

Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Nephrologia-Hypertonia Centrum, Szeged

Gondolatok a direkt orális véralvadásgátló szerek használatáról krónikus vesebetegségben*

Ábrahám György dr.

* A szerkesztőbizottság felkérésére készített kézirat

Összefoglalás

A krónikus vesebetegség, a beszűkült vesefunkció szignifikánsan növeli a cardiovascularis morbiditás és mortalitás kockázatát. A legnagyobb veszélyt a thromboemboliás szövődmények jelentik, különösen a gyakori társbetegségként jelentkező pitvarfibrilláció esetén. Az antikoaguláns terápia szignifikánsan csökkenti a stroke, a koszorúér-thrombosis és a szisztémás embolizáció gyakoriságát. A szerző a direkt antikoagulánsokkal szerzett klinikai tapasztalatokat tekinti át warfarinnal történt összehasonlításban, különös tekintettel a csökkent vesefunkcióra. Ugyanakkor a beszűkült veseműködés, annak mértékével arányosan, növeli a vérzés kockázatát és csökkenti az antikoagulálás protektív hatását. Jelenleg nem állnak rendelkezésre a direkt antikoaguláns szerek egymással szembeni összehasonlító vizsgálatait, így a terápiát az adott betegre vonatkoztatva individuálisan kell megválasztani és a gondozást megtervezni.

■ **Kulcsszavak:** direkt antikoaguláns, apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban, krónikus vesebetegség, végstádiumú vesebetegség

Thoughts about the treatment with direct oral anticoagulants in chronic kidney diseases

Summary: Chronic kidney disease, renal dysfunction significantly increases the risk of cardiovascular morbidity and mortality. The biggest threat are the thromboembolic complications, especially in the frequent co-occurring disease atrial fibrillation. Anticoagulant therapy significantly reduces the risk of the stroke, coronary thrombosis and systemic embolism prevalence. The author considers the clinical experiences with the treatment of direct anticoagulants for comparison with warfarin, particularly with regard to reduced kidney function. However, renal impairment, in proportion of its degree increases the risk of bleeding and reduces the protective effect of anticoagulation. Currently, there are no direct comparative studies of direct anticoagulation agents against each other, so treatment should be selected and tailored based on the care given to the patient individually.

■ **Keywords:** direct anticoagulant, apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban, chronic kidney disease, end stage renal disease

DIABETOLOGIA HUNGARICA 26 (N°5) 280–289. 2018. december

DOI: 10.24121/dh.2018.17

Rövidítések

AUC: görbe alatti terület: (area under curve); **CI:** megbízhatósági tartomány (confidence interval); **CV:** cardiovascularis; **DOAC:** direkt orális antikoaguláns; **EHRA:** Európai Szívritmus Társaság (European Heart Rhythm Association); **ESRD:** végstádiumú veseelégtelenség (end stage renal disease); **HR:** kockázati ráta (hazard ratio); **INR:** a prothrombin aktivitás mérőszáma (international normalized ratio); **KVB:** krónikus vesebetegség; **PF:** pitvarfibrilláció

ció; **RE-LY**: Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (klinikai tanulmány); **TAG**: thrombocytáaggregáció-gátlás; **TE**: thromboembolia; **VKA**: K-vitamin-antagonista; **VTE**: vénás thromboembolia; **vWF**: von Willebrand-faktor

A krónikus vesebetegség, a beszűkült vese-funkció szignifikánsan növeli a cardiovascularis (CV) morbiditás és mortalitás kockázatát. *Keith és munkatársai* 5 éven át követték 27998 olyan beteget, akiknek kiinduláskor vese-funkciója az eGFR <90 ml/min/1,73 m² tartományban volt. Mindaddig gyűjtötték az adatokat, amíg vese-pótló kezelés nem vált szükségessé, illetve nem következett be elhalálozás. A vese-elégtelenek között, annak mértékével arányosan, gyakoribb volt a pangásos szívelégtelenség, a koszorúér-betegség, a vérszegénység, a végstádiumú veseelégtelenség (ESRD) kialakulása, a CV halálozás előfordulása, míg a hipertensio prevalenciáját a veseelégtelenség stádiuma érdemben nem befolyásolta. A veseelégtelenség 2-es, 3-as, 4-es stádiumaiból kiindulva az 5 éves futamidő alatt 2-3-19%-ban alakult ki ESRD, míg a CV halálozás gyakorisága 20-25-43% volt. Így azt a meg-alapozott következtetést lehetett levonni, hogy krónikus vesebetegek esetében nagyobb a CV halálozás valószínűsége, mint a végstádiumú vesebetegség (ESRD) kialakulásáé.¹

Az is tény, hogy a dializált vesebetegek körében az életkortól függetlenül mintegy 10–20-szor nagyobb a CV mortalitás gyakorisága, mint az átlagnépességben. Ez a megfigyelés, amely az arrhythmikiákra, cardiomyopatiákra, szív-megállásra, szívinfarktusra, ischaemiás szívbetegségekre és tüdőoedémára terjedt ki, akkor is érvényben maradt, ha nem, rassz, életkor szerint hasonlították össze az adatokat a megfelelően választott átlagnépességgel.² *Olesen és munkatársai* az ún. Dán regiszterben (1997–2008) vizsgálták pitvarfibrilláló (PF) krónikus vesebetegek (n=3587) körében a stroke, szisztémás embolizáció, vérzés és összhalálozás bekövetkeztének kockázatát 127884 pitvarfibrilláló, de normális vese-funkciójú beteggel összehasonlítva. Azt találták, hogy a fenti sorrendben a kockázat növekedése 1,49-szeres, 2,24-szeres, illetve 2,37-szeres volt.³ A CV halálozás vezető okát a thromboemboliás (TE) szövődmények képezik. A vese-funkció közepes beszűkülése esetén ennek kockázata 2,5-szeres, míg súlyos veseelégtelenség esetén 5,5-szeresére emelkedik,⁴ amit ront, ha további kockázati tényezők is fennállnak (pl. tumor, thrombophilia, műtét, tartós fekvés stb.).

Az antikoagulálás fontossága

A TE szövődmények megelőzésében a hatékony antikoagulálás szó szerint élet-halál kérdése. Ugyanakkor a veseelégtelenség a haemostasis szempontjából Janus-arcú, azaz sajátos módon a prothromboticus és a vérzékeny állapot együttesen fordul elő. Prothromboticus tényezőként jelennek meg a vascularis endothelium változásai, a véralvadási faktorok emelkedett szintje (fibrinogén, VIII-as faktor, vWF stb.), az antifibrinolyticus faktorok csökkenése, a hypalbuminaemia, hyperlipidaemia, hemokoncentráció. A vérzékenységet elősegítő tényezők az urémiás toxinok, a thrombocytá-diszfunkció, az anaemia, a társbetegségek (pl. stresszfekély), a thrombocytáaggregáció-gátló (TAG) és a szteroidkezelés.⁵

A klinikai gyakorlat azt mutatja, hogy elsődlegesen a thrombogen hatás érvényesül. Így krónikus veseelégtelenségben sem nélkülözhető az antikoagulálás, különösen a következő kórállapotokban: nephrosis szindrómához társuló thrombosisban (főként membranosis nephropathiában), vesevéna-thrombosisban, mélyvénás thrombosisban, tüdőembólia, artériás thrombosis, PF, vénás kanülök/fistula thrombosis fennállásakor.⁶ Ezek közül kiemelt jelentősége van a PF-nak, amely a leggyakoribb szívritmuszavar, és különösen így van ez krónikus vesebetegség (KVB) esetén.

Az antikoagulálás módja

Nem vitatható, hogy a K-vitamin-antagonistákkal (VKA) történő antikoagulálás összességében szignifikánsan csökkentette az ischaemiás stroke, a tranzitorikus ischaemiás attack és a halálozás gyakoriságát a nem kezelt populációval összehasonlítva.⁷ A beszűkült veseműködés és különösen a hemodialízis azonban komoly nehézségeket támaszt e kezelési móddal szemben, mert igen nehéz az INR-értéket a kívánt 2–3 közötti tartományban tartani, hogy csak a K-vitamin-hiányt vagy az adherencia elégtelenségét említsük. További problémát

jelent, hogy KVB-betegekben gyakori a calciophylaxis, azaz a subcutan arteriolák kalcifikációja is.⁸ Néhány vizsgálat azt mutatta, hogy súlyos veseelégtelenség esetén a VKA kezelés fokozta a PF-hoz társuló stroke és vérzés incidenciáját is, főként inadekvát INR-kontroll esetén.⁹ További komplikáció lehet VKA terápia esetén az ún. warfarinhoz kapcsolódó nephropathia is, amely a mortalitás független rizikófaktorként is értékelhető. Jellegzetessége, hogy warfarinkezelés során akut vesefunkció-romlás alakul ki. Vesebiopsia során az alapbetegség mellett glomerularis haemorrhagia figyelhető meg; a vizeletüledékben vörösvértest-cylinderek láthatók. A megelőző INR-érték rendszerint 3 feletti.¹⁰

Új típusú, direkt orális antikoaguláns hatású (DOAC) szerek adása – *Caluwé és munkatársai* vizsgálatai szerint – előnyös lehet KVB-ben, mert, a warfarinnal szemben, valószínűleg nincsenek hatással a vascularis kalcifikációra.¹¹ Figyelemre méltó, hogy DOAC alkalmazása mellett az eGFR csökkenése is kisebb mértékű a warfarinhoz képest; a különbség egy év után jelenik meg, és további 18 hónap után már 2 ml/min/1,73 m² lesz a DOAC terápia javára.¹² *(A szerző a jelen közleményben a DOAC rövidítést alkalmazza. Korábban a NOAC [new oral anticoagulant – új orális antikoaguláns] rövidítés is használatos volt, de e szerek*

már tíz éve használatban vannak, ezért „új” megjelölésük nem indokolt.)

A direkt orális véralvadásgátló szerek

A továbbiakban tekintsük át a DOAC alkalmazási lehetőségeit és az eddigi tapasztalatokat KVB-ben. A klinikai vizsgálati eredmények értékelésekor több fontos szempontot kell figyelembe venni. A DOAC szerek közül három (apixaban, edoxaban, rivaroxaban) Xa faktor gátló, míg a dabigatran direkt trombingátló szer, tehát hatásmechanizmusa eltérő. Az egyes szerek renális clearance-e más és más mértékű. A vesefunkció jellemzésére használatos eGFR kiszámítására több módszer van alkalmazásban, amelyek változó mértékben veszik figyelembe a nemi, rasszbeli, életkori stb. eltérésekből adódó különbségeket. E tényezők miatt a különböző vizsgálatok eredményeinek metaanalízis jellegű összevetése csak igen korlátozottan tehető meg, és az ebből levonható következtetéseket óvatosan kell kezelni. A 2018-as EHRA ajánlás az eGFR számítására a Cockcroft–Gault-formulát javasolja, amelynek alapján a vesefunkció-beszűkülés 1. táblázatban látható kategóriáit különbözteti meg.¹³

A továbbiakban tekintsük át az egyes hatóanyagok sajátosságait, különös tekintettel a KVB-re.

1. táblázat. A vesebetegség diagnosztikai kritériumai; a vesefunkció meghatározása és a vesefunkció-beszűkülés kategóriái az EHRA 2018-as ajánlása szerint¹³

Csökkent GFR		GFR <60 ml/min/1,73 m ²	
A vesekárosodás markerei (≥1)	<ul style="list-style-type: none"> • excessív albuminuria (albuminexcretiós ráta ≥30 mg/24 h, albumin/kreatinin hányados ≥30 mg/g vagy 3 mg/mmol) • a vizeletüledék eltérései • tubuluskárosodás okozta elektrolit- vagy egyéb eltérés • a vese képalkotó vizsgálatokkal igazolt strukturális károsodásai • kóros szövettani lelet • vesetranszplantáció utáni állapot 		
GFR-kategória	Krónikus vesebetegség stádiuma	GFR	Leírása
G1	1	≥90	Normális vagy magas
G2	2	60–89	Enyhén csökkent
G3a	3	45–59	Mérsékeltlen vagy enyhén csökkent
G3b		30–44	Mérsékeltlen vagy súlyosan csökkent
G4	4	15–29	Súlyosan csökkent
G5	5	<15	Veseelégtelenség (vesepótló kezelés szükséges – dialízis, transzplantáció)

A vesefunkció becslésére DOAC szerek esetében legalkalmasabb a kreatinin clearance Cockcroft–Gault-formula szerinti számítása:

$(140 - \text{életkor[év]}) \times \text{testtömeg[kg]} \times (\text{nő: } 0,85 \mid \text{férfi: } 1,00) / (72 \times \text{szérumkreatinin[mg/dl]})$

Online kalkulátorok elérhetők: www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator; www.nephron.com/cgi-bin/CGSI.cgi;

www.mdcalc.com/creatinine-clearance-cockcroft-gault-equation; reference.medscape.com/calculator/creatinine-clearance-cockcroft-gault

Dabigatran

A dabigatran volt az első DOAC szer, amelynek klinikai alkalmazását – a RE-LY vizsgálat eredményei alapján – az FDA 2010 októberében engedélyezte. Hatásmechanizmusát tekintve direkt trombingátló, amelynek vesekiválasztása 80%, ezért beszűkült vesefunkció esetén könnyen akkumulálódhat.

Átlagosan 12–17 órás a féléletideje. Ha az eGFR 30–50 ml/min/1,73 m², akkor 13–23 órára is növekedhet, míg <30 ml/min/1,73 m² esetén elérheti a 23–25 órát is.¹⁴ A RE-LY vizsgálatban a PF-betegek 24%-ának volt az eGFR-értéke <50 ml/min/1,73 m². Bebizonyosodott, hogy ez volt a dabigatran plazmakoncentrációja emelkedésének a legfontosabb tényezője, különösen akkor, ha az adag 2 × 110 mg/nap volt. Az ajánlások szerint 30–50 ml/min/1,73 m² eGFR között napi 150 mg napi kétszer javasolt, vagy 110 mg napi kétszer megfontolandó, ha magas a vérzéses szövődmények rizikója; azaz, ha az életkor 75–80 év közötti, vagy gastritis, oesophagitis vagy gastro-oesophagealis reflux áll fenn, vagy más okból megnövekedett a vérzés kockázat egyéni mérlegelés alapján. A vérzés éves gyakorisága a vesefunkció függvényében a dabigatrannal kezelteknél a következő módon alakult: eGFR ml/min/1,73 m² >80: 1,78%, 50–80: 3,05%, <50: 6,06%. A warfarinnal kezelték között ez a következőképpen alakult: eGFR ml/min/1,73 m² >80: 3,01%, 50–80: 3,38%, <50: 5,06%.¹⁵

A dabigatran részlegesen dializálható, 2 óra után 62%, 4 óra után 68% távolítható el, ezzel együtt dializált betegnek nem javasolt alkalmazása.¹⁶

Rivaroxaban

A rivaroxaban volt az első direkt Xa faktor gátló szer, amelyet az FDA elfogadott stroke-prevencióra PF-ban. Kiválasztása 35%-ban a vesén át történik változatlan formában, míg 65%-ban a citokróm P450 enzimrendszer bontja a májban; ezt követően ennek fele a vesén, másik fele a széklettel távozik.

A vesefunkció beszűkülése esetén koncentrációja megemelkedik, az ezt jellemző AUC 44%-kal magasabb az eGFR 50–80 ml/min/1,72 m² tartományban, 30–49 ml/min/1,72 m² között ez 52%-ra emelkedik, míg ez alatt 64% az érték.¹⁷ A ROCKET-AF vizsgálatba (Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibitor Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial) 14264 beteget vontak be, hogy összehasonlítsák 20 mg rivaroxaban hatását nem

valvuláris PF-ban – amelyhez még két további rizikófaktor is társult – warfarinnal. Összeségében a rivaroxaban non-inferioritása igazolódott a stroke-prevenció és a szisztémás embolizáció vonatkozásában úgy, hogy a vérzéses szövődmények nem váltak gyakoribbá. A vizsgálati populáció 26%-ának eGFR-értéke 30–49 ml/min/1,72 m² volt, ők 15 mg rivaroxabant kaptak, ami 25%-os dózisredukciót jelentett. Ebben a kohorszban a stroke és a szisztémás embolizáció megelőzése kevésbé volt hatékony a normális vesefunkciójúakhoz képest, de még így is hatékonyabb volt – 2,95/100 betegév –, mint a warfarin csoportjában – 3,44/100 betegév. A vérzéses szövődmények gyakorisága viszont mindkét kezelési csoportban magasabb volt.¹⁸

A rivaroxaban alkalmazására 30 ml/min/1,72 m² alatti vesefunkció esetén nincs tapasztalat; ESRD illetve hemodialízis esetén használata nem ajánlott. Az EINSTEIN-DVT és az EINSTEIN-PE vizsgálatokban a rivaroxaban hatását vizsgálták warfarinnal összevetve mélyvénás thrombosisban, illetve tüdőembóliában. Beszűkült vesefunkció (30–49 ml/min/1,72 m²) jellemezte a vizsgálati populáció 8, illetve 10%-át. Sem a rekuráló thrombembolisatio, sem az ehhez kapcsolódó halálozás, sem a vérzési kockázat vonatkozásában nem volt különbség a warfarinhoz képest egyik vizsgálatban sem.^{19,20}

Apixaban

Az apixaban is a direkt Xa faktor gátló szerek közé tartozik, amelynek renális clearance értéke a legalacsonyabb valamennyi DOAC közül, 25–27%.²¹

Hatékonyágát és biztonságosságát warfarinnal összevetve az ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) vizsgálat bizonyította, amelyben 18201 nem-valvuláris PF-ben szenvedő (+1 további CV rizikótényező) beteg adatait elemezték. A vizsgálatban részt vevők warfarint, vagy naponta 2×5 mg apixabant kaptak. Az adagot 2×2,5 mg-ra csökkentették, ha az alábbiak közül valamelyik állapot fennállt: szérumszint 1,5–2 mg/dl, életkor ≥ 80 év, testsúly ≤ 60 kg; ez a vizsgálati populáció 4,7%-át érintette. Az apixaban mind az összetett végpont (0,79 HR [CI 0,66–0,95]), mind a biztonságosság (HR 0,69 [CI 0,60–0,80]), mind a teljes halálozás tekintetében (HR 0,89 [CI 0,60–0,80]) szuperioritást mutatott warfarinnal összehasonlítva.²² Azon betegeket, akiknek szérumszintje meghaladta a 2,5 mg/dl szintet, vagy hemodialízisben részesültek, kizárták a vizsgálatból. Külön fókuszáltak a veseelégtelen betegekre is; a vesefunkciót

három különböző módon számolt GFR-rel jellemezték: Cockcroft–Gault-formula, KVB-EPI képlet, cisztatin C mérés,^{23,24} és szemben más vizsgálatokkal itt a bevonási határ 5 ml/min/1,73 m²-rel alacsonyabb, azaz 25 ml/min/1,73 m² volt. A Cockcroft–Gault-formula szerint számolt 25–50 ml/min/1,73 m² csoportba 3017 beteg, az 50–80 ml/min/1,73 m² csoportba 7587 beteg került. KVB-EPI szerint számolva a betegek száma 2843-mal, cisztatin C mérés alapján 2067-tel bővült. Mindez azonban a kedvező eredményeket nem befolyásolta. Az FDA 2014 januárjában dializált betegek számára is engedélyezte az apixaban-dózis csökkentett alkalmazását.²⁵

Az AMPLIFY vizsgálatban az apixaban hatásosságát akut vénás thrombembóliában (VTE) vizsgálták enoxoparinall/warfarinnal szemben. A vizsgálati populáció 7%-ának volt az eGFR-értéke <50 ml/min/1,73 m². Ebben a csoportban magasabb volt a VTE, az ehhez kapcsolódó halálozás és major vérzések gyakorisága. A beszűkült vesefunkció az apixaban hatékonyságát nem befolyásolta, de biztonságossági előny itt nem volt észlelhető.

Edoxaban

Az edoxaban a „legfiatalabb” a nálunk is kapható direkt Xa faktor gátló szerek között, amelynek renális clearance értéke 50%.²⁶

A HOKUSAI-VTE vizsgálatban hasonlították össze az edoxaban hatékonyságát warfarinnal szisztémás VTE-s betegekben. 60 mg-os dózist alkalmaztak, de 30–50 ml/min/1,73 m² eGFR-tartományban az adag csak 30 mg volt. A VTE-recidívát, illetve a VTE-hez köthető halálozások tekintve edoxabankezelés mellett 3%-os eseményrátát találtak az 5,9%-os warfarinértékkel szemben. Mérsékelt vesefunkció-beszűkülés

mellett nem volt különbség a vérzéses szövődmények gyakoriságában.²⁷

Koretsune és munkatársai 3 hónapos, III. fázisú vizsgálatban napi egyszer 15 mg edoxabant adtak beszűkült vesefunkciójú (eGFR 15–30 ml/min/1,73 m²) PF-betegeknek. Az találták, hogy az edoxaban plazmakoncentrációja, a vérzések kockázata hasonló volt, mint 30 mg vagy 60 mg dózis esetében normális vagy mérsékelt beszűkült vesefunkció (eGFR >50 ml/min/1,73 m²) esetén.²⁸

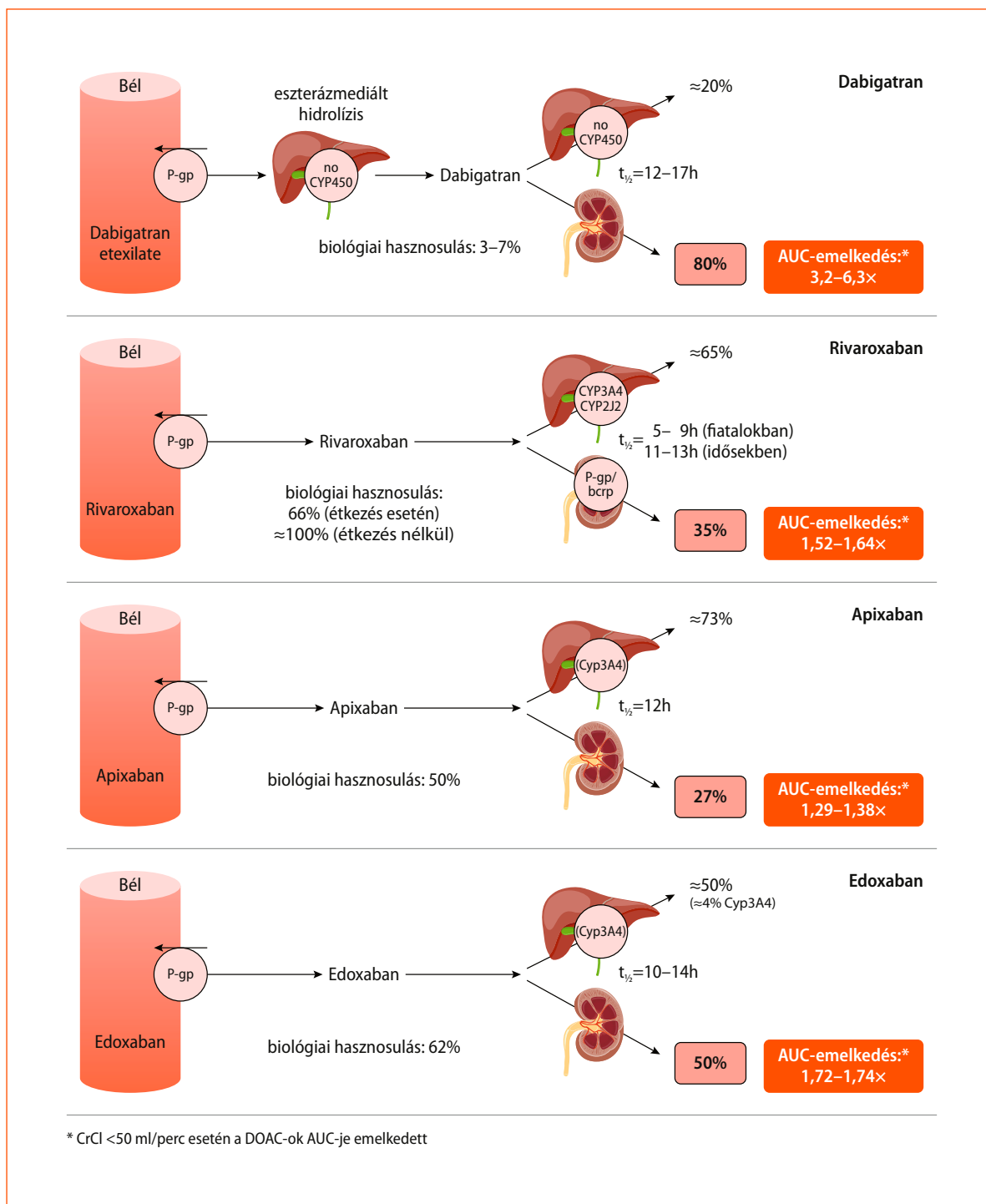
I. fázisú, keresztezett vizsgálatban dializált vesebetegekben mérték a napi egyszer adott 15 mg edoxaban plazmaszintjét és megállapították, hogy a dialízist követően nincs szükség további dózispótlásra, mert az edoxaban nem dializálható.²⁹ Az FDA 2015 januárjában fogadta el a napi egyszer adott 60 mg edoxabant nem valvuláris PF-ben szenvedő betegek számára stroke és szisztémás embolizáció megelőzésére. Az aktuális hazai gyógyszerelőírat a Cockcroft–Gault-formula szerinti 15–50 ml eGFR esetén 30 mg edoxaban napi egyszeri adását javasolja.

A DOAC szerek összehasonlítása

Előjárójában le kell szögeznünk, hogy a DOAC-ok vonatkozásában közvetlen összehasonlító klinikai vizsgálatok nem állnak rendelkezésre. Hogy az adott klinikai helyzetben melyik szer alkalmazása javasolt, az inkább a felhasználók korábbi klinikai tapasztalatain, vagy a szereket gyakrabban használók közléseiben foglaltakon múlik, ideértve a warfarinnal történő összehasonlításban végzett

2. táblázat. A DOAC szerek farmakokinetika/farmakodinámiai összehasonlítása

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Paraméter	Ila (trombin)	Xa	Xa	Xa
C max elérése (óra)	2	2–4	1–3	1–2
CYP-metabolizmus	nincs	32%	15%	<4%
Biológiai hozzáférés	7%	80%	66%	62%
Transzporter	P-gp	P-gp/BCRP	P-gp	P-gp
Fehérjekötődés	35%	>90%	87%	55%
Féléletidő	12–14 óra	9–13 óra	8–15 óra	10–14 óra
Vese kiválasztás	80%	65%	27%	50%
Gastrointestinalis tolerancia	dyspepsia	nincs hatás	nincs hatás	nincs hatás
Étkezés hatása	nincs hatás	legalább +39%	nincs hatás	6–22%
Bevétel étellel	nem szükséges	kötelező	nem szükséges	lehetséges
Adagolás	naponta 2×	naponta 1×	naponta 2×	naponta 1×

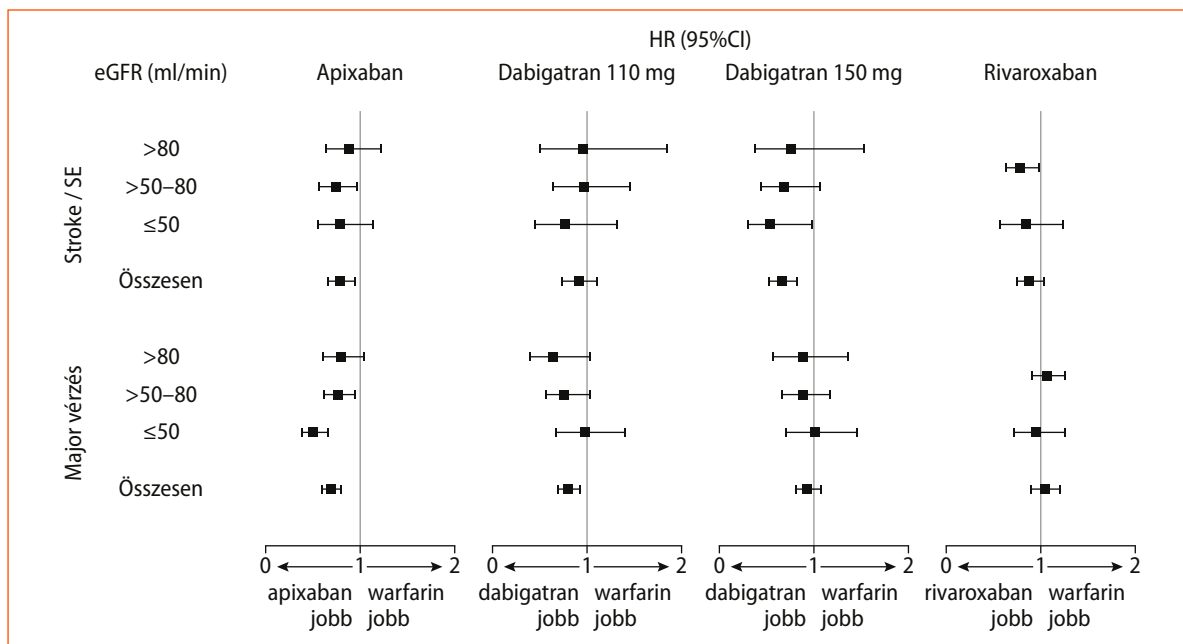
**1. ábra.** A DOAC-ok eliminációja

AUC: görbe alatti terület (area under curve); CrCl: kreatinin clearance; DOAC: új orális antikoaguláns (non-vitamin K oral anticoagulant); P-gp: P-glikoprotein; t_{1/2}: felezési idő

kisebbs-nagyobb klinikai vizsgálatokat is. Némi segítséget jelenthetnek azok az összefoglaló ábrák és táblázatok, amelyek a szerek egyes tulajdonságait együtt mutatják be. A 2. táblázat a DOAC szerek

farmakokinetikai és farmakodinámiai jellemzőit foglalja össze.^{29,30,31,32,33,34}

A vesén keresztül történő kiválasztás az apixaban esetében a legalacsonyabb, 27%, így itt kell



2. ábra. A DOAC-ok hatásossága és biztonságossága warfarinhoz képest vesefunkció alapján. Nincsenek direkt összehasonlító vizsgálatok. A DOAC-ok relatív hatásosságára és biztonságosságára vonatkozó következtetéseket nem lehet levonni ezekből az adatokból.

3. táblázat. A DOAC szerek adagolási rendje a vesefunkció függvényében pitvarfibrilláló betegeknél

Kreatinin clearance	Apixaban	Dabigatran	Edoxaban	Rivaroxaban
>50 ml/perc	<ul style="list-style-type: none"> napi 1×5 mg vagy napi 2×2,5 mg, ha kettő teljesül az alábbiakból: <ul style="list-style-type: none"> kor ≥80 év testtömeg ≤60 kg kreatinin ≥1,5 mg/dl 	<ul style="list-style-type: none"> napi 2×150 mg 	<ul style="list-style-type: none"> napi 1×60 mg vagy napi 1×30 mg, ha <ul style="list-style-type: none"> Testtömeg ≤60 kg Egyidejű P-gp-inhibitor (cyclosporin, dronedaron, erythromycin vagy ketoconazol) szedése 	<ul style="list-style-type: none"> napi 1×20 mg
30–50 ml/perc	<ul style="list-style-type: none"> napi 1×5 mg vagy napi 2×2,5 mg, ha kettő teljesül az alábbiakból: <ul style="list-style-type: none"> kor ≥80 év testtömeg ≤60 kg kreatinin ≥1,5 mg/dl 	<ul style="list-style-type: none"> napi 2×150 mg vagy megfontolandó a napi 2×110 mg, ha magas a vérzéses szövődmények rizikója* 	<ul style="list-style-type: none"> napi 1×30 mg 	<ul style="list-style-type: none"> óvatos alkalmazás, dóziscsökkentés napi 1×15 mg-ra
15–29 ml/perc	napi 2×2,5 mg	ellenjavallt	napi 1×30 mg	napi 1×15 mg
<15 ml/perc	ellenjavallt	ellenjavallt	ellenjavallt	ellenjavallt

* 75–80 év között, vagy közepesen súlyos vesekárosodás, gastritis, oesophagitis vagy gastro-oesophageális reflux vagy más okból megnövekedett vérzésveszély

a legkevésbé számítani kumulációra a vesefunkció beszűkülése esetén. Megjegyzendő, hogy a rivaroxaban bevitelét kötelező étkezésre időzíteni. A DOAC-ok eliminációjának részletesebb kifejtése az 1. ábrán látható.^{28,29,30,31,32}

A 2. ábrában összefoglalva láthatjuk warfarinnal összevetve a DOAC-ok hatékonyságát a stroke / szisztémás embolizáció / vérzéses szövődmények vonatkozásában a vesefunkció függvényében.^{33,34,35,36,37}

A 3. táblázat az egyes DOAC szerek adagolási előírását foglalja össze a vesefunkció függvényében PF-betegekben.^{28,29,30,31,32}

Gyakorlati megfontolások

A DOAC terápián lévő, beszűkült vesefunkciójú betegek tervezett gondozást igényelnek, amely során az egyéni sajátosságok mellett az alábbi szempontokat kell figyelembe venni az EHRA 2018-as ajánlása alapján:¹³

- Adherencia ellenőrzése – minden vizit alkalmával; érdemes elhozni a beteggel a gyógyszer dobozát, hogy együtt lehessen értékelni az esetleges eltéréseket. Segíthetnek az „okos”-telefonos emlékeztető alkalmazások is.
- Minden vizit alkalmával keresni kell az esetleges embolizációra és/vagy vérzésre utaló még oly kicsiny jeleket is.
- Keresni kell, hogy esetlegesen nem jelenik-e meg valamilyen korábban nem volt mellékhatás.
- Érdeklődni kell, hogy nem kapott-e a beteg más szakmától valamilyen új gyógyszert, illetve nem kezdett-e szedni saját elhatározásból valamilyen étrendkiegészítőt vagy más „gyógyhatású” vagy „méregtelenítő” szert.
- Laboratóriumi vizsgálatok vonatkozásában a DOAC-ok plazmaszintjét nem kell ellenőrizni; az ún. alvadási paraméterek vizsgálata pedig kifejezetten félrevezető lehet, ezért azokat nem szabad vizsgálni. Évente ellenőrizni kell a hemoglobinszintet, a vese- és májfunkciót, ha csak az alapbetegség egyébként más ritmust nem kíván. Az ellenőrzéseket 6 havonta kell végezni, ha a beteg életkora 75 év feletti, különösen dabigatran szedése esetén, illetve ha a beteg általános állapota gyengébb. Minden olyan esetben, amely érintheti a vese- vagy májfunkciót, soron kívüli ellenőrzés szükséges.

- Beszűkült vesefunkció esetén, azaz ha az eGFR <60 ml/min/1,73 m², az ellenőrzés gyakoriságát egy egyszerű képlettel határozhatjuk meg: eGFR/10, azaz ha pl. az eGFR 45 ml/min/1,73 m², akkor 45/10 = 4,5, vagyis 4,5 havonta javasolt az ellenőrzés.

Következtetések

A krónikus vesebetegeket a vesefunkció beszűkülésével arányosan fokozott CV morbiditás és mortalitás veszélyezteti. A fő kockázatot a thromboemboliás szövődmények jelentik, főként, ha PF is társul az alapbetegségekhez. Ez TAG és/vagy antikoaguláns kezelést tesz szükségessé. Ugyanakkor a vesefunkció romlásával arányosan nő a véralvárási zavarok és a vérzés kockázata is. Heparin ugyan biztonságosan használható, de tartós alkalmazása a gyakorlatban nem kivitelezhető, míg az alacsony molekulású heparinok kumulálódnak az eGFR csökkenésekor. Jelenleg a leggyakrabban a VKA készítményeket alkalmazzák, azonban a rendszeres kontroll igénye a compliance-t szignifikánsan csökkenti, ugyanakkor fennáll a kumuláció veszélye is.

A DOAC-ok megjelenése az utóbbi évtized legnagyobb áttörését jelenti a véralvadásgátló kezelésben. Egyenrangúságukat megalapozott vizsgálatok bizonyították, és számos esetben sokkal jobb biztonságossági profilt mutattak, mint a VKA-k. Ugyanakkor a vesefunkció szűkülésével arányosan ezek az előnyök csökkennek, és dóziscsökkentés szükséges a vérzéses szövődmények kockázatának lehetséges minimalizálásához. A DOAC szerek renális clearance-e különbözik, ezt tükrözik az adagolási előírások is. Jelenleg az apixaban és az edoxaban alkalmazható 15 ml/min/1,73 m² eGFR-értékig.

Összehasonlító vizsgálatok nem állnak rendelkezésre és ilyenek tervezése, kivitelezése nem is várható. Ennek megfelelően továbbra is a személyre szabott, körültekintő mérlegelés lehet a beszűkült vesefunkciójú beteg számára legmegfelelőbb DOAC-választás alapja, amelyet követően ütemezett ellenőrzések szükségesek. Mert egy biztos: a thromboemboliás szövődmények ellen, különösen PF esetén, kötelező az antikoaguláns kezelés. A jelenleg még nyitott kérdésekre további vizsgálatok adhatnak választ, és különösen igaz ez a súlyos fokú KVB és ESRD esetében.

Irodalom

1. Keith DS, Nichols GA, Guillion CM, Brown JB, Smith DH: Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004; 164: 659-663. doi:10.1001/archinte.164.6.659
2. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ: Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32(5 Suppl 3): S112-S119. doi:10.1053/ajkd.1998.v32.pm9820470
3. Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, Hommel K, Køber L, Lane DA: Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2012; 367: 625-635. doi:10.1056/NEJMoa1105594
4. Bauer A, Limperger V, Nowak-Gottl U: End-stage renal disease and thrombophilia. *Haemostaseologie* 2016; 36(2): 103-107. doi:10.5482/HAMO-14-11-0063
5. Lutz J, Menke J, Sollinger D, Schinzel H, Thurmle K: Haemostasis in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29(1): 29-40. doi:10.1093/ndt/gft209
6. Wattanakit K, Cushman M: Chronic kidney disease and venous thromboembolism: epidemiology and mechanisms. *Curr Opin Pulm Med* 2009; 15(5): 408-412. doi:10.1097/MCP.0b013e32832ee371
7. Jun M, James MT, Ma Z, Zhang J, Tonelli M, McAlister FA, et al.: Warfarin initiation, atrial fibrillation, and kidney function: comparative effectiveness and safety of warfarin in older adults with newly diagnosed atrial fibrillation. *Am J Kidney Dis* 2017; 69(6): 734-743. doi:10.1053/j.ajkd.2016.10.018
8. Han KH, O'Neill WC: Increased peripheral arterial calcification in patients receiving warfarin. *J Am Heart Assoc* 2016; 5(1): e002665. doi:10.1161/JAHA.115.002665
9. 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(10): 2223-2233. doi:10.1681/ASN.2009030319
10. Brodsky SV: Warfarin-related nephropathy occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate. *Kidney Int* 2011; 80(2): 181-189. doi:10.1038/ki.2011.44
11. Caluwé R, Pyfferoen L, De Boeck KD, De Vriese AS: The effects of vitamin K supplementation and vitamin K antagonists on progression of vascular calcification: ongoing randomized controlled trials. *Clin Kidney J* 2016; 9(2): 273-279. doi:10.1093/ckj/sfv146
12. Zou R, Tao J, Shi W, Yang M, Li H, Lin X, et al.: Meta-analysis of safety and efficacy for direct oral anticoagulation treatment of non-valvular atrial fibrillation in relation to renal function. *Thromb Res* 2017; 160: 41-50. doi:10.1016/j.thromres.2017.10.013
13. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al.: Practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018; 39: 1330-1393. doi:10.1093/eurheartj/ehy136
14. van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wiene W, Feuring M, et al.: Dabigatran etexilate – a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010; 103(6): 1116-1127. doi:10.1160/TH09-11-0758
15. Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, Eikelboom JW, et al.: Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. *Circulation* 2014; 129(9): 961-970. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003628
16. Stangier J, Rathgen K, Stahle H, Mazur D: Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group, single-centre study. *Clin Pharmacokinet* 2010; 49(4): 259-268. doi:10.2165/11318170-000000000-00000
17. Kubitzka D, Becka M, Mueck W, Halabi A, Maatouk H, Klause N, et al.: Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 70(5): 703-712. doi:10.1111/j.1365-2125.2010.03753.x
18. Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D: Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J* 2011; 32(19): 2387-2394. doi:10.1093/eurheartj/ehr342
19. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK: Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368(8): 709-718. doi:10.1056/NEJMoa1113697
20. EINSTEIN Investigators; Bauersachs R, Berkowitz SD: Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363(26): 2499-2510. doi:10.1056/NEJMoa1007903
21. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al.: Apixaban vs. warfarin in patients with atrial fibrillation. *NEJM* 2011; 365: 981-992. doi:10.1056/NEJMoa1107039
22. Hu PT, Lopes RD, Stevens SR, Lars W, Laine T, Alexander JH, et al.: Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and peripheral artery disease: insights from the ARISTOTLE trial. *J Am Heart Assoc* 2017; 6(1): e004699. doi:10.1161/JAHA.116.004699
23. Dias C, Moore KT, Murphy J, Ariyawansa J, Smith W, Mills RM, et al.: Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of single-dose rivaroxaban in chronic hemodialysis. *Am J Nephrol* 2016; 43: 229-236. doi:10.1159/000445328
24. Squibb B-M, Gambone L: Eliquis (apixaban) 2.5 and 5 mg Tablets. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2014/2021550orig1s002ltr.pdf
25. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al.: ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators: Edoxaban vs. warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369(22): 2093-2104. doi:10.1056/NEJMoa1310907
26. Hokusai-VTE Investigators; Buller HR, Decousus H: Edoxaban vs. warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369(15): 1406-1415. doi:10.1056/NEJMoa1306638
27. Koretsune Y, Yamashita T, Kimura T, Fukuzawa M, Abe K, Yasaka M: Short-term safety and plasma concentrations of edoxaban in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation and severe renal impairment. *Circ J* 2015; 79(7): 1486-1495. doi:10.1253/circj.CJ-14-0942
28. Parasrampur DA, Marbury T, Matsushima N: Pharmacokinetics, safety, and tolerability of edoxaban in end-stage renal disease subjects undergoing haemodialysis. *Thromb Haemost* 2015; 113(4): 719-727. doi:10.1160/TH14-06-0547
29. Heidbüchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M: Updated European heart rhythm association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Europace* 2015; 17: 1467-1507. doi:10.1093/europace/euv309
30. Apixaban SmPC. Available at: www.ema.europa.eu (accessed March 2017)
31. Dabigatran SmPC Available at: www.ema.europa.eu (accessed March 2017)
32. Rivaroxaban SmPC Available at: www.ema.europa.eu (accessed March 2017)
33. Edoxaban SmPC Available at: www.ema.europa.eu
34. Capranzano P, Micciché E, D'Urso L, Privitera F, Tamburino C: Personalizing oral anticoagulant treatment in patients with atrial fibrillation. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2013; 11: 959-973. doi:10.1586/14779072.2013.818819
35. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV: Apixaban vs. warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981-992. doi:10.1056/NEJMoa1107039

36. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al.: RE-LY Steering Committee and Investigators: Dabigatran vs. warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-1151. doi:10.1056/NEJMoa0905561
37. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al.: ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban vs. warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883-891. doi:10.1056/NEJMoa1009638

Közlésre érkezett: 2018. augusztus 22.

Közlésre elfogadva: 2018. november 14.

A szerző levelezési címe:

Prof. Dr. Ábrahám György

Szegedi Tudományegyetem, ÁOK I. Belgyógyászati
Klinika

6720 Szeged, Korányi fs. 10.

E-mail: abraham.gyorgy@med.u-szeged.hu