχε ως όριο >25 ml/min. Σε ασθενείς όμως με Σταδίου 4-5 Νεφρική Ανεπάρκεια η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των NOACs είναι αβέβαιη. Με βάση τις ευρωπαϊκές οδηγίες, σε CrCl 15-30 ml/min δύναται να χορηγηθούν τα Apixaban, Edoxaban και Rivaroxaban, στις μειωμένες δόσεις τους ενώ το Dabigatran αντενδείκνυται σε αυτούς του ασθενείς. Αντίθετα, στις Ηνωμένες Πολιτείες η πολύ χαμηλή δόση Dabigatran 75 mg bid έχει λάβει έγκριση σε σοβαρή ΧΝΝ (CrCl 15-30 ml/min), μία απόφαση που βασίστηκε σε μελέτες φαρμακοκινητικής. Μελέτες παρατήρησης σε αυτούς τους ασθενείς έδειξαν μεγάλη ετερογένεια, ενώ οι αρχικές οδήγησαν σε ερωτήματα όσον αφορά την ασφάλεια των Rivaroxaban και Dabigatran έναντι του Warfarin<sup>21</sup>. Αντίθετα, μία μελέτη ανασκόπησης που συνέκρινε Apixaban και Warfarin σε ΤΣΧΝΝ έδειξε παρόμοια ποσοστά ΑΕΕ/Συστηματικής εμβολής (HR 0.88 μεταξύ Apixaban και Warfarin με p=0.29), με το γκρουπ του Apixaban ωστόσο να έχει μειωμένα ποσοστά μείζονος αιμορραγίας κατά περίπου 30% έναντι των ασθενών υπό Warfarin<sup>22</sup> (HR 0.72 με p<0.001) και μία μη στατιστικά σημαντική τάση προς μείωση της θνητότητας (p=0.06).

Δύο πιο πρόσφατες μετα-αναλύσεις των See et al.<sup>23</sup> και Mavrakanas et al.<sup>24</sup> ενίσχυσαν τα παραπάνω ευρήματα, καθώς η χρήση NOACs δεν σχετίστηκε με μείωση των ισχαιμικών ΑΕΕ ή της Συστηματικής εμβολής σε σχέση με το Warfarin. Επιπρόσθετα, η χρήση Apixaban συνδέθηκε με αυξημένο κίνδυνο θανατηφόρου ή ενδοκράνιας αιμορραγίας, χωρίς όφελος στον θρομβωτικό κίνδυνο, σε σχέση με ασθενείς που δεν ελάμβαναν αντιπηκτικά. Συνεπώς, η ανάγκη χορήγησης αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με ΚΜ και ΤΣΧΝΝ είναι ακόμη αβέβαιη.

Σε αυτό το πλαίσιο διενεργήθηκε η μελέτη VALKYRIE<sup>25</sup>, μία τυχαιοποιημένη πολυκεντρική μελέτη με 132 ασθενείς υπό αιμοκάθαρση, τους οποίους χώρισε σε τρεις ομάδες με 1:1:1 αναλογία και παρακολούθησε για 18 μήνες. Η πρώτη ομάδα έλαβε Warfarin με στόχο INR 2-3, η δεύτερη έλαβε ημερήσια δόση Rivaroxaban 10 mg και η τρίτη την ίδια δόση Rivaroxaban μαζί με 2.000 mg menaquinone-7 3 φορές/εβδομάδα. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν ο συνδυασμός θανατηφόρου καρδιαγγειακής νόσου ή μη θανατηφόρου ΑΕΕ, καρδιακό ή άλλα αγγειακά συμβάντα. Αυτό διαπιστώθηκε σε 35 ασθενείς στην ομάδα των VKA, σε 23 στη δεύτερη και σε 17 στην τρίτη, με το εκτιμώμενο HR σε σύγκριση με την ομάδα του VKA να είναι 0.41 (p=0.0006) για τη δεύτερη ομάδα και 0.34 (p=0.0003) για την τρίτη. Τα δύο σχήματα με Rivaroxaban δεν εμφάνισαν μεταξύ τους στατιστικά σημαντικές διαφορές στο πρωτογενές καταληκτικό σημείο (p=0.55). Ο αντίστοιχος αριθμός για τις απειλητικές για τη ζωή αιμορραγίες ήταν 11 για την πρώτη ομάδα και 9 για τους ασθενείς του Rivaroxaban συνολικά (HR 0.44 με p=0.02), αναδεικνύοντας το Rivaroxaban εξίσου ασφαλές και αποτελεσματικότερο του Warfarin σε ασθενείς με ΚΜ υπό αιμοκάθαρση,

με βάση τα στοιχεία αυτής της μελέτης.

Στο ίδιο σκεπτικό και η RENAL-AF (RENal hemodialysis patients ALlocated apixaban versus warfarin in Atrial Fibrillation)<sup>26</sup>, η οποία επιχείρησε να συγκρίνει το Apixaban έναντι του Warfarin στην ίδια ομάδα ασθενών με τη VALKYRIE, χωρίς ωστόσο να καταφέρει να συγκεντρώσει τον απαραίτητο αριθμό ασθενών και έτσι διακόπηκε πρόωρα. Στα αποτελέσματα που τελικώς δημοσιεύθηκαν δεν υπήρχαν διαφορές στην εμφάνιση αιμορραγιών και ΑΕΕ μεταξύ των δύο γκρουπ, με πολλές ωστόσο υποσημειώσεις, όπως παραδείγματος χάριν το TTR της ομάδας του Warfarin που ήταν περίπου 44%.

Τέλος, δύο εν εξελίξει μελέτες συγκεντρώνουν ενδιαφέρον. Η SAFE-D (Strategies for the Management of Atrial Fibrillation in patiEnts Receiving Dialysis) (NCT03987711) είναι σε φάση 2 με 150 ασθενείς με ΚΜ και ΤΣΧΝΝ και 3 σκέλη, ένα με Warfarin, ένα με Apixaban και ένα χωρίς αντιπηκτική αγωγή. Αντίστοιχα η AXADIA (Compare Apixaban and Vitamin-K Antagonists in Patients With Atrial Fibrillation and End-Stage Kidney Disease) (NCT02933697) είναι μελέτη φάσης 3 που συγκρίνει Apixaban και Phenprocoumon σε 108 ασθενείς με ΚΜ και ΤΣΧΝΝ. Και οι δύο θα ελέγξουν την ασφάλεια των εν λόγω θεραπευτικών πλάνων και αναμένεται να ολοκληρωθούν έως το 2023.

### 3.3 ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ ΚΑΙ ΗΠΙΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

Όπως και οι ασθενείς με νεφρική νόσο, έτσι και ασθενείς με ηπατική νόσο εξαιρέθηκαν από τις μελέτες των NOACs. Ο λόγος είναι ο αυξημένος αιμορραγικός κίνδυνος αυτών των ασθενών λόγω μειωμένης συνθετικής ικανότητας του ήπατος, θρομβοπενίας αλλά και της πιθανής ύπαρξης κισμών οισοφάγου. Εντούτοις, η ηπατική ανεπάρκεια συνδέεται και με αυξημένο ισχαιμικό κίνδυνο. Συνεπώς, κρίνεται απαραίτητη η προσεκτική διαχείριση αυτής της υποκατηγορίας ασθενών.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες δεν συστήνουν τη χορήγηση NOACs σε ηπατική βλάβη Child-Turcotte-Pugh C, ενώ το Rivaroxaban δεν χορηγείται ούτε σε στάδιο B ενώ για τα υπόλοιπα συστήνεται η χορήγηση τους με προσοχή. Τα περισσότερα δεδομένα προέρχονται από μελέτες παρατήρησης και έως τώρα δεν έχουν προκαλέσει ανησυχία όσον αφορά τη χρήση των νεότερων αντιπηκτικών σε προχωρημένη ηπατική νόσο.

Πιο συγκεκριμένα, στη μετα-ανάλυση των Dai et al.<sup>27</sup> με 6 μελέτες παρατήρησης έγινε σύγκριση των NOACs και των VKA σε ασθενείς με ΚΜ και ηπατική νόσο, τόσο σχετικά με την αποτελεσματικότητα όσο και με την ασφάλεια. Σε αυτή τη μετα-ανάλυση η χρήση NOACs συνδέθηκε με μειωμένο κίνδυνο ΑΕΕ και συστηματικής εμβολής, καθώς και θνητότητας και ενδοκράνιας αιμορραγίας. Η συχνότητα ωστόσο μείζονος αιμορραγίας και αιμορραγίας από το ΓΕΣ δεν διέφερε μεταξύ των δύο κατηγοριών. Στην ίδια δημοσίευση έγινε και περαιτέρω ανάλυση στην υποομάδα ασθενών με κίρρωση ήπατος και ΚΜ. Και εδώ η χρήση των νεότερων αντιπηκτικών έναντι των VKA συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο ολικής θνητότητας, μείζονος και ενδοκράνιας αιμορραγίας και αιμορραγίας από το πεπτικό. Αντίθετα, δεν υπήρχαν

διαφορές στα σημεία του ΑΕΕ και της εμβολής, ενώ η ανάλυση για κάθε ΝΟΑC ξεχωριστά δεν ανέδειξε διαφορές μεταξύ των φαρμάκων. Τέλος, η χρήση ΝΟΑCs έδειξε να συνοδεύεται με μικρότερο κίνδυνο ηπατικής βλάβης συγκριτικά με VKA.

Ανάλογα ήταν και τα αποτελέσματα μιας πρόσφατα δημοσιευθείσας μελέτης ανασκόπησης, η οποία χρησιμοποίησε δεδομένα της ένωσης βετεράνων των ΗΠΑ (US Veterans Association), μελετώντας ασθενείς με κίρρωση ήπατος και ΚΜ<sup>28</sup>. Αυτό που είναι αξιοσημείωτο σε αυτή τη μελέτη είναι πως έγινε σύγκριση μεταξύ λήψης ή μη αντιπηκτικής αγωγής. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως είτε οι ασθενείς λάμβαναν κάποιο από τα νεότερα αντιπηκτικά είτε δεν λάμβαναν αντιπηκτική αγωγή είχαν τον ίδιο κίνδυνο αιμορραγικών συμβάντων.

### 3.4 ΚΜ ΚΑΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

Η συχνότητα της ΚΜ σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ) είναι δύο φορές μεγαλύτερη σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Ο ΣΔ αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου τόσο για την εμφάνιση ΚΜ, όσο και για τον θρομβοεμβολικό κίνδυνο σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ΚΜ<sup>5</sup>. Επιπλέον, λόγω της δυσλειτουργίας του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος σε ασθενείς με ΣΔ, η εμφάνιση λανθάνουσας ΚΜ είναι ιδιαίτερα συχνή σε αυτούς τους ασθενείς.

Η συνύπαρξη των δύο αυτών κλινικών οντοτήτων αυξάνει τον κίνδυνο θρόμβωσης και την συνολική θνητότητα. Στις βασικές μελέτες των ΝΟΑCs υπήρχαν άλλοτε άλλα ποσοστά ασθενών με ΣΔ, με 39.9% στη ROCKET, 23.3% στη RELY και 25% στην ARISTOTLE. Σε post-hoc αναλύσεις των μελετών αυτών, τα Rivaroxaban, Apixaban και Dabigatran έδειξαν παρόμοιο κίνδυνο για συστηματική εμβολή και μείζονα αιμορραγία έναντι του Warfarin<sup>29-31</sup>.

Μία πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση των Alwafi et al.<sup>32</sup> συγκρίνει τα αποτελέσματα 4 μελετών παρατήρησης και των 3 μελετών των ΝΟΑCs, αναδεικνύοντας τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά τουλάχιστον εξίσου ασφαλή και αποτελεσματικότερα έναντι του Warfarin. Πιο συγκεκριμένα, το Rivaroxaban φάνηκε να έχει τον ίδιο κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας με το Warfarin, ενώ τα άλλα δύο εμφάνισαν σαφώς μικρότερα ποσοστά, με υπεροχή του Apixaban μάλιστα στη μεταξύ τους σύγκριση. Αντίστοιχα, οι ασθενείς που έλαβαν κάποιο ΝΟΑC εμφάνισαν χαμηλότερα ποσοστά ΑΕΕ και συστηματικής εμβολής σε σχέση με αυτούς που έλαβαν Warfarin. Τέλος, σε μία σημαντική υπο-ανάλυση της δημοσίευσης τονίζεται πως η χρήση VKA σε διαβητικούς ασθενείς υπό Sulfonylurea ή Metformin αυξάνει τον κίνδυνο επεισοδίων υπογλυκαιμίας<sup>33</sup>.

### 3.5 ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ ΚΑΙ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑ

Κολπική μαρμαρυγή και καρκίνος αλληλοεπιδρούν μεταξύ τους σε επίπεδο παθοφυσιολογίας. Σε ασθενείς με κακοήθεια η ΚΜ μπορεί να προκληθεί από φλεγμονή, προχωρημένη ηλικία, συννοσηρότητες, χειρουργείο, αντικαρκινική θεραπεία αλλά και απευθείας δράση του όγκου, ενώ αντίστοιχα οι ασθενείς αυτοί

εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολικών και αιμορραγικών επιπλοκών λόγω της παρέμβασης της κακοήθειας στον καταρράκτη της πύξης και τη δημιουργία υπερπηκτικής κατάστασης. Τα δεδομένα που αφορούν αυτή την ιδιαίτερη κατηγορία ασθενών προέρχονται κυρίως από post-hoc αναλύσεις των αρχικών μελετών και από μελέτες παρατήρησης.

Σε μία ανασκόπηση των Liu et al. που δημοσιεύθηκε το 2021 γίνεται μια προσπάθεια συγκέντρωσης όλων αυτών δεδομένων με στόχο την εξαγωγή συμπερασμάτων για την καλύτερη αντιθρομβωτική αγωγή σε αυτούς τους ασθενείς. Η ανασκόπηση συμπεριέλαβε μετα-αναλύσεις των τεσσάρων αρχικών μελετών και εννέα μελέτες παρατήρησης<sup>34</sup>. Σε αυτήν λοιπόν συγκρίθηκαν τα NOACs με τους VKA όσον αφορά αποτελεσματικότητα και ασφάλεια. Η χρήση των νεότερων αντιπηκτικών σε ασθενείς με ΚΜ και καρκίνο συνοδεύτηκε από λιγότερα επεισόδια ισχαιμικού ΑΕΕ (9.83% με 12.2%), OEM (1.46% με 1.67%) με τα ποσοστά ωστόσο καρδιαγγειακού θανάτου και ολικής θνητότητας να είναι παρόμοια. Αντίστοιχα η ομάδα των NOACs είχε χαμηλότερο ποσοστό μείζονων αιμορραγιών (7.15 με 9.17%) και ενδοκράνιων αιμορραγιών (0.46 με 1.67%), χωρίς όμως η διαφορά στις αιμορραγίες από το Γαστρεντερικό Σωλήνα (ΓΕΣ), τις CRNMB και τις συνολικές αιμορραγίες να είναι στατιστικά σημαντική.

### 3.6 ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ ΚΑΙ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΙ

Ο επιπολασμός της Κολπικής Μαρμαρυγής αυξάνεται εκθετικά με την αύξηση της ηλικίας, αγγίζοντας το 9-17% σε ανθρώπους άνω των 80 ετών. Επιπλέον, η προχωρημένη ηλικία αποτελεί παράγοντα κινδύνου τόσο για θρομβωτικά επεισόδια, όσο και για αιμορραγικά. Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα των NOACs έχει αναλυθεί σε αυτό το κομμάτι πληθυσμού, κυρίως μέσω μετα-αναλύσεων. Σε μία μετα-ανάλυση των Bonanad et al.<sup>35</sup> 16 μελετών (μεταξύ των οποίων και οι αρχικές των NOACs) συγκρίθηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια NOACs-VKA σε ασθενείς άνω των 80 ετών. Αυτή η σύγκριση ανέδειξε σαφώς χαμηλότερη συχνότητα ΑΕΕ σε σχέση με τους VKA (RR=0.72, p<0.001) και μείωση ολικής θνητότητας στο γκρουπ των νεότερων αντιπηκτικών (RR=0.82, p<0.001), αμφότερα στατιστικά σημαντικά. Επιπλέον, ασθενείς υπό NOAC είχαν 43% μικρότερο κίνδυνο για ενδοκράνια αιμορραγία (RR=0.47, p<0.001), χωρίς διαφορές στις μείζονες (RR=0.85, p=0.108) ή τις αιμορραγίες από το ΓΕΣ (RR=1.08, p=0.678).

Αν και συμπεριλήφθηκε στην αναφερθείσα ανάλυση, η ELDERCARE-AF είναι η πιο πρόσφατη μελέτη που αφορά ασθενείς άνω των 80 με ΚΜ, οι οποίοι κρίθηκαν ακατάλληλοι να λάβουν τις προτεινόμενες δόσεις των από του στόματος αντιπηκτικών. Σε αυτή τη μελέτη φάσης 3, 984 ασθενείς έλαβαν πολύ χαμηλή δόση Edoxaban ή Placebo σε αναλογία 1:1. Η πολύ χαμηλή δόση Edoxaban μείωσε σημαντικά τα ισχαιμικά ΑΕΕ (2.3% έναντι 6.7%, στατιστικά σημαντικά p<0.001 για υπεροχή) χωρίς αντίστοιχα σημαντική αύξηση των αιμορραγιών (3.3% έναντι 1.8%, p=0.09)<sup>36</sup>.

Τέλος αξίζει να αναφερθούν και τα αποτελέσματα της μελέτης START2-REGISTER<sup>41</sup>

από το 2019, όπου από την ομώνυμη καταγραφή μελετήθηκαν οι άνω των 85 ετών ασθενείς με ΚΜ υπό αγωγή με NOAC ή VKA. Η μελέτη έδειξε πως τα ποσοστά αιμορραγιών μεταξύ των δύο ήταν παρόμοια, με τις διαφορές να εντοπίζονται στο υψηλότερο ποσοστό θρομβωτικών συμβάντων σε ασθενείς με DOAC (rate 1.84% patient-years και 0.50% αντίστοιχα,  $p=0.01$ ) και στην υψηλότερη θνητότητα ασθενών υπό VKA (HR 0.64).

### 3.7 ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ ΚΑΙ ΒΑΛΒΙΔΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

Η βαλβιδική νόσος αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για ΚΜ και περίπου 1 στους 3 ασθενείς με ΚΜ έχουν κάποια μορφή βαλβιδοπάθειας. Σε ασθενείς με ΚΜ και βαλβιδοπάθεια, με τα έως τώρα δεδομένα, ο τύπος της βαλβιδοπάθειας είναι αυτός που καθορίζει το είδος του αντιπηκτικού. Μέχρι πρόσφατα γινόταν ευρεία χρήση του όρου Βαλβιδική Κολπική Μαρμαρυγή (Valvular Atrial Fibrillation), προκαλώντας όμως ασάφειες στην κλινική πράξη, αφού δεν είχε οριστεί με σαφήνεια ποιες παθήσεις περιλαμβάνει. Μία άλλη προσέγγιση είναι η Mechanical And Rheumatic Mitral Atrial Fibrillation (MARM-AF). Πιο εύχρηστη και ευρέως χρησιμοποιούμενη είναι σήμερα η λειτουργική ταξινόμηση Evaluating Heartvalves, Rheumatic or Artificial (EHRA), η οποία διαχωρίζει τις βαλβιδοπάθειες σε σχέση με την κατάλληλη χορήγηση αντιπηκτικού σε ασθενείς με ΚΜ ως εξής: 1) EHRA τύπου 1 θεωρούνται ασθενείς με ΚΜ και βαλβιδική νόσο που χρήζουν αγωγής με VKA και 2) EHRA τύπου 2 ασθενείς με ΚΜ και βαλβιδική νόσο που δύναται να λάβουν είτε VKA είτε NOAC. Στον EHRA τύπου 1 ανήκουν η μέτρια-σοβαρή στένωση μιτροειδούς ρευματικής αιτιολογίας και η μηχανική προσθετική βαλβίδα, ενώ στον τύπου 2 ανήκουν η ανεπάρκεια και επιδιόρθωση μιτροειδούς, η στένωση-ανεπάρκεια αορτικής, τριγλώχινας και πνευμονικής βαλβίδας, καθώς και η αντικατάσταση με βιοπροσθετική βαλβίδα και Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI).

Σε αυτό το διαχωρισμό συνέβαλλε η μελέτη RE-ALIGN<sup>37</sup>, μία μελέτη φάσης 2 που ολοκληρώθηκε πρόωρα το 2013. Σε αυτή έλαβαν μέρος ασθενείς που υπεβλήθησαν σε τοποθέτηση μηχανικής δίπτυχης βαλβίδας στη θέση της αορτικής, της μιτροειδούς ή και των δύο καθώς και ασθενείς που είχαν ήδη λάβει μηχανική βαλβίδα στη θέση της μιτροειδούς τουλάχιστον 3 μήνες πριν. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν Dabigatran ή Warfarin, ωστόσο η ομάδα του Dabigatran εμφάνισε αυξημένα ποσοστά ΑΕΕ, Οξέος Εμφράγματος Μυοκαρδίου (OEM) και θρόμβωσης βαλβίδας έναντι της ομάδας του Warfarin (5%, 2% και 3% αντίστοιχα, χωρίς περιστατικά στην ομάδα του Warfarin). Επιπλέον, οι ασθενείς υπό Dabigatran εμφάνισαν περισσότερες μείζονες αλλά και συνολικά αιμορραγίες (4% έναντι 2% μείζονες, 27% έναντι 12% συνολικές). Συνεπώς η μελέτη διακόπηκε πρόωρα λόγω αυξημένων θρομβοεμβολικών αλλά και αιμορραγικών συμβάντων στο γκρουπ του Dabigatran.

Έκτοτε, οι επιδόσεις των NOACs σε ασθενείς με βαλβιδοπάθειες έχουν ελεγχθεί σε πολυάριθμες μετα-αναλύσεις, όπως αυτή των Bitar et al. με 8 μελέτες, όπου τα DOACs δείχνουν μείωση στα θρομβοεμβολικά συμβάντα και καλύτερη ασφάλεια, τονίζοντας

ωστόσο την ανάγκη για περαιτέρω διερεύνηση ώστε να εδραιωθεί η χρήση των νεότερων αντιπηκτικών σε όλες τις κατηγορίες βαλβιδοπαθειών<sup>38</sup>.

Σε αυτό το πλαίσιο διενεργήθηκε η μελέτη RIWA<sup>39</sup>, μία πιλοτική proof-of-concept μελέτη που τυχαιοποίησε 44 ασθενείς με μηχανική βαλβίδα σε Warfarin και Rivaroxaban 15 mg 2 φορές την ημέρα ως προς τα θρομβοεμβολικά και αιμορραγικά συμβάντα, με τα αποτελέσματα να δείχνουν παρόμοια ποσοστά στις δύο ομάδες.

Στο ίδιο μοτίβο και η RIVER<sup>40</sup>, μία μελέτη μη κατωτερότητας που δημοσιεύθηκε το 2020 και συνέκρινε Rivaroxaban και Warfarin σε 1.005 ασθενείς με ΚΜ και βιοπροσθετική βαλβίδα στη θέση της μιτροειδούς. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν ο συνδυασμός θανάτου, μείζονων καρδιαγγειακών συμβάντων και μείζονος αιμορραγίας στους 12 μήνες. Το καταληκτικό σημείο του θανάτου από καρδιαγγειακό ή θρομβοεμβολικό συμβάν συνέβη σε 3.4% ασθενών στο γκρουπ του Rivaroxaban και 5.1% σε αυτό του Warfarin, ενώ τα συνολικά ΑΕΕ ήταν 0.6% και 2.4% αντίστοιχα. Θρόμβωση της βαλβίδας συνέβη σε 1% στην πρώτη ομάδα και 0.6% στη δεύτερη. Όσον αφορά τις αιμορραγίες, μείζων αιμορραγία εμφανίστηκε στο 1.4% των ασθενών υπό Rivaroxaban και 2.6% αυτών υπό Warfarin, ενώ στις συνολικές αιμορραγίες και τις CRNM bleeding δεν υπήρχαν διαφορές. Αξίζει να σημειωθεί πως μόνο στη δεύτερη ομάδα εμφανίστηκαν επεισόδια ενδοκράνιων αιμορραγιών σε 5 ασθενείς. Όλα αυτά ενίσχυσαν την υπόθεση της μη κατωτερότητας του Rivaroxaban σε αυτούς τους ασθενείς. Κάτι αντίστοιχο αλλά σε πιλοτικό στάδιο επιχείρησε και η RISE-MS με 40 ασθενείς με ΚΜ και μέτρια προς σοβαρή στένωση μιτροειδούς που έλαβαν είτε Rivaroxaban είτε Warfarin. Στο χρονικό διάστημα παρακολούθησης κανένας ασθενής δεν εμφάνισε θρομβωτικό επεισόδιο ή μείζων αιμορραγία, ενώ τα ποσοστά λανθάνουσας εγκεφαλικής ισχαιμίας σε MRI εγκεφάλου ήταν 13.3% για το Rivaroxaban και 17.6% για το Warfarin<sup>42</sup>.

Μία μελέτη άξια αναφοράς είναι η INVICTUS-VKA (Investigation of Rheumatic AF Treatment using Vitamin K Antagonists, Rivaroxaban or Aspirin studies, Non Inferiority, NCT02832544). Σκοπός της μελέτης, η οποία αναμένεται να ολοκληρωθεί το 2022, είναι να ελεγχθεί η μη κατωτερότητα του Rivaroxaban έναντι του Warfarin σε ασθενείς με ΚΜ και στένωση μιτροειδούς βαλβίδας ρευματικής αιτιολογίας.

Μία μελέτη υπό εξέλιξη είναι η DAVID-MS στοχεύοντας ασθενείς με ΚΜ και μέτρια προς σοβαρή στένωση μιτροειδούς, χωρίς προγραμματισμένη παρέμβαση, οι οποίοι θα λάβουν είτε Dabigatran 150mg x2 (110mg x2 ανάλογα με την κάθαρση Κρεατινίνης) είτε Warfarin. Η μελέτη θα εξετάσει τόσο ασφάλεια όσο και αποτελεσματικότητα, περιλαμβάνει 686 ασθενείς και αναμένεται να ολοκληρωθεί το 2023. Τέλος, μία μελέτη της οποίας τα αποτελέσματα αναμένονται καθώς έχει ολοκληρωθεί είναι η ENVISAGE-TAVI AF (NCT02943785) όπου σε ασθενείς με ΚΜ υπό TAVI συγκρίθηκαν δύο θεραπευτικά πλάνα, το πρώτο με Edoxaban και το δεύτερο με VKA.

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4**

### **ΣΥΖΗΤΗΣΗ**



Η βιβλιογραφική αυτή ανασκόπηση είχε ως στόχο την ανακεφαλαίωση των πιο πρόσφατων δεδομένων στην αντιθρομβωτική αγωγή ασθενών με ΚΜ συνολικά, αλλά και στις επιμέρους υποκατηγορίες ασθενών με βάση τις συννοσηρότητες. Η χρήση των NOACs ως πρώτη επιλογή έχει εδραιωθεί μέσω πληθώρας μετα-αναλύσεων. Ακόμα και σε αναλύσεις ασθενών σε real world data όπως την ανάλυση των Waranugraha et al.<sup>43</sup> σε 2.2 εκατομμύρια ασθενείς, τα NOACs μείωσαν τον κίνδυνο ΑΕΕ, την ολική θνητότητα καθώς και τον κίνδυνο μείζονος και ενδοκράνιας αιμορραγίας έναντι του Warfarin, με τα Apixaban και Edoxaban να μειώνουν και το κίνδυνο αιμορραγίας από το ΓΕΣ. Τα δεδομένα αυτά συμπίπτουν με προηγούμενες μετα-αναλύσεις (ενδεικτικά των Capodanno et al.<sup>44</sup>, Hicks et al.<sup>45</sup> και Xue et al.<sup>46</sup>).

Επιπλέον, σε μία ανάλυση της καταγραφής GLORIA-AF από Lip et al.<sup>47</sup>, έγινε σύγκριση μεταξύ των νεότερων αντιπηκτικών, παραλείποντας ωστόσο το Edoxaban λόγω μικρού αριθμού ασθενών. Το GLORIA-AF αποτελεί ένα μεγάλο, προοπτικό, παγκόσμιο πρόγραμμα καταγραφής και παρακολούθησης ασθενών με ΚΜ, από το οποίο ελήφθησαν τα απαραίτητα δεδομένα για την προαναφερθείσα ανάλυση. Στη σύγκριση μεταξύ Dabigatran και Rivaroxaban φάνηκε πως οι ασθενείς που λάμβαναν το πρώτο εμφάνισαν σε μικρότερο ποσοστό μείζων αιμορραγία (HR:0.58), με τους κινδύνους για ΑΕΕ (HR:1.40), OEM (0.69) και ολικής θνητότητας (HR:0.85) να είναι παρόμοιοι για τα δύο φάρμακα. Αντίστοιχα ασθενείς που ελάμβαναν Rivaroxaban εμφάνισαν σε μεγαλύτερο ποσοστό μείζονες αιμορραγίες (HR:1.61) σε σχέση με αυτούς υπό Apixaban, με τον κίνδυνο ΑΕΕ (HR:0.83), OEM (HR:0.97) και ολικής θνητότητας (HR:1.06) να μην έχουν σημαντικές διαφορές. Τέλος, η σύγκριση μεταξύ Apixaban και Dabigatran δεν συνδυάστηκε με αξιοσημείωτες διαφορές στα επιμέρους καταληκτικά σημεία.

Από τις εξελίξεις στην αντιθρομβωτική αγωγή ασθενών με ΚΜ, σε αυτή την εργασία η σημαντικότερη θεωρείται η εδραίωση της υπεροχής θεραπευτικού πλάνου με βάση NOAC και Clopidogrel, με όσο το δυνατόν βραχύτερη συγχορήγηση Aspirin, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε PCI. Η ανωτερότητα των NOACs σε αυτό το πλαίσιο, επιβεβαιωμένη μέσω μεταγενέστερων αναλύσεων, μεταφράστηκε στην προσθήκη της DAT (NOAC+Clopidogrel) στις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας τόσο στην Κολπική Μαρμαρυγή όσο και στο Non-ST Elevation Myocardial Infarction<sup>48</sup>. Η μείωση των αιμορραγικών επιπλοκών ωστόσο δεν οδήγησε σε μείωση της ολικής θνητότητας έναντι της τριπλής αγωγής με Warfarin, ενώ στην PIONEER δεν μελετήθηκαν οι προτεινόμενες δόσεις του Rivaroxaban για προστασία από ΑΕΕ σε ΚΜ, θέτοντας ερωτηματικά για την αποτελεσματικότητα σχετικά με τα ισχαιμικά ΑΕΕ σε αυτό το πλαίσιο. Εντούτοις, στη μετα-ανάλυση των Lopes et al.<sup>49</sup> με έμφαση τόσο στην ασφάλεια όσο και την αποτελεσματικότητα, ο κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας ήταν σημαντικά μειωμένος στο σκέλος των NOACs (OR 0.52) χωρίς σημαντική διαφορά στα MACE (OR 1.03), στοιχεία που επιβεβαιώθηκαν και σε μεταγενέστερες αναλύσεις (Khan et al.<sup>50</sup> και Gargiulo et al.<sup>51</sup>), με αμφιβολίες να εγείρονται για τον αυξημένο κίνδυνο για OEM και θρόμβωση stent λόγω διακοπής του Aspirin (το λεγόμενο και ischemic trade-off). Συνολικά, η

αντίστοιχη διπλή ή τριπλή αγωγή, η διάρκεια της και η επιλογή των επιμέρους αντιθρομβωτικών παραγόντων οφείλει να στηρίζεται στα χαρακτηριστικά του κάθε ασθενούς και του προσεκτικά υπολογισμένου θρομβωτικού και αιμορραγικού κινδύνου.

Τα στοιχεία σε ασθενείς με ΚΜ και ΤΣΧΝΝ δεν επιτρέπουν την εξαγωγή συμπερασμάτων. Η αβεβαιότητα της έκτασης του κινδύνου ισχαιμικού ΑΕΕ της εκάστοτε κλινικής μορφής ΚΜ σε ασθενείς υπό Τεχνητό Νεφρό και η αδυναμία των συμβατικών εργαλείων διαστρωμάτωσης κινδύνου να συμβάλλουν στην απόφαση για έναρξη ή μη αντιπηκτικής αγωγής κάνει επιτακτική την ανάγκη για πιο εκτενείς έρευνες σε αυτό το κομμάτι. Τα λιγοστά έως τώρα δεδομένα υποδηλώνουν πως το ευνοϊκό προφίλ ασφαλείας-αποτελεσματικότητας των ΝΟΑCs έναντι του Warfarin θα μπορούσε να δυνητικά επεκταθεί σε ασθενείς με ΤΣΧΝΝ, εν αναμονή βεβαίως και των εν εξελίξει μελετών.

Μεγάλο ενδιαφέρον συγκεντρώνει και το φάσμα ασθενών με ΚΜ και προσθετικές βαλβίδες, είτε πρόκειται για μεταλλικές είτε για βιοπροσθετικές. Με τα αποτελέσματα της μελέτης RE-ALIGN να αποκλείουν τη χρήση ΝΟΑCs σε ΚΜ και μεταλλική βαλβίδα και με τις επεμβάσεις τοποθέτησης βιοπροσθετικών βαλβίδων να παρουσιάζουν σημαντική αύξηση, τα ευρήματα μετα-αναλύσεων όπως προαναφέρθηκαν είναι ενθαρρυντικά σχετικά με την υπεροχή των ΝΟΑCs, ωστόσο οι μελέτες που βρίσκονται σε εξέλιξη θα δώσουν περισσότερα στοιχεία. Προς το παρόν, η χρήση ΝΟΑC σε ασθενείς με μεταλλική βαλβίδα ή μέτρια-σοβαρή στένωση μιτροειδούς αντενδείκνυται με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες, αφήνοντας ως μόνη επιλογή τους VKA. Αξίζει να σημειωθεί πως η αντιθρομβωτική αγωγή σε αυτό το κομμάτι αφορά περισσότερο την προσθετική βαλβίδα παρά την ΚΜ, γι' αυτό οι περισσότερες μελέτες δεν επικεντρώνονται στην ύπαρξη ΚΜ ως προϋπόθεση. Επιγραμματικά, σημαντικές μελέτες σε εξέλιξη είναι η PROACT Xa<sup>52</sup> με στόχο τη διερεύνηση ασφάλειας και αποτελεσματικότητας του Apixaban σε μηχανική αορτική βαλβίδα (ή αορτική πρόθεση) έναντι του Warfarin και η RENOVAE αντίστοιχα με το Rivaroxaban (NCT04258488).

Ένα ενδιαφέρον στοιχείο που αφορά τη χρήση των ΝΟΑCs είναι η χορήγηση μειωμένης δόσης χωρίς ωστόσο να πληρούνται τα κριτήρια μη χορήγησης των προτεινόμενων δόσεων. Όπως αναφέρεται στο πρόσφατο review των Bikdeli et al.<sup>53</sup>, στην καταγραφή GARFIELD-AF από τους 10.426 ασθενείς υπό ΚΜ που ελάμβαναν ΝΟΑC, οι 2.423 λάμβαναν μειωμένη δόση, εκ των οποίων περίπου το 1/4 (23.2%) δεν πληρούσε τα κριτήρια γι' αυτή. Αντίστοιχα, σε μία ανάλυση της ORBIT-AF μόλις το 43% αυτών που ελάμβαναν μειωμένη δόση πληρούσαν τα κριτήρια του FDA. Το φαινόμενο της υποδοσολόγησης οδήγησε σε μετα-αναλύσεις, όπως αυτή των Liu et al.<sup>54</sup>, όπου η μη συνιστώμενη μειωμένη δόση ΝΟΑC σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο ΑΕΕ και συστηματικής εμβολής έναντι της προτεινόμενης δόσης, χωρίς ωστόσο να φτάσει στα όρια στατιστικής σημαντικότητας σε μη Ασιάτες (HR=1.22, p=0.4).

Αβεβαιότητα επικρατεί στο κομμάτι των Atrial High Rate Episodes (AHRE), τα οποία

θεωρούνται ταυτόσημα με την υποκλινική ΚΜ στις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες. Με την ανεύρεση των ΑΗΡΕ να αυξάνεται σημαντικά λόγω αύξησης των εμφυτεύσιμων καρδιακών συσκευών (Cardiac Implantable Electronic Device-CIED), εγείρεται το ερώτημα του θρομβωτικού κινδύνου σε αυτούς τους ασθενείς, καθώς και της ανάγκης για χορήγηση αντιπηκτικών φαρμάκων. Επεισόδια ΑΗΡΕ διάρκειας τουλάχιστον 5 λεπτών (δεν υπάρχουν σαφή όρια για την υποκλινική ΚΜ) σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο κλινικά εμφανούς ΚΜ, ισχαιμικού ΑΕΕ και μείζονων καρδιαγγειακών συμβάντων, ωστόσο ο απόλυτος κίνδυνος για ΑΕΕ φαίνεται μικρότερος σε σχέση με την κλινική ΚΜ. Χωρίς επίσημες οδηγίες έως τώρα, η χρήση αντιπηκτικών φαίνεται λογική σε ασθενείς με επεισόδια ΑΗΡΕ/υποκλινικής ΚΜ άνω των 24 ωρών και υψηλό εκτιμώμενο κίνδυνο για ΑΕΕ, βάσει των υπολοίπων χαρακτηριστικών του ασθενούς.

Αξίζει να αναφερθούμε στη μελλοντική προοπτική του αναστολέα FXIIa Ansudexian στην αντιθρομβωτική αγωγή ασθενών με ΚΜ. Στην μελέτη PACIFIC-AF<sup>55</sup>, μία φάσης 2 διπλή τυφλή μελέτη όπου 753 ασθενείς με ΚΜ έλαβαν είτε Apixaban 5mg 2 φορές /ημέρα είτε Ansudexian 50mg ή 20mg, σε αναλογία 1:1:1. Τα αποτελέσματα, αν και πρώιμα, έδειξαν μείωση των αιμορραγικών συμβάντων στους ασθενείς υπό Ansudexian με σχεδόν ολοκληρωτική αναστολή in-vivo του FXIIa, αφήνοντας ελπιδοφόρες εντυπώσεις για τη μετέπειτα πορεία των μελετών του φαρμάκου.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα NOACs αποτελούν πρώτη επιλογή ως αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς με Κολπική Μαρμαρυγή, στις περισσότερες υποομάδες ασθενών, κυρίως λόγω του ευνοϊκότερου προφίλ ασφάλειας-αποτελεσματικότητας έναντι των VKA. Οι ενδείξεις τους ενδέχεται να επεκταθούν μελλοντικά, εν αναμονή των αποτελεσμάτων των εν εξελίξει μελετών. Εντούτοις, υπάρχουν ακόμα τομείς όπου επικρατεί αβεβαιότητα σε σχέση με την κατάλληλη χορήγηση αντιθρομβωτικής αγωγής. Η χορήγηση αντιπηκτικών σε ασθενείς με ΚΜ και ΤΣΧΝΝ αποτελεί γρίφο, τόσο όσον αφορά την επιλογή του αντιπηκτικού, όσο και σχετικά με την ανάγκη χορήγησης αντιπηκτικών σε αυτούς τους ασθενείς. Η ανάγκη ανάπτυξης αποτελεσματικότερων εργαλείων διαστρωμάτωσης κινδύνου για αυτούς τους ασθενείς καθίσταται όλο και πιο επιτακτική, ενώ μελέτες που θα συγκρίνουν διάφορα θεραπευτικά πλάνα με ή χωρίς αντιπηκτικά αναμένονται τα επόμενα χρόνια και θα συμβάλλουν στην πιο ορθολογική αντιμετώπιση. Επιπλέον, η συνύπαρξη ΚΜ και μεταλλικής προσθετικής βαλβίδας ή στένωσης μιτροειδούς βαλβίδας βρίσκεται στο επίκεντρο του ενδιαφέροντος πολλών μελετών, με δεδομένο ότι έως σήμερα η χρήση NOAC σε αυτούς τους ασθενείς αντενδείκνυται, ωστόσο δεδομένα από πιλοτικές μελέτες και μετα-αναλύσεις είναι ενθαρρυντικά. Η περαιτέρω διερεύνηση για την αντιπηκτική αγωγή σε αυτούς τους ασθενείς κρίνεται επιβεβλημένη. Το ίδιο ισχύει για ασθενείς με ΑΗΡΕ/υποκλινική ΚΜ, όπου δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία από τυχαιοποιημένες μελέτες ώστε να υποστηρίξουν ένα σαφές θεραπευτικό πλάνο, σχετικά με την ανάγκη χορήγησης ή μη

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Benjamin EJ , Muntner P , Alonso A , Bittencourt MS , Callaway CW , Carson AP , Chamberlain AM , Chang AR , Cheng S , Das SR , Delling FN , Djousse L , Elkind MSV , Ferguson JF , Fornage M , Jordan LC , Khan SS , Kissela BM , Knutson KL , Kwan TW , Lackland DT , Lewis TT , Lichtman JH , Longenecker CT , Loop MS , Lutsey PL , Martin SS , Matsushita K , Moran AE , Mussolino ME , O'Flaherty M , Pandey A , Perak AM , Rosamond WD , Roth GA , Sampson UKA , Satou GM , Schroeder EB , Shah SH , Spartano NL , Stokes A , Tirschwell DL , Tsao CW , Turakhia MP , VanWagner LB , Wilkins JT , Wong SS , Virani SS , American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics – 2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2019;139:e56–e528.
2. Colilla S , Crow A , Petkun W , Singer DE , Simon T , Liu X. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the US adult population. *Am J Cardiol* 2013;112:1142–1147
3. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001; 285:2370–2375. doi: 10.1001/jama.285.18.2370
4. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GY, Franco OH, Hofman A, Witteman JC, Stricker BH, Heeringa J. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*. 2013; 34:2746–2751. doi: 10.1093/eurheartj/ehd280
5. Gerhard Hindricks, Tatjana Potpara, Nikolaos Dagres, Elena Arbelo, Jeroen J Bax, Carina Blomström-Lundqvist, Giuseppe Boriani, Manuel Castella, Gheorghe-Andrei Dan, Polychronis E Dilaveris, Laurent Fauchier, Gerasimos Filippatos, Jonathan M Kalman, Mark La Meir, Deirdre A Lane, Jean-Pierre Lebeau, Maddalena Lettino, Gregory Y H Lip, Fausto J Pinto, G Neil Thomas, Marco Valgimigli, Isabelle C Van Gelder, Bart P Van Putte, Caroline L Watkins, ESC Scientific Document Group, 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC, *European Heart Journal*, Volume 42, Issue 5, 1 February 2021, Pages 373–498
6. Iwasaki Y, et al. *Circulation*. 2011; 124: 2264-74
7. Hart RG , Pearce LA , Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857–867.

8. Connolly SJ , Ezekowitz MD , Yusuf S , Eikelboom J , Oldgren J , Parekh A , Pogue J , Reilly PA , Themeles E , Varrone J , Wang S , Alings M , Xavier D , Zhu J , Diaz R , Lewis BS , Darius H , Diener HC , Joyner CD , Wallentin L ; RE-LY Steering Committee Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139–1151.
9. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137:263–72
10. Wang TY, Robinson LA, Ou FS, et al. Discharge antithrombotic strategies among patients with acute coronary syndrome previously on warfarin anticoagulation: physician practice in the CRUSADE registry. *Am Heart J* 2008;155:361-368
11. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *New England Journal of Medicine*. 2016; 375: 2423–2434.
12. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013;381:1107-1115
13. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T, et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2017; 377: 1513–1524.
14. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R, et al. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2019; 380: 1509–1524.
15. Vranckx P, Lewalter T, Valgimigli M, Tijssen JG, Reimitz P, Eckardt L, et al. Evaluation of the safety and efficacy of an edoxaban-based antithrombotic regimen in patients with atrial fibrillation following successful percutaneous coronary intervention (PCI) with stent placement: Rationale and design of the ENTRUST-AF PCI trial. *American Heart Journal*. 2018; 196: 105–112
16. Hart RG , Eikelboom JW , Brimble KS , McMurtry MS , Ingram AJ. Stroke prevention in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Can J Cardiol* 2013;29:S71–78.
17. January CT, Wann LS, Calkins H et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74: 104–132
18. Dahal K, Kunwar S, Rijal J, Schulman P, Lee J. Stroke, major bleeding, and mortality outcomes in warfarin users with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a meta-analysis of observational studies. *Chest*. (2016) 149:951–9. 10.1378/chest.15-1719.
19. Randhawa MS, Vishwanath R, Rai MP, Wang L, Randhawa AK, Abela G, et al.. Association between use of warfarin for atrial fibrillation and outcomes among patients with end-stage renal disease: a systematic review

- and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. (2020) 3:e202175.  
10.1001/jamanetworkopen.2020.2175
20. Santos P.W., He J., Tuffaha A., Wetmore J.B. Clinical characteristics and risk factors associated with mortality in calcific uremic arteriolopathy. *Int. Urol. Nephrol.* 2017;49:2247–2256. doi: 10.1007/s11255-017-1721-9
  21. Chan KE, Edelman ER, Wenger JB, Thadhani RI, Maddux FW. Dabigatran and rivaroxaban use in atrial fibrillation patients on hemodialysis. *Circulation*. (2015) 131:972–9.  
10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014113
  22. Siontis KC, Zhang X, Eckard A, Bhavane N, Schaubel DE, He K, et al.. Outcomes associated with apixaban use in patients with end-stage kidney disease and atrial fibrillation in the United States. *Circulation*. (2018) 138:1519–29. 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035418
  23. See LC, Lee HF, Chao TF, Li PR, Liu JR, Wu LS, et al.. Effectiveness and safety of direct oral anticoagulants in an asian population with atrial fibrillation undergoing dialysis: a population-based cohort study and meta-analysis. *Cardiovasc Drugs Ther.* (2020) 10.1007/s10557-020-07108-4
  24. Mavrakanas TA, Garlo K, Charytan DM. Apixaban versus no anticoagulation in patients undergoing long-term dialysis with incident atrial fibrillation. *Clin J Am Soc Nephrol.* (2020) 15:1146–54.  
10.2215/CJN.11650919
  25. de Vriese AS, Caluwé R, Van Der Meersch H, De Boeck K, De Bacquer D. Safety and efficacy of vitamin K antagonists versus rivaroxaban in hemodialysis patients with atrial fibrillation: a multicenter randomized controlled trial. *J Am Soc Nephrol.* (2021) 32:1474–83.  
10.1681/ASN.2020111566
  26. Pokorney SD. Renal hemodialysis patients allocated apixaban versus warfarin in atrial fibrillation—RENAL-AF. Presented at the American Heart Association Annual Scientific Sessions; November 16, 2019; Philadelphia, PA
  27. Dai, Q., Deng, X., Zhou, L., Zhang, L., Xiao, X., & Liao, Y. (2020). Real-world use of nonvitamin K antagonist oral anticoagulant in atrial fibrillation patients with liver disease: A meta-analysis. *Clinical Cardiology*. doi:10.1002/clc.23408
  28. Serper, M., Weinberg, E. M., Cohen, J. B., Reese, P. P., Taddei, T. H., & Kaplan, D. E. (2020). Mortality and hepatic decompensation in patients with cirrhosis and atrial fibrillation treated with anticoagulation. *Hepatology*. doi:10.1002/hep.31264
  29. Bansilal S., Bloomgarden Z., Halperin J. L., et al. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with diabetes and nonvalvular atrial fibrillation: the rivaroxaban once-daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation (ROCKET AF Trial) *American Heart Journal*. 2015;170(4):675–682.e8. doi: 10.1016/j.ahj.2015.07.006
  30. Brambatti M., Darius H., Oldgren J., et al. Comparison of dabigatran versus warfarin in diabetic patients with atrial fibrillation: results from the RE-LY trial. *International Journal of Cardiology*. 2015;196:127–131. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.05.141
  31. Ezekowitz J. A., Lewis B. S., Lopes R. D., et al. Clinical outcomes of patients with diabetes and atrial fibrillation treated with apixaban: results

- from the ARISTOTLE trial. *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2015;1(2):86–94. doi: 10.1093/ehjcvp/pvu024
32. Alwafi, H., Alotaibi, B., Naser, A. Y., Salawati, E., Qadus, S., Sweiss, K., Dairi, M. S., Hassouneh, L., Aldalameh, Y., & Samannodi, M. (2021). The safety and efficacy of the use of oral anticoagulant medications in patients with diabetes mellitus: A systematic review. *Saudi pharmaceutical journal : SPJ : the official publication of the Saudi Pharmaceutical Society*, 29(12), 1374–1382.
  33. Nam Y.H., Brensinger C.M., Bilker W.B., et al. Serious Hypoglycemia and Use of Warfarin in Combination With Sulfonylureas or Metformin. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2019;105:210–218
  34. Liu F, Xu Z, Luo J, Yu P, Ma J, Yuan P, Zhu W. Effectiveness and Safety of DOACs vs. VKAs in AF Patients With Cancer: Evidence From Randomized Clinical Trials and Observational Studies. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Nov 5;8:766377. doi: 10.3389/fcvm.2021.766377. PMID: 34805320; PMCID: PMC8602680.
  35. Bonanad C, García-Blas S, Torres Llergo J, Fernández-Olmo R, Díez-Villanueva P, Ariza-Solé A, Martínez-Sellés M, Raposeiras S, Ayesta A, Bertomeu-González V, Tarazona Santabalbina F, Facila L, Vivas D, Gabaldón-Pérez A, Bodi V, Nuñez J, Cordero A. Direct Oral Anticoagulants versus Warfarin in Octogenarians with Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2021 Nov 12;10(22):5268. doi: 10.3390/jcm10225268. PMID: 34830548; PMCID: PMC8618042.
  36. Okumura K., Akao M., Yoshida T., Kawata M., Okazaki O., Akashi S., Eshima K., Tanizawa K., Fukuzawa M., Hayashi T., et al. Low-Dose Edoxaban in Very Elderly Patients with Atrial Fibrillation. *N. Engl. J. Med*. 2020;383:1735–1745. doi: 10.1056/NEJMoa2012883.
  37. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, Blatchford J, Devenny K, Friedman J, Guiver K, Harper R, Khder Y, Lobmeyer MT, Maas H, Voigt JU, Simoons ML, Van de Werf F; RE-ALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*. 2013 Sep 26;369(13):1206-14. doi: 10.1056/NEJMoa1300615. Epub 2013 Aug 31. PMID: 23991661.
  38. Bitar YSL, Duraes AR, Roever L, Gomes Neto M, Lins-Kusterer L, Bocchi EA. Comparison of the Direct Oral Anticoagulants and Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease: Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Sep 22;8:712585. doi: 10.3389/fcvm.2021.712585. PMID: 34631818; PMCID: PMC8494252.
  39. Duraes AR, de Souza Lima Bitar Y, Schonhofen IS, Travassos KSO, Pereira LV, Filho JAL, Neto MG, Junior RA, Roever L. Rivaroxaban Versus Warfarin in Patients with Mechanical Heart Valves: Open-Label, Proof-of-Concept trial-The RIWA study. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2021 May;21(3):363-371. doi: 10.1007/s40256-020-00449-3. Epub 2020 Nov 5. PMID: 33150497.
  40. Guimarães H, Lopes R, Barros E, Silva P de, Liporace I, Sampaio R, Tarasoutchi F, et al.. Rivaroxaban in patients with atrial fibrillation and a bioprosthetic mitral valve. *N Engl J Med*. (2020) 383:1–11. 10.1056/NEJMoa2029603

41. Poli D, Antonucci E, Ageno W, Bertù L, Migliaccio L, Martinese L, Pilato G, Testa S, Palareti G. Oral anticoagulation in very elderly patients with atrial fibrillation: Results from the prospective multicenter START2-REGISTER study. *PLoS One*. 2019 May 23;14(5):e0216831. doi: 10.1371/journal.pone.0216831. PMID: 31120890; PMCID: PMC6532867.
42. Sadeghipour P, Pouraliakbar H, Parsaee M, Shojaeifard M, Farrashi M, JamalKhani S, Tashakori Beheshti A, Rostambeigi S, Ebrahimi Meimand S, Firouzi A, Peighambari MM, Alemzadeh-Ansari MJ, Haghjoo M, Noohi F, Maleki M, De Caterina R. Rivaroxaban in mitral stenosis (RISE MS): A pilot randomized clinical trial. *Int J Cardiol*. 2022 Jun 1;356:83-86. doi: 10.1016/j.ijcard.2022.03.037. Epub 2022 Mar 16. PMID: 35306032.
43. Waranugraha Y, Rizal A, Syaban MFR, Faratisha IFD, Erwan NE, Yunita KC. Direct comparison of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant versus warfarin for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of real-world evidences. *Egypt Heart J*. 2021 Aug 11;73(1):70. doi: 10.1186/s43044-021-00194-1. PMID: 34379219; PMCID: PMC8357866.
44. Capodanno D, Capranzano P, Giacchi G, Calvi V, Tamburino C. Novel oral anticoagulants versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation: A meta-analysis of 50,578 patients. *Int J Cardiol*. 2013;167(4):1237–1241. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.03.148
45. Hicks T, Stewart F, Eisinga A. NOACs versus warfarin for stroke prevention in patients with AF: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart*. 2016;3(1):e000279. doi: 10.1136/openhrt-2015-000279
46. Xue Z, Zhou Y, Wu C, Lin J, Liu X, Zhu W. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in Asian patients with atrial fibrillation: evidences from the real-world data. *Heart Fail Rev*. 2020;25(6):957–964. doi: 10.1007/s10741-019-09878-y
47. Lip GYH, Kotalczyk A, Teutsch C, Diener HC, Dubner SJ, Halperin JL, Ma CS, Rothman KJ, Marler S, Gurusamy VK, Huisman MV; GLORIA-AF Investigators. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonists for atrial fibrillation in clinical practice: GLORIA-AF Registry. *Clin Res Cardiol*. 2022 May;111(5):560-573. doi: 10.1007/s00392-022-01996-2. Epub 2022 Mar 16. Erratum in: *Clin Res Cardiol*. 2022 Apr 6;: PMID: 35294625; PMCID: PMC9054878.
48. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal*. 2021; 42: 1289–1367
49. Lopes RD, Hong H, Harskamp RE, Bhatt DL, Mehran R, Cannon CP, et al. Optimal Antithrombotic Regimens for Patients with Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA Cardiology*. 2020; 5: 582
50. Khan SU, Osman M, Khan MU, Khan MS, Zhao D, Mamas MA, et al. Dual Versus Triple Therapy for Atrial Fibrillation after Percutaneous Coronary Intervention. *Annals of Internal Medicine*. 2020; 172: 474
51. Gargiulo G, Cannon CP, Gibson CM, Goette A, Lopes RD, Oldgren J, et al. Safety and efficacy of double versus triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation with or without acute coronary syndrome



- undergoing percutaneous coronary intervention: a collaborative meta-analysis of NOAC based randomized clinical trials. *European Heart Journal—Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2020
52. Jawitz OK, Wang TY, Lopes RD, Chavez A, Boyer B, Kim H, Anstrom KJ, Becker RC, Blackstone E, Ruel M, Thourani VH, Puskas JD, Gerdisch MW, Johnston D, Capps S, Alexander JH, Svensson LG. Rationale and design of PROACT Xa: A randomized, multicenter, open-label, clinical trial to evaluate the efficacy and safety of apixaban versus warfarin in patients with a mechanical On-X Aortic Heart Valve. *Am Heart J*. 2020 Sep;227:91-99. doi: 10.1016/j.ahj.2020.06.014. Epub 2020 Jun 25. PMID: 32693197; PMCID: PMC7484170.
  53. Bikdeli B, Zahedi Tajrishi F, Sadeghipour P, et al. Efficacy and Safety Considerations With Dose-Reduced Direct Oral Anticoagulants: A Review. *JAMA Cardiol*. Published online June 01, 2022. doi:10.1001/jamacardio.2022.1292
  54. Liu X, Huang M, Ye C, Xiao X, Yan C. Effect of non-recommended doses versus recommended doses of direct oral anticoagulants in atrial fibrillation patients: A meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2021 Apr;44(4):472-480. doi: 10.1002/clc.23586. Epub 2021 Mar 7. PMID: 33682184; PMCID: PMC8027572.
  55. Piccini JP, Caso V, Connolly SJ, Fox KAA, Oldgren J, Jones WS, Gorog DA, Durdil V, Viethen T, Neumann C, Mundl H, Patel MR; PACIFIC-AF Investigators. Safety of the oral factor XIa inhibitor asundexian compared with apixaban in patients with atrial fibrillation (PACIFIC-AF): a multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, dose-finding phase 2 study. *Lancet*. 2022 Apr 9;399(10333):1383-1390. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00456-1. Epub 2022 Apr 3. PMID: 35385695.