

Böbrek Hastalığı olan AF Olgularında non-vitamin K antagonisti oral antikoagülanların kullanımı (NOACURE-AF) - Neredeyiz?: Delphi yöntemi kullanan bir uzman uzlaşısı raporu

New Oral AntiCoagulants Use in REnal Disease and AF (NOACURE-AF) - Where do we stand?: An expert consensus view using the Delphi method

Dr. Mustafa Arıcı¹ , Dr. Tevfik Ecder² , Dr. İzzet Erdinler³ , Dr. Ercan Ok⁴ ,
Dr. Özlem Arıcan Özlük⁵ , Dr. Uğur Önsel Türk⁶ , Dr. Emin Alioğlu⁶ 

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Demiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³Memorial Ataşehir Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

⁴Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁵Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

⁶İzmir Ekonomi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Kronik böbrek hastalığı (KBH) ve diyaliz gerektiren son dönem böbrek hastalığı (SDBH) olan hastalarda atriyal fibrilasyon (AF) riski artmaktadır. AF prevalansı KBH popülasyonunda %8-%18, hemodiyaliz (HD) tedavisi gören hastalarda %7-%27 ve KBH olmayan genel popülasyonda %0.4-%1.0'dır.^[1] AF hastalarında inme riskini öngörmek için güncel kılavuzlar tarafından onaylanmış ve önerilen en yaygın risk skorlama sistemi CHA₂DS₂-VASc skorudur ve kanama riskini belirlemek için HAS-BLED risk skoru geliştirilmiştir^[2] Ancak, bu skor sistemleri daha çok diyalize girmeyen hastalar için geliştirilmiş ve onaylanmıştır; CHA₂DS₂-VASc skorunun hipertansiyon, diyabet, damar hastalığı ve konjestif kalp yetmezliği gibi başlıca bileşenleri, diyalize giren hastalarda inme riskinin güvenilir öngörüsünü sağlayamayabilir.^[3] Geçmişteki veriler, renal replasman tedavisi (RRT) gören hastaların çoğunluğunda CHA₂DS₂-VASc skoruna göre inme riskinin daha yüksek olduğunu göstermiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde diyalize giren 12,284 hastayla yapılan bir çalışmada, hastaların %10'dan azının CHA₂DS₂-VASc skorunun 2'den düşük olup iskemik inme riskinin düşük olduğunu gösterdiği görülmüştür.^[4] Diğer yan-

dan, son yapılan çalışmalar CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc ve HAS-BLED skorlarının diyalize giren hastalarda iskemik inme öngörüsü sağladığı ancak kanama olayları öngörüsü sağlamadığı yönündedir.^[5,6]

HD tedavisi gören AF hastalarında iskemik-embolik inmenin önlenmesi konusunda varfarinle yapılmış randomize klinik çalışma (RKÇ) verileri bulunmamaktadır. Çok sayıda gözlemsel çalışmada, diyalize giren hastalarda K vitamini antagonistlerinin (KVA) etkinliğiyle ilgili çelişkili sonuçlar görülmüştür.^[1,3] Yapılan çalışmaların çoğu, varfarin kullanıldığında inme ve emboli riskinin daha düşük olduğu, ancak kanama riskinde belirgin artış olduğu yönündedir.^[7,8] Yapılan

Kısaltmalar:

ACC	Amerikan Kardiyoloji Koleji
AF	Atriyal fibrilasyon
AHA	Amerikan Kalp Derneği
EHRA	Avrupa Kalp Ritmi Birliği
ESC	Avrupa Kardiyoloji Derneği
HD	Hemodiyaliz
HRS	Kalp Ritmi Derneği
İK	İntrakraniyal
KBH	Kronik böbrek hastalığı
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
KVA	K vitamini antagonistleri
LAA	Sol atriyal apendiks
NOAK	K vitamini dışı oral antikoagülan
OAK	Oral antikoagülan
PD	Periton diyalizi
RKÇ	Randomize klinik çalışma
RRT	Renal replasman tedavisi
SDBH	Son dönem böbrek hastalığı
TTR	Terapötik aralıktaki süre

Geliş tarihi: 03.02.2021 Kabul tarihi: 14.06.2021

Yazışma adresi: Dr. Emin Alioğlu, İzmir Ekonomi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Tel: +90 232 503 05 76 e-mail: dreminalioglu@yahoo.com

© 2021 Turkish Society of Cardiology



Tablo 1. Birinci aşama, açık uçlu sorular

Soru 1	Atriyal fibrilasyon ve son dönem böbrek hastalığı olan hastalarda (renal replasman tedavisi uygulanıp uygulanmadığına bakılmaksızın) inmenin önlenmesinde oral antikoagülan tedavi kullanımına ilişkin etkililik/güvenlilik değerlendirmesi nedir?
Soru 2	İlgili hasta popülasyonunda K vitamini antagonisti dışı oral antikoagülan (NOAK) kullanımı standart ise, bu konuda öne çıkan bir ajan söz konusu mudur?

çalışmalar, terapötik aralıktaki süre (TTR) >%70 olduğunda inme riskinin azaldığını ortaya koymuştur, ancak diyalize giren ve varfarin alan hastalarda TTR sıklıkla <%50'dir.^[9] Diyalize giren hastalarda varfarin kullanımının, ciltteki arter ve arteriyollerin kalsifikasyonu ve oklüzyonunun neden olduğu ağrılı ve sıklıkla hayati tehlike arz eden bir durum olan kalsifilaksiye yol açabilmesi önemli bir noktadır.^[10]

K vitamini dışı oral antikoagülanların (NOAK), diyalize girenler dahil SDBH hastalarındaki etkililik ve güvenliliği net değildir ve sürmekte olan çalışmalarda önemli bir konudur. KBH hastalarında antikoagülanların etkinliğini değerlendirmedeki önemli bir sorun, ileri evrelerdeki KBH hastalarının faz 3 pivot çalışmalara alınmamasıdır.

SDBH hastalarında NOAK'lar ile VKA'ların karşılaştırıldığı iki RKC halen devam etmektedir (NCT02933697, NCT03987711). Ancak, hemodiyalize giren AF hastalarında inmenin önlenmesi için apiksaban ile varfarinin karşılaştırıldığı RENAL-AF çalışması, planlanan 760 hastanın 155'i çalışmaya alındıktan ve rölatif inme ve kanama oranlarıyla ilgili kesin olmayan sonuçlar verdikten sonra finansman yetersizliği nedeniyle erken sonlandırılmıştır.^[11]

Amerika Birleşik Devletleri'nde apiksaban 5 mg BID ve rivaroksaban 15 mg OD halihazırda diyalize bağımlı kronik, stabil hastalarda farmakokinetik ve farmakodinamik verilere dayalı doz önerileriyle onaylıdır (Avrupa'da değildir).^[12] Ancak, apiksaban 5 mg BID ile plazma düzeylerinin supratrapötik olduğu yakın zamanda gösterilmiştir.^[13] Yapılan bazı farmakokinetik çalışmalarda SDBH ya da diyaliz hastalarında uygun NOAK dozlarının apiksaban için 2.5 mg BID, edoksaban için 15 mg OD ve rivaroksaban için 15 mg ya da 10 mg OD olduğu öne sürülmüştür.^[14,15]

Medicare'den yararlananlarla yapılan retrospektif bir kohort çalışmasında, diyalize giren AF hastalarında apiksaban kullanım modelleri ve bununla ilişkili sonuçlar araştırılmıştır. Çalışmada, günde iki kez standart 5 mg apiksaban dozunun varfarine kıyasla majör

kanama riskinde azalma ve tromboemboli ile mortalite riskinde düşüş ile ilişkili olduğu görülmüştür.^[16]

Güncel kılavuzlarda diyalize giren AF hastalarında NOAK kullanımı ile ilgili kesin önerilerde bulunulmamaktadır. Bu ilaçların kullanımıyla ilgili bir perspektif oluşturulması amacıyla, SDBH olan ve diyalize giren hastalarda NOAK başlama konusunda fikir birliği görüşü oluşturmaları için uzmanlardan oluşan bir panel toplanmıştır.

YÖNTEM

Delphi yöntemi

Delphi yöntemi, bilimsel kanıt olmadığında ya da veriler çelişkili olduğunda bir grup uzman arasında fikir birliğine varmak için bilimsel ve tıbbi araştırmalarda yaygın olarak kullanılan interaktif bir öngörü yöntemidir.^[17] Bu incelemede, AF ve SDBH hastalarında NOAK ile klinik tedavi konusunda görüş birliğini değerlendirmek amacıyla üç turdan oluşan bir Delphi yöntemi kullanılmıştır.

Uzmanlara amaçların ve çalışma prosedürünün açıklandığı bir bilgi mektubu gönderilmiştir. Açık uçlu iki soru hazırlanmış ve ilk turda e-posta yoluyla panel uzmanlarına gönderilmiştir (Tablo 1). Uzman görüşleri özetlenmiş ve ilk turdaki yanıtlara göre 14 soru daha türetilmiştir (Tablo 2). İkinci turda, uzmanlardan anket maddelerinin her birine ne derece katıldıklarını, 5 puanlık Likert ölçeğiyle 1'den (tamamen katılıyor) 5'e (kesinlikle katılmıyor) kadar değerlendirmeleri istenmiştir. 1, 2 ve 3 (katılıyor) ya da 4 ve 5 (katılmıyor) maddelerinin toplam ağırlığı %60'a ulaştığında fikir birliğine varılmıştır. Tarafılık ya da diğer uzmanların görüşlerinden etkilenme olasılığını sınırlamak amacıyla yanıtlar anonim kalmıştır. Üçüncü turda, ikinci turda üzerinde fikir birliğine ulaşılmamış konuların uzmanlar tarafından değerlendirildiği bir telekonferans toplantısı yer almıştır. Üzerinde fikir birliğine varılamamış maddeler, görüş birliğine ulaşıncaya kadar panel üyeleri tarafından tartışılmıştır.

Tablo 2. 5 puanlı Likert anketi

Soru	Kesinlikle katılıyorum	Katılıyorum	Kararsızım	Kesinlikle katılmıyorum	Katılmıyorum
SDBH + AF bulunan hastalarda iskemik inme riskinin belirlenmesinde CHA2DS2-VASc skoru yararlı bir araçtır.					
SDBH + AF bulunan hastalarda CHA2DS2-VASc skoru > 2 ise kesinlikle OAK tedavisini başlatırım.					
SDBH + AF bulunan hastalarda CHA2DS2-VASc skoru > 2 ise, OAK tedavisi kararında kanama riski belirleyici bir faktördür.					
SDBH + AF bulunan hastalarda kanama riskinden bağımsız olarak iskemik inmenin sekonder önlenmesinde OAK tedavisi başlatılmalıdır.					
SDBH + AF bulunan hastalarda OAK tedavisine başlama kararı alırsam ilk tercihim VKA olur.					
SDBH + AF bulunan hastalarda OAK tedavisine başlama kararı alırsam ilk tercihim NOAK olur.					
SDBH + AF bulunan hastalarda NOAK tedavisine başlama kararı alırsam ilk tercihim apiksaban olur.					
2019 AHA/ACC kılavuzunda, SDBH + AF bulunan hastalarda apiksaban tedavisine ilişkin sınıf IIb öneri düzeyi, gelecek versiyonlarda güncellenmelidir.					
AF ve 4. evre KBH bulunan hastalarda OAK tedavisine başlama kararı alırsam ilk tercihim VKA olur.					
AF ve 4. evre KBH bulunan hastalarda OAK tedavisine başlama kararı alırsam ilk tercihim NOAK olur.					
AF ve 4. evre KBH bulunan hastalarda NOAK tedavisine başlama kararı alırsam ilk tercihim rivaroksaban olur.					
SDBH + AF bulunan hastalar HD yerine PD programında olsaydı, OAK tedavisine ilişkin yaklaşımım farklı olur.					
SDBH + AF bulunan hastalarda, majör kanama öyküsünden bağımsız olarak LAA kapatılması düşünülmelidir.					
SDBH + AF popülasyonunda inme önleme stratejilerine yönelik prospektif çalışmalarda mutlaka bir plasebo kolu bulunmalıdır.					

AF: atriyal fibrilasyon; HD: hemodiyaliz; KBH: kronik böbrek hastalığı; LAA: sol atriyal apendaj; NOAK: K vitamini antagonisti dışı oral antikoagülan; PD: periton diyalizi; SDBH: son dönem böbrek hastalığı; VKA: K vitamini antagonisti.

Delphi katılımcıları

Panelist seçimindeki temel kriterler ilgili klinik disiplinde yer almaları, ilgili klinik alanda bilimsel ve akademik faaliyetlerde bulunmaları ve söz konusu

klirik durumda olan hastaların tedavisinde aktif olarak yer almaları olmuştur. Bu kriterlere göre, farklı sağlık kurumlarından (üniversite hastanesi, devlet hastanesi ve özel çalışan) üç kardiyolog ve üç nefro-

log panele katılım için davet edilmiştir. Panel iş akışının herhangi bir aşamasında hiçbir gönüllü ya da hastaya ait demografik, klinik veri ya da laboratuvar verisi kullanılmamıştır. Bu nedenle, bahsi geçen süreçlere ilişkin etik onaya gerek duyulmamıştır. Delphi prosedürünün tüm katılımcıları makalenin son veriyonunu onaylamıştır.

BULGULAR

Panel üyeleri, CHA₂DS₂-VASc skorunun AF hastalarında iskemik inme riskini belirlemede yararlı olduğunu düşünmüş (%66 olumlu görüş birliği), ancak skorun, skora göre düşük riskli hastalardaki (örn, CHA₂DS₂-VASc skoru 0) sınırlılığını da vurgulamışlardır. Panel tarafından SDBH popülasyonunda skorun modifikasyonu ya da genişletilmesi önerilmiştir. Bu da gerçek düşük riskli vakaların tespitinde yararlı olabilir.

Panel, CHA₂DS₂-VASc skoru 2'den büyük SDBH hastalarında oral antikoagülan (OAK) tedavisine kesinlikle başlanması gerektiğini düşünmüştür (%83 olumlu görüş birliği). Panelistlerin tümü, özellikle majör/intrakraniyal (İK) kanama öyküsü olan hastalarda OAK tedavisi kararı verilirken kanama riskinin belirleyici olduğu konusunda mutabık kalmıştır. Panelistler, kanama riskinden bağımsız olarak AF ve SDBH hastalarında sekonder iskemik inmenin önlenmesi için OAK kullanılmasını önermişlerdir (%83 olumlu görüş birliği).

Panel çoğunluğu (%83) OAK endikasyonu olduğunda ilk antikoagülan tedavi olarak varfarin yerine NOAK kullanımı konusunda görüş birliğine varmıştır. Panelde özel olarak bir NOAK ilaç ele alınmamıştır. AHA/ACC/HRS (Amerikan Kalp Derneği/Amerikan Kardiyoloji Koleji/Kalp Ritmi Derneği) kılavuzunun konuyla ilgili son güncellemesinde AF ve SDBH hastalarında apiksaban kullanımıyla ilgili düzey 2b önerilere karşın, panelistler kanıtların zayıflığına, RKÇ eksikliğine ve RENAL AF çalışmasının eksikliklerine vurgu yapmıştır.^[11,18]

Evre 4 KBH hastalarında ise, antikoagülan tedavisine başlarken varfarin yerine NOAK kullanımı konusunda panelde fikir birliğine varılmıştır.

Panel üyeleri evre 4 KBH hastalarında rivaroksabanın muhtemel renoprotektif etkilerinin önemine işaret etmiş, ancak aynı zamanda prospektif olarak derlenecek mekanistik çalışmalara ve klinik veri anlamında daha fazla kanıtı ihtiyaç olduğunu vurgulamışlardır.

Panel çoğunluğu (%83) kanıt eksikliği nedeniyle diyalize giren SDBH ve AF hastalarında inmenin önlenmesi için sol atriyal apendiks (LAA) kapatılmasını önermemiştir.

Panelde son olarak, SDBH hastası AF popülasyonunda OAK tedavisinin net klinik yararı anlamında elde yüksek dereceli kanıt olmadığı yargısına varılmıştır. Bu hasta popülasyonuna odaklı OAK çalışmalarına bir plasebo kolunun eklenmesi gerektiğini belirtmişlerdir.

TARTIŞMA

AF ve KBH birçok ortak risk faktörünü paylaşmaktadır. KBH insidan AF için açık bir risk faktörü olmakla birlikte, AF de KBH progresyonunu hızlandırır. AF ile KBH birlikteliğinin oldukça yaygın olması şartıdır değildir. AF popülasyonunun neredeyse yarısında KBH ve KBH hastalarının beşte birinde de aynı anda AF vardır.^[2] KBH hem protrombotik hem de prohemorajik bir durumdur. İskemik olay riski AF varlığında katlanarak artar ve eşzamanlı verilen antikoagülan tedavi de kanama riskini artırır.^[12] Bu bağlamda, KBH ve AF'nin bir arada olduğu vakaların tedavisinde bazı güçlükler vardır. Ayrıca, SDBH popülasyonundaki kanıtlar sınırlıdır. Epidemiyolojik veriler SDBH popülasyonunda AF prevalansının inkar edilemeyecek kadar yüksek olduğunu göstermektedir.^[1]

SDBH popülasyonunda CHA₂DS₂-VASc skorunun geçerliliği birçok yönden tartışmaya açıktır. Birincisi, SDBH popülasyonunun neredeyse %80'inde CHA₂DS₂-VASc skoru 2 ya da daha yüksektir.^[8] Ancak daha önemli olan nokta, SDBH popülasyonundaki düşük riskli vakaları (CHA₂DS₂-VASc=0) belirlemede CHA₂DS₂-VASc skorunun ayırt edici değeridir. Bu bağlamda, KBH'nin CHA₂DS₂-VASc skoruna ekstra bir risk faktörü olarak eklenmesi önerilmiştir.^[18-21] Ancak, büyük ölçekli çalışmalarda doğrulanmış güncel bir alternatif risk skorlama sistemi mevcut değildir. Bu Delphi panelinde, panelistler SDBH popülasyonunda "gerçekten düşük inme/sistemik embolizm riski" olan vakaların tespitinde CHA₂DS₂-VASc skorunun rolüyle ilgili şüphelerine dikkat çekmişlerse de, bu skorun yaygın kullanımı, kullanım kolaylığı ve aşinalığının göz ardı edilemeyeceğine işaret etmişlerdir. Panelistler ayrıca birçok SDBH hastasının ilgili skora göre yüksek risk altında olduğunu ifade etmiş ve düşük riskli hastaların sadece bir azınlığı

temsil ettiğini vurgulamışlardır. Bu popülasyon için “gerçek düşük riskli vakaların tespitine odaklı” alternatif risk skorlarına ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir.

Güncel AF kılavuzlarında, inmenin önlenmesi için OAK kullanımı, kanama riski ve AF formundan bağımsız olarak CHA₂DS₂-VASc skoru erkeklerde ≥ 2 ve kadınlarda ≥ 3 olan AF hastalarında önerilmektedir.^[2,22] SDBH popülasyonundaki yüksek tromboemboli ve kanama riski OAK tedavisini daha da zorlu kılmaktadır. Delphi panelinde panelistlere yöneltilen ikinci soru, SDBH popülasyonunda CHA₂DS₂-VASc skoru >2 olan hastalara, diğer faktörlerin varlığı ya da yokluğundan bağımsız olarak OAK tedavisi başlayıp başlamamak olmuştur. Panelistler SDBH popülasyonunda yukarıda bahsi geçen yüksek inme ve kanama riskinin bir arada değerlendirilmesi gerektiğini ve öneri seviyesi düşük olsa da, şu anki ACC/AHA kılavuz önerisinin yok sayılmaması gerektiğini vurgulamışlardır. Panelistler hasta, sağlık hizmeti sağlayıcıları ve genel sağlık hizmetleri sistemi açısından iskemik inmenin majör kanama olayı gibi ağır bir klinik tablo olduğunu belirtmişlerdir. Panelistlere üçüncü olarak CHA₂DS₂-VASc skoru >2 olan SDBH hastalarında OAK tedavisine başlanırken kanama riskinin belirleyici olup olmadığı sorulmuş ve panelistler kanama riskinin göz ardı edilemeyeceği yönünde hemfikir olmuşlardır.

Panelistler hasta bakış açısından inmenin kanama olayından daha önemli olduğunu vurgulayarak, AF hastası SDBH popülasyonunda iskemik inmenin sekonder önlenmesinde OAK tedavisine başlanması gerektiği konusunda mutabakata varmıştır. Panelistler ayrıca hasta bakış açısıyla inme korkusunun kanama korkusundan çok daha baskın olduğunu ve sekonder önleme hastalarında OAK uyumu ve kullanım devamlılığı oranlarının daha yüksek olduğunu gösteren bir çalışmanın sonuçlarına da vurgu yapmışlardır.^[23]

SDBH popülasyonunda AF kaynaklı inmenin önlenmesine yönelik varfarin tedavisinin etkililik ve güvenliliği ile ilgili veriler gözlemsel çalışmalardan elde edilmiştir ve çelişkili sonuçlar sunmaktadır.^[8,24-27] Bu tutarsız sonuçlar çalışma popülasyonundaki, tedavi yönetimindeki (TTR) ya da sonuç tanımlarındaki farklılıklara bağlanabilir. Bununla birlikte, yapılan birçok çalışma majör kanama riskinde artış olduğunu göstermekte ve net klinik yarar bakımından varfarin tedavisinin çekinceleri olduğu sonucuna varmaktadır.^[28-31]

Birbiriyle çelişen bu sonuçlar ilgili kılavuzlarda tutarsız önerilere yol açmıştır. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2011 kılavuzunda SDBH hastalarında iskemik inmeden birincil koruma için varfarinle rutin antikoagülasyon önerilmemekte iken, ACC/AHA/HRS 2014 kılavuzlarında varfarin tedavisi Sınıf IIa öneri seviyesi ile önerilmektedir.^[32] Bununla birlikte, ACC/AHA/HRS 2019 kılavuzlarının konuyla ilgili güncellemesinde, söz konusu öneri düzeyi Sınıf IIb’ye düşürülmüştür.^[22] Güncel Avrupa kılavuzlarında bu konuda herhangi bir öneri olmaması dikkat çekicidir.^[2]

SDBH popülasyonunda varfarin tedavisiyle ilgili endişeler kanama riskinde artışla sınırlı değildir. Varfarine bağlı vasküler kalsifikasyon, kutanöz arteriyollerin kalsifikasyonuna bağlı kalsifilaksi^[10] ve renal fonksiyonda glomerüler mikrohemorajiye bağlı olduğu düşünülen progresif kötüleşme^[33,34] varfarin tedavisiyle ilgili diğer sorunlardır. Diğer yandan, SDBH popülasyonunda TTR değerinin normal popülasyona göre daha düşük olması,^[35] komorbiditede artışa bağlı çoklu ilaç kullanımı ve HD seansları sırasında ek heparin ihtiyacı, varfarin tedavisini daha da güçleştirmektedir.^[16] SDBH popülasyonunda AF kaynaklı inmenin önlenmesi için varfarin kullanım oranı ülkeden ülkeye büyük değişim gösterir. Kanada verileri, SDBH+AF vakalarının %37’sinin varfarin tedavisi altında olduğunu gösterirken aynı oran Almanya’da yalnızca %2’dir.^[36] Kuzey Amerika’ya ait son veriler, hastaların yaklaşık dörtte birinin varfarin tedavisi altında olduğunu göstermiştir.^[12] Türkiye’de bu popülasyonla ilgili demografik veriler yalnızca, tek merkezli kesitsel bir çalışmadan elde edilmiştir ve bu çalışma AF prevalansının %14.5, ortalama CHA₂DS₂-VASc skorunun 2.87 ± 1.5 ve varfarin kullanım oranının %9.8 olduğunu göstermiştir.^[37]

Güvenlilik ve etkililik açısından herhangi bir RKÇ kanıtı olmamasına rağmen, NOAK’lar günlük uygulamada ilgili hasta popülasyonunda “endikasyon dışı” reçete edilmeye başlanmıştır.^[14] Retrospektif sosyal güvenlik kayıtları, NOAK’ların gerçek yaşamda SDBH popülasyonunda kullanımıyla ilgili ayrıntılı etkililik ve güvenlilik bilgisi vermektedir.^[38] Bu retrospektif analizlerde edoksaban dışındaki NOAK’lar değerlendirilmiştir. Bu analizlerin bazılarında apiksaban^[16] ve rivaroksaban^[38] tedavilerinin kanama açısından varfarinden daha güvenli olduğu, etkililik açısından ise anlamlı bir fark olmadığı sonucuna varılmıştır. Bu çalışmaların retrospektif olduğu

ve gerçek bir randomizasyon olmadığı için karıştırıcı faktörlerin tamamen dışlanamayacağı unutulmalıdır. Daha önce bahsi geçen retrospektif verilere göre,^[16] AHA/ACC/HRS kılavuzunun konuyla ilgili güncellenmesinde apiksaban ya da varfarin SDBH popülasyonunda CHA_2DS_2-VASc skoru ≥ 2 olan AF hastalarında Sınıf IIB öneri seviyesi ile önerilmektedir. İlgili popülasyonda diğer NOAK'lar için öneri seviyesi Sınıf III'tür. AF tanı ve tedavisine yönelik Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) 2020 kılavuzlarında SDBH+AF popülasyonunda OAK tedavisi için spesifik bir öneri yer almamaktadır.^[2]

Delphi paneli çerçevesinde, panelistlere SDBH+AF hastalarında OAK kullanmaya karar verilerse ilk seçeneklerinin varfarin mi yoksa NOAK mı olacağı sorulmuştur. Panelistler OAK tercihlerinin NOAK olacağı yönünde hemfikir olmuşlardır. Varfarin tedavisiyle ilgili yukarıda bahsi geçen sınırlamalar, etkinliğiyle ilgili şüpheler ve kanama riskindeki belirgin artış NOAK tercihindeki başlıca nedenler olmuştur.

Bir diğer önemli konu, apiksabanın SDBH+AF popülasyonunda diğer NOAK'lardan daha olumlu bir güvenilirlik/etkililik profili olup olmadığıdır. AHA/ACC/HRS kılavuzunun konuyla ilgili 2019 güncellenmesinde CHA_2DS_2-VASc skoru ≥ 2 olan SDBH + AF hastalarında apiksaban^[22] retrospektif veriye dayalı olarak Sınıf IIB seviyesinde önerilmektedir. Ancak, ne Avrupa Kalp Ritmi Birliği (EHRA) 2018 NOAK konsensüs belgesinde ne de ESC 2020 AF kılavuzunda, söz konusu popülasyonda apiksaban kullanımıyla ilgili bir ifade geçmemektedir. Bununla birlikte, hem AHA/ACC/HRS kılavuzunda hem de EHRA 2018 pozisyon belgesinde bu konuda prospektif RKK ihtiyacı olduğuna dikkat çekildiği görülmektedir.^[39]

Panelistlere takip amaçlı bir soru olarak, SDBH ve AF hastalarında NOAK kullanmaya karar verilerse, ilk tercihlerinin apiksaban olup olmayacağı sorulmuştur. Panelistler eldeki farmakokinetik veriler ve retrospektif veriler ışığında güçlü klinik çıkarımlara varılamayacağını vurgulamışlar ve prospektif RKK ihtiyacı konusunda mutabakata varmışlardır. Panelistler RKK'lerin etkinliğin ve güvenliliğin değerlendirilmesine olanak tanıyacak bir örneklem büyüklüğü ve takip süresi ile tasarlanması gerektiğini ve dahası plasebonun üçüncü bir kol olarak test edilmesi gerektiğini belirtmişlerdir. Panelistler ayrıca ACC/AHA kılavuzundaki ilgili önerilerin güncellenmesi ve değiştirilmesi gerektiğinde de mutabık kalmışlardır. Panelistlere sorulan bir sonraki soru, OAK teda-

visi hakkındaki düşünceleri ve evre 4 KBH hastalarındaki tercihleri olmuştur. Panelistler evre 4 KBH popülasyonunun SDBH popülasyonundan çok daha büyük olduğunu vurgulamışlardır. İlgili popülasyon faz 3 NOAK çalışmalarına dahil edilmemiş olsa da, bu çalışmalar sürdüğü sırada evre 4 KBH'ye ilerleyen çok sayıda hasta olduğunu ve bu vakalarla ilgili alt grup verilerinin göz ardı edilmemesi gerektiğini belirtmişlerdir. İlgili alt grup analizleri hipotez üreten nitelikte olsa da, söz konusu popülasyondaki karşılanmamış ihtiyaç ve genel AF popülasyonuna benzer alt grup sonuçları nedeniyle panel üyeleri NOAK seçiminde hemfikir olmuşlardır.

Daha önceki çalışmalarda varfarin tedavisiyle renal fonksiyonda progresif kötüleşme gösterilmiştir. Bu bağlamda, evre 4 KBH hastalarında rezidüel renal fonksiyonların korunması için NOAK tercih edilebilir bir seçenek olabilir. Bunun yanı sıra, 9769 hastaya ait retrospektif bir analizde rivaroksaban ve dabigatran tedavisiyle varfarine kıyasla renal fonksiyonda daha az kötüleşme ve potansiyel rölatif renoprotektif etkiler görülmüştür.^[35] Niteliği dolayısıyla varsayım oluşturan bu veri, mekanistik sebeplere ışık tutmak amacıyla translasyonel ya da prospektif klinik çalışmalarda değerlendirilmemiştir. Panelistlere evre 4 KBH hastalarında rivaroksabanın ilk NOAK tercihleri olup olmayacağı sorulmuştur. Panelistler ilgili retrospektif verilerin nedensellik ilişkisini ortaya koymak için yetersiz olduğunu ve olası koruyucu etkilerin mekanizmasının da açığa çıkması gerektiğini vurgulamıştır.

Panelistlere HD yerine periton diyalizi (PD) programındaki SDBH ve AF hastalarında OAK tedavisi açısından yaklaşımlarının farklı olup olmayacağı sorulmuştur. Panelistler, HD süresince ilaç dozundaki ve antikoagülan dozundaki farklılıklar nedeniyle bu konuda OAK tedavi yaklaşımının farklı olacağını belirtmişlerdir.

Panelistlere mevcut durumda yüksek kanama riski taşıyan SDBH popülasyonunda LAA kapatılmasının bir tedavi seçeneği olarak sunulup sunulamayacağı sorulmuştur. Bu konuda, panelistler kanama riskinin belirleyici olduğu konusunda mutabakata varmışlardır. Bu konuyla ilgili birçok vaka serisi olmakla birlikte, SDBH popülasyonunda LAA kapatılmasının etkinlik ve güvenliliğinin değerlendirildiği bir çalışma bugüne dek yayınlanmamıştır. STOP-HARM çalışmasının (NCT02885545) amacı, söz konusu popülasyonda varfarin ve Watchman cihazını karşı-

laştırmaktır. Ancak clinicaltrials.gov kayıtları, hasta kaydının başarısız olmasından dolayı çalışmanın geri çekildiğini göstermektedir.

Valkyrie çalışmasında HD tedavisi gören AF hastaları 18 ay boyunca 2-3 INR hedefiyle bir VKA'ya, günde 10 mg rivaroksabana ya da rivaroksaban ve K2 vitaminine randomize edilmiştir. Bu çalışmada azaltılmış rivaroksaban dozunun ölümcül ve ölümcül olmayan kardiyovasküler olaylar ile majör kanama komplikasyonlarından oluşan birleşik sonuçta VKA'ya göre anlamlı azalma meydana getirdiği görülmüştür.^[40] Bu çalışma o sırada yayınlanmamış olduğu için panelde görüşülmemiştir.

Sınırlılıklar

Çalışmanın Delphi panelinin niteliğinden kaynaklanan bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Panel katılımcıların deneyimlerine dayalı olarak yürütülmüştür; dolayısıyla, katılımcıların görüşleri çalışmaya katılmamış olan başka uzmanların görüşünü yansıtmayabilir. Açıktır ki, panelin deneyimleri bu çalışmanın sonuçlarını etkileyecektir. Bu çalışmanın bir diğer sınırlaması, panelist sayısının sınırlı olmasıdır.

Sonuç

Faz 3 RKC verisi gibi güçlü kanıtlar olmaksızın SDBH ve AF hastalarında OAK tedavisinin rolü halen net değildir. Bu belirsizlik ve zorlu durum, klinisyenleri bu hastaları kendi klinik deneyimlerine göre endikasyon dışı reçetelerle tedavi etmeye yöneltmiştir. Delphi panel çalışması önerisi SDBH ve AF hastalarında OAK tedavisi için klinik karar vermede kılavuzluk edebilir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir

Finansal Destek: Bu yayına kaynak olan Delphi panel toplantısı Bayer tarafından desteklenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Tonelli M, Karumanchi SA, Thadhani R. Epidemiology and mechanisms of uremia-related cardiovascular disease. *Circulation* 2016;133:518-36. [\[Crossref\]](#)
2. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2021;42:373-498. [\[Crossref\]](#)
3. Wizemann V, Tong L, Satayathum S, Disney A, Akiba T, Fissell RB, et al. Atrial fibrillation in hemodialysis patients: clinical features and associations with anticoagulant therapy. *Kidney Int* 2010;77:1098-106. [\[Crossref\]](#)
4. Shen JI, Montez-Rath ME, Lenihan CR, Turakhia MP, Chang TI, Winkelmayer WC. Outcomes after warfarin initiation in a cohort of hemodialysis patients with newly diagnosed atrial fibrillation. *Am J Kidney Dis* 2015;66:677-88. [\[Crossref\]](#)
5. Wang TK, Sathananthan J, Marshall M, Kerr A, Hood C. Relationships between anticoagulation, risk scores and adverse outcomes in dialysis patients with atrial fibrillation. *Heart Lung Circ* 2016;25:243-9. [\[Crossref\]](#)
6. Chao TF, Liu CJ, Wang KL, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, et al. Incidence and prediction of ischemic stroke among atrial fibrillation patients with end-stage renal disease requiring dialysis. *Heart Rhythm* 2014;11:1752-9. [\[Crossref\]](#)
7. Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, Hommel K, Kober L, Lane DA, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2012;367:625-35. [\[Crossref\]](#)
8. Bonde AN, Lip GY, Kamper AL, Hansen PR, Lamberts M, Hommel K, et al. Net clinical benefit of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a nationwide observational cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2471-82. [\[Crossref\]](#)
9. Sood MM, Rigatto C, Buetti J, Lang C, Miller L, Ponnam Palam A, et al. Thrice weekly warfarin administration in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3162-7. [\[Crossref\]](#)
10. Galloway PA, El-Damanawi R, Bardsley V, Pritchard NR, Fry AC, Ojha SK, et al. Vitamin K antagonists predispose to calciphylaxis in patients with end-stage renal disease. *Nephron* 2015;129:197-201. [\[Crossref\]](#)
11. Pokorney SD. RENal hemodialysis patients ALlocated apixaban versus warfarin in Atrial Fibrillation (RENAL-AF). Presentation at the American Heart Association Annual Scientific Sessions (AHA 2019), Philadelphia, PA, November 16, 2019.
12. Hu A, Niu J, Winkelmayer WC. Oral anticoagulation in patients with end-stage kidney disease on dialysis and atrial fibrillation. *Semin Nephrol* 2018;38:618-28. [\[Crossref\]](#)
13. Mavranakas TA, Samer CF, Nessim SJ, Frisch G, Lipman ML. Apixaban pharmacokinetics at steady state in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:2241-8. [\[Crossref\]](#)
14. Koretsune Y, Yamashita T, Kimura T, Fukuzawa M, Abe K, Yasaka M. Shortterm safety and plasma concentrations of edoxaban in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation and severe renal impairment. *Circ J* 2015;79:1486-95. [\[Crossref\]](#)
15. De Vriese AS, Caluwe R, Bailleul E, De Bacquer D, Borrey D, Van Vlem B, et al. Dose-finding study of rivaroxaban in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2015;66:91-8. [\[Crossref\]](#)
16. Siontis KC, Zhang X, Eckard A, Bhave 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. [\[Crossref\]](#)
17. Diamond IR, Grant RC, Feldman BM, Pencharz PB, Ling SC, Moore AM, et al. Defining consensus: a systematic review recommends methodologic criteria for reporting of Delphi studies. *J Clin Epidemiol* 2014;67:401-9. [\[Crossref\]](#)

18. Apostolakis S, Guo Y, Lane DA, Buller H, Lip GY. Renal function and outcomes in anticoagulated patients with non-valvular atrial fibrillation: the AMADEUS trial. *Eur Heart J* 2013;34:3572-9. [\[Crossref\]](#)
19. Roldan V, Marin F, Manzano-Fernandez S, Fernández H, Gallego P, Valdés M, et al. Does chronic kidney disease improve the predictive value of the CHADS2 and CHA2DS2-VASc stroke stratification risk scores for atrial fibrillation? *Thromb Haemost* 2013;109:956-60. [\[Crossref\]](#)
20. Apostolakis S, Guo Y, Lane DA, Buller H, Lip GY. Renal function and outcomes in anticoagulated patients with non-valvular atrial fibrillation: the AMADEUS trial. *Eur Heart J* 2013;34:3572-9. [\[Crossref\]](#)
21. Piccini JP, Stevens SR, Chang Y, Singer DE, Lokhnygina Y, Go AS, et al. Renal dysfunction as a predictor of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: validation of the R(2)CHADS(2) index in the 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) and ATRIA (AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation) study cohorts. *Circulation* 2013;127:224-32. [\[Crossref\]](#)
22. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients with Atrial Fibrillation. *Circulation* 2019;140:e125-51. [\[Crossref\]](#)
23. Basaran O, Filiz Basaran N, Cekic EG, Altun I, Dogan V, Mert GO, et al. PRescriptiOn pattERns of oral anticoagulants in nonvalvular atrial fibrillation (PROPER study). *Clin Appl Thromb Hemost* 2017;23:384-91. [\[Crossref\]](#)
24. Kuo CC, Kuo HW, Lee IM, Lee CT, Yang CY. The risk of upper gastrointestinal bleeding in patients treated with hemodialysis: a population-based cohort study. *BMC Nephrol* 2013;14:15. [\[Crossref\]](#)
25. Shen JI, Montez-Rath ME, Lenihan CR, Turakhia MP, Chang TI, Winkelmayr WC. Outcomes after warfarin initiation in a cohort of hemodialysis patients with newly diagnosed atrial fibrillation. *Am J Kidney Dis* 2015;66:677-88. [\[Crossref\]](#)
26. Phelan PJ, O'Kelly P, Holian J, Walshe JJ, Delany C, Slaby J, et al. Warfarin use in hemodialysis patients: what is the risk? *Clin Nephrol* 2011;75:204-11. [\[Crossref\]](#)
27. Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, Hommel K, Køber L, Lane DA, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2012;367:625-35. [\[Crossref\]](#)
28. Chan KE, Lazarus JM, Thadhani R, Hakim RM. Warfarin use associates with increased risk for stroke in hemodialysis patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:2223-33. [\[Crossref\]](#)
29. 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. [\[Crossref\]](#)
30. Tan J, Liu S, Segal JB, Alexander GC, McAdams-DeMarco M. Warfarin use and stroke, bleeding and mortality risk in patients with end stage renal disease and atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol* 2016;17:157. [\[Crossref\]](#)
31. Harel Z, Chertow GM, Shah PS, Harel S, Dorian P, Yan AT, et al. Warfarin and the risk of stroke and bleeding in patients with atrial fibrillation receiving dialysis: a systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol* 2017;33:737-46. [\[Crossref\]](#)
32. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2011;80:17-28. [\[Crossref\]](#)
33. 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. [\[Crossref\]](#)
34. Brodsky SV. Anticoagulants and acute kidney injury: clinical and pathology considerations. *Kidney Res Clin Pract* 2014;33:174-80. [\[Crossref\]](#)
35. Yao X, Tangri N, Gersh BJ, Sangaralingham LR, Shah ND, Nath KA. Renal outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2621-32. [\[Crossref\]](#)
36. Yang F, Hellyer JA, Than C, Ullal AJ, Kaiser DW, Heidenreich PA. Warfarin utilisation and anticoagulation control in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Heart* 2017;103:818-26. [\[Crossref\]](#)
37. Hasbal NB, Koç Y, Sakacı T, Sevinç M, Uçar ZA, Şahutoğlu T, et al. Prevalence and characteristics of atrial fibrillation in Turkish patients undergoing hemodialysis. *Turkish J Nephrol* 2020;29:215-20. [\[Crossref\]](#)
38. Van Zyl M, Abdullah HM, Noseworthy PA, Siontis KC. Stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation and end-stage renal disease. *J Clin Med* 2020;9:123. [\[Crossref\]](#)
39. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018;39:1330-93. [\[Crossref\]](#)
40. 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. [\[Crossref\]](#)