

ΤΕΥΧΟΣ
09

ΑΠΡΙΛΙΟΣ
2026

ISSN: 2945-2139



ΤΕΤΡΑΜΗΝΙΑΙΟ
ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΟ
& ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ
ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ

INEF JOURNAL

ΕΠΙΣΗΜΟ ΟΡΓΑΝΟ ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ ΙΔΙΩΤΩΝ ΝΕΦΡΟΛΟΓΩΝ

INTERNATIONAL CONFERENCE

CHALLENGES AND PERSPECTIVES IN NEPHROLOGY

7 December 2025

BROUIN ACROPOL HOTEL ATHENS

EURO PD

ASSOCIATION OF INDEPENDENT Nephrologists
2021

ISN
INTERNATIONAL SOCIETY OF Nephrology
AFFILIATED SOCIETY

eventura



ηλεκτρονικές εκδόσεις



Η κεντρική ιστοσελίδα

Το διμηνιαίο newsletter

Η εφαρμογή της ENIN
για κινητά

Η ιστοσελίδα της εκπαίδευσης
των νεφροπαθών



Διευθύνσεις email

Γραμματεία: admin@enin-online.gr & eninonline@gmail.com

Πρόεδρος Δ.Σ: president@enin-online.gr

Περιοδικό iNefJ: inefjournal@enin-online.gr



Θέλω να...



(κάνε κλικ στην υπηρεσία που σε ενδιαφέρει)

...εγγραφώ μέλος στην ENIN

...αποκτήσω προνομιακή συνδρομή στην ISN και στο Kidney Int

...εγγραφώ στο Πιστοποιητικό Επαγγελματικής Ανάπτυξης

...χρησιμοποιήσω την υπηρεσία ερωτήσεων

...κάνω μια καταγγελία

...χρησιμοποιήσω τους κλινικούς υπολογιστές

...μπω στο πρόγραμμα εσωτερικής εκπαίδευσης

...παρακολουθήσω τα e-σεμινάρια

...παρακολουθήσω τα e-courses

...αναζητήσω ένα άρθρο

...αναζητήσω εργασία

...αναζητήσω προσωπικό για την επιχείρησή μου

Περιεχόμενα

Εκ της Σύνταξης	5
Editorial	7
Οδηγίες	
Αντιπηκτική αγωγή στην κολπική μαρμαρυγή σε ενήλικες με προχωρημένη νεφρική νόσο	8
Ποιότητα & ασφάλεια	
Η Επιστήμη της Βελτίωσης στη Σύγχρονη Νεφρολογία	27
Challenges 2025 – Πρακτικά ομιλιών	34
Η εμπειρία από το μοντέλο PD Predict	35
Το Πρόγραμμα βελτίωσης της ποιότητας της νεφρολογικής φροντίδας της Βρετανικής Νεφρολογικής Εταιρείας	40
Ανασκοπήσεις	
Η επικοινωνία του νεφρού με τα όργανα στην οξεία νεφρική βλάβη	45
Quiz	50

Εικόνα εξωφύλλου:

Εικαστική απόδοση του γραφιστικού του διεθνούς συνεδρίου της ENIN «Challenges & Perspectives in Nephrology», 7 Δεκεμβρίου 2025.

Συντμήσεις τεύχους:

AK: αιμοκάθαρση, ΑΚΠ: αυτοματοποιημένη ΠΚ, ΚΟΚ: κατ' οίκον κάθαρση, ΚΟΑ: κατ' οίκον αιμοκάθαρση, ΜΜΚ: Μεταβατική Μονάδα Κάθαρσης, ΟΝΑ: οξεία νεφρική ανεπάρκεια, ΠΚ: περιτοναϊκή κάθαρση, ΣΔ: σακχαρώδης διαβήτης, ΣΦΠΚ: Συνεχής Φορητή Περιτοναϊκή Κάθαρση, ΧΝΝ: Χρόνια νεφρική νόσος, ΧΝΝΤΣ: Χρόνια νεφρική νόσος τελικού σταδίου, ΚΜ: κολπική μαρμαρυγή, ΜΒΜΚ: μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή, ΜΚΜ: Μη Κεραυνοβόλο Κολπική Μαρμαρυγή, ΣΣΕ: συστηματική εμβολή, ΟΝΒ: οξεία νεφρική βλάβη, ΙCH: ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, ERA: Ευρωπαϊκή Νεφρολογική Εταιρεία, DOAC: άμεσα από του στόματος αντιπηκτικά, EuroPD: Ευρωπαϊκή Εταιρεία Περιτοναϊκής κάθαρσης, UGIB: αιμορραγία του ανώτερου γαστρεντερικού σωλήνα, LGI: αιμορραγία από το κατώτερο γαστρεντερικό, HBPM: καταγραφή αρτηριακής πίεσης στο σπίτι, HDF: αιμοδιαδιήθηση, IDH: ενδοσυνεδριακή υπόταση, IDWG: διασυνεδριακή αύξηση βάρους, MHRA: Οργανισμός Ρύθμισης Φαρμάκων και Προϊόντων Υγείας, NVA: μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή, ISN: International Society of Nephrology, ISPD: International Society for Peritoneal Dialysis, KDIGO: Kidney disease improving global outcomes, KQIP: Kidney Quality Improvement Partnership, MRA: mineralocorticoid receptor antagonist; NICE: National Institute for Health and Care Excellence (U.K.), NIH: National Institute of Health (ΗΠΑ), NHS: National Health System (Εθνικό Σύστημα Υγείας Ηνωμένου Βασιλείου), RAAS: σύστημα Ρενίνης-Αγγιοτασίνης-Αλδοστερόνης, RCT: τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη, UKKA: Βρετανική Νεφρολογική Εταιρεία, VKA: ανταγωνιστές βιταμίνης Κ



INEF JOURNAL

iNef Journal

ISSN: 2945-2139



ΕΠΙΣΗΜΟ ΟΡΓΑΝΟ ΚΑΙ ΠΝΕΥΜΑΤΙΚΗ
ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑ ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ ΙΔΙΩΤΩΝ
ΝΕΦΡΟΛΟΓΩΝ

Αριστοτέλους 11-15
Αθήνα, 104 32

OFFICIAL JOURNAL
OF THE HELLENIC ASSOCIATION
OF INDEPENDENT NEPHROLOGISTS
11-15 Aristotelous street
Athens, 104 32, Greece
©2023 HASIN

ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΣΥΝΤΑΞΗΣ:

Διευθυντής: Δ. Κιρμιζής

Αναπλ. Διευθυντής: Β. Ραΐκου

Συμβούλιο:

Ι. Δρούλιας, Ε. Ευθυμίου,

Σ. Κελλίδου, Β. Κολοβός, Γ. Μυσερλής,

Τόπος έκδοσης: Αθήνα

EDITORIAL BOARD:

Editor: D. Kirmizis

Deputy Editor: V. Raikou

Editorial Board:

Ι. Droulias, E. Efthymiou,

S. Kellidou, V. Kolovos, G. Myserlis,

Published in Athens, Greece

Το Δ.Σ. της ENIN και η επιτροπή σύνταξης δεν
φέρουν καμία ευθύνη για τις απόψεις που
εκφράζουν οι συγγραφείς των άρθρων ή για τυχόν
επιπτώσεις από τη χρήση των δημοσιευμάτων ή
των προϊόντων και υπηρεσιών που διαφημίζονται.

The Board of HASIN and the Editorial Board of
iNef are not responsible for the statements, views
or information published by the authors, and shall
not be liable for any consequences resulting from
the use of any information published or any
products or services advertised in iNefJ.

ΕΚ ΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Σ' αυτό το τεύχος

Το 9ο τεύχος του περιοδικού iNefJ, είναι γεγονός. Στο Editorial, παρουσιάζεται το ετήσιο επιστημονικό της Πρόγραμμα της EN.I.N. Στη συνέχεια του τεύχους δημοσιεύεται η ελληνική μετάφραση των κατευθυντήριων οδηγιών του UKKA πάνω στην αντιπηκτική αγωγή στην κολπική μαρμαρυγή σε ενήλικες με προχωρημένη νεφρική νόσο. Στη στήλη "Ποιότητα & ασφάλεια" δημοσιεύεται το άρθρο με θέμα "Η Επιστήμη της Βελτίωσης στη Σύγχρονη Νεφρολογία".

Στη συνέχεια του τεύχους, κεντρικό θέμα αποτελεί η δημοσίευση των ομιλιών του διεθνούς συνεδρίου "Challenges & Perspectives in Nephrology", που συνδιοργάνωσαν με επιτυχία η EN.I.N. και το EuroPD. Το παρόν τεύχος περιλαμβάνει τις πρώτες δύο ομιλίες με τα παρακάτω θέματα:

1. Μπορεί η Τεχνητή Νοημοσύνη να υποστηρίξει την εξατομικευμένη πρόγνωση στην Περιτοναϊκή Κάθαρση; Η εμπειρία από το μοντέλο PD Predict, της Jyoti Baharani (Birmingham, UK)
2. Το Πρόγραμμα βελτίωσης της ποιότητας της νεφρολογικής φροντίδας της Βρετανικής Νεφρολογικής Εταιρείας, της Catharine Stannard (UKKA)

Στα επόμενα τεύχη του NefJ θα ακολουθήσει η δημοσίευση και άλλων ομιλιών του συνεδρίου.

Στη συνέχεια, μπορείτε να βρείτε το εξαιρετικό άρθρο ανασκόπησης με θέμα "Η επικοινωνία του νεφρού με τα όργανα στην οξεία νεφρική βλάβη".

»

Ως συνήθως, και στο τεύχος αυτό θα βρείτε επίσης το ιστοπαθολογικό quiz, καθώς και ενημέρωση για τα επόμενα συνέδρια.

Μπορείτε να στέλνετε τυχόν άρθρα ή αλληλογραφία προς δημοσίευση στο
inefjournal@enin-online.gr

Καλή ανάγνωση!

5

Σύμφωνα με το άρθρο 88 του νόμου 4808 (τ. Α' 101/ 19.06.2021) απαγορεύεται στους εργοδότες, σε πρόσωπα που ενεργούν για λογαριασμό τους και σε οποιονδήποτε τρίτο να προβαίνουν σε οποιαδήποτε πράξη ή παράλειψη που κατατείνει στην παρακώλυση της άσκησης των συνδικαλιστικών δικαιωμάτων των εργαζομένων και ιδιαίτερα: α) να ασκούν επιρροή στους εργαζομένους, για την ίδρυση ή μη ίδρυση συνδικαλιστικής οργάνωσης, β) να επιβάλουν ή να παρεμποδίζουν με οποιονδήποτε τρόπο ή μέσο την προσχώρηση εργαζομένων σε ορισμένη συνδικαλιστική οργάνωση, γ) να απαιτούν από τους εργαζομένους δήλωση συμμετοχής, μη συμμετοχής ή αποχώρησης από συνδικαλιστική οργάνωση, δ) να υποστηρίζουν ορισμένη συνδικαλιστική οργάνωση με οικονομικά ή με άλλα μέσα, ε) να επεμβαίνουν με οποιονδήποτε τρόπο στη διοίκηση, στη λειτουργία και στη δράση των συνδικαλιστικών οργάνωσεων, στ) να μεταχειρίζονται με ευμείνεια ή δυσμείνεια τους εργαζομένους, ανάλογα με τη συμμετοχή τους σε ορισμένη συνδικαλιστική οργάνωση. Η παράβαση των ανωτέρω αποτελεί ποινικό αδίκημα και κάθε καταγγελία θα διερευνάται. Μπορείτε να κάνετε τις καταγγελίες σας [εδώ](#).



Πιστοποιητικό Επαγγελματικής Ανάπτυξης

Τι είναι;

Το ΠΕΑ είναι πρόγραμμα ετήσιας πιστοποίησης της επιστημονικής δραστηριότητας του υγειονομικού προσωπικού, κατ' αντιστοιχία με ανάλογα Προγράμματα που είναι καθιερωμένα σε υγειονομικά προηγμένες χώρες. Κύριος στόχος του είναι η παροχή κινήτρου αφενός στα μέλη της ENIN για συμμετοχή σε επιστημονικές εκδηλώσεις αναγνωρισμένου κύρους, αφετέρου στους εργοδότες για την υποστήριξη των εργαζομένων τους να συμμετέχουν στις εκδηλώσεις αυτές. Η επιτυχής συμμετοχή των εργαζομένων τους στο Πρόγραμμα ΠΕΑ θα αποτελεί κριτήριο για την αξιολόγηση των ίδιων των επιχειρήσεων που θα ξεκινήσει από το 2026.

Πώς λειτουργεί;

Η EN.I.N. καταρτίζει ενόψει κάθε νέου έτους λίστα με εγκεκριμένες επιστημονικές εκδηλώσεις που μοριοδοτεί κατά την κρίση της Επιστημονικής Επιτροπής της, καθώς και τα απαιτούμενα μόρια για την λήψη του ΠΕΑ την επόμενη έτος. Περισσότερες πληροφορίες μπορείτε να βρείτε online στο <https://www.enin-online.gr/pea>

Εφόσον με το τέλος του ημερολογιακού έτους οι αιτούντες έχουν συμπληρώσει τα απαραίτητα μόρια, από τις επιστημονικές εκδηλώσεις στις οποίες συμμετείχαν κατά τη διάρκεια του έτους, αυτομάτως θα λαμβάνουν το ΠΕΑ για το έτος που προηγήθηκε. Για το ημερολογιακό έτος 2025 τα απαιτούμενα μόρια για τη λήψη ΠΕΑ είναι δέκα, και πρέπει να συμπληρωθούν **μέχρι τις 31 Δεκεμβρίου 2025**. Η διορία εγγραφής για το έτος 2025 είναι η **28 Φεβρουαρίου 2026**.

Οι επιτυχόντες μπορούν να επιλέξουν να κοινοποιηθεί το επιτυχές αποτέλεσμα τους στον εργοδότη τους ή τον επιστημονικό υπεύθυνο ή ακαδημαϊκό επιβλέποντά τους.

Editorial

Εκπαίδευση, ποιότητα, ασφάλεια: η απάντηση της EN.I.N.

Δημήτριος Κιρμιζής

FRCP, PG Cert Diabetes, MSc Transplant, PhD, RCP accredited educator

Πρόεδρος Δ.Σ. EN.I.N.

Consultant Nephrologist

Home therapies lead (Colchester site), East Suffolk & North Essex NHS Foundation Trust, U.K.
Clinical Post CCT Associate Lecturer, Anglia Ruskin University, U.K.

Με ιδιαίτερη χαρά η EN.I.N. παρουσιάζει το ετήσιο επιστημονικό της Πρόγραμμα, που βασίζεται στις σύγχρονες αρχές ιατρικής εκπαίδευσης και μετεκπαίδευσης, και περιλαμβάνει την πιο σύγχρονη θεματολογία τόσο σε επιστημονικά θέματα ευρύτερου Νεφρολογικού και καρδιομεταβολικού ενδιαφέροντος όσο και τις τελευταίες διεθνείς τάσεις σε επαγγελματικά θέματα και θέματα υγιονομικής πολιτικής. Με γνώση των τελευταίων διεθνών εξελίξεων στον τομέα της Νεφρολογίας και εμπερία από την εφαρμογή τους στα διεθνή υγιονομικά συστήματα, η EN.I.N. σας δίνει τώρα για πρώτη φορά την ευκαιρία να παρακολουθείτε τις πιο σύγχρονες διεθνείς εξελίξεις.

Το ετήσιο εκπαιδευτικό Πρόγραμμα της EN.I.N. περιλαμβάνει αφενός την ηλεκτρονική εκπαιδευτική πλατφόρμα, εφετέρου το ετήσιο πρόγραμμα συνεδρίων, μετεκπαιδευτικών συναντήσεων, φροντιστηρίων πρακτικής άσκησης και του φροντιστηρίου κατ' οίκον κάθαρσης. Περισσότερα μπορείτε να βρείτε στη σελίδα 49 αυτού του τεύχους. Το Πρόγραμμα των συνεδρίων περιλαμβάνει το ετήσιο συνέδριο της «Νεότερα στη Νεφρολογία», κεντρική επαγγελματική & επιστημονική εκδήλωσή της EN.I.N., και το διεθνές συνέδριο «Challenges & Perspectives in Nephrology». Τα συνέδρια της EN.I.N. είναι εγκεκριμένα από τον ΕΟΦ και τον ΣΦΕΕ, και παρέχεται μοριοδοδότηση συνεχιζόμενης ιατρικής εκπαίδευσης από το Ευρωπαϊκό Συμβούλιο Διαπίστευσης της Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης (EACME) και τον Π.Ι.Σ.

Για πρώτη φορά, η EN.I.N. διοργάνωσε παράλληλα τα δύο συνέδριά της στις 7 Δεκεμβρίου 2025, στο ξενοδοχείο Brown Acropol, στην Αθήνα. Το διεθνές συνέδριο «Challenges & Perspectives in Nephrology», το οποίο μεταξύ άλλων τελούσε υπό την αιγίδα της Διεθνούς εταιρείας Περιτοναϊκής κάθαρσης ISPD καθώς και της Διεθνούς εταιρείας Νεφρολογίας ISN, με την οποία η EN.I.N. έχει διασυνδεθεί επιστημο-

νικά, συνδιοργανώθηκε από την EN.I.N. και την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Περιτοναϊκής κάθαρσης (EuroPD).

Στο ετήσιο συνέδριο **“Νεότερα στη Νεφρολογία”** εκλεκτοί συνάδελφοι, ιατροί και νοσηλευτές παρουσίασαν τις τελευταίες εξελίξεις στη Νεφρολογία, ενώ υπήρχαν επίσης ομιλίες για την ποιότητα των υπηρεσιών και την ασφάλεια των ασθενών στις Μονάδες Αιμοκάθαρσης. Παράλληλα, διοργανώθηκαν δύο σεμινάρια Πρακτικής άσκησης, ένα πάνω στην παρακέντηση της φίστουλας με υπερηχογραφική καθοδήγηση, και ένα στην BLS με χρήση εξωτερικού απινιδωτή, με τη συνεργασία της Ελληνικής Εταιρείας Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης. Στα πλαίσια της εκδήλωσης, παρουσιάστηκε για πρώτη φορά η νεοσύστατη Συνομοσπονδία ιδιωτών Ιατρών Ελλάδος (Σ.Ι.Δ.Ι.Ε.), του Ανάτου, Τριτοβάθμιου, Επαγγελματικού Οργάνου των ιδιωτών Ιατρών της χώρας, του οποίου η EN.I.N. αποτελεί ιδρυτικό μέλος.

Στο διεθνές συνέδριο **“Challenges & Perspectives in Nephrology”** συμμετείχαν διεθνώς αναγνωρισμένοι ομιλητές πρεσβευτές του EuroPD και εκπροσώπων του ISN και του ISPD, καθώς και εκπρόσωποι ελληνικών και ευρωπαϊκών υγιονομικών φορέων, όπως του ΟΔΙΠΥ, του EDTNA /ERCA, της Βρετανικής Νεφρολογικής εταιρείας (UKKA), του Βρετανικού Νεφρικού Μητρώου (Renal Registry), του Βρετανικού CQC της Βρετανικής Ένωσης ασθενών Kidney Care UK. Στο συνέδριο παρουσιάστηκαν και συζητήθηκαν οι σύγχρονες διεθνείς αρχές ποιότητας των υπηρεσιών και ασφάλειας ασθενών στις Μονάδες Αιμοκάθαρσης.

Κόντρα στην προχειρότητα και την ατεκμηρίωτη πολιτική υγείας που εφαρμόζεται στη χώρα μας, η EN.I.N. παραμένει προσηλωμένη στις διεθνείς αρχές της ιατρικής εκπαίδευσης υψηλών προδιαγραφών, και της αναβάθμισης ποιότητας των υπηρεσιών και ασφάλειας των ασθενών.

Οδηγίες



Clinical Practice Guideline

Αντιπηκτική αγωγή στην κολπική μαρμαρυγή σε ενήλικες με προχωρημένη νεφρική νόσο

Μετάφραση & επιμέλεια κειμένου: Επιτροπή Οδηγιών ENIN

8

Συνοπτική Περίληψη

Η κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ) είναι ιδιαίτερα συχνή στους ασθενείς με προχωρημένη χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ), ενώ η συχνότητά της αυξάνεται παράλληλα με την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Οι ασθενείς με ΧΝΝ παρουσιάζουν:

- αυξημένο κίνδυνο ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ),
- αυξημένο κίνδυνο συστηματικής εμβολής,
- αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας,
- υψηλότερη θνητότητα μετά από ΑΕΕ ή σοβαρή αιμορραγία.

Οι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (VKAs) χρησιμοποιούνται για την πρόληψη θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή εδώ και τουλάχιστον 40 χρόνια. Μετά τα αποτελέσματα μεγάλων τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών, η κλινική πρακτική έχει στραφεί προς την αυξημένη χρήση των άμεσων από του στόματος αντιπηκτικών (DOACs). Τα DOACs έχουν αποδειχθεί ότι σχετίζονται με χαμηλότερα ποσοστά μείζονος αιμορραγίας, με παρόμοια αποτελεσματικότητα ως προς την πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής, ενώ παράλληλα διαθέτουν απλούστερα δοσολογικά και παρακολούθητικά σχήματα.

Ωστόσο, οι βασικές κλινικές μελέτες των DOACs απέκλεισαν ασθενείς με προχωρημένη νεφρική δυσλειτουργία (CrCl <30 ml/min), με αποτέλεσμα τα διαθέσιμα δεδομένα για τον πληθυσμό αυτό να είναι περιορισμένα και οι αποφάσεις σχετικά με την αντιπηκτική αγωγή να παραμένουν δύσκολες. Στους ασθενείς με προχωρημένη ΧΝΝ, ιδιαίτερα σε όσους υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση, τα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα των αντιπηκτικών είναι περιορισμένα, παρά τον αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Διεξάγονται μελέτες για να καθοριστεί κατά πόσο τα αντιπηκτικά μειώνουν τον κίνδυνο θρομβοεμβολικού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε αυτούς τους ασθενείς. Σκοπός των παρόντων οδηγιών της UK Kidney Association είναι:

- Να παρέχουν καθοδήγηση σχετικά με τη χρήση αντιπηκτικών σε ασθενείς με προχωρημένη ΧΝΝ και μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή (ΜΒΚΜ), με έμφαση στην ασφάλεια και αποτελεσματικότητα.
- Να υποστηρίξουν την ασφαλή χρήση των αντιπηκτικών στην καθημερινή κλινική πράξη μέσω κατάλληλης παρακολούθησης.
- Να προωθήσουν τη συμμετοχική λήψη αποφάσεων μεταξύ ιατρών και ασθενών.

Οι οδηγίες καλύπτουν ασθενείς με:

- ΧΝΝ σταδίου 4
- ΧΝΝ σταδίου 5 χωρίς αιμοκάθαρση
- Ασθενείς σε αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση

Ενότητα 1: Ιστορικό, στόχοι και συνοπτικές μέθοδοι

Ιστορικό

Τα άτομα με νεφρική νόσο διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης μη βαλβιδικής κολπικής μαρμαρυγής (ΜΒΜΚ), με τον κίνδυνο να αυξάνεται με τη σοβαρότητα της νεφρικής νόσου. Οι ασθενείς με προχωρημένη νεφρική νόσο έχουν αυξημένα ποσοστά ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, ανεξάρτητα από τη ΜΒΜΚ. Επιπλέον, υπάρχει έλλειψη ποιοτικών δεδομένων που να υποστηρίζουν τη χρήση αντιπηκτικών στη μείωση του κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής, ιδιαίτερα σε άτομα που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Η αντιπηκτική αγωγή περιπλέκεται επίσης από τον αυξημένο κίνδυνο αιμορραγικών επεισοδίων σε προχωρημένη νεφρική νόσο, που ορίζεται για τους σκοπούς αυτής της κατευθυντήριας γραμμής ως eGFR <30ml/min/1,73m².

Συνεπώς, απαιτούνται συστάσεις για την υποστήριξη της κοινής λήψης αποφάσεων σε αυτούς τους ασθενείς. Λόγω της έλλειψης δημοσιευμένων δεδομένων, μια ομάδα εμπειρογνομόνων στον τομέα της αντιπηκτικής αγωγής συμμετείχε σε ένα τροποποιημένο e-Delphi για να προσδιορίσει δηλώσεις συναίνεσης που θα μπορούσαν να παρέχουν μια γνώμη ειδικών για την πρακτική. Η μεθοδολογία για αυτό περιγράφεται λεπτομερώς αργότερα σε αυτήν την ενότητα. Αυτή η ενότητα παρέχει ένα υπόβαθρο για τις οδηγίες συζητώντας α) τον αυξημένο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου και μη κολπικής μαρμαρυγής (MNBM) σε προχωρημένη νεφρική νόσο και β) τον αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας σε προχωρημένη νεφρική νόσο.

Εισαγωγή

Η Χρόνια Νεφρική Νόσος (XNN) είναι συχνή και σχετίζεται με κίνδυνο εξέλιξης σε θεραπεία υποκατάστασης νεφρικής νόσου. Το 2023, εκτιμάται ότι 3,3 εκατομμύρια άνθρωποι στο Ηνωμένο Βασίλειο ζούσαν με XNN σταδίων 3-5 και αυτός ο αριθμός αναμένεται να αυξηθεί λόγω της αύξησης των κρουσμάτων διαβήτη, καρδιακών παθήσεων, υψηλής αρτηριακής πίεσης και παχυσαρκίας. Για αυτές τις οδηγίες, ο όρος προχωρημένη XNN θα αναφέρεται σε άτομα με $eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$, που περιλαμβάνει XNN σταδίου 4, στάδιο 5 (χωρίς αιμοκάθαρση) και αιμοκάθαρση όπως ορίζεται από το Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO).

Κολπική μαρμαρυγή σε προχωρημένη XNN

Οι ασθενείς με XNN διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης MBKM, ο οποίος έχει αναφερθεί σε έως και 32% μιας ομάδας αιμοκάθαρσης. Μια συστηματική ανασκόπηση έδειξε τη μείωση της νεφρικής λειτουργίας ως ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για εγκεφαλικό επεισόδιο σε ασθενείς με MBKM που λαμβάνουν από του στόματος ανταγωνιστές βιταμίνης K, σχετικός κίνδυνος (RR) 2,2 [95% Διάστημα εμπιστοσύνης 1,85–2,66] (4). Η Μελέτη Αποτελεσμάτων και Προτύπων Πρακτικής στην Αιμοκάθαρση DOPPS, μια διεθνής, παρατηρητική μελέτη των πρακτικών και των αποτελεσμάτων σε χώρες με μεγάλους πληθυσμούς ασθενών σε αιμοκάθαρση (ΑΚ), διαπίστωσε ότι το 12,5% των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση είχαν κολπική μαρμαρυγή.

Σε αυτή τη μελέτη, η Ιαπωνία είχε τα χαμηλότερα ποσοστά στο 5% και το Βέλγιο τα υψηλότερα στο 18%. Μια συστηματική ανασκόπηση από το 2012 εντόπισε ότι η συχνότητα εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής ήταν 11,6% σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση και η συνολική συχνότητα εμφάνισης ήταν 2,7/100 έτη ασθενών, ωστόσο αυτά τα στοιχεία είναι πιθανό να έχουν αυξηθεί δεδομένου του πληθυσμού που γερνάει και παρουσιάζει ολοένα και μεγαλύτερη συννοσηρότητα.

Το Πρόγραμμα Μετρήσεων Κρεατινίνης της Στοκχόλμης (SCREAM) παρακολούθησε ενήλικες που δεν υποβάλλονταν σε ΑΚ και δεν είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση με $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ για μέσο όρο 3,9 ετών. Εντόπισαν ότι το 12% ανέπτυξε κολπική μαρμαρυγή, με τη συχνότητα εμφάνισης να είναι υψηλότερη σε εκείνους με χαμηλότερο $eGFR$. Η κολπική μαρμαρυγή συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο θανάτου και εγκεφαλικού επεισοδίου. Σε μια δανέζικη ομάδα ασθενών με κολπική μαρμαρυγή, οι Olesen et al., διαπίστωσαν ότι υπήρχε αυξημένος κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής για όσους είχαν XNN τόσο μη τελικού σταδίου όσο και τελικού σταδίου σε σύγκριση με εκείνους που δεν είχαν νεφρική δυσλειτουργία. Φαίνεται να υπάρχει αμφίδρομη σχέση μεταξύ της MBKM και της XNN, όπου όχι μόνο ο κίνδυνος MBKM αυξάνεται με τη XNN, αλλά η MBKM προκαλεί και έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Αυτό αποδείχθηκε σε μια μεγάλη μελέτη από την Ταϊβάν, όπου κατά τη διάρκεια 10ετούς παρακολούθησης, η MBKM συσχετίστηκε με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο μείωσης του $eGFR$ σε σύγκριση με άτομα χωρίς MBKM. Αυτό υποτίθεται ότι σχετίζεται με την προδιάθεση των νεφρών για εμβολικά επεισόδια, λόγω υψηλής ροής αίματος, με απόφραξη της νεφρικής μικροαγγείωσης από μικρά εμβόλια. Αυτό μπορεί να μην οδηγήσει σε κλινικά συμπτώματα. Το υποτροπιάζον σιωπηλό έμφραγμα του νεφρού θα μπορούσε στη συνέχεια να οδηγήσει σε συνεχή έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, ειδικά σε εκείνους με προϋπάρχουσα XNN.

Ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο και συστηματική εμβολή σε προχωρημένη XNN

Το εγκεφαλικό επεισόδιο σχετίζεται με σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα, προκαλώντας περίπου 40.000 θανάτους στο

Ηνωμένο Βασίλειο κάθε χρόνο. Το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο ευθύνεται για το 85% όλων των εγκεφαλικών επεισοδίων, που προκαλούνται από αρτηριακή απόφραξη. Οι παράγοντες κινδύνου για εγκεφαλικό επεισόδιο περιλαμβάνουν παράγοντες του τρόπου ζωής όπως το κάπνισμα, εγκατεστημένες καρδιαγγειακές παθήσεις, με τη μη κολπική μαρμαρυγή (MBKM) να προκαλεί έως και το 20% των εγκεφαλικών επεισοδίων, και άλλες ιατρικές παθήσεις.

Η XNN σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής (ΣΣΕ). Ο κίνδυνος ΣΣΕ αυξάνεται καθώς η νεφρική λειτουργία μειώνεται, με δεδομένα από το Σύστημα Νεφρικών Δεδομένων των ΗΠΑ να αναφέρουν ότι η XNN σταδίου 3 έως 5 και η ΑΚ αύξησαν τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου κατά 3 έως και 7,1 φορές αντίστοιχα, σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε ΑΚ έχουν τον υψηλότερο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου και μετά από προσαρμογές ηλικίας, φύλου και φυλής, τα ποσοστά νοσηλείας για ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο βρέθηκαν σημαντικά αυξημένα, με σχετικό κίνδυνο (RR) = 4,3 έως 10,1. Μια μελέτη που εξέτασε τους παράγοντες κινδύνου για εγκεφαλικό επεισόδιο σε ασθενείς σε ΑΚ διαπίστωσε ότι το προηγούμενο εγκεφαλικό επεισόδιο, ο διαβήτης και η ηλικία κατά την έναρξη της ΑΚ ήταν οι κύριοι κίνδυνοι. Δεν έχει βρεθεί ότι η MBKM αυξάνει τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ΑΚ, αλλά ο κίνδυνος θνησιμότητας από εγκεφαλικό επεισόδιο είναι υψηλότερος, με 18% θνησιμότητα στις 7 ημέρες και 56% εντός 12 μηνών. Μια канаδική μελέτη διαπίστωσε ότι στη XNN ο κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου αυξήθηκε κατά 2 φορές σε άτομα με MBKM, εκτός από εκείνους με $eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ όπου ο κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου που σχετίζεται με τη MBKM ήταν μικρότερος (HR 1,38, 95% ΔΕ: 0,99 1,92). Ο κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου είναι υψηλότερος γύρω στην περίοδο 30 ημερών πριν και μετά την έναρξη της ΑΚ με τριπλάσια αύξηση του κινδύνου, γεγονός που υποδηλώνει ότι συγκεκριμένοι παράγοντες της ΑΚ μπορεί να παίζουν ρόλο. Συνοπτικά, ο κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με προχωρημένη XNN είναι αυξημένος σε σύγκριση με εκείνους χωρίς XNN, όντας ιδιαίτερα υψηλός σε εκείνους που υποβάλλονται σε ΑΚ. Δεν είναι σαφές σε ποιο βαθμό ο πρόσθετος κίνδυνος MBKM έχει σε ασθενείς με προχωρημένη XNN και μπορεί να είναι χαμηλότερος από ό,τι παρατηρείται στον γενικό πληθυσμό.

Παθοφυσιολογία του θρομβοεμβολικού κινδύνου

Η εις βάθος παρουσίαση της παθοφυσιολογίας είναι πέρα από το σκοπό αυτού του άρθρου, αλλά μια σύντομη επισκόπηση των παραγόντων που μπορεί να οδηγήσουν σε προθρομβωτική κατάσταση σε συνυπάρχουσα κολπική μαρμαρυγή και ΧΝΝ περιγράφεται λεπτομερώς παρακάτω. Η τριάδα του Virchow περιγράφει τους τρεις κύριους παράγοντες που συμβάλλουν στη θρόμβωση και περιλαμβάνει ενδοθηλιακή βλάβη, υπερπηκτικότητα και στάση της ροής του αίματος. Η υπερπηκτικότητα σε προχωρημένη νεφρική νόσο περιλαμβάνει την ενεργοποίηση των προπηκτικών, τη μειωμένη παραγωγή ενδογενών αντιπηκτικών, τη δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων, την ενεργοποίηση και συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων, και τη μειωμένη ινωδολυτική δράση. Οι βασικοί ρόλοι του ενδοθελίου στην αιμόσταση περιλαμβάνουν την έκκριση παραγόντων που ρυθμίζουν τον καταρράκτη της πήξης (π.χ. του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI1) και του παράγοντα von Willebrand (VWF)), τον αγγειακό τόνο και τις φλεγμονώδεις αποκρίσεις. Σε προχωρημένη νεφρική νόσο, η επαγόμενη από την αγγειακή ενδοθηλιακή βλάβη φλεγμονή ή το δυσλειτουργικό ενδοθήλιο μπορεί να προάγει μια προπηκτική κατάσταση που προκύπτει από αυξημένα επίπεδα του κυκλοφορούντος ιστικού παράγοντα (TF), του PAI-1, του ινωδογόνου και του VWF. Ο TF μπορεί να οδηγήσει σε ενεργοποίηση της πήξης ενώ επίσης αποτελεί και έναν φλεγμονώδη μεσολαβητή. Το PAI-1 αναστέλλει επίσης την ενεργοποίηση του ινωδολυτικού συστήματος, που απαιτείται για τη λύση των θρόμβων του αίματος, αναστέλλοντας τον ενεργοποιητή του πλασμινογόνου των ιστών και την ουροκινάση. Ενεργοποίηση του RAAS έχει συσχετισθεί με αυξημένες συγκεντρώσεις ινωδογόνου, D-διμερούς και PAI-1 στο πλάσμα υπερτασικών ασθενών. Η υπερκινητικότητα των αιμοπεταλίων και η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία έχει αποδειχθεί ότι προκαλείται από ουραιμικές τοξίνες στη ΧΝΝ. Σε ουραιμικούς ασθενείς, τα αιμοπετάλια περιέχουν αυξημένα επίπεδα P-σελεκτίνης και του υποδοχέα ινωδογόνου PAC-1 που έχουν ως αποτέλεσμα συσσωματώματα αιμοπεταλίων/λευκοκυττάρων, όπως καθώς και αυξημένη αντιδραστικότητά τους.

Η ΧΝΝ σχετίζεται με εκτεταμένη μυοκαρδιακή ίνωση, ασβεστοποίηση και πάχυνση

του έσω αρτηριακού χιτώνα, που οδηγεί σε αυξημένη αγγειακή ακαμψία, υψηλή πίεση στον εγκέφαλο και στους νεφρούς και περαιτέρω μικροαγγειακή μυοκαρδιακή βλάβη. Η αυξημένη μεταφόρτιση και η μειωμένη στεφανιαία αιμάτωση της αριστερής κοιλίας οδηγεί σε κοιλιακή υπερτροφία, ισχαιμία και διαστολή του αριστερού κόλπου και της αριστερής κοιλίας, που οδηγούν σε περαιτέρω επίταση των ανωμαλιών της ροής του αίματος που σχετίζονται με την ΚΜ. Στην αιμοκάθαρση υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν την ανάπτυξη ΚΜ που μπορεί να εμφανιστεί συνήθως ενδοσυνεδριακά, όπως οι έντονες διακυμάνσεις του ύδατος των ηλεκτρολυτών που οδηγούν σε νευροορμονική ενεργοποίηση και καρδιακή αναδιαμόρφωση, η χρόνια φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες, παράλληλα με χρόνιες διαταραχές του μεταβολισμού των οστικών αλάτων, που οδηγούν σε βαλβιδική και αγγειακή ασβεστοποίηση.

Κίνδυνος αιμορραγίας σε προχωρημένη ΧΝΝ

Οι ασθενείς με προχωρημένη νεφρική νόσο διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας σε σύγκριση με αυτούς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Μια μελέτη από την Ολλανδία εντόπισε ότι οι ασθενείς με ΧΝΝ είχαν 1,5 φορές (95% CI 1,2–1,9) αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, που ορίζεται ως θανατηφόρος αιμορραγία ή αιμορραγία που απαιτεί νοσηλεία, σε σύγκριση με εκείνους χωρίς ΧΝΝ μετά από προσαρμογή για παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο, ο συννοσηρότητες, αντιαιμοπεταλιακή και αντιπηκτική αγωγή. Από τα Αποτελέσματα Αιμοκάθαρσης και τα Πρότυπα Εξάσκησης (DOPPS) I-IV, το εύρημα ήταν ότι ένας στους επτά ηλικιωμένους ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου, θα παρουσιάσει ένα σημαντικό αιμορραγικό συμβάν εντός 3 ετών από την έναρξη της αιμοκάθαρσης. Ο κίνδυνος αιμορραγίας είναι υψηλότερος σε αυτούς που υποβάλλονται σε ΑΚ σε σύγκριση με εκείνους που υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση (ΠΚ), όπως φάνηκε σε μια προοπτική μελέτη από την Ολλανδία που περιελάμβανε 1211 ασθενείς σε ΑΚ και 534 ασθενείς σε ΠΚ. Οι συγγραφείς βρήκαν 1,5 φορές αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας για ασθενείς με ΑΚ σε σύγκριση με ασθενείς με ΠΚ μετά από προσαρμογή για συννοσηρότητες και για τη χρήση αντιαιμοπεταλικών ή αντιπηκτικών. Αυτό φαίνεται ότι σχετίζεται με την επαναλαμβανόμενη και παρατεταμένη έκθεση αίματος στην τεχνητή επιφάνεια της μεμβράνης και του κυκλώμα-

τος της ΑΚ, που μπορεί να προκαλέσει χρόνια ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, οδηγώντας σε εξάντληση και δυσλειτουργία τους.

Ο κίνδυνος ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας (ICH) είναι αυξημένος σε ασθενείς με ΧΝΝ. Στοιχεία από δύο μεγάλες μελέτες, η μελέτη του Ρότερνταμ και η ιαπωνική CIRCS (Circulatory Risk in Communities Study) έδειξαν ότι σε άτομα με eGFR<60 ml/min/1,73m² υπήρχε 4 φορές και 7 φορές αυξημένος κίνδυνος αιμορραγικού εγκεφαλικού σε άνδρες και γυναίκες, αντίστοιχα. Μια άλλη ιαπωνική μελέτη διαπίστωσε ότι για όσους υποβάλλονταν σε ΑΚ, ο σχετικός κίνδυνος ήταν >10 φορές υψηλότερος. Υπάρχει επίσης αυξημένο ποσοστό θνησιμότητας που σχετίζεται με ICH σε άτομα με προχωρημένη ΧΝΝ, με την θνησιμότητα ενός έτους με προσαρμοσμένο HR 3,02 (1,91, 4,77) για άτομα με ΧΝΝ σταδίου 4 και 4,54 (2,95, 6,98) για άτομα με ΧΝΝ σταδίου 5 και σε αιμοκάθαρση. Ο κίνδυνος αιμορραγίας του ανώτερου γαστρεντερικού σωλήνα (UGIB) αυξάνεται καθώς μειώνεται η νεφρική λειτουργία, κάτι που επισημάνθηκε σε μια μελέτη των Liang et al, οι οποίοι έδειξαν τον αυξημένο κίνδυνο σε όλα τα στάδια 3-5 της ΧΝΝ (όχι σε αιμοκάθαρση). Μια μελέτη βάσης δεδομένων από την Ταϊβάν εντόπισε ότι η ΧΝΝ και η αιμοκάθαρση ήταν ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για UGIB, με μια αναλογική ανάλυση παλινδρόμησης κινδύνου Cox που απέδωσε HR 3,99 (95% ΔΕ 2,24-7,13) για ΧΝΝ, HR 3,71 (95% ΔΕ 2,00-6,87) για Πάρκινσον και HR 11,96 (95% ΔΕ 7,04-20,31) για ΧΝΝ. Ένα δείγμα νοσηλεύμενων ασθενών από την Αμερική εντόπισε ότι το OR για νοσηλεία λόγω UGI σε ΧΝΝ και ΧΝΝΤΣ ήταν 1,30 (95% ΔΕ 1,17–1,46) και 1,84 (95% ΔΕ 1,61–2,09), αντίστοιχα. Σε αυτές τις ομάδες, ο κίνδυνος UGIB οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας από κάθε αιτία με OR 1,47 (95% ΔΕ 1,21–1,78) και 3,02 (95% ΔΕ 2,23–4,1), για ΧΝΝ και ΧΝΝΤΣ αντίστοιχα. Υποστηρίζοντας αυτό, οι Kuo et al. διαπίστωσαν ότι η γαστρεντερική αιμορραγία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίων 3-5 που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, όταν διορθώνεται για άλλους παράγοντες. Υπάρχει αύξηση στις αγγειοδυσπλασίες σε ασθενείς με ΧΝΝ σε σύγκριση με εκείνους χωρίς (13% έναντι 1,3%) και αυτός ο κίνδυνος αυξήθηκε σε εκείνους που υποβάλλονται σε ΑΚ και με μεγαλύτερη διάρκεια ΧΝΝ. Οι αγγειοδυσπλασίες έχουν επίσης αποδειχθεί ότι αποτελούν την κύρια αιτία υποτροπιάζουσας αιμορρα-

γίας από το κατώτερο γαστρεντερικό (LGI) σε ασθενείς με ΧΝΝΤΣ, αντιπροσωπεύοντας το 19–32% των αιμορραγιών LGI σε σύγκριση με 5–6% των αιμορραγιών LGI στον γενικό πληθυσμό.

Παράγοντες που συμβάλλουν στην αιμορραγία

Η παθοφυσιολογία του αυξημένου κινδύνου αιμορραγικών επεισοδίων είναι πολυπαραγοντική. Οι παράγοντες περιλαμβάνουν την δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων που σχετίζεται με την ουραιμία, καθώς και την μειωμένη προσκόλλησης και συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων, την διαταραγμένη ενεργοποίηση του υποδοχέα της γλυκοπρωτεΐνης IIb ή IIIa των αιμοπεταλίων εξαιτίας των διαταραχών του μεταβολισμού του παράγοντα von Willebrand και του μονοξειδίου του αζώτου. Η χρήση αντιπηκτικών και αντιαιμοπεταλιακών σε αυτόν τον πληθυσμό μπορεί να αυξήσει περαιτέρω τον κίνδυνο αιμορραγίας. Μελέτες έδειξαν ότι η δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων που προκαλείται από τη συσσώρευση ουραιμικών τοξινών ήταν η κύρια αιτία αιμορραγίας σε ασθενείς με ΧΝΝΤΣ. Οι ουραιμικές τοξίνες εμποδίζουν τη σύνδεση του GPIIb/IIIa στο ινωδογόνο χωρίς να επηρεάζουν τον αριθμό των υποδοχέων GPIIb/IIIa στη μεμβράνη των αιμοπεταλίων, με αποτέλεσμα τη μειωμένη προσκόλληση αιμοπεταλίων-αιμοπεταλίων. Οι ουραιμικές τοξίνες αποικοδομούν τον υποδοχέα GPIIb στη μεμβράνη των αιμοπεταλίων, γεγονός που επηρεάζει τη σύνδεση των VWF με την GPIIb, οδηγώντας σε μειωμένη προσκόλληση αιμοπεταλίων-τοιχώματος αγγείου. Οι ουραιμικές τοξίνες προκαλούν επίσης παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου και προστακυκλίνης στα ενδοθηλιακά κύτταρα, προκαλώντας δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων. Τα ερυθροκύτταρα είναι σημαντικά για την κίνηση των αιμοπεταλίων προς το αγγειακό τοίχωμα, επομένως η αναιμία μπορεί επίσης να συμβάλει στον αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, επειδή τα αιμοπετάλια συνδυάζονται με ερυθροκύτταρα και αυτό μειώνει την αλληλεπίδραση του τοιχώματος του αγγείου των αιμοπεταλίων.

Πίν. 1. Εγκεκριμένες δόσεις αντιπηκτικών για κοιλιακή μαρμαρυγή

DOAC	Dosing		Information on renal function from manufacturer license
	CrCl 30-49 ml/min	CrCl 15-29 ml/min	
Apixaban	5mg BD Reduce to 2.5mg BD if TWO of: • Serum creatinine >133micromol/L • Age >80years • Weight<60kg	2.5mg BD	• Not recommended if CrCl <15ml/min
Dabigatran	110mg to 150mg BD Based on an individual assessment of the thromboembolic risk and the risk of bleeding	Contraindicated	
Edoxaban	30mg OD	30mg OD	• Not recommended if CrCl<15ml/min
Rivaroxaban	15mg OD	15mg OD	• Use with caution if CrCl 15-29ml/min • Not recommended if CrCl <15ml/min

Ενότητα 2: Εκτιμήσεις νεφρικής λειτουργίας για τη δοσολογία αντιπηκτικών

Ο Οργανισμός Ρύθμισης Φαρμάκων και Προϊόντων Υγείας (MHRA) δημοσίευσε οδηγίες που υπογραμμίζουν τη σημασία της χρήσης του Cockcroft-Gault (C-G) για την εκτίμηση της κάθαρσης κρεατινίνης για φάρμακα όπως τα DOAC. Οι οδηγίες της Υπηρεσίας Ειδικών Φαρμακείων (SPS) προτείνουν την εφαρμογή εργαλείων όπως ο υπολογιστής κάθαρσης κρεατινίνης MDCALC C-G για την εκτίμηση της CrCl, ειδικά σε φάρμακα υψηλού κινδύνου όπως τα αντιπηκτικά. Το KDIGO συνιστά οι δοσολογίες των φαρμάκων να προσαρμόζονται σύμφωνα με την επισήμανση προϊόντων που έχουν εγκριθεί από τον FDA ή τον EMA. Η ομάδα συναίνεσης Delphi, αποτελούμενη από Βρετανούς εμπειρογνώμονες, συμφώνησε ότι η κάθαρση κρεατινίνης C-G είναι σημαντική στη δοσολογία των DOAC. Για τους ανταγωνιστές βιταμίνης K (VKA), η συναίνεση ήταν ότι η χρήση του eGFR των πιο πρόσφατων συνιστώμενων τύπων από το NICE είναι κατάλληλη. Οι δοκιμές-ορόσημα στην ανάπτυξη DOACs χρησιμοποίησαν την C-G για να καθορίσουν προσαρμογές δόσης. Μια ανασκόπηση της τρέχουσας βιβλιογραφίας που διερευνά μεθόδους εκτίμησης της νεφρικής λειτουργίας για DOACs, VKAs και ηπαρίνες κατέδειξε περιορισμένα στοιχεία. Μια

επιλογή μελετών έχει δείξει αριθμητικές διαφορές ή κακή συμφωνία στην εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας όταν εφαρμόζονται διαφορετικοί τύποι στο πλαίσιο της αντιπηκτικής αγωγής. Μια αναδρομική ανάλυση διαπίστωσε έναν συνδυασμό υπερεκτίμησης και υποεκτίμησης της νεφρικής λειτουργίας κατά τη σύγκριση της C-G με την CKD-EPI, η οποία συχνά ποικίλλει και εξαρτάται από παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο και το βάρος. Τα βασικά χαρακτηριστικά αυτών των υποομάδων δεν μελετήθηκαν και δεν έγινε καμία προσαρμογή για συγχυτικούς παράγοντες, επομένως αυτά τα δεδομένα έχουν περιορισμένη αξία δεδομένων των μεγάλων διαστημάτων εμπιστοσύνης και των μικρών αριθμών. Μια μεγάλης κλίμακας μελέτη σε πάνω από 70.000 άτομα κατέδειξε σημαντική μεταβλητότητα στην εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας, ειδικά για τον ηλικιωμένο πληθυσμό. Αυτή η μελέτη συνέκρινε τη χρήση του eGFR και του C-G χρησιμοποιώντας το πραγματικό σωματικό βάρος (ABW) και το ιδανικό σωματικό βάρος (IBW) για την εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας και συσχετίστηκε με πιθανές αλλαγές στη δόση των φαρμάκων, οι οποίες περιελάμβαναν DOACs. Αυτή η μελέτη επηρέασε τις συστάσεις που έκανε η MHRA. Μελέτες έχουν προσπαθήσει να συσχετίσουν κλινικά την απόκλιση στη δοσολογία λόγω διαφορετικών τύπων. Οι Yao et al. διαπίστωσαν ότι σε περισσότερους από 8000 ασθενείς (2000 με ΧΝΝ) υπήρξε αύξηση στην λανθασμένη

ταξινόμηση δοσολογίας σε ασθενείς με ΧΝΝ όταν χρησιμοποιήθηκε eGFR και όχι C-G CrCl. Οι ασθενείς που δεν έλαβαν την κατάλληλη δόση είχαν υψηλότερο κίνδυνο κλινικών αποτελεσμάτων, συμπεριλαμβανομένων του SSE και της μείζονος αιμορραγίας, και τονίζουν ότι η χρήση του C-G CrCl είναι σημαντική κατά τη δοσολογία των DOACs. Μια εθνική έρευνα για την πρακτική συνταγογράφησης στο Ηνωμένο Βασίλειο κατέδειξε την ανάγκη τυποποίησης κατά τη χρήση τύπων για την εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας για τη δοσολογία αντιπηκτικών φαρμάκων με σημαντική μεταβλητότητα μεταξύ των επαγγελματιών υγείας. Είναι σημαντικό να αναγνωριστεί ότι η χρήση κρεατινίνης ορού για την εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας έχει σημαντικούς περιορισμούς, καθώς οι συγκεντρώσεις επηρεάζονται από τη μυϊκή μάζα, τη διατροφή, την ενυδάτωση και τα φάρμακα και δεν είναι ακριβείς στην οξεία νεφρική βλάβη (ONB). Αυτό θα πρέπει επομένως να λαμβάνεται υπόψη κατά την εφαρμογή της C-G. Στην παχυσαρκία, το βάρος που πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τον υπολογισμό της C-G για τη δοσολογία φαρμάκων είναι ένα συνηθισμένο σενάριο και είναι αναγνωρισμένο ότι υπάρχει μεγάλη διακύμανση στην κλινική πρακτική. Μια μελέτη που αξιολόγησε την επίδραση του σωματικού βάρους στην CrCl C-G σε σύγκριση με τη μετρούμενη 24ωρη CrCl σε 3678 ασθενείς διαπίστωσε ότι στην παχυσαρκία, η χρήση προσαρμοσμένου σωματικού βάρους (ABW) 0,4 ήταν ο πιο ακριβής τρόπος υπολογισμού της καθαρώσεως κρεατινίνης. Αυτή η μελέτη χρησιμοποιείται από τον υπολογιστή MD CALC C-G. Η γενική συναίνεση από μια συζήτηση στοτρογγυλής τραπέζης του NHS England ήταν ότι το ABW 0,4 θα προτιμούνταν κατά τον υπολογισμό του C-G για τα DOAC. Ωστόσο, δεν υπήρξε συναίνεση σε ποιο σημείο θα έπρεπε να χρησιμοποιείται το ABW.

Μετά από ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, τα στοιχεία υποστηρίζουν τη χρήση της C-G κατά την εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας για τη δοσολογία των DOACs. Αυτό συμφωνήθηκε επίσης από τη συναίνεση Delphi. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να υποστηριχθούν εναλλακτικές μεθόδους στην εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας λόγω έλλειψης στοιχείων σχετικά με το ποιο τύπο οδήγησαν στην πιο ακριβή και κλινικά αποτελεσματική δοσολογία των αντιπηκτικών και αυτό θα πρέπει να συσχετιστεί με τα κλινικά αποτελέσματα.

Συστάσεις πρακτικής

Για τη δοσολογία των DOACs, συνιστούμε να χρησιμοποιείται η κάθαρση κρεατινίνης Cockcroft-Gault. 1A

Συστάσεις έρευνας

- Χρήση των πιο πρόσφατων συνιστώμενων από το NICE τύπων εκτίμησης της νεφρικής λειτουργίας για τη δοσολογία των DOACs και συσχέτιση με τα κλινικά αποτελέσματα.
- Στην παχυσαρκία, ποιο βάρος θα πρέπει να χρησιμοποιείται για την C-G CrCl κατά τον υπολογισμό της κατάλληλης δόσης των αντιπηκτικών.

Ενότητα 3: Η χρήση βαθμολογιών κινδύνου για την αξιολόγηση του εγκεφαλικού επεισοδίου και της αιμορραγίας

Ενότητα 3α. Βαθμολογίες κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο

Από τα διαθέσιμα παρατηρητικά δεδομένα, υπάρχουν ανησυχίες σχετικά με την αυξημένη νοσηρότητα ή/και θνησιμότητα με μικρή έως καθόλου μείωση του κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ΑΚ και σε αντιπηκτική αγωγή. Οι βαθμολογίες κινδύνου χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση του κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου και τον προσδιορισμό του ποιος θα ωφεληθεί περισσότερο από την αντιπηκτική αγωγή. Πολλές κλινικές βαθμολογίες κινδύνου για τη διαστρωμάτωση του κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου έχουν δημοσιευτεί. Σε πολλές κατευθυντήριες γραμμές παγκοσμίως χρησιμοποιήθηκε η βαθμολογία CHA2DS2VASc. Οι τελευταίες κατευθυντήριες γραμμές της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας του 2024 για τη διαχείριση της κολπικής μαρμαρυγής πρότειναν την άφυλη βαθμολογία CHA2DS2-VA (Επίπεδο Απόδειξης: C) «ελλείπει άλλων τοπικά επικυρωμένων εναλλακτικών», καθώς «η συμπερίληψη του φύλου περιπλέκει την κλινική πρακτική τόσο για τους επαγγελματίες υγείας όσο και για τους ασθενείς» και «παράλειπει άτομα που αυτοπροσδιορίζονται ως μη δυαδικά, τρανς ή υποβάλλονται σε θεραπεία ορμονών φύλου». Πολλές από τις τρέχουσες δημοσιευμένες βαθμολογίες κινδύνου δεν έχουν αξιολογηθεί καλά σε άτομα με πιο προχωρημένη ΧΝΝ, αν και υπάρχουν διαθέσιμα

ορισμένα δεδομένα για τη βαθμολογία CHA2DS2VASc.

Συστάσεις τρέχουσων κατευθυντήριων γραμμών

Η NICE συνιστά τη χρήση της βαθμολόγησης CHA2DS2VASc για την καθοδήγηση της χρήσης αντιπηκτικών σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή, αλλά αυτή η βαθμολογία κινδύνου δεν έχει επικυρωθεί εκτενώς σε ασθενείς με ΧΝΝ ή σε ασθενείς σε θεραπεία υποκατάστασης νεφρικής λειτουργίας.

Το KDIGO ταξινομεί όλους τους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ως υψηλού κινδύνου και συνιστούν τη χρήση αντιπηκτικής αγωγής για όλους τους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ 1-4), συμπεριλαμβανομένων και εκείνων με CHA2DS2VASc 0-1, παρά το γεγονός ότι τέτοιοι ασθενείς θα ήταν σπάνιοι, δεδομένων των συσχετίσεων της ΧΝΝ με διάφορες συννοσηρότητες. Δεν κάνουν σύσταση για ασθενείς που βρίσκονται σε θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας. Το KDOQI προτείνει τροποποίηση των κατευθυντήριων γραμμών της ΑΗΑ για την προφύλαξη από εγκεφαλικό επεισόδιο, επισημαίνοντας τον αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας κατά τη συνταγογράφηση προφύλαξης από εγκεφαλικό επεισόδιο, αλλά δεν παρέχει περαιτέρω συγκεκριμένες συστάσεις.

Η ΑΗΑ συνιστά τη χρήση αντιπηκτικής αγωγής για ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 3 και 4, αλλά δηλώνει ότι «μπορεί να είναι λογικό» να προσφέρεται θεραπεία σε ασθενείς με στάδιο 5 ή σε ασθενείς που βρίσκονται σε θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας. Δεν κάνει συγκεκριμένες συστάσεις σχετικά με το ποιο εργαλείο αξιολόγησης κινδύνου πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτούς τους ασθενείς.

Απόδοση συμβατικών βαθμολογιών σε ασθενείς με ΧΝΝ

Η βιβλιογραφία σχετικά με την απόδοσή των δημοσιευμένων βαθμολογιών κινδύνου είναι αντικρουόμενη όσον αφορά τους ασθενείς με ΧΝΝ. Οι Roldan et al πρόσθεσαν τη ΧΝΝ στα CHADS2 και CHA2DS2VASc σε μια προσπάθεια βελτίωσης της απόδοσης των βαθμολογιών, χωρίς επιτυχία. Οι Nakamura et al. παρήγαγαν μια νέα βαθμολογία κινδύνου και τη συνέκριναν με τη Βαθμολογία

Framingham για τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου. Η νέα βαθμολογία κινδύνου περιείχε εννέα κλινικές μεταβλητές: ηλικία, αρτηριακή πίεση, αντιυπερτασική φαρμακευτική αγωγή, κάπνισμα, διαβήτη, στεφανιαία νόσο, κολπική μαρμαρυγή, υπερτροφία αριστερής κοιλίας και χρόνια νεφρική νόσο. Ανέφεραν στατιστικά υψηλότερη στατιστική C αυτής της βαθμολογίας, αλλά η απόλυτη διαφορά ήταν οριακή [0,816 (95% ΔΕ, 0,794–0,838) έναντι 0,800 (95% ΔΕ, 0,776–0,824), $p = 0,01$]. Χρησιμοποιώντας τα δεδομένα από την ROCKET AF και την ομάδα ATRIA, οι Piccinni et al. ανέπτυξαν και επικύρωσαν το R2CHADS₂, το οποίο περιλαμβάνει την κάθαρση κρεατινίνης σε Στη βαθμολογία, διαπίστωσαν ότι αυτή η απόδοση ήταν βελτιωμένη σε σχέση με τις βαθμολογίες CHA2DS2VASc και CHADS₂. Η βαθμολογία αναπτύχθηκε από τον υποπληθυσμό του ROCKET-AF με κάθαρση κρεατινίνης 30–59mL/min.

Οι Jong et al. μελέτησαν την απόδοση των κοινών βαθμολογιών κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με διάφορα επίπεδα νεφρικής δυσλειτουργίας. Αυτή η μελέτη χρησιμοποίησε τα δεδομένα που ήταν διαθέσιμα από το έργο Stockholm Creatinine measurements (SCREAM) για να επικυρώσει αναδρομικά τις ακόλουθες βαθμολογίες κινδύνου: CHADS₂, τροποποιημένο CHADS₂, CHA2DS2VASc, ATRIA και GARFIELD-AF. 36004 ασθενείς συμπεριλήφθηκαν σε αυτήν την ανάλυση σε μια διάμεση παρακολούθηση 1,88 ετών, η πλειονότητα αυτών των ασθενών (72,9%) είχε προχωρημένη ΧΝΝ με eGFR < 30. Οι συγγραφείς αναφέρουν ότι η βαθμονόμηση είναι ανεξάρτητη από τον βαθμό νεφρικής δυσλειτουργίας και η διάκριση (στατιστική C) υποβαθμίζεται με την προοδευτική νεφρική δυσλειτουργία.

Η τροποποιημένη βαθμολογία CHADS₂ παρείχε την καλύτερη διάκριση σε ήπια έως προχωρημένη νεφρική δυσλειτουργία.

Απόδοση συμβατικών βαθμολογιών σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση

Αιμοκάθαρση

Η δημοσιευμένη βιβλιογραφία για τις βαθμολογίες κινδύνου σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ΑΚ είναι επίσης αντικρουόμενη. Τα CHADS₂ και CHA2DS2VASc έχουν αναφερθεί ότι έχουν εξίσου καλή απόδοση σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ΑΚ

Πίν. 2. Βαθμολογίες κινδύνου για εγκεφαλικό επεισόδιο

	CHA ₂ DS ₂ -VASc ⁽¹²⁾	CHADS ₂ ⁽¹³⁾	GARFIELD-AF ⁽¹⁴⁾	ATRIA ⁽¹⁵⁾
Age	+1 to +2	✓	✓	✓
Gender	✓		✓	✓
Heart failure	✓	✓	✓	✓
Hypertension	✓	✓	✓	✓
Diabetes	✓	✓	✓	✓
Vascular disease	✓		✓	
Stroke/TIA	+2	+2		✓
Renal dysfunction			✓	✓
Proteinuria				✓

σε αναδρομικές μελέτες. Οι Chao et al αξιολόγησαν αναδρομικά την απόδοση τόσο του CHADS₂ όσο και του CHA2DS2VASc σε ασθενείς από την Ταϊβάν που λάμβαναν θεραπεία υποκατάστασης νεφρικής λειτουργίας. Σε αυτή τη μελέτη, εντοπίστηκαν 10999 ασθενείς, οι οποίοι δεν λάμβαναν καμία μορφή αντιαιμοπεταλιακών ή αντιπηκτικών, αναφέρουν ότι και οι δύο βαθμολογίες κινδύνου είχαν μέτρια στατιστικά στοιχεία C 0,608 και 0,628 αντίστοιχα. Οι De Jong et al χρησιμοποίησαν την Ολλανδική Συνεργατική Μελέτη για την Επάρκεια της Αιμοκάθαρσης (NECOSAD) μια μεγάλη προοπτική ομάδα ασθενών που υποβάλλονταν σε ΑΚ για να συγκρίνουν την απόδοση 15 βαθμολογιών κινδύνου. Ανέφεραν ότι όλες οι βαθμολογίες είχαν κακή απόδοση με στατιστικά στοιχεία C που κυμαίνονταν από 0,49 έως 0,66 (21).

Περιτοναϊκή Κάθαρση

Όπως και με την αιμοκάθαρση, η δημοσιευμένη βιβλιογραφία είναι αντικρουόμενη για την απόδοση των βαθμολογιών κινδύνου για ασθενείς με Κολπική Μαρμαρυγή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ΠΚ. Οι De Jong et al συμπεριέλαβαν ασθενείς με ΠΚ στη μελέτη τους, με το 34% της ομάδας να υποβάλλεται σε ΠΚ. Το ποσοστό των ασθενών στην ομάδα που υπέστησαν εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν 28%. Κατά την κατηγοριοποίηση για τη μέθοδο αιμοκάθαρσης, υπήρξε μια μικρή βελτίωση στη διάκριση για ΑΚ και μια μικρή μείωση για την ΠΚ, συνολικά ανέφεραν την απόδοση αυτών των βαθμολογιών ως κακή. Οι Chan et al μελέτησαν μόνο ασθενείς με ΠΚ και βρήκαν πολύ παρόμοια συχνότητα εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου για ασθενείς χαμηλού και υψηλού κινδύνου, όπου η κατηγοριοποίηση κινδύνου πραγματοποιήθηκε με CHA2DS2VASc.

Παραμένει επιτακτική η ανάγκη για μια καλά επικυρωμένη κλινική βαθμολογία κινδύνου

για την εκτίμηση του κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Αυτή η ανάγκη είναι πιο εμφανής σε ασθενείς που έχουν νόσο τελικού σταδίου και λαμβάνουν θεραπεία υποκατάστασης νεφρικής λειτουργίας λόγω των ανησυχητικών παρατηρητικών στοιχείων σχετικά με τον κίνδυνο αυξημένης νοσηρότητας με έλλειψη αποτελεσματικότητας στον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου ή στη μείωση της θνησιμότητας όταν λαμβάνονται θεραπευτικά αντιπηκτικά.

Βιοδείκτες για εγκεφαλικό επεισόδιο

Πιο πρόσφατες μελέτες έχουν διερευνήσει τη σύνδεση μεταξύ των κυκλοφορούντων βιοδεικτών εγκεφαλικού επεισοδίου και του κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή. Το N-τελικό προ-B-τύπου νατριουρητικό πεπτιδίο (NTproBNP) και ο παράγοντας διαφοροποίησης ανάπτυξης 15 (GDF-15) αποδείχθηκαν ότι σχετίζονται θετικά με αυξημένο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου. Οι συμμετέχοντες από τη μελέτη REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) με κολπική μαρμαρυγή που δεν λάμβαναν αντιπηκτικά χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση της προγνωστικής ικανότητας του εγκεφαλικού επεισοδίου. Αυτοί οι βιοδείκτες έδωσαν 5ετές NRI>0,42 όταν προστέθηκαν στο CHA2DS2VASc. Αυτές οι μελέτες δεν είναι ειδικές για άτομα με ΧΝΝ, αλλά είναι πιθανό η αναγνώριση βιοδεικτών που σχετίζονται με το εγκεφαλικό επεισόδιο στη ΧΝΝ να μπορεί επίσης να βελτιώσει την προγνωστική ικανότητα της βαθμολογίας κινδύνου σε αυτόν τον πληθυσμό. Παρ' όλα αυτά, οι βιοδείκτες θα βελτιώνουν πάντα την διαστρωμάτωση του κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου με βάση τους κλινικούς παράγοντες κινδύνου. Επίσης, πολλοί βιοδείκτες

επηρεάζονται από τη νεφρική δυσλειτουργία και ποικίλλουν με την ηλικία και τις μεταβαλλόμενες συννοσηρότητες ή τις φαρμακευτικές θεραπείες.

Πρακτικές συστάσεις

Το CHA2DS2VASc είναι μια επιλογή για την αξιολόγηση του κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο σταδίου 4 με τη γνώση ότι η βαθμολογία μπορεί να υποεκτιμά τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου. 2B Σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 5 ή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, η απόφαση για προφύλαξη από εγκεφαλικό επεισόδιο είναι λεπτή.

Προτείνουμε οι βαθμολογίες κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου να μην χρησιμοποιούνται μεμονωμένα, αλλά να περιλαμβάνονται στην ολιστική αξιολόγηση του ασθενούς για να διευκολυνθεί η κοινή λήψη αποφάσεων σχετικά με τη θρομβοπροφύλαξη στην κολπική μαρμαρυγή. 2Δ

Συστάσεις έρευνας

- Επικύρωση ή/και βελτιστοποίηση των τρεχουσών βαθμολογιών κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου για ασθενείς με προχωρημένη νεφρική νόσο.
- Ανάπτυξη μιας βαθμολογίας κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου ειδικής για ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία υποκατάστασης νεφρικής λειτουργίας
- Αξιολόγηση του κατά πόσον υπάρχουν βιοδείκτες σε ασθενείς με Κολπική μαρμαρυγή και ΧΝΝ που μπορούν να βελτιώσουν την προβλεψιμότητα της βαθμολογίας κινδύνου.

Ενότητα 3β. Η χρήση βαθμολογιών κινδύνου αιμορραγίας

Έχουν αναπτυχθεί αρκετά εργαλεία αξιολόγησης αιμορραγίας (όπως οι βαθμολογίες κινδύνου αιμορραγίας ORBIT, HAS-BLED, HEMORR2HAGES, ATRIA) για τον προσδιορισμό του κινδύνου μείζονος αιμορραγίας στον γενικό πληθυσμό με κολπική μαρμαρυγή. Σε ασθενείς με ΚΜ, η βαθμολογία HAS-BLED είναι η καλύτερα επικυρωμένη και συνιστώμενη στις κύριες κατευθυντήριες γραμμές. Ωστόσο, αυτές οι βαθμολογίες κινδύνου αιμορραγίας έχουν περιορισμένη επικύρωση σε ασθενείς με προχωρημένη νεφρική νόσο (XNN4-G5D), αν και η νεφρική δυσλειτουργία εμφανίζεται σε όλες αυτές τις βαθμολογίες, πίνακας 4. Για παράδειγμα, στη μελέτη των Ocak et al σε 1745 ασθενείς που

Πίν. 3. Βαθμολογίες κινδύνου αιμορραγίας

	HASBLED ⁽⁷⁾	ORBIT ⁽⁸⁾	HAEMORR ₂ HAGES ⁽⁹⁾	ATRIA ⁽¹⁰⁾	DOAC score ⁽¹¹⁾
Hypertension	✓		✓	✓	✓
Renal disease	✓	✓	✓	+3	+1 to +2
Liver disease	✓		✓		+2
Stroke	✓		✓		✓
Bleeding history	✓	+2	+2	✓	+3
Age	✓	✓	✓	+2	+2 to +5
Other medication predisposing to bleeding	✓	✓	✓		+1 to +3
Alcohol	✓		✓		
Labile INR	✓				
Anaemia		+2	✓	+3	
Malignancy			✓		
Reduced platelet count or function (includes antiplatelet)			✓		
Genetic factors (CYP 2C9 single-nucleotide polymorphisms)			✓		
Excessive falls risk			✓		
Low BMI					✓
Diabetes					✓
High risk score	≥3	≥4	≥4	≥4	≥8

ORBIT: Older age, Reduced haemoglobin, Bleeding history, Insufficient kidney function, Treatment with antiplatelets; INR: International Normalised Ratio; TTR: time in therapeutic range; HAS-BLED: Hypertension, Abnormal renal and liver function, Stroke, Bleeding, Labile INR, Elderly, Drugs or alcohol; eGFR: estimated glomerular filtration rate; CYP: cytochrome P; HEMORR₂HAGES: hepatic or renal disease, ethanol abuse, malignancy, older age, reduced platelet count or function, rebleeding risk, hypertension, anaemia, genetic factors, excessive fall risk, stroke.

υποβάλλονται σε ΑΚ, 183 ασθενείς είχαν αιμορραγικό επεισόδιο, που αντιστοιχεί σε ποσοστό επίπτωσης 5,23/100 ανθρωποέτη. Η μελέτη του Ocak διαπίστωσε ότι οι βαθμολογίες κινδύνου HAS-BLED [C στατιστική 0,58 (95% ΔΕ 0,54-0,62)], ATRIA [C στατιστική 0,55 (95% ΔΕ 0,51-0,60)], HEMORR2HAGES [C στατιστική 0,56 (95% ΔΕ 0,52-0,61)] και ORBIT [C στατιστική 0,56 (95% ΔΕ 0,52-0,61)] είχαν όλες κακές διακριτικές επιδόσεις σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ΑΚ. Παρόλο που η συγκεκριμένη χρήση αυτών των βαθμολογιών ποικίλλει κάπως μεταξύ των κατευθυντήριων γραμμών της κοινωνίας, η χρήση τους βοηθά στην εστίαση της προσοχής σε τροποποιησιμους παράγοντες κινδύνου και στον εντοπισμό ασθενών με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας νωρίτερα στην κοινή διαδικασία λήψης αποφάσεων. Αυτό είναι σημαντικό, καθώς οι αιμορραγία είναι η αλληλεπίδραση τροποποιήσιμων και μη τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου και δεν είναι στατική αλλά δυναμική στη φύση της, αλλάζοντας με τυχόν αλλαγές στις συννοσηρότητες (6).

Βαθμολογία αιμορραγίας ORBIT

Οι Ο'Brien και οι συνεργάτες του ανέπτυξαν και επικύρωσαν τη βαθμολογία ORBIT χρησιμοποιώντας δεδομένα προοπτικού μητρώου από το Μητρώο Αποτελεσμάτων για Καλύτερη Ενημερωμένη Θεραπεία της Κολπικής Μαρμαρυγής (ORBIT-AF) και τη μελέτη άμεσης αναστολής του παράγοντα Χα από το στόμα με ριβαροξαμπάνη, χορηγούμενη μία φορά την ημέρα, σε σύγκριση με τον ανταγωνισμό της βιταμίνης Κ για την πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και εμβολής στην κολπική μαρμαρυγή (ROCKET-AF). Είχε καλή απόδοση στην πρόβλεψη του κινδύνου αιμορραγίας σε άτομα με ήπια έως μέτρια ΧΝΝ (XNN 1-3), δεν έχει επικυρωθεί για χρήση σε ασθενείς με ΜΒΚΜ και προχωρημένη νεφρική νόσο (XNN 4-5D). Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η ORBIT δεν ήταν ανώτερη από την HAS-BLED στην πρόβλεψη μείζονος αιμορραγίας. Η βαθμολογία κινδύνου ORBIT μπορεί να υποεκτιμά τον κίνδυνο μείζονων αιμορραγικών επεισοδίων σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή. Άλλες μελέτες δεν έχουν

διαπιστώσει παρόμοιο πλεονέκτημα της βαθμολογίας ORBIT έναντι της βαθμολογίας HAS-BLED για την πρόβλεψη του κινδύνου αιμορραγίας, ακόμη και σε χρήστες DOAC.

Βαθμολογία HAS-BLED

Η βαθμολογία HAS-BLED είναι η βαθμολογία κινδύνου αιμορραγίας που συνιστάται από τις κατευθυντήριες γραμμές για την εκτίμηση του κινδύνου σοβαρής αιμορραγίας στον γενικό πληθυσμό με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή, δεδομένης της απλότητάς της, της επικύρωσής της σε διάφορες ομάδες (ευρωπαϊκές και παγκόσμιες) και ομάδες δοκιμών για την αντιπηκτική κολπική μαρμαρυγή, και της σχετικά υψηλότερης διακρίτοότητάς της. Συνολικά, τα στοιχεία δείχνουν ότι η βαθμολογία HAS-BLED είναι ανώτερη από τις βαθμολογίες κινδύνου αιμορραγίας ORBIT, ATRIA και HEMORR2HAGES στην πρόβλεψη κλινικά σχετικών αιμορραγικών επεισοδίων, συμπεριλαμβανομένης της ενδοκρανικής αιμορραγίας, μεταξύ ασθενών με κολπική μαρμαρυγή που λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή. Είναι επίσης η καλύτερη βαθμολογία στην πρόβλεψη του κινδύνου αιμορραγίας σε ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή συντήρησης. Τόσο η ATRIA όσο και η ORBIT κατηγοριοποίησαν περισσότερους ασθενείς ως χαμηλού κινδύνου για μείζονα αιμορραγία σε σύγκριση με την HAS-BLED. Επίσης, η HAS-BLED έχει υψηλότερη ευαισθησία (62,8%) αλλά χαμηλότερη ειδικότητα για τον κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας σε σύγκριση με τη βαθμολογία ORBIT (37,1%) και την ATRIA (29,7%). Η βαθμολογία HAS-BLED παρείχε το μεγαλύτερο όφελος εάν εφαρμόζόταν ένα όριο κινδύνου μείζονος αιμορραγίας μεταξύ 1,7-2%, ενώ το όφελος από τη χρήση είτε της βαθμολογίας ATRIA είτε της βαθμολογίας ORBIT ήταν εμφανές μόνο χρησιμοποιώντας ένα όριο μεταξύ 2-6%. Σε μια πρόσφατη μελέτη σε ασθενείς με NVAf που λάμβαναν DOACs, η βαθμολογία HAS-BLED έδειξε μια ικανότητα πρόβλεψης μείζονος αιμορραγίας συγκρίσιμη με αυτή της βαθμολογίας DOAC και ανώτερη από αυτή της βαθμολογίας ORBIT.

Βαθμολογία κινδύνου HEMORR2HAGES

Η βαθμολογία κινδύνου HEMORR2HAGES αναπτύχθηκε χρησιμοποιώντας το σύνολο δεδομένων του Εθνικού Μητρώου Κολπικής Μαρμαρυγής. Η χρήση του προτείνεται από τις κατευθυντήριες γραμμές KDIGO και ACC/AHA, μαζί με άλλες βαθμολογίες κινδύνου. Το κριτήριο του γενετικού παράγοντα (πολυμορφισμοί ενός νουκλεοτιδίου CYP 2C9) σπάνια είναι άμεσα διαθέσιμο στην

καθημερινή κλινική πρακτική και μπορεί αναμφισβήτητα να υποτιμήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας εάν παραλειφθεί από τη βαθμολογία. Παρόλα αυτά, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως βοήθημα κατά την ολιστική αξιολόγηση του κινδύνου αιμορραγίας, καθώς περιλαμβάνει καταστάσεις που απουσιάζουν από τις άλλες βαθμολογίες κινδύνου, π.χ. κακοήθεια, θρομβοπενία, υπερβολικό κίνδυνο πτώσης και εγκεφαλικό επεισόδιο. Η ικανότητά του να προβλέπει τον κίνδυνο σοβαρής αιμορραγίας σε σύγκριση με άλλες βαθμολογίες συζητείται παραπάνω.

ATRIA

Η βαθμολογία κινδύνου αιμορραγίας ATRIA αναπτύχθηκε από τους Fang et al το 2011 και ανέφερε στατιστική C 0,74. Αποδίδει τον υψηλότερο αριθμό βαθμών σε άτομα με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Τα χαρακτηριστικά που περιλαμβάνονται στη βαθμολογία ATRIA βρίσκονται όλα στις βαθμολογίες HAS-BLED, HEMORR2HAGES και ORBIT, και επομένως προσθέτει ελάχιστα στη γενική αξιολόγηση του κινδύνου αιμορραγίας σε σύγκριση με τη χρήση των άλλων διαθέσιμων βαθμολογιών. Η σύγκρισή της με τις άλλες διαθέσιμες βαθμολογίες κινδύνου αιμορραγίας συζητείται παραπάνω.

Άλλα μοντέλα κινδύνου και νέες προσεγγίσεις

Η εξίσωση κινδύνου BLEED-HD αναπτύχθηκε πρόσφατα χρησιμοποιώντας δεδομένα από την ομάδα DOPPS για την πρόβλεψη του κινδύνου αιμορραγίας στον γενικό πληθυσμό αιμοκάθαρσης. Η BLEED-HD αποτελείται από 6 παράγοντες κινδύνου για μείζονα αιμορραγία: ηλικία, φύλο, προηγούμενη γαστρεντερική αιμορραγία, παρουσία προσθετικής καρδιακής βαλβίδας, χρήση ανταγωνιστών βιταμίνης K και χώρα προέλευσης, καθώς τα αιμορραγικά επεισόδια ήταν υψηλότερα στην Ευρώπη, τη Βόρεια Αμερική, Αυστραλία και Νέα Ζηλανδία. Το μοντέλο BLEED-HD απέδωσε ανώτερο δείκτη διάκρισης και βαθμονόμηση (στατιστική C 0,65) από αυτόν που αποδείχθηκε από τις HAS-BLED, ATRIA και HEMORR2HAGES (στατιστική C <0,6). Αν και πρόκειται για ένα ελκυστικό καινοτόμο εργαλείο που έχει επικυρωθεί για χρήση σε ασθενείς σε ΑΚ, η χρήση του δεν έχει εφαρμοστεί σε ασθενείς σε ΑΚ με υποκείμενη κολπική μαρμαρυγή μέχρι σήμερα.

Η χρήση τεχνητής νοημοσύνης (AI) και επιστήμης δεδομένων για την ανάπτυξη συ-

στημάτων προγνωστικής μοντελοποίησης παραμένει σε εμβρυϊκό στάδιο, αν και προβλέπεται να αλλάξει το τοπίο της έρευνας στην υγειονομική περίθαλψη. Οι Norpp et al. χρησιμοποίησαν μοντέλα πρόβλεψης βασισμένα στη μηχανική μάθηση για να εντοπίσουν νέες προσεγγίσεις και προγνωστικούς παράγοντες αξιολόγησης του κινδύνου αιμορραγίας σε μια ομάδα αιμορραγίας με βάση γενικές κλινικές παραμέτρους, αλλά απέτυχαν να αντικαταστήσουν τις διαθέσιμες βαθμολογίες κινδύνου στην πρόβλεψη αιμορραγικών επεισοδίων.

Ομάδες υψηλού κινδύνου

Ιστορικό προηγούμενων αιμορραγικών επεισοδίων στον κίνδυνο αιμορραγίας Το προηγούμενο ιστορικό αιμορραγίας εμφανίζεται σταθερά σε αρκετές βαθμολογίες κινδύνου αιμορραγίας, καθώς παραμένει ισχυρός προγνωστικός παράγοντας για αιμορραγία, ανεξάρτητα από τη νεφρική λειτουργία. Μια προηγούμενη μελέτη DOPPS επιβεβαίωσε ότι το ιστορικό γαστρεντερικής αιμορραγίας ήταν ο μόνος ισχυρότερος παράγοντας κινδύνου για την πρόβλεψη μελλοντικού κινδύνου αιμορραγίας. Μια σουηδική μελέτη κοόρτης βασισμένη σε μητρώα που περιελάμβανε ασθενείς με προχωρημένη ΧΝΝ (ΧΝΝ 3-5) με κολπική μαρμαρυγή που λάμβαναν από του στόματος αντιπηκτικά (βαρφαρίνη ή DOAC) κατέδειξε περαιτέρω ότι η ΧΝΝ5-5η Δ έναντι της ΧΝΝ3 (HR 1,92, 95% ΔΕ 1,43–2,56) και προηγούμενο μείζον αιμορραγικό επεισόδιο (γαστρεντερικό (HR 1,77, 95% ΔΕ 1,39–2,25) ή άλλο αιμορραγικό επεισόδιο (HR 1,33, 95% ΔΕ 1,09–1,62) σχετίζονται έντονα με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας. Επιπλέον, το ανδρικό φύλο (HR 1,28, 95% ΔΕ 1,03–1,60), η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (HR 1,36, 95% ΔΕ 1,11–1,68) και η αγγειακή νόσος (HR 1,35, 95% ΔΕ 1,01–1,79) συσχετίστηκαν επίσης με αυξημένους κινδύνους αιμορραγίας κατά τη διάρκεια της από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής.

Συνεχιζόμενη χρήση αντιαιμοπεταλιακών

Ο αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας με τη συνδυασμένη χρήση αντιπηκτικής και αντιαιμοπεταλιακής αγωγής είναι καλά τεκμηριωμένος στη βιβλιογραφία. Μια ανάλυση ασθενών που υπέστησαν ενδοκρανική αιμορραγία στη μελέτη ARISTOTLE αποκάλυψε ότι αυτοί οι ασθενείς ήταν συνήθως μεγαλύτεροι σε ηλικία, ήταν πιο πιθανό να υποφέρουν από ΧΝΝ κατά την έναρξη και έλαβαν ασπιρίνη ταυτόχρονα με βαρφαρίνη. Μια δανική μελέτη ανέφερε αυξανόμενο κίνδυνο αιμορραγίας σε ασθενείς με νεφρική

νόσο και κολπική μαρμαρυγή όταν έλαβαν θεραπεία με βαρφαρίνη (HR 1,33; $P < 0,001$) ή συνδυασμό βαρφαρίνης και ασπιρίνης (HR 1,61; $P < 0,001$). Μια καναδική μελέτη αποκάλυψε ότι μεταξύ των ασθενών σε ΑΚ που δεν εκτέθηκαν σε VKA ή αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες, ο κίνδυνος μείζονων αιμορραγικών επεισοδίων ανά έτος έκθεσης ήταν 0,8%. Αυτός ο κίνδυνος αυξήθηκε εκθετικά σε 3,1, 4,4, και 6,3% σε εκείνους τους ασθενείς σε ΑΚ που έλαβαν βαρφαρίνη μόνο, ασπιρίνη μόνο ή λήψη βαρφαρίνης και ασπιρίνης ταυτόχρονα, αντίστοιχα. Συνεπώς, οι ενδείξεις και η αναλογία κινδύνου-οφέλους του συνδυασμού αντιπηκτικής και αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας θα πρέπει να αξιολογούνται διεξοδικά πριν από τη συνταγογράφηση, ειδικά σε έναν τέτοιο πληθυσμό υψηλού κινδύνου.

Προηγούμενο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο

Οι οδηγίες ACC/AHA/ACCP/HRS συνιστούν η χρήση DOAC να προτιμάται έναντι της βαρφαρίνης σε συνδυασμό με αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία σε ασθενείς με MBKM και αυξημένο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου που υποβάλλονται σε διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση, λόγω του χαμηλότερου κινδύνου αιμορραγικών επεισοδίων. Δεν έχουν ακόμη διεξαχθεί τυχαioποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή με ΧΝΝ σταδίου 4-5D που πάσχουν από ΟΣΣ για την περαιτέρω καθοδήγηση της διαχείρισης. Παρ' όλα αυτά, η διάρκεια του συνδυασμού αντιπηκτικής και μονής ή διπλής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας πρέπει να ελαχιστοποιηθεί λόγω του υψηλότερου κινδύνου αιμορραγίας, και πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με τους κλινικούς παράγοντες και τον τύπο του stent που χρησιμοποιείται.

Περίληψη

Σε ασθενείς με προχωρημένη νεφρική δυσλειτουργία, η συνδυασμένη χρήση των διαθέσιμων σήμερα βαθμολογιών κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου και αιμορραγίας, μαζί με μια διεξοδική ολιστική αξιολόγηση των συννοσηροτήτων, ενθαρρύνεται για να βοηθήσει στη διαδικασία κοινής λήψης αποφάσεων. Ο εντοπισμός νέων προγνωστικών παραγόντων αιμορραγίας που αφορούν συγκεκριμένα άτομα με προχωρημένη ΧΝΝ και η βελτίωση των τρεχουσών μεθόδων διαστρωμάτωσης κινδύνου αποτελούν σημαντικούς τομείς περαιτέρω έρευνας. Η αξιολόγηση της αναλογίας κινδύνου προς όφελος της χρήσης αντιπηκτικών θα πρέπει να αξιολογείται τακτικά καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας, δεδομένου ότι ο κίνδυνος αιμορραγίας και εγκεφαλικού επεισοδίου είναι δυναμικός, με τη συμμετοχή της διεπιστημονικής

ομάδας σε πολύπλοκες καταστάσεις.

Συστάσεις πρακτικής

Προτείνουμε οι βαθμολογίες αιμορραγίας να μην χρησιμοποιούνται μεμονωμένα, αλλά να περιλαμβάνονται στην ολιστική αξιολόγηση του ασθενούς για να διευκολυνθεί η κοινή λήψη αποφάσεων σχετικά με την θρομβοπροφύλαξη στην κολπική μαρμαρυγή, και για τον εντοπισμό ασθενών με ιδιαίτερα υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας για έγκαιρη αξιολόγηση και παρακολούθηση. 2D

Συστάσεις ελέγχου και έρευνας:

- Ανάπτυξη μιας επικυρωμένης βαθμολογίας κινδύνου αιμορραγίας για να επιτραπεί η διαστρωμάτωση κινδύνου σε ασθενείς με μη εξαρτώμενη από αιμοκάθαρση προχωρημένη ΧΝΝ (ΧΝΝ 4-5) με MBKM.
- Μια επίσημη αξιολόγηση της χρησιμότητας μιας επικυρωμένης βαθμολογίας κινδύνου αιμορραγίας ειδικής για την αιμοκάθαρση για να επιτραπεί η διαστρωμάτωση κινδύνου σε ασθενείς με ΧΝΝΤΣ που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση με MBKM.
- Ανάπτυξη μιας επικυρωμένης βαθμολογίας κινδύνου αιμορραγίας ειδικής για την περιτοναϊκή κάθαρση για να επιτραπεί η διαστρωμάτωση κινδύνου σε ασθενείς με ΧΝΝΤΣ που υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση με MBKM.
- Τυχαioποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές που αξιολογούν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με ΧΝΝΤΣ που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση και MBKM μέσω βαθμολογιών αιμορραγίας ειδικής για την αιμοκάθαρση και θρομβοεμβολικού κινδύνου.
- Ανάπτυξη μοντέλων κινδύνου αιμορραγίας με την ορθολογική χρήση τεχνολογιών τεχνητής νοημοσύνης για να επιτραπεί η διαστρωμάτωση κινδύνου σε ασθενείς με προχωρημένη ΧΝΝ, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.

Ενότητα 4: Επιλογές θεραπείας για θρομβοπροφύλαξη από MBKM

Ενότητα 4α - Αντιπηκτική αγωγή έναντι μη αντιπηκτικής αγωγής

ΧΝΝ 4 και ΧΝΝ 5 που δεν εξαρτάται από αιμοκάθαρση

Η από του στόματος αντιπηκτική αγωγή είναι μια κοινή κλινική πρακτική για τη διαχείριση της MBKM σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 4 και 5, και τόσο οι VKA όσο και τα DOAC συνταγογραφούνται συστηματικά σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. Ωστόσο, τα υπάρχοντα στοιχεία περιορίζονται σε δεδομένα παρατήρησης. Πέντε μελέτες παρατηρητικής κοόρτης, εκ των οποίων μόνο μία ήταν προοπτική, συζητούνται σε αυτήν την κατευθυντήρια γραμμή. Αρκετές άλλες μελέτες περιλαμβάνουν ασθενείς με ΧΝΝ 4 και 5 σε μεγαλύτερες κοόρτες ασθενών με ΧΝΝ, αλλά επειδή δεν ήταν διαθέσιμη η σταδιοποίηση της ΧΝΝ σε επίπεδο ασθενούς, δεν πραγματοποιήθηκαν αναλύσεις υποομάδων για ΧΝΝ 4 και 5 σε αυτές τις μελέτες. Αξίζει να σημειωθεί ότι η Μελέτη Πρόληψης Εγκεφαλικού Επεισοδίου στην Κολπική Μαρμαρυγή ΙΙΙ περιελάμβανε ασθενείς με κρεατινίνη έως 3 mg/dL (265 μmol/L). Μόνο τριάντα (2%) από τους 1936 ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν ως ΧΝΝ 4 και επομένως δεν είναι δυνατή μια ουσιαστική ανάλυση υποομάδων.

Οι παρατηρητικές μελέτες που περιλαμβάνονται εδώ διερεύνησαν τα προφίλ αποτελεσματικότητας και ασφάλειας των DOAC ή VKA σε σύγκριση με την έλλειψη αντιπηκτικής αγωγής. Τα κλινικά αποτελέσματα που αναφέρθηκαν ήταν κυρίως ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, μείζων αιμορραγία και επιβίωση. Η μεγαλύτερη από αυτές τις μελέτες περιελάμβανε δεδομένα για πάνω από 12.000 ασθενείς από τρία εθνικά μητρώα υγειονομικής περιθαλψής της Σουηδίας. Χρησιμοποιώντας προσαρμοσμένες αναλύσεις, διαπίστωσαν ότι η βαρφαρίνη μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με ΧΝΝ τύπου 4 (HR 0,53, 95% CI 0,38-0,74) και σημαντική μείωση στη θνησιμότητα (HR 0,45, 95% CI 0,40-0,51). Στη ΧΝΝ τύπου 5, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με βαρφαρίνη δεν είχαν σημαντική διαφορά στον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου σε σύγκριση με αυτούς που δεν έλαβαν αντιπηκτική αγωγή, αλλά υπήρχε υψηλότερος κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας (HR 1,52, 95% CI 1,15-2,01). Ωστόσο, η θνησιμότητα από κάθε αιτία ήταν χαμηλότερη σε εκείνους που έλαβαν θεραπεία με βαρφαρίνη (HR 0,44, 95% CI 0,36-0,54). Μια άλλη μεγάλη μελέτη από την Ταϊβάν, στην

Αξίζει να σημειωθεί ότι η Μελέτη Πρόληψης Εγκεφαλικού Επεισοδίου στην Κολπική Μαρμαρυγή III περιελάμβανε ασθενείς με κρεατινίνη έως 3 mg/dL (265 μmol/L). Μόνο τριάντα (2%) από τους 1936 ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν ως XNN 4 και επομένως δεν είναι δυνατή μια ουσιαστική ανάλυση υποομάδων (5).

Οι παρατηρητικές μελέτες που περιλαμβάνονται εδώ διερεύνησαν τα προφίλ αποτελεσματικότητας και ασφάλειας των DOAC ή VKA σε σύγκριση με την έλλειψη αντιπηκτικής αγωγής (6-9). Τα κλινικά αποτελέσματα που αναφέρθηκαν ήταν κυρίως ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, μείζων αιμορραγία και επιβίωση. Η μεγαλύτερη από αυτές τις μελέτες περιελάμβανε δεδομένα για πάνω από 12.000 ασθενείς από τρία εθνικά μητρώα υγειονομικής περιθαλψής της Σουηδίας (8). Χρησιμοποιώντας προσαρμοσμένες αναλύσεις, διαπίστωσαν ότι η βαρφαρίνη μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με XNN τύπου 4 (HR 0,53, 95% CI 0,38-0,74) και σημαντική μείωση στη θνησιμότητα (HR 0,45, 95% CI 0,40-0,51). Στη XNN τύπου 5, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με βαρφαρίνη δεν είχαν σημαντική διαφορά στον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου σε σύγκριση με αυτούς που δεν έλαβαν αντιπηκτική αγωγή, αλλά υπήρχε υψηλότερος κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας (HR 1,52, 95% CI 1,15-2,01). Ωστόσο, η θνησιμότητα από κάθε αιτία ήταν χαμηλότερη σε εκείνους που έλαβαν θεραπεία με βαρφαρίνη (HR 0,44, 95% CI 0,36-0,54). Μια άλλη μεγάλη μελέτη από την Ταϊβάν, στην οποία συμμετείχαν 3.771 ασθενείς, διεξήγαγε προσαρμοσμένες αναλύσεις που κατέδειξαν υψηλότερο κίνδυνο ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου ή συστηματικής εμβολής στην ομάδα της βαρφαρίνης σε σύγκριση με την ομάδα χωρίς θεραπεία (aHR 3,1, 95% CI 2,1-4,6) (7). Αντίθετα, δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών που έλαβαν DOAC και εκείνων που δεν έλαβαν αντιπηκτική αγωγή (aHR 1,1, 95% CI 0,3-3,5). Τόσο η χρήση βαρφαρίνης (aHR 2,8, 95% CI 2,0-3,8) όσο και η χρήση DOAC (aHR 3,1, 95% CI 1,9-5,2) συσχετίστηκαν με αυξημένα ποσοστά μείζονος αιμορραγίας. Η θνησιμότητα ήταν αξιοσημείωτα υψηλότερη μεταξύ των ασθενών που έλαβαν warfarin με XNN 5 σε σύγκριση με την ομάδα που δεν έλαβαν αντιπηκτική αγωγή, αν και δεν παρατηρήθηκε σημαντική επίδραση με τα DOAC. Παρόμοιες τάσεις διαπιστώθηκαν σε αναλύσεις υποομάδων της XNN 4 και 5, παρά το γεγονός ότι υπήρχαν περιορισμένοι ασθενείς με XNN 5 που έλαβαν θεραπεία με DOAC. Ενώ υπάρχουν ορισμένα στοιχεία που υποστηρίζουν τα οφέλη της αντιπηκτικής

αγωγής σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και XNN γενικά, σαφώς δεν υπάρχουν στοιχεία υψηλής ποιότητας που να αφορούν ειδικά ασθενείς με XNN 4 και XNN 5 που δεν εξαρτώνται από αιμοκάθαρση. Τα υπάρχοντα στοιχεία προέρχονται κυρίως από μη τυχαιοποιημένες μελέτες, οι οποίες είναι ιδιαίτερα επιρρεπείς σε μεροληψία επιλογής παρά τις προσαρμογές για συγχυτικούς παράγοντες. Επιπλέον, οι αναδρομικές μεθοδολογίες παρατήρησης είναι πιθανό να υποτιμούν την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών, ιδιαίτερα μη μείζονος αιμορραγίας. Αυτό υπογραμμίζει την ανάγκη για περαιτέρω δεδομένα από τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (RCT) για την καθοδήγηση της τρέχουσας διαχείρισης της MBKM σε ασθενείς με προχωρημένη XNN.

Αναγνωρίζεται ότι οι οικονομικοί και πρακτικοί περιορισμοί παρουσιάζουν τις συνεχείς προκλήσεις για τη διεξαγωγή τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών (RCT). Ωστόσο, η εξομοίωση κλινικών δοκιμών-στόχων (TTE) αναδεικνύεται ως μια ισχυρή μεθοδολογία παρατήρησης λόγω των πλεονεκτημάτων της στην αντιμετώπιση συγχυτικών παραγόντων, στον χειρισμό χρονικά μεταβαλλόμενων συνμεταβλητών και στην ενεργοποίηση αιτιώδους συμπερασμού. Ένα αξιοσημείωτο παράδειγμα είναι μια γαλλική μελέτη που χρησιμοποίησε την TTE χρησιμοποιώντας το γαλλικό μητρώο του Δικτύου Νεφρικής Επιδημιολογίας και Πληροφοριών (REIN) για την αξιολόγηση της συγκριτικής αποτελεσματικότητας και ασφάλειας των DOAC έναντι των VKA (10). Ενώ αυτή η μελέτη δεν διερεύνησε τις επιδράσεις της αντιπηκτικής αγωγής έναντι της μη θεραπείας, η TTE είναι πολλά υποσχόμενη ως μια νέα προσέγγιση για την αξιολόγηση της συγκριτικής αποτελεσματικότητας και ασφάλειας των DOAC ή των VKA σε σύγκριση με την μη αντιπηκτική αγωγή σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. Εξαρτώμενη από την αιμοκάθαρση XNN 5 (XNN 5D)

Τρεις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες - Valkyrie, RENAL-AF και AXADIA-AFNET 8 - έχουν αξιολογήσει είτε τη χρήση της απιξαμπάνης είτε της ριβαροξαμπάνης στον πληθυσμό που υποβάλλεται σε αιμοκάθαρση (11-13). Ωστόσο, αυτές οι μελέτες επικεντρώθηκαν στη σύγκριση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειάς τους με τους VKAs. Προς το παρόν δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες που να έχουν συγκρίνει άμεσα τα DOACs έναντι των μη αντιπηκτικών σε αυτήν την ομάδα ασθενών. Οι δύο τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες σε εξέλιξη που διερευνούν τις επιδράσεις των DOACs έναντι των μη αντιπηκτικών, είναι οι

εξής: Πρόληψη Εγκεφαλικού Επεισοδίου με Απιξαμπάνη σε Ασθενείς Χρόνιας Νεφρικής Νόσου Σταδίου 5 με Κολπική Μαρμαρυγή (SACK· NCT05679024) και Στρατηγικές για τη Διαχείριση της Κολπικής Μαρμαρυγής σε Ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (SAFE-D· NCT03987711). Δώδεκα παρατηρητικές μελέτες διερεύνησαν τη χρήση των VKA σε σύγκριση με την απουσία αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με HD (Συμπληρωματικός Πίνακας 2), ενώ δύο μελέτες εξέτασαν ειδικά την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των VKA σε ασθενείς με PD (Συμπληρωματικός Πίνακας 3). Επιπλέον, έξι μελέτες διερεύνησαν την από του στόματος αντιπηκτική αγωγή και στις δύο μορφές αιμοκάθαρσης, συμπεριλαμβανομένης μίας μελέτης για την απιξαμπάνη και πέντε για τους VKA (Συμπληρωματικός Πίνακας 4). Τρεις μελέτες δεν διευκρίνισαν τη μέθοδο αιμοκάθαρσης των πληθυσμών μελέτης τους (Συμπληρωματικός Πίνακας 5). Όπως και με άλλες παρατηρητικές μελέτες, τα αποτελέσματα αυτών των αναλύσεων αντιμετωπίζουν σημαντικούς περιορισμούς στη διαπίστωση αιτιωδών σχέσεων. Μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση από τους Parker et al διαπίστωσε ότι η πλειονότητα αυτών των μελετών έχει μέτριο έως σοβαρό κίνδυνο μεροληψίας με βάση την αξιολόγηση ROBINS-I, υπογραμμίζοντας περαιτέρω τις προκλήσεις της εφαρμογής ευρημάτων από τα τρέχοντα παρατηρητικά δεδομένα στην κλινική πρακτική (14). Εδώ παρέχουμε μια επισκόπηση των αναδρομικών μελετών με χαμηλό κίνδυνο μεροληψίας. Μια σουηδική μελέτη μητρώου αξιολόγησε 12.106 ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων 2.971 σε αιμοκάθαρση και 1.208 σε παρκινσονική αγωγή (8). Η ανάλυση ευαισθησίας διεξήχθη χρησιμοποιώντας την παλινδρόμηση Cox για την προσαρμογή της μεθόδου αιμοκάθαρσης, με ποσοτικές μεταβλητές μοντελοποιημένες ως περιορισμένες κυβικές σφήνες. Τα ευρήματα έδειξαν ότι η θεραπεία με βαρφαρίνη συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου (HR 0,49· 95% CI 0,30-0,79), αλλά με υψηλότερο κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας (HR 1,23· 95% CI 1,00-1,51) (8).

Οι Tan et al. αξιολόγησαν τα αποτελέσματα της θεραπείας με βαρφαρίνη σε σύγκριση με την απουσία αντιπηκτικής αγωγής τόσο σε ασθενείς με αιμοκάθαρση όσο και σε ασθενείς με παρκινσονική αγωγή χρησιμοποιώντας αντίστροφη πιθανότητα στάθμισης θεραπείας στην παλινδρόμηση Cox για να λάβουν υπόψη τη χρονικά μεταβαλλόμενη χρήση της βαρφαρίνης. Δεν διαπίστωσαν σημαντική μείωση του κινδύνου ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου (HR 0,88; 95% CI 0,70-1,11),

αλλά αυξημένο κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας (HR 1,50; 95% CI 1,33-1,68) (15). Μια μελέτη κοόρτης με αντιστοίχιση προδιάθεσης διερεύνησε τις επιδράσεις της απιξαμπάνης στη διαχείριση της μη φυσιολογικής κολπικής μαρμαρυγής σε ασθενείς που υποβάλλονταν τόσο σε αιμοκάθαρση όσο και σε πάρκινσον (16). Η μελέτη αξιολόγησε τις επιδράσεις της απιξαμπάνης χρησιμοποιώντας τόσο δοσολογία 5mg BD όσο και 2,5mg BD. Τα ευρήματα έδειξαν ότι η απιξαμπάνη, σε σύγκριση με την απουσία αντιπηκτικής αγωγής, συσχετίστηκε με σημαντικά υψηλότερο ποσοστό θανατηφόρας ή ενδοκρανιακής αιμορραγίας (HR 2,74; 95% CI 1,37-5,47) αλλά χωρίς σημαντική διαφορά στη νοσηλεία από SSE. Μια μελέτη 22.771 βετεράνων (95% άνδρες) στις Ηνωμένες Πολιτείες (ΗΠΑ) με ESKD που ανέπτυξαν κολπική μαρμαρυγή πριν από την έναρξη της αιμοκάθαρσης. Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με βαρφαρίνη ήταν γενικά νεότεροι, είχαν χαμηλότερες βαθμολογίες CHA2DS2-VASc, λιγότερες συννοσηρότητες, αλλά ήταν πιο πιθανό να λαμβάνουν μια σειρά φαρμάκων που τροποποιούν καρδιαγγειακές παθήσεις. Η πολυπαραμετρική ανάλυση παλινδρόμησης Cox έδειξε μείωση της θνησιμότητας από κάθε αιτία, αλλά αυξημένο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου ή ΤΙΑ που απαιτούσε νοσηλεία και μείζονα αιμορραγία.

Δύο μελέτες χρησιμοποίησαν αντιστοίχιση βαθμολογίας προδιάθεσης για να αξιολογήσουν τις επιδράσεις της από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση στις αναδρομικές τους ομάδες. Η πρώτη μελέτη ανέφερε ότι η από του στόματος αντιπηκτική αγωγή μείωσε τους κινδύνους θνησιμότητας από κάθε αιτία (HR 0,67; 95% CI 0,55-0,81) και ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου (HR 0,61; 95% CI 0,41-0,89). Οι See et al διεκρίνισαν ότι η από του στόματος αντιπηκτική αγωγή συσχετίστηκε με υψηλότερο κίνδυνο ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου ή συστηματικής εμβολής (HR 1,54; 95% CI 1,29-1,84), χωρίς διαφορά στην αποτελεσματικότητα και τα αποτελέσματα ασφάλειας μεταξύ των VKA και των DOAC. Υπάρχουν δύο αναδρομικές μελέτες κοόρτης για τη θεραπεία με βαρφαρίνη που περιλαμβάνουν ασθενείς με Πάρκινσον. Ο Phan (2019) δεν διαπίστωσε στατιστικά σημαντικές διαφορές στα κλινικά αποτελέσματα μεταξύ της ομάδας βαρφαρίνης και της ομάδας που δεν έλαβε αντιπηκτική αγωγή. Αντίθετα, ο Chan (2016) ανέφερε ότι η θεραπεία με βαρφαρίνη συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου σε σύγκριση με την απουσία θεραπείας (HR 0,19; 95% CI 0,06-0,65; $p = 0,01$), χωρίς να αυξάνεται ο κίνδυνος

ενδοκρανιακής αιμορραγίας. Παρ' όλα αυτά, και οι δύο μελέτες υποβλήθηκαν σε μικρά μεγέθη δειγμάτων, σημαντική μεροληψία και έλλειψη δεδομένων διαχρονικών αποτελεσμάτων, γεγονός που καθιστά δύσκολη την εξαγωγή αιτιωδών συμπερασμάτων. Αυτό υπογραμμίζει τις συνεχιζόμενες προκλήσεις στη μελέτη αυτής της συγκεκριμένης ομάδας ασθενών.

Σύνοψη

Οι επιδράσεις της αντιπηκτικής αγωγής στα κλινικά αποτελέσματα, σε σύγκριση με την απουσία αντιπηκτικής αγωγής, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση εμφανίζουν σημαντική μεταβλητότητα στις προσδιορισμένες μελέτες. Ενώ η αντιστοίχιση βαθμολογίας προδιάθεσης χρησιμοποιείται συχνά σε παρατηρητικές μελέτες για τη βελτίωση της εκτίμησης των αποτελεσμάτων της θεραπείας, μπορεί να υπερεκτιμήσει αυτές τις επιδράσεις όταν υπάρχει σημαντική σύγχυση. Επιπλέον, η μεροληψία επιλογής που προκύπτει από τις προτιμήσεις συνταγογράφησης των κλινικών ιατρών για την έναρξη από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής περιπλέκει περαιτέρω την ερμηνεία των ευρημάτων. Όπως και με τα ευρήματα από τις υπάρχουσες μετα-αναλύσεις, η θεραπεία με βαρφαρίνη δεν έχει αποδειχθεί ότι μειώνει σημαντικά τη θνησιμότητα, τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου και θρομβοεμβολής, αλλά σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο σοβαρής αιμορραγίας, ιδιαίτερα αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου. Παρά την τάση που υποδηλώνει ότι η βαρφαρίνη μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, η συνολική προστατευτική της δράση παραμένει ασαφής. Τα διαθέσιμα στοιχεία υπογραμμίζουν την πολυπλοκότητα της εξισορρόπησης των θρομβωτικών και αιμορραγικών κινδύνων σε έναν εξαιρετικά ετερογενή πληθυσμό ασθενών. Ενώ η από του στόματος αντιπηκτική αγωγή προσφέρει πιθανά οφέλη, όπως η πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου, μια πιο λεπτομερής και εξατομικευμένη κλινική λήψη αποφάσεων είναι απαραίτητη για τη στάθμιση αυτών των οφελών έναντι των σημαντικών κινδύνων αιμορραγίας, ιδιαίτερα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.

Οι κλινικοί γιατροί θα πρέπει να αξιολογούν προσεκτικά κάθε περίπτωση, λαμβάνοντας υπόψη παράγοντες που αφορούν συγκεκριμένα τον ασθενή, όπως η συμμόρφωση με τη θεραπεία και οι ενημερωμένες προτιμήσεις, κατά την προσαρμογή των θεραπευτικών αποφάσεων. Οι διεπιστημονικές αξιολογήσεις είναι επίσης αναπόσπαστο κομμάτι της βελτιστοποίησης των αποτελεσμάτων για

τους ασθενείς. Δεδομένων των τρεχόντων στοιχείων, η απόφαση να παραιτηθεί η αντιπηκτική αγωγή είναι επίσης μια λογική στρατηγική θεραπείας, υπό την προϋπόθεση ότι οι ασθενείς είναι πλήρως ενημερωμένοι και και συμμετέχουν στη διαδικασία λήψης αποφάσεων.

Συστάσεις πρακτικής

- Η αντιπηκτική αγωγή θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ως επιλογή για την θρομβοπροφύλαξη από MBKM σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 4, 5 και ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. 2C
- Η μη παροχή αντιπηκτικής αγωγής μπορεί να θεωρηθεί ως επιλογή, ιδιαίτερα σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 5 ΧΝΝ ή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. 2C

Συστάσεις έρευνας

- Η αποτελεσματικότητα της αντιπηκτικής αγωγής στη μείωση του κινδύνου θνησιμότητας, εγκεφαλικού επεισοδίου και θρομβοεμβολής σε ασθενείς με προχωρημένη ΧΝΝ για τον προσδιορισμό συγκεκριμένων ομάδων ασθενών που είναι πιθανό να ωφεληθούν από την αντιπηκτική αγωγή για θρομβοπροφύλαξη από MBKM

Ενότητα 4β Αντιπηκτικό έναντι αντιπηκτικού ΧΝΝ στάδιο 4

Τα VKA δρουν αναστέλλοντας τη σύνθεση παραγόντων πήξης που εξαρτώνται από τη βιταμίνη K (II, VII, IX και X). Η φαρμακοκινητική είναι πολύπλοκη και παρουσιάζει σημαντική μεταβλητότητα, κυρίως λόγω του ηπατικού μεταβολισμού μέσω ενζύμων του κυτοχρώματος P450 (CYP450) όπως το CYP2C9. Τα VKA έχουν αργή έναρξη δράσης και υπόκεινται σε μεγάλο αριθμό αλληλεπιδράσεων με φάρμακα και τροφές, καθιστώντας απαραίτητη την τακτική παρακολούθηση του INR για τη διατήρηση των θεραπευτικών επιπέδων. Αντίθετα, τα DOAC έχουν πολύ διαφορετικά φαρμακοκινητικά προφίλ. Η απιξαμπάνη, η εδοξαμπάνη και η ριβαροξαμπάνη αναστέλλουν άμεσα τον παράγοντα Χα για να αποτρέψουν τον σχηματισμό θρομβίνης, ενώ η δαβιγατράνη συνδέεται αναστρέψιμα με τη θρομβίνη για να αναστέλλει την ενεργοποίηση του καταρράκτη πήξης που προκαλείται από τη θρομβίνη. Τα DOAC προσφέρουν πολλά πλεονεκτήματα, όπως πιο προβλέψιμη φαρμακοκινητική και σταθερά δοσολογικά σχήματα. Επιπλέον, τα DOAC έχουν ταχεία έναρξη δράσης και μικρότερο χρόνο ημιζωής σε σύγκριση με τα VKA. Τα DOAC μεταβολίζονται μέσω πολλαπλών οδών, συμπεριλαμβανομένων των ηπατικών

φαρμακοκινητική και σταθερά δοσολογικά σχήματα. Επιπλέον, τα DOAC έχουν ταχεία έναρξη δράσης και μικρότερο χρόνο ημιζωής σε σύγκριση με τα VKA. Τα DOAC μεταβολίζονται μέσω πολλαπλών οδών, συμπεριλαμβανομένων των ηπατικών ενζύμων, όπως η Ρ-γλυκοπρωτεΐνη και τα ένζυμα CYP, και της νεφρικής απέκκρισης. Συνεπώς, εξαρτώνται περισσότερο από τη νεφρική λειτουργία για την κάθαρση, κάτι που απαιτεί προσαρμογές δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Μέχρι σήμερα, ορισμένες μη τυχαίοποιημένες μελέτες έχουν αξιολογήσει τη συγκριτική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των DOAC έναντι της βαρφαρίνης. Συνεπώς, τα τρέχοντα στοιχεία δεν υποδεικνύουν με ακρίβεια ποιο DOAC είναι πιο αποτελεσματικό για τη διαχείριση της MBKM σε ασθενείς με ΧΝΝ. Η ανασκόπησή μας εντόπισε τρεις προοπτικές και δεκαπέντε αναδρομικές παρατηρητικές μελέτες, έξι από τις οποίες πραγματοποιήσαν αναλύσεις αντιστοίχισης τάσης. Οι περισσότερες από αυτές τις μελέτες (n=14) συνέκριναν τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας μεταξύ των DOAC και των VKA. Ορισμένες μελέτες διερεύνησαν επίσης τη συσχέτιση μεταξύ ποικίλων δόσεων DOACs (apixaban και rivaroxaban) και κλινικών αποτελεσμάτων. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι πολλές μελέτες ομαδοποίησαν ομάδες ασθενών με ΧΝΝ σταδίου 4 και 5 στον σχεδιασμό της μελέτης τους, γεγονός που περιορίζει την ικανότητα διεξαγωγής αναλύσεων υποομάδων ειδικά για το στάδιο 4 της ΧΝΝ. Μία πολυκεντρική αναδρομική μελέτη κοόρτης χρησιμοποίησε μοντέλα αναλογικών κινδύνων Cox με αντιστοίχιση βαθμολογίας προδιάθεσης για να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της ριβαροξαμπάνης έναντι της βαρφαρίνης. Σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 4, η ριβαροξαμπάνη συσχετίστηκε με 22% χαμηλότερο κίνδυνο ΤΙΑ, εγκεφαλικού επεισοδίου και θάνατος (HR 0,78· 95% CI 0,62-0,99) σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη, χωρίς σημαντική διαφορά στον κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας (HR 0,63· 95% CI 0,37-1,09). Συλλογικά, η βιβλιογραφία που προσδιορίστηκε στην ανασκόπησή μας υποδηλώνει ότι τα DOAC και τα VKA παρουσιάζουν συγκρίσιμα αποτελέσματα για τη μείωση του κινδύνου ΤΙΑ, εγκεφαλικού επεισοδίου και θρομβοεμβολής, με οριακές τάσεις που ευνοούν τα DOAC σε δύο μελέτες. Ωστόσο, πολλές μελέτες δεν αναφέρουν στατιστικά σημαντική διαφορά. Ενώ η θνησιμότητα από κάθε αιτία δεν αναφέρθηκε σε αρκετές μελέτες, τα DOAC παρουσιάζουν μια συνεπή τάση προς χαμηλότερη θνησιμότητα από κάθε αιτία σε σύγκριση με τα VKA. Όσον αφορά τον κίνδυνο αιμορραγίας, τα ευρήματα είναι

ανάμικτα, με ορισμένες μελέτες να ευνοούν τα DOAC και άλλες να μην αναφέρουν σημαντική διαφορά σε σύγκριση με τα VKA. Είναι σημαντικό να αναγνωριστεί ότι η μεταβλητότητα στα αποτελέσματα πιθανότατα οφείλεται σε διαφορές στους πληθυσμούς και τις μεθοδολογίες της μελέτης. Επομένως, απαιτούνται μελέτες υψηλής ποιότητας για την επιβεβαίωση αυτών των ευρημάτων, ώστε να επιτραπεί η παροχή πιο οριστικής καθοδήγησης σε αυτόν τον τομέα.

Το apixaban εξαρτάται λιγότερο από τη νεφρική κάθαρση σε σύγκριση με άλλα DOAC, καθιστώντας το μια ευνοϊκή επιλογή σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία όταν η βαρφαρίνη δεν αποτελεί εφικτή επιλογή αντιπηκτικής αγωγής. Ωστόσο, υπάρχουν αβεβαιότητες ως προς τη δοσολογία και μια μελέτη των Xu et al σε σοβαρά χρόνια νεφρική νόσο διαπίστωσε ότι η χορήγηση απιξαμπάνης 5 mg δύο φορές την ημέρα έναντι 2,5 mg δύο φορές την ημέρα δεν είχε διαφορά στο SSE, αλλά υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας και οι συγγραφείς προτείνουν ότι η ευρωπαϊκή δοσολογία υποστηρίζεται από τη δοσολογία του FDA.

Οι κατευθυντήριες γραμμές κλινικής πρακτικής ACC/AHA/ACCP/HRS του 2023 συνιστούν είτε τη βαρφαρίνη είτε μια αδειοδοτημένη δόση DOAC ως κατάλληλες επιλογές για τη διαχείριση της NVAF σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 4. Αντίθετα, οι κατευθυντήριες γραμμές ESC του 2024 δεν κάνουν συγκεκριμένες συστάσεις για τη χρήση DOAC σε προχωρημένη ΧΝΝ, αλλά τονίζουν ότι η δοσολογία DOAC θα πρέπει να ευθυγραμμίζεται με τις τρέχουσες συστάσεις αδειοδότησης της ΕΕ. Μια πρόσφατη μελέτη Delphi με έδρα το Ηνωμένο Βασίλειο αποκάλυψε ότι οι κλινικοί γιατροί στη νεφρολογία και την αιματολογία δείχνουν μια μέτρια προτίμηση για τα DOAC, κυρίως την απιξαμπάνη, έναντι των VKA. Ωστόσο, αυτή η προτίμηση ήταν οριακή, υποδηλώνοντας ότι δεν υπάρχει ουσιαστική διαφορά στη λήψη αποφάσεων κατά την επιλογή μεταξύ των δύο κατηγοριών από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής. Η επιλογή της από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής θα πρέπει να εξατομικεύεται, λαμβάνοντας υπόψη τα χαρακτηριστικά του ασθενούς και τους παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν την προσήλωση στη φαρμακευτική αγωγή.

ΧΝΝ στάδιο 5

Η βιβλιογραφία σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής για ΧΝΝ σταδίου 5 που δεν εξαρτάται από την

αιμοκάθαρση περιορίζεται σε έναν μικρό αριθμό μελετών (n=13) με σημαντική ετερογένεια, καθιστώντας τη βάση τεκμηρίωσης για τις επιλογές αντιπηκτικής αγωγής σε αυτήν την ομάδα ασθενών ασαφή. Τα περισσότερα δεδομένα προέρχονται από αναδρομικές παρατηρητικές μελέτες, με να έχει εντοπιστεί μόνο μία προοπτική μελέτη ομάδας. Η αντιστοίχιση βαθμολογίας προδιάθεσης χρησιμοποιήθηκε στον σχεδιασμό της μελέτης σε οκτώ μελέτες που συμπεριλήφθηκαν σε αυτήν την ανασκόπηση. Αυτές οι μελέτες επικεντρώθηκαν κυρίως στο SSE ως αποτελέσματα αποτελεσματικότητας, με τη μεγάλη αιμορραγία να ορίζεται ως το κύριο καταληκτικό σημείο ασφάλειας. Τα δεδομένα για κλινικά σημαντικά μη μείζονα αιμορραγία (CRNM) και ελάσσονα αιμορραγικά επεισόδια ήταν λιγοστά και μόνο τέσσερις μελέτες ανέφεραν αποτελέσματα σχετικά με τη θνησιμότητα από κάθε αιτία.

Βασικά ευρήματα από τους Xu et al αποκάλυψαν ότι η τυπική δόση απιξαμπάνης (5mg BD) συσχετίστηκε με υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγικών επεισοδίων (sHR 1,63; 95% CI 1,04-2,54) σε σύγκριση με μειωμένη δόση 2,5mg BD, υποστηρίζοντας την τρέχουσα αδειοδοτημένη σύσταση για μειωμένη δοσολογία σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία έως CrCl 15ml/min. Αξίζει να σημειωθεί ότι δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου, συστηματικής εμβολής ή θανάτου. Μια προοπτική μελέτη κοόρτης αξιολόγησε τα κλινικά αποτελέσματα για όλα τα DOAC, αλλά το μέγεθος του δείγματος ήταν πολύ μικρό για να επιτευχθεί επαρκής στατιστική ισχύς και κλινικά σημαντικά αποτελέσματα. Ένας επαναλαμβανόμενος περιορισμός σε αυτές τις μελέτες ήταν η συμπερίληψη ασθενών με ένα ευρύ φάσμα τιμών eGFR, που συχνά συνδυάζουν στάδια 4 και 5 της ΧΝΝ. Αυτή η συσσωμάτωση απέκρυψε την ικανότητα ακριβούς αξιολόγησης των επιδράσεων κάθε από του στόματος αντιπηκτικού ειδικά σε ασθενείς με στάδιο 5 της ΧΝΝ που δεν εξαρτάται από αιμοκάθαρση. Η τρέχουσα άδεια χρήσης της απιξαμπάνης, της εδοξαμπάνης και της ριβαροξαμπάνης επιτρέπει τη χρήση τους έως και CrCl 15 ml/min με κατάλληλες προσαρμογές δόσης. Ωστόσο, τα στοιχεία που υποστηρίζουν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα αυτών των στρατηγικών δοσολογίας σε αυτόν τον πληθυσμό παραμένουν ανεπαρκώς διερευνημένα.

Αιμοκάθαρση

Οι ομάδες που χρησιμοποιούνται σε ΑΚ έχουν τον πιο σημαντικό αριθμό διαθέσιμων

προοπτικών στοιχείων. Μέχρι σήμερα, τρεις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες, συμπεριλαμβανομένων των AXADIA-AFNET 8, RENAL-AF και Valkyrie, έχουν εξετάσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των DOAC σε άτομα που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση συντήρησης. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι τα υπάρχοντα στοιχεία των τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών περιορίζονται στον πληθυσμό ΑΚ, με τη χρήση DOACs (διφωσφονικών αντισυλληπτικών) στην Πάρκινσον να αξιολογείται κυρίως μέσω παρατηρητικών μελετών. Λόγω ανεπαρκούς στατιστικής ισχύος, τα αποτελέσματα της RENAL-AFNET 8 δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την εξαγωγή οριστικών συμπερασμάτων.

Η AXADIA-AFNET 8 είναι η πιο πρόσφατη τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή που αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της απιξαμπάνης σε δόση 2,5 mg BD σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση σε σύγκριση με την VKA. Η μελέτη χρησιμοποίησε το μοντέλο αναλογικού κινδύνου Cox και δεν διαπίστωσε διαφορά στο πρωτεύον σύνθετο αποτέλεσμα αποτελεσματικότητας (σύνθετο ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, θάνατο από κάθε αιτία, έμφραγμα του μυοκαρδίου και θρόμβωση βαθιάς φλέβας ή πνευμονική εμβολή) (HR 0,764; 95% CI 0,343-1,700) μεταξύ των ομάδων θεραπείας. Δεν υπήρξε επίσης διαφορά στο σύνθετο αποτέλεσμα ασφάλειας που ορίζεται από ένα πρώτο συμβάν μείζονος αιμορραγίας, κλινικά σχετικής μη μείζονος αιμορραγίας ή θανάτου από κάθε αιτία (HR 0,93; 95% CI 0,53-1,65) μεταξύ arixaban και VKA.

Παρά τα αναδυόμενα στοιχεία, εξακολουθεί να υπάρχει έλλειψη πειστικών στοιχείων που να καθοδηγούν τη βέλτιστη δοσολογία arixaban σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Η αμερικανική αναδρομική μελέτη κοόρτης των Siontis et al. που περιελάμβανε 25.523 ασθενείς δεν ανέφερε διαφορά στο SSE μεταξύ arixaban και βαρφαρίνης (HR 0,88; 95% CI 0,69-1,12). Αξιοσημείωτα, το arixaban μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας (HR 0,72; 95% CI 0,59-0,87). Οι αναλύσεις ευαισθησίας έδειξαν ότι η χορήγηση απιξαμπάνης 5 mg δύο φορές την ημέρα (BD) μείωσε σημαντικά τους κινδύνους SSE (HR 0,61· 95% CI 0,37-0,98) και θνησιμότητας (HR 0,64· 95% CI 0,45-0,92) σε σύγκριση με την χορήγηση απιξαμπάνης 2,5 mg BD. Τα αντικρουόμενα ευρήματα υπογραμμίζουν την ανάγκη για περαιτέρω έρευνα για τον προσδιορισμό της βέλτιστης δοσολογίας απιξαμπάνης για τη διαχείριση της MBKM στον πληθυσμό που υποβάλλεται σε ΑΚ.

Η μελέτη Valkyrie ήταν η πρώτη RCT που αξιολόγησε τη ριβαροξαμπάνη σε ασθενείς με αιμοκάθαρση. Η μειωμένη δόση ριβαροξαμπάνης στα 10 mg OD συσχετίστηκε με σημαντικά μειωμένο κίνδυνο θανατηφόρου και μη θανατηφόρου εγκεφαλι-κού επεισοδίου σε σύγκριση με τους ABK (HR 0,41· 95% CI 0,25-0,68). Επιπλέον, τα τελικά σημεία ασφάλειας, όπως η σοβαρή αιμορραγία, μειώθηκαν στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης σε σύγκριση με την ομάδα VKA (HR 0,39; 95% CI 0,17 ± 0,90). Παρά τα πολλά υποσχόμενα αυτά αποτελέσματα, το μικρό μέγεθος δείγματος των 132 συμμετεχόντων περιορίζει τη γενίκευση και τη στατιστική αξιοπιστία αυτών των αποτελεσμάτων. Εκτός από την SAFE-D (NCT03987711), η APIDP2 είναι μια γαλλική τυχαιοποιημένη ανοιχτή μελέτη (NCT06045858) που βρίσκεται υπό στρατολόγηση. Θα είναι η πρώτη RCT που αξιολογεί τη συγκριτική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της απιξαμπάνης σε μειωμένη δόση 2,5 mg BD και βαρφαρίνης σε ασθενείς με Πάρκινσον.

Η απιξαμπάνη είναι επί του παρόντος η μόνη DOAC που έχει εγκριθεί για χρήση στην αιμοκάθαρση από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των Ηνωμένων Πολιτειών (FDA). Αντίθετα, η απιξαμπάνη παραμένει χωρίς άδεια για χρήση σε ασθενείς με ΧΝΝ που εξαρτώνται από την αιμοκάθαρση στο Ηνωμένο Βασίλειο και την Ευρώπη. Ενώ οι τρέχουσες κατευθυντήριες γραμμές της ESC δεν παρέχουν συγκεκριμένες συστάσεις για τη χρήση DOAC στον πληθυσμό που υποβάλλεται σε ΑΚ, οι κατευθυντήριες γραμμές κλινικής πρακτικής του ACC του 2023 συνιστούν ότι η θεραπεία είτε με βαρφαρίνη είτε με δοσολογία απιξαμπάνης βασισμένη σε τεκμηριωμένα στοιχεία είναι κατάλληλη για τη διαχείριση της NVAF σε ασθενείς με ΧΝΝΤΣ, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που υποβάλλονται σε ΑΚ. Οι κλινικοί γιατροί θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη την διαστρωμάτωση κινδύνου και την επιλογή μεταξύ DOAC και VKA στο πλαίσιο του ασταθούς INR, του κινδύνου καλσιφύλαξης και της ευκολίας πρόσβασης στην παρακολούθηση του INR που απαιτείται για τη θεραπεία VKA. Περιπτώσεις όπου η χρήση VKA θα αντενδίκνυται περιλαμβάνουν τη νέκρωση του δέρματος που προκαλείται από VKA και την καλσιφύλαξη.

Αντιπηκτική αγωγή κυκλώματος αιμοκάθαρσης σε άτομα που λαμβάνουν θεραπευτικά αντιπηκτική αγωγή

Υπάρχουν ανησυχίες ότι για όσους λαμβάνουν πλήρως αντιπηκτική αγωγή, η πρόσθετη αντιπηκτική αγωγή για το κύκλωμα

αιμοκάθαρσης μπορεί να δημιουργήσει πρόσθετο αιμορραγικό κίνδυνο. Δεν είναι σαφές εάν υπάρχει ανάγκη για πρόσθετη αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς που λαμβάνουν μακροχρόνια από του στόματος αντιπηκτική αγωγή για την πρόληψη της πήξης του κυκλώματος. Μία μικρή μελέτη υπέδειξε ότι η αιμοκάθαρση χωρίς πρόσθετη αντιπηκτική αγωγή είναι εφικτή σε ασθενείς που λαμβάνουν από του στόματος αντιπηκτική αγωγή. Με βάση τη συναίνεση Delphi, προτείνουμε, επομένως, ότι οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση και λαμβάνουν θεραπευτική αντιπηκτική αγωγή θα πρέπει αρχικά να υποβάλλονται σε ΑΚ χωρίς πρόσθετη αντιπηκτική αγωγή στο κύκλωμα αιμοκάθαρσης.

Καλσιφύλαξη

Κατά τη συνταγογράφηση ABK θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η σπάνια απειλητική για τη ζωή πάθηση, η καλσιφύλαξη. Η καλσιφύλαξη είναι ένα σύνδρομο αγγειακής ασβεστοποίησης όπου υπάρχει απόφραξη των μικροαγγείων που οδηγεί σε εξαιρετικά επώδυνες, ισχαιμικές δερματικές βλάβες. Η καλσιφύλαξη συνήθως επηρεάζει άτομα με ΧΝΝΤΣ. Ωστόσο, η βαρφαρίνη αυξάνει τον κίνδυνο καλσιφύλαξης, με περίπου το 50% των ασθενών με ΧΝΝΤΣ και καλσιφύλαξη να λαμβάνουν βαρφαρίνη. Η βαρφαρίνη έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τον κίνδυνο θνησιμότητας σε άτομα με καλσιφύλαξη. Τα ABK αντενδίκνυνται σε ασθενείς με καλσιφύλαξη και θα πρέπει να συζητηθούν εναλλακτικές επιλογές με τον ασθενή.

Ασθενείς στη λίστα αναμονής για μεταμόσχευση νεφρού από θανόντα δότη

Για τους ασθενείς στη λίστα αναμονής για μεταμόσχευση νεφρού από θανόντα δότη, προτιμάται η χρήση ενός εύκολα αναστρέψιμου παράγοντα, καθώς απαιτείται επείγουσα αντιστροφή της αντιπηκτικής αγωγής πριν από τη χειρουργική επέμβαση. Η καθυστέρηση της μεταμόσχευσης για την κάθαρση των DOAC δεν είναι δυνατή και αυτός είναι ο λόγος που πολλά κέντρα μεταμοσχεύσεων επιλέγουν τα VKA. Υπάρχει έλλειψη δεδομένων σχετικά με τη διαχείριση της χρήσης των DOAC κατά τη στιγμή της μεταμόσχευσης από θανόντα δότη. Επομένως, προτείνουμε τα VKA να παραμείνουν η προτιμώμενη επιλογή όταν ο ασθενής βρίσκεται στη λίστα αναμονής για μεταμόσχευση νεφρού.

Πολλά υποσχόμενη φαίνεται να είναι η χρήση δοκιμασιών ούρων με ράβδους μέτρησης για την ανίχνευση κλινικά σχετικών επιπέδων DOAC. Αυτή η δοκιμασία μπορεί να παρέχει

μια γρήγορη αξιολόγηση του εάν υπάρχει DOAC για να καθοδηγήσει την κλινική διαχείριση, όπως τις διαδικασίες. Ωστόσο, προς το παρόν η χρήση αυτής της δοκιμασίας σε άτομα με μειωμένη νεφρική λειτουργία μπορεί να δώσει ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα και απαιτείται περαιτέρω εργασία για να καταστεί μια δοκιμασία κατάλληλη για άτομα με προχωρημένη νεφρική νόσο. Η ιδανική λύση θα ήταν μια εξέταση αίματος στο σημείο φροντίδας που θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς που είναι επίσης ανουρικοί, αλλά αυτό δεν έχει ακόμη αναπτυχθεί.

Συστάσεις πρακτικής

- Προτείνουμε μια κοινή προσέγγιση λήψης αποφάσεων με κατάλληλη συμβουλευτική σχετικά με τους κινδύνους και τα οφέλη των διαφορετικών επιλογών θεραπείας. 2C
- Για ασθενείς που βρίσκονται στη λίστα αναμονής για μοσχεύματα από θανόντα δότη και ξεκινούν αντιπηκτική αγωγή, προτείνουμε αυτό να γίνει με VKA. 2D
- Στη XNN σταδίου 4 (eGFR 15- $<$ 30) για θρομβοπροφύλαξη από NVAf, συνιστούμε να προσφέρετε είτε:
 - Arixaban 2,5mg δύο φορές την ημέρα
 - Edoxaban 30mg ημερησίως
 - Rivaroxaban 15mg ημερησίως
 - VKA 2B
- Στη XNN σταδίου 5 (eGFR $<$ 15 χωρίς αιμοκάθαρση) για θρομβοπροφύλαξη από NVAf, προτείνουμε να προσφέρετε είτε:
 - Arixaban 2,5mg δύο φορές την ημέρα
 - VKA 2C
- Στην αιμοκάθαρση/ περιτοναϊκή κάθαρση, για θρομβοπροφύλαξη από NVAf, προτείνουμε να προσφέρετε είτε:
 - Arixaban 2,5 mg δύο φορές την ημέρα
 - VKA 2C
- Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε AK και λαμβάνουν θεραπευτική αντιπηκτική αγωγή θα πρέπει αρχικά να υποβάλλονται σε AK χωρίς πρόσθετη αντιπηκτική αγωγή στο κύκλωμα αιμοκάθαρσης. 2D

Συστάσεις έρευνας

- Δοκιμές για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων ασφάλειας και αποτελεσματικότητας του arixaban έναντι των VKA σε ασθενείς με προχωρημένη νεφρική νόσο.
- Δοκιμές για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων ασφάλειας και αποτελεσματικότητας του rivaroxaban έναντι των VKA σε ασθενείς με προχωρημένη νεφρική νόσο.
- Δοκιμές για την αξιολόγηση της δοσολογίας DOAC σε προχωρημένη XNN, αξιολογώντας τα αποτελέσματα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας.

Ενότητα 5: Παρακολούθηση

ΣΚΕΠΤΙΚΟ

Βαρφαρίνη (και άλλοι ανταγωνιστές βιταμίνης K)

Οι εθνικές και διεθνείς οδηγίες συνιστούν την παρακολούθηση της θεραπείας με VKA χρησιμοποιώντας τον διεθνή ομαλοποιημένο λόγο (INR) με εύρος στόχο 2-3 όταν χρησιμοποιείται για κοιλιακή μαρμαρυγή (1-3). Η συχνότητα της παρακολούθησης του INR και οι προσαρμογές της δοσολογίας υπόκεινται σε τοπικές διακυμάνσεις, αλλά ένα τυπικό πρωτόκολλο στο Ηνωμένο Βασίλειο συνιστά ότι όταν ξεκινά η βαρφαρίνη, η ημερήσια ή η εναλλασσόμενη παρακολούθηση πρέπει να πραγματοποιείται μέχρι δύο διαδοχικές τιμές INR να βρίσκονται εντός εύρους. Αυτό θα πρέπει στη συνέχεια να μειωθεί σε μετρήσεις μία ή δύο φορές την εβδομάδα μέχρι δύο διαδοχικές τιμές INR να βρίσκονται εντός εύρους, στη συνέχεια μπορούν να πραγματοποιούνται λιγότερο συχνές μετρήσεις (έως το πολύ 12 εβδομαδιαίως) ανάλογα με τη σταθερότητα του INR (4). Συχνότερη παρακολούθηση (π.χ. κάθε 1-2 εβδομάδες) συνιστάται για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (4), ωστόσο, δεν εντοπίστηκαν οριστικές οδηγίες για αυτόν τον πληθυσμό και καμία από τις μελέτες που εντοπίστηκαν δεν αξιολόγησε αυτήν την πτυχή της φροντίδας. Συνεπώς, η σύστασή μας βασίζεται στις διαθέσιμες οδηγίες για τον γενικό πληθυσμό.

Η παρακολούθηση του INR μπορεί να γίνει σε διαφορετικά περιβάλλοντα, όπως γενική ιατρική, εξειδικευμένες κλινικές, κέντρα αιμοκάθαρσης ή στο σπίτι από τον ασθενή χρησιμοποιώντας συσκευές μέτρησης σημείου φροντίδας (POC). Η ακρίβεια της συσκευής CoaguChek S (Roche Diagnostics, Indianapolis, Indiana) έχει δοκιμαστεί σε σύγκριση με τις εργαστηριακές δοκιμές INR σε μια μικρή ομάδα 37 ασθενών αιμοκάθαρσης στις ΗΠΑ. Αυτό διαπίστωσε μια λογική συσχέτιση μεταξύ της μέτρησης POC και της εργαστηριακής μέτρησης, με τη μέτρηση POC να βρίσκεται εντός 0,2 της εργαστηριακής μέτρησης στο 67% και εντός 0,4 στο 89% του χρόνου.

Εκτός από την τακτική παρακολούθηση του INR, το NICE και η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία (ESC) συνιστούν την παρακολούθηση του συνολικού αντιπηκτικού ελέγχου με βαρφαρίνη χρησιμοποιώντας τον Χρόνο εντός Θεραπευτικού Εύρους (TTR), ο οποίος υπολογίζεται χρησιμοποιώντας μια επικυρωμένη μέθοδο μέτρησης, καθώς αυτός ο υψηλότερος TTR σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο ανεπιθύμητων αποτελεσμάτων στον

γενικό πληθυσμό. Ωστόσο, οι στόχοι ποικίλουν, με τις οδηγίες του Ηνωμένου Βασιλείου να υποδεικνύουν στόχο άνω του 65% και τις ευρωπαϊκές και αμερικανικές οδηγίες άνω του 70%.

Ο TTR για ασθενείς με σοβαρή έως τελικού σταδίου XNN, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που βρίσκονται σε αιμοκάθαρση, έχει αξιολογηθεί σε πολυάριθμες μελέτες. Οι ασθενείς με XNN ή σε AK έχουν συχνά μη βέλτιστες TTR σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό με εκτιμήσεις και η TTR φαίνεται να επιδεινώνεται καθώς η νεφρική λειτουργία μειώνεται. Οι περισσότερες μελέτες ασθενών με σοβαρή XNN και αιμοκάθαρση έχουν αναφέρει μη βέλτιστη TTR που κυμαίνεται από 44% έως 62%. Μελέτες από τη Σουηδία και την Ολλανδία, οι οποίες προηγουμένως έχουν αποδειχθεί ότι έχουν καλό έλεγχο της αντιπηκτικής αγωγής στον γενικό πληθυσμό, διαπίστωσαν TTR άνω του 65% σε ασθενείς με σοβαρή XNN και αιμοκάθαρση, αλλά αυτά ήταν χαμηλότερα από ό,τι για εκείνους χωρίς XNN. Η χαμηλή TTR έχει συσχετιστεί με δυσμενή κλινικά αποτελέσματα, η χαμηλή TTR μαζί με σοβαρή XNN μπορεί επομένως να αυξήσει σημαντικά τον κίνδυνο ανεπιθύμητων συμβάντων. Οι ασθενείς με σοβαρή XNN και όσοι βρίσκονται σε AK είναι σημαντικά πιο πιθανό να εμφανίσουν υποθεραπευτικά και υπερθεραπευτικά επίπεδα INR, με ταυτόχρονη αύξηση του κινδύνου ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, μικρής και μεγάλης αιμορραγίας και θανάτου σε σύγκριση με εκείνους με ήπια ή μέτρια XNN (7, 8, 9, 16, 17). Η αύξηση της TTR σε $\geq$ 70% έχει συσχετιστεί με σημαντική μείωση του κινδύνου μείζονος αιμορραγίας και θνησιμότητας από κάθε αιτία σε ασθενείς με σοβαρή XNN και σε ασθενείς που υποβάλλονται σε AK, καθώς και με τάση μείωσης του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου. Υπάρχει συζήτηση σχετικά με το εάν η TTR είναι ο σημαντικότερος παράγοντας κατά τον προσδιορισμό της επάρκειας της αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με σοβαρή XNN. Μια μελέτη από την Ολλανδία ανέφερε ποσοστό TTR 70% σε ασθενείς με σοβαρή XNN, συγκρίσιμο με ασθενείς με μέτρια ή χωρίς XNN. Ωστόσο, παρόλο που η TTR ήταν αποδεκτή, το ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν ακόμα υψηλότερο σε ασθενείς με σοβαρή XNN. Οι συγγραφείς διαπίστωσαν ότι η μεταβλητότητα INR ήταν σημαντικά υψηλότερη σε εκείνους με σοβαρή XNN σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς ή μέτρια XNN και οι αναλύσεις υπέδειξαν ότι αυτό μπορεί να μεσολαβεί στον ήδη αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων και μείζονος αιμορραγίας σε αυτήν την ομάδα. Μια περαιτέρω μελέτη στην Ιταλία υπέδειξε ότι η

αυξανόμενη μεταβλητότητα INR μπορεί να έχει σημαντικότερο αντίκτυπο στη θνησιμότητα και την αιμορραγία από την TTR. Για κάθε αύξηση μονάδας στην τυπική απόκλιση του INR, ο κίνδυνος θνησιμότητας από κάθε αιτία αυξήθηκε κατά 67% (HR 1,67, 95% CI 1,12-2,49), ενώ για TTR >65% σε σύγκριση με λιγότερο από 65% δεν υπήρξε σημαντική επίδραση στη θνησιμότητα (HR 0,77, 95% CI 0,42-1,4). Ένα TTR $\geq$ 65% συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο υποτροπιάζουσας αιμορραγίας (HR 0,35, 95% CI 0,15-0,8), αλλά η τυπική απόκλιση του INR μπορεί να είναι ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας ανά αύξηση μονάδας (HR 2,44, 95% CI 1,43-4,15). Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για να διαπιστωθεί εάν τα οφέλη της υψηλότερης TTR διατηρούνται σε ασθενείς με σοβαρή ΧΝΝ, αλλά η στόχευση για υψηλότερη TTR δεν φαίνεται να προκαλεί βλάβη, επομένως συνιστούμε να ακολουθήσετε τις οδηγίες που εκδίδονται από το NICE. Η χαμηλή TTR θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ως μέρος της κοινής λήψης αποφάσεων με τους ασθενείς σχετικά με το εάν θα πρέπει να εξεταστεί η μετάβαση σε ένα DOAC.

DOAC

Μελέτες έχουν δείξει παράταση του χρόνου ημιζωής και αυξημένη έκθεση στο φάρμακο (που αντιπροσωπεύεται από την περιοχή συγκέντρωσης κάτω από την καμπύλη (AUC)) για όλα τα DOAC, σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένων ασθενών που χρειάζονται αιμοκάθαρση. Έχουν γίνει ορισμένες αναλύσεις της σχέσης μεταξύ των επιπέδων φαρμάκων και των μετρήσεων πήξης στον πληθυσμό με ΧΝΝ. Το apixaban είναι το DOAC που έχει μελετηθεί πιο συχνά μέχρι σήμερα. Μελέτες έχουν αναλύσει τη φαρμακοκινητική του apixaban, μετά από μία εφάπαξ δόση ή σε σταθερή κατάσταση σε ασθενείς με ΧΝΝ, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που χρειάζονται θεραπεία HD. Η ανάλυση των συμμετεχόντων που είχαν CrCl 25-30 ml/min στη δοκιμή ARISTOTLE έδειξε ότι η διάμεση AUC για τις συγκεντρώσεις apixaban αυξήθηκε με χαμηλότερη CrCl, αλλά το εύρος των τιμών δεν ήταν διαφορετικό από τους ασθενείς με σχετικά διατηρημένη νεφρική λειτουργία (CrCl >30 ml/min) (19).

Μια περαιτέρω μελέτη σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 1-4 διαπίστωσε αρνητική συσχέτιση μεταξύ τόσο των μέγιστων όσο και των κατώτερων επιπέδων apixaban και της CrCl (τα επίπεδα apixaban αυξάνονται καθώς η CrCl μειώνεται), όταν η apixaban χορηγήθηκε σε δόση 5 mg BD. Η σχέση ήταν λιγότερο

ισχυρή όταν χορηγήθηκε σε δόση 2,5 mg BD. Πραγματικά δεδομένα από νοσηλευόμενους ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων τόσο των ασθενών με ΧΝΝ όσο και των ασθενών χωρίς ΧΝΝ, με διάμεση CrCl 57,2 ml/min, υποδηλώνουν ότι η κάθαρση κρεατινίνης είναι ένας σημαντικός καθοριστικός παράγοντας για την κάθαρση της apixaban. Η διερεύνηση της φαρμακοκινητικής της απιξαμπάνης σε σταθερή κατάσταση σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση δεν διαπίστωσε καμία διαφορά στις φαρμακοκινητικές μετρήσεις (συμπεριλαμβανομένων των κατώτατων (Cmin) και μέγιστων (Cmax) επιπέδων απιξαμπάνης και της AUC) μεταξύ ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία αιμοκάθαρσης και ασθενών με ΧΝΝ (CrCl 15-60) που δεν υποβάλλονται σε ΑΚ, όταν τους χορηγήθηκε η ίδια δόση. Συνολικά, αυτές οι μελέτες δείχνουν μια επίδραση της μειωμένης νεφρικής λειτουργίας στις συγκεντρώσεις apixaban, αλλά καμία διαφορά μεταξύ ασθενών με ΧΝΝ που δεν υποβάλλονται σε ΑΚ και ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία με ΑΚ.

Αρκετές μελέτες έχουν διερευνήσει την επίδραση της θεραπείας ΑΚ στις συγκεντρώσεις apixaban. Ενώ μελέτες εφάπαξ δόσης υποδεικνύουν επίδραση στον χρόνο πριν και μετά την αιμοκάθαρση, αυτό το φαινόμενο δεν παρατηρείται σε ασθενείς μόλις φτάσουν σε σταθερή κατάσταση. Σε ασθενείς που λαμβάνουν ΠΚ, η AUC των συγκεντρώσεων Apixaban φαίνεται να είναι αυξημένη, σε σύγκριση τόσο με ασθενείς σε ΑΚ όσο και με υγιή άτομα, είτε μετά από 1 εβδομάδα 2,5 mg BD, είτε με εφάπαξ δόση 5 mg.

Δύο μελέτες του Rivaroxaban σε άτομα σε ΑΚ έχουν βρει παρόμοια Cmax, αλλά αυξημένη AUC σε σύγκριση με υγιή άτομα. Καμία μελέτη δεν βρήκε διαφορά μεταξύ της δοσολογίας πριν ή μετά την ΑΚ στα επίπεδα rivaroxaban. Οι συγκεντρώσεις της εδοξαμπάνης συγκρίθηκαν μεταξύ εκείνων με CrCl 15-29 ml/min που λάμβαναν 15 mg ημερησίως και CrCl >50 ml/min που λάμβαναν είτε 30 mg είτε 60 mg. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα AUC, αλλά τα κατώτερα επίπεδα σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία φαίνεται να είναι παρόμοια με αυτά σε ασθενείς με CrCl > 50 ml/min που λάμβαναν 60 mg. Κρίσιμο είναι ότι υπάρχουν λίγα στοιχεία στον πληθυσμό με ΧΝΝ που να υποδηλώνουν σχέση μεταξύ των φαρμακοκινητικών μετρήσεων των DOAC και των κλινικών αποτελεσμάτων. Αυτή η σχέση έχει εξεταστεί σε μόνο τρεις μελέτες. Σε μια προοπτική παρατηρητική ομάδα ασθενών με ΧΝΝ σταδίων 1-4, το μέσο κατώτατο, αλλά όχι το μέγιστο, επίπεδο Apixaban ήταν σημαντικό

υψηλότερο σε εκείνους που είχαν αιμορραγικά επεισόδια, σε σύγκριση με εκείνους χωρίς αιμορραγικά επεισόδια. Δεν υπήρξε συσχέτιση μεταξύ των κορυφαίων ή κατώτερων επιπέδων και των ισχαιμικών επεισοδίων. Αντίθετα, στην τυχαίοποιημένη δοκιμή RENAL-AF του Apixaban, δεν υπήρχαν διαφορές στις φαρμακοκινητικές τιμές μεταξύ εκείνων με αιμορραγικά επεισόδια και εκείνων χωρίς, συμπεριλαμβανομένων των Cmax, Cmin και AUC0-12.

Συνοψίζοντας, οι φαρμακοκινητικές μελέτες των DOACs, τόσο σε σταθερή κατάσταση όσο και μετά από εφάπαξ δόσεις, υποδηλώνουν ότι η έκθεση στο φάρμακο, όπως αντιπροσωπεύεται από την AUC, είναι πιθανό να αυξηθεί σε ασθενείς με ΧΝΝ, είτε χωρίς αιμοκάθαρση είτε με ανάγκη ΑΚ, αλλά η επίδραση μετριάζεται με την προσαρμογή της δόσης σύμφωνα με τις αδειοδοτημένες κατευθυντήριες γραμμές. Μελέτες δείχνουν σταθερά ότι δεν υπάρχει επίδραση της νεφρικής λειτουργίας στα μέγιστα επίπεδα φαρμάκου. Παρά κάποια επίδραση της θεραπείας ΑΚ στα επίπεδα φαρμάκου, δεν φαίνεται να υπάρχει σημαντική διαφορά στην έκθεση στο φάρμακο μεταξύ ΧΝΝ χωρίς ΑΚ και εκείνων που λαμβάνουν θεραπεία ΑΚ. Η θεραπεία ΠΚ φαίνεται να σχετίζεται με υψηλότερη έκθεση στο φάρμακο. Υπάρχει έλλειψη στοιχείων που να συνδέουν τα επίπεδα του φαρμάκου και τη φαρμακοκινητική με τα κλινικά τελικά σημεία. Η τακτική παρακολούθηση της έκθεσης σε DOAC δεν συνιστάται στην άδεια κυκλοφορίας για κανένα από αυτά τα φάρμακα (32-34).

Η τυπική παρακολούθηση των DOAC, όπως η ηπατική λειτουργία, η γενική αίματος και η νεφρική λειτουργία, θα πρέπει να εφαρμόζεται σύμφωνα με τη συχνότητα που ορίζεται στις πληροφορίες του κατασκευαστή και στις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής και Ρυθμικής Εταιρείας (EHRA).

Συστάσεις πρακτικής

- Συνιστούμε η θεραπεία με VKA να παρακολουθείται χρησιμοποιώντας τον διεθνή ομαλοποιημένο λόγο (INR). 1Α
- Η συχνότητα παρακολούθησης και οι προσαρμογές της δόσης θα πρέπει να ορίζεται σε τοπικά πρωτόκολλα
- Συνιστούμε ο έλεγχος της αντιπηκτικής αγωγής με βαρφαρίνη να αξιολογείται χρησιμοποιώντας τον Χρόνο εντός θεραπευτικού εύρους (TTR), με στόχο TTR >65%. 1Β
- Για ασθενείς με προχωρημένη νεφρική νόσο, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που υποβάλλονται σε ΑΚ, συζητήστε τις επιλογές και επιτρέψτε στον ασθενή να επιλέξει εάν

υπάρχουν πολλαπλές επιλογές 2D

- Η αντιπηκτική αγωγή με VKA θα πρέπει να επανεκτιμάται όταν ο TTR είναι μικρότερος από 65%. Αυτή η αξιολόγηση θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη τη συμμόρφωση, τη γνωστική λειτουργία, την ασθένεια, τα αλληλεπιδρώντα φάρμακα και τους παράγοντες του τρόπου ζωής. 2C

- Προτείνουμε ότι η παρακολούθηση των μέγιστων και κατώτατων επιπέδων DOAC δεν είναι απαραίτητη σε προχωρημένη ΧΝΝ, εκτός εάν υπάρχει πρόσθετος λόγος παρακολούθησης, δηλαδή πιθανή αλληλεπίδραση μεταξύ φαρμάκων. 2C

Συστάσεις έρευνας

- Αξιολόγηση του κατά πόσον οι μέθοδοι συνδυασμού της μεταβλητότητας TTR και INR είναι εφικτές στην πράξη και εάν αυτά τα μέτρα μπορούν να χρησιμοποιηθούν ταυτόχρονα για τη βελτίωση των αποτελεσμάτων ασφάλειας και αποτελεσματικότητας με τα VKA.

- Απαιτείται περαιτέρω έρευνα σχετικά με τη χρησιμότητα της παρακολούθησης των επιπέδων DOAC, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τόσο τα μέγιστα όσο και τα κατώτερα επίπεδα και τα αποτελέσματα να συσχετίζονται με σοβαρά κλινικά αποτελέσματα.

Ενότητα 6: Περιοχές ενδιαφέροντος

Ενότητα 6α. Απόφραξη Αριστερού Κολπικού Αποφύγματος (LAAO)

Επισκόπηση

Το αριστερό κολπικό απόφωμα (LAA) είναι η κύρια πηγή θρομβοεμβολής σε πάνω από 90% των ασθενών με μη ρευματοειδή κολπική μαρμαρυγή (1). Σε ασθενείς όπου η επίσημη αντιπηκτική αγωγή αντενδείκνυται, υπάρχει η επιλογή κλεισίματος του LAA μέσω απολίνωσης, ακρωτηριασμού ή απόφραξης (LAAO). Αυτό μπορεί να πραγματοποιηθεί χειρουργικά ή διαδερμικά. Μετά το διαδερμικό κλείσιμο του LAA, συνιστάται μια σύντομη αγωγή αντιπηκτικής αγωγής είτε με ανταγωνιστή βιταμίνης Κ είτε με DOAC παράλληλα με ασπιρίνη για 45 ημέρες και στη συνέχεια διπλή αντιαθρομβωτική θεραπεία (DAPT) για άλλους 4,5 μήνες. Εάν οι ασθενείς έχουν απόλυτη αντένδειξη για OAC, η DAPT (ασπιρίνη συν κλοπιδογρέλη) χρησιμοποιείται για έως και 6 μήνες μετά την επέμβαση. Το 2022, ο FDA εξέδωσε έγκριση για την επέκταση της επισήμανσης των οδηγιών χρήσης για τη συσκευή WATCHMAN FLX LAAO τρέχουσας γενιάς, ώστε να συμπεριληφθεί μια επιλογή DAPT 45 ημερών ως εναλλακτική λύση στην 45ήμερη αντισυλληπτική αγωγή με αντισυλ-

ληπτικό χάπι συν ασπιρίνη για μετεγχειρητική θεραπεία ασθενών, χρησιμοποιώντας δεδομένα από το μετεγχειρητικό μητρώο NCDR-LAAO.

Χειρουργικό κλείσιμο του LAA

Η κολπική απόφωση μπορεί να απολινωθεί ή να ακρωτηριαστεί κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης καρδιοχειρουργικής επέμβασης για άλλες ενδείξεις. Η διαδικασία εκτελείται ως ρουτίνα σε ασθενείς με ένδειξη για OAC, ως συμπλήρωμα στην OAC, με την ελπίδα μείωσης των μελλοντικών θρομβοεμβολικών επιπλοκών. Υπάρχουν θωρακοσκοπικές προσεγγίσεις για το ειδικό κλείσιμο του LAA, αν και σπάνια εκτελούνται δεδομένης της διαθεσιμότητας λιγότερο επεμβατικών διαδερμικών προσεγγίσεων.

Η δοκιμή LAAOS III, τυχαιοποίησε άτομα με κολπική μαρμαρυγή που υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση για άλλη ένδειξη με βαθμολογία CHA2DS2-VASc τουλάχιστον δύο. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες: η μια (n=2379) υποβλήθηκε και η άλλη (n=2391) δεν υποβλήθηκε σε απόφραξη του LAA κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης. Το κύριο αποτέλεσμα ήταν η εμφάνιση SSE. Σημαντικό είναι ότι όλοι οι συμμετέχοντες αναμενόταν να λάβουν τη συνήθη φροντίδα, συμπεριλαμβανομένης της OAC, κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Ο πληθυσμός της μελέτης, μέσης ηλικίας 71 ετών, είχε μέση βαθμολογία CHA2DS2-VASc 4,2 και μέση παρακολούθηση 3,8 ετών. Στα 3 έτη, το 76,8% των συμμετεχόντων συνέχισε να λαμβάνει OAC. SSE εμφανίστηκε σε 114 συμμετέχοντες (4,8%) στην ομάδα απόφραξης και σε 168 (7,0%) στην ομάδα χωρίς απόφραξη (λόγος κινδύνου, 0,67; 95% CI, 0,53 έως 0,85; P = 0,001). Το LAAOS III χρησιμοποίησε μια ποικιλία τεχνικών για το κλείσιμο του LAA, αλλά δεν ανέφερε ποσοστά επιτυχίας κλεισίματος. Οι τεχνικές χειρουργικής σύγκλεισης μπορεί να είναι ελλιπείς, με ποσοστά αναφοράς σε σειρές περιστατικών σχεδόν 40%.

Επίσης, αυτοί οι ασθενείς έχουν μια άλλη κύρια ένδειξη για καρδιοχειρουργική επέμβαση και ως εκ τούτου αντιπροσωπεύουν μια περιορισμένη ομάδα και μια με σημαντικές σχετιζόμενες καρδιακές παθήσεις. Μέχρι σήμερα υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα που υποστηρίζουν τη χειρουργική LAAO χωρίς τη χρήση αντιπηκτικής αγωγής.

Διαδερμικές δοκιμές LAAO

Η κολπική απόφωση μπορεί να κλειστεί χρησιμοποιώντας ένα διαδερμικό βύσμα, π.χ.

συσκευή WATCHMAN, μια συσκευή Amplatr ή Amulet ή τεχνική απολίνωσης, π.χ. συσκευή LARIAT. Η ανατομία της LAAO είναι ετερογενής και ο λεπτομερής προεγχειρητικός σχεδιασμός είναι ζωτικής σημασίας πριν από τη διαδερμική σύγκλειση, που περιλαμβάνει έναν συνδυασμό διοισοφαγικής ηχοκαρδιογραφίας, καρδιακής αξονικής τομογραφίας και καρδιακής μαγνητικής τομογραφίας. Αυτό δεν απαιτείται για χειρουργικές προσεγγίσεις. Η διαδικασία συνήθως εκτελείται μέσω της μηριαίας φλεβικής οδού και απαιτεί διαφραγματική παρακέντηση για πρόσβαση στον αριστερό κόλπο, γεγονός που καθιστά αναγκαία τη χρήση ηπαρίνης για την αποφυγή θρόμβωσης των καθετήρων και της συσκευής απόφραξης. Μελέτες, συγκεκριμένα σε πληθυσμό χωρίς ΧΝΝ, έχουν δείξει ότι η διαδερμική LAAO δεν είναι κατώτερη από τη βαρφαρίνη ή τα DOACs για εγκεφαλικό επεισόδιο και συστηματική εμβολή με μειωμένο κίνδυνο σοβαρής αιμορραγίας. Οι δύο βασικές RCT έχουν επικεντρωθεί σε ασθενείς που είναι επιλέξιμοι για βαρφαρίνη και λαμβάνουν τη συσκευή WATCHMAN. Ως εκ τούτου, είναι η πιο συχνά εμφυτευμένη διαδερμική συσκευή LAAO και διαθέτει τα πιο ισχυρά δεδομένα για να υποστηρίξει την κλινική της χρήση. Η PROTECT-AF είναι μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, μη τυφλή μελέτη μη κατωτερότητας σε 707 ασθενείς με μη-κεραυνοβόλο κολπική μαρμαρυγή (MKM) και τουλάχιστον έναν επιπλέον παράγοντα κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου (βαθμολογία CHADS2 ≥ 1), η οποία συνέκρινε τη συσκευή WATCHMAN με τη βαρφαρίνη (στόχος INR 2-3). Η ομάδα της συσκευής έλαβε βαρφαρίνη για 45 ημέρες μετά την εμφύτευση, με 4ετή παρακολούθηση. Σε μια μέση παρακολούθηση, το ποσοστό συμβάντων (σύνθετο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας SSE και καρδιαγγειακός/ανεξήγητος θάνατος) ήταν 39/463 ασθενείς (8,4%) στην ομάδα της συσκευής σε σύγκριση με 34/244 ασθενείς (13,9%) με βαρφαρίνη (λόγος ποσοστού, 0,60· διάστημα εμπιστοσύνης 95%, 0,41-1,05), πληρώντας τα προκαθορισμένα κριτήρια τόσο για μη κατωτερότητα όσο και για ανωτερότητα.

Η PREVAIL ήταν μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη παρακολούθησης που συνέκρινε τη συσκευή WATCHMAN με βαρφαρίνη. Ασθενείς με MBKM που είχαν βαθμολογία CHADS2 ≥ 2 ή 1 και έναν άλλο παράγοντα κινδύνου ήταν επιλέξιμοι. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να υποβληθούν σε LAAO και επακόλουθη διακοπή της βαρφαρίνης (ομάδα παρέμβασης, n=269) ή να λάβουν χρόνια θεραπεία με βαρφαρίνη (ομάδα ελέγχου, n=138). Στους 18 μήνες, η διαδερμική LAAO δεν πέτυχε μη κατωτερότητα για το πρωτεύον

σύνθετο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας (σύνθετο SSE και καρδιαγγειακού/ ανεξήγητου θανάτου). Η μελέτη είχε χαμηλότερα από τα αναμενόμενα ποσοστά συμβάντων, περιορίζοντας τη στατιστική ισχύ. Σε σύγκριση με μια μετα-ανάλυση, τα συνδυασμένα 5ετή δεδομένα έκβασης του PROTECT AF και του PREVAIL καταδεικνύουν ότι η συσκευή WATCHMAN δεν είναι κατώτερη από τη βαρφαρίνη για το σύνθετο εγκεφαλικό επεισόδιο, τη συστηματική εμβολή και τον καρδιαγγειακό/ ανεξήγητο θάνατο. Η PRAGUE-17, μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, μη κατωτερότητας δοκιμή, συνέκρινε τη διαδερμική LAAO (n=201) με τα DOACs (N=201) σε ασθενείς με NVAF. Οι ασθενείς χρειάζονταν ιστορικό αιμορραγίας που απαιτούσε παρέμβαση ή νοσηλεία, προηγούμενο καρδιοεμβολικό επεισόδιο κατά τη λήψη αντιπηκτικού σκευάσματος ή/και CHA2DS2 VASc ≥ 3 και HAS-BLED >2 . Το κύριο σύνθετο αποτέλεσμα ήταν SSE, καρδιαγγειακός θάνατος, σοβαρή ή μη σοβαρή κλινικά σημαντική αιμορραγία ή επιπλοκές σχετιζόμενες με διαδικασίες/συσκευές. Σε μια διάμεση παρακολούθηση 19,9 μηνών, τα ετήσια ποσοστά του κύριου αποτελέσματος ήταν 10,99% με LAAO και 13,42% με DOAC (αναλογία κινδύνου υποκατανομής [SHR]: 0,84; 95% CI: 0,53-1,31; p=0,44;) που πληρούσε τα κριτήρια μη κατωτερότητας. Η επιλογή της συσκευής ήταν στη διακριτική ευχέρεια του κέντρου εμφύτευσης (συσκευή φυλαχτού 61,3%, WATCHMAN/WATCHMAN-FLX 38,7%) και μετά από ασθενείς με LAAO που έλαβαν 3 μήνες DAPT, σε ασθενείς με πολύ υψηλό θρομβωτικό κίνδυνο, τα εναλλακτικά σχήματα περιελάμβαναν DOAC (υποκατάσταση DAPT) για έως και 3 μήνες ή DOAC για 6 εβδομάδες ακολουθούμενα από DAPT για 6 εβδομάδες.

Καθώς οι αναλυθείσες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (RCT) περιελάμβαναν κυρίως ασθενείς που ήταν επιλέξιμοι για OAC, τα αποτελέσματά τους πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή στον ευρύτερο πληθυσμό κολπικής μαρμαρυγής. Τα στοιχεία για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της διαδερμικής LAAO σε ασθενείς που δεν μπορούν να λάβουν OAC είναι μέχρι σήμερα μόνο με τη μορφή μητρώων και σειρών περιστατικών. Τα δεδομένα ειδικά για την LAAO σε ασθενείς με XNN είναι λιγοστά. Η μεγαλύτερη, πραγματικής κλίμακας, πολυκεντρική ομάδα ασθενών με LAAO που κατηγοριοποιήθηκαν με βάση την αρχική νεφρική λειτουργία περιελάμβανε πάνω από 2100 ασθενείς που έλαβαν τη συσκευή WATCHMAN. Από αυτούς, 239 είχαν XNN σταδίου 4 ή 5, 170 και 69 αντίστοιχα. Το κύριο καταληκτικό σημείο περιελάμβανε καρδιαγγειακή (ΚΚ) θνησιμότητα, θρομβοεμβολή και μείζονα αιμορραγία. Η διάρκεια της επέμβασης αυξήθηκε παράλληλα με τη σοβαρότητα της XNN, αν και η επιτυχία της επέμβασης και τα ποσοστά οξείας επιπλοκής δεν σχετίζονταν με την αρχική κατάσταση της XNN. Το αντιθρομβωτικό σχήμα μετά την εμφύτευση και οι στρατηγικές παρακολούθησης αφέθηκαν στην προτίμηση κάθε χειριστή. Η συχνότητα εμφάνισης του πρω-τεύοντος καταληκτικού σημείου στο 1 έτος και στα 2 έτη αυξήθηκε σημαντικά με την επιδείνωση της XNN, 2ετής αθροιστική συχνότητα εμφάνισης: 14,1 (XNN στάδιο 1 και 2) έναντι 18,2 (XNN 3) έναντι 24,7 (XNN 4) έναντι 32,7 (XNN 5). Η μείωση του σχετικού κινδύνου στη συχνότητα εμφάνισης θρομβο-εμβολικών επεισοδίων και μείζονος αιμορραγίας ήταν συνεπής σε όλες τις ομάδες XNN. Εξακολουθεί να υπάρχει ισχυρή ανάγκη για επίσημη τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη (RCT) σε αυτήν την ομάδα. Η δοκιμή LAA-KIDNEY (NCT05204212) είναι η πρώτη τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή (RCT) που συνέκρινε το LAAC (Amplatzer Cardiac Plug ή/και Amulet) με την καλύτερη φαρμακευτική θεραπεία (συμπεριλαμβανομένων των VKA, των DOAC, των αντισταθμιστικών παραγόντων ή χωρίς αντιπηκτική αγωγή) σε ασθενείς με προχωρημένη XNN (eGFR <15 ml/min/1,73 m²) και μη κολπική μαρμαρυγή (NVA) με υψηλό κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου και αιμορραγίας. Ελπίζεται ότι αυτή η μελέτη θα επιτύχει καλύτερη στρατολόγηση από προηγούμενες παρόμοιες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (Watch-AFIB (NCT02039167) και STOP-HARM (NCT02885545)) οι οποίες δυστυχώς τερματίστηκαν πρόωρα λόγω αργής εγγραφής.

24

Κατευθυντήριες γραμμές

Το 2010, το NICE έκανε τις ακόλουθες συστάσεις για το διαδερμικό κλείσιμο του LAA (12). Τα τρέχοντα στοιχεία υποδηλώνουν ότι η διαδερμική απόφραξη του LAA είναι αποτελεσματική στη μείωση του κινδύνου θρομβοεμβολικών επιπλοκών που σχετίζονται με τη μη κολπική μαρμαρυγή (NVA). Όσον αφορά την ασφάλεια, υπάρχει κίνδυνος απειλητικών για τη ζωή επιπλοκών από τη διαδικασία, αλλά η συχνότητα εμφάνισής τους είναι χαμηλή. Επομένως, αυτή η διαδικασία μπορεί να χρησιμοποιηθεί υπό την προϋπόθεση ότι υπάρχουν οι συνθήκες ρυθμίσεις για την κλινική διακυβέρνηση, τη συγκατάθεση και τον έλεγχο. Η επιλογή των ασθενών θα πρέπει να πραγματοποιείται από μια διεπιστημονική ομάδα που περιλαμβάνει έναν καρδιολόγο και άλλους κατάλληλους κλινικούς ιατρούς με εμπειρία στη διαχείριση

ασθενών με κολπική μαρμαρυγή που διατρέχουν κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου.

Από τη δημοσίευση, έχουν συμβεί αρκετές κρίσιμες αλλαγές στην ανάθεση και την παροχή αυτής της υπηρεσίας (13, 14). Το 2018, το NHS England αποφάσισε να υποστηρίξει την ανάθεση της LAAO σε επιλεγμένους ασθενείς με NVAF και υψηλό θρομβοεμβολικό κίνδυνο, που ορίζεται ως CHA2DS2-VASc ≥ 2 , και όπου υπάρχει αντένδειξη για OAC που έχει αξιολογηθεί από γιατρό. Όλες οι διαδικασίες που εκτελούνται πρέπει να καταγράφονται σε ένα εθνικό Μητρώο Απόφραξης Αριστερού Κολπικού Αποφύγματος. Η ενημέρωση των κατευθυντήριων γραμμών του NICE για το 2021 με τίτλο «Διάγνωση και θεραπεία κολπικής μαρμαρυγής» επαναλαμβάνει τη σύσταση να μην προσφέρεται LAAO ως εναλλακτική λύση στην αντιπηκτική αγωγή, εκτός εάν η αντιπηκτική αγωγή αντενδείκνυται ή δεν γίνεται ανεκτά. Μια δήλωση συναίνεσης από την Ευρωπαϊκή Ένωση Καρδιακού Ρυθμού και την Ευρωπαϊκή Ένωση Διαδερμικών Καρδιαγγειακών Παρεμβάσεων που δημοσιεύτηκε το 2020 αναφέρει ότι οι ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή με βαθμολογία CHA2DS2-VASc ≥ 2 (3 στις γυναίκες) που έχουν απόλυτες αντενδείξεις για μακροχρόνια αντιπηκτική αγωγή μπορούν να ληφθούν υπόψη για LAAO εάν μπορεί να χορηγηθεί ελάχιστη περίοδος (2-4 εβδομάδες) ενός μόνο αντιπηκτικού φαρμάκου και για όσους δεν είναι πρόθυμοι να λάβουν OAC μετά από λήψη προσωπικών και λεπτομερών συμβουλών ότι, σύμφωνα με τα τρέχοντα στοιχεία, η μακροχρόνια θεραπεία OAC είναι η προτιμώμενη προφυλακτική στρατηγική (7). Οι αμερικανικές κατευθυντήριες γραμμές του 2023 αναφέρουν ότι σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή με μέτριο έως υψηλό κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου (CHA2DS2-VASc ≥ 2) και αντένδειξη για μακροχρόνια αντιπηκτική αγωγή (OAK), η διαδερμική LAAO είναι εύλογη ένδειξη 2a(B).

Ανεπίλυτα θέματα

Ενώ ο LAA είναι η κύρια πηγή σχηματισμού θρόμβων σε ασθενείς με μη ρευματοειδή κολπική μαρμαρυγή, πάνω από 10% των θρόμβων δεν βρίσκονται εντός του LAA και ως εκ τούτου η απόφραξη δεν θα εξαλείψει τον κίνδυνο. Επιπλέον, το κλείσιμο του LAA μπορεί να είναι ατελές και να παραμένει επικοινωνία μεταξύ του κολπικού προσαρτήματος και του σώματος του LAA. Η αξιολόγηση του κλεισίματος παραμένει αμφιλεγόμενη, όπως και η ποσοτικοποίηση της υπολειμματικής διαρροής και η σχέση της με τον συνεχιζόμενο θρομβοεμβολικό κίνδυνο. Το

NCDR (Εθνικό Μητρώο Καρδιαγγειακών Δεδομένων)-LAAO, ένα μητρώο παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία του προϊόντος που χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση ασθενών στις ΗΠΑ που έχουν υποβληθεί σε απόπειρα LAAO με τις συσκευές WATCHMAN/ WATCHMAN FLX, αναφέρει ποσοστά επιτυχημένου διαδερμικού κλεισίματος <85%. Σε ασθενείς με ένδειξη για ΟΑΚ, δεν αποτελεί έκπληξη η διαπίστωση θρόμβου αριστερού κόλπου κατά την απεικόνιση του LAA. Σε αυτό το σενάριο, η LAAO αντενδύκνεται και, εάν είναι εφικτό, απαιτείται βραχυπρόθεσμη (<8) στρατηγική έντονης ΟΑΚ πριν από την επανάληψη της απεικόνισης για να διασφαλιστεί η επίλυση του θρόμβου.

Όπως συμβαίνει με όλες τις νέες διαδικασίες με τον χρόνο και την εμπειρία (χειριστή και κέντρο), η ασφάλεια της διαδικασίας βελτιώνεται. Οι οξείες διαδικαστικές επιπλοκές δεν εμπίπτουν στο πεδίο εφαρμογής αυτού του εγγράφου, αλλά μπορεί να είναι σημαντικές. Οι μακροπρόθεσμες σοβαρές επιπλοκές της συσκευής είναι σπάνιες (<1%) και περιλαμβάνουν τη μετατόπιση της συσκευής, τη διάβρωση ή τον εμβολισμό, καθώς και τον κίνδυνο ενδοκαρδίτιδας. Πρακτικές σκέψεις σχετικά με την επιλογή και τη διαχείριση του LAAO από τον ασθενή έχουν πρόσφατα δημοσιευτεί (20).

Συστάσεις πρακτικής

Σε επιλεγμένους ασθενείς, η LAAO μπορεί να εξεταστεί ως επιλογή. 2B

Ενότητα 6β. Αναστολείς Παράγοντα XI - Ερευνητικά αντιπηκτικά

Τα DOAC έχουν γίνει η βασική θεραπεία για ασθενείς με MBKM. Ωστόσο, παραμένουν ανησυχίες γύρω από τον σχετικό κίνδυνο αιμορραγίας μεταξύ των ευάλωτων ομάδων ασθενών. Πρόσφατα, το ενδιαφέρον έχει εστιαστεί στους αναστολείς παράγοντα XI/XIa στην πρόληψη θρομβοεμβολικών επιπλοκών σε ασθενείς με MBKM, καθώς και στην ευρύτερη χρήση τους στην θρομβοπροφύλαξη μετά από μείζονα ορθοπεδική χειρουργική επέμβαση και νεφρική νόσο τελικού σταδίου για αντιπηκτική αγωγή κυκλώματος αιμοκάθαρσης. Ο παράγοντας XI είναι μια γλυκοπρωτεΐνη πλάσματος που δρα μέσω της εγγενούς οδού της αλληλουχίας πήξης. Όταν εμφανίζεται αγγειακή βλάβη, ο παράγοντας XI ενεργοποιείται από τη θρομβίνη (FXIa) και συμμετέχει στην ενίσχυση της παραγωγής θρομβίνης. Η συγγενής ανεπάρκεια παράγοντα XI χαρακτηρίζεται από χαμη-

λό κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής και ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου χωρίς παρατηρούμενο αυξημένο κίνδυνο αυθόρμητης αιμορραγίας. Ως εκ τούτου, ο παράγοντας XI/XIa αποτελεί έναν συναρπαστικό στόχο για διερεύνηση.

Οι αναστολείς παράγοντα XI/XIa μπορούν να χωριστούν σε τρεις ευρείες μοριακές ομάδες. Συνθετικά μικρά μόρια, όπως η ασουντεξιάνη και η μιλβεξιάνη, συνδέονται με τον παράγοντα XIa και χορηγούνται από το στόμα. Τα μονοκλωνικά αντισώματα, abelacimab και osocimab, κατάλληλα για χρήση σε σοβαρή ΧNN, χορηγούνται ενδοφλεβίως ή υποδορίως. Τρίτον, αντινοσηματικά ολιγονουκλεοτίδια (ASO) όπως η φεσομερσένη, χορηγούνται υποδόρια. Τα ASO έχουν αργή έναρξη δράσης και ως εκ τούτου η χρησιμότητα στην MBKM μπορεί να είναι περιορισμένη.

Οι κύριοι υπό έρευνα παράγοντες στην MBKM είναι η ασουντεξιάνη, η μιλβεξιάνη και η αμπελασιμάμπη. Μέχρι σήμερα έχουν αναφερθεί δύο δοκιμές φάσης 2. Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι αυτές οι μελέτες επικεντρώθηκαν κυρίως στην εύρεση δόσης και δεν συνέκριναν την αποτελεσματικότητα των φαρμάκων για την πρόληψη θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Η PACIFIC AF ήταν μια μελέτη προσδιορισμού δόσης στην οποία τυχαιοποιήθηκαν 753 άτομα με κολπική μαρμαρυγή (μέση ηλικία, 74 έτη· σχεδόν το ένα τρίτο είχε ΧNN) για να λάβουν τον από του στόματος αναστολέα του παράγοντα FXIa, ασουντε-ξιάνη (20 ή 50 mg μία φορά την ημέρα) ή απιξαμπάνη (5 mg δύο φορές την ημέρα) για 12 εβδομάδες. Οι συμμετέχοντες που έλαβαν ασουντεξιάνη είχαν παρόμοια ή χαμηλότερα ποσοστά κλινικής αιμορραγίας σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν απιξαμπάνη (HR 0,33, 90% CI 0,09 (0,97)).

• Η AZALEA-TIMI 71 διερεύνησε τον ρόλο της αβελακιμάμπης σε 1287 συμμετέχοντες, εξετάζοντας δύο τυφλές δόσεις (150mg ή 90mg) έναντι της ριβαροξαμπάνης (5). Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο, μείζων ή κλινικά σχετική μη μείζων αιμορραγία, για την αβελακιμάμπη 150 mg έναντι της αβελακιμάμπης 90 mg έναντι της ριβαροξαμπάνης, ήταν: 6,1% έναντι 4,9% έναντι 15,4% και λόγω αυτών των χαμηλότερων ποσοστών αιμορραγίας, σταμάτησε νωρίς. Υπήρξε επίσης σημαντική μείωση της μείζονος γαστρεντερικής αιμορραγίας (4).

• Η μελέτη φάσης III OCEANIC AF ήταν μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη που διερεύνησε ασουντεξιάνη 50 mg ημερησίως σε σύγκριση με την απιξαμπάνη

σε ασθενείς με μη μικτή κολπική μαρμαρυγή (MMKM) που διατρέχουν κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου για να προσδιοριστεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ασουντεξιάνης στην πρόληψη συστημικής εγκεφαλοπάθειας (SSE). Η δοκιμή είχε ως στόχο να στρατολογήσει 18.000 ασθενείς, αν και διακόπηκε από την ανεξάρτητη επιτροπή παρακολούθησης δεδομένων λόγω κατώτερης αποτελεσματικότητας της ασουντεξιάνης έναντι του σκέλους ελέγχου μετά την εγγραφή 14.830 ασθενών. SSE εμφανίστηκε σε 98 ασθενείς (1,3%) που έλαβαν ασουντεξιάνη και σε 26 (0,4%) που έλαβαν απιξαμπάνη (κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου για να προσδιοριστεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ασουντεξιάνης στην πρόληψη της συστημικής εγκεφαλοπάθειας (SSE)). Η δοκιμή είχε ως στόχο να στρατολογήσει 18.000 ασθενείς, αν και διακόπηκε από την ανεξάρτητη επιτροπή παρακολούθησης δεδομένων λόγω κατώτερης αποτελεσματικότητας της ασουντεξιάνης έναντι του σκέλους ελέγχου μετά την εγγραφή 14.830 ασθενών. SSE εμφανίστηκε σε 98 ασθενείς (1,3%) που έλαβαν ασουντεξιάνη και σε 26 (0,4%) που έλαβαν απιξαμπάνη (HR 3,79· διάστημα εμπιστοσύνης 95% [CI], 2,46 έως 5,83). Έχουν εκφραστεί ανησυχίες σχετικά με την εγκυρότητα της δοκιμής εύρεσης δόσης φάσης II ως πιθανή εξήγηση του απογοητευτικού αποτελέσματος. Υπάρχουν αρκετές κλινικές δοκιμές φάσης III σε εξέλιξη, οι οποίες περιλαμβάνουν τις εξής:

• Η LIBERXIA AF (NCT05757869) είναι μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, διπλά εικονική, παράλληλων ομάδων, ελεγχόμενη με ενεργό φάρμακο μελέτη για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του από του στόματος αναστολέα παράγοντα XIa milvexian 100mg δις ημερησίως, έναντι της arixaban σε συμμετέχοντες με κολπική μαρμαρυγή. Με εκτιμώμενη ημερομηνία ολοκλήρωσης το 2027, η δοκιμή στοχεύει στην στρατολόγηση 15.500 ασθενών.

• Η μελέτη LILAC-TIMI 76—NCT05712200 αφορά την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της αβελακιμάμπης σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (CHA2DS2VASc ≥ 4 ή ηλικία ≥ 75 και CHA2DS2VASc ≥ 3) με κολπική μαρμαρυγή που έχουν κριθεί ακατάλληλοι για από του στόματος αντιπηκτική αγωγή. Η στρατολόγηση ολοκληρώθηκε το 2025. 1900 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 για να λάβουν αβελακιμάμπη 150 mg υποδορίως ή αντίστοιχο εικονικό φάρμακο (placebo) μία φορά το μήνα και η δοκιμή περιλαμβάνει ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια.

Σύνοψη Συστάσεων

Ενότητα 2: Εκτίμηση νεφρικής λειτουργίας για δοσολογία αντιπηκτικών

Σύσταση 1A: Για τη δοσολογία των DOACs συνιστάται η χρήση της κάθαρσης κρεατινίνης κατά Cockcroft–Gault (CrCl).

Ενότητα 3: Εκτίμηση κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου και αιμορραγίας

XNN Σταδίου 4 (eGFR 15–29 ml/min/1,73m²)

Σύσταση 2B: Η βαθμολογία CHA₂DS₂-VASc μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση του κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου.

Σύσταση 2D: Οι κλίμακες αιμορραγικού κινδύνου δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται μεμονωμένα, αλλά να ενσωματώνονται σε μια συνολική κλινική αξιολόγηση ώστε να διευκολύνεται η κοινή λήψη αποφάσεων σχετικά με τη θρομβοπροφύλαξη στην κολπική μαρμαρυγή.

XNN Σταδίου 5 (eGFR <15 ml/min/1,73m² χωρίς κάθαρση) και ασθενείς σε κάθαρση

Σύσταση 2D: Οι κλίμακες κινδύνου εγκεφαλικού και αιμορραγίας δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται μεμονωμένα, αλλά να εντάσσονται σε μια ολιστική αξιολόγηση του ασθενούς.

Ενότητα 4: Επιλογές θρομβοπροφύλαξης στη μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή

Σύσταση 2C: Η αντιπηκτική αγωγή πρέπει να εξετάζεται ως πιθανή επιλογή σε:

- XNN σταδίου 4
- XNN σταδίου 5
- Ασθενείς σε αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση

Σύσταση 2C: Η μη χορήγηση οποιασδήποτε αντιπηκτικής αγωγής αποτελεί επίσης αποδεκτή επιλογή, ιδιαίτερα σε ασθενείς με XNN σταδίου 5 ή σε κάθαρση.

Σύσταση 2C: Προτείνεται διαδικασία κοινής λήψης αποφάσεων μετά από πλήρη ενημέρωση του ασθενούς σχετικά με τους κινδύνους και τα οφέλη των διαθέσιμων επιλογών.

Σύσταση 2D: Για ασθενείς που βρίσκονται σε λίστα αναμονής για μεταμόσχευση νεφρού από αποβιώσαντα δότη και πρόκειται να λάβουν αντιπηκτική αγωγή, προτείνεται η χρήση ανταγωνιστή βιταμίνης K (βαρφαρίνη).

XNN Σταδίου 4 (eGFR 15–29 ml/min/1,73m²)

Σύσταση 2B: Για πρόληψη θρομβοεμβολικών επεισοδίων προτείνεται μία από τις ακόλουθες επιλογές:

- Αrixaban 2,5 mg δύο φορές ημερησίως
- Edoxaban 30 mg ημερησίως
- Rivaroxaban 15 mg ημερησίως
- Βαρφαρίνη (VKA)

XNN Σταδίου 5 χωρίς κάθαρση (eGFR <15 ml/min/1,73m²)

Σύσταση 2C: Προτείνεται:

- Αrixaban 2,5 mg δύο φορές ημερησίως
- Βαρφαρίνη (VKA)

Ασθενείς σε αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση

Σύσταση 2C: Προτείνεται:

- Αrixaban 2,5 mg δύο φορές ημερησίως
- Βαρφαρίνη (VKA)

Σύσταση 2D: Ασθενείς σε αιμοκάθαρση που βρίσκονται ήδη σε θεραπευτικά επίπεδα αντιπηκτικής αγωγής θα πρέπει αρχικά να υποβάλλονται σε συνεδρίες αιμοκάθαρσης χωρίς επιπρόσθετη αντιπηκτική αγωγή του εξωσωματικού κυκλώματος.

Ενότητα 5: Παρακολούθηση αντιπηκτικής αγωγής

Σύσταση 1A: Η βαρφαρίνη πρέπει να παρακολουθείται με INR.

Σύσταση 1B: Ο χρόνος εντός θεραπευτικού εύρους (Time in Therapeutic Range – TTR) πρέπει να είναι ≥65%.

Σύσταση 2D: Σε ασθενείς με προχωρημένη XNN ή σε κάθαρση πρέπει να συζητούνται οι διαθέσιμες επιλογές για τη διενέργεια των ελέγχων INR.

Σύσταση 2C: Η θεραπεία με βαρφαρίνη πρέπει να επανεκτιμάται όταν το TTR είναι <65%.

Σύσταση 2C: Δεν συνιστάται η τακτική μέτρηση peak και trough επιπέδων DOACs στην προχωρημένη XNN, εκτός εάν υπάρχει ειδικός λόγος (π.χ. φαρμακευτική αλληλεπίδραση).

Ενότητα 6: Σύγκλειση Ωτίου Αριστερού Κόλπου

Σύσταση 2B: Σε επιλεγμένους ασθενείς μπορεί να εξεταστεί η σύγκλειση του ωτίου του αριστερού κόλπου (Left Atrial Appendage Occlusion).

Προτότυπο: [Anticoagulation for atrial fibrillation in adults with advanced kidney disease.](https://www.kitrinikarta.gr)

Η ευθύνη σας

Οι συστάσεις σε αυτές τις οδηγίες αντιπροσωπεύουν την άποψη του UKKA, το οποίο κατέληξε σε αυτές μετά από προσεκτική εξέταση των διαθέσιμων αποδεικτικών στοιχείων. Η Επιτροπή Σύνταξης του iNefJ δεν φέρει καμία ευθύνη για οποιαδήποτε ανακρίβεια στη μετάφραση του πρωτότυπου κειμένου ή οπιοσδήποτε επιπλοκές παρουσιαστούν από την εφαρμογή των οδηγιών αυτών στην κλινική πράξη. Οι επαγγελματίες υγείας, κατά την κρίση τους, αναμένεται να λάβουν πλήρως υπόψη τους αυτές τις συστάσεις, παράλληλα με τις εξατομικευμένες ανάγκες, προτιμήσεις και ιδιαιτερότητες των ασθενών τους. Η εφαρμογή των συστάσεων σε αυτές τις οδηγίες είναι στη διακριτική ευχέρεια των επαγγελματιών υγείας και των ασθενών τους και δεν παρακάμπτουν την ευθύνη των επαγγελματιών υγείας να λαμβάνουν αποφάσεις κατάλληλες για τις περιστάσεις του κάθε ασθενή, κατόπιν συνεννόησης με τον ασθενή και/ή τον φροντιστή ή τον κηδεμόνα του. Όλα τα προβλήματα (ανεπιθύμητες ενέργειες) που σχετίζονται με ένα φάρμακο ή ιατρική συσκευή που χρησιμοποιείται για θεραπεία ή σε ιατρική διαδικασία θα πρέπει να αναφέρονται στον ΕΟΦ συμπληρώνοντας την Κίτρινη Κάρτα. (<https://www.kitrinikarta.gr>)



Ποιότητα & ασφάλεια

Η Επιστήμη της Βελτίωσης στη Σύγχρονη Νεφρολογία

Δημήτριος Κιρμιζής¹

¹ Department of Nephrology, East Suffolk & North Essex NHS Foundation Trust, U.K.

Εισαγωγή

Η ιστορία της νεφρολογίας είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με την καινοτομία. Από την ανάπτυξη της αιμοκάθαρσης από τον Willem Kolff έως την περιτοναϊκή κάθαρση, τη μεταμόσχευση νεφρού, τις σύγχρονες τεχνικές εξωνεφρικής κάθαρσης και την κατ' οίκον αιμοκάθαρση, η ειδικότητα έχει πρωτοστατήσει στην ανάπτυξη τεχνολογιών και μοντέλων φροντίδας που πριν από μερικές δεκαετίες θα θεωρούνταν αδιάντητα. Η τεχνολογική και φαρμακολογική πρόοδος, όμως, δεν αρκεί από μόνη της για να διασφαλίσει καλύτερα αποτελέσματα. Παρά τις εντυπωσιακές εξελίξεις, εξακολουθούν να παρατηρούνται σημαντικές διαφορές μεταξύ χωρών, περιφερειών και ακόμη και μεταξύ μονάδων του ίδιου συστήματος υγείας όσον αφορά τη θνητότητα, τις νοσηλείες, τις λοιμώξεις, την αγγειακή προσπέλαση, την πρόσβαση στη μεταμόσχευση και τη χρήση των κατ' οίκον θεραπειών. Η διακύμανση αυτή δεν μπορεί πάντοτε να εξηγηθεί από τις διαφορές στη βαρύτητα των ασθενών ή τις προτιμήσεις τους. Συχνά αντικατοπτρίζει τον τρόπο με τον οποίο έχουν σχεδιαστεί και λειτουργούν τα ίδια τα συστήματα φροντίδας. Η διαπίστωση αυτή βρίσκεται στον πυρήνα της Επιστήμης της Βελτίωσης. Όπως επισήμαναν οι Batalden και Davidoff, η βελτίωση δεν αποτελεί ξεχωριστή διοικητική δραστηριότητα αλλά τη συνεχή προσπάθεια επαγγελματιών υγείας, ασθενών,

οικογενειών, ερευνητών, εκπαιδευτών και οργανισμών να επιτύχουν καλύτερα αποτελέσματα, καλύτερη λειτουργία των συστημάτων και καλύτερη μάθηση [1,2].

Το θεμελιώδες ερώτημα επομένως δεν είναι μόνο ποια θεραπεία είναι επιστημονικά αποτελεσματική. Είναι πώς μπορούμε να δημιουργήσουμε ένα σύστημα στο οποίο η αποτελεσματική θεραπεία θα παρέχεται με συνέπεια, ασφάλεια και ισότητα στον κατάλληλο ασθενή, στον κατάλληλο χρόνο και στο κατάλληλο περιβάλλον. Η προσέγγιση αυτή έχει ιδιαίτερη σημασία για τη νεφρολογία. Ο άνθρωπος με χρόνια νεφρική νόσο μπορεί να ακολουθήσει μια θεραπευτική διαδρομή δεκαετιών, ερχόμενος σε επαφή με την πρωτοβάθμια φροντίδα, τη διαβητολογία, την καρδιολογία, τα νεφρολογικά ιατρεία, τις νοσοκομειακές υπηρεσίες, τις μονάδες αιμοκάθαρσης, τα προγράμματα περιτοναϊκής κάθαρσης, την αγγειοχειρουργική, τα μεταμοσχευτικά κέντρα και την κοινωνική φροντίδα. Η ποιότητα της συνολικής φροντίδας του εξαρτάται επομένως όχι μόνο από την επιστημονική επάρκεια κάθε επαγγελματία αλλά και από την ποιότητα των συνδέσεων μεταξύ αυτών των υπηρεσιών.

Από τον έλεγχο της ποιότητας στην Επιστήμη της Βελτίωσης

Οι πρώτες οργανωμένες προσεγγίσεις στην ποιότητα επικεντρώνονταν κυρίως στον

έλεγχο του τελικού αποτελέσματος. Στη βιομηχανική παραγωγή, ένα προϊόν ελεγχόταν αφού είχε παραχθεί και, εάν ήταν ελαττωματικό, απορριπτόταν. Μια ανάλογη φιλοσοφία επικράτησε για μεγάλο διάστημα και στην υγειονομική περίθαλψη: η ποιότητα αξιολογούνταν εκ των υστέρων μέσω επιθεωρήσεων, ελέγχων συμμόρφωσης ή ανασκόπησης ανεπιθύμητων συμβάντων [1]. Η προσέγγιση αυτή παραμένει χρήσιμη, αλλά είναι ανεπαρκής όταν ο στόχος είναι η πραγματική αλλαγή. Σταδιακά έγινε κατανοητό ότι απαιτείται βαθύτερη γνώση των διεργασιών που παράγουν τα αποτελέσματα και σχεδιασμός των συστημάτων με τρόπο που να καθιστά το επιθυμητό αποτέλεσμα πιθανότερο και την αποτυχία δυσκολότερη. Η μετάβαση αυτή διαμορφώθηκε ιδιαίτερα μέσα από το έργο των Avedis Donabedian, Joseph M. Juran, W. Edwards Deming και Walter A. Shewhart [3-6]. Παρότι προέρχονταν από διαφορετικούς επιστημονικούς χώρους, τους συνέδεε μία θεμελιώδης αρχή: η ποιότητα δεν προκύπτει τυχαία. Πρέπει να σχεδιάζεται, να μετράται, να μελετάται και να βελτιώνεται συνεχώς.

Donabedian: από τη δομή στη διαδικασία και στο αποτέλεσμα

Ο Avedis Donabedian θεωρείται ένας από τους θεμελιωτές της σύγχρονης αξιολόγησης της ποιότητας. Το μοντέλο του

Θεωρητικό πλαίσιο	Κεντρική ιδέα	Εφαρμογή στη νεφρολογία
Donabedian	Δομή → Διαδικασία → Αποτέλεσμα	Στελέχωση, υποδομές και εκπαίδευση → αξιόπιστες κλινικές διαδικασίες → ασφάλεια, επιβίωση, εμπειρία και ποιότητα ζωής
Juran	Σχεδιασμός, έλεγχος και συνεχής βελτίωση της ποιότητας	Σχεδιασμός προγράμματος PD/HHD, καθορισμός KPIs, benchmarking και επανασχεδιασμός
Deming	Κατανόηση συστημάτων, διακύμανσης, ψυχολογίας και μάθησης	Ανάλυση διαφορών μεταξύ μονάδων, χρήση registry data, κουλτούρα μάθησης αντί απόδοσης ευθυνών
Shewhart / PDSA	Μικρές επαναλαμβανόμενες δοκιμές αλλαγής	Δοκιμή νέου pathway σε λίγους ασθενείς, μέτρηση, προσαρμογή και σταδιακή επέκταση
SEIPS / Human Factors	Αλληλεπίδραση ανθρώπων, εργασιών, τεχνολογίας και περιβάλλοντος	Πρόληψη λαθών στην αιμοκάθαρση, ασφαλέστερη συνταγογράφηση και σχεδιασμός διαδικασιών

Πίνακας 1. Θεμελιώδεις θεωρίες της Επιστήμης της Βελτίωσης και εφαρμογή στη νεφρολογία

βασίζεται σε τρεις αλληλένδετες διαστάσεις: δομή, διαδικασία και αποτέλεσμα [3]. Η δομή αφορά τις προϋποθέσεις μέσα στις οποίες παρέχεται η φροντίδα. Περιλαμβάνει το ανθρώπινο δυναμικό, τις υποδομές, τον εξοπλισμό, τα πληροφοριακά συστήματα, την εκπαίδευση και την οργανωτική κουλτούρα. Σε μια νεφρολογική υπηρεσία, η επάρκεια της στελέχωσης, η ύπαρξη εξειδικευμένων νοσηλευτών, η πρόσβαση σε αγγειοχειρουργικές και επεμβατικές υπηρεσίες και η δυνατότητα παροχής περιτοναϊκής ή κατ' οίκον αιμοκάθαρσης αποτελούν χαρακτηριστικά της δομής. Η διαδικασία αφορά όσα πραγματικά συμβαίνουν κατά την παροχή της φροντίδας: την προετοιμασία για θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης, τη δημιουργία και παρακολούθηση της αγγειακής προσπέλασης, την πρόληψη λοιμώξεων, τη συνταγογράφηση της αιμοκάθαρσης, την εκπαίδευση για τις διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές και την παραπομπή για μεταμόσχευση. Το αποτέλεσμα είναι η επίδραση της φροντίδας στον ασθενή και στον πληθυσμό. Η επιβίωση και οι νοσηλείες είναι σημαντικές, αλλά δεν επαρκούν. Η ποιότητα ζωής, η εμπειρία του ασθενούς, τα συμπτώματα, η ικανότητα διατήρησης της εργασίας και της κοινωνικής

ζωής και η επίτευξη των προσωπικών του στόχων πρέπει επίσης να θεωρούνται ουσιαστικά αποτελέσματα [16].

Η αξία του μοντέλου είναι ότι μετακινεί την προσοχή από το μεμονωμένο ανεπιθύμητο συμβάν στο σύστημα που το παρήγαγε. Σε μια μονάδα με υψηλό ποσοστό λοιμώξεων κεντρικών φλεβικών καθετήρων, για παράδειγμα, η διερεύνηση δεν πρέπει να περιορίζεται στο εάν ένας επαγγελματίας παρέκκλινε από το πρωτόκολλο. Πρέπει να εξετάζονται η εκπαίδευση, η στελέχωση, τα διαθέσιμα υλικά, οι διαδικασίες εισαγωγής και περιποίησης του καθετήρα, η πρόσβαση σε μόνιμη αγγειακή προσπέλαση και η συνολική κουλτούρα ασφάλειας. Το SEIPS model επέκτεινε ακριβώς αυτή τη συστημική θεώρηση, αναδεικνύοντας την αλληλεπίδραση μεταξύ ανθρώπων, εργασιών, τεχνολογίας, φυσικού περιβάλλοντος και οργανωτικών συνθηκών [9].

Juran: η ποιότητα πρέπει να σχεδιάζεται

Ο Joseph Juran επικεντρώθηκε στον τρόπο με τον οποίο η ποιότητα μπορεί να σχεδιαστεί, να παρακολουθείται και να

βελτιώνεται. Η περίφημη «Τριλογία του Juran» περιλαμβάνει τον σχεδιασμό της ποιότητας, τον έλεγχο της ποιότητας και τη βελτίωσή της [4]. Η εφαρμογή της προσέγγισης στη νεφρολογία είναι άμεση. Πριν δημιουργηθεί ή μετασχηματιστεί μια υπηρεσία, πρέπει να είναι σαφές ποιους ασθενείς επιχειρεί να εξυπηρετήσει, ποιες ανάγκες θέλει να καλύψει, ποια αποτελέσματα επιδιώκει και ποιοι πόροι απαιτούνται. Στη συνέχεια πρέπει να υπάρχουν δείκτες που επιτρέπουν να διαπιστώνεται εάν το σύστημα λειτουργεί όπως σχεδιάστηκε και ένας μηχανισμός μάθησης όταν τα αποτελέσματα αποκλίνουν. Η περιορισμένη χρήση μιας θεραπευτικής επιλογής μπορεί επομένως να αποτελεί πρόβλημα σχεδιασμού και όχι απλώς επιλογής των ασθενών. Στις κατ' οίκον θεραπείες έχουν αναγνωρισθεί εμπόδια σε επίπεδο ασθενούς, επαγγελματία, οργανισμού και συστήματος, όπως ανεπαρκής ενημέρωση, έλλειψη εμπειρίας του προσωπικού, ανεπαρκής υποστήριξη και οργανωτικά μοντέλα που ευνοούν εκ των προτέρων την αιμοκάθαρση σε κέντρο [18,19].

Η ίδια φιλοσοφία βρίσκεται πίσω από το Kaizen και το Lean Thinking: δραστη-

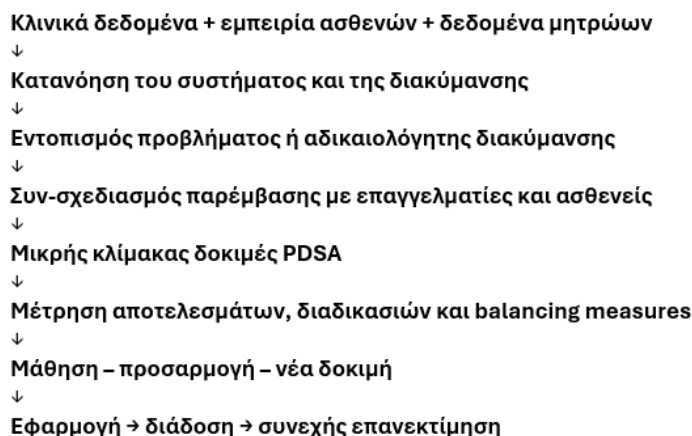
ριότητες που καταναλώνουν πόρους χωρίς να προσθέτουν αξία στον ασθενή πρέπει να αναγνωρίζονται και να περιορίζονται. Στη νεφρολογική πράξη αυτό μπορεί να σημαίνει περιττές επαναλήψεις εξετάσεων, άσκοπες μετακινήσεις, καθυστερήσεις στη δημιουργία αγγειακής προσπλάσης, επανειλημμένες επισκέψεις για διοικητικές διαδικασίες ή καθυστερημένη προετοιμασία για μεταμόσχευση. Η «αποδοτικότητα» δεν πρέπει να συγχέεται με τη μείωση της φροντίδας. Το ζητούμενο είναι η αφαίρεση δραστηριοτήτων που δεν δημιουργούν αξία ώστε να απελευθερώνονται πόροι και χρόνος για εκείνες που πραγματικά έχουν σημασία.

Deming: κατανοώντας το σύστημα και τη διακύμανση

Ο W. Edwards Deming συνέβαλε αποφασιστικά στη μετάβαση από την επιθεώρηση στη συστημική βελτίωση [6]. Η βασική του αρχή έχει ιδιαίτερη σημασία στην υγειονομική περίθαλψη: όταν ένα αποτέλεσμα επαναλαμβάνεται, η πρώτη ερώτηση πρέπει να αφορά το σύστημα που το παράγει και όχι το άτομο που βρέθηκε τελευταίο στην αλυσίδα. Η Θεωρία της Βαθιάς Γνώσης περιλαμβάνει την κατανόηση των συστημάτων, της διακύμανσης, της ψυχολογίας και της διαδικασίας παραγωγής γνώσης. Οι τέσσερις αυτές διαστάσεις είναι ιδιαίτερα σχετικές με τη νεφρο-λογία. Όλα τα συστήματα παρουσιάζουν μεταβλητότητα. Ορισμένες διακυμάνσεις είναι ενσωματωμένες στη φυσιολογική λειτουργία του συστήματος και αποτελούν «κοινά αίτια». Άλλες προκύπτουν από ασυνήθιστα συμβάντα, όπως μια επιδημία λοιμώξεων, μια αιφνίδια έλλειψη προσωπικού ή μια αστοχία εξοπλισμού, και αποτελούν «ειδικά αίτια». Η διάκριση έχει πρακτική σημασία, διότι δεν αντιμετωπίζονται με τον ίδιο τρόπο.

Η νεφρολογία είναι ειδικότητα πλούσια σε δεδομένα και σημαντική διακύμανση. Οι διαφορές στην πρόσβαση σε θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης, στις θεραπευτικές μεθόδους και στη μεταμόσχευση αποτελούν χαρακτηριστικό εύρημα των διεθνών μητρώων. Το ERA Registry επιτρέπει πλέον συστηματική σύγκριση μεταξύ δεκάδων ευρωπαϊκών χωρών και περιφερειών [24]. Η ύπαρξη όμως δεδομένων δεν ισοδυναμεί αυτομάτως με βελτίωση.

Σχήμα 1. Από την επιστημονική γνώση στη συνεχή βελτίωση της νεφρολογικής φροντίδας



Το σχήμα αποτυπώνει τη μετάβαση από την παθητική μέτρηση της ποιότητας σε ένα ενεργό σύστημα μάθησης.

Η μέτρηση παράγει πληροφορία. Η σωστή ερμηνεία της πληροφορίας παράγει γνώση. Η γνώση μπορεί να οδηγήσει σε αλλαγή και μόνο η εφαρμοσμένη και αξιολογημένη αλλαγή μπορεί να οδηγήσει σε βελτίωση [8]. Ακριβώς αυτή είναι η αξία προγραμμάτων όπως το Kidney Quality Improvement Partnership (KQIP) του Ηνωμένου Βασιλείου, το οποίο συνδέει τα δεδομένα του UK Kidney Registry με οργανωμένα προγράμματα βελτίωσης, με στόχο τη μείωση της αδικαιολόγητης διακύμανσης και τη διάδοση της μάθησης μεταξύ των νεφρολογικών υπηρεσιών [25]. Εξίσου σημαντική είναι η ψυχολογία της αλλαγής. Τα δεδομένα από μόνα τους σπάνια μεταμορφώνουν έναν οργανισμό. Η αλλαγή μπορεί να προκαλεί φόβο αποτυχίας, αίσθημα απώλειας ελέγχου ή κόπωση σε ανθρώπους που έχουν βιώσει επανειλημμένες μεταρρυθμίσεις χωρίς ουσιαστικό αποτέλεσμα. Η αποτελεσματική ηγεσία στη Βελτίωση της Ποιότητας απαιτεί επομένως κουλτούρα ψυχολογικής ασφάλειας και μετάβαση από την ερώτηση «ποιος έκανε το λάθος;» στην ερώτηση «τι ήταν αυτό στο σύστημα που επέτρεψε ή διευκόλυνε το λάθος;».

PDSA: η γέφυρα μεταξύ θεωρίας και πραγματικής αλλαγής

Η θεωρία χρειάζεται έναν πρακτικό μηχανισμό

μετάφρασης σε δράση. Ο κύκλος Plan–Do–Study–Act, με τις ρίζες του στο έργο του Shewhart και την περαιτέρω εξέλιξή του από τον Deming, αποτελεί ένα από τα βασικότερα εργαλεία αυτής της μετάβασης [5-7]. Η λογική του είναι ότι μια αλλαγή δεν χρειάζεται να εφαρμοστεί εξ αρχής σε ολόκληρο το σύστημα. Μπορεί να δοκιμαστεί σε μικρή κλίμακα, να μελετηθεί και να προσαρμοστεί πριν από την ευρύτερη εφαρμογή της. Στο στάδιο Plan καθορίζονται το πρόβλημα, ο στόχος, η παρέμβαση, οι μετρήσεις και η πρόβλεψη για το αναμενόμενο αποτέλεσμα. Στο Do η αλλαγή δοκιμάζεται σε πραγματικές συνθήκες, αρχικά σε μικρή κλίμακα. Στο Study τα αποτελέσματα συγκρίνονται με όσα είχαν προβλεφθεί, με στόχο όχι απλώς την κρίση «πέτυχε ή απέτυχε» αλλά τη μάθηση. Στο Act αποφασίζεται εάν η αλλαγή θα υιοθετηθεί, θα τροποποιηθεί ή θα εγκαταλειφθεί και ξεκινά νέος κύκλος [7].

Το Model for Improvement συνδέει τον PDSA με τρία θεμελιώδη ερωτήματα: τι προσπαθούμε να πετύχουμε, πώς θα γνωρίζουμε ότι μια αλλαγή αποτελεί πράγματι βελτίωση και ποιες αλλαγές είναι πιθανό να οδηγήσουν στο επιθυμητό αποτέλεσμα [7]. Η απλότητα της μεθόδου δεν πρέπει να οδηγεί σε επιφανειακή εφαρμογή. Οι συστηματικές ανασκοπήσεις έχουν δείξει ότι οι κύκλοι PDSA συχνά χρησιμοποιούνται

χωρίς σαφείς προβλέψεις, επαρκή μέτρηση ή πραγματική επαναληπτικότητα [10,11]. Επομένως, η αξία του PDSA βρίσκεται στην πειθαρχημένη εφαρμογή του και όχι απλώς στη χρήση της ορολογίας.

Οι πολλαπλοί στόχοι της σύγχρονης ποιότητας

Η Βελτίωση της Ποιότητας του 21ου αιώνα δεν μπορεί πλέον να επικεντρώνεται σε έναν μόνο δείκτη. Ο Berwick και οι συνεργάτες του εισήγαγαν την έννοια του Triple Aim, συνδέοντας την εμπειρία φροντίδας, την υγεία του πληθυσμού και το κόστος [12]. Η σύγχρονη σκέψη προχωρεί ακόμη περισσότερο, αναγνωρίζοντας ότι τα προγράμματα βελτίωσης οφείλουν να διαχειρίζονται ταυτόχρονα πολλούς στόχους, οι οποίοι ορισμένες φορές μπορεί να συγκρούονται [13]. Στη νεφρολογία αυτό σημαίνει ότι μια παρέμβαση δεν πρέπει να κρίνεται μόνο από το εάν μειώνει έναν εργαστηριακό δείκτη ή το κόστος. Πρέπει να εξετάζονται παράλληλα η ασφάλεια, η ισότητα, η εμπειρία των ασθενών, η περιβαλλοντική επίπτωση και το φορτίο που η ίδια η παρέμβαση επιβάλλει στους ασθενείς και στους επαγγελματίες.

Ισότητα: μια παρέμβαση δεν είναι βελτίωση εάν διευρύνει το χάσμα

Η νεφρική νόσος είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη στις κοινωνικές και δομικές ανισότητες. Οι κοινωνικοοικονομικές συνθήκες, η εκπαίδευση, η γεωγραφία, η υγειονομική παιδεία και η κοινωνική υποστήριξη επηρεάζουν τόσο την ανάπτυξη και εξέλιξη της ΧΝΝ όσο και την πρόσβαση σε εξειδικευμένη φροντίδα και μεταμόσχευση [14,15]. Επομένως, μια μέση βελτίωση του αποτελέσματος ενός πληθυσμού δεν αρκεί. Πρέπει να εξετάζεται εάν συγκεκριμένες ομάδες παραμένουν πίσω. Ακόμη και μια φαινομενικά θετική αλλαγή, όπως η μεταφορά μέρους της παρακολούθησης σε ψηφιακό περιβάλλον, μπορεί να ενισχύσει την ανισότητα εάν οι ηλικιωμένοι, οι οικονομικά ευάλωτοι ή οι ασθενείς με χαμηλή ψηφιακή παιδεία δυσκολεύονται να χρησιμοποιήσουν την υπηρεσία. Η ισότητα δεν είναι συνεπώς ένα πρόσθετο «κοινωνικό» κριτήριο δίπλα στην ποιότητα. Είναι συστατικό της ποιότητας.

Διάσταση	Κεντρικό ερώτημα	Ενδεικτικό νεφρολογικό πεδίο
Ισότητα	Ωφελούνται όλοι οι ασθενείς εξίσου;	Πρόσβαση σε νεφρολόγο, μεταμόσχευση και home therapies
Ασφάλεια	Μειώνεται ο κίνδυνος βλάβης;	Λοιμώξεις, αγγειακή προσπέλαση, φάρμακα, μεταβάσεις φροντίδας
Αξία / διακύμανση	Παρέχουμε την κατάλληλη φροντίδα χωρίς αδικαιολόγητες διαφορές;	Διαφορές μεταξύ μονάδων σε modality mix, νοσηλείες και outcomes
Προσωποκεντρικότητα	Μετράμε αυτά που έχουν σημασία για τον ασθενή;	PROMs, συμπτώματα, λειτουργικότητα, ποιότητα ζωής
Συν-παραγωγή	Σχεδιάστηκε η υπηρεσία μαζί με τους ανθρώπους που τη χρησιμοποιούν;	Εκπαίδευση ESKD, PD/HHD programmes, transition pathways
Ολοκλήρωση	Λειτουργούν οι υπηρεσίες ως ενιαία διαδρομή;	Primary care-CKD-KRT-transplant-conservative care
Βιωσιμότητα	Ποιο είναι το περιβαλλοντικό αποτύπωμα;	Νερό, ενέργεια, απόβλητα και μετακινήσεις στην αιμοκάθαρση
Εκπαίδευση	Διαθέτει το προσωπικό τις απαιτούμενες δεξιότητες;	QI capability, dialysis competencies, συνεχιζόμενη αξιολόγηση

Πίνακας 2. Σύγχρονες διαστάσεις της Βελτίωσης της Ποιότητας στη νεφρολογία

Προσωποκεντρική φροντίδα και συν-παραγωγή

Η νεφρολογία αποτελεί κατεξοχήν ειδικότητα όπου οι προτιμήσεις και οι στόχοι ζωής πρέπει να επηρεάζουν τη θεραπευτική επιλογή. Η απόφαση μεταξύ μεταμόσχευσης, ΠΚ, αιμοκάθαρσης στο σπίτι, αιμοκάθαρσης σε μονάδα ή συντηρητικής αντιμετώπισης δεν μπορεί να βασίζεται αποκλειστικά σε βιοϊατρικά δεδομένα. Ενώ για άλλους ασθενείς, η επιβίωση μπορεί να αποτελεί την πρώτη προτεραιότητα, για άλλους η δυνατότητα να παραμείνουν στο σπίτι, να εργάζονται, να ταξιδεύουν ή να διατηρούν την ανεξαρτησία τους μπορεί να είναι εξίσου σημαντική. Τα Patient-Reported Outcome Measures (PROMs) προσφέρουν έναν τρόπο να εισαχθούν αυτές οι διαστάσεις συστηματικότερα στη μέτρηση της ποιότητας [16]. Η συν-παραγωγή προχωρεί ακόμη περισσότερο. Δεν αρκεί ο ασθενής να επιλέγει μεταξύ υπηρεσιών που έχουν ήδη

σχεδιαστεί από επαγγελματίες. Πρέπει να συμμετέχει στον σχεδιασμό τους. Η βιωμένη εμπειρία της χρόνιας νεφρικής νόσου αποτελεί μορφή γνώσης που συμπληρώνει και δεν ανταγωνίζεται την επαγγελματική τεχνογνωσία [17].

Οι κατ' οίκον θεραπείες ως δοκιμασία της ποιότητας του συστήματος

Η ανάπτυξη των κατ' οίκον θεραπειών αποτελεί χαρακτηριστικό παράδειγμα του τρόπου με τον οποίο η Επιστήμη της Βελτίωσης μπορεί να μεταβάλει την οπτική μας. Η περιορισμένη χρήση της ΠΚ ή της κατ' οίκον αιμοκάθαρσης δεν μπορεί να αποδίδεται αυτομάτως στις «προτιμήσεις των ασθενών». Οι προτιμήσεις διαμορφώνονται μέσα σε ένα συγκεκριμένο περιβάλλον. Εάν ο ασθενής ενημερωθεί αργά, εάν δεν συναντήσει ποτέ μια έμπειρη ομάδα home therapies, εάν η διαδικασία τοποθέτησης περιτοναϊκού καθετήρα είναι δύσκολη

ή εάν η υγειονομική ομάδα παρουσιάζει την αιμοκάθαρση σε Μονάδα ως αυτονόητη επιλογή, η τελική απόφαση έχει ήδη επηρεαστεί από το σύστημα [18,19]. Οι σύγχρονες ανασκοπήσεις δείχνουν ότι η γνώση, η υποστήριξη, το οικιακό περιβάλλον, η επιβάρυνση της θεραπείας, οι δεξιότητες και η εμπειρία του προσωπικού αποτελούν σημαντικούς παράγοντες υιοθέτησης των home therapies [18,19]. Αυτό σημαίνει ότι η ανάπτυξη των κατ' οίκον θεραπειών δεν είναι απλώς ζήτημα «προώθησης» μιας μεθόδου. Είναι έργο επανασχεδιασμού του συστήματος.

Οι Μεταβατικές Μονάδες Φροντίδας

Οι Transitional Care Units αποτελούν ιδιαίτερα ενδιαφέρον παράδειγμα εφαρμογής αυτής της λογικής. Ένας σημαντικός αριθμός ασθενών αρχίζει αιμοκάθαρση επειγόντως, χωρίς να έχει προηγηθεί επαρκούς προετοιμασίας ή ουσιαστική συζήτηση για όλες τις θεραπευτικές επιλογές. Η παραδοσιακή λειτουργία μπορεί εύκολα να μετατρέψει την επείγουσα έναρξη σε μόνιμη διαδρομή. Ο ασθενής αρχίζει αιμοκάθαρση με καθετήρα, ενσωματώνεται σε ένα σταθερό πρόγραμμα και, μετά από λίγες εβδομάδες, η προσωρινή λύση έχει μετατραπεί σε μακροχρόνια θεραπευτική επιλογή χωρίς ουσιαστική επανεξέταση. Οι Transitional Care Units αντιμετωπίζουν τις πρώτες εβδομάδες θεραπείας ως περίοδο εκπαίδευσης, σταθεροποίησης και επαναξιολόγησης. Συνδυάζουν ενισχυμένη ενημέρωση, ψυχοκοινωνική υποστήριξη, case management, προετοιμασία για home therapies, καλύτερη αγγειακή προσπέλαση και έγκαιρη μεταμοσχευτική παραπομπή. Τα διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν ότι μπορούν να αυξήσουν την πρόσβαση σε κατ' οίκον θεραπείες και να βελτιώσουν σημαντικές διαδικασίες της πρώιμης φάσης της νεφρικής υποκατάστασης [20].

Πράσινη Νεφρολογία: η περιβαλλοντική βιωσιμότητα ως δείκτης ποιότητας

Η αιμοκάθαρση συγκαταλέγεται στις πλέον απαιτητικές θεραπείες ως προς την κατανάλωση νερού, ενέργειας και αναλωσίμων [21]. Η παραγωγή υπερ-καθαρού ύδατος συνοδεύεται από σημαντικές απώλειες

μέσω αντίστροφης ώσμωσης, ενώ η χρήση πλαστικών μιας χρήσης και οι επαναλαμβανόμενες μετακινήσεις των ασθενών προσθέτουν σημαντικό περιβαλλοντικό φορτίο. Η περιβαλλοντική διάσταση δεν αποτελεί πλέον περιφερειακό θέμα. Η πρόσφατη βιβλιογραφία έχει χαρτογραφήσει παρεμβάσεις που αφορούν τη χρήση νερού, την ενεργειακή απόδοση, τα απόβλητα, τις προμήθειες και τη μείωση των μετακινήσεων [21,22]. Το 2026, το KDIGO αφιέρωσε ειδικό Controversies Conference στη βιώσιμη αιμοκάθαρση, αναγνωρίζοντας ότι η περιβαλλοντική βιωσιμότητα πρέπει πλέον να ενσωματώνεται στον σχεδιασμό της θεραπείας [23]. Ενσωματώνεται στον σχεδιασμό της θεραπείας [23]. Η Πράσινη Νεφρολογία δεν σημαίνει ότι επιλέγουμε μια λιγότερο αποτελεσματική θεραπεία για περιβαλλοντικούς λόγους. Σημαίνει ότι για ισοδύναμες κλινικές επιλογές οφείλουμε να εξετάζουμε και την κατανάλωση πόρων και ότι πρέπει να επανασχεδιάζουμε τις διαδικασίες ώστε να αποφεύγεται η περιβαλλοντική σπατάλη χωρίς υποβάθμιση της φροντίδας.

Εκπαίδευση στη Βελτίωση της Ποιότητας: κλινική και όχι διοικητική δεξιότητα

Παρά τη σημασία της, η Επιστήμη της Βελτίωσης εξακολουθεί να καταλαμβάνει περιορισμένη θέση σε πολλά εκπαιδευτικά προγράμματα επαγγελματιών υγείας. Ο νεφρολόγος εκπαιδεύεται εκτενώς στην παθοφυσιολογία, στη φαρμακολογία, στην εξωνεφρική κάθαρση και στη μεταμόσχευση, αλλά μπορεί να ολοκληρώσει την ειδικότητά του χωρίς συστηματική εκπαίδευση στη μελέτη της διακύμανσης, στον σχεδιασμό ενός δείκτη ποιότητας ή στην εφαρμογή κύκλων PDSA. Αυτό είναι ένα ουσιαστικό κενό. Η ποιότητα και η ασφάλεια δεν αποτελούν απλώς αρμοδιότητες διευθυντών ή διοικήσεων. Αποτελούν κλινικές δεξιότητες. Η βιβλιογραφία δείχνει ότι η διδασκαλία της Βελτίωσης της Ποιότητας είναι αποτελεσματικότερη όταν συνδέεται με πραγματικά projects, διεπιστημονική μάθηση και καθοδήγηση και όχι όταν περιορίζεται στη θεωρητική διδασκαλία [26]. Ο σύγχρονος νεφρολόγος πρέπει να είναι ικανός όχι μόνο να αντιμετωπίσει την υπερκαλιαιμία ενός ασθενούς αλλά να διε-

ρωτηθεί γιατί παρόμοιοι ασθενείς επανέρχονται συστηματικά στο νοσοκομείο με υπερκαλιαιμία και ποια αλλαγή στο σύστημα θα μπορούσε να αποτρέψει αυτά τα επεισόδια.

Εκπαίδευση και πιστοποίηση του προσωπικού αιμοκάθαρσης

Η εκπαίδευση αποκτά ιδιαίτερη σημασία στην αιμοκάθαρση. Η θεραπεία δεν αποτελεί απλή λειτουργία μιας συσκευής αλλά πολύπλοκη κλινική παρέμβαση που απαιτεί κατανόηση της νεφρικής ανεπάρκειας, των μεταβολών υγρών και ηλεκτρο-λυτών, της αιμοδυναμικής, των φαρμάκων, των αγγειακών προσπελάσεων, των λοιμώξεων και των επειγόντων συμβαμάτων. Από την οπτική του Donabedian, η εκπαίδευση και η επάρκεια του προσωπικού αποτελούν καίρια στοιχεία της δομής. Είναι επομένως εύλογο η ποιότητα της εκπαίδευσης να επηρεάζει την αξιοπιστία των διαδικασιών και τελικά την ασφάλεια. Η πιστοποίηση μπορεί να αποτελέσει σημαντικό-κό εργαλείο διασφάλισης της ποιότητας, αλλά δεν πρέπει να συγχέεται με την ίδια την ποιότητα. Η ύπαρξη ενός πιστοποιητικού δεν αποδεικνύει από μόνη της επαγγελματική επάρκεια. Ένα ουσιαστικό σύστημα πιστοποίησης θα πρέπει να ξεκινά από σαφώς καθορισμένες απαιτούμενες ικανότητες και μαθησιακά αποτελέσματα. Η διάρκεια και το περιεχόμενο της κλινικής εκπαίδευσης πρέπει να αντανακλούν την πολυπλοκότητα της ευθύνης. Απαιτούνται αξιολόγηση πραγματικών γνώσεων και δεξιοτήτων, εποπτευόμενη κλινική εμπειρία και μηχανισμοί διατήρησης και επαναξιολόγησης της επάρκειας. Το κρίσιμο ερώτημα επομένως δεν είναι «έχει πιστοποιηθεί ο επαγγελματίας;», αλλά «το σύστημα εκπαίδευσης και πιστοποίησης αυξάνει αποδεδειγμένα την ασφάλεια και την αξιοπιστία της παρεχόμενης φροντίδας;». Η μετατόπιση αυτή είναι ουσιώδης. Μετατρέπει την πιστοποίηση από διοικητική διαδικασία σε παρέμβαση ποιότητας και ασφάλειας.

Από τις απομονωμένες υπηρεσίες στα ολοκληρωμένα νεφρολογικά δίκτυα

Ένας ασθενής με ΧΝΝ μπορεί να λαμβάνει εξαιρετική φροντίδα από τον γενικό ιατρό,

τον διαβητολόγο, τον καρδιολόγο και τον νεφρολόγο του και ταυτόχρονα η συνο-λική του εμπειρία να παραμένει κατακερματισμένη. Η ποιότητα του συστήματος δεν καθορίζεται μόνο από την ποιότητα κάθε επιμέρους υπηρεσίας, αλλά και από την ποιότητα των συνδέσεων μεταξύ τους. Η ολοκληρωμένη νεφρολογική φροντίδα απαιτεί επομένως να θεωρούμε την πρόληψη, την πρώιμη ΧΝΝ, την προχωρημένη νεφρική νόσο, την προετοιμασία για θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης, την αιμοκάθαρση, την ΠΚ, την κατ' οίκον αιμοκάθαρση, τη μεταμόσχευση και τη συντηρητική αντιμετώπιση ως τμήματα μιας ενιαίας συνεχούς διαδρομής. Σε ένα τέτοιο μοντέλο, η θεραπεία πρέπει να ακολουθεί τον ασθενή και όχι ο ασθενής την διοικητική αρχιτεκτονική του συστήματος. Αυτό απαιτεί κοινά δεδομένα, σαφείς διαδρομές παραπομπής, κοινή λογοδοσία και συστηματική επικοινωνία μεταξύ πρωτοβάθμιας, δευτεροβάθμιας και τριτοβάθμιας φροντίδας.

Μια ιδιαίτερη πρόκληση για την ελληνική νεφρολογία

Η συζήτηση έχει ιδιαίτερη σημασία στην Ελλάδα. Σύμφωνα με το ERA Registry, το 2023 η επίπτωση θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης στη χώρα ήταν 250 ασθενείς ανά εκατομμύριο πληθυσμού, μία από τις υψηλότερες καταγεγραμμένες τιμές μεταξύ των ευρωπαϊκών χωρών που συμμετείχαν στο Registry. Ο συνολικός επιπολασμός της θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης ήταν 1.497 ανά εκατομμύριο πληθυσμού [24]. Τα στοιχεία αυτά δεν αποτελούν απλώς επιδημιολογική πληροφορία. Αναδεικνύουν το μέγεθος της πρόκλησης για τη βιωσιμότητα και την ποιότητα των υπηρεσιών. Η ελληνική νεφρολογία διαθέτει σημαντική κλινική εμπειρία και ένα εκτεταμένο δίκτυο παροχής θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης. Το ερώτημα για την επόμενη περίοδο όμως δεν μπορεί να είναι μόνο πόσες θέσεις αιμοκάθαρσης διαθέτει το σύστημα. Πρέπει να αφορά το κατά πόσο το σύστημα προσφέρει πραγματικά σε κάθε ασθενή πρόσβαση σε όλο το φάσμα της νεφρολογικής φροντίδας. Χρειαζόμαστε επομένως μια συστηματικότερη συζήτηση για το ποιοι δείκτες πρέπει να μετρώνται, ποια διακύμανση μεταξύ υπηρεσιών είναι δικαιολογη-

μένη και ποια όχι, πόσο έγκαιρα ενημερώνονται οι ασθενείς για τις θεραπευτικές επιλογές, πόσο εύκολη είναι η πρόσβαση στην περιτοναϊκή κάθαρση, στην κατ' οίκον αιμοκάθαρση και στη μεταμόσχευση και κατά πόσο οι ίδιοι οι ασθενείς συμμετέχουν στον σχεδιασμό της φροντίδας. Ένα εθνικό πλαίσιο Βελτίωσης της Ποιότητας στη νεφρολογία θα μπορούσε να συνδέσει τη συλλογή δεδομένων με benchmarking, τοπικά προγράμματα βελτίωσης της εκπαίδευσης των επαγγελματιών και συστηματική συμμετοχή των ασθενών. Η διεθνής εμπειρία του KQIP δείχνει ότι ένα registry αποκτά τη μεγαλύτερη αξία του όταν μετατρέπεται από μηχανισμό καταγραφής σε μηχανισμό μάθησης [25].

Συμπεράσματα

Η Επιστήμη της Βελτίωσης δεν αποτελεί ακόμη μία διοικητική θεωρία που προστίθεται στις πολλές απαιτήσεις της σύγχρονης ιατρικής. Αποτελεί έναν διαφορετικό τρόπο κατανόησης της κλινικής πραγματικότητας. Ο Donabedian μας δίδαξε να εξετάζουμε τη σχέση ανάμεσα στη δομή, στη διαδικασία και στο αποτέλεσμα. Ο Juran έδειξε ότι η ποιότητα πρέπει να σχεδιάζεται και να βελτιώνεται συνεχώς. Ο Deming ανέδειξε τη σημασία της κατανόησης του συστήματος, της διακύμανσης και της ανθρώπινης συμπεριφοράς. Ο Shewhart και ο κύκλος PDSA προσέφεραν έναν πρακτικό τρόπο μετατροπής των ιδεών σε ελεγχόμενα πειράματα και των πειραμάτων σε οργανωσιακή μάθηση.

Για τη νεφρολογία, οι αρχές αυτές έχουν ιδιαίτερη σημασία. Η πολυπλοκότητα των θεραπευτικών διαδρομών, η μακροχρόνια σχέση με τον ασθενή, η τεχνολογική εξάρτηση, η ανάγκη διεπιστημονικής συνεργασίας και ο μεγάλος όγκος διαθέσιμων δεδομένων καθιστούν την ειδικότητα ιδανικό πεδίο εφαρμογής της Επιστήμης της Βελτίωσης. Το επόμενο στάδιο της εξέλιξης της νεφρολογίας δεν θα καθοριστεί μόνο από την ανάπτυξη νέων φαρμάκων, καλύτερων μηχανημάτων αιμοκάθαρσης ή νέων τεχνικών μεταμόσχευσης. Θα εξαρτηθεί εξίσου από την ικανότητά μας να δημιουργήσουμε καλύτερα συστήματα. Αυτό σημαίνει συστήματα στα οποία η ποιότητα δεν ταυτίζεται με λίγους εργαστηριακούς στόχους, η πιστοποίηση δεν υποκαθιστά την

πραγματική επαγγελματική επάρκεια, η θεραπευτική επιλογή δεν καθορίζεται από το πού έτυχε να παρακολουθείται ο ασθενής και η μέτρηση δεν αποτελεί αυτοσκοπό. Σημαίνει συστήματα που μαθαίνουν. Η επιτυχία των κατ' οίκον θεραπειών, των Μεταβατικών Μονάδων, των ολοκληρωμένων νεφρολογικών δικτύων και κάθε μελλοντικής μεταρρύθμισης θα εξαρτηθεί τελικά από την ίδια θεμελιώδη διαδικασία: να γνωρίζουμε τι προσπαθούμε να πετύχουμε, να μετράμε εάν το πετυχαίνουμε, να μαθαίνουμε από τις διακυμάνσεις και τις αποτυχίες και να επανασχεδιάζουμε συνεχώς το σύστημα. Η ποιότητα δεν είναι προϊόν τύχης ούτε αποτέλεσμα μόνο καλών προθέσεων. Είναι αποτέλεσμα σχεδιασμού, μέτρησης, μάθησης και συνεχούς βελτίωσης. Εάν επιθυμούμε διαφορετικά αποτελέσματα για τους ασθενείς μας, δεν αρκεί να ζητάμε από τους ανθρώπους να προσπαθούν περισσότερο μέσα στα ίδια συστήματα. Πρέπει να σχεδιάσουμε καλύτερα συστήματα.

Βιβλιογραφικές παραπομπές

1. Parry GJ. A brief history of quality improvement. *J Oncol Pract.* 2014;10:196-199. doi:10.1200/JOP.2014.001436.
2. Batalden PB, Davidoff F. What is "quality improvement" and how can it transform healthcare? *Qual Saf Health Care.* 2007;16:2-3. doi:10.1136/qshc.2006.022046.
3. Donabedian A. The quality of care. How can it be assessed? *JAMA.* 1988;260:1743-1748. doi:10.1001/jama.260.12.1743.
4. Juran JM. The quality trilogy. *Qual Prog.* 1986;19:19-24.
5. Shewhart WA. *Economic Control of Quality of Manufactured Product.* New York: D Van Nostrand Company; 1931.
6. Deming WE. *Out of the Crisis.* Cambridge, MA: Massachusetts Institute of Technology, Center for Advanced Engineering Study; 1986.
7. Langley GL, Moen RD, Nolan KM, Nolan TW, Norman CL, Provost LP. *The Improvement Guide: A Practical Approach to Enhancing Organizational Performance.* 2nd ed. San Francisco: Jossey-Bass; 2009.
8. Perla RJ, Provost LP, Parry GJ. Seven propositions of the science of improvement: exploring foundations. *Q Man Health Care.* 2013; 22:170186. doi:10.1097/QMH.0b013e31829a6a15

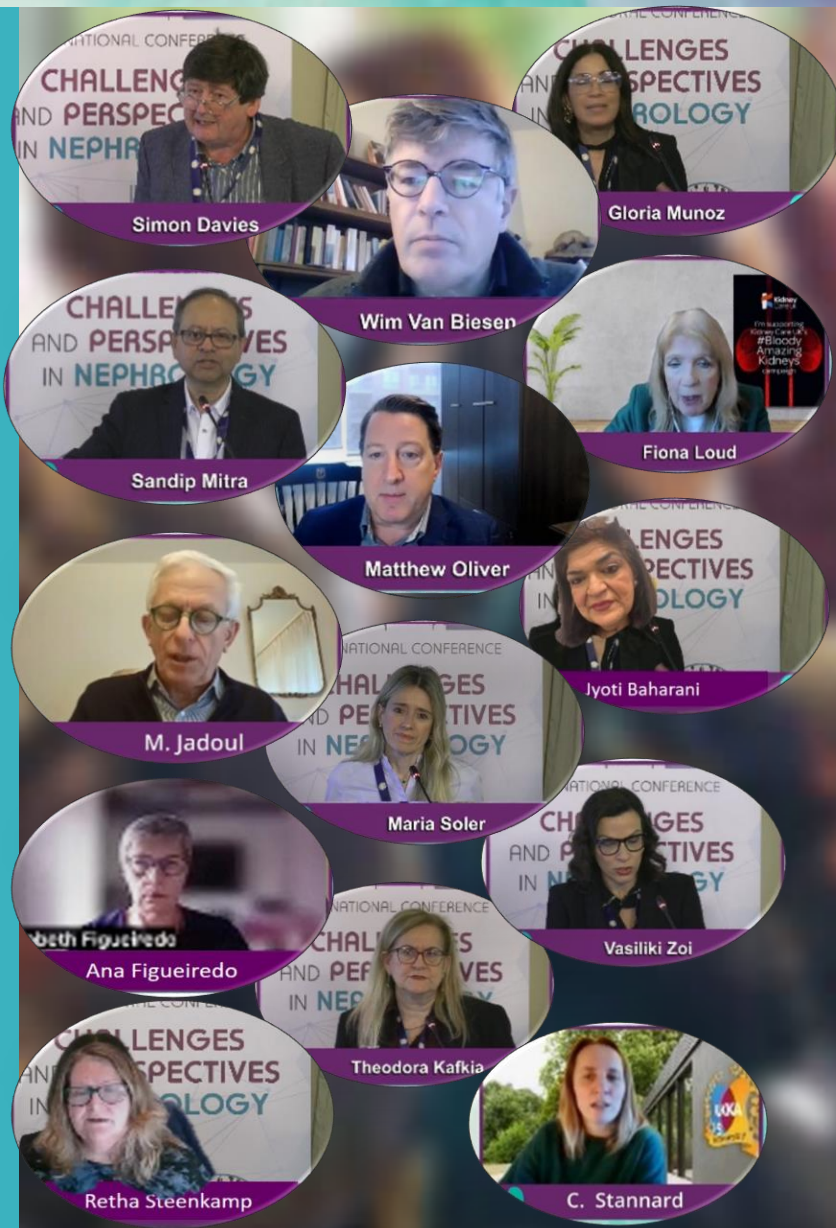
9. Carayon P, Schoofs Hundt A, Karsh BT, Gurses AP, Alvarado CJ, Smith M, Brennan PF. Work system design for patient safety: the SEIPS model. *Qual Saf Health Care*. 2006;15(Suppl 1):i50-i58. doi:10.1136/qshc.2005.015842.
10. Taylor MJ, McNicholas C, Nicolay C, Darzi A, Bell D, Reed JE. Systematic review of the application of the plan-do-study-act method to improve quality in healthcare. *BMJ Qual Saf*. 2014;23:290-298. doi:10.1136/bmjqs-2013-001862.
11. Reed JE, Card AJ. The problem with Plan-Do-Study-Act cycles. *BMJ Qual Saf*. 2016;25:147-152. doi:10.1136/bmjqs-2015-005076.
12. Berwick DM, Nolan TW, Whittington J. The Triple Aim: care, health, and cost. *Health Aff (Millwood)*. 2008;27:759-769. doi:10.1377/hlthaff.27.3.759.
13. Amalberti R, Staines A, Vincent C. Embracing multiple aims in healthcare improvement and innovation. *Int J Qual Health Care*. 2022;34:mzac006. doi:10.1093/intqhc/mzac006.
14. Vanholder R, Annemans L, Braks M, et al. Inequities in kidney health and kidney care. *Nat Rev Nephrol*. 2023;19:694-708. doi:10.1038/s41581-023-00745-6.
15. Morton RL, Schlackow I, Mihaylova B, Staplin ND, Gray A, Cass A. The impact of social disadvantage in moderate-to-severe chronic kidney disease: an equity-focused systematic review. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31:46-56. doi:10.1093/ndt/gfu394.
16. Nair D, Wilson FP. Patient-Reported Outcome Measures for adults with kidney disease: current measures, ongoing initiatives, and future opportunities for incorporation into patient-centered kidney care. *AJKD* 2019;74: 791-802. doi:10.1053/j.ajkd.2019.05.025.
17. Batalden P. Getting more health from healthcare: quality improvement must acknowledge patient coproduction. *BMJ*. 2018;362:k3617. doi:10.1136/bmj.k3617.
18. Chan CT, Wallace E, Golper TA, et al. Exploring barriers and potential solutions in home dialysis: an NKF-KDOQI Conference Outcomes Report. *AJKD* 2019;73:363-371. doi:10.1053/j.ajkd.2018.09.015.
19. Tennankore KK, Chan CT, Curran SP. Intensive home haemodialysis: benefits and barriers. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8:515-522. doi:10.1038/nrneph.2012.145.
20. Baeseman LG, Gunning S, Reddy BV, McGill RL. Transitional Care Units in the United States: a model for improving dialysis care. *Kidney360*. 2025;6:1415-1421doi:10.34067/KID.0000000899.
21. Barraclough KA, Agar JWM. Green nephrology. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16:257-268. doi:10.1038/s41581-019-0245-1.
22. Yasar A, Larkin J, Steinbach I, et al. Advancing green nephrology: a scoping review of sustainability interventions in kidney care. *Int Urol Nephrol*. 2026;58:2297-2314. doi:10.1007/s11255-025-04904-5.
23. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Green dialysis: environmentally sustainable care, growth, and innovation: conclusions from a KDIGO Controversies Conference. *Kidney Int*. 2026;110:42-60.doi:10.1016/j.kint.2026.01.015.
24. ERA Registry. ERA Registry Annual Report 2023: epidemiology of kidney replacement therapy in Europe, with a focus on age comparisons. *Clin Kidney J*. 2026;19:sfag036.
25. UK Kidney Association. Kidney Quality Improvement Partnership (KQIP): About KQIP. UK Kidney Association. Available from: <https://www.ukkidney.org/kquip/about-kqip>. Accessed September 1, 2026.
26. Starr SR, Kautz JM, Sorita A, et al. Quality Improvement Education for Health Professionals: a systematic review. *AmJMedQual*. 2016;31(3):209-216. doi:10.1177/1062860614566445.
27. Weiner DE, Young BA. How to overcome barriers and establish a successful home HD program. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7:2023-2032.

7 December 2025

SCIENTIFIC CONFERENCE

CHALLENGES AND PERSPECTIVES IN NEPHROLOGY

8 BROWN PO



ΠΡΑΚΤΙΚΑ ΟΜΙΛΙΩΝ

Μπορεί η Τεχνητή Νοημοσύνη να υποστηρίξει την εξατομικευμένη πρόγνωση στην Περιτοναϊκή Κάθαρση; Η εμπειρία από το μοντέλο PD Predict

Jyoti Baharani

Renal Department, University Hospitals of Birmingham, Birmingham
United Kingdom

Σας ευχαριστώ που με προσκαλέσατε να σας μιλήσω για το έργο μας σχετικά με το PD Predict. Ζητώ συγγνώμη που δεν μπορώ να βρίσκομαι στο συνέδριο αυτοπροσώπως. Ονομάζομαι Joti Baharani και είμαι Σύμβουλος Νεφρολόγος στο Ηνωμένο Βασίλειο.

Σήμερα θα συζητήσουμε κατά πόσο η τεχνητή νοημοσύνη μπορεί να υποστηρίξει την εξατομικευμένη πρόγνωση στην περιτοναϊκή κάθαρση, εστιάζοντας ιδιαίτερα στο μοντέλο PD Predict και εξετάζοντας παράλληλα τι μπορεί να καταστεί εφικτό στο μέλλον. Η εργασία αυτή βασίζεται σε εθνικά δεδομένα του Ηνωμένου Βασιλείου από περισσότερους από 22.000 ασθενείς που ξεκίνησαν περιτοναϊκή κάθαρση. Στόχος μας ήταν να δημιουργήσουμε ένα εργαλείο που να παρέχει εξατομικευμένες εκτιμήσεις επιβίωσης, ώστε να υποστηρίξει τις συζητήσεις με τους ασθενείς που εξετάζουν την επιλογή της περιτοναϊκής κάθαρσης.

Όλοι έχουμε βρεθεί στη θέση όπου ένας ασθενής μας ρωτά: «Πώς θα τα πάω εάν ξεκινήσω περιτοναϊκή κάθαρση;» Σήμερα τα διαθέσιμα εργαλεία βασίζονται κυρίως σε μέσους όρους πληθυσμού και δεν μπορούμε πραγματικά να πούμε ότι προσφέρουν εξατομικευμένη πρόβλεψη επιβίωσης για τον συγκεκριμένο ασθενή που βρίσκεται απέναντί μας. Το εργαλείο αυτό σχεδιάστηκε για να υποστηρίξει τους ασθενείς που ξεκινούν περιτοναϊκή κάθαρση, να βοηθά σε κάποιο βαθμό τη λήψη αποφάσεων σχετικά με τη μεταμόσχευση και

να διευκολύνει τον εξατομικευμένο σχεδιασμό φροντίδας μετά την έναρξη της θεραπείας.

Τι είναι η μηχανική μάθηση;

Πριν προχωρήσουμε στην παρουσίαση της μελέτης, θα ήθελα να υπενθυμίσω συνοπτικά τι είναι η μηχανική μάθηση (machine learning). Η μηχανική μάθηση αναφέρεται σε υπολογιστικές μεθόδους που μαθαίνουν προγνωστικά πρότυπα απευθείας από τα δεδομένα, χωρίς να απαιτείται να ορίσουμε εκ των προτέρων όλες τις σχέσεις μεταξύ των μεταβλητών. Χρησιμοποιεί μεγάλους όγκους δεδομένων, εκπαιδεύεται και δοκιμάζεται ώστε να εξασφαλιστεί η δυνατότητα γενίκευσης των αποτελεσμάτων της και έχει σκοπό να συμπληρώσει, και όχι να αντικαθιστά, την κλινική κρίση. Το πλεονέκτημά της είναι ότι μπορεί να αναλύει ταυτόχρονα δεδομένα από χιλιάδες ασθενείς και να παράγει εξατομικευμένες προβλέψεις σε επίπεδο μεμονωμένου ασθενούς. Επιπλέον, όσο περισσότερα δεδομένα χρησιμοποιούνται για την εκπαίδευση του μοντέλου, τόσο περισσότερο βελτιώνεται η απόδοσή του.

Το κλινικό πρόβλημα

Όλοι αντιμετωπίζουμε ασθενείς που μόλις διαγνώστηκαν με ΧΝΝΤΣ και προσπαθούν να επιλέξουν ανάμεσα σε διαφορετικές θεραπευτικές επιλογές. Συχνά μας ρωτούν:

- Πόσο θα ζήσω;
- Πρέπει να επιλέξω περιτοναϊκή κάθαρση;
- Πρέπει να επιλέξω αιμοκάθαρση;
- Είναι κατάλληλη για μένα η μεταμόσχευση;

Σήμερα η δυνατότητά μας να δώσουμε πραγματικά εξατομικευμένες απαντήσεις είναι περιορισμένη. Υπάρχει ένα σαφές κενό στην καθημερινή κλινική πρακτική. Συνήθως βασίζομαστε σε στατιστικά στοιχεία που αφορούν ολόκληρους πληθυσμούς ασθενών. Μπορούμε να αναφέρουμε ποσοστά επιβίωσης ενός έτους ή γενικές τάσεις, όμως αυτά τα στοιχεία δεν λαμβάνουν υπόψη τις ιδιαίτερες συνθήκες του συγκεκριμένου ασθενούς που βρίσκεται μπροστά μας. Οι ασθενείς όμως δεν ενδιαφέρονται ιδιαίτερα για στατιστικές που αφορούν άλλους ανθρώπους. Αυτό που πραγματικά επιθυμούν είναι εκτιμήσεις προσαρμοσμένες στα δικά τους χαρακτηριστικά:

- την ηλικία τους,
- τις συνοδές παθήσεις τους,
- τα αποτελέσματα των εργαστηριακών εξετάσεων,
- τη λειτουργική τους κατάσταση.

Αυτό ακριβώς το κενό αποτέλεσε το κίνητρο για την ανάπτυξη του συγκεκριμένου έργου.

Τι είναι το PD Predict;

Το PD Predict είναι ένα μοντέλο επιβίωσης βασισμένο στη μηχανική μάθηση. Χρησιμοποιεί τον αλγόριθμο XGBoost και αναπτύχθηκε με δεδομένα του UK Renal Registry. Το μοντέλο παρέχει εξατομικευμένες καμπύλες επιβίωσης από 1 έως 5 έτη για ασθενείς που δεν έχουν ακόμη ξεκινήσει θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας αλλά εξετάζουν την περιτοναϊκή κάθαρση ως θεραπευτική επιλογή. Ένα από τα σημαντικότερα πλεονεκτήματά του είναι ότι χρησιμοποιεί αποκλειστικά κλινικές μεταβλητές που συλλέγονται ήδη στην καθημερινή πρακτική. Αυτό το καθιστά ιδιαίτερα εύκολο να ενσωματωθεί στην κλινική φροντίδα. Συχνά ερχόμαστε αντιμέτωποι με εργαλεία πρόγνωσης που απαιτούν εξειδικευμένους βιοδείκτες ή εξετάσεις που δεν πραγματοποιούνται συνήθως στα περισσότερα κέντρα. Η ομορφιά αυτού του μοντέλου είναι ότι βασίζεται αποκλειστικά σε δεδομένα που ήδη συλλέγονται συστηματικά. Για την ανάπτυξη του χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από 22.711 ασθενείς του Ηνωμένου Βασιλείου.

Πώς λειτουργεί;

Η λειτουργία του μοντέλου περιλαμβάνει τρία βασικά βήματα:

1. **Εισαγωγή δεδομένων:** Καταχωρούνται τα κλινικά δεδομένα του ασθενούς.
2. **Ανάλυση από τον αλγόριθμο:** Ο αλγόριθμος XGBoost αναλύει τα δεδομένα και μαθαίνει τα πρότυπα που συνδέονται με την επιβίωση.
3. **Παραγωγή πρόβλεψης:** Το μοντέλο παράγει εξατομικευμένες προβλέψεις επιβίωσης έως και πέντε ετών.

Η διαδικασία απαιτεί μόλις δύο έως τρία λεπτά. Όσο περισσότερα δεδομένα εισάγονται στο σύστημα, τόσο βελτιώνεται η ακρίβειά του. Επιπλέον, χρησιμοποιεί αποκλειστικά δεδομένα που ήδη συλλέγονται για τους σκοπούς της συνήθους κλινικής παρακολούθησης.

Τι είναι ο δείκτης C (C-index);

Πριν προχωρήσουμε στα αποτελέσματα, είναι σημαντικό να εξηγήσουμε τι είναι ο δείκτης C. Ο δείκτης C μετρά πόσο καλά ένα προγνωστικό μοντέλο κατατάσσει τους ασθενείς ως προς τον κίνδυνο. Η κλίμακα κυμαίνεται από 0,5 (πρόβλεψη ισοδύναμη

με τυχαία επιλογή («κορώνα ή γράμματα») έως 1,0 (τέλεια πρόβλεψη). Γενικά ένας δείκτης C-index >0,70 θεωρείται καλός και >0,80 θεωρείται εξαιρετικός. Σκεφτείτε το ως εξής: επιλέγουμε δύο τυχαίους ασθενείς. Ο ένας πεθαίνει μέσα σε δύο χρόνια και ο άλλος επιβιώνει πέντε χρόνια. Μπορεί το μοντέλο να αναγνωρίσει ποιος από τους δύο είχε μεγαλύτερο κίνδυνο; Ένας δείκτης C ίσος με 0,81 σημαίνει ότι το μοντέλο απαντά σωστά στο ερώτημα αυτό στο 81% των περιπτώσεων.

Απόδοση του μοντέλου

Πώς τα πήγε λοιπόν το μοντέλο στις δοκιμές; Το PD Predict παρουσίασε εξαιρετική διακριτική ικανότητα, με δείκτη C ίσο με 0,81. Η απόδοση αυτή δεν περιορίστηκε μόνο στο αρχικό σύνολο δεδομένων ανάπτυξης του μοντέλου. Πραγματοποιήσαμε δύο επιπλέον χρονικές επικυρώσεις (temporal validations) χρησιμοποιώντας νεότερα δεδομένα του μητρώου και διαπιστώσαμε ότι το μοντέλο συνέχιζε να αποδίδει εξαιρετικά. Στη συνέχεια προχωρήσαμε σε εξωτερική επικύρωση χρησιμοποιώντας δεδομένα από το Νορβηγικό Νεφρολογικό Μητρώο. Το γεγονός ότι το μοντέλο διατήρησε την απόδοσή του σε διαφορετικό πληθυσμό ασθενών και σε διαφορετική χώρα αποτελεί ιδιαίτερα ισχυρή ένδειξη της αξιοπιστίας και της γενικευσιμότητάς του. Επιπλέον, το PD Predict υπερέχει των παραδοσιακών στατιστικών μοντέλων τύπου Cox regression, αναδεικνύοντας την προστιθέμενη αξία των προσεγγίσεων μηχανικής μάθησης.

Αναλυτικά αποτελέσματα επικύρωσης

Στο αρχικό σύνολο ανάπτυξης του Ηνωμένου Βασιλείου, το μοντέλο παρουσίασε εξαιρετική διακριτική ικανότητα. Ακολούθησε χρονική επικύρωση με δεδομένα που συλλέχθηκαν αρκετά χρόνια αργότερα και διαπιστώθηκε ότι η απόδοση παρέμενε σταθερή. Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε εξωτερική επικύρωση στη Νορβηγία, η οποία έδειξε ότι το μοντέλο λειτουργεί αποτελεσματικά ακόμη και σε διαφορετικό πληθυσμό ασθενών. Για λόγους σύγκρισης, ένα συμβατικό μοντέλο Cox regression πέτυχε δείκτη C περίπου 0,79. Αντίθετα, το PD Predict πέτυχε δείκτη C 0,81, γεγονός που μεταφράζεται σε καλύτερη προγνωστι-

κή απόδοση.

Οι σημαντικότεροι προγνωστικοί παράγοντες

Ένα ιδιαίτερα ενδιαφέρον εύρημα ήταν η αναγνώριση των μεταβλητών που επηρεάζουν περισσότερο την επιβίωση. Οι σημαντικότεροι παράγοντες ήταν:

- Η κατάσταση ως προς τη μεταμόσχευση (μεταμοσχευτική καταλληλότητα ή ένταξη στη λίστα αναμονής)
- Η ηλικία
- Η λευκωματίνη ορού
- Η αιμοσφαιρίνη
- Το φορτίο συννοσηροτήτων

Αξίζει να τονιστεί ότι δεν απαιτήθηκαν εξειδικευμένοι βιοδείκτες ούτε καινοτόμες εργαστηριακές εξετάσεις. Όλες οι μεταβλητές αποτελούν στοιχεία που ήδη συλλέγονται στην καθημερινή κλινική πράξη. Αυτό καθιστά το μοντέλο όχι μόνο πρακτικό αλλά και εύκολα εφαρμόσιμο σε διαφορετικά κέντρα και συστήματα υγείας.

Παράδειγμα 1: Ασθενής υψηλού κινδύνου

Ας εξετάσουμε ένα παράδειγμα ασθενούς υψηλού κινδύνου. Πρόκειται για έναν ηλικιωμένο ασθενή με:

- πολλαπλές συννοσηρότητες,
- κακή θρεπτική κατάσταση,
- χαμηλή λευκωματίνη,
- χαμηλή αιμοσφαιρίνη κατά την έναρξη της περιτοναϊκής κάθαρσης.

Όταν τα δεδομένα αυτού του ασθενούς εισαχθούν στο μοντέλο, προκύπτει μια καμπύλη επιβίωσης με σαφή καθοδική πορεία, υποδηλώνοντας αυξημένο κίνδυνο θανάτου τα επόμενα χρόνια. Αυτό το είδος εξατομικευμένης πληροφόρησης μπορεί να υποστηρίξει ουσιαστικές κλινικές αποφάσεις σχετικά με:

- τη συχνότητα παρακολούθησης,
- τις διατροφικές παρεμβάσεις,
- τη διόρθωση της αναιμίας,
- τον σχεδιασμό προηγμένης φροντίδας (advance care planning).

Με άλλα λόγια, εάν η θεραπεία δεν εξελιχθεί όπως αναμένεται, το μοντέλο μπορεί να διευκολύνει την έγκαιρη πραγματοποίηση δύσκολων αλλά αναγκαίων συζητήσεων.

Κλινικές επιπτώσεις για ασθενείς υψηλού κινδύνου

Η εξατομικευμένη καμπύλη επιβίωσης μπορεί να οδηγήσει σε:

- Πιο εντατική παρακολούθηση: επισκέψεις κάθε 4 έως 6 εβδομάδες.
- Επιθετική αντιμετώπιση της αναιμίας: ταχύτερη διόρθωση της χαμηλής αιμοσφαιρίνης.
- Ενίσχυση της θρεπτικής υποστήριξης: παρεμβάσεις για βελτίωση της θρεπτικής κατάστασης.
- Βελτιστοποίηση αρτηριακής πίεσης και ισοζυγίου υγρών: πιο στενή κλινική παρακολούθηση.
- Έγκαιρο advance care planning: συζήτηση για μελλοντικές επιλογές φροντίδας.
- Εξέταση συντηρητικής αντιμετώπισης: σε περιπτώσεις όπου το βάρος της θεραπείας υπερβαίνει τα αναμενόμενα οφέλη για τον ασθενή

Φυσικά, όλα αυτά αποτελούν ήδη μέρος της καθημερινής νεφρολογικής πρακτικής. Ωστόσο, είναι ιδιαίτερα χρήσιμο ο ίδιος ο ασθενής να μπορεί να δει οπτικά την πιθανή εξέλιξη της πορείας του. Κατά τη γνώμη μου, αυτό διευκολύνει σημαντικά τις δύσκολες συζητήσεις που συχνά απαιτούνται και οι οποίες σήμερα βασίζονται σε γενικά δεδομένα πληθυσμού που μπορεί να μην αντιπροσωπεύουν τον συγκεκριμένο ασθενή.

Παράδειγμα 2: Ασθενής χαμηλού κινδύνου

Ας εξετάσουμε τώρα έναν ασθενή χαμηλού κινδύνου. Πρόκειται για έναν ασθενή με:

- ευνοϊκά εργαστηριακά χαρακτηριστικά,
- καλή λειτουργική κατάσταση,
- μικρό φορτίο συννοσηροτήτων.

Σε αυτή την περίπτωση το μοντέλο παράγει μια ιδιαίτερα καθυστερημένη πρόγνωση επιβίωσης. Αυτό υποστηρίζει μια θεραπευτική στρατηγική που επικεντρώνεται:

- στη διατήρηση της ανεξαρτησίας του ασθενούς,
- στην ενδυνάμωσή του,
- στη διατήρηση της μεταμοσχευτικής ετοιμότητας,
- στη βέλτιστη αξιοποίηση των διαθέσιμων πόρων παρακολούθησης.

Εξατομίκευση της παρακολούθησης

Η εξατομικευμένη πρόγνωση μας επιτρέπει να προσαρμόζουμε τη συχνότητα παρακολούθησης ανάλογα με τις πραγματικές ανά-

γκες του ασθενούς. Σήμερα, όταν ένας ασθενής ξεκινά περιτοναϊκή κάθαρση, προσωπικά τον βλέπω πάντοτε μέσα στις πρώτες 4 έως 6 εβδομάδες. Υποψιάζομαι όμως ότι εάν χρησιμοποιούσα το εργαλείο αυτό στην καθημερινή πρακτική, θα μπορούσα να διαχειρίζομαι αποτελεσματικότερα τα διαθέσιμα ραντεβού εξωτερικών ιατρείων, τα οποία ήδη είναι ιδιαίτερα περιορισμένα.

Πιθανές κλινικές ενέργειες σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου

Για τους ασθενείς αυτούς μπορεί να αρκεί:

- Τυπική παρακολούθηση: επανεκτίμηση κάθε τρεις μήνες.
- Παροχή καθυστερημένου: ενημέρωση σχετικά με την ευνοϊκή πρόγνωση.
- Ενίσχυση της αυτοδιαχείρισης: υποστήριξη της ανεξαρτησίας κατ' οίκον θεραπείας.
- Αποφυγή υπερ-ιατρικοποίησης: η ΠΚ είναι κατ' εξοχήν θεραπεία στο σπίτι και πρέπει να διατηρεί αυτόν τον χαρακτήρα.
- Χρήση τηλεϊατρικής: παρακολούθηση εξ αποστάσεως όπου είναι εφικτό.

Ο βασικός στόχος είναι η διατήρηση της ανεξαρτησίας και της ποιότητας ζωής του ασθενούς, χωρίς περιττές παρεμβάσεις.

Υποστήριξη αποφάσεων σχετικά με τη μεταμόσχευση

Ένα ακόμη σημαντικό πλεονέκτημα των μοντέλων μηχανικής μάθησης είναι ότι μπορούν να παρέχουν χρήσιμες πληροφορίες σχετικά με τη σχέση μεταξύ περιτοναϊκής κάθαρσης και μεταμόσχευσης νεφρού. Το PD Predict μπορεί να βοηθήσει στην ανάδειξη του δυνητικού οφέλους από την ένταξη ενός ασθενούς στη λίστα αναμονής για μεταμόσχευση. Με τον τρόπο αυτό προσφέρει στους ασθενείς μια σαφέστερη οπτική αναπαράσταση των πιθανών εκβάσεων και υποστηρίζει την ενημερωμένη λήψη αποφάσεων καθώς και τη διαδικασία της κοινής λήψης αποφάσεων (shared decision making).

Διαστρωμάτωση κινδύνου και παραπομπή για μεταμόσχευση

Στο μέλλον, τέτοιου είδους εργαλεία θα μπορούσαν να συμβάλουν στην καλύτερη οργάνωση των παραπομπών για αξιολόγηση μεταμόσχευσης. Οι ασθενείς υψηλού κινδύνου ενδέχεται να ωφελούνται από επιταχυνόμενη διαδικασία αξιολόγησης, ενώ οι ασθενείς χαμηλότερου κινδύνου θα μπορούσαν να ακολουθούν τις συνήθειες

διαδικασίες χωρίς να επηρεάζονται αρνητικά τα αποτελέσματα. Αυτό δεν εφαρμόζεται σήμερα στο Ηνωμένο Βασίλειο. Ωστόσο, η τεχνητή νοημοσύνη και η εξατομικευμένη πρόγνωση έχουν τη δυνατότητα να διαμορφώσουν τέτοιες στρατηγικές στο μέλλον. Η προσέγγιση αυτή θα επέτρεπε την αποτελεσματικότερη αξιοποίηση των περιορισμένων πόρων που διατίθενται για την αξιολόγηση υποψηφίων προς μεταμόσχευση. Όπως γνωρίζουμε, συχνά είναι δύσκολο να αξιολογηθούν όλοι οι ασθενείς εγκαίρως και ένα τέτοιο εργαλείο θα μπορούσε να συμβάλει στην ιεράρχηση των παραπομπών.

Εξατομικευμένες διαδρομές παρακολούθησης στην περιτοναϊκή κάθαρση

Ένα ακόμη πεδίο εφαρμογής αφορά την εξατομίκευση των προγραμμάτων παρακολούθησης. Οι ασθενείς υψηλού κινδύνου μπορεί να χρειάζονται:

- συχνότερη παρακολούθηση,
- εντατικότερη διαιτολογική υποστήριξη,
- πιο επιθετική αντιμετώπιση της αναιμίας,
- στενότερη κλινική επιτήρηση.

Αντίθετα, οι ασθενείς χαμηλού κινδύνου μπορούν να συνεχίσουν να παρακολουθούνται με τα συνήθη διαστήματα επανεξέτασης, δίνοντας μεγαλύτερη έμφαση:

- στην ανεξαρτησία,
- στην αυτοδιαχείριση,
- στη χρήση τηλεϊατρικής.

Το PD Predict επιτρέπει ακριβέστερη ταξινόμηση των ασθενών σε κατηγορίες κινδύνου, και αυτό διευκολύνει τόσο την αποτελεσματικότερη κατανομή των διαθέσιμων πόρων όσο και την καλύτερη ενημέρωση των ασθενών σχετικά με τους λόγους για τους οποίους απαιτείται περισσότερο ή λιγότερο εντατική παρακολούθηση.

Εφαρμογή στην καθημερινή κλινική πράξη

Η ενσωμάτωση του PD Predict στην κλινική πράξη είναι σχετικά απλή. Όλα τα δεδομένα που απαιτούνται συλλέγονται ήδη κατά την έναρξη της περιτοναϊκής κάθαρσης. Το μοντέλο θα μπορούσε να ενσωματωθεί στα ηλεκτρονικά αρχεία ασθενών, σε διαδικτυακές πλατφόρμες, ή σε απλές εφαρμογές μέσω διαδικτύου. Αν και σήμερα δεν υπάρχει ακόμη ευρέως διαθέσιμη διαδικτυακή εφαρμογή, αυτό αποτελεί το επόμενο βήμα στην εξέλιξη του έργου.

Οφέλη σε επίπεδο μονάδας και συστήματος υγείας

Σε επίπεδο υπηρεσιών υγείας, το PD Predict μπορεί να προσφέρει σημαντικά πλεονεκτήματα.

Α. Δικαιότερη σύγκριση μεταξύ μονάδων

Σήμερα συχνά συγκρίνουμε μονάδες περιτονικής κάθαρσης με βάση απλούς δείκτες έκβασης, όπως η επιβίωση ή η διακοπή της τεχνικής. Ωστόσο, οι ασθενείς που παρακολουθούνται σε διαφορετικές μονάδες δεν είναι ίδιοι. Ορισμένες μονάδες μπορεί να διαχειρίζονται ασθενείς με πολύ μεγαλύτερο φορτίο συννοσηροτήτων ή αυξημένο κίνδυνο. Η χρήση προσαρμογής ως προς τη βαρύτητα των περιστατικών (case-mix adjustment) θα επέτρεπε πολύ δικαιότερες συγκρίσεις.

Β. Υποστήριξη πρωτοβουλιών βελτίωσης ποιότητας

Το εργαλείο αυτό μπορεί επίσης να υποστηρίξει προγράμματα βελτίωσης ποιότητας, αξιολόγηση εκβάσεων, αναλύσεις κινδύνου, και κλινική έρευνα. Πρόκειται για δυνατότητες που σήμερα είναι σχετικά περιορισμένες στον χώρο της ΠΚ.

Περιορισμοί του μοντέλου

Όπως κάθε προγνωστικό εργαλείο, έτσι και το PD Predict έχει περιορισμούς. Ο σημαντικότερος είναι ότι χρησιμοποιεί αποκλειστικά δεδομένα που είναι διαθέσιμα κατά την έναρξη της ΠΚ. Δεν λαμβάνει υπόψη γεγονότα που συμβαίνουν αργότερα, όπως: επείσودια περιτονίτιδας, νοσηλείες, τεχνική αποτυχία, μεταβολές της υπολειπόμενης νεφρικής λειτουργίας, νέες συννοσηρότητες. Αυτό αποτελεί πιθανότατα τον σημαντικότερο περιορισμό του συστήματος. Επιπλέον, οι προβλέψεις που παράγει το μοντέλο είναι πιθανολογικές και όχι βέβαιες. Πρέπει επομένως να παρουσιάζονται στους ασθενείς με τον κατάλληλο τρόπο και να ερμηνεύονται μέσα στο συνολικό κλινικό πλαίσιο. Παρότι το μοντέλο επικυρώθηκε επιτυχώς στο Ηνωμένο Βασίλειο και στη Νορβηγία, απαιτείται περαιτέρω αξιολόγηση σε μη ευρωπαϊκούς πληθυσμούς, σε διαφορετικά συστήματα υγείας, ή σε πληθυσμούς με διαφορετικά δημογραφικά χαρακτηριστικά.

Θα ήθελα να τονίσω ότι το εργαλείο σχεδιάστηκε για να υποστηρίξει και όχι να

αντικαθιστά την κλινική κρίση. Η τελική απόφαση παραμένει πάντοτε ευθύνη του θεράποντος ιατρού και του ίδιου του ασθενούς. Η τεχνητή νοημοσύνη παρέχει πρόσθετες πληροφορίες, όχι τελικές απαντήσεις.

Η οπτική των ασθενών

Μελέτες από διάφορα ιατρικά πεδία έχουν δείξει ότι οι ασθενείς εκτιμούν ιδιαίτερα τις εξατομικευμένες καμπύλες επιβίωσης. Τέτοιες πληροφορίες:

- τους βοηθούν να κατανοήσουν καλύτερα την πρόγνυσή τους,
- μειώνουν την αβεβαιότητα,
- αυξάνουν τη συμμετοχή τους στη λήψη αποφάσεων,
- ενισχύουν τη διαδικασία του shared decision making.

Για τους ασθενείς που επιλέγουν μια κατ'οίκον θεραπεία, όπως η ΠΚ, αυτό μπορεί να έχει ιδιαίτερη σημασία.

Το μέλλον της Τεχνητής Νοημοσύνης στη Νεφρολογία

Θα ήθελα τώρα να διευρύνω λίγο τη συζήτηση πέρα από το ίδιο το PD Predict και να εξετάσουμε γενικότερα τις δυνατότητες της τεχνητής νοημοσύνης στη νεφρολογία. Η τεχνητή νοημοσύνη είναι πολύ περισσότερα από εφαρμογές όπως το ChatGPT. Διαθέτει τεράστιες δυνατότητες να μεταμορφώσει τη φροντίδα των ασθενών με ΧΝ, όχι μόνο εκείνων που υποβάλλονται σε ΠΚ αλλά ολόκληρου του φάσματος των νεφρολογικών ασθενών. Πιστεύω ότι ένα από τα σημαντικότερα πλεονεκτήματα των μελλοντικών συστημάτων θα είναι η δυνατότητα δυναμικής επικαιροποίησης των προβλέψεων καθώς μεταβάλλονται τα κλινικά δεδομένα του ασθενούς. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό, διότι η κλινική κατάσταση ενός ασθενούς δεν παραμένει σταθερή με την πάροδο του χρόνου. Τα μελλοντικά μοντέλα πιθανότατα δεν θα βασίζονται αποκλειστικά στα δεδομένα της έναρξης της θεραπείας. Αντίθετα, θα ενημερώνονται συνεχώς χρησιμοποιώντας:

- νέα εργαστηριακά αποτελέσματα,
- μεταβολές στη νεφρική λειτουργία,
- δεδομένα από κατ'οίκον παρακολούθηση,
- πληροφορίες από φορητές συσκευές (wearables),
- δεδομένα από απεικονιστικές εξετάσεις,
- γενετικές και γονιδιωματικές πληροφορίες.

Με τον τρόπο αυτό θα επιτυγχάνεται ακόμη μεγαλύτερη ακρίβεια στις προβλέψεις.

Ενσωμάτωση δεδομένων από wearables και κατ'οίκον παρακολούθηση

Η αυξανόμενη χρήση φορητών συσκευών παρακολούθησης δημιουργεί νέες δυνατότητες. Στο μέλλον θα μπορούμε ενδεχομένως να ενσωματώνουμε:

- επίπεδα φυσικής δραστηριότητας,
- καρδιακή συχνότητα,
- μεταβολές βάρους,
- αρτηριακή πίεση,
- δείκτες ύπνου,
- άλλα φυσιολογικά δεδομένα.

Αυτό θα επιτρέπει την έγκαιρη αναγνώριση επιδείνωσης της κατάστασης του ασθενούς πριν ακόμη εμφανιστούν κλινικά συμπτώματα.

Πρόβλεψη περιτονίτιδας και τεχνικής αποτυχίας

Μία από τις πλέον ελπιδοφόρες εφαρμογές της τεχνητής νοημοσύνης στην ΠΚ είναι η δυνατότητα πρόβλεψης επιπλοκών. Μελλοντικά συστήματα θα μπορούσαν να αναγνωρίζουν έγκαιρα ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο περιτονίτιδας, λοιμώξεων εξόδου καθετήρα, τεχνικής αποτυχίας της μεθόδου, νοσηλείας, απώλειας υπολειπόμενης νεφρικής λειτουργίας. Αυτό θα επέτρεπε την εφαρμογή προληπτικών και εξατομικευμένων παρεμβάσεων πριν εμφανιστούν τα προβλήματα.

Από την αντιδραστική στην προληπτική νεφρολογία

Παραδοσιακά η ιατρική λειτουργεί αντιδραστικά. Δηλαδή, παρεμβαίνουμε αφού συμβεί ένα πρόβλημα. Η τεχνητή νοημοσύνη δημιουργεί τη δυνατότητα μετάβασης σε ένα περισσότερο προληπτικό μοντέλο φροντίδας. Αντί να αντιμετωπίζουμε μια περιτονίτιδα αφού εκδηλωθεί, θα μπορούσαμε να εντοπίζουμε ασθενείς υψηλού κινδύνου και να λαμβάνουμε μέτρα εκ των προτέρων. Αντί να αναγνωρίζουμε έναν ασθενή ως ευάλωτο μετά από επανειλημμένες νοσηλείες, θα μπορούσαμε να τον αναγνωρίζουμε μήνες νωρίτερα. Αυτό αποτελεί ίσως τη μεγαλύτερη υπόσχεση της τεχνητής νοημοσύνης στη νεφρολογία.

Συμπεράσματα

Συνοψίζοντας, το PD Predict είναι ένα μοντέλο μηχανικής μάθησης που αναπτύχθηκε χρησιμοποιώντας δεδομένα του UK Renal Registry και επικυρώθηκε εξωτερικά με δεδομένα του Νορβηγικού Νεφρολογικού Μητρώου. Παρέχει ακριβείς και εξατομικευμένες εκτιμήσεις επιβίωσης χρησιμοποιώντας αποκλειστικά κλινικά δεδομένα ρουτίνας. Το εργαλείο αυτό έχει τη δυνατότητα να βελτιώσει τη διαδικασία της κοινής λήψης αποφάσεων, να υποστηρίξει την επιλογή ασθενών για μεταμόσχευση, να επιτρέψει διαστρωμάτωση κινδύνου, και να διευκολύνει την εξατομίκευση της παρακολούθησης στην ΠΚ. Η εφαρμογή του στην κλινική πράξη είναι εφικτή και σχετικά απλή. Πρόκειται για ένα εργαλείο που συμπληρώνει — και δεν αντικαθιστά — την κλινική κρίση. Κατά την άποψή μας, αποτελεί ένα σημαντικό βήμα προς μια νέα εποχή «νεφρολογίας υποστηριζόμενης από την τεχνητή νοημοσύνη» (AI-augmented nephrology). Η πλήρης εργασία έχει ήδη δημοσιευθεί ηλεκτρονικά σε σχετικό επιστημονικό περιοδικό. Θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στους συνεργάτες μου, τον καθηγητή Rizwan Hamid, Σύμβουλο Νεφρολόγο στο University Hospitals Coventry and Warwickshire (UHCW), και τον Dr Hatim Ali, οι οποίοι συνέβαλαν καθοριστικά στην ανάπτυξη και την εκπαίδευση του μοντέλου μηχανικής μάθησης. Θα ήθελα να σας ευχαριστήσω ξανά για την πρόσκληση και για την προσοχή σας.

Το Πρόγραμμα βελτίωσης της ποιότητας της νεφρολογικής φροντίδας της Βρετανικής Νεφρολογικής Εταιρείας

Catherine Stannard

Quality improvement programme manager,
UK Kidney Association, United Kingdom



Σας ευχαριστώ θερμά για την πρόσκληση να μιλήσω στο συνέδριό σας για το Kidney Quality Improvement Partnership, το συνεργατικό Πρόγραμμα Βελτίωσης της Ποιότητας της Νεφρολογικής Φροντίδας της UK Kidney Association. Στη συνέχεια θα αναφέρω με το ακρωνύμιο KQIP.

Το KQIP αποτελεί μία από τις βασικές δομές της UK Kidney Association (UKKA), μαζί με το UK Kidney Registry, το National Registry of Rare Kidney Diseases (RaDaR) και τις υπηρεσίες υποστήριξης των μελών. Η εμβέλεια της UKKA, ωστόσο, είναι πολύ ευρύτερη. Περιλαμβάνει επαγγελματικές ομάδες διαιτολόγων, φαρμακοποιών και άλλων επιστημόνων υγείας, καθώς και ομάδες ειδικού ενδιαφέροντος σε τομείς όπως η υποστηρικτική φροντίδα, η κατ' οίκον αιμοκάθαρση και η φροντίδα της χρόνιας νεφρικής νόσου στην κοινότητα. Περιλαμβάνει επίσης επιτροπές κλινικών κατευθυντήριων οδηγιών, συμβούλιο ασθενών και πολλές ακόμη δομές. Μέσα σε αυτό το οικοσύστημα, το KQIP λειτουργεί ως γέφυρα ανάμεσα στις ομάδες που παράγουν γνώση και πολιτική —τις επαγγελματικές και επιστημονικές ομάδες, τις ομάδες ασθενών και τους εθνικούς φορείς χάραξης πολιτικής— και στους ανθρώπους που παρέχουν καθημερινά τη φροντίδα στις νεφρολογικές μονάδες. Σκοπός μας είναι να γεφυρώσουμε το χάσμα ανάμεσα στη γνώση και την εφαρμογή και να αποτελέσουμε ένα πρακτικό όχημα αλλαγής.

Για να κατανοήσουμε καλύτερα το πλαίσιο μέσα στο οποίο λειτουργεί το KQIP, αξίζει να αναφερθούμε σε τρεις σημαντικές πρωτοβουλίες σε επίπεδο συστήματος, οι οποίες αναπτύχθηκαν τα τελευταία χρόνια στο Ηνωμένο Βασίλειο:

1. Η έκθεση Getting It Right First Time — Renal Medicine (GIRFT), που δημοσιεύθηκε το 2021 και διατύπωσε σειρά συστάσεων για τη μείωση των αδικαιολόγητων διαφορών στην οργάνωση και στα αποτελέσματα των νεφρολογικών υπηρεσιών.
2. Το Renal Services Transformation Programme του NHS England, που δημοσιεύθηκε το 2023. Η πρωτοβουλία αυτή υποστήριξε τη δημιουργία περιφερειακών νεφρολογικών δικτύων, διέθεσε πόρους για τη βελτίωση της πρόσβασης στις υπηρεσίες και παρείχε καθοδήγηση και εργαλεία στους επαγγελματίες υγείας.
3. Το δεκαετές σχέδιο υγείας του NHS για την Αγγλία, το οποίο προωθεί τρεις θεμελιώδεις μετατοπίσεις: από τις αναλογικές στις ψηφιακές υπηρεσίες, από τη νοσοκομειακή φροντίδα στη φροντίδα στην κοινότητα και από τη θεραπεία στην πρόληψη.

Επομένως, βρισκόμαστε σε μια περίοδο σημαντικών συστημικών αλλαγών. Ο ρόλος του KQIP είναι να μεταφράζει αυτές τις εθνικές συστάσεις και τις κατευθύνσεις πολιτικής σε πρακτική δράση, υποστηρίζον

τας τις νεφρολογικές ομάδες να τις εφαρμόσουν στην καθημερινή κλινική πραγματικότητα.

Για την επίτευξη αυτού του στόχου ακολουθούμε δύο κύριες προσεγγίσεις:

1. Προσδιορίζουμε, σε συνεργασία με την UKKA ή ως ομάδα KQIP, εθνικές προτεραιότητες και συγκεκριμένους τομείς βελτίωσης. Στη συνέχεια προσκαλούμε νεφρολογικά κέντρα και δίκτυα να συμμετάσχουν σε οργανωμένα έργα που υπηρετούν αυτές τις προτεραιότητες.
2. Παράλληλα, ένα κέντρο ή ένα περιφερειακό δίκτυο μπορεί να αναγνωρίσει, με βάση τις εθνικές οδηγίες ή πολιτικές, ένα τοπικό κενό φροντίδας που επιθυμεί να αντιμετωπίσει. Το KQIP προσφέρει τότε εξειδικευμένη υποστήριξη, προσαρμοσμένη στις ανάγκες της συγκεκριμένης μονάδας, κοινότητας ή περιφέρειας.

Με άλλα λόγια, δεν επιβάλλουμε μία ενιαία λύση. Βοηθούμε τις τοπικές ομάδες να σχεδιάσουν και να εφαρμόσουν την αλλαγή που οι ίδιες έχουν αναγνωρίσει ως προτεραιότητα.

Το KQIP λειτουργεί παράλληλα με το UK Kidney Registry, μία ακόμη βασική δομή της UKKA. Η κεντρική ιδέα του KQIP είναι να μετατρέπει τα δεδομένα του μητρώου —και άλλων πηγών— σε δράση. Οι ετήσιες εκθέσεις του μητρώου αναδεικνύουν εδώ και πολλά χρόνια τις διαφορές μεταξύ των μονάδων ως προς τις υπηρεσίες και τα



The Renal Toolkit
Improving the quality of care
for kidney patients
Fourth Edition
November 2016



FIT FOR THE FUTURE
10 Year Health Plan
for England

Κατευθυντήριες
οδηγίες

Ομάδες ασθενών

Ομάδες ειδικού
ενδιαφέροντος
της UKKA



Εφαρμογή

**Εξατομικευμένη περιφερειακή
και τοπική βελτίωση της ποιότητας
στη νεφρολογική φροντίδα**

**Υποστήριξη της αλλαγής
σε τοπικό επίπεδο**



**Νεφρολογικές μονάδες
Νεφρολογικά δίκτυα της Αγγλίας
Οι λοιπές χώρες του
Ηνωμένου Βασιλείου**

κλινικά αποτελέσματα. Ωστόσο, έγινε σαφές ότι η απλή δημοσίευση των δεδομένων δεν αρκεί για να αλλάξει την πράξη. Χρειάζεται να κατανοήσουμε τι κρύβεται πίσω από τις διαφορές, να ιεραρχήσουμε τις αναγκαίες αλλαγές και στη συνέχεια να αναλάβουμε στοχευμένη δράση.

Το KQIP μετατοπίζει το επίκεντρο από την απλή παρουσίαση των δεδομένων στη συστηματική αξιοποίησή τους για μετρήσιμη βελτίωση της φροντίδας.

Η μεθοδολογία βελτίωσης

Η μεθοδολογία που προωθεί το KQIP βασίζεται στο Model for Improvement του Institute for Healthcare Improvement. Χρησιμοποιεί διαδοχικούς κύκλους Plan-Do-Study-Act (PDSA): σχεδιάζουμε μια μικρή αλλαγή, τη δοκιμάζουμε σε περιορισμένη κλίμακα, μελετούμε τα αποτελέσματα και την προσαρμόζουμε με βάση όσα μάθαμε. Η διαδικασία επαναλαμβάνεται έως ότου προκύψει μια βελτιωμένη και βιώσιμη πρακτική. Πρόκειται για έναν ασφαλή και μη διαταρακτικό τρόπο εισαγωγής αλλαγών σε σύνθετα πραγματικά περιβάλλοντα υγειονομικής περίθαλψης. Οι συντονιστές του KQIP παρέχουμε τη δομή και το πλαίσιο των έργων και υποστηρίζουμε τις τοπικές ομάδες σε όλη τη διαδρομή της βελτίωσης.

Έχουμε αναλύσει το μοντέλο σε δέκα βασικά βήματα, ώστε οι ομάδες να μη μεταπηδούν απευθείας στην υλοποίηση μιας παρέμβασης πριν απαντήσουν σε θεμελιώδη ερωτήματα: Τι ακριβώς θέλουμε να επιτύχουμε; Ποιους πρέπει να εμπλέξουμε; Πώς θα μετρήσουμε τον αντίκτυπο; Ποιος είναι ο σαφής και μετρήσιμος στόχος μας;

Οι βασικές αρχές του KQIP

Όλα τα έργα μας στηρίζονται σε ορισμένες κοινές αρχές:

1. Ενεργός συνεργασία με ανθρώπους που έχουν βιωματική εμπειρία νεφρικής νόσου. Οι ασθενείς και οι φροντιστές βρίσκονται στο επίκεντρο κάθε αλλαγής.
2. Συλλογική εργασία και κοινή μάθηση. Φέρνουμε τακτικά σε επαφή ανθρώπους από διαφορετικές μονάδες, ώστε να ανταλλάσσουν εμπειρίες, επιτυχίες αλλά και δυσκολίες.
3. Ανάπτυξη αποτελεσματικών ομάδων και ηγετών βελτίωσης. Η βελτίωση της ποιότητας δεν πραγματοποιείται μεμονωμένα και δεν μπορεί να στηρίζεται σε ένα μόνο πρόσωπο.
4. Διάδοση της μάθησης. Δεν μας ενδιαφέρει μόνο ποιο έργο πέτυχε. Μας ενδιαφέρει τι μάθαμε στην πορεία και πώς αυτή η γνώση μπορεί να αξιοποιηθεί από ολόκληρη τη νεφρολογική κοινότητα.

Τα τρία εθνικά κλινικά προγράμματα

Οι τρεις βασικοί κλινικοί τομείς στους οποίους επικεντρώνεται σήμερα το KQIP είναι:

1. **Transplant First**: μείωση των διαφορών στην πρόσβαση στην εγγραφή στη λίστα μεταμόσχευσης και στην προληπτική μεταμόσχευση νεφρού.
2. **DAYLife — Dialysis at Yours, Life Fulfilled**: αύξηση της πρόσβασης στις θεραπείες κάθαρσης στο σπίτι.
3. **Transform AKC — Advanced Kidney Care**: αντιμετώπιση των ανεκπλήρωτων αναγκών των ανθρώπων που λαμβάνουν φροντίδα για προχωρημένη νεφρική νόσο.

Transplant First

Το πρόγραμμα Transplant First ξεκίνησε το 2016 με στόχο τη βελτίωση των ποσοστών εγγραφής στη λίστα μεταμόσχευσης και προληπτικής μεταμόσχευσης, δηλαδή μεταμόσχευσης πριν από την έναρξη κάθαρσης. Στα επόμενα χρόνια επεκτάθηκε σε μεγάλο μέρος της Αγγλίας, καθώς διαφορετικές περιφέρειες και μονάδες εντάχθηκαν σταδιακά στο πρόγραμμα. Το πρόβλημα που επιδίωκε να αντιμετωπίσει ήταν σαφές: μόνο περίπου το 8% των ασθενών που άρχιζαν θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας λάμβαναν προηγούμενης

προληπτική μεταμόσχευση. Παράλληλα, υπήρχε μεγάλη διακύμανση μεταξύ των νεφρολογικών κέντρων του Ηνωμένου Βασιλείου, με τα υψηλότερα ποσοστά να προσεγγίζουν το 28%. Γνωρίζουμε ότι υψηλά ποσοστά προληπτικής μεταμόσχευσης είναι εφικτά όταν υπάρχει κουλτούρα «transplant first»: όταν η συζήτηση για τη μεταμόσχευση αρχίζει έγκαιρα, εμπλέκει ολόκληρη τη διεπιστημονική ομάδα και υποστηρίζεται από καλή ενημέρωση των ασθενών και αποτελεσματικές κλινικές διαδρομές.

Το πρόγραμμα οδήγησε στη δημιουργία εθνικής πλατφόρμας συλλογής δεδομένων για τη μέτρηση της πρόσβασης στην εγγραφή στη λίστα. Διοργανώνονται δύο εθνικά διαδικτυακά σεμινάρια τον χρόνο για συνεχή ανταλλαγή γνώσης, ενώ αναπτύσσεται ένας διαδραστικός κόμβος γνώσης που καθοδηγεί τις ομάδες σε όλη τη διαδρομή προς την προληπτική μεταμόσχευση. Στον κόμβο ενσωματώνονται παρεμβάσεις που έχουν ήδη δοκιμαστεί και έχουν βελτιώσει τοπικά τα ποσοστά έγκαιρης εγγραφής και μεταμόσχευσης. Παραμένουν, ωστόσο, σημαντικές προκλήσεις: καθυστερημένες παραπομπές για δημιουργία αγγειακής προσπέλασης, χρόνοι αναμονής για καρδιολογικό έλεγχο, διαχείριση της παχυσαρκίας, αποτελεσματικότερη συνεργασία με εθνοτικές μειονότητες σχετικά με τη δωρεά από ζώντα δότη και έλλειψη εξειδικευμένων νοσηλευτών. Για τον λόγο αυτό, το Transplant First εξακολουθεί να αποτελεί προτεραιότητα του KQIP.

DAYLife — Dialysis at Yours, Life Fulfilled

Το DAYLife έχει ως στόχο να βοηθήσει περισσότερους ανθρώπους να πραγματοποιούν την κάθαρσή τους στο σπίτι. Οι θεραπείες στο σπίτι προσφέρουν σημαντικά οφέλη: μεγαλύτερη ευελιξία και επιλογή, λιγότερες μετακινήσεις, καλύτερη εμπειρία για τον ασθενή και, σε κατάλληλα επιλεγμένους ασθενείς, καλύτερα αποτελέσματα. Παράλληλα, έχουν μικρότερο αποτύπωμα άνθρακα και μπορούν να είναι οικονομικά αποδοτικότερες από την αιμοκάθαρση σε νοσοκομειακή μονάδα. Παρά τα οφέλη, παρατηρείται πολύ μεγάλη διακύμανση μεταξύ των κέντρων. Η έκθεση GIRFT έθεσε

ως φιλοδοξία τουλάχιστον το 20% του πληθυσμού που υποβάλλεται σε κάθαρση να λαμβάνει θεραπεία στο σπίτι. Ορισμένες μονάδες υπερβαίνουν αυτόν τον στόχο, ενώ πολλές άλλες παραμένουν σημαντικά χαμηλότερα. Το DAYLife επιδιώκει να αξιοποιήσει τη γνώση των μονάδων με τις καλύτερες επιδόσεις και να αποτρέψει τη συνεχή «επανεφεύρεση του τροχού». Πολλά κέντρα έχουν ήδη αναπτύξει επιτυχημένες παρεμβάσεις. Το ζητούμενο είναι να κατανοήσουμε τι λειτουργήσει, υπό ποιες συνθήκες, και να μοιραστούμε αυτή τη μάθηση.

Το πρόγραμμα δημιουργεί ένα εθνικό κίνημα για την αντιμετώπιση προβλημάτων που δεν μπορούν να επιλυθούν εύκολα από κάθε μονάδα χωριστά. Ταυτόχρονα, υποστηρίζει μια προσέγγιση από τη βάση προς τα πάνω: κάθε μονάδα προσδιορίζει τις δικές της προτεραιότητες, επειδή δεν υπάρχει μία ενιαία λύση και το τοπικό πλαίσιο έχει καθοριστική σημασία.

Οι εθνικές ομάδες εργασίας του DAYLife επικεντρώνονται σε τέσσερις βασικούς άξονες:

1. συμμετοχική φροντίδα στην αιμοκάθαρση, όπου ο ασθενής αναλαμβάνει σταδιακά ενεργότερο ρόλο στη θεραπεία του·
2. υποστήριξη από ομοτίμους, δηλαδή από άλλους ασθενείς και φροντιστές·
3. ψυχοκοινωνική υποστήριξη·
4. εκπαίδευση των ασθενών και από κοινού λήψη αποφάσεων.

Έχει επίσης δημιουργηθεί ο DAYLife Knowledge Hub, ένας διαδραστικός κόμβος γνώσης με εκπαιδευτικό υλικό, εργαλεία, μελέτες περιπτώσεων και χάρτη έργων βελτίωσης που υλοποιούνται τοπικά. Παράλληλα, ένας περιφερειακός πίνακας δεδομένων βοηθά τα δίκτυα και τις μονάδες να παρακολουθούν την πρόοδό τους προς τους εθνικούς στόχους για τις θεραπείες στο σπίτι.

Transform AKC — Advanced Kidney Care

Το τρίτο εθνικό πρόγραμμα είναι το Transform AKC. Επικεντρώνεται στο στάδιο κατά το οποίο οι ασθενείς με προχωρημένη νεφρική νόσο προετοιμάζονται για ενδεχόμενη νεφρική ανεπάρκεια, συζητούν τις θεραπευτικές επιλογές τους και λαμβάνουν

δύσκολες αποφάσεις για το μέλλον.

Η έκθεση GIRFT αναγνώρισε σημαντικές διαφοροποιήσεις σε αυτόν τον τομέα, αλλά και μια μεγάλη ευκαιρία βελτίωσης. Η καλύτερη φροντίδα στο στάδιο της Advanced Kidney Care μπορεί να ενισχύσει την πρόσβαση σε θεραπείες στο σπίτι και στην προληπτική μεταμόσχευση, αλλά και να βελτιώσει συνολικά την εμπειρία των ασθενών. Πρόκειται για μια περίοδο μεγάλης αβεβαιότητας. Οι ασθενείς έχουν πολλά ραντεβού, καλούνται να επεξεργαστούν σύνθετες πληροφορίες και να πάρουν δύσκολες αποφάσεις. Συχνά παρουσιάζουν αυξημένο φορτίο συμπτωμάτων ή ευπάθεια, ενώ μπορεί να επηρεάζονται η ψυχική υγεία, οι σχέσεις, η οικογενειακή ζωή και η εργασία τους.

Κεντρικό στοιχείο του Transform AKC είναι η Ομάδα εστίασης στους ασθενείς (Patient Focus Group), μια ετερόκλητη ομάδα περίπου είκοσι ανθρώπων με πρόσφατη ή τρέχουσα εμπειρία φροντίδας προχωρημένης νεφρικής νόσου. Η ομάδα διασφαλίζει ότι η φωνή των ασθενών παραμένει στο επίκεντρο. Τα μέλη της συμμετέχουν στις εκδηλώσεις του προγράμματος, αξιολογούν το ενημερωτικό υλικό και, παράλληλα, έχουν εξελιχθεί σε μια άτυπη ομάδα αμοιβαίας υποστήριξης.

Οι βασικοί στόχοι του Transform AKC είναι:

- να συνεργαστεί με έμπειρους επαγγελματίες και ασθενείς για τον συν-σχεδιασμό και την πιλοτική δοκιμή λύσεων που μπορούν να υιοθετηθούν ευρύτερα·
- να δημιουργήσει ένα προσβάσιμο «πακέτο αλλαγών» και μια πρακτική εργαλειοθήκη, υποστηριζόμενα από εκπαίδευση του προσωπικού·
- να προωθήσει μια πιο ολιστική προσέγγιση στη φροντίδα·
- να αναβαθμίσει τις δεξιότητες του ανθρώπινου δυναμικού της Advanced Kidney Care·
- να ενισχύσει τη συστηματική μέτρηση της πρόοδου και των αποτελεσμάτων των ασθενών.

Κατά το πρώτο έτος, το πρόγραμμα επικεντρώθηκε στην κατανόηση των προβλημάτων, των ανεκπλήρωτων αναγκών και των χαρακτηριστικών της ιδανικής φροντίδας. Συγκεντρώθηκαν απόψεις από ασθενείς και από τη διεπιστημονική

κοινότητα, άρχισε ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και επιλέχθηκαν πέντε πιλοτικές νεφρολογικές μονάδες.

Κατά το δεύτερο έτος αναπτύσσονται η εργαλειοθήκη και το πακέτο αλλαγών, ενώ οι πιλοτικές μονάδες λαμβάνουν εκπαίδευση στη βελτίωση της ποιότητας και υποστήριξη για να δοκιμάσουν τις παρεμβάσεις τους τοπικά. Κατά το τρίτο έτος, το πακέτο θα βελτιωθεί περαιτέρω και θα συνοδευτεί από εκπαίδευση του προσωπικού, ώστε οι αλλαγές να ενσωματωθούν στη συνήθη πρακτική.

Οι πέντε πιλοτικές μονάδες επιλέχθηκαν ώστε να αντιπροσωπεύουν το εύρος των προκλήσεων του Ηνωμένου Βασιλείου: αστικές και αγροτικές περιοχές, διαφορετικές εθνοτικές και γλωσσικές κοινότητες και διαφορετικά επίπεδα κοινωνικοοικονομικής στέρησης. Κάθε μονάδα εξετάζει έναν διαφορετικό τομέα:

- αξιολόγηση της ευπάθειας για καλύτερη από κοινού λήψη αποφάσεων·
- βελτίωση της έγκαιρης και ποιοτικής εκπαίδευσης των ασθενών·
- συστηματική παρακολούθηση των συμπτωμάτων·
- βελτίωση της πρόσβασης στην προληπτική μεταμόσχευση·
- αξιολόγηση της υγειονομικής παιδείας, ώστε η φροντίδα και η ενημέρωση να προσαρμόζονται στις ανάγκες κάθε ασθενούς.

Όλες οι μονάδες λαμβάνουν διά ζώσης εκπαίδευση σε δεξιότητες βελτίωσης της ποιότητας, μηνιαία υποστήριξη του έργου και συμμετέχουν σε κοινές συναντήσεις, όπου ανταλλάσσουν εμπειρίες, δεδομένα και ιδέες.

Περισσότερο από μια μεθοδολογία

Τα εθνικά έργα του KQIP δεν περιορίζονται στη χρήση μιας μεθοδολογίας βελτίωσης. Συνδυάζουν όλα τα αναγκαία κομμάτια του παζλ: την οργανωσιακή κουλτούρα, τη φωνή και τη συμμετοχή των ασθενών, την εκπαίδευση και τους διαθέσιμους πόρους, την αποτελεσματική ηγεσία και ανάθεση, καθώς και τα δεδομένα και τη λογοδοσία. Μόνο ο συνδυασμός αυτών των στοιχείων μπορεί να οδηγήσει σε πραγματική και βιώσιμη αλλαγή.

Συνεργασία με τα περιφερειακά νεφρολογικά δίκτυα

Παράλληλα με τα εθνικά προγράμματα, το KQIP συνεργάζεται με περιφερειακά νεφρολογικά δίκτυα, μεταξύ άλλων στη Βορειοδυτική Αγγλία, στο Yorkshire and Humber και στα Midlands. Το μοντέλο είναι ελαφρώς διαφορετικό: οι διαχειριστές των προγραμμάτων βελτίωσης συνεργάζονται στενά με τους διαχειριστές των δικτύων, τους κλινικούς ηγέτες και τις τοπικές νεφρολογικές ομάδες, ώστε να υποστηρίξουν τις προτεραιότητες που έχει επιλέξει η ίδια η περιφέρεια. Οι προτεραιότητες ποικίλλουν σημαντικά: μείωση της περιτονίτιδας, περιορισμός των χαμένων ραντεβού, βελτίωση της πρόσβασης στις θεραπείες στο σπίτι, βελτίωση των διαδρομών και των αποτελεσμάτων μεταμόσχευσης, αλλά και μείωση του περιβαλλοντικού αποτυπώματος της αιμοκάθαρσης.

Παράδειγμα 1: Μείωση του ανθρακικού αποτυπώματος της αιμοκάθαρσης

Ένα περιφερειακό έργο στο Yorkshire and Humber εξέτασε τη μείωση των εκπομπών άνθρακα που σχετίζονται με τη διαδικασία σύνδεσης των ασθενών στο μηχάνημα αιμοκάθαρσης. Επειδή οι εκπομπές άνθρακα είναι δύσκολο να γίνουν αντιληπτές ως μέγεθος, η ομάδα χρησιμοποίησε ως οπτική αναλογία το βάρος ενός αφρικανικού ελέφαντα: περίπου έξι τόνοι ισοδυνάμου διοξειδίου του άνθρακα αντιστοιχούν σε έναν ελέφαντα.

Μία μονάδα δοκίμασε ένα μικρότερο πακέτο αναλωσίμων, το οποίο περιείχε μόνο όσα ήταν πραγματικά απαραίτητα για τη σύνδεση. Η νέα διαδικασία εφαρμόστηκε αρχικά σε μικρό αριθμό ασθενών, ώστε να επιβεβαιωθεί η ασφάλειά της. Όταν η δοκιμή ολοκληρώθηκε επιτυχώς, σταμάτησε σταδιακά η παραγγελία των παλαιών πακέτων και η νέα πρακτική καθιερώθηκε ως ο συνήθης τρόπος εργασίας. Με την αλλαγή αυτή, οι εκπομπές μειώθηκαν από περίπου 0,3 σε 0,1 κιλά CO₂ ανά συνεδρία και το κόστος από 66 σε 38 πένες ανά συνεδρία. Σε ετήσια βάση, η μονάδα εξοικονόμησε περίπου 10 τόνους εκπομπών —δηλαδή περίπου όσο το βάρος ενάμισι έως δύο αφρικανικών ελεφάντων— και

σχεδόν 15.000 λίρες.

Παράδειγμα 2: Μείωση της περιτονίτιδας στα Midlands

Ένα δεύτερο περιφερειακό έργο, στα Midlands, αφορά τη μείωση της περιτονίτιδας στους ασθενείς που υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση. Οι συμμετέχουσες ομάδες ανέπτυξαν πολλές ιδέες αλλαγής, ιδίως γύρω από την εκπαίδευση των νοσηλευτών, την εκπαίδευση και επανεκπαίδευση των ασθενών και τη συστηματική διερεύνηση κάθε επεισοδίου. Ένα κοινό θέμα ήταν η ανάγκη βελτίωσης ή ανάπτυξης μιας τυποποιημένης ανάλυσης βαθύτερων αιτιών μετά από κάθε επεισόδιο περιτονίτιδας. Επειδή το ίδιο ζήτημα αναδείχθηκε σε πολλές μονάδες, το περιφερειακό πρόγραμμα ανέπτυξε μια ενιαία προσέγγιση, με κοινή καθοδήγηση και συμφωνία για τα στοιχεία που πρέπει να εξετάζονται.

Η τυποποιημένη συλλογή δεδομένων επιτρέπει πλέον να αναγνωρίζονται κοινά μοτίβα, αιτίες και συμβάλλοντες παράγοντες σε ολόκληρη την περιφέρεια, ώστε η πρόληψη να βασίζεται σε καλύτερη γνώση. Το έργο συνεχίζεται, αλλά τα ποσοστά περιτονίτιδας έχουν ήδη μειωθεί στις περισσότερες μονάδες. Η ομάδα εξακολουθεί να υποστηρίζει εκείνες που εμφανίζουν επίμονα υψηλότερα ποσοστά, μεταφέροντας σε αυτές τη μάθηση από τις μονάδες που βελτιώθηκαν. Ο τελικός στόχος είναι το περιφερειακό ποσοστό να μειωθεί κάτω από 0,40 και, στη συνέχεια, προς 0,35 επεισόδια ανά ασθενή-έτος.

Συμπεράσματα

Ελπίζω ότι αυτή η παρουσίαση έδωσε μια σαφή εικόνα του τι είναι το KQIP, πώς εργάζεται και ποια έργα υποστηρίζει σήμερα. Στην ουσία, προσπαθούμε να δημιουργήσουμε τα συστήματα και τις συνθήκες που επιτρέπουν στη βελτίωση να συμβεί και να διατηρηθεί. Συνοπτικά, το έργο μας περιλαμβάνει:

- διάδοση και ανταλλαγή καλών πρακτικών μέσω των κόμβων γνώσης και της πλατφόρμας ηλεκτρονικής εκπαίδευσης·
- αντιμετώπιση της αδικαιολόγητης διακύμανσης μέσω εθνικών κλινικών προγραμμάτων·

- δικτύων ανθρώπων και ανάπτυξη τοπικών ηγετών βελτίωσης της ποιότητας·
- εκπαίδευση και υποστήριξη σε επίπεδο μονάδας, περιφέρειας και χώρας·
- παροχή κοινής μεθοδολογίας και υποστήριξη στη μέτρηση της αλλαγής·
- ευθυγράμμιση με τις επαγγελματικές ομάδες, τις ομάδες ειδικού ενδιαφέροντος και τις κατευθυντήριες οδηγίες της UKKA·
- στενή συνεργασία με τα περιφερειακά δίκτυα του NHS England, οργανώσεις ασθενών, φιланθρωπικούς φορείς και άλλους στρατηγικούς εταίρους.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω και να αναγνωρίσω τη συμβολή ολόκληρης της ευρύτερης ομάδας του KQIP: των τριών κλινικών επικεφαλής, οι οποίοι έχουν τη συνολική επιστημονική ευθύνη και ηγούνται των εθνικών κλινικών έργων· των διαχειριστών και συντονιστών των προγραμμάτων βελτίωσης· και, κυρίως, των πολυεπιστημονικών νεφρολογικών ομάδων, των ασθενών και των φροντιστών που συμμετέχουν στα έργα σε όλο το Ηνωμένο Βασίλειο και μετατρέπουν τις ιδέες σε πραγματική αλλαγή. Σας ευχαριστώ πολύ για την προσοχή σας.

Ανασκοπήσεις

Η επικοινωνία του νεφρού με τα όργανα στην οξεία νεφρική βλάβη

Δημήτριος Μπάκουλης^{1,2}

¹ Μονάδας Τεχνητού Νεφρού 251 Γενικού Νοσοκομείου Αεροπορίας

² Νεφρολογικού Κέντρου 'Φροντίς' Αθηνών

Αλληλογραφία: dbakoulis@hotmail.com

Η οξεία νεφρική βλάβη (Acute Kidney Injury AKI) όταν συμβαίνει σε νοσηλευόμενους ασθενείς έχει πολύ σημαντική επίδραση στην πρόγνωσή τους, μεταβάλλοντας την έκβαση, τη νοσηρότητα και τη θνητότητα των περιστατικών. Αυτό οφείλεται στην παθολογική σύνδεση του νεφρού με τα άλλα όργανα όταν αυτός δυσλειτουργεί, το πως τα επηρεάζει και πως επηρεάζεται από αυτά, γεγονός που εξηγείται από ένα σύμπλεγμα μηχανισμών και παραγόντων που συνολικά ονομάζονται crosstalks και που θα αναλυθούν στην παρούσα εργασία. Η στατιστική σημασία της οξείας νεφρικής βλάβης στην έκβαση των περιστατικών οδήγησε σε μία προσεκτική σταδιοποίηση αυτής, δημιουργώντας μία κοινή γλώσσα μεταξύ Νεφρολόγων που ονομάζεται σταδιοποίηση κατά KDIGO, η οποία αντικατοπτρίζει την επίδρασή της AKI στην επιβίωση των ασθενών. Χρησιμοποιούμε κλινικά και εργαστηριακά κριτήρια για τη διάγνωση της οξείας νεφρικής βλάβης για κάθε ένα αίτιο που την προκαλεί, ακόμα ωστόσο δυσκολευόμαστε να τη διαγνώσουμε έγκαιρα, ιδίως το προκλινικό της στάδιο που και αυτό καθορίζει το πως θα εξελιχθεί η AKI. Η ουρία και η κρεατινίνη είναι εύχρηστοι αλλά όχι πρώιμοι δείκτες AKI. Στη θέση τους προτείνεται η χρήση βιοδεικτών όπως το NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin), το TIMP-2 (tissue inhibitor of metalloproteinase-2) και το IGFBP7 (insulin-

like growth factor-binding protein 7). Όταν η οξεία νεφρική βλάβη συμβαίνει για ένα χρονικό διάστημα που υπερβαίνει τους τρεις μήνες θεωρούμε πλέον πως μετατρέπεται σε χρόνια νεφρική νόσο. Στα συνήθη αίτια AKI εντός νοσοκομείου ανήκουν: η σήψη, η αιμορραγία, η χαμηλή καρδιακή παροχή μετά από καρδιαγγειακές επεμβάσεις και τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα. Η συχνότητα της AKI αυξάνεται ανάλογα με το που συμβαίνει: εκτός νοσοκομείου σε ποσοστό 8.3%, εντός νοσοκομείου σε ποσοστό 20% ως 31.7% ενώ σε περιβάλλον ΜΕΘ το ποσοστό AKI φτάνει το 57%. Όπως τονίστηκε η οξεία νεφρική βλάβη συνοδεύεται από υψηλή θνητότητα. Αυτή οφείλεται στην κυκλοφορία ουραιμικών τοξινών, στο περιβάλλον της μεταβολικής οξέωσης, στις ηλεκτρολυτικές διαταραχές και στην υπερφόρτωση όγκου υγρών.

Η αυξημένη θνητότητα της AKI οφείλεται όχι μόνο στην έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας αλλά και στη δυσλειτουργία των υπόλοιπων οργάνων, στην μετάδοση της βλάβης δηλαδή από τους νεφρούς μέσα στο σώμα μέσω των παθολογικών μηχανισμών crosstalks. Όσον αφορά στην καρδιά παραδείγματος χάριν, η AKI αυξάνει τον κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας κατά 58%, τον κίνδυνο εμφράγματος μυοκαρδίου κατά 40% ενώ όσον αφορά στο κεντρικό νευρικό σύστημα τον κίνδυνο αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου κατά 15%. Η θνητότητα της

οξείας νεφρικής βλάβης σε έδαφος καρδιακής ή ηπατικής ανεπάρκειας μπορεί να φτάσει το 60% εντός νοσοκομείου. Η επικοινωνία των ασθενούντων νεφρών με το μυοκάρδιο, τους πνεύμονες, το ήπαρ, τον εγκέφαλο και το έντερο γίνεται μέσω των χημειοκινών και των κυτταροκινών, μέσω της ενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος αλλά και πολλών άλλων παραγόντων που θα αναλυθούν στη συνέχεια. Η φυσιολογική επικοινωνία μεταξύ νεφρών και πνευμόνων ρυθμίζει την οξεοβασική ισορροπία του οργανισμού. Ο πνεύμονας μέσω της ανταλλαγής των αερίων, μέσω της συμβολής του στην αιμοποίηση, μέσω της έκκρισης ουσιών με μεταβολική δράση καθώς και ορμονών επηρεάζει τη λειτουργία του νεφρού. Πολύ σημαντικό ρόλο στην επικοινωνία των οργάνων έχει η εκκρινόμενη από τα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα του πνεύμονα προστακυκλίνη I2 η οποία ρυθμίζει τη νεφρική αιμάτωση, τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης και την έκκριση ρενίνης. Στη ρύθμιση του pH και της οξεοβασικής ισορροπίας οι πνεύμονες με την αποβολή του διοξειδίου του άνθρακα και οι νεφροί με τη ρύθμιση των επιπέδων διττανθρακικών και υδρογονοκατιόντων συμμετέχουν εξίσου. Σε συνθήκες νοσηλείας εντός νοσοκομείου γνωρίζουμε πλέον την παθολογική διασύνδεση των οργάνων: π.χ. σε έδαφος ARDS αυξάνεται η πιθανότητα αιματοουρίας, πρωτεϊνουρίας και οξείας νεφρικής βλάβης (σε ποσοστό

44.3%). Με τη σειρά της η οξεία νεφρική βλάβη σε νοσηλευόμενους ασθενείς αυξάνει την πιθανότητα επεμβατικού αερισμού, αυξάνει τη διάρκεια χρήσης αυτού, δυσκολεύει τη διαδικασία απογαλακτισμού από τον επεμβατικό αερισμό, αυξάνει την πιθανότητα αναπνευστικών επιπλοκών και την εμφάνιση αναπνευστικής ανεπάρκειας. Σε προκλινικές έρευνες έχει διαπιστωθεί ότι η οξεία νεφρική βλάβη ενεργοποιεί γονίδια απόπτωσης των ενδοθηλιακών κυττάρων του πνεύμονα καθώς και γονίδια φλεγμονής. Η πνευμονία από το παθογόνο *Pseudomonas Aeruginosa* προκαλεί βλάβη και απόπτωση στα νεφρικά σωληναριακά κύτταρα, αύξηση της κρεατινίνης καθώς και αύξηση του NGAL των ούρων. Στους ανθρώπους, οι παθολογικοί μηχανισμοί crosstalks μεταξύ νεφρού και πνεύμονα είναι: ο καταρράκτης της φλεγμονής, η ανισορροπία των υγρών, η υποξία και η υπερκαπνία. Στο σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης (SIRS) η αυξημένη κυκλοφορία Il-1b, Il-6, Il-8, MCP-1 και TNF-α προκαλεί φλεγμονή στον πνεύμονα και στο νεφρό, κυτταρική απόπτωση, αυξημένη διαπερατότητα των ενδοθηλίων και πνευμονικό οίδημα. Αντίστοιχα και στην οξεία νεφρική βλάβη παρατηρείται διήθηση του πνεύμονα από μονοκύτταρα, ουδετερόφιλα και CD-8 T-λεμφοκύτταρα. Επίσης, η δυσλειτουργία του πνεύμονα σε έδαφος οξείας νεφρικής βλάβης προκαλείται από υπερφόρτωση υγρών και ελλιπή απομάκρυνσή τους λόγω βλάβης της Na-K-ATPάσης και διαταραχής της λειτουργίας του καναλιού νατρίου ENaC. Η ουραιμική τοξίνη indoxyl sulfate προκαλεί μειωμένη απομάκρυνση υγρών από τον πνεύμονα και φλεγμονή. Αντίστοιχα και ο νεφρός επηρεάζεται στην οξεία αναπνευστική βλάβη λόγω της αυξημένης ευαισθησίας του στην υποξία που προκαλεί μείωση της νεφρικής αιματικής ροής και δυσλειτουργία ενώ η υπερκαπνία προκαλεί γενικευμένη αγγειοδιαστολή που ενεργοποιεί το σύστημα ρενίνης – αγγειοτενσίνης - αλδοστερόνης που οδηγεί σε νεφρική αγγειοσύσπαση και επακόλουθη AKI. Στην έρευνα των νεότερων παραγόντων νεφρικού - αναπνευστικού crosstalk ανήκουν: τα mtDAMPs όπως προκύπτει μέσα από έρευνες μεταβολομικής ανάλυσης, η οστεοποντίνη (OPN) που δυνητικά προκαλεί βλάβη στον πνεύμονα και η a-klotho που φυσιολογικά προστατεύει τον πνεύμονα ωστόσο η μείωσή της μετά από οξεία νεφρική βλάβη επιδεινώνει την αναπνευστική

λειτουργία.

Η λειτουργική σχέση καρδιάς και νεφρών αποδεικνύεται πρώτιστα από το γεγονός ότι ένα πολύ μεγάλο ποσοστό της καρδιακής παροχής σε συνθήκες ηρεμίας (5 λίτρα το λεπτό), της τάξης του 20% αιματώνει τους νεφρούς. Η φυσιολογική σύνδεση καρδιάς και νεφρών γίνεται μέσω πολλών παραγόντων: το σύστημα ρενίνης – αγγειοτενσίνης - αλδοστερόνης, αγγειοδραστικές ουσίες όπως η ενδοθελίνη και οι προσταγλανδίνες, η αντιδιουρητική ορμόνη (VAP) και τα νατριουρητικά πεπτιδία. Η παθολογική επικοινωνία μεταξύ των οργάνων έχει αναλυθεί στα καρδιονεφρικά σύνδρομα. Στο καρδιονεφρικό σύνδρομο (CRS) τύπου I η οξεία επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας προκαλεί οξεία νεφρική βλάβη. Στο CRS τύπου III η οξεία νεφρική βλάβη προκαλεί οξεία διαταραχή του μυοκαρδίου. Οι κλινικές αποδείξεις της παθολογικής καρδιονεφρικής επικοινωνίας είναι πλέον γνωστές: στο καρδιονεφρικό σύνδρομο τύπου I καταστάσεις όπως η οξεία μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια, το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, το καρδιογενές shock και τα χειρουργεία καρδιάς σχετίζονται σε ποσοστό 20% - 40% με οξεία νεφρική βλάβη, με αποτέλεσμα παράταση του χρόνου ενδονοσοκομειακής νοσηλείας, αύξηση της πιθανότητας επανεισαγωγής στο νοσοκομείο και 1.48 φορές αύξηση της θνητότητας στον άμεσο μετεγχειρητικό χρόνο επί εδάφους AKI. Αντίστοιχα, η μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης και η αλβουμινουρία αυξάνουν την πιθανότητα καρδιαγγειακής βλάβης. Στο καρδιονεφρικό σύνδρομο τύπου III η οξεία νεφρική βλάβη μέσω της υπερφόρτωσης όγκου υγρών, της μεταβολικής οξέωσης και των ηλεκτρολυτικών διαταραχών προκαλούν οξεία καρδιακή ανεπάρκεια και οξείες αρρυθμίες. Σε προκλινικές μελέτες στεφανιαίας νόσου έχει διαπιστωθεί πως αυξάνεται η έκκριση Il-6, TGF-β και KIM-1 ενώ παρατηρείται διήθηση του νεφρικού παρεγχύματος από μακροφάγα κύτταρα της φλεγμονής. Σε ζωικά μοντέλα καρδιακής ανακοπής και ανάνηψης μέσα σε 24 ώρες παρατηρούνται οίδημα των σωληναριακών κυττάρων και φλεγμονώδης διήθηση του νεφρού ενώ αντίστοιχα σε ζωικά μοντέλα με νεφρική βλάβη τύπου ισχαιμίας – επαναιμάτωσης

έχει παρατηρηθεί απόπτωση μυοκαρδιακών κυττάρων. Στους ανθρώπους γνωρίζουμε πως η χαμηλή καρδιακή παροχή και η μείωση του κλάσματος εξώθησης προκαλούν νεφρική ιστική υποάρδευση ενώ ένας δεύτερος μηχανισμός βλάβης είναι η συμφόρηση του νεφρού λόγω αυξημένης φλεβικής πίεσης. Στα καρδιονεφρικά σύνδρομα παρατηρείται νευροορμονική υπερ-ενεργοποίηση μέσω του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, του συστήματος ρενίνης - αγγειοτενσίνης - αλδοστερόνης και της αντιδιουρητικής ορμόνης που οδηγούν σε νεφρική αγγειοσύσπαση, κατακράτηση νατρίου και νερού καθώς και παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου με αποτέλεσμα οξεία νεφρική βλάβη. Η αυξημένη αγγειοτενσίνη II προκαλεί καρδιοτοξικότητα μέσω υπερτροφίας μυοκαρδίου και remodelling. Επίσης, η προκαλούμενη συστηματική φλεγμονή μέσω των παραγόντων TNF-α, Il-1β και Il-6 επηρεάζει τόσο τα σωληναριακά και ενδοθηλιακά κύτταρα του νεφρού όσο και τα μυοκαρδιακά κύτταρα.

Ο νεφρός παρουσιάζει εξαιρετικά πλούσια αιμάτωση με τα σπειραματικά τριχοειδή του και τα περισωληναριακά του αγγεία. Σε πολλές περιπτώσεις οξείας νεφρικής νόσου διαπιστώνουμε ισχαιμικού τύπου βλάβη: στα καρδιακά χειρουργεία, στη σήψη, στις περιπτώσεις αιμοδυναμικού shock καθώς και σε επιπλοκές μετά από μεταμόσχευση νεφρού. Ο φυσιολογικός μηχανισμός σύνδεσης αγγειακών και σωληναριακών λειτουργιών του νεφρού είναι η σωληναριοσπειραματική ανάδραση: η παρουσία νατρίου στην macula densa τροποποιεί τη διάμετρο του προσαγωγού αρτηριδίου. Αγγειοδραστικές ουσίες που επιδρούν φυσιολογικά στα σπειράματα είναι: η ρενίνη, η ενδοθελίνη και οι προσταγλανδίνες. Υπάρχουν ωστόσο και μηχανισμοί παθολογικής διασύνδεσης νεφρών και αγγείων. Σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου όσο αυξάνεται η συγκέντρωση μορίων ενδοθηλιακής βλάβης (angiopoietin2, thrombomodulin) τόσο αυξάνεται η πιθανότητα AKI. Σε έδαφος σήψης σε προκλινικές έρευνες η μειωμένη παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου προκαλεί μείωση της σπειραματικής αιματικής ροής ενώ η διήθηση των ενδοθηλίων από λευκοκύτταρα προκαλεί αυξημένη τριχοειδική διαφυγή.

Στους ανθρώπους, στην περίπτωση της αιφνίδιας μείωσης της καρδιακής παροχής ή πολύ χαμηλή αρτηριακή πίεση οδηγεί στην ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης - αγγειοτενσίνης - αλδοστερόνης με αποτέλεσμα νεφρική αγγειοσυσπασση και περαιτέρω επιδείνωση της οξείας νεφρικής βλάβης. Αντιθέτως σε έδαφος φλεβικής συμφόρησης ή αυξημένη κεντρική φλεβική πίεση προκαλεί νεφρική φλεβική υπέρταση με αποτέλεσμα μείωση της δραστικής σπειραματικής πίεσης διήθησης. Στους μηχανισμούς αγγειακής βλάβης στην οξεία νεφρική βλάβη ανήκουν: η αυξημένη κυκλοφορία VEGF, η μειωμένη παρουσία υποδοχέων VEGFR στους νεφρούς καθώς και η αυξημένη κυκλοφορία μορίων ενδοθηλιακής σύνδεσης: P-selectin, E-selectin, VCAM-1 και ICAM-1, με αποτέλεσμα τοπικές και συστηματικές φλεγμονώδεις απαντήσεις.

Η φυσιολογική επικοινωνία μεταξύ νεφρών και ήπατος γίνεται μέσω των μεταβολιτών: το ήπαρ παράγει λιπαρά οξέα τα οποία καταναλώνει ο νεφρός ως πηγή ενέργειας. Το μοντέλο παθολογικής διασύνδεσης νεφρών - ήπατος ονομάζεται ηπατονεφρικό σύνδρομο. Σε αυτό η προχωρημένη κίρρωτική βλάβη προκαλεί νεφρική βλάβη μέσω μείωσης της σπειραματικής διήθησης. 39% των κίρρωτικών ασθενών αναπτύσσει ηπατονεφρικό σύνδρομο (HRS) σε βάθος πενταετίας το οποίο με τη σειρά του προκαλεί μεγάλη αύξηση της θνητότητας. Οι μηχανισμοί μετάδοσης της βλάβης από τους νεφρούς στο ήπαρ στην AKI αφορούν στο αυξημένο οξειδωτικό stress, στη λευκοκυτταρική διήθηση του ήπατος και στην απόπτωση των ηπατοκυττάρων. Αντίστοιχα, από το ήπαρ στους νεφρούς ουσίες με αγγειοδραστικές ιδιότητες (μονοξειδίο του αζώτου, μονοξειδίο του άνθρακα, προσταγλανδίνες και ενδοκανναβινοειδή) προκαλούν αρχικά σπλαγγχνική αγγειοδιαστολή και στη συνέχεια ισχυρή νεφρική αγγειοσυσπασση και οξεία νεφρική βλάβη. Η παρουσία κυλίνδρων χολικών αλάτων στα νεφρικά σωληνάκια προκαλεί σωληναριοδιάμεση φλεγμονή και υπεροξειδωση λιπιδίων ενώ όταν η τιμή της χολερυθρίνης υπερβαίνει τα 10 mg/dL η πρόγνωση του ηπατονεφρικού συνδρόμου χειροτερεύει πολύ. Στο 50% των ασθενών με ηπατονεφρικό σύνδρομο παρατηρείται αυξημένη φλεγμονή και αυξημένα επίπεδα IL-6, TNF-α και MCP-1 με αποτέλεσμα διήθηση από ουδετερόφιλα και μακροφάγα και σωληναριακή βλάβη ενώ η αυξημένη κυκλοφορία IL-6 και IL-17A σε έδα-

φος οξείας νεφρικής βλάβης σχετίζεται με φλεγμονώδη βλάβη του ήπατος και διαταραχή στον μεταβολισμό των φαρμάκων.

Συνεχίζοντας στο γαστρεντερικό σύστημα, δεν θα πρέπει να παραβλέψουμε την ουσιαστική λειτουργία του εντερικού σωλήνα ως βιολογικού και ανοσολογικού φραγμού έναντι τοξινών και βακτηριδίων. Το έντερο αποτελεί μια τεράστια απορροφητική επιφάνεια, σε αυτό εδράζονται το 70% των κυττάρων της άμυνας του οργανισμού καθώς και 1.000 είδη βακτηριδίων ενώ η βλάβη του διαταράσσει τη λειτουργία του φραγμού προκαλώντας δυνητικά πολυοργανική ανεπάρκεια. Γνωρίζουμε για τη συσχέτιση της οξείας νεφρικής βλάβης με την εντερική δυσβίωση. Κάθε αίτιο σηπτικής κατάστασης μπορεί να προκαλέσει οξεία νεφρική βλάβη, ειδικά σε περιβάλλον ΜΕΘ. Η αυξημένη απορρόφηση και κυκλοφορία βακτηριδιακών τοξινών από το έντερο καθώς και μεταβολιτών των βακτηριδίων προκαλεί παράταση του χρόνου ανάκαμψης από οξεία νεφρική βλάβη και αύξηση της θνητότητας. Στην οξεία νεφρική βλάβη προστατευτική δράση έχουν τα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου που παράγονται από συμβιωτικά βακτήρια. Η δράση αυτή έγκειται στην μείωση της τοπικής και της συστηματικής φλεγμονής, στην μείωση του οξειδωτικού stress και της κυτταρικής απόπτωσης. Υπάρχει ωστόσο και η βλαπτική επίδραση ορισμένων βακτηριδίων που παράγουν ουραιμικού τύπου τοξίνες στο έντερο όπως indoxyl sulfate οι οποίες αθροίζονται στο νεφρό στην οξεία νεφρική βλάβη προκαλώντας ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, έκφραση προφλεγμονωδών παραγόντων και λευκοκυτταρική διήθηση που επιδεινώνουν περαιτέρω την οξεία νεφρική βλάβη. Αντίστοιχα, σε έδαφος οξείας νεφρικής βλάβης η αυξημένη παραγωγή κυτταροκινών οδηγεί σε ενεργοποίηση κυττάρων φλεγμονής που προκαλεί διαταραχή του εντερικού φραγμού και αυξημένη βακτηριδιακή διαπερατότητα. Η αυξημένη συγκέντρωση ουρίας στην οξεία νεφρική βλάβη οδηγεί σε αυξημένη ποσότητα αυτής στον εντερικό αυλό, μετατροπή αυτής σε αμμωνία από τα εντερικά βακτήρια και περαιτέρω μετατροπή σε υδροξείδιο του αμμωνίου που προκαλεί βλάβη στις tight junctions με αποτέλεσμα είσοδο στη συστηματική κυκλοφορία τοξινών και βακτηριδίων. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη φλεγμονώδη απάντηση, περαιτέρω νεφρική βλάβη και αύξηση της θνητότητας.

Όσον αφορά στη φυσιολογική σύνδεση του νεφρού με το κεντρικό νευρικό σύστημα γνωρίζουμε για δύο μηχανισμούς: την παραγωγή της AVP από τον υποθάλαμο ή δράση της οποίας ασκείται στα άπω εσπειραμένα σωληνάκια καθώς και στα αθροιστικά σωληνάκια με αποτέλεσμα την απορρόφηση νερού καθώς και τη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος το οποίο ελέγχει τη νεφρική αιματική ροή και τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης. Σε περιπτώσεις ισχαιμικών ή αιμορραγικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων η πιθανότητα οξείας νεφρικής βλάβης αυξάνεται κατά 11.6% ενώ η δεκαετής θνητότητα αυξάνεται στο 75.9%. Αντίστοιχα η οξεία νεφρική βλάβη επιβαρύνει το κεντρικό νευρικό σύστημα προκαλώντας συμπτώματα εγκεφαλοπάθειας, υπνηλία, επιληπτικές κρίσεις έως κώμα με αποτέλεσμα αυξημένη πιθανότητα Α.Ε.Ε. Σε ζωικά μοντέλα η οξεία νεφρική βλάβη από βλάβη ισχαιμίας - επαναιμάτωσης προκαλεί διαταραχή του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και αύξηση των προφλεγμονωδών κυτταροκινών στον εγκεφαλικό φλοιό και στον ιππόκαμπο. Παρατηρείται διήθηση του εγκεφάλου από φλεγμονώδεις παράγοντες όπως: TNF-α, IFN-γ, MCP-1 και CXCL-1 καθώς και διήθηση του νεφρού από μακροφάγα και ουδετερόφιλα λευκοκύτταρα.

Οι επιπλοκές της οξείας νεφρικής βλάβης αφορούν σε μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης, απώλεια νεφρώνων, αυξημένο κίνδυνο χρόνιας νεφρικής νόσου, αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο ενώ αυξάνεται και η πιθανότητα καρκίνου του νεφρού. Στον άνθρωπο φυσιολογικά ο μέγιστος αριθμός νεφρώνων παρατηρείται κατά τη γέννηση. Μετά την ηλικία των 25 ετών αρχίζει προοδευτικά να μειώνεται ενώ στην ηλικία των 70 ετών πλέον έχει απομείνει το 50% αυτών. Επί αυτής της φυσιολογικής φθοράς των νεφρών, κάθε αίτιο οξείας νεφρικής βλάβης οδηγεί σε μη αναστρέψιμη απώλεια νεφρώνων που κάτω από ένα συγκεκριμένο όριο προκαλεί μόνιμη νεφρική δυσλειτουργία. Η θεραπεία της οξείας νεφρικής βλάβης στρέφεται στον περιορισμό των μηχανισμών οξειδωσης, στην προστασία από τις φλεγμονώδεις αντιδράσεις και όπου χρειάζεται στην υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας. Η τελευταία προστατεύει από την μεταβολική οξέωση, τις ηλεκτρολυτικές διαταραχές, την υπερφόρτωση όγκου υγρών και μέσω της απομάκρυνσης των ουραιμικών τοξινών υποστηρίζει τη λειτουργία της

καρδιάς, των πνευμόνων και του ήπατος.

Βιβλιογραφικές παραπομπές

1. Li X, Yuan F, Zhou L. Organ Crosstalk in Acute Kidney Injury: Evidence and Mechanisms. *J Clin Med* 2022;11:6637.doi: 10.3390 / jcm11226637
2. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract* 2012;120:c179-84. doi: 10.1159/000339789. Epub 2012 Aug 7
3. Singbartl K, Joannidis M. Short-term Effects of Acute Kidney Injury. *Crit Care Clin* 2015 ;31:751-62. doi: 10.1016/j.ccc.2015.06.010. Epub 2015 Jul 29.
4. Lane K, Dixon JJ, MacPhee IAM, Philips BJ. Renohepatic crosstalk: does acute kidney injury cause liver dysfunction? *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:1634-47. doi: 10.1093/ndt/gft091. Epub 2013 May 17.
5. Vieira JM Jr, Castro I, Curvello-Neto A, et al. Effect of acute kidney injury on weaning from mechanical ventilation in critically ill patients *Crit Care Med* 2007 ;35:184-91. doi: 10.1097/01.CCM.0000249 828.81705.65.
6. Ravikumar P, Li L, Ye J, et al. α Klotho deficiency in acute kidney injury contributes to lung damage. *J Appl Physiol* 2015;120:723–732. doi: 10.1152/ japplphysiol.00792.2015
7. House AA, Anand I, Bellomo R, et al. Definition and classification of Cardio-Renal Syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:1416-20. doi:10.1093/ndt/ gfq136. Epub 2010 Mar 12
8. Virzi G, Day S, de Cal M, Vescovo G, Ronco C. Heart-kidney crosstalk and role of humoral signaling in critical illness *Crit Care* 2014; 18:201.doi: 10.1186/cc1 3177.
9. Jang HR , Rabb H. Immune cells in experimental acute kidney injury *Nat Rev Nephrol* 2015;11:88-101. doi: 10.1038/nrneph. 2014.180. Epub 2014 Oct 21.
10. Lee SA, Cozzi M, Bush EL, Rabb H. Distant Organ Dysfunction in Acute Kidney Injury: A Review. *Am J Kidney Dis* 2018;72:846-856. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.03.028. Epub 2018 Jun 14.
11. Zhang J, Ankawi G, Sun J, et al. Gut-kidney crosstalk in septic acute kidney injury. *Crit Care* 2018 May 3;22(1):117. doi: 10.1186/s13054-018-2040-y
12. Zhao Q, Yan T, Chopp M, Venkat P, Chen J. Brain-kidney interaction: Renal dysfunction following ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 2020 ;40:246-262. doi: 10.1177/ 0271678X 19890931. Epub 2019 Nov 25.

Αναφορά: Δ. Μπάκουλης. Η επικοινωνία του νεφρού με τα όργανα στην οξεία νεφρική βλάβη. *iNefJ* 2026; 09; 47-50.



Η ENIN με χαρά ανακοινώνει την λειτουργία της ηλεκτρονικής εκπαιδευτικής πλατφόρμας για τα μέλη της για την ευρύτερη κοινότητα των επαγγελματιών Υγείας. Η ηλεκτρονική πλατφόρμα αποτελείται από:

1. Τις βιντεοσκοπημένες παρουσιάσεις των διεθνών επιστημονικών εκδηλώσεων της ENIN
2. Την διαδικτυακή εκπαίδευση, που περιλαμβάνει:
 - ζωντανά διαδικτυακά σεμινάρια (webinars),
 - ασύγχρονα ηλεκτρονικά μαθήματα (e-courses) και
 - βιντεοσκοπημένα e-σεμινάρια

Η ηλεκτρονική εκπαιδευτική πλατφόρμα συμπληρώνει το ετήσιο πρόγραμμα συνεδρίων, μετεκπαιδευτικών συναντήσεων, φροντιστηρίων πρακτικής άσκησης και του φροντιστηρίου κατ' οίκον κάθαρσης της ENIN, προσφέροντας ένα πλήρες και σύγχρονο εκπαιδευτικό νεφρολογικό Πρόγραμμα.

Για το **έτος 2026**, μπορείτε να παρακολουθήσετε:

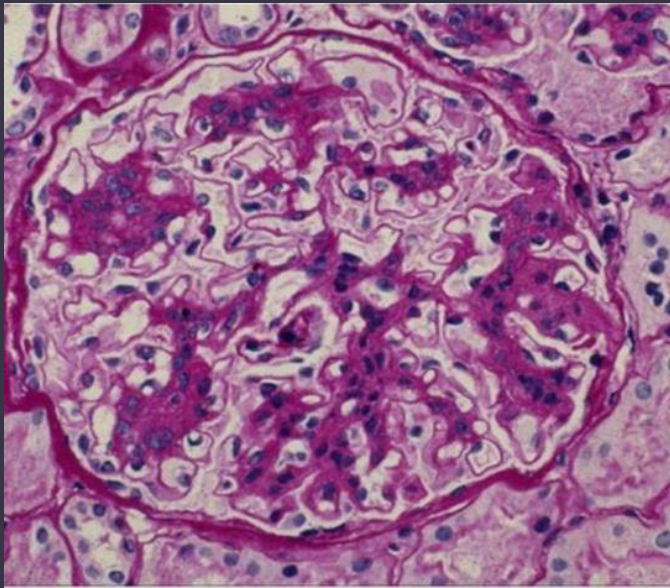
1. Τις βιντεοσκοπημένες παρουσιάσεις του διεθνούς συνεδρίου **Challenges & Perspectives in Nephrology 2025** (πατήστε [εδώ](#))
3. Τα ηλεκτρονικά μαθήματα (e-courses) (πατήστε [εδώ](#)):
 - a. «Εισαγωγή στη βιοστατιστική» και
 - b. «βιοστατιστική II»
4. Τα βιντεοσκοπημένα e-σεμινάρια «Τί νεότερο;» (πατήστε [εδώ](#)):
 - a. SGLT2i στη ΧΝΝ
 - b. MRAs στη ΧΝΝ
 - c. GLP-1 αγωνιστές
 - d. Καρδιο-νεφρο-μεταβολικό σύνδρομο
2. Τα διαδικτυακά σεμινάρια (webinars) που προγραμματίζονται αργότερα εντός του έτους:
 - a. Φροντίδα πριν τη μεταμόσχευση και μετά την απόρριψη
 - b. Γενετική και Γονιδιωματική στη Χρόνια Νεφρική Νόσο: Από τη Διάγνωση στην Ιατρική Ακρίβειας

Η ηλεκτρονική εκπαιδευτική πλατφόρμα θα εμπλουτίζεται διαρκώς με νεότερα μαθήματα και σεμινάρια. Μπορείτε να ενημερώνεστε τακτικά μέσω του παρακάτω συνδέσμου:

www.enin-seminars.gr

Quiz

Σε έναν ασθενή με κλινική διάγνωση ΣΕΛ και πλήρη ενδοφθάλμια ενδοκρανιακή φλεγμονή, ποια κατηγορία νεφρίτιδας του λύκου δείχνει η εικόνα του οπτικού μικροσκοπίου που φαίνεται εδώ;



Συμπλήρωσε τη σωστή απάντηση στον παρακάτω σύνδεσμο:

<https://www.surveymonkey.com/r/D5MH7HC>

- α) τάξη I
- β) τάξη II
- γ) τάξη III
- δ) τάξη IV
- ε) τάξη V

Η σωστή απάντηση θα δημοσιευθεί στο Quiz του επόμενου τεύχους.



Quiz τεύχους Δεκεμβρίου 2025

Σωστή απάντηση:

- α) ευρήματα εστιακή τμηματικής σπειραματοσκλήρυνσης με συνύπαρξη λεπτής βασικής μεμβράνης



Προσεχώς

Διευθύνσεις email:

Γραμματεία:
admin@enin-online.gr &
eninonline@gmail.com

Πρόεδρος Δ.Σ.:
president@enin-online.gr

Περιοδικό iNefJ:
inefjournal@enin-online.gr

Τις οδηγίες για τους συγγραφείς
μπορείτε να τις βρείτε online στην
ιστοσελίδα
www.enin-online.gr/inefj

Διαφημίσεις, πακέτα
εταιρικής προβολής και
χορηγιών:

Μέσω email στο
admin@enin-online.gr

14 & 15 ΝΟΕΜΒΡΙΟΥ
2026





14.11

15.11

2026

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΔΙΗΜΕΡΙΔΑ

ΝΕΟΤΕΡΑ ΣΤΗ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΑ

ΤΟΠΟΣ ΔΙΕΞΑΓΩΓΗΣ

ΙΑΣΩ
ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΛΑΡΙΣΑ



ΟΡΓΑΝΩΣΗ-ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ

eventure



EVENT PLANNING & EDUCATION