

## Migotanie przedsionków u pacjentów dializowanych – korzyści i wady terapii

Renata NARUSZEWICZ<sup>1</sup>  
 Jacek RZESZOTARSKI<sup>1</sup>  
 Jacek MANITIUS<sup>1</sup>  
 Paweł GRZELAKOWSKI<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Stacja Dializ i Poradnia Nefrologiczna,  
 10 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką  
 w Bydgoszczy

<sup>2</sup>Klinika Kardiologii i Kardiochirurgii,  
 10 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką  
 w Bydgoszczy

### Słowa kluczowe:

- przewlekła choroba nerek
- dializoterapia
- migotanie przedsionków
- leczenie przeciwkrzepliwe

### Key words:

- chronic kidney disease
- dialysis therapy
- atrial fibrillation
- anticoagulant treatment

Przewlekła choroba nerek jest czynnikiem predysponującym do wystąpienia migotania przedsionków i to w stopniu kilkunastokrotnie wyższym niż w populacji ogólnej. O ile migotanie przedsionków (AF) w populacji ogólnej stanowi podstawę do włączenia leczenia przeciwkrzepliwego, to w populacji chorych przewlekle dializowanych stanowi duże wyzwanie ze względu na potencjalne ryzyko powikłań krwotocznych. Badania kliniczne nie pozwalają na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków na temat porównawczych korzyści i szkód związanych ze stosowaniem leków przeciwkrzepliwych u pacjentów dializowanych z AF. W artykule podjęto próbę przygotowania skali oceniającej ryzyko włączenia leków przeciwkrzepliwych u chorych dializowanych z migotaniem przedsionków. Dotychczas u chorych dializowanych z AF najczęściej stosowano leki z grupy antagonistów witaminy K. Wraz z pojawieniem się doustnych leków przeciwzakrzepowych nowej generacji najbezpieczniejsze wydaje się stosowanie apiksabanu. Z kolei zamknięcie uszka lewego przedsionka może być alternatywą dla przewlekłego leczenia przeciwkrzepliwego u pacjentów dializowanych z migotaniem przedsionków.

(NEFROL DIAL POL 2023; 27: 90-94)

## Atrial fibrillation in dialysis patients – benefits and drawbacks of therapy

Chronic kidney disease is a predisposing factor for atrial fibrillation, and its incidence is many times higher than in the general population. Although anticoagulant treatment is the cornerstone of atrial fibrillation (AF) therapy in the general population, it represents a significant challenge in chronic dialysis patients due to the potential risk of bleeding complications. Clinical studies cannot draw clear conclusions regarding the relative benefits and harms of anticoagulants in dialysis patients with atrial fibrillation. This article attempts to create a scale to assess the risk of anticoagulation in dialysis patients with atrial fibrillation. To date, vitamin K antagonists are most commonly used in patients with chronic kidney disease who have atrial fibrillation and require hemodialysis, and among the newer generation oral anticoagulants, apixaban appears to be the safest. On the other hand, left atrial appendage (LAA) occlusion may be an alternative to long-term anticoagulation in dialysis patients with atrial fibrillation.

(POL NEPHROL DIAL 2023; 27: 90-94)

### Epidemiologia

W populacji ogólnej migotanie przedsionków (AF) należy do najczęstszych zaburzeń rytmu serca. W społeczeństwach europejskich, chorobowość dotycząca tej tachyarytmii ocenia się na 2,1%, a zapadalność średnio 1,2% [1,2]. U chorych z przewlekłą chorobą nerek

(PChN) leczonych zachowawczo, chorobowość tego zaburzenia rytmu serca wynosi średnio 21,2%, przy czym częstość ta wzrasta proporcjonalnie do wieku chorego: 8,1% u osób < 65. roku życia, 31,6% > tej granicy wieku. Dodatkowymi i niezależnymi od wieku czynnikami ryzyka wystąpienia migotania przedsion-

Autorzy nie deklarują konfliktu interesów.

### Adres do korespondencji:

Dr n. med. Jacek Rzeszotarski  
 10 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką  
 Stacja Dializ  
 ul. Powstańców Warszawy 5  
 85-681 Bydgoszcz  
 e-mail: j.rzeszotarski@10wsk.mil.pl

ków są: przerost lewego przedsionka oraz przewlekła niewydolność serca. Natomiast nie stwierdzono prostej zależności pomiędzy występowaniem migotania przedsionków a ubytkiem filtracji kłębuszkowej [3]. Do przytoczonych powyżej doniesień należy się odnieść bardzo sceptycznie, ponieważ wnioski zostały wyciągnięte na podstawie badań retrospektywnych i przekrojowych. Zupełnie wręcz przeciwne dane uzyskano na podstawie metaanaliz trzech dużych badań. Mianowicie ryzyko wystąpienia migotania przedsionków wzrasta proporcjonalnie do spadku filtracji kłębuszkowej, przy czym za wartość krytyczną należy przyjąć 60 ml/min w przeliczeniu na standardową powierzchnię ciała. Po przekroczeniu tej wartości ryzyko wystąpienia tachyarytmii wzrasta niewspółmiernie szybko. Podobne zależności pomiędzy ryzykiem wystąpienia migotania przedsionków dotyczą albuminurii. Ryzyko to wzrasta wykładniczo, jeżeli ilość wydalanych albumin przekracza 30 mg na gram wydalanej kreatyniny. Nie zaobserwowano natomiast synergizmu pomiędzy albuminurią i wielkością filtracji kłębuszkowej w określeniu wielkości ryzyka wystąpienia migotania przedsionków [4,5]. Przytoczone wyniki, wydają się jednoznacznie wskazywać, że przewlekła choroba nerek, jako zespół chorobowy, jest sama w sobie czynnikiem predysponującym do wystąpienia migotania przedsionków i to w stopniu kilkunastokrotnie wyższym niż w populacji ogólnej. Z drugiej zaś strony istnieje szereg danych, które nietrudno wytłumaczyć w oparciu o znajomość procesów patofizjologicznych, a mianowicie, migotanie przedsionków może być czynnikiem ryzyka nie tylko samej przewlekłej choroby nerek, ale również jej progresji [6]. Jednocześnie pojawienie się przewlekłej choroby nerek u chorych z wcześniej rozpoznany migotaniem przedsionków zwiększa ryzyko od 1,3 do 4,3 wystąpienia powikłań zatorowo-zakrzepowych, niewydolności serca czy też śmierci [7,8]. Podobny odsetek, tj. 26,2%, występowania migotania przedsion-

ków zaobserwowano wśród chorych hemodializowanych, przy czym odsetek chorych otrzymujących na stałe leki przeciwkrzepliwe wynosił ok. 30%. Przy czym w całej analizowanej populacji chorych z migotaniem przedsionków wyróżniano pacjentów z różnymi postaciami tego zaburzenia: napadowe – 57,8%, przetrwałe – 3% oraz utrwalone – 32,5%. Rozpoznanie tych postaci tachyarytmii ma znaczenie rokownicze jak również terapeutyczne. O ile napadowe migotanie przedsionków, próbuje się wiązać z zaburzeniami wodno-elektrolitowymi związanymi bezpośrednio z samym zabiegiem hemodializy o tyle dwie z pozostałych stanowią podstawę do włączenia leczenia przeciwkrzepliwego. Jednak leczenie takie stanowi potencjalne ryzyko powikłań krwotocznych, co w obliczu starzejącej się populacji chorych przewlekłe hemodializowanych stanowi duże wyzwanie [9,10,11].

#### **Leki przeciwkrzepliwe u chorych przewlekłe dializowanych**

Korzyści leczenia przeciwkrzepliwego u chorych populacji ogólnej z migotaniem przedsionków, w świetle wyników przeprowadzonych badań nie budzą większych kontrowersji. Zmniejszenie ryzyka wystąpienia udarów niedokrwiennych czy też zatorów do innych narządów przewyższa częstość powikłań związanych z tym leczeniem. Odwołując się do danych metaanalizy Cochrane, skuteczność leków należących do grupy doustnych leków przeciwzakrzepowych nowej generacji (NOAC) w porównaniu do warfaryny w zmniejszeniu ryzyka udarów versus powikłania krwotoczne jest podobna u chorych z PChN w trzecim i czwartym stadium choroby [12]. Nie jest to jednak pogląd, który jednoznacznie podzielają wszyscy badacze, o czym może świadczyć opracowanie, które ukazało się niedawno [13].

Natomiast stosowanie terapii przeciwkrzepliwej u chorych przewlekłe hemodializowanych i wynikające z tego tytułu wątpliwości oraz zagrożenia nieprędko zostaną wyjaśnione. Do tej pory nie uzyskano na ten temat wiarygodnych danych,

ponieważ nie udało się, jak to miało miejsce w populacji ogólnej, przeprowadzić rzetelnych, randomizowanych, prospektywnych badań. W związku do wcześniej przytoczonych wyników badań epidemiologicznych, ryzyko wystąpienia migotania przedsionków u chorych poddawanych tej terapii nerkozastępczej przewyższa znacznie ryzyko istniejące w populacji ogólnej. W związku z tym leczenie przeciwkrzepliwe u chorych przewlekłe hemodializowanych z migotaniem przedsionków należy uznać za bardzo ważny problem wymagający jednoznacznego wyjaśnienia, ponieważ korzyści z tej terapii zostały potwierdzone u osób z innymi zespołami chorobowymi [14]. Obecna wiedza na ten temat jest oparta jedynie na wynikach badań retrospektywnych i/lub obserwacyjnych. Dodatkowym argumentem podważającym wartość nawet tych nielicznych badań jest to, że różniły się znacznie nie tylko pod względem okresu obserwacji, ale nieporównywalnym między sobą stanem klinicznym i współchorobowością pacjentów [15]. W metaanalizie 12 badań kohortowych obejmujących ponad 17 000 pacjentów chorych na przewlekłą chorobę nerek wymagającą leczenia hemodializami z AF, leki z grupy antagonistów witaminy K (VKA) wykazały nieistotne (26%) zmniejszenie częstości występowania udarów niedokrwiennych mózgu, brak wpływu na śmiertelność całkowitą, wzrost o 21% całkowitego ryzyka krwawienia i podwojenie częstości występowania udaru krwotocznego [16]. Z drugiej strony, metaanaliza 15 badań, do której włączono 47 000 pacjentów hemodializowanych z AF, wykazała, że stosowanie VKA nie zmniejszało ryzyka udaru niedokrwiennego ani śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny, zwiększało ryzyko udaru krwotocznego, ale nie wpływało na ryzyko całkowite poważnego krwawienia [17].

Niedawno opublikowano wyniki prospektywnego, randomizowanego badania o akronimie AXADIA-EF-NET, do którego zrekrutowano 97 chorych przewlekłe hemodializowanych z migotaniem przedsionków

oraz ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych > 4,5 pkt wg skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, którym przez ponad rok podawano antagonistę witaminy K lub apiksaban. Wyniki badania wskazują, że ryzyko wystąpienia krwawienia zagrażającego życiu oraz całkowitej śmiertelności było podobne w obu grupach. Należy podkreślić, że to prospektywne i randomizowane badanie wskazało na możliwość wyboru rodzaju terapii przeciwkrzepliwej, jako że dotychczasowe doniesienia na ten temat dotyczyły przede wszystkim warfaryny [18,19]. Wyniki tego badania zostały opublikowane na przełomie 2022 i 2023 roku. Aczkolwiek wnioski uzyskane na podstawie metaanalizy badań, z uwzględnieniem wcześniej przytoczonych zastrzeżeń metodologicznych, mogą sugerować zwiększoną śmiertelność związaną ze stosowaniem leków z grupy NOAC. Równocześnie, zastrzeżenia budzi fakt, że stosowanie warfaryny powoduje niekorzystne zmiany w układzie krążenia, które nakładają się na wcześniejsze uszkodzenie naczyń wynikające z istoty samej choroby [20]. Nie można wykluczyć, że do przełomu w leczeniu przeciwkrzepliwym u chorych przewlekle hemodializowanych dojdzie z chwilą opublikowania wyników badania AVKDIAL. W badaniu tym będzie oceniane ryzyko wystąpienia incydentów zatorowych i zagrażających życiu krwawień u chorych hemodializowanych z migotaniem przedsionków otrzymujących lek z grupy antagonistów witaminy K oraz chorych nie poddawanych terapii przeciwkrzepliwej. Badanie to może udzielić odpowiedzi na kluczowe pytanie: czy zasadne jest leczenie przeciwkrzepliwe u chorych przewlekle hemodializowanych zwłaszcza, że terapia ta zwiększa ryzyko krwawienia i dotyczy populacji o charakterystyce zaburzeń krzepnięcia. Drugim, niezmiernie ważnym z punktu codziennej praktyki klinicznej jest charakterystyka chorych zrekrutowanych do tego badania: włączono chorych, którzy w skali HAS-BLED przekraczali wartość 3 i/lub w wywiadzie mieli incydenty krwawienia do ośrodkowego układu

nerwowego, przewodu pokarmowego przy znacznym spadku stężenia hemoglobiny.

Wpływ na dotychczasowe, wstrzeźliwe stanowiska lekarskie dotyczące stosowania terapii przeciwkrzepliwej u chorych przewlekle hemodializowanych z migotaniem przedsionków miało szereg czynników. Jednym z nich są różnice dotyczące farmakokinetyki tych leków. Zastrzeżenie dotyczy szczególnie leków z grupy NOAC [21]. Przykładem może być porównanie dabigatranu, silnie wiążącego się z białkami osocza z apiksabanem, który w niewielkim zaledwie stopniu jest związany z białkami transportującymi osocza. Lek słabiej wiążący się z białkami jest szybciej usuwany z organizmu w trakcie dializy. Tym samym, ryzyko krwawienia przy zachowanym efekcie przeciwkrzepliwym wymaga innego dawkowania niż w przypadku apiksabanu [22].

Z kolei badanie RENAL-AF zostało przedwcześnie przerwane po włączeniu 154 pacjentów z zaplanowanych 760, gdyż wstępne dane nie wykazały różnic w zakresie udarów, krwawień i śmiertelności między grupami otrzymującymi apiksaban i warfarynę [23]. W innym badaniu Valkyrie 132 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej VKA z docelowym INR 2-3 lub rywaroksaban w dawce 10 mg na dobę przez 18 miesięcy. Pacjenci, którzy ukończyli badanie Valkyrie, kontynuowali początkowe leczenie z przedłużoną obserwacją przez co najmniej 18 miesięcy. Częstość występowania pierwszorzędnego punktu końcowego, czyli zdarzeń sercowo-naczyniowych zakończonych i niezakończonych zgonem oraz objawowego niedokrwienia kończyn, była istotnie wyższa w grupie otrzymującej VKA w porównaniu z grupą otrzymującą rywaroksaban. Ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, zgonu sercowego i udaru mózgu nie różniło się między badanymi grupami. Ryzyko częstość występowania zagrażających życiu lub poważnych krwawień była istotnie wyższa w grupie VKA niż w grupie rywaroksabanu [24].

Przełomem w leczeniu, o którym mowa w niniejszym opracowaniu może być wprowadzenie do leczenia nowych cząsteczek, które hamują czynnik XI układu krzepnięcia. Wśród nich szczególnie zainteresowanie budzą: oligonukleotydy antysensowne, przeciwciała monoklonalne czy też preparaty drobnocząsteczkowe. Asundeksian, jest drobnocząsteczkowym preparatem, stosowanym doustnie, którego skuteczność i bezpieczeństwo w leczeniu powikłań zakrzepowo-zatorowych jest przedmiotem aktualnie prowadzonych badań, a jego oczekiwaną zaletą ma być skuteczność w prewencji powikłań zakrzepowo-zatorowych przy niewielkim ryzyku krwawienia [25].

### **Rekomendacje dotyczące leczenia pacjentów dializowanych z migotaniem przedsionków**

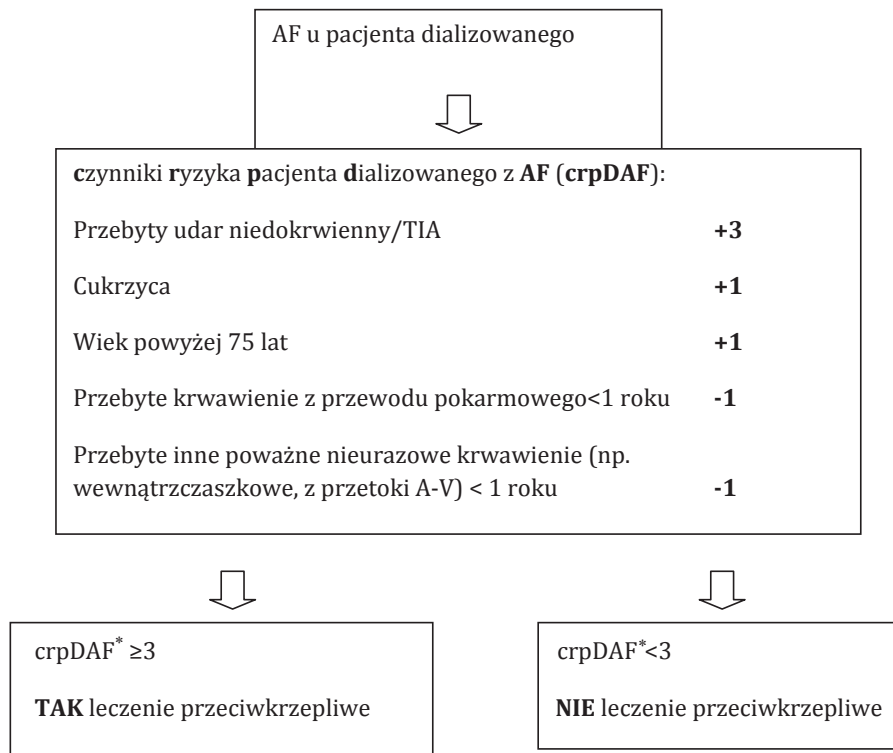
Zalecenia Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) dotyczące pacjentów dializowanych z niezastawkowym migotaniem przedsionków opierają się wyłącznie na ograniczonych danych farmakokinetycznych i sugerują stosowanie rywaroksabanu w dawce 15 mg na dobę lub apiksabanu w dawce 5 mg dwa razy na dobę. W przypadku pacjentów w wieku  $\geq 80$  lat lub o wadze  $\leq 60$  kg zaleca się zmniejszenie dawki rywaroksabanu do 10 mg na dobę lub apiksabanu do 2,5 mg dwa razy na dobę [26]. Wybór rywaroksabanu i apiksabanu dla pacjentów dializowanych wynika z faktu, że posiadają one najniższy stopień filtracji kłębuszkowej i nie są w znacznym stopniu usuwane podczas dializy. Najnowsze wytyczne ACC/AHA stwierdzają, że stosowanie apiksabanu jest rozsądne u pacjentów z migotaniem przedsionków wymagających dializoterapii, ale należy wykonać dalsze badania potwierdzające. Z kolei Europejska Agencja Leków (EMA) nie zatwierdziła jeszcze stosowania żadnego NOAC, gdy klirens kreatyniny wynosi poniżej 15 ml/min [27].

Dodatkowym utrudnieniem w podjęciu decyzji o leczeniu przeciwkrzepliwym jest też czas wystąpienia tachyarytmii. Ryzy-

ko wystąpienia udaru związanego z migotaniem przedsionków różni się w zależności od tego czy migotanie wystąpiło na początku stosowania terapii nerkozastępczej czy w okresie późniejszym [28, 29]. Należy również jednoznacznie stwierdzić, że kryteria oceny ryzyka wystąpienia powikłań zatorowych, powszechnie stosowane w przypadku chorych należących do populacji ogólnej, nie sprawdzają się u chorych przewlekle hemodializowanych. W celu oszacowania ryzyka powikłań zatorowo-zakrzepowych najczęściej stosuje się skalę CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc rekomendowaną przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC) i Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK). Terapię przeciwkrzepliwą u pacjentów z migotaniem przedsionków zaleca się u chorych, u których występuje CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 2$  dla mężczyzn i  $\geq 3$  dla kobiet [27]. Gdy zastosuje się to kryterium do populacji chorych hemodializowanych z AF, prawie wszyscy pacjenci kwalifikują się do leczenia przeciwkrzepliwego. W związku z tym podjęto próbę stworzenia innej stratyfikacji, przeznaczonej dla pacjentów przewlekle hemodializowanych, w oparciu o którą można ocenić ryzyko zatorowo-zakrzepowe. Vriese i Heine zaproponowali skalę dedykowaną pacjentom dializowanym, która poprzez uwzględnienie również ryzyka krwawienia pozwala ocenić korzyści kliniczne antykoagulacji. Zastosowanie tejże skali u pacjentów z badania Valkyrie zmniejszyło liczbę pacjentów ze wskazaniem do antykoagulacji do 44% (58/132) spośród pacjentów wymagających antykoagulacji w oparciu o skalę CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. ([15], Ryc. 1).

#### Zamknięcie uszka lewego przedsionka

Atrakcyjnym rozwiązaniem u pacjentów dializowanych, pozwalającym zmniejszyć ryzyko udaru mózgu bez zwiększania ryzyka krwawienia wydaje się zamknięcie uszka lewego przedsionka. Uważa się, że lewy przedsionek jest odpowiedzialny za ponad 90% skrzeplin u pacjen-



#### Rycina 1

**Czynniki ryzyka pacjenta dializowanego z AF (crpDAF) – modyfikacja własna wg De Vriese'a i Heinego [15].**

\*crpDAF- czynniki ryzyka pacjenta dializowanego z AF

tów z udarem związanym z migotaniem przedsionków. W badaniu przeprowadzonym w 11 ośrodkach dializacyjnych we Włoszech wzięło udział 92 pacjentów z AF, u których wykonano zamknięcie uszka lewego przedsionka w porównaniu z dwiema kohortami pacjentów, z których jedna była leczona warfaryną (114 pacjentów), a druga nie była leczona (148 pacjentów). Po 2 latach obserwacji stwierdzono, że wśród pacjentów, którzy poddali się zabiegowi, w porównaniu z tymi stosującymi warfarynę i tymi nieleczonymi, częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych bez zgonu była istotnie niższa, a 2-letnie przeżycie było istotnie wyższe. Co do krwawień, ich częstość była znacząco większa u pacjentów stosujących warfarynę niż w pozostałych kohortach. Badanie sugeruje, że zamknięcie uszka lewego jest możliwe i bezpieczne u pacjentów dializowanych. Może prowadzić do zmniejszenia zarówno częstości występowania zdarzeń zatorowo-zakrzepowych w porów-

naniu z pacjentami bez terapii przeciwkrzepliwej, jak i krwawień w porównaniu z pacjentami stosującymi warfarynę [30]. Zamknięcie uszka lewego przedsionka lewego wydaje się obiecującą niefarmakologiczną opcją zapobiegania powikłaniom zatorowo-zakrzepowym u dializowanych pacjentów z AF i wysokim ryzykiem krwawienia, jednak ta metoda leczenia u chorych dializowanych z migotaniem przedsionków wymaga dalszych badań.

#### Wnioski

1. Badania kliniczne nie pozwalają na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków na temat porównawczych korzyści i szkód związanych ze stosowaniem VKA i NOAC u pacjentów dializowanych z migotaniem przedsionków, a opieka nad tymi pacjentami musi być zindywidualizowana, aby zapobiec niepotrzebnym szkodom wynikającym z leczenia.
2. U pacjentów z migotaniem przedsionków leczonych dializoterapią spośród NOAC najbezpieczniej-



sze wydaje się stosowanie apik-sabanu.

3. Zamknięcie uszka lewego przedsionka może być alternatywą dla przewlekłego leczenia przeciwkrzepliwego u pacjentów dializowanych z AF.

#### Piśmiennictwo:

1. **Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ et al.** Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J.* 2013 Sep;34(35):2746-51.
2. **Lane DA, Skjøth F, Lip GYH et al.** Temporal Trends in Incidence, Prevalence, and Mortality of Atrial Fibrillation in Primary Care. *J Am Heart Assoc.* 2017 Apr 28;6(5):e005155.
3. **Ananthapanyasut W, Napan S, Rudolph EH et al.** Prevalence of atrial fibrillation and its predictors in nondialysis patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010 Feb;5(2):173-81.
4. **Bansal N, Zelnick LR, Alonso A et al.** eGFR and Albuminuria in Relation to Risk of Incident Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of the Jackson Heart Study, the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, and the Cardiovascular Health Study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017 Sep 7;12(9):1386-1398.
5. **Inker LA, Grams E, Levey AS et al.** Relationship of estimated GFR and albuminuria to concurrent laboratory abnormalities: An individual participant data metaanalysis in a Global Consortium. *Am J Kidney Dis.* 2019 February ; 73(2): 206–217.
6. **Suwanwongse K, Shabarek N.** Does Atrial Fibrillation Increase the Risk of Developing End-stage Renal Disease in Patients with Chronic Kidney Disease? *Cureus.* 2020 Feb 7;12(2):e6908.
7. **Odotayo A, Wong CX, Hsiao AJ et al.** Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2016 Sep 6;354:i4482.
8. **Lin HY, Kor CT, Hsieh YP, Chiu PF.** Effects of Prevalent and Incident Chronic Kidney Disease on Cardiovascular Events in Patients with Atrial Fibrillation. *J Clin Med.* 2019 Aug 7;8(8):1184.
9. **Königsbrügge O, Posch F, Antlanger M et al.** Prevalence of Atrial Fibrillation and Antithrombotic Therapy in Hemodialysis Patients: Cross-Sectional Results of the Vienna Investigation of Atrial Fibrillation and Thromboembolism in Patients on Hemodialysis (VIVALDI). *PLoS One.* 2017 Jan 4;12(1):e0169400.
10. **Goldstein BA, Arce CM, Hlatky MA et al.** Trends in the incidence of atrial fibrillation in older patients initiating dialysis in the United States. *Circulation.* 2012 Nov 6;126(19):2293-301.
11. **Bansal N, Xie D, Sha D et al.** Cardiovascular Events after New-Onset Atrial Fibrillation in Adults with CKD: Results from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *J Am Soc Nephrol.* 2018 Dec;29(12):2859-2869.
12. **Kimachi M, Furukawa TA, Kimachi K et al.** Direct oral anticoagulants versus warfarin for preventing stroke and systemic embolic events among atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Nov 6;11(11):CD011373.
13. **Dhaese SAM, De Vriese AS.** Oral Anticoagulation in Patients With Advanced Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation: Beyond Anticoagulation. *Mayo Clin Proc.* 2023 May;98(5):750-770.
14. **Königsbrügge O, Ay C.** Atrial fibrillation in patients with end-stage renal disease on hemodialysis: Magnitude of the problem and new approach to oral anticoagulation. *Res Pract Thromb Haemost.* 2019 Aug 18;3(4):578-588.
15. **De Vriese AS, Heine G.** Anticoagulation management in haemodialysis patients with atrial fibrillation: evidence and opinion. *Nephrol Dial Transplant.* 2022 Oct 19;37(11):2072-2079.
16. **Van Der Meersch H, De Bacquer D, De Vriese AS.** Vitamin K antagonists for stroke prevention in hemodialysis patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Am Heart J.* 2017 Feb;184:37-46.
17. **Randhawa MS, Vishwanath R, Rai MP et al.** Association Between Use of Warfarin for Atrial Fibrillation and Outcomes Among Patients With End-Stage Renal Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2020 Apr 1;3(4):e202175.
18. **Reinecke H, Engelbertz C, Bauersachs R et al.** A Randomized Controlled Trial Comparing Apixaban With the Vitamin K Antagonist Phenprocoumon in Patients on Chronic Hemodialysis: The AXADIA-AFNET 8 Study. *Circulation.* 2023 Jan 24;147(4):296-309.
19. **Tan J, Liu S, Segal JB et al.** Warfarin use and stroke, bleeding and mortality risk in patients with end stage renal disease and atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2016 Oct 21;17(1):157.
20. **De Vriese AS, Caluwé R, Raggi P.** The atrial fibrillation conundrum in dialysis patients. *Am Heart J.* 2016 Apr;174:111-9.
21. **Halperin LF, Lee MK, Liew J et al.** Anticoagulation for Patients With Atrial Fibrillation and End-Stage Renal Disease on Dialysis: A National Survey. *Can J Cardiol.* 2021 Jun;37(6):924-928.
22. **Wilson JA, Goralski KB, Soroka SD et al.** An evaluation of oral dabigatran etexilate pharmacokinetics and pharmacodynamics in hemodialysis. *J ClinPharmacol.* 2014 Aug;54(8):901-9.
23. **Pokorney SD, Chertow GM, Al-Khalidi HR et al.** Apixaban for Patients With Atrial Fibrillation on Hemodialysis: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Circulation.* 2022 Dec 6;146(23):1735-1745.
24. **De Vriese AS, Caluwé R, Pyfferoen L et al.** Multicenter Randomized Controlled Trial of Vitamin K Antagonist Replacement by Rivaroxaban with or without Vitamin K2 in Hemodialysis Patients with Atrial Fibrillation: the Valkyrie Study. *J Am SocNephrol.* 2020 Jan;31(1):186-196.
25. **Eikelboom J, Floege J, Thadhani R et al.** Anticoagulation in patients with kidney failure on dialysis: factor XI as a therapeutic target. *Kidney Int.* 2021 Dec;100(6):1199-1207.
26. **January CT, Wann LS, Calkins H et al.** 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am CollCardiol.* 2019 Jul 9;74(1):104-132.
27. **Hindricks G, Potpara T, Dagres N et al.** 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021 Feb 1;42(5):373-498.
28. **Airy M, Chang TI, Ding VY et al.** Risk profiles for acute health events after incident atrial fibrillation in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2018 Sep 1;33(9):1590-1597.
29. **Hsieh HL, Hsu SC, Cheng HS et al.** The influence of atrial fibrillation on the mortality of incident ESRD patients undergoing maintenance hemodialysis. *PLoS One.* 2020 Jan 30;15(1):e0228405.
30. **Genovesi S, Porcu L, Slaviero G et al.** Outcomes on safety and efficacy of left atrial appendage occlusion in end stage renal disease patients undergoing dialysis. *J Nephrol.* 2021 Feb;34(1):63-73.