



만성신장병환자에서 apixaban과 warfarin의 안전성 비교: 체계적 문헌고찰 및 메타분석

남재현^{1,2} · 김채영¹ · 이유경¹ · 정다음¹ · 광혜영² · 정지은^{1*}

¹한양대학교 약학대학, ²한양대학교 서울병원

(2021년 4월 28일 접수 · 2021년 6월 3일 수정 · 2021년 6월 10일 승인)

Apixaban versus Warfarin in Patients with Chronic Kidney Disease; A Systematic Review and Meta-analysis

Jae Hyun Nam^{1,2}, Chae Young Kim¹, Yoo Kyung Lee¹, Da Woom Jung¹, Hye Young Gwak², and Jee Eun Chung^{1*}

¹College of Pharmacy and Institute of Pharmaceutical Science and Technology, Hanyang University, 55 Hanyangdaehak-ro, Sangnok-gu, Ansan, Gyeonggi-do 15588, Republic of Korea

²Department of Pharmacy, Hanyang University Hospital, 222 Wangsimni-ro, Seongdong-gu, Seoul 04763, Republic of Korea

(Received April 28, 2021 · Revised June 3, 2021 · Accepted June 10, 2021)

ABSTRACT

Background: Patients with chronic kidney disease (CKD) are at a high risk of stroke-related morbidity, mortality, and bleeding. However, the overall risk/benefit of anticoagulant therapy among patients with CKD remains unclear. **Methods:** The MEDLINE, EMBASE, and CENTRAL databases were comprehensively searched until July 31, 2020, to investigate the safety and efficacy of apixaban in patients with stage 4 or 5 CKD, as compared with warfarin. The primary outcome was an incidence of major bleeding. Secondary outcomes included composite bleeding (major, clinically relevant, and minor bleeding), venous thromboembolism (VTE), stroke, and death. **Results:** In total, seven studies consisting of 10,816 patients were included. Compared with warfarin, apixaban was associated with a reduced risk of major bleeding (OR 0.49, 95% CI 0.41-0.58). In terms of composite bleeding, apixaban tended to pose a significantly lower risk than warfarin (OR 0.51, 95% CI 0.37-0.71). There was no difference between apixaban and warfarin with respect to the risk of stroke or death (stroke: OR 1.23, 95% CI 0.49-3.12; death: OR 0.73, 95% CI 0.45-1.18). **Conclusion:** Among patients with stage 4 or 5 CKD, the use of apixaban was associated with a lower risk of bleeding compared to warfarin and was also found to pose no excess risk of thromboembolic events.

KEYWORDS: Chronic kidney disease, apixaban, warfarin, bleeding, thromboembolism

비타민K 비의존성 경구항응고제(Non-vitamin K antagonist Oral Anti-Coagulants, NOAC)은 과거 혈전색전증(thromboembolism, TE)치료에 우선 선택약이었던 warfarin과 달리 혈액검사를 통한 INR 모니터링이 요구되지 않는다는 장점으로 심부정맥혈전증, 허혈성 뇌졸중, 심방세동 등 다양한 혈전색전성 질환의 예방 및 치료에 일차선택약으로 제시되고 있다.^{1,2} 일차선택에 제한이 있는 몇몇 환자군은 심장판막성 질환이나 항인지질항체 증후군 등 특정 질환, 신기능저하자, 비만, 저체중, 가임기 여성 등이 있다.³⁻⁶ 특히, NOAC은 신장으로 배설되고 신장 기능에 따라 용량 조절이 필요한 약물로, 만성 신장

환자(Chronic Kidney Disease, CKD)는 약물 사용에 제한점이 있다.⁷ NOAC 제제 중에서 edoxaban과 apixaban은 serum creatinine ≥ 1.5 mg/dL 또는 creatinine clearance ≤ 50 mL/min 을 기준으로 50% 감량을 제시하고 있으며 현재까지 허가적응 증으로 신장투석환자를 포함하여 creatinine clearance ≤ 15 mL/min 중증 신장에 환자는 사용금기에 해당한다.⁸

신기능저하자의 경우, 허혈성 심질환 등 심혈관계 사건의 위험이 클 뿐만 아니라 출혈 위험도 더 크기 때문에 NOAC을 사용함에 있어 신기능에 따른 적절한 용량 조절이 매우 중요하다.⁹⁻¹¹ INR 모니터링이 요구되지 않는 것은 NOAC제제의 장

*Correspondence to: Jee Eun Chung, College of Pharmacy, Hanyang University, 55 Hanyangdaehak-ro, Sangnok-gu, Ansan, Gyeonggi-do, 15588, Korea

Tel: +82-31-400-5816, E-mail: jechung@hanyang.ac.kr

점이지만 용량조절이 필요한 환자들에게는 미충족 수요가 있는 부분으로 과량(overdose)투여는 출혈의 위험이 과소(underdose) 투여는 혈전색전의 위험이 증가할 수 있다. CKD 환자는 혈소판의 활성화, 응고 시스템의 활성화, protein S, protein C, antithrombin 과 같은 내인성 항응고물질의 감소, 빈혈 등의 원인으로 인해 혈전색전증 및 출혈 발생의 위험이 증가하는데, 특히, end stage renal disease (ESRD) 환자에서 더 흔히 발생하며 투석치료를 받는 환자는 카테터 유지를 위해 헤파린을 함께 사용함으로써 출혈 위험이 증가한다.^{9,12,13} 그러나, 현재 임상에서는 ESRD 환자에서 NOAC의 사용이 미허가적응증으로 CKD stage 4-5 환자를 대상으로 수행된 연구는 제한적이다.¹⁴ NOAC 중 apixaban은 투여 용량의 약 27%가 신장 기능에 영향을 받는 약물로 dabigatran의 80%, rivaroxaban의 66%, edoxaban의 50%에 비하여 이론적으로 중증 만성 신부전 환자에서도 우선 선택을 고려해 볼 수 있다. 그러나, 아직까지 CKD stage 4-5 환자의 항응고제 일차 선택약은 warfarin으로 apixaban의 임상적 유용성은 불분명하다.¹⁵⁻¹⁸ 따라서, 본 연구에서는 CKD stage 4-5 환자에서 NOAC 중 우선 선택 약이 될 수 있는 apixaban을 대상으로 기존 표준요법인 warfarin 대비 major bleeding 또는 composite bleeding 발생률, stroke 또는 venous thromboembolism (VTE) 발생률, 사망률을 비교하고자 하였다.

연구 방법

문헌 검색

체계적 문헌고찰에 적합한 문헌들은 MEDLINE, EMBASE, Cochrane library (CENTRAL) 데이터베이스를 활용하여 검색을 수행하였고 2020년 7월 31일 까지 출판된 문헌들을 포함하였다. 출판 일자의 시작점과 출판 언어, 문헌의 종류에 대한 제한은 두지 않았다. 본 연구는 Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) 지침에 따라 수행하였으며, 연구 진행의 각 과정은 두 명의 연구자가 독립적으로 수행하였다(Supplementary Table 1). 추출된 자료의 적절성을 평가할 때 두 사람의 의견이 다른 경우 상호 합의하여 결론을 도출하였다. 검색식에 사용한 핵심 단어는 “Kidney failure, chronic”, “Hemorrhage”, “Apixaban”, “Warfarin” 등이었다(Supplementary Table 2).

문헌 선택

출판된 문헌 중 본 연구의 연구대상자에 적합한 문헌을 선정하기 위하여 glomerular filtration rate (GFR) 또는 CKD stage가 제시되어 본 연구의 선정기준에 적합한 연구대상자를 포함하고 있는 문헌을 선택하였다. 또한, 연구의 일차 결과 변수(major bleeding event)가 보고된 문헌을 포함하였고 사례보

고, 종설 및 메타분석 문헌, 편집서신 등 원보가 아닌 연구는 제외하였다. CKD stage 4-5 환자 기준에 해당하지 않은 환자를 대상으로 수행한 연구, percutaneous coronary intervention (PCI) 등 특정 시술 환자를 대상으로 수행한 연구, 결과변수에서 major bleeding event를 추출할 수 없는 연구는 제외하였다. 각 데이터베이스에서 검색된 문헌 중 중복 문헌을 제거하고 제목과 초록을 확인하여 포함기준에 부합하지 않거나 주제와 무관한 문헌, 제외 기준에 해당하는 문헌을 제외하였다. 이후 일차로 선별된 문헌들은 전문 검토 과정을 통하여 포함기준에 부합하는지 확인하였다.

전문 검토 시 두 명의 연구자의 의견이 일치하지 않은 경우는 상호 합의하여 포함여부를 결정하였다.

자료 추출

각 문헌의 기본정보, 연구에 포함된 만성 신부전 환자의 인구통계학적 특성 및 임상 정보, 연구의 결과변수를 구분하여 자료 추출 항목을 결정하였다. 기본정보는 저자, 연구 디자인, 약물의 용량 및 용법, 연구 대상자수를 조사하였고, 연구에 포함된 신부전 환자의 인구통계학적 특성 및 임상 정보는 투석 여부, GFR 수치, 혈청 creatinine 수치, CKD stage를 확인하였다. 연구의 결과변수는 일차 결과변수로 major bleeding 발생률, 이차 결과변수로 composite bleeding, stroke 및 VTE 발생률, 사망률을 추출하였다. 결과변수 중 major bleeding은 각 문헌의 본문에서 정의한 major bleeding의 기준을 따랐으며, composite bleeding의 경우 각 문헌에서 추출 가능한 모든 형태의 출혈로 정의하였다.

비뭉림 평가

최종 선정된 문헌들에 대하여 연구의 방법론적 질(methodological quality)이 적절하게 유지되었는지 평가하였다. 본 연구에서는 코크란 연합에서 추천하는 도구를 활용하였으며 6건의 코호트 연구는 RoBANS (Risk of Bias assessment tool for Non-randomized Studies) 도구, 1건의 무작위 임상시험 연구는 RoB (Risk of bias) 도구를 이용하여 평가하였다.

자료의 통합 및 분석

추출한 자료를 대상으로 RevMan (Review manager version 5.4, Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2020)을 사용하여 메타분석을 수행하였다. Major bleeding 발생과 이차 결과변수들에 대하여 오즈비(Odds ratio, OR)와 95% 신뢰구간(95% Confidence interval, 95% CI)을 산출하였다. 문헌 간의 이질성은 Higgin's I squared statistics 로 평가하였고, 연구에 포함된 만성 신부전 환자의 인구 통계학적 특성 및 임상 정보, 연구의 결과변수, 연구 설계 방법 등의 이질성을 고려하여 변량효과 모형(random

effect model)을 적용하였다.^{19,20)} 본 연구에 포함된 문헌의 수가 10개 미만이었으므로 출판비뮐립 분석은 수행하지 않았다.

연구 결과

문헌 선택 결과

MEDLINE, EMBASE 및 Cochrane library (CENTRAL) 에서 초기 검색 결과 총 642편의 문헌이 검색되었다. 중복 문헌 14 편 및 초록과 제목을 기준으로 545편을 제외하여 총 559편을 일차 제거하였다. 전문 검토 후 환자군 중복 문헌 10건, 종설 18건, 사례연구 1건, 가이드라인 5건, 대상환자군에 부합하지 않는 문헌 2건, 연구대상약물에 대한 자료를 추출할 수 없는 문헌 14건, 대조군이 연구포함기준에 적합하지 않은 문헌 10건, 일차 결과 변수를 추출할 수 없는 문헌 9건을 포함 총 76건이 제거되어 최종적으로 본 연구에 포함된 문헌은 7편이었다.²¹⁻²⁷⁾(Fig. 1).

체계적 문헌고찰 대상문헌들의 개별적 특성

본 연구에 포함된 7개의 문헌은 2017-2020년 동안 발표된

문헌으로 이 중 6건은 코호트 연구, 1건은 무작위임상시험 연구였다. 무작위임상시험 연구 1건은²⁶⁾ 40여개국 1,000개 이상의 다국가/다기관이 참여한 ARISTOLE trial의 subgroup analysis의 자료를 추출한 연구였고, 코호트 연구는 단일국가 (미국)에서 진행된 연구였다. 무작위임상시험 연구 1건은 CKD stage 4에 해당하는 환자만을 포함하였고,²⁶⁾ 코호트 연구 중 3 건은 CKD stage 5의 환자만을,^{22,23,25)} 다른 3건의 코호트 연구는 CKD stage 4-5 환자를 모두 포함^{21,24,27)} 하였다. 신대체요법의 경우, Siontis *et al.*의 연구에서 투석중인 ESRD 환자들이 포함되었고 Herndon *et al.*의 연구는 복막투석 또는 혈액투석의 신대체요법 치료를 받고 있는 CKD stage 4-5의 환자가 포함되었다. 본 연구에 포함된 총 환자수는 환자군 3,029명, 대조군 7,787명이었다(Table 1).

Major bleeding 발생률

Major bleeding 발생률은 7건의 연구에서 apixaban 0-10.9%, warfarin 5-22%로 보고되었다. 대조군과 시험군에서 통계적으로 유의한 차이를 보인 연구는 Reed 2018, Schafer

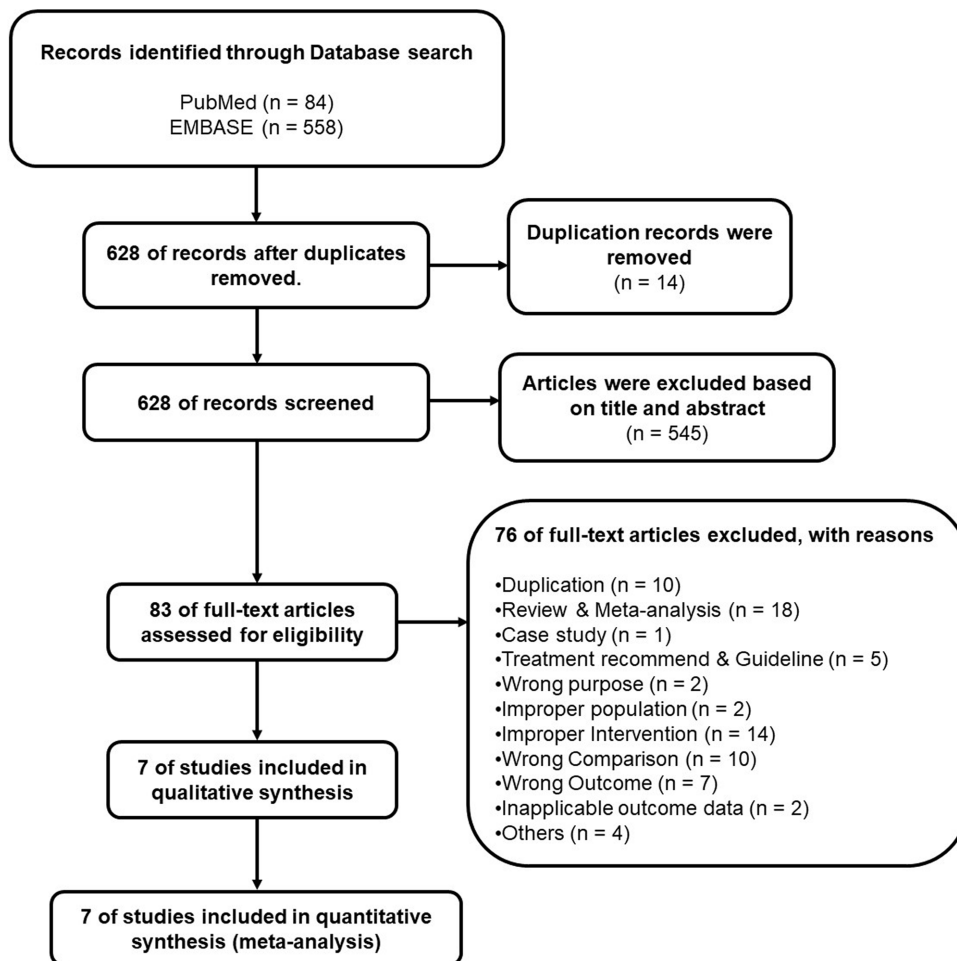
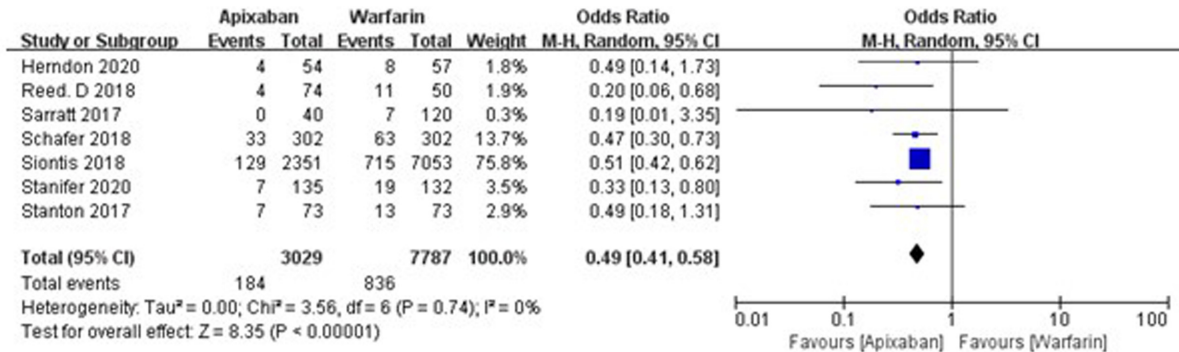


Fig. 1. Flow chart describing systematic research search and study selection process

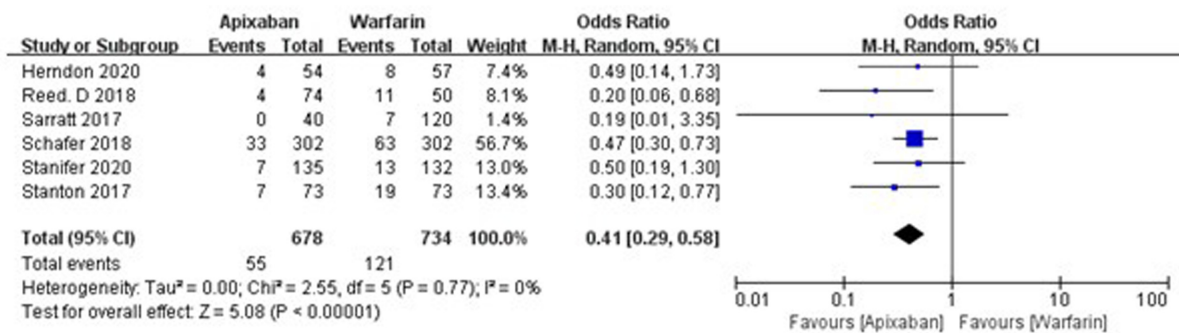
Table 1. Baseline characteristics of included studies

Study	Study design	Apixaban N	Warfarin N	CKD Stage Apixaban vs Warfarin N(%)	Body weight (kg)/BMI, mean±SD (range)		Age (years) mean±SD (range)		Apixaban dose	
					Apixaban	Warfarin	Apixaban	Warfarin	Apixaban dose	N (%)
Stanifer, J.W 2020 ²⁶⁾	RCT	135	132	CrCl 25-30 mL/min	BWt: 58(49-65)	BWt: 57±8	81(76-85)	81±4	5 mg bid	48(35.6)
									2.5 mg bid	87(64.4)
Herndon 2020 ²¹⁾	cohort	54	57	CKD 4: 31(57) vs 26(46) CKD 5: 23(43) vs 31(54)	BWt: 92±19 BMI: 29±6	NA	72±8	71±8	5 mg bid	25(46.3)
									2.5 mg bid	29(53.7)
Reed, D. 2018 ²²⁾	cohort	74	50	ESRD or ESRD in HD/PD	BWt: 86.1±27.0 BMI: 27.9±6.5	BWt: 79.0±20.5 BMI: 29.2±10.1	59.5±14.7	62.0±14.4	5 mg bid	59(79.7)
									2.5 mg bid	15(20.3)
Schafer, J.H 2018 ²⁴⁾	cohort	302	302	CKD 4:197(65.2) vs 182(60.3) CKD 5:105(34.8) vs 120(39.7)	BWt: 81.2(68-95.6)	BWt: 84.8(68.7-99.8)	73.5±12.1	70.6±13.8	5 mg bid	129(43)
									2.5 mg bid	173(57)
Siontis, K. C. 2018 ²⁵⁾	cohort	2351	7053	ESRD in HD/PD	NA	NA	68.87±11.5	68.15±11.9	5 mg bid	1034(44)
									2.5 mg bid	1317(56)
Sarratt, S.C. 2017 ²³⁾	cohort	40	120	CKD 5 (CrCl <15 mL/min)	BWt: 78.3(59-97)	BWt: 83.0±25	70.9(60-81)	66.5±13.5	5 mg bid	17(42.5)
									2.5 mg bid	23(57.5)
Stanton, B.E 2017 ²⁷⁾	cohort	73	73	CrCl <25 mL/min or SCr >2.5 mg/dL (included 3 patients with CrCl 26-36 mL/dL)	BWt: 82±24.5	BWt: 81.5±23.7	79±11.8	79±13.5	10 mg bid	1(1.4)
									5 mg bid	45(61.6)
									2.5 mg bid	27(37)

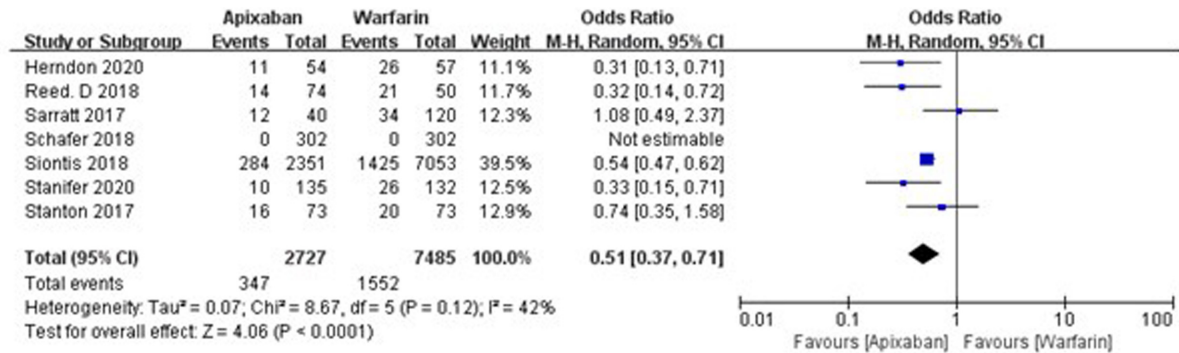
Bid, Twice daily; BWt, Body weight; BMI, Body mass index; CKD, Chronic kidney disease; CrCl, Creatinine clearance; ESRD, End-stage renal disease; HD, Hemodialysis; N, number of patients; NA, Not available; PD, Peritoneal dialysis; RCT, Randomized controlled trials; SD, Standard deviation



(A) Odds ratio of major bleeding in apixaban vs. warfarin



(B) Odds ratio of major bleeding (ISTH criteria) in apixaban vs. warfarin



(C) Odds ratio of composite bleeding in apixaban vs. warfarin

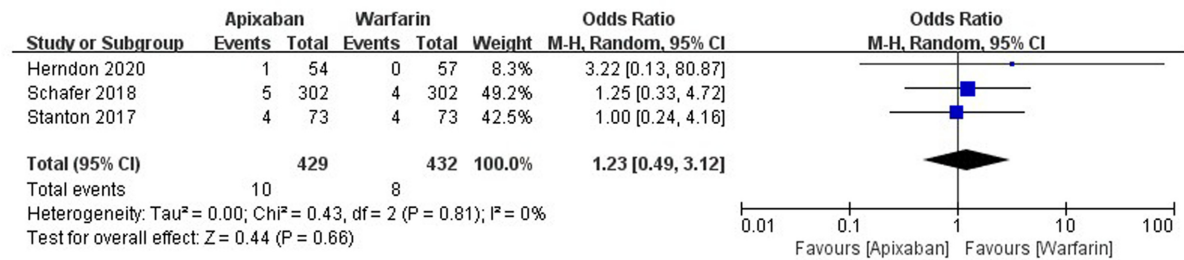
Fig. 2. Safety outcomes of apixaban versus warfarin in patients with chronic kidney disease

2018, Siontis 2018의 코호트 연구와, 무작위임상 연구였던 Stanifer 2020로 총 4건이었다. 메타분석 결과 major bleeding 발생 위험도는 apixaban이 warfarin에 비해 통계적으로 유의하게 낮은 것으로 나타났다(OR 0.49, 95% CI 0.41-0.58) (Fig. 2A). Siontis *et al.*의 연구를 제외한 모든 연구에서 major bleeding은 International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH)의 standard major bleeding criteria의 기준에 따라 정의되었고, Siontis의 연구에서 major bleeding은 치명적인 부위의 출혈, 사망과 연관된 출혈, 수혈을 받기 위해 입원이 요구되는

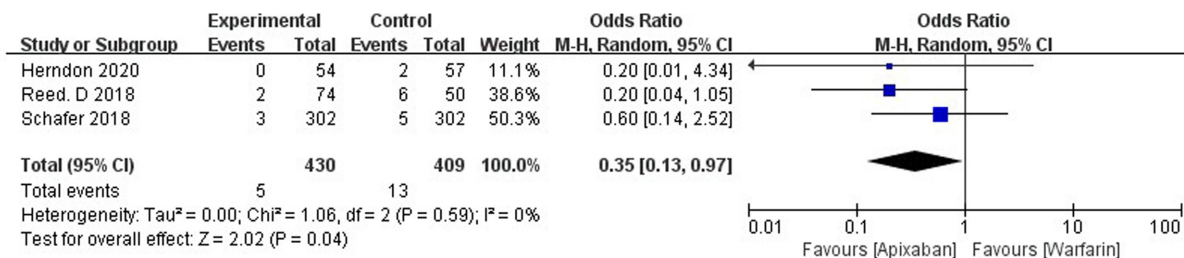
출혈로 정의되었다. Siontis 2018의 연구의 경우 major bleeding 정의가 타 연구들과 차이가 있었으므로 제외 후 ISTH criteria의 major bleeding 정의를 따르는 문헌만 포함하여 메타분석 시에도 동일한 결과를 나타냈다(OR 0.41, 95% CI 0.29-0.58). 일차 결과변수에 포함된 연구들간의 이질성은 ‘낮음’(I²=0%)이었다(Fig. 2B).

Composite bleeding 발생률

Composite bleeding은 6건의 연구에서 추출하였으며 apixaban



(A) Odds ratio of stroke in apixaban vs. warfarin



(B) Odds ratio of venous thromboembolism in apixaban vs. warfarin

Fig. 3. Efficacy outcomes of apixaban versus warfarin in patients with chronic kidney disease

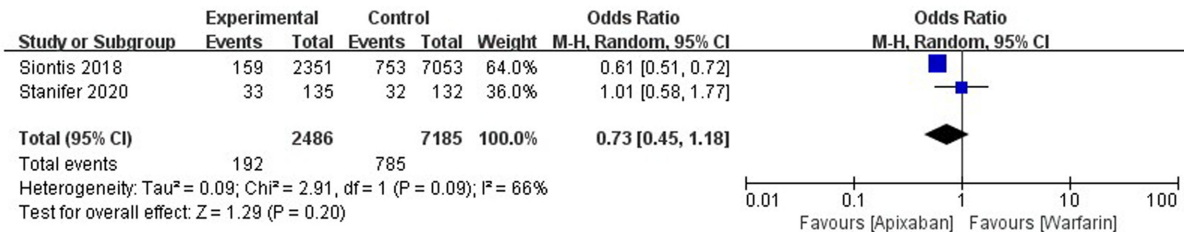


Fig. 4. Odds ratio of death in apixaban versus warfarin in patients with chronic kidney disease

7.4-21.9%, warfarin 14.2-45.6% 로 나타났다. 메타분석 결과 apixaban은 warfarin에 비해 composite bleeding에 대한 오즈 비가 0.51 (OR 0.51, 95% CI 0.37-0.71) 낮았다(Fig. 2C).

Stroke 및 VTE 발생률

Stroke 발생률은 Herndon 2020, Schafer 2018, Stanton 2017의 총 3건의 연구, 861 명의 환자가 포함되었고 apixaban 과 warfarin의 stroke의 발생률은 각각 1.7-5.5, 1.3-5.5% 로 나타났다. 메타분석 결과에서 apixaban과 warfarin의 stroke 위험도는 통계적으로 유의한 차이가 없었다(OR 1.23, 95% CI 0.49-3.12) (Fig. 3A). VTE 발생률은 Herndon 2020, Reed 2018, Schafer 2018의 연구, 총 839명의 환자가 포함되었고 apixaban군 0.0-2.7%, Warfarin군 3.5-12.0%로 나타났다. 각 개별 연구에서는 양 군간 통계적으로 유의한 차이가 없었으나 메타분석시 apixaban에서 VTE 발생 위험도가 유의하게 낮았

다(OR 0.35, 95% CI 0.13-0.97) (Fig. 3B).

사망률

연구의 결과변수로 사망이 포함된 2건 연구에서 apixaban 6.8-24.4% warfarin 7-24.2%의 사망이 관찰되었다. 총 9,671 명을 포함한 메타분석 결과 사망률은 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 없었다(OR 0.73, 95% CI 0.45-1.18) (Fig. 4).

선정 문헌의 비뮌림 위험 평가

각 문헌들의 비뮌림 평가결과는 Fig. 5에 나타내었다. 시험군과 대조군의 신기능은 유의한 차이가 없었으며 교란변수 비뮌림은 문헌별로 차이가 있었다. Herdon *et al.*의 연구는 시험군에 백인이 다수 포함되었으며 Schafer *et al.*의 연구에서는 연령에 유의한 차이가 있었다. 실행비뮌림, 결과확인 비뮌림, 탈락비뮌림은 낮거나 불확실하였다.

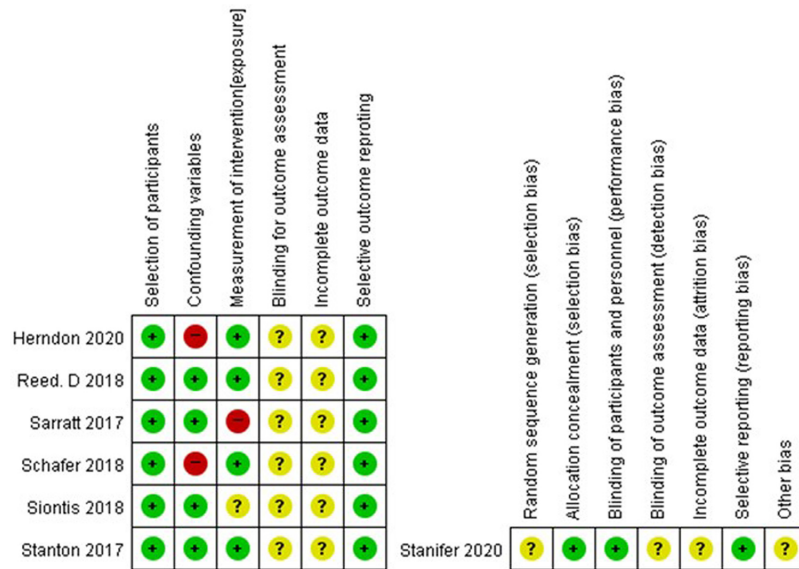


Fig. 5. Risk of bias

고찰

2019년 American Heart Association, 2020년 European Society of Cardiology에서 제시한 가이드라인에 따르면 NOAC은 혈전색전증의 위험이 있는 주요 질환에서 일차선택 약이다.^{1,28)} 그러나, 아직까지 ESRD 포함 중증의 CKD 환자와 같은 특정 기저질환자에게는 사용에 제한이 있으며 약물치료의 유익성이 증명되지 않았다. 따라서 본 연구에서는 NOAC제제 중 신기능저하자에게 우선 선택약으로 사용될 수 있는 apixaban을 대상으로 기존 표준요법인 warfarin과 비교하여 효과 및 안전성을 알아보려고 하였다. 본 연구결과 CKD stage 4-5 환자에서의 apixaban 치료는 warfarin과 비교하여 bleeding 발생률 및 VTE 발생률 위험도에 유의한 감소를 나타냈다. 나이와 체중은 NOACs의 사용에 있어 제한점으로 작용할 수 있기 때문에 NOAC을 대상으로 하는 연구에서는 교란인자들의 통제가 필요하다.^{3,4,6,29,30)} 본 메타분석에 포함된 연구들은 1건을 제외하고 나이, 체중을 포함하여 인구통계학적 교란인자들이 대조군과 시험군에 차이가 없었다. Schefer *et al.* 연구의 경우 대조군에 비하여 apixaban군에 고령의 환자들이 다수 포함되었음에도, 출혈 부작용이 유의하게 감소하였다. 본 연구는 총 10,816명의 환자를 포함하였고, 3명 제외 모두 GFR 30 mL/min 이하의 Stage 4 이상의 중증 신부전 환자였으며, 3명을 포함하여도 CrCl 36 mL/min을 초과하는 환자는 없는 등 신기능 기준을 엄격하게 적용함으로써 중증 신부전 환자에서 임상적 유용성을 확인한 점에 의의가 있다.

연구의 일차 결과변수를 포함한 안전성 비교에서 apixaban 군은 대조군에 비하여 major bleeding 및 composite bleeding

발생률에서 통계적으로 유의한 감소를 나타냈다. Major bleeding의 경우 6건의 문헌에서 ISTH의 standard major bleeding criteria의 기준에 따라 정의되었고 ISTH 정의를 따르는 문헌 및 전체 문헌 메타분석에서 모두 통계적으로 유의한 차이를 나타내었다. Composite bleeding은 각 문헌에서 추출 가능한 모든 형태의 출혈로 정의하였으므로 논문에 따라 출혈의 종류에 차이가 있었다. Herndon *et al.*, Sarrat *et al.*, Stanton *et al.* 연구는 major bleeding, clinically relevant non-major bleeding, minor bleeding이 포함되었고, Reed *et al.*의 연구에서는 major bleeding을 포함하여 기록된 모든 출혈 사건이 포함되었다. Stanifer *et al.*의 연구에서는 major bleeding과 clinically relevant non-major bleeding, Siontis *et al.*의 연구에서는 major bleeding 및 gastrointestinal bleeding이 포함되었다. 각 연구 간 출혈사건들의 이질성이 존재하나 본 연구에서 composite bleeding은 이차변수로서 출혈의 심각도와 관계없이 양군의 출혈사건 발생의 차이를 비교한 결과로 의의가 있다.

2018년 보고된 Chokesuwattanaskul *et al.*의 체계적 문헌고찰 연구에서는 2017년까지 발표된 연구를 포함하여 분석한 결과, apixaban 군은 warfarin 투여군에 비하여 주요 출혈 및 기타 모든 출혈에서 통계적으로 유의한 감소를 나타내었고 특히, 투석환자에서 warfarin에 비하여 주요 출혈의 위험이 크게 감소함이 관찰되었다. 그러나, 해당 연구는 2017년까지 보고된 관찰연구결과만을 포함하였으며 thromboembolism을 VTE 및 stroke로 구분하지 않았고 사망률은 관찰하지 않았다.³¹⁾ 2019년 발표 문헌까지 포함한 Abdullah *et al.*의 연구는 ESRD를 동반한 심방세동 환자를 대상으로 분석하였으며 apixaban 군이 warfarin에 비하여 주요 출혈 발생 위험은 감소하였으나

clinically relevant non-major bleeding은 통계적으로 유의한 차이가 없었고 VTE 발생률 및 사망률은 결과변수에 포함되지 않았다.³²⁾

NOAC제제의 임상적응증 확대에 따라 신기능저하자를 대상으로 최근 몇몇 연구가 보고되었으며 본 연구와 유사한 결과가 도출되었다. 후향적 코호트 연구결과 coronary artery bypass graft 시행 후 apixaban과 warfarin 비교시 apixaban 사용군의 출혈 및 혈전색전증 위험이 유의하게 낮았다.³³⁾ 또한, 2021년 발표된 다기관 후향적 코호트 연구에서는 투석 중인 환자에서 apixaban 군의 출혈 위험이 warfarin 군에 비해 더 낮게 관찰되었고, apixaban과 항혈소판제가 병용투여되는 경우에는 대조군과 유의한 차이가 없었다.³⁴⁾ CKD 환자들의 뇌졸중 예방 목적 항응고치료에서 약물을 warfarin에서 apixaban으로 변경한 군과 warfarin 치료를 유지한 군을 비교한 연구에서도 apixaban으로 변경한 군의 major bleeding과 stroke 발생이 낮았다.³⁵⁾

본 연구에서는 thromboembolism 발생위험도 평가는 VTE와 stroke 발생률을 지표로 활용하였으며, VTE 발생위험도는 apixaban에서 유의하게 감소하였으나 stroke발생위험도 감소에는 유의한 차이가 관찰되지 않았다. 그 이유는 stroke 발생 결과 변수에 포함된 Schafer *et al.*의 대규모 연구에서 시험군에 심방세동 환자가 유의하게 더 많이 포함되었던 것을 고려해볼 수 있다. 또한, 신기능저하자를 대상으로 한 연구는 아니지만, 최근의 한 연구결과에 따르면, apixaban의 과소용량 투여는 warfarin치료와 비교시 안전성은 확보되나 치료적 이점은 없는 것으로 보고되었고 신기능저하자에서 용량 설정 및 적절성에 대한 근거가 부족한 것이 고려될 수 있다.³⁶⁾ 신기능저하자의 apixaban 용량 설정은 향후 전향적 연구결과가 추가되어야 할 것으로 사료된다. 사망의 경우 warfarin군에 비하여 apixaban군에서 통계적으로 유의한 이점은 없었고 이는 최근 공개된 AREST Trial의 결과와 유사하였다.³⁷⁾ 본 연구에서 결과변수로 사망이 포함된 연구는 Stanifer *et al.*, Siontis *et al.* 등 2건으로 Stanifer *et al.*의 연구는 모든 원인에 의한 사망이었고, Siontis *et al.*의 연구는 투석 중단 후 21일 내에 발생한 사망은 투석에서 기인한 사망으로 결과분석에서 제외하였으므로 사망의 정의에 차이가 있었다. 두 연구의 이질성은 본 연구의 제한점으로 향후 다양한 연구결과들이 발표되는 것에 따라 고찰 및 메타분석이 필요할 것으로 사료된다.

결 론

CKD stage 4-5 환자에서 항응고치료로 인한 출혈 발생률은 apixaban군에서 warfarin군에 비해 유의하게 감소하였다. Stroke 발생률 및 사망률은 통계적으로 유의한 차이가 없었으며 향후 전향적 연구가 추가되어야 할 것으로 사료된다.

감사의 말씀

본 연구는 한국연구재단(과제번호: NRF-2018R1D1A1B07049959) 및 과학기술정보통신부 정보통신기획평가단(과제번호: 2020-0-01343, 인공지능융합센터, 한양대학교 ERICA) 지원을 받아 수행되었으므로 이에 감사드립니다.

이해상충

본 연구자들은 논문의 내용과 관련하여 어떠한 이해상충도 없습니다.

참고문헌

1. 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 in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2019;140(2):e125-e51.
2. Pengo V, Banzato A, Bison E, *et al.* Efficacy and safety of rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome: Rationale and design of the Trial on Rivaroxaban in AntiPhospholipid Syndrome (TRAPS) trial. *Lupus* 2016;25(3):301-6.
3. Martin K, Beyer-Westendorf J, Davidson B, *et al.* Use of the direct oral anticoagulants in obese patients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2016;14(6):1308-13.
4. Chagnac A, Weinstein T, Korzets A, *et al.* Glomerular hemodynamics in severe obesity. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000;278(5):F817-22.
5. Tobenkin A, Mohamoud M, Munoz M, *et al.* Direct oral anticoagulants and menorrhagia in premenopausal women: data from the food and drug administration adverse event reporting system and US drug utilization. *Haemophilia* 2017;23(Suppl 3):43.
6. Braekkan S, Van Der Graaf Y, Visseren F, *et al.* Obesity and risk of bleeding: the SMART study. *J Thromb Haemost* 2016;14(1):65-72.
7. Potpara TS, Ferro C, Lip GY, *et al.* Management of atrial fibrillation in patients with chronic kidney disease in clinical practice: a joint European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Renal Association/European Dialysis and Transplantation Association (ERA/EDTA) physician-based survey. *Europace* 2020;22(3):496-505.
8. SAVAYSA(TM) oral tablets, edoxaban oral tablets. Daiichi, Sankyo. [Updated: 2015 January; cited 2020 July] Available from https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/2063161bl.pdf. Accessed March 1, 2021.
9. Sohal AS, Gangji AS, Crowther MA, *et al.* Uremic bleeding: pathophysiology and clinical risk factors. *Thromb Res* 2006;118(3):417-22.
10. Ahuja T, Sessa K, Merchan C, *et al.* Oral factor Xa inhibitors versus warfarin for the treatment of venous thromboembolism in advanced chronic kidney disease. *Adv Hematol* 2021;2021:8870015.
11. Ghoshal S, Freedman BI. Mechanisms of stroke in patients with chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2019;50(4):229-39.

12. Wattanakit K, Cushman M, Stehman-Breen C, *et al.* Chronic kidney disease increases risk for venous thromboembolism. *J Am Soc Nephrol* 2008;19(1):135-40.
13. Wattanakit K, Cushman M. Chronic kidney disease increases risk for venous thromboembolism. *Curr Opin Pulm Med* 2009;15(5):408-12.
14. Harel Z, Sholzberg M, Shah PS, *et al.* Comparisons between novel oral anticoagulants and vitamin K antagonists in patients with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2014;25(3):431-42.
15. Amani A, Fellers CM, Eyebe A, *et al.* Safety and efficacy of apixaban use in peritoneal dialysis: A review of the literature. *Journal of Pharmacy Technology* 2021;37(3):147-51.
16. PRADAXA(R) oral capsules, dabigatran etexilate mesylate oral capsules. Boehringer Ingelheim. [Updated: April 2021; cited 2020 July]. Available from <https://docs.boehringer-ingelheim.com/Prescribing%20Information/PIs/Pradaxa/Pradaxa.pdf>. Accessed March 1, 2021.
17. XARELTO(R) oral tablets, rivaroxaban oral tablets. Janssen. [Updated: January 2021; cited 2020 July] Available from <https://www.janssenlabels.com/package-insert/product-monograph/prescribing-information/XARELTO-pi.pdf>. Accessed March 1, 2021.
18. Parasrampur DA, Truitt KE. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of edoxaban, a non-vitamin K antagonist oral anticoagulant that inhibits clotting factor Xa. *Clinical pharmacokinetics* 2016;55(6):641-55.
19. Turner RM, Bird SM, Higgins JP. The impact of study size on meta-analyses: examination of underpowered studies in Cochrane reviews. *PLoS one* 2013;8(3):e59202.
20. Furlan AD, Malmivaara A, Chou R, *et al.* 2015 updated method guideline for systematic reviews in the Cochrane Back and Neck Group. *Spine (Phila Pa 1976)* 2015;40(21):1660-73.
21. Herndon K, Guidry TJ, Wassell K, *et al.* Characterizing the safety profile of apixaban versus warfarin in moderate to severe chronic kidney disease at a veterans affairs hospital. *Ann Pharmacother* 2020;54(6):554-60.
22. Reed D, Palkimas S, Hockman R, *et al.* Safety and effectiveness of apixaban compared to warfarin in dialysis patients. *Res Pract Thromb Haemost* 2018;2(2):291-8.
23. Sarratt SC, Nesbit R, Moye R. Safety outcomes of apixaban compared with warfarin in patients with end-stage renal disease. *Ann pharmacother* 2017;51(6):445-50.
24. Schafer JH, Casey AL, Dupre KA, *et al.* Safety and efficacy of apixaban versus warfarin in patients with advanced chronic kidney disease. *Ann Pharmacother* 2018;52(11):1078-84.
25. Siontis KC, Zhang X, Eckard A, *et al.* Outcomes associated with apixaban use in patients with end-stage kidney disease and atrial fibrillation in the United States. *Circulation* 2018;138(15):1519-29.
26. Stanifer JW, Pokorney SD, Chertow GM, *et al.* Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and advanced chronic kidney disease. *Circulation* 2020;141(17):1384-92.
27. Stanton BE, Barasch NS, Tellor KB. Comparison of the safety and effectiveness of apixaban versus warfarin in patients with severe renal impairment. *Pharmacotherapy* 2017;37(4):412-9.
28. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, *et al.* 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) *Eur Heart J* 2020;41(4):543-603.
29. Lee CH, Lin TY, Chang SH, *et al.* Body mass index is an independent predictor of major bleeding in non-valvular atrial fibrillation patients taking dabigatran. *Int J Cardiol* 2017;228:771-8.
30. An SJ, Kim TJ, Yoon BW. Epidemiology, risk factors, and clinical features of intracerebral hemorrhage: an update. *J Stroke* 2017;19(1):3-10.
31. Chokesuwattanaskul R, Thongprayoon C, Tanawuttiwat T, *et al.* Safety and efficacy of apixaban versus warfarin in patients with end-stage renal disease: Meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol* 2018;41(6):627-34.
32. Abdullah HM, Ullah W, Jafar MS, *et al.* Safety and efficacy of apixaban, rivaroxaban, and warfarin in end-stage renal disease with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Revasc Med* 2020;doi:10.1016/j.carrev.2020.09.041.
33. Hanni C, Petrovitch E, Ali M, *et al.* Outcomes associated with apixaban vs warfarin in patients with renal dysfunction. *Blood Advances* 2020;4(11):2366-71.
34. Ionescu F, Cooper C, Petrescu I, *et al.* Safety of apixaban compared to warfarin in hemodialysis patients: Do antiplatelets make a difference? *Eur J Haematol* 2021;106(5):689-696.
35. Garlo K, Mavranakas T, Wang W, *et al.* Stroke and Major Bleeding when Switching from Warfarin to Apixaban in Patients with Advanced Chronic Kidney Disease and Prevalent Atrial Fibrillation. Available from <https://assets.researchsquare.com/files/rs-144190/v1/a4beec1a-e42a-4efe-a1fa-3ed7af424ae9.pdf>. Accessed March 1, 2021.
36. Cho MS, Yun JE, Park JJ, *et al.* Pattern and impact of off-label underdosing of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation who are indicated for standard dosing. *Am J Cardiol* 2020;125(9):1332-8.
37. Labovitz AJ, Rose DZ, Fradley MG, *et al.* Early apixaban use following stroke in patients with atrial fibrillation: Results of the AREST trial. *Stroke* 2021;52(4):1164-71.