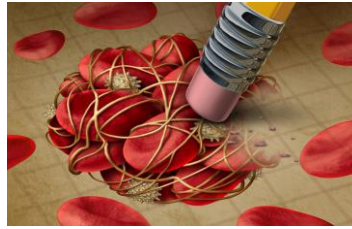




ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



## *Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία*

# **"ΧΡΗΣΗ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΤΕΛΙΚΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΚΑΙ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ "**

υπό

**ΜΠΑΛΤΑΓΙΑΝΝΗ ΕΛΕΥΘΕΡΙΑ**

Ειδικευόμενης Καρδιολογίας

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

Λάρισα, 2023

**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.Παπάς

**Αναπληρωματικό μέλος:**

Μιλτιάδης Ματσάγκας

**Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:**

**Use of anticoagulants in patients with end-stage renal disease and atrial fibrillation**

## **ΓΛΩΣΣΑΡΙ-ΣΥΝΤΟΜΕΥΣΕΙΣ**

### **ΕΛΛΗΝΙΚΑ**

ΑΕΕ-Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια

ΚΜ-Κολπική μαρμαρυγή

ΧΝΑ-Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια

ΧΝΝ-Χρόνια νεφρική νόσος

### **ΑΓΓΛΙΚΑ**

CKD-EPI- Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

DOACs-Απευθείας δρόντα από του στόματος αντιπηκτικά

DOPPS- Multinational Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study

eGFR- Ρυθμός σπειραματικής διήθησης

ESRD-End Stage Renal Disease

MDRD- Modification of Diet in Renal Disease

RCTs-Τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες

OACs-Από του στόματος αντιπηκτικά

VKAs- Ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ

## Περίληψη

**ΥΠΟΒΑΘΡΟ** Οι ασθενείς με Κολπική Μαρμαρυγή (ΚΜ) και Χρόνια Νεφρική Νόσο (ΧΝΝ) αντιπροσωπεύουν μια συνεχώς αυξανόμενη επιδημιολογικά ομάδα καθώς είναι δύο καταστάσεις που εμφανίζονται πιο συχνά με το πέρασμα της ηλικίας. Η συνύπαρξη της ΚΜ και της ΧΝΝ σχετίζεται με κακή πρόγνωση και με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών, τόσο ισχαιμικών όσο και αιμορραγικών. Η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής αποτελεί ακόμα ένα θέμα αντιπαράθεσης για την ιατρική κοινότητα. Αυτή η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας έχει ως στόχο την καταγραφή των εξελίξεων στην χρήση αντιπηκτικής αγωγής στους ασθενείς αυτούς .

**ΜΕΘΟΔΟΣ** Διενεργήθηκε αναζήτηση μέσω PubMed όπου συμπεριλήφθηκαν συστηματικές μετα-αναλύσεις, τυχαιοποιημένες μελέτες, μελέτες παρατήρησης και μελέτες ανασκόπησης από τον Μάιο του 2017 έως τον Μάιο του 2022 που αναφέρονται στην χρήση αντιπηκτικών σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και τελικού σταδίου νεφρική νόσο.

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ** Τα απευθείας δρώντα από του στόματος αντιπηκτικά (DOACs) αποτελούν πιθανόν την ασφαλέστερη επιλογή για επιλεγμένους ασθενείς με Τελικού Σταδίου Νεφρική Νόσο (End Stage Renal Disease-ESRD) και Κολπική Μαρμαρυγή, με βάση τα έως τώρα δεδομένα. Ωστόσο, είναι επιτακτική η ανάγκη για κλινικές μελέτες που θα εδραιώσουν τη χρήση τους σε αυτή την κατηγορία ασθενών.

Λέξεις -κλειδιά: Κολπική Μαρμαρυγή, Αντιπηκτική αγωγή, Τελικού σταδίου νεφρική νόσος, Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο, Ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ, Αιμοκάθαρση, Βαρφαρίνη, Νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά, Apixaban, Rivaroxaban, Dabigatran, Edoxaban

## **Abstract**

**BACKGROUND:** Patients with Atrial Fibrillation (AF) and Chronic Kidney Disease (CKD) represent a constantly growing group from an epidemiologic point of view, as they both increase in frequency with age. The co-existence of AF and CKD is related to poor prognosis and higher risk of complications, both ischemic and hemorrhagic. Treatment with anticoagulants remains a topic of debate for the medical community. This literature review aims to assess the recent developments in the field of Antithrombotic treatment in patients with AF and concomitant End Stage Renal Disease (ESRD).

**METHOD:** 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 and ESRD, from May 2017 through May 2022.

**RESULTS:** Direct Oral Anticoagulants maybe is a safe treatment option for selected patients with AF and ESRD, at least based on the currently available data. Although more clinical trials are needed to prove their effectiveness and safety in this group of patients.

**KEY WORDS-** Atrial Fibrillation, Anticoagulation, End-stage renal disease, Vascular episode, Ischemic Stroke, Vitamin K antagonists, Hemodialysis, Apixaban, Rivaroxaban, Warfarin, Dabigatran

## Πίνακας Περιεχομένων

### ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

#### Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή

1.1 ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ .....	8
1.2 ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ .....	10
1.3 ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ ΚΑΙ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ.....	11
1.4 ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟ ΚΑΙ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ.....	13
1.5 ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΟΥ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟ ΚΑΙ ΤΕΛΙΚΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ.....	13
1.6 ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟ ΚΑΙ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ.....	14

### ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

#### Κεφάλαιο 2

2.1 ΣΤΟΧΟΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ.....	16
2.2 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ.....	16
2.3 ΕΠΙΛΟΓΗ ΜΕΛΕΤΩΝ .....	16

#### Κεφάλαιο 3 ΣΥΖΗΤΗΣΗ

3.1 ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ ΚΑΙ ΤΕΛΙΚΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ -ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ.....	17
3.2 ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ ΚΑΙ ΤΕΛΙΚΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΚΑΙ ΑΓΓΕΙΑΚΑ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ.....	17

3.3 ΤΕΛΙΚΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΚΑΙ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ ΚΑΙ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ Κ .....	18
3.3.1 INR-ΔΙΕΘΝΕΣ ΚΑΝΟΝΙΚΟΠΟΙΗΜΕΝΟ ΠΗΛΙΚΟ.....	19
3.3.2 ΟΙ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΤΩΝ VKAs.....	19
3.4 ΣΚΟΡ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΚΑΙ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ.....	20
3.5 ΑΠΕΥΘΕΙΑΣ ΔΡΩΝΤΑ ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ ΚΑΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ ΚΑΙ ΤΕΛΙΚΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ .....	21
3.6 ΣΥΓΚΛΕΙΣΗ ΩΤΙΟΥ ΑΡΙΣΤΕΡΟΥ ΚΟΛΠΟΥ (LAAO).....	25
3.7 ΝΕΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ.....	26
<b>Κεφάλαιο 4 ΣΥΝΘΕΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ.....</b>	<b>26</b>
<b>Βιβλιογραφία.....</b>	<b>28</b>

## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή

#### 1.1 ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ

Η κολλική μαρμαρυγή (ΚΜ) είναι η πιο συχνή καρδιακή αρρυθμία. Η επίπτωσή της στον πληθυσμό αυξάνεται με την ηλικία και σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο νοσηρότητας και νοσηλειών. Ωστόσο οι πιο σοβαρές επιπλοκές που επιβαρύνουν την ποιότητα ζωής του ασθενούς είναι τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ) και τα θρομβοεμβολικά επεισόδια. Η πιθανότητα τέτοιων επιπλοκών είναι στενά συνδεδεμένη με το προφίλ του ασθενούς και μπορεί να εκτιμηθεί με την βοήθεια του CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (υπέρταση, ηλικία, σακχαρώδης διαβήτης, προηγούμενο ΑΕΕ ή θρομβοεμβολικό επεισόδιο, αγγειακή νόσος και φύλο) σκορ.<sup>(1)</sup>

Πριν το 2000 πολυάριθμες μελέτες συνέκριναν την χρήση από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής με ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (VKAs) όπως η βαρφαρίνη με την χρήση ασπιρίνης ή εικονικού φαρμάκου για την πρόληψη ΑΕΕ σε ασθενείς με ΚΜ.<sup>(2)</sup>

Ενώ κάθε μελέτη χρησιμοποίησε διαφορετικό σχεδιασμό, συμπεριλαμβανομένου μιας ποικιλίας εύρους τιμών-στόχων για το INR, τα συνολικά αποτελέσματα ανέδειξαν σημαντικό όφελος της θεραπείας με VKA σε σύγκριση με την ασπιρίνη ή με το εικονικό φάρμακο. Αξιοσημείωτος είναι βέβαια ο αυξημένος κίνδυνος αιμορραγικών επιπλοκών (ενδοκράνιες αιμορραγίες).<sup>(2)</sup>

Η πρόοδος ωστόσο της έρευνας οδήγησε στη διαθεσιμότητα τεσσάρων απευθείας από του στόματος αντιπηκτικών (DOACs): έναν αναστολέα του παράγοντα ΙΙα (dabigatran) και τρεις άμεσους αναστολείς του παράγοντα Χα (rivaroxaban, apixaban και edoxaban), των οποίων η θεραπευτική αποτελεσματικότητα δεν απαιτεί παρακολούθηση.<sup>(1)</sup>

Η RE-LY μία κλινική μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2009 στο The New England Journal of Medicine, όπου τυχαιοποιήθηκαν περίπου 18.113 ασθενείς με ΚΜ (CHADS<sub>2</sub> ≥ 1, -71 ετών, 64% άνδρες), συνέκρινε την χρήση του dabigatran είτε 110mg είτε 150mg δύο φορές την ημέρα με την χρήση της βαρφαρίνης σε προσαρμοσμένη δόση. Οι ασθενείς που ελάμβαναν τη δόση των 110 mg παρουσίαζαν



τον ίδιο κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ και συστηματικής θρομβοεμβολής με εκείνους που λάμβαναν βαρφαρίνη, μικρότερο όμως κίνδυνο εμφάνισης σοβαρής αιμορραγίας. Ενώ οι ασθενείς που ελάμβαναν τη δόση των 150 mg σε σύγκριση με εκείνους που λάμβαναν βαρφαρίνη είχαν χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ και συστηματικής θρομβοεμβολής, παρόμοιο όμως κίνδυνο σοβαρής αιμορραγίας.<sup>(3)</sup>

Η ROCKET AF μία διπλή τυφλή μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2011 στο The New England Journal of Medicine τυχαιοποίησε 14.264 ασθενείς με ΚΜ, που είχαν αυξημένο κίνδυνο ΑΕΕ να λάβουν είτε rivaroxaban (20 mg ημερησίως ή 15 mg σε ασθενείς με μέτρια επηρεασμένη νεφρική λειτουργία) είτε βαρφαρίνη σε προσαρμοσμένη δόση. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν πως δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στα 2 γκρουπ όσο αναφορά τις αιμορραγίες, ωστόσο οι ενδοκράνιες και οι σοβαρές αιμορραγίες ήταν λιγότερο συχνές στο γκρουπ που ελάμβανε rivaroxaban.<sup>(4)</sup>

Η ARISTOTLE μία τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2011 επίσης στο The New England Journal of Medicine με 18.201 ασθενείς (CHADS<sub>2</sub>≥1, -72 έτη μέσος όρος ηλικίας, 65% άνδρες) συνέκρινε την χρήση του apixaban (5mg δυο φορές ημερησίως ή 2.5 mg) με την βαρφαρίνη σε προσαρμοσμένη δόση σε ασθενείς με ΚΜ. Το apixaban αποδείχτηκε ανώτερο της βαρφαρίνης όσο αναφορά την πρόληψη των ΑΕΕ και των θρομβοεμβολικών επεισοδίων με λιγότερα αιμορραγικά συμβάντα και χαμηλότερη θνησιμότητα.<sup>(5)</sup>

Τέλος η ENGAGE-AF TIMI 48 μία επίσης τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2013 επίσης στο The New England Journal of Medicine με 21.105 ασθενείς (CHADS<sub>2</sub>≥2, -72 έτη μέσος όρος ηλικίας, 62% άνδρες) συνέκρινε την χρήση του edoxaban με την χρήση προσαρμοσμένης δόσης βαρφαρίνης. Το edoxaban δεν αποδείχθηκε κατώτερο της βαρφαρίνης ως προς την πρόληψη ΑΕΕ και συστηματικής θρομβοεμβολής, προκάλεσε λιγότερες αιμορραγίες και μείωσε την θνητότητα.<sup>(6)</sup>

ΠΙΝΑΚΑΣ 1 -ΣΥΝΟΨΗ ΤΩΝ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΚΑΙ ΤΗΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΩΝ DOACS ΣΕ ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΒΑΡΦΑΡΙΝΗ<sup>(13)</sup>

Clinical Trial	Author, Year	Study Population	Study Design	Results Primary Outcome: Stroke or Systemic Embolism (SSE) Safety Outcome: Major Bleeding or Clinically Relevant Major Bleeding
RE-LY	Connolly S. et al., 2009	n = 18,113; CHADS <sub>2</sub> ≥ 1; 71 years, 64% men	Dabigatran 110 mg/150 mg twice a day compared to dose-adjusted warfarin 2 years follow-up	Dabigatran 110 mg was noninferior to warfarin with lower rate of ICH and other major hemorrhage; Dabigatran 150 mg was superior to warfarin with lower rate of ICH, similar rate of other major hemorrhage
ROCKET AF	Patel et al., 2011	n = 14,264; CHADS <sub>2</sub> ≥ 2; 73 years, 60% men	Rivaroxaban 20 mg (15 mg in patients with moderate renal impairment) once a day compared to dose-adjusted warfarin	Rivaroxaban was noninferior to warfarin with lower rate of ICH, similar rate of other major hemorrhage The reduced dosage showed consistent results with 20 mg once daily in patients with normal renal function
ARISTOTLE	Granger et al., 2011	n = 18201; CHADS <sub>2</sub> ≥ 1; 70 years, 65% men	Apixaban 5 mg (2.5 mg in patients with two or more dose-reduction criteria) twice a day compared to dose-adjusted warfarin	Apixaban was superior to warfarin with lower rate of ICH and lower rate of other major hemorrhage The treatment effect and major bleeding were consistent across all major subgroups
ENGAGE AF-TIMI 48	Gugliano et al., 2013	n = 21,105; CHADS <sub>2</sub> ≥ 2; 72 years, 62% men	Edoxaban 30 and 60 mg once a day compared to dose-adjusted warfarin	Both once-daily regimens of edoxaban were noninferior to warfarin with respect to the prevention of SSE and with significantly lower rates of bleeding side effects

ICH—intracranial hemorrhage; SSE—stroke or systemic embolism; Of note: Patients with advanced CKD (CrCl < 25 to 30 mL/min) were actively excluded.

Οι τρέχουσες Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν θεραπεία με OACs για την πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού σε ασθενείς με ΚΜ και CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 2 στους άνδρες και 3 στις γυναίκες ενώ θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 1 στους άνδρες και 2 στις γυναίκες.<sup>(7)</sup>

Καταληκτικά το 2014 στο LANCET δημοσιεύτηκε μια μετα-ανάλυση με τις 4 αυτές τυχαιοποιημένες μελέτες όπου η χρήση των DOACs σχετίστηκε με μια σημαντική μείωση της τάξης του 19% των ΑΕΕ και των θροεμβολικών επεισοδίων ενώ δεν παρατηρήθηκε μείωση των μείζονων αιμορραγιών. Επίσης αύξησαν τις αιμορραγίες του γαστρεντερικού αλλά κυρίως μείωσαν την ολική θνησιμότητα (10%) και μείωσαν στο μισό τις ενδοκρανιακές αιμορραγίες.<sup>(8)</sup>

## 1.2 ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

Ως ΧΝΝ ορίζεται η παθολογική λειτουργία ή η δομική βλάβη των νεφρών για παραπάνω από 3 μήνες με συνοδές επιπτώσεις στην υγεία του ασθενούς.<sup>(9)</sup>

Ο επιπολασμός της ΧΝΝ αυξάνεται παγκοσμίως, αγγίζοντας το μέγιστο στους ηλικιωμένους με σχεδόν 700 εκατομμύρια κρούσματα διεθνώς το 2017 με την διαβητική νεφροπάθεια να είναι η υποκείμενη αιτία σε ποσοστό 30%.<sup>(10)</sup>

Τα πέντε κύρια στάδια της ΧΝΝ σχηματίζουν ένα συνεχές καθώς ο ρυθμός πειραματικής διήθησης (eGFR) προοδευτικά μειώνεται, με μη αναστρέψιμες παρεγχυματικές και αγγειακές βλάβες.<sup>(11)</sup>

Ως τελικού σταδίου νεφρική νόσο (ESRD) θεωρείται η υποστήριξη της νεφρικής λειτουργίας λόγω δυσλειτουργίας αυτής με μεταμόσχευση νεφρών ή αιμοκάθαρση. Το εκτιμώμενο eGFR είναι λιγότερο από 15 mL/minute/1.73 m<sup>2</sup> σε αυτήν την περίπτωση.<sup>(12)</sup>

Για την εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας (eGFR) χρησιμοποιούνται εξισώσεις που στηρίζονται στην Κρεατινίνη του ορού. Για τους ενήλικες ασθενείς χρησιμοποιείται η Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) εξίσωση και η Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) εξίσωση. Η CKD-EPI που αναπτύχθηκε το 2009, θεωρείται η πιο αξιόπιστη προσέγγιση της υπολειπόμενης νεφρικής λειτουργίας και πιο ακριβής από την εξίσωση MDRD, ιδιαίτερα σε άτομα με υψηλότερα επίπεδα eGFR. Η εξίσωση Cockcroft–Gault συνήθως υπερεκτιμά την νεφρική λειτουργία ασθενών σε μεγαλύτερη ηλικία και δεν συνιστάται πλέον για κλινική χρήση καθώς ελλοχεύει ο κίνδυνος υπερδοσολογίας φαρμάκων με στενό θεραπευτικό παράθυρο.<sup>(11)</sup>

Παρ' όλα αυτά θα πρέπει να τονίσουμε πως η κάθαρση της κρεατινίνης (CrCL) υπολογίζεται με την εξίσωση Cockcroft–Gault στις περισσότερες μελέτες και κυρίως σε εκείνες που ασχολήθηκαν με την χρήση των DOACs.<sup>(1)</sup>

### 1.3 ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ ΚΑΙ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

Αρρυθμίες όπως η ΚΜ, ο κολπικός πτερυγισμός, οι κοιλιακές αρρυθμίες, ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος απαντώνται συχνά στους ασθενείς με ΧΝΝ και σχετίζονται με την εμφάνιση ΑΕΕ, αγγειακής άνοιας, εμφράγματος του μυοκαρδίου, καρδιακής ανεπάρκειας, με πρόοδο της νεφρικής δυσλειτουργίας και θάνατο.

Βάσει μελετών που έγιναν στον πληθυσμό η ΚΜ απαντάται σε 1 στους 5 ασθενείς με ΧΝΝ οι οποίοι δεν είναι υπό κάθαρση και σε 1 στους 3 αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς. Να σημειωθεί ότι επιπολασμός της ΚΜ σε ασθενείς με ΧΝΝ αυξάνεται με το πέρασμα της ηλικίας και με τη μείωση της νεφρικής λειτουργίας. Μεταξύ 235.818 ασθενών που παρακολούθηθηκαν για 6 χρόνια, ο επιπολασμός της ΚΜ αυξήθηκε

κατά 57% για όσους είχαν eGFR <30ml/min/1.73m<sup>2</sup> σε σύγκριση με το 32% αύξηση για όσους eGFR 30 με 59 ml/min/1.73m<sup>2</sup>.<sup>(1)</sup>

Πολλαπλοί μηχανισμοί έχουν προταθεί για να εξηγήσουν γιατί η ΚΜ είναι πιο συχνή σε ασθενείς με ΧΝΝ. Η ΧΝΝ σχετίζεται με μια σειρά από αρρυθμιογόνα υποστρώματα, τα οποία μπορεί να οδηγήσουν στην εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής. Η ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης -αλδοστερόνης στη ΧΝΝ που σχετίζεται με πρόοδο της νόσου, αυξάνει τα κυκλοφορούντα επίπεδα αγγειοτενσίνης II, τα οποία συμβάλλουν στην απόπτωση των κολπικών μυοκυττάρων και στη διάμεση ίνωση. Πρόσθετα έχει παρατηρηθεί πως οι δείκτες φλεγμονής είναι αυξημένοι σε ασθενείς με ΧΝΝ και ο επιπολασμός της ΚΜ σε ασθενείς με ΧΝΝ είναι υψηλότερος παρουσία χρονίως αυξημένων επιπέδων της C-reactive protein/CRP. Ομοίως, η διεύρυνση του αριστερού κόλπου και η διαστολική δυσλειτουργία είναι πιο συχνές σε ασθενείς με ΧΝΝ από ότι χωρίς ΧΝΝ, και αυτό σχετίζεται με πιο συχνή εμφάνιση ΚΜ. Τέλος η ίνωση του μυοκαρδίου είναι συχνή στη ΧΝΝ και πιθανά να παρέχει ένα δομικό υπόστρωμα που ενισχύει την κολπική διέγερση επανεισόδου.<sup>(1)</sup>

## ΠΙΝΑΚΑΣ 2-ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΠΡΟΔΙΑΘΕΤΟΥΝ ΣΕ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΚΜ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΝΝ<sup>(1)</sup>

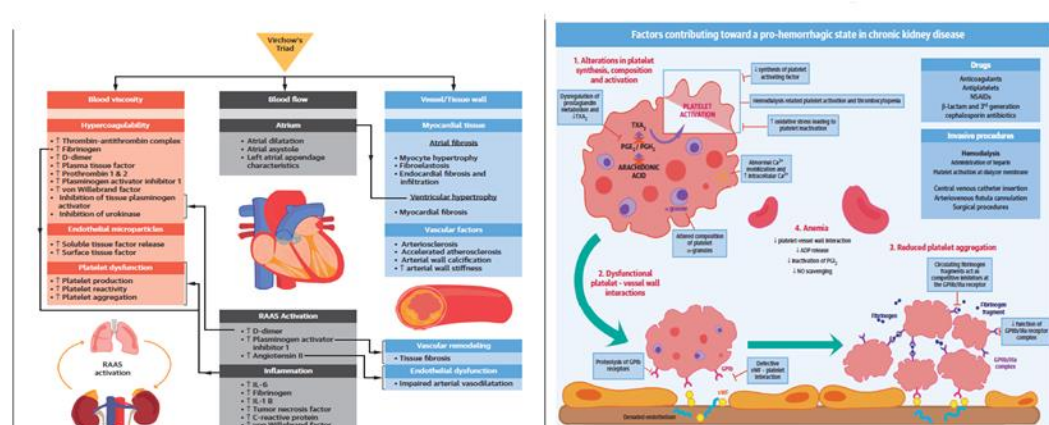
Factor	Mechanism
Hypertension	Left ventricular hypertrophy, frequently due to hypertension, can cause heart failure and myocardial fibrosis, each predisposing to AF.
Heart failure	This is a substrate for the development of AF through atrial dilatation, fibrosis, and electromechanical remodeling.
Vascular disease	Peripheral, cerebral, and coronary artery disease are associated with an increased risk of AF.
Diabetes mellitus	Often associated with vascular disease, and thus the risk of AF, diabetes mellitus is also associated with autonomic imbalance, and therefore AF.
Urea and electrolyte imbalance	Uremia and hyperparathyroidism are associated with myocardial fibrosis, which is arrhythmogenic. Dialysis induced ischemia and abnormal pre-dialysis potassium are associated with AF. Dysregulation of intracellular calcium flux also predisposes to AF.
Autonomic imbalance	Heightened sympathetic activity is common in CKD which, in turn, predisposes to AF.

AF = atrial fibrillation; CKD = chronic kidney disease.

## 1.4 ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟ ΚΑΙ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ

Η νεφρική δυσλειτουργία δημιουργεί αλλαγές στον αιμοστατικό μηχανισμό οι οποίες μπορούν να οδηγήσουν τόσο σε θρομβωτικές (οι αλλαγές στα 3 επιμέρους στοιχεία της τριάδας του Virchow συμβάλλουν στον αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολής) όσο και σε αιμορραγικές καταστάσεις (η δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων είναι συχνή στην ΧΝΝ προδιαθέτοντας σε αιμορραγικές επιπλοκές). Οι αλλαγές στην πήξη επηρεάζονται από διάφορους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στη ΧΝΝ και σαφώς διαφέρουν καθώς η νεφρική λειτουργία επιδεινώνεται. Η επίδραση των ουραιμικών τοξινών στον καταρράκτη της πήξης θεωρείται ένας από τους επικρατέστερους εμπλεκόμενους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς, χωρίς βέβαια να έχει κατανοηθεί πλήρως ακόμα.<sup>(13)</sup>

ΕΙΚΟΝΑ 1 -ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΘΡΟΜΒΩΣΗΣ ΚΑΙ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΝΝ ΚΑΙ ΚΜ<sup>(1)</sup>



## 1.5 ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΟΥ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΝΝ ΚΑΙ ESRD

Να σημειωθεί ότι τα πιο κοινά σκορ που χρησιμοποιούνται για εκτίμηση του αιμορραγικού (HAS-BLED, ATRIA, ORBIT, and HEMORR2HAGES) και του

θρομβωτικού κινδύνου (CHA2DS2-VASc) προσπάθησαν να συμπεριλάβουν στις μεταβλητές τους την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας των ασθενών χωρίς όμως να γίνεται ποσοτικοποίηση αυτής. Απόρροια των παραπάνω είναι να μην μπορούν να χρησιμοποιηθούν με ασφάλεια στους ασθενείς με ESRD. <sup>(1)</sup>

## 1.6 ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΝΝ ΚΑΙ ΚΜ

Αν και ιστορικά οι VKAs ήταν τα φάρμακα εκλογής για τους ασθενείς με ΧΝΝ και ΚΜ πλέον, μετά από αρκετές μελέτες, αποδείχθηκε ότι η χρήση τους ίσως να μην είναι η καλύτερη λύση. Ανεπιθύμητες ενέργειες όπως η ασβεστοποίηση των νεφρικών αγγείων και η επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας έχουν καταγραφεί. <sup>(1)</sup>

Με την πάροδο του χρόνου άρχισε να μελετάται η χρήση των DOACs στους ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία. Όλα επί του παρόντος τα διαθέσιμα DOAC απεκκρίνονται τουλάχιστον εν μέρει από τα νεφρά. Το dabigatran έχει το υψηλότερο ποσοστό νεφρικής κάθαρσης με 80%, ακολουθούμενο από το edoxaban, με ποσοστό νεφρικής κάθαρσης 50%. Τα rivaroxaban και το apixaban έχουν ποσοστό νεφρικής κάθαρσης 35% και 27% αντίστοιχα. <sup>(1)</sup>

Δυστυχώς λίγα είναι τα δεδομένα που υπάρχουν στη διάθεση μας για την χρήση των DOACs σε ασθενείς με σοβαρά επηρεασμένη νεφρική λειτουργία. Αν εξαιρέσουμε μια μικρή υποομάδα ασθενών στην μελέτη ARISTOTLE όλες οι υπόλοιπες μεγάλες μελέτες των DOACs απέκλεισαν ασθενείς με CrCL < 30ml/min. <sup>(14)</sup>

Σε αυτό το πλαίσιο στην Ευρώπη το dabigatran αντενδείκνυται σε ασθενείς με eGFR < 30ml/min, για το rivaroxaban, apixaban και το edoxaban χρειάζεται μείωση της δόσης για eGFR μεταξύ 15 και 29ml/min, ενώ αντενδείκνυται για eGFR < 15ml/min. Να σημειωθεί πως με βάση κάποιες φαρμακοκινητικές μελέτες, το US Food and Drug Agency (FDA) ενέκρινε την χρήση του dabigatran (75mg δύο φορές την ημέρα) σε ασθενείς με eGFR μεταξύ 15 και 29ml/min. <sup>(14)</sup>

Αξιοσημείωτα βέβαια τα δεδομένα από μελέτες που καταγράφουν μείωση της νεφρικής λειτουργίας ασθενών με ΚΜ (χωρίς ΧΝΝ) που λαμβάνουν DOACs, με έναν στους τέσσερις ασθενείς να εμφανίζει μείωση νεφρικής λειτουργίας περίπου κατά 30% σε βάθος 2 ετών. Σε αυτούς τους ασθενείς το dabigatran και το rivaroxaban φαίνεται να επηρεάζει λιγότερο την νεφρική λειτουργία. <sup>(15)</sup>



### ΠΙΝΑΚΑΣ 3- ΝΕΦΡΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΚΑΙ DOACs<sup>(13)</sup>

	Guidelines (Year) (Ref. #)	Warfarin	Dabiqatran	Apixaban	Rivaroxaban	Edoxaban
CrCl 15–29 ml/min	AHA/ACC/HRS (2019)	Adjusted dose INR 2–3	75 mg BID	5.0 or 2.5 mg BID*	15 mg QD	Not recommended
	CHEST Guideline (2018)	Adjusted dose TTR >70%	75 mg BID (U.S. only) Not recommended outside U.S.	2.5 mg BID	15 mg QD	30 mg QD
	KDIGO (2018)	Consider adjusted dose INR 2–3	Unknown (consider 75 mg BID)	Consider 2.5 mg BID	Consider 15 mg QD	Consider 30 mg QID
	EHRA practical guide (2018)	Not discussed	Not recommended	2.5 mg BID	15 mg QD	30 mg QD
	ESC (2016)	Adjusted dose INR 2–3	Not recommended	Not recommended if CrCl <25	Not recommended	Not recommended
CrCl <15 ml/min (Dialysis)	AHA/ACC/HRS (2019)	Adjusted dose INR 2–3	Not recommended	5.0 or 2.5 mg BID*	Not recommended	Not recommended
	CHEST guideline (2018)	Adjusted dose TTR >70%	Not recommended	5 mg BID†	Not recommended	Not recommended
	KDIGO (2018)	Equipoise	Not recommended	Consider 2.5 mg BID	Unknown (15 mg QD mentioned)	Not recommended
	EHRA practical guide (2018)	Not discussed	Not recommended	Not recommended	Not recommended	Not recommended
	ESC (2016)	Not discussed	Not recommended	Not recommended	Not recommended	Not discussed

Regulatory authorities (e.g., European Medicines Agency and U.S. Food and Drug Administration) consistently use CrCl in their guidance. Many clinical authorities and clinical guideline groups use GFR. Unfortunately, these are not synonymous and very significant differences can be seen between these systems for the same patients. Also, there is not complete overlap between the clinically used eGFR classifications into CKD grades and the arbitrary subdivisions of CrCl offered in regulatory guidance. This further adds to confusion and impracticality of proffered advice. \*Use apixaban 2.5 mg BID if any patient characteristics are present: Cr >1.5 mg/dl (133 µmol/l), >80 years of age, body weight <60 kg. Apixaban is not recommended in patients with severe hepatic impairment. †KDIGO Controversies Conference was held in 2016 but the outcomes were published in 2018. ‡In the United States only.

AHA/ACC/HRS = American Heart Association Task Force/American College of Cardiology/Heart Rhythm Society; BID = twice daily; CrCl = creatinine clearance; EHRA = European Heart Rhythm Association; INR = International Normalized Ratio; KDIGO = Kidney Disease: Improving Global Outcomes; QD = once daily; TTR = time in the International Normalized Ratio target range.

## ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### Κεφάλαιο 2

#### 2.1 ΣΤΟΧΟΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

Στόχος της ανασκόπησης είναι να αναζητηθούν στη βιβλιογραφία τα άρθρα των 5 τελευταίων ετών που μελετούν την χρήση αντιπηκτικών σε ασθενείς με ESRD και ΚΜ και να αξιολογηθούν τα αποτελέσματά τους. Θα διερευνηθεί αρχικά αν οι ασθενείς αυτοί κινδυνεύουν από θρομβοεμβολικά συμβάντα και χρήζουν αντιπηκτικής αγωγής, αν υπάρχουν αξιόπιστα και ασφαλή δεδομένα για την χρήση αντιπηκτικών για την ομάδα αυτή ασθενών και ποια κατηγορία αντιπηκτικών θεωρείται καλύτερη.

#### 2.2 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Διενεργήθηκε συστηματική αναζήτηση μέσω του PubMed από τον Μάιο του 2017 έως και τον Μάιο του 2022. Η αναζήτηση με λέξεις-κλειδιά περιλάμβανε τους εξής όρους: a) atrial fibrillation AND b) End Stage Renal Disease OR Renal Replacement Therapy OR Hemodialysis AND c) Direct Oral Anticoagulant OR apixaban OR rivaroxaban OR dabigatran OR edoxaban OR novel oral anticoagulants OR vitamin K antagonists OR warfarin OR acenocoumarol. Η αναζήτηση περιορίστηκε σε δημοσιεύσεις που έγιναν στα Αγγλικά.

#### 2.3 ΕΠΙΛΟΓΗ ΜΕΛΕΤΩΝ

Τα αρχικά αποτελέσματα περιορίστηκαν με βάση την ημερομηνία συγγραφής τους, αποκλείστηκαν άρθρα πριν το 2017, με βάση την σχετικότητά τους με το θέμα και με βάση την εγκυρότητα των αποτελεσμάτων τους.



## Κεφάλαιο 3

### ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

#### 3.1 ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ ΚΑΙ ΤΕΛΙΚΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ

Παρόλο που το φορτίο των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών από την ΚΜ (AF burden) φαίνεται να είναι σημαντικό σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό, ο επιπολασμός ποικίλλει σημαντικά μεταξύ των μελετών. Αυτό μπορεί να σχετίζεται, τουλάχιστον εν μέρει, στην ποικιλία των ορισμών της ΚΜ και στις στρατηγικές εντόπισης της, καθώς και στο γεγονός ότι το ποσοστό ασυμπτωματικής ΚΜ στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς είναι υψηλό. Η ΚΜ είναι συχνά αρχικά παροξυσμική και εξελίσσεται σε εμμένουσα και τελικά μόνιμη εξαιτίας της δομικής αναδιαμόρφωσης του κόλπου.<sup>(16)</sup>

Κάποιες παλαιότερες μελέτες που δημοσιεύτηκαν το 2014 είκαζαν ότι η κρίσεις ΚΜ που συμβαίνουν κατά την διάρκεια της αιμοκάθαρσης λόγω της μετακίνησης υγρών και ηλεκτρολυτών σχετίζονται με χαμηλό κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων <sup>(17, 18)</sup>. Κάτι το οποίο δεν επιβεβαιώθηκε καθώς σε μία μελέτη του 2018, σε μία μεγάλη καταγραφή ασθενών στις ΗΠΑ με τελικού σταδίου ΧΝΝ, η εμφάνιση ΚΜ με την έναρξη συνεδρίας αιμοκάθαρσης σχετίστηκε με διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης ισχαιμικού ΑΕΕ (hazard ratio [HR], 2.1; 95% confidence interval [CI], 1.6-2.7)) στις πρώτες 30 μέρες μετά το επεισόδιο.<sup>(19)</sup>

Επί του παρόντος πιστεύεται ότι ο κίνδυνος εγκεφαλικού δεν είναι ανάλογος με το φορτίο της κολπικής μαρμαρυγής (AF burden) αλλά καθορίζεται από το προφίλ κινδύνου του κάθε ασθενούς.

#### 3.2 ΚΜ ΚΑΙ ΤΕΛΙΚΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ ΧΝΝ ΚΑΙ ΑΕΕ

Ο κίνδυνος καρδιαγγειακών συμβαμάτων αυξάνεται με τη μείωση της νεφρικής λειτουργίας φτάνοντας σε πολύ υψηλά επίπεδα σε ασθενείς με ESRD υπό αιμοκάθαρση. Ένα από τα συχνότερα καρδιαγγειακά συμβάματα στους ασθενείς με ESRD και ΚΜ είναι τα ΑΕΕ.<sup>(20)</sup>

Για παράδειγμα μία μετα-ανάλυση 13 μελετών κατέγραψε συχνότητα ΑΕΕ 5.2/100 patient-years σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με ΚΜ έναντι 1.9/100 patient-years στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς χωρίς ΚΜ, υποδηλώνοντας ότι η ΚΜ είναι ένας παράγοντας κινδύνου για ΑΕΕ σε αυτούς τους ασθενείς.

Αρκετές πρόσφατες μελέτες παρατήρησης το διέψευσαν αυτό. Σε μία κοόρτη 1382 αιμοκαθαιρόμενων ασθενών η ΚΜ δεν σχετίστηκε σημαντικά με την εμφάνιση επακόλουθου ΑΕΕ όσο σχετίστηκε η ύπαρξη παλιού ΑΕΕ, ο σακχαρώδης διαβήτης και η προχωρημένη ηλικία. Πρόσθετα η ΚΜ δεν αποτέλεσε ανεξάρτητο παράγοντα πρόβλεψης ΑΕΕ σε 20.969 ηλικιωμένους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς στις ΗΠΑ ή σε 380 αιμοκαθαιρόμενους Ιάπωνες που δεν λάμβαναν ΟΑCs. Σε μία εθνική Ταϊβανέζικη μελέτη κοόρτης με αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με πρόσφατης έναρξης μη βαλβιδικής αιτιολογίας ΚΜ η μικρή αύξηση της επίπτωσης των ΑΕΕ εξαφανίστηκε όταν συγκρίθηκε με τον κίνδυνο του ενδονοσοκομειακού θανάτου.

Συνολικά ο αποδιδόμενος κίνδυνος για ΑΕΕ στα πλαίσια ΚΜ μπορεί να είναι χαμηλότερος στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Κάποιες πιθανές εξηγήσεις μπορεί να είναι ο υψηλός ανταγωνιστικός κίνδυνος θνητότητας, η προστατευτική δόση της ηπαρίνης κατά την διάρκεια της αιμοκάθαρσης και ο υψηλός επιπολασμός της υποκλινικής ΚΜ στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς που συμπεριλαμβάνονται στις μελέτες ως "φυσιολογικός-πο AF" πληθυσμός.<sup>(20)</sup>

### 3.3 ESRD ΚΑΙ ΚΜ ΚΑΙ VKAs

Πολυάριθμες κοόρτες παρατήρησης και επακόλουθες μετα-αναλύσεις έχουν δημοσιευτεί την τελευταία δεκαετία που αναφέρουν τα αποτελέσματα της θεραπείας με VKAs στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με ΚΜ έναντι εκείνων που δεν λαμβάνουν θεραπεία.

Διενεργήθηκε λοιπόν μία μετα-ανάλυση 12 μελετών κοόρτης που συμπεριλάμβανε 17.380 αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με ΚΜ. Οι αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς που συγκεντρώθηκαν ήταν ασθενείς υπό περιτοναϊκή κάθαρση, μεταμόσχευση νεφρού ή σταδίου 5 ΧΝΝ. Η χρήση VKAs σχετίστηκε με μη σημαντική μείωση του ποσοστού των ΑΕΕ (26%), με καμία επίδραση στην ολική θνητότητα και με 21% αύξηση του τελικού κινδύνου αιμορραγίας ενώ διπλασίασε την επίπτωση των αιμορραγικών ΑΕΕ στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς.<sup>(21)</sup>

Μία άλλη μετα-ανάλυση 15 μελετών που συμπεριλάμβανε 47.480 ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική νόσο και ΚΜ ανέφερε ότι η χρήση VKA δεν μείωσε τον κίνδυνο ισχαιμικού ΑΕΕ την συνολική θνητότητα αλλά αύξησε σημαντικά τον

κίνδυνο αιμορραγικού ΑΕΕ. Πρόσθετα να τονίσουμε η χρήση VKA δεν επηρέασε τον συνολικό κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας.<sup>(22)</sup>

Μία ακόμα πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση επιβεβαίωσε ότι η χρήση βαρφαρίνης από ασθενείς με ESRD και ΚΜ είχε ουδέτερα αποτελέσματα όσο αναφορά τα ΑΕΕ, την θνητότητα και τις σοβαρές αιμορραγίες με σημαντική όμως αύξηση των ενδοκράνιων αιμορραγιών.<sup>(1)</sup>

### 3.3.1 INR-ΔΙΕΘΝΕΣ ΚΑΝΟΝΙΚΟΠΟΙΗΜΕΝΟ ΠΗΛΙΚΟ

Το θεραπευτικό παράθυρο του INR (international normalized ratio-διεθνές κανονικοποιημένο πηλίκο) στους ασθενείς με ESRD και ΚΜ είναι μικρότερο από ότι στους ασθενείς με ήπια ή μέτρια ΧΝΝ. Χρόνοι INR χαμηλότεροι από το επιθυμητό εύρος σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για ΑΕΕ, αιμορραγία και θάνατο.

Αν και η βαρφαρίνη μεταβολίζεται από το ήπαρ οι ασθενείς με σοβαρή ΧΝΝ χρειάζονται χαμηλότερες δόσεις ηπαρίνης από ότι οι ασθενείς με ήπια ΧΝΝ ή και χωρίς ΧΝΝ (περίπου 20% χαμηλότερο).<sup>(13)</sup>

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς η θεραπεία με ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ είναι δύσκολη επειδή η διατήρηση ενός σταθερού INR παρεμποδίζεται από την μειορρύθμιση των ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450 σε χρόνιες ουραιμικές καταστάσεις. Πρόσθετα με τη συνεχή απόκλιση των τιμών της νεφρικής λειτουργίας γίνεται πιο δύσκολη η διατήρηση των θεραπευτικών επιπέδων του INR.<sup>(20)</sup>

### 3.3.2 ΟΙ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΤΩΝ VKAs

Μια περαιτέρω επίδραση των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου που πρέπει να ληφθεί υπόψιν είναι η εξέλιξη της αγγειακής ασβεστοποίησης. Ασθενείς με ESRD νόσο υποφέρουν από υπερφόρτωση ασβεστίου, η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε απώλεια των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων. Το αποτέλεσμα είναι η αγγειακή ασβεστοποίηση ιδιαίτερα του μέσου αρτηριακού χιτώνα και των προεπάρχοντων αθηρωματικών πλακών του έσω χιτώνα. Και οι δύο τύποι ασβεστοποίησης σχετίζονται με αυξημένη θνησιμότητα σε ασθενείς με ESRD. Ο φυσικός ανταγωνιστής της διαδικασίας της αγγειακής ασβεστοποίησης είναι το καλούπι της πρωτεΐνης Gla (MGP), η οποία απαιτεί βιταμίνη Κ για την καρβοξυλίωσή της. Οι περισσότεροι αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς είναι εγγενώς ανεπαρκείς σε βιταμίνη Κ, αλλά καταστάσεις όπως στη θεραπεία με ανταγωνιστές βιταμίνης Κ, θα μπορούσαν να επιταχύνουν αυτή την διαδικασία.<sup>(13)</sup>

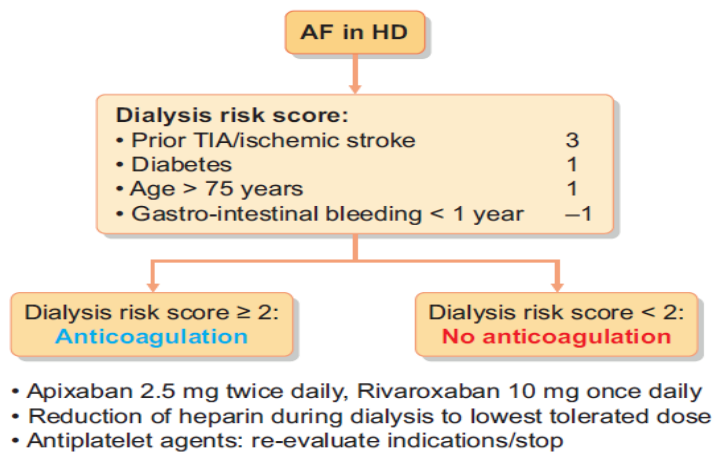
Η πιο σοβαρή επιπλοκή της αγγειακής ασβεστοποίησης είναι η καλσιφύλαξη (παθολογική οντότητα που αφορά νεκρωτικές δερματικές βλάβες).

Ευτυχώς, η καλσιφύλαξη είναι σπάνια, αλλά οι προσβεβλημένοι ασθενείς έχουν ποσοστό επιβίωσης για 1 έτος μόνο 45%.<sup>(13)</sup>

### 3.4 ΣΚΟΡ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΚΑΙ ΟΑCs

Εκείνο που πραγματικά θα βοηθούσε στην ορθότερη χρήση των ΟΑCs στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς είναι η σωστή διαστρωμάτωση του κινδύνου. Το CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc σκορ χρησιμοποιείται ευρέως για τον υπολογισμό του κινδύνου για ΑΕΕ στους ασθενείς με ΚΜ. Η χρήση των ΟΑCs προτείνεται για σκορ  $\geq 2$  για τους άνδρες και  $\geq 3$  για τις γυναίκες. Αν το σκορ αυτό χρησιμοποιηθεί για τους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς τότε σχεδόν όλοι θα έπρεπε να λαμβάνουν ΟΑCs. Παρόλα αυτά η επίπτωση των ΑΕΕ φαίνεται να είναι μικρότερη στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς από ότι στους μη αιμοκαθαιρόμενους με το ίδιο σκορ, κάνοντας γνωστό ότι το CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc σκορ υπερεκτιμά τον κίνδυνο τους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς. Επιπρόσθετα ο υψηλός κίνδυνος θνησιμότητας λόγω αιμορραγιών ίσως να αντισταθμίζει τον κίνδυνο ΑΕΕ στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς. Σε μία μετα-ανάλυση του 2021 οι συγγραφείς προτείνουν ένα νέο σκορ για τον υπολογισμό του κινδύνου συμπεριλαμβάνοντας σε εξέχουσα θέση τον αιμορραγικό κίνδυνο.<sup>(16)</sup>

ΕΙΚΟΝΑ 2-ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΑΠΟ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΑΝ S. DeVriese et al(2021)



Η χρήση του σκορ αυτού στη Valkyrie μελέτη μείωσε τον αριθμό των ασθενών που έχριζαν αντιπηκτική αγωγή με βάση το CHA2DS2-VASc σκορ κατά 44% (58/132).<sup>(16)</sup>

### 3.5 DOACs ΚΑΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΜ ΚΑΙ ESRD

Η υπεροχή των DOACs έναντι των VKA έχει καταγραφεί για τον πληθυσμό με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ενώ για τους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο με eGFR 25ml/ml, τα δεδομένα για τους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς είναι λιγοστά.<sup>(17)</sup>

#### **APIXABAN**

Σε μία φαρμακοκινητική μελέτη σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς η δόση του apixaban 5mg x2 σχετίστηκε με πολύ υψηλά επίπεδα στο πλάσμα, σε αντίθεση με την χρήση του apixaban σε δόση 2.5mg x2 που είχε πιο αποδεκτά αποτελέσματα.<sup>(23)</sup>

#### **APIXABAN ΚΑΙ ΒΑΡΦΑΡΙΝΗ**

Η RENAL-AF μελέτη δεν ανέδειξε διαφορές στην αποτελεσματικότητα και στην ασφάλεια μεταξύ του apixaban και της βαρφαρίνης σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με ΚΜ. Ωστόσο η πρόιμη διακοπή της κάνει τα αποτελέσματά της αμφισβητήσιμα.<sup>(24)</sup>

Σε μία μετανάλυση 43.850 ασθενών από 5 μελέτες παρατήρησης κοόρτης με ESRD βρέθηκε ότι η χρήση του apixaban σχετίστηκε με μικρότερο κίνδυνο μείζονων αιμορραγιών σε σχέση με την βαρφαρίνη και καλή αποτελεσματικότητα στην πρόληψη θρομβοεμβολικών συμβάντων.<sup>(25)</sup>

Σε μία προοπτική μελέτη κοόρτης του Medicare Beneficiaries -U.S Renal Data System (2.351 ασθενείς που λάμβαναν apixaban και 23.172 ασθενείς που ελάμβαναν βαρφαρίνη) φάνηκε ότι το apixaban (5mg x2) συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο για ΑΕΕ σε σύγκριση με την βαρφαρίνη και με μείωση της θνητότητας και των θρομβοεμβολικών επεισοδίων.<sup>(26)</sup>

Σε μια αναδρομική ανάλυση των δεδομένων του συστήματος US Renal Data System, η χρήση του apixaban δεν μείωσε τη συχνότητα εμφάνισης ΑΕΕ, παροδικού αγγειακού εγκεφαλικού (ΤΙΑ) ή την εμφάνιση συστηματικής θρομβοεμβολής σε σύγκριση με τη μη χρήση αντιπηκτικού. Εκείνο που αυξήθηκε δραματικά με την χρήση του apixaban ήταν ο κίνδυνος θανατηφόρας ή ενδοκράνιας αιμορραγίας (4,9 συμβάντα/100 ασθενείς-έτη) έναντι αυτών που δεν έλαβαν αντιπηκτική αγωγή (1,6 συμβάντα/100 ασθενείς-έτη), πράγμα που ίσχυε ιδιαίτερα για την υποομάδα των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με την στάνταρ δόση (5 mg δύο φορές την ημέρα), αλλά όχι για τους ασθενείς που έλαβαν τη μειωμένη δόση (2,5 mg δύο φορές την ημέρα). Η χρήση όμως μειωμένης δόσης αντιπηκτικών συσχετίστηκε με υψηλότερο ποσοστό σύνθετης έκβασης εμφράγματος του μυοκαρδίου ή ισχαιμικού εγκεφαλικού έναντι της μη χρήσης αντιπηκτικής αγωγής. Ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με apixaban είχαν χαμηλότερη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες σε σύγκριση με εκείνους που δεν ελάμβαναν αντιπηκτική αγωγή.<sup>(23)</sup>

Μια μικρή μελέτη παρατήρησης 124 αιμοκαθαιρόμενων ασθενών ανέδειξε λιγότερα αιμορραγικά συμβάντα στους ασθενείς που λάμβαναν apixaban (οι περισσότεροι από αυτούς ελάμβαναν 5mg 2 φορές την ημέρα) σε σχέση με αυτούς που ελάμβαναν VKAs.<sup>(27)</sup>

Σε μία κοόρτη 25.523 χρόνια αιμοκαθαιρόμενων ασθενών από τους οποίους οι 2.351 ελάμβαναν apixaban (44% την στάνταρ δόση των 5mg 2 φορές την ημέρα και το 56% την μειωμένη δόση των 2.5 mg ημερησίως) και οι 23.172 ελάμβαναν VKAs ο κίνδυνος ΑΕΕ και ενδοκράνιας αιμορραγίας δεν διέφερε σημαντικά στα 2 γκρουπ. Παρόλα αυτά το γκρουπ που ελάμβανε apixaban είχε λιγότερες σημαντικές αιμορραγίες και μη σημαντική τάση προς μείωση της θνησιμότητας.

Σε συνδυασμένες κοόρτες που συνέκριναν το apixaban με τους VKAs , η στάνταρ δόση σχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο ΑΕΕ, αιμορραγίας και θανάτου ενώ η μειωμένη δόση σχετίστηκε μόνο με μικρότερο κίνδυνο αιμορραγίας . Οι ασθενείς που θεραπεύονταν με την στάνταρ δόση του apixaban είχαν μικρότερο κίνδυνο ΑΕΕ και

θανάτου αλλά τον ίδιο κίνδυνο αιμορραγιών σε σύγκριση με εκείνους που θεραπεύονταν με την μικρότερη δόση.<sup>(26)</sup>

Σε μία άλλη μετα-ανάλυση 4 μελετών (3 προοπτικές και μία τυχαιοποιημένη μελέτη) με 9862 ασθενείς με μέση ηλικία  $66.6 \pm 3.9$  years και CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score  $4.56 \pm 0.58$  όπου συγκρίθηκε το apixaban με την βαρφαρίνη, βρέθηκε πως το apixaban σχετίστηκε με χαμηλότερη συχνότητα μείζονων αιμορραγιών (RR 0.53, 95% CI 0.45-0.64,  $p < 0.0001$ ), γαστρεντερικών αιμορραγιών (RR 0.65, 95% CI 0.55-0.76,  $p < 0.0001$ ), και ενδοκράνιων αιμορραγιών (RR 0.56, 95% CI 0.36-0.89,  $p < 0.01$ ), και AEE (RR 0.65, 95% CI 0.52-0.83,  $p < 0.0004$ ) σε σύγκριση με την βαρφαρίνη στους ασθενείς με ESRD υπό αιμοκάθαρση. Πρόσθετα δεν υπάρχει σημαντική αύξηση του συνολικού κινδύνου θνητότητας με την χρήση apixaban σε σύγκριση με την βαρφαρίνη (RR 0.90, 95% CI 0.41-1.96,  $p < 0.78$ ).<sup>(28)</sup>

### **RIVAROXABAN**

Το φαρμακοκινητικό και το φαρμακοδυναμικό προφίλ του rivaroxaban 15mg ημερησίως ήταν παρόμοιο στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς και στους ασθενείς με ήπια προς σοβαρή ΧΝΝ.<sup>(1)</sup>

### **RIVAROXABAN ΚΑΙ ΒΑΡΦΑΡΙΝΗ**

Σε μία αναδρομική σειρά ασθενών με ΚΜ και σοβαρή ΧΝΝ όπου συγκρίθηκαν 1.896 ασθενείς και 4.848 ασθενείς που λάμβαναν rivaroxaban και βαρφαρίνη αντίστοιχα (με χρήση MarketScan Data) αποδείχθηκε ότι η ομάδα του rivaroxaban είχε λιγότερα αιμορραγικά συμβάντα. Κανένα όμως από τα δύο αντιπηκτικά δεν μείωσε τον κίνδυνο AEE και θρομβοεμβολής.<sup>(29)</sup>

Στη μελέτη Valkyrie τυχαιοποιήθηκαν 132 ασθενείς αιμοκαθαιρόμενοι σε VKAs με στόχο INR μεταξύ 2-3, rivaroxaban 10mg δύο φορές την ημέρα ή rivaroxaban συν βιταμίνη Κ<sub>2</sub>. Οι ασθενείς που ελάμβαναν VKAs σε σύγκριση με τις άλλες δύο ομάδες είχαν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης AEE, θρομβοεμβολής ή σοβαρής αιμορραγίας. Μία μεταγενέστερη ανάλυση της μελέτης αυτής πρότεινε ότι οι ασθενείς που ελάμβαναν rivaroxaban είχαν χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης σύνθετων θανάσιμων και μη θανάσιμων συμβάντων.<sup>(30)</sup>

### **RIVAROXABAN, APIXABAN VS ΒΑΡΦΑΡΙΝΗ**

Τα αποτελέσματα 2 πρόσφατων μετα-αναλύσεων που έγιναν σε μελέτες παρατήρησης και συνέκριναν κυρίως το apixaban ή rivaroxaban με την βαρφαρίνη



σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς δεν ανέδειξαν σημαντικές διαφορές όσο αναφορά την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των δύο θεραπειών.<sup>(31,32)</sup>

### **RIVAROXABAN , DABIGATRAN VS ΒΑΡΦΑΡΙΝΗ**

Σε μία κοόρτη 8589 χρόνιων αιμοκαθαιρόμενων ασθενών η εμφάνιση θανατηφόρων αιμορραγιών ή αιμορραγιών που απαιτούσαν νοσηλεία ήταν πιο συχνή στους ασθενείς που χρησιμοποίησαν dabigatran ή rivaroxaban σε σύγκριση με αυτούς που λάμβαναν VKAs. Ωστόσο οι δόσεις που χρησιμοποιήθηκαν ήταν αρκετά υψηλές για το βαθμό νεφρικής ανεπάρκειας. Για το dabigatran στο 15.3% των ασθενών χρησιμοποιήθηκε η στάνταρ δόση (150 mg 2 φορές την ημέρα) ενώ στο 84.7% χρησιμοποιήθηκε η δόση για eGFR 15-29 ml/min (75mg 2 φορές την ημέρα). Για το rivaroxaban στο 32.1% των ασθενών δόθηκε η πλήρης δόση (20 mg ημερησίως ) και στο 67.8% η μειωμένη δόση (15mg ημερησίως ). Η μειωμένη δόση του rivaroxaban δεν σχετίστηκε με αύξηση του κινδύνου μείζονος αιμορραγίας . Αντίθετα ο κίνδυνος αιμορραγικού εγκεφαλικού ήταν σημαντικά χαμηλότερος στους ασθενείς που λάμβαναν dabigatran ή rivaroxaban αντί VKA παρά τον αυξημένο ολικό κίνδυνο για αιμορραγία.<sup>(16)</sup>

### **RIVAROXABAN, ARIXABAN , DABIGATRAN ΚΑΙ ΒΑΡΦΑΡΙΝΗ**

Σε μία πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση 10 μελετών παρατήρησης (σε 3 εκ των οποίων συμμετείχαν ασθενείς με eGFR <25ml/min ή ήταν υπό εξωνεφρική κάθαρση) βρέθηκε ότι στους ασθενείς υπό εξωνεφρική κάθαρση δεν υπήρχε διαφορά κινδύνου για ΑΕΕ είτε λάμβαναν arixaban είτε rivaroxaban είτε dabigatran σε σύγκριση με αυτούς που λάμβαναν βαρφαρίνη. Στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς το rivaroxaban και το dabigatran σχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο για αιμορραγίες ενώ δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στις αιμορραγίες μεταξύ arixaban και βαρφαρίνης.<sup>(33)</sup>

### **ΓΕΝΙΚΕΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ**

Η EHRA (EUROPEAN HEART RHYTHM ASSOCIATION) δεν κάνει συστάσεις για την αντιπηκτική αγωγή στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, υπογραμμίζοντας την απουσία τυχαιοποιημένων μελετών τόσο για τους VKAs όσο και για τα DOACs, και τα αντικρουόμενα αποτελέσματα των μελετών παρατήρησης σχετικά με τον επιπολασμό των ΑΕΕ στην ομάδα αυτή ασθενών.<sup>(34)</sup>



Η KDIGO στις συστάσεις της το 2018 υπογράμμισε το γεγονός πως υπάρχουν ανεπαρκή δεδομένα για τους VKAs και για την χρήση τους στην πρόληψη των ΑΕΕ σε ασθενείς με ESRD ειδικά όταν έχεις να συνυπολογίσεις τον αιμορραγικό κίνδυνο και την νεφραγγειακή ασβεστοποίηση που προκαλούν.<sup>(34)</sup>

Οι κατευθυντήριες των AHA/ACC/HRS το 2019 έκαναν μία ήπια σύσταση για την χρήση είτε του apixaban είτε της βαρβαρίνης τονίζοντας βέβαια πως υπάρχει ανάγκη για περισσότερα δεδομένα.<sup>(34)</sup>

Ο FDA προτείνει δόσεις για τους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς χωρίς όμως να υιοθετεί πλήρως την χρήση τους λόγω των λιγοστών μελετών που υπάρχουν (apixaban 5mg x2, rivaroxaban 15mg x1).<sup>(23)</sup>

Το European Medicines Agency δεν έχει ακόμα εγκρίνει την χρήση κανενός DOAC για κάθαρση κρεατινίνης κάτω από 15ml/min.

### 3.6 ΣΥΓΚΛΕΙΣΗ ΩΤΙΟΥ ΑΡΙΣΤΕΡΟΥ ΚΟΛΠΟΥ (LAAO)

Από μία θεωρητική άποψη η σύγκλειση του ωτίου του αριστερού κόλπου θα μπορούσε να είναι μία καλή εναλλακτική για την μείωση του κινδύνου αγγειακού εγκεφαλικού χωρίς την αύξηση του αιμορραγικού κινδύνου. Σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο ΑΕΕ και αιμορραγίας η LAAO δεν ήταν υποδεέστερη από τα DOACs στην πρόληψη αγγειακών εγκεφαλικών και αιμορραγικών συμβάντων.<sup>(35)</sup>

Τυχαιοποιημένες μελέτες που συγκρίνουν τα DOACs με την LAAO βρίσκονται σε εξέλιξη, CATALYST (NCT04226547) και OCCLUSION (NCT03642509). Όλες όμως οι μελέτες αυτές έχουν αποκλείσει τους ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια.<sup>(36)</sup>

Μία μετα-ανάλυση για την LAAO σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο συμπεριλάμβανε δεδομένα από μόλις 67 αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς.<sup>(37)</sup>

Η STOPHARM (NCT02885545) μελέτη προσπάθησε να αποδείξει αν η LAAO με Watchman device προσέφερε καλύτερη προστασία από ΑΕΕ στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς σε σύγκριση με τους VKAs, rivaroxaban και apixaban αλλά τερματίστηκε νωρίς καθώς δεν μπορούσε να εντάξει ασθενείς .

Σε μία προοπτική μελέτη με 92 αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς η LAAO σχετίστηκε μόνο με 2 σημαντικές περιεγχειρητικές επιπλοκές. Μετά από 2 χρόνια παρακολούθησης κανένα θρομβοεμβολικό επεισόδιο δεν συνέβη και η επίπτωση των αιμορραγιών ήταν μικρότερη σε σύγκριση με την χρήση από του στόματος αντιπηκτικών. Άλλη μία προοπτική μελέτη σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με Watchman device βρίσκεται υπό εξέλιξη (NCT03446794).<sup>(38)</sup>

### 3.7 ΝΕΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Τρεις Τυχαιοποιημένες μελέτες (RCTs) που αξιολογούν τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου και τον κίνδυνο αιμορραγίας από τα από του στόματος αντιπηκτικά έναντι μη χορήγησης αντιπηκτικών σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς βρίσκονται επί του παρόντος σε εξέλιξη.<sup>(16)</sup>

#### ΠΙΝΑΚΑΣ 4 - ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΥΠΟ ΕΞΕΛΙΞΗ

Study	Design	Number and selection of patients	Intervention	Duration	Primary outcome
AVKDIAL NCT02886962	Open label	855 prevalent HD AF with CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc ≥2	VKA (INR 2-3) versus no OAC	2 years	Severe bleeding and thrombosis
DANWARD NCT03862859	Open label	718 prevalent dialysis AF (incident only) with CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc ≥2	VKA (INR 2-3) versus no OAC	≤4 years	TIA, ischaemic or unspecific stroke Major bleeding (ISTH definition)
SAFE-D NCT03987711	Open label	150 prevalent HD/PD AF with CHADS-65 criteria: age ≥65 years or age <65 years with one of hypertension, diabetes, congestive heart failure, stroke/TIA or peripheral embolism	VKA (INR 2-3) versus apixaban 5 mg twice a day <sup>a</sup> versus no OAC	26 weeks	Pilot to test feasibility of larger trial: Recruitment of target population within 2 years ≥80% of participants remain in study and on allocated treatment after Week 26
AXADIA NCT02933697	Open label	79 prevalent HD <sup>b</sup> AF with CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc ≥2	VKA (INR 2-3) versus apixaban 2.5 mg twice a day	6-60 months	Major and clinically relevant non-major bleeding, specific bleeding in dialysis patients

AF, atrial fibrillation; AVKDIAL, Oral Anticoagulation in Haemodialysis Patients; AXADIA, Compare Apixaban and Vitamin-K Antagonists in Patients With Atrial Fibrillation and End-Stage Kidney Disease; DANWARD, The Danish Warfarin-Dialysis Study – Safety and Efficacy of Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation on Dialysis; HD, hemodialysis; PD peritoneal dialysis; INR, international normalized ratio; OAC, oral anticoagulation; SAFE-D, Strategies for the Management of Atrial Fibrillation in patiEnts Receiving Dialysis; ISTH International Society on Thrombosis and Haemostasis; TIA, transient ischemic attack; VKA, vitamin K antagonist. <sup>a</sup>2.5 mg twice a day in patients meeting the criteria for reduced dose. <sup>b</sup>Initial recruitment target was 222 patients.

## Κεφάλαιο 4

### ΣΥΝΘΕΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

Αν και η χρήση των αντιπηκτικών σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με ΚΜ είναι ένα καθημερινό πρόβλημα η λύση ακόμα δεν έχει βρεθεί. Όλα τα πρόσφατα διαθέσιμα δεδομένα έχουν προκύψει από μελέτες παρατήρησης και μετα-αναλύσεις αυτών με αποτέλεσμα να δημιουργούνται συγχύσεις. Δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες. Η αβεβαιότητα για το αν και ποιοι ασθενείς χρειάζονται αντιπηκτική αγωγή είναι

έντονη. Θα πρέπει να βρεθούν σκορ ειδικά για αυτούς τους ασθενείς και να γίνει εξατομίκευση. Αναμφίβολη βέβαια η υπεροχή των DOACs σε σύγκριση με τους VKAs. Τα DOACs που είναι πιο ασφαλή με τα πιο πρόσφατα δεδομένα για τους ασθενείς με ESRD είναι το apixaban και το rivaroxaban. Εάν είναι αδύνατη η χρήση OACs θα πρέπει να λαμβάνουμε υπόψιν μας την LAAO.

## **Βιβλιογραφία**

1. Rossini R, Casula M, Ferlini M. Atrial fibrillation in advanced renal failure: are there alternative solutions to warfarin-dicumarol? *Eur Hear J Suppl.* 2021;23(Supplement\_E):E138-E141. doi:10.1093/eurheartj/suab109
2. Albers GW, Dalen JE, Laupacis A, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 2001;119(1 Suppl):194S–206. [PubMed: 11157649]
3. Stuart J. Connolly et al, Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation, *N Engl J Med* 2009;361:1139-51
4. Manesh R. Patel et al, Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation, *N Engl J Med* 2011;365:883-91
5. Christopher B. Granger et al, Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation, *N Engl J Med* 2011;365:981-92
6. Robert P. Giugliano et al, Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation, *N Engl J Med* 2013;369:2093-104. DOI: 10.1056/NEJMoa1310907
7. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)
8. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JI, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T, Antman EM. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin. in patients with atrial fibrillation:a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383:955–962.
9. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease
10. Bikbov, B.; Purcell, C.A.; Levey, A.S.; Smith, M.; Abdoli, A.; Abebe, M.; Adebayo, O.M.; Afarideh, M.; Agarwal, S.K.; AgudeloBotero, M.; et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2020, 395, 709–733
11. Stoica MC, Gáll Z, Gliga ML, Caldararu CD, Székely O. Oral anticoagulant treatment in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Med.* 2021;57(5):1-13. doi:10.3390/medicina57050422

12. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease, Official Journal of the International Society of Nephrology
13. Kumar S, Lim E, Covic A, et al. Anticoagulation in Concomitant Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(17):2204-2215. doi:10.1016/j.jacc.2019.08.1031
14. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG, Oldgren J, Reinecke H, Roldan-Schilling V, Rowell N, Sinnaeve P, Vanassche T, Potpara T, Camm AJ, Heidbüchel H, Lip GYH, Deneke T, Dargès N, Boriani G, Chao T-F, Choi E-K, Hills MT, Santos IS, Lane DA, Atar D, Joung B, Cole OM, Field M; External reviewers. 2021 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Europace* 2021;doi:10.1093/europace/euab065
15. Yao X, Tangri N, Gersh BJ, Sangaralingham LR, Shah ND, Nath KA, Noseworthy PA. Renal outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2621–2632
16. De Vriese AS, Heine G. Anticoagulation management in haemodialysis patients with atrial fibrillation: evidence and opinion. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;(February):1-8. doi:10.1093/ndt/gfab060
17. Vincenti A, Passini E, Fabbrini P et al. Recurrent intradialytic paroxysmal atrial fibrillation: hypotheses on onset mechanisms based on clinical data and computational analysis. *Europace* 2014; 16: 396–404
18. Buiten MS, de Bie MK, Rotmans JJ et al. 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
19. Airy M, Chang TI, Ding VY, Goldstein BA, Bansal N, Niu J, et al. Risk profiles for acute health events after incident atrial fibrillation in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33:1590–7
20. Königsbrügge O. Atrial fibrillation in patients with end - stage renal disease on hemodialysis : Magnitude of the problem and new approach to oral anticoagulation | Cihan Ay MD. 2019;(July):578-588. doi:10.1002/rth2.12250
21. Van Der Meersch H, De Bacquer D, De Vriese AS. Vitamin K antagonists for stroke prevention in hemodialysis patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2017; 184: 37–46
22. Randhawa MS, Vishwanath R, Rai MP 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
23. Mavrakanas TA, Samer CF, Nessim SJ et al. Apixaban pharmacokinetics at steady state in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28: 2241–2248
  24. Pokorney S, Kumbhani DJ, Bhatt DL. RENal hemodialysis patients ALlocated apixaban versus warfarin in Atrial Fibrillation – RENAL-AF. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2019/11/15/17/29/renal-af> (12 December 2020, date last accessed)
  25. Chokesuwattanaskul R, Thongprayoon C, Tanawuttiwat T, Kaewput W, Pachariyanon P, Cheungpasitporn W. Comparative safety and efficacy of apixaban versus warfarin in patients with end stage renal disease: meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol* 2018 May 23 [E-pub ahead of print].
  26. Siontis KC, Zhang X, Eckard A, et al. Outcomes associated with apixaban use in end-stage kidney disease patients with atrial fibrillation in the United States. *Circulation* 2018;138:1519–29.
  27. Reed D, Palkimas S, Hockman R et al. Safety and effectiveness of apixaban compared to warfarin in dialysis patients. *Res Pract Thromb Haemost* 2018; 2: 291–298
  28. Ghulam Murtaza et al, Safety and Efficacy of Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation or Venous Thromboembolism and End-Stage renal disease on hemodialysis: A systematic review and meta-analysis, *Indian Pacing and Electrophysiology Journal* 21 (2021) 221e226, <https://doi.org/10.1016/j.ipej.2021.04.002>
  29. Coleman CI, Kreutz R, Sood NA, et al. Rivaroxaban versus warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation and severe kidney disease or undergoing hemodialysis. *Am J Med* 2019 May 2 [E-pub ahead of print].
  30. Behnood Bikdeli et al, *JAMA* , 2022, Efficacy and Safety Considerations With Dose-Reduced Direct Oral Anticoagulants, *JAMA Cardiol.* doi:10.1001/jamacardio.2022.1292
  31. Chen H-Y, Ou S-H, Huang C-W, Lee P-T, Chou K-J, Lin P-C, Su Y-C. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants vs warfarin in patients with chronic kidney disease and dialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Drug Invest* 2021;41:341–351.

32. Chen C, Cao Y, Zheng Y, Dong Y, Ma J, Zhu W, Liu C. Effect of rivaroxaban or apixaban in atrial fibrillation patients with stage 4-5 chronic kidney disease or on dialysis. *Cardiovasc Drugs Ther* 2021;35: 273–281.
33. Ando G, Capranzano P. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Cardiol* 2017;231:162–9.
34. 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;74:104–32.
35. Osmancik P, Herman D, Neuzil P et al. Left atrial appendage closure versus direct oral anticoagulants in high-risk patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 3122–3135
36. Jukema JW, Timal RJ, Rotmans JI et al. Prophylactic use of implantable cardioverter-defibrillators in the prevention of sudden cardiac death in dialysis patients. *Circulation* 2019; 139: 2628–2638
37. Zhang HF, Zhang QX, Zhang YY et al. Efficacy and safety of left atrial appendage occlusion in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Rev Cardiovasc Med* 2020; 21: 443–451
38. Genovesi S, Porcu L, Slaviero G et al. Outcomes on safety and efficacy of left atrial appendage occlusion in end stage renal disease patients undergoing dialysis. *J Nephrol* 2020; 34: 63–73