



Αντιπηκτική αγωγή σε ηλικιωμένους νεφροπαθείς



Ηλίας Κυριάκου

Αιματολόγος
«Αττικόν» Π.Γ.Ν.



Εισαγωγή

"...only wine, fine violins
and friends
improve with age..."
(Italian proverb)

- «Ηλικιωμένοι»: ≥ 75 ετών
- Το 2050 θα αποτελούν το 21% του πληθυσμού της γης
- Έκπτωση πολλαπλών λειτουργιών
- Αλλαγές στην αιμοστατική ισορροπία
 - Ταυτόχρονη αύξηση κινδύνου αιμορραγιών και θρομβώσεων

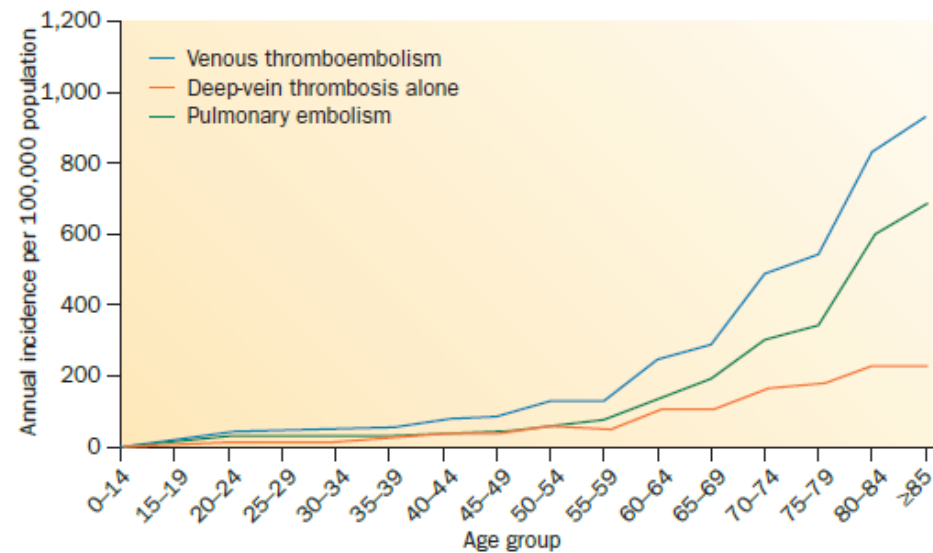
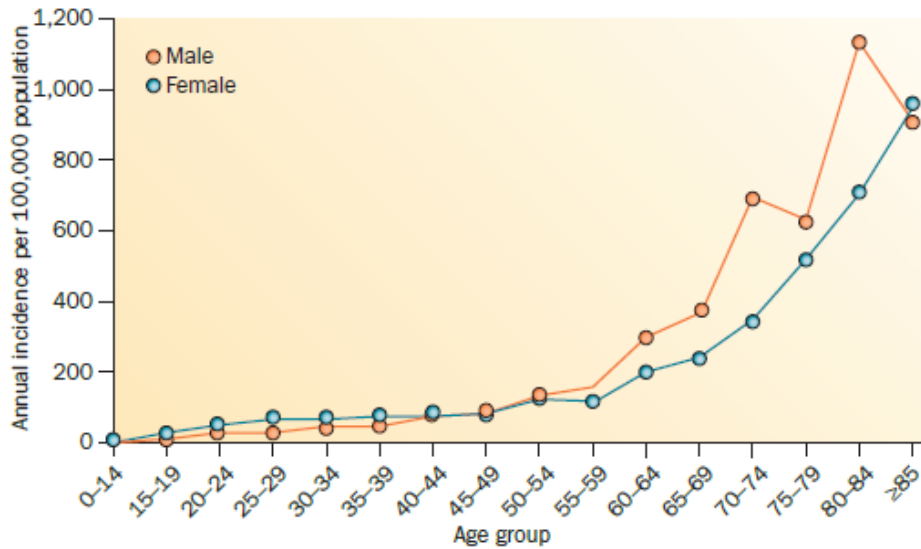
Hemostasis of the “oldest old”: procoagulant status

Prothrombotic risk
Congestive heart failure
Chronic obstructive pulmonary disease
Diabetes mellitus
Malignancies
Chronic venous insufficiency
Genetic prothrombotic predisposition

+ Chronic Kidney Disease

Affected factor	Changes
Fibrinogen	Increase
Factor II	Unchanged
Factor V	Increase
Factor VII	Increase
Factor VIII	Increase
Factor IX	Increase
Factor X	Unchanged
Factor XI	Increase
Factor XII	Increase
Prothrombin fragments 1 + 2	Increase
Fibrinopeptide A	Increase
Activation peptides of factors IX and X	Increase
Thrombin–antithrombin complex	Increase
Protein C	Unchanged/slight rise
Protein S	Unchanged/slight rise
Antithrombin	Unchanged/slight rise
Plasminogen	Decrease
Plasminogen activator inhibitor 1	Increase
Platelet activation	Increase
Platelet number	Decrease

Ηλικία και VTE



- Επίπτωση: ~0,5/100 ασθενείς ανά έτος σε >70γο και ~1/100 σε >80γο
- 50% των VTE συμβαίνουν σε >70γο και 25% σε >80γο
- Κίνδυνος θανάτου από VTE τις πρώτες 15 ημέρες: αντιστρόφως ανάλογος της CrCl

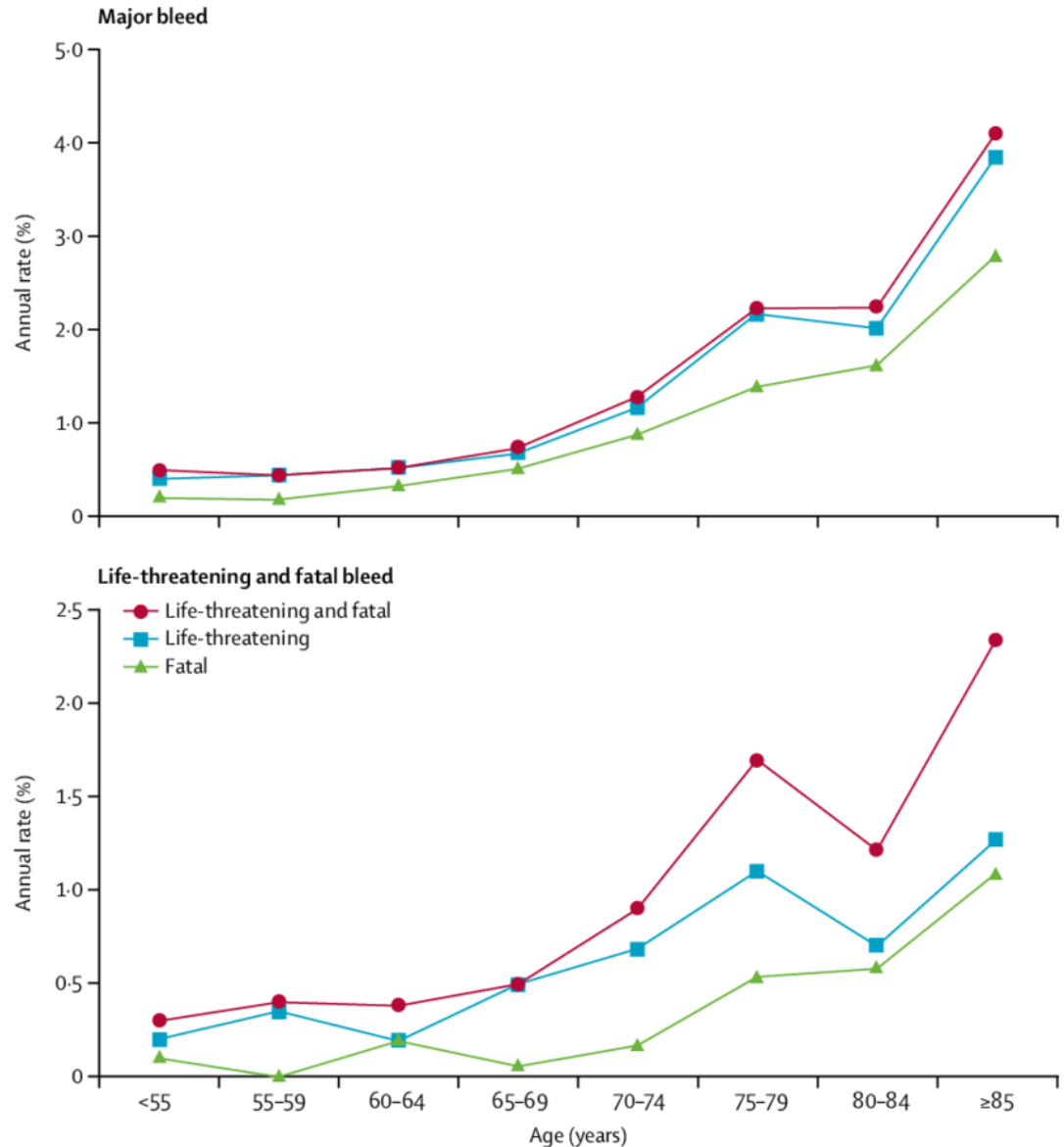
Hemostasis of the “oldest old”: bleeding tendency

Bleeding risk
Acquired hemophilia
Acquired von Willebrand syndrome
Factor XI deficiency
Vitamin K deficiency

- Συν-νοσηρότητες
 - Πολυφαρμακία
- Νοητικές διαταραχές – άνοια
 - Κακή συμμόρφωση
- Κινητικές διαταραχές
 - Συχνές πτώσεις
- Δυσχερής πρόσβαση στο Νοσοκομείο
 - Δυσχερής ρύθμιση αντιπηκτικής αγωγής

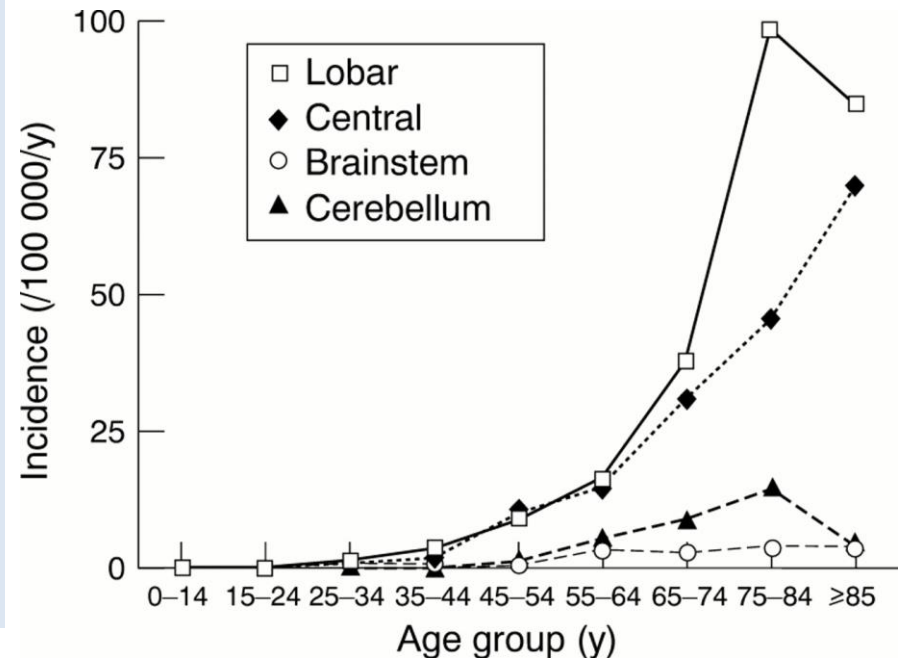
Ηλικία και αιμορραγική διάθεση

Ηλικιωμένοι υπό αντιπηκτική αγωγή έχουν 2-3 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας από νεότερους ασθενείς (RIETE registry)



Ηλικία και αιμορραγική διάθεση

- Μείζων (μη ενδοεγκεφαλική) αιμορραγία:
 - Διπλασιασμός επίπτωσης μεταξύ <60yo και >70yo
- Ενδοεγκεφαλική αιμορραγία:
 - Κατακόρυφη αύξηση επίπτωσης σε >65yo



Ηλικία και αιμορραγική διάθεση

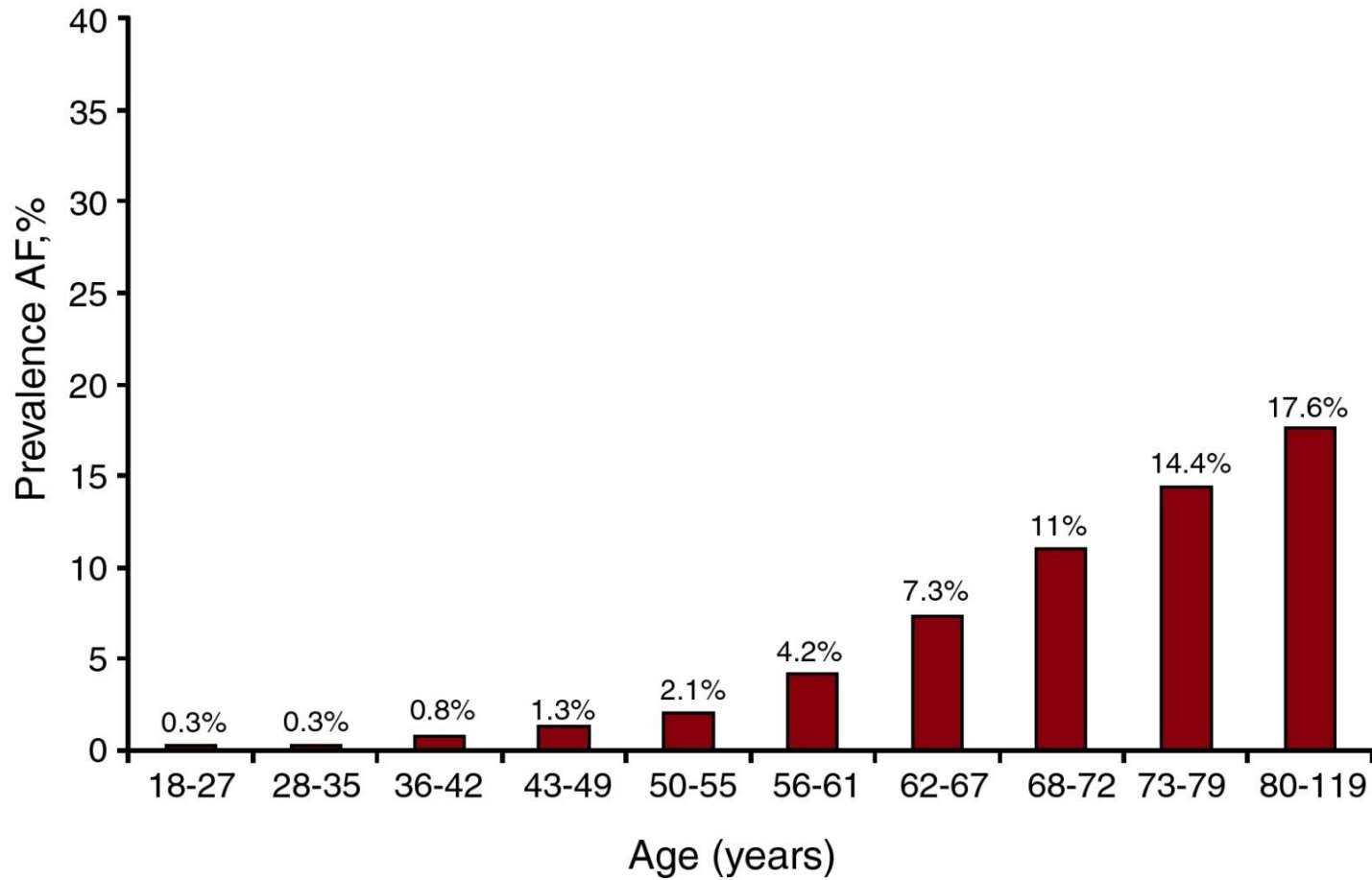
HAS-BLED score

Condition	Points
H - Hypertension	1
A - Abnormal renal or liver function (1 point each)	1 or 2
S - Stroke	1
B - Bleeding	1
L - Labile INRs	1
E - Elderly (> 65 years)	1
D - Drugs or alcohol (1 point each)	1 or 2

HAS-BLED score	Bleeds per 100 patient-years
0	1.13
1	1.02
2	1.88
3	3.74
4	8.70
5	12.5

Note: HAS-BLED has been validated for warfarin, but not for the new anticoagulants.

Ηλικία και AF



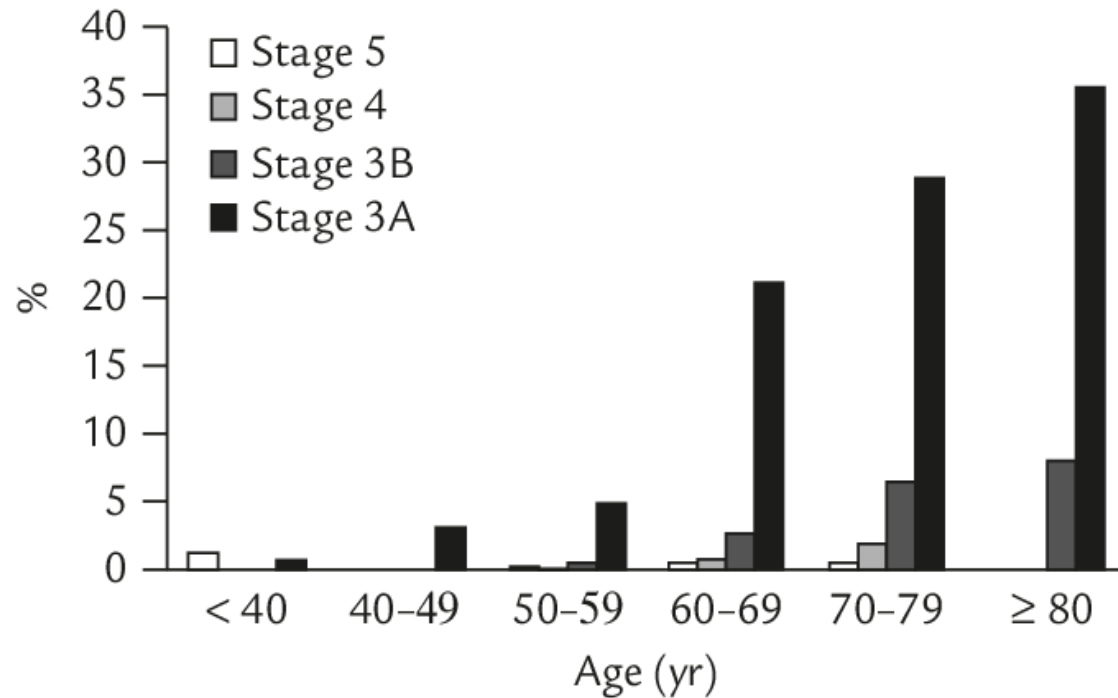
Ηλικία και AF

Risk Factors	Score	CHA2DS2-VASc score	Stroke Risk per Year
Congestive Heart Failure/LV dysfunction	1	0	0%
		1	1.3%
Hypertension	1	2	2.2%
		3	3.2%
Age ≥ 75 years	2	4	4.0%
Diabetes Mellitus	1	5	6.7%
Stroke/TIA/Thromboembolism	2	6	9.8%
Vascular Disease	1	7	9.6%
Age 65 – 74	1	8	6.7%
Female	1	9	15.2%
Total	9		



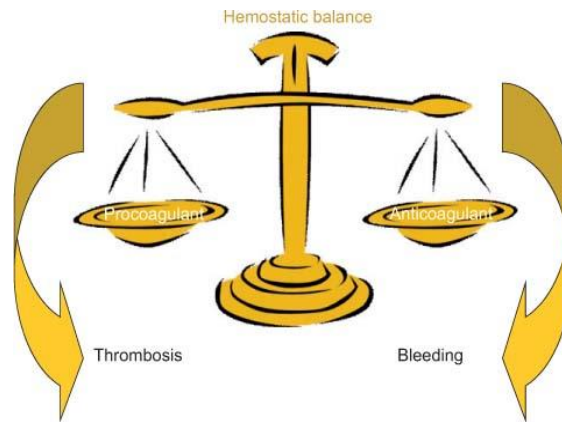
Ηλικία και CKD

CKD stage ^a	GFR (ml/min/1.73m ² body surface)
1	≥90
2	60–89
3a	45–59
3b	30–44
4	15–29
5	<15



CKD και αιμοστατική ισορροπία

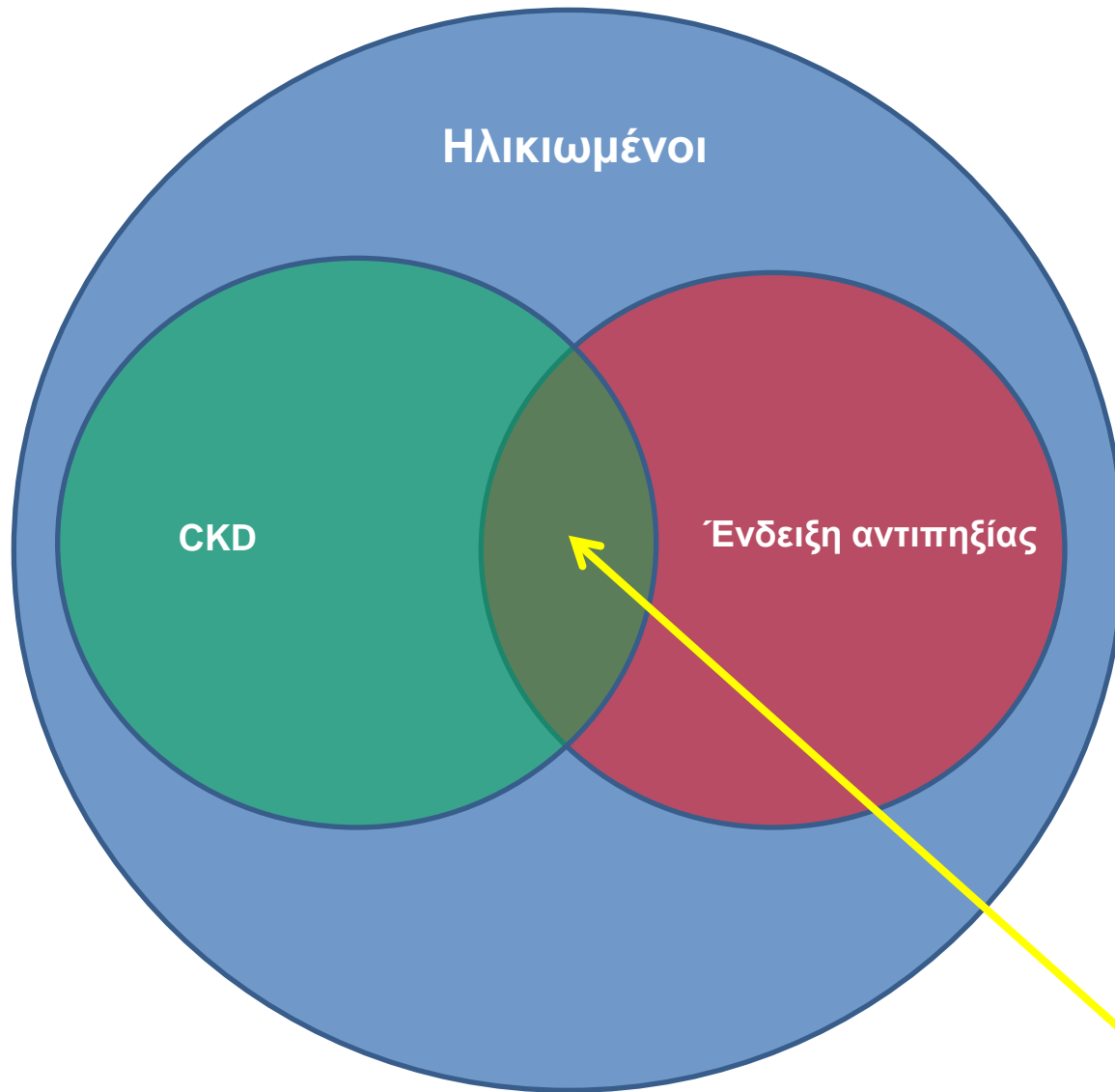
- **2πλάσιος κίνδυνος VTE σε σχέση με το γενικό πληθυσμό (υψηλότερος στο ΝΣ) – αυξημένος κίνδυνος ΑΤΕ**
- **Αφορά ήπια και μέτρια CKD**



- **Βλεννοδερματικές αιμορραγίες, σπανιότερα εν τω βάθει αιματώματα**
- **Αφορά τελικού σταδίου CKD και αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς**

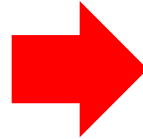
CKD και AF

- 33% των ασθενών με AF έχει CKD, 15% των ασθενών με CKD έχουν AF
- Και οι δύο είναι προδιαθεσικοί παράγοντες ΑΕΕ
 - Η CKD αυξάνει την πιθανότητα ΑΕΕ ή ΤΙΑ έως 4 φορές
 - Η AF αυξάνει την πιθανότητα ΑΕΕ ή ΤΙΑ έως 5 φορές

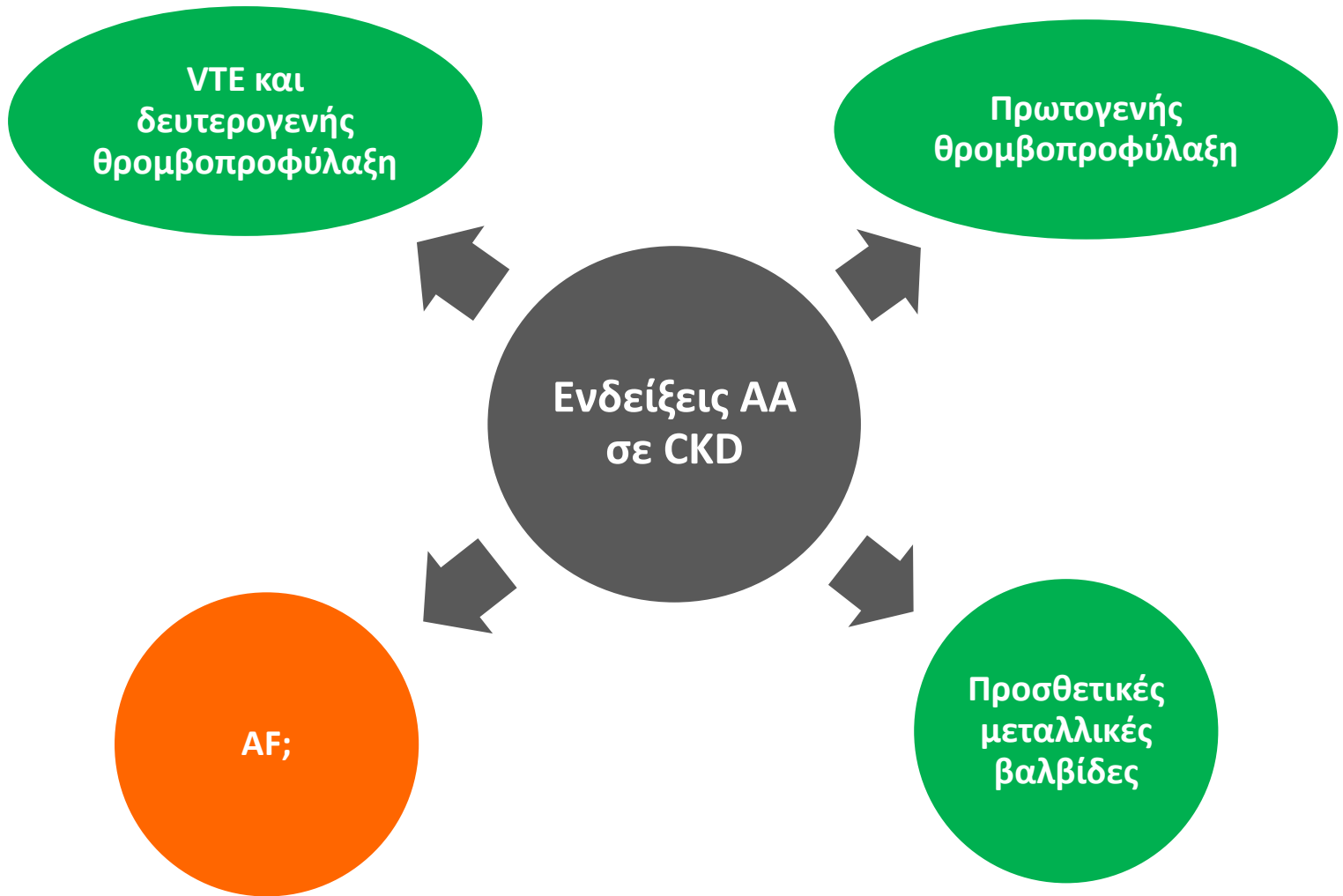


Ηλικία - CKD

- Τροποποίηση ενδείξεων ΑΑ;
- Τροποποίηση επιλογής αντιπηκτικού 1^{ης} γραμμής;
- Τροποποίηση δόσεων ΑΑ;
- Ανάγκη monitoring ΑΑ;



- ~~Κατευθυντήριες οδηγίες,~~
- Δημοσιευμένες μελέτες;
 - ~~RCTs~~
 - non-RCTs
- Εμπειρία «ειδικών»;



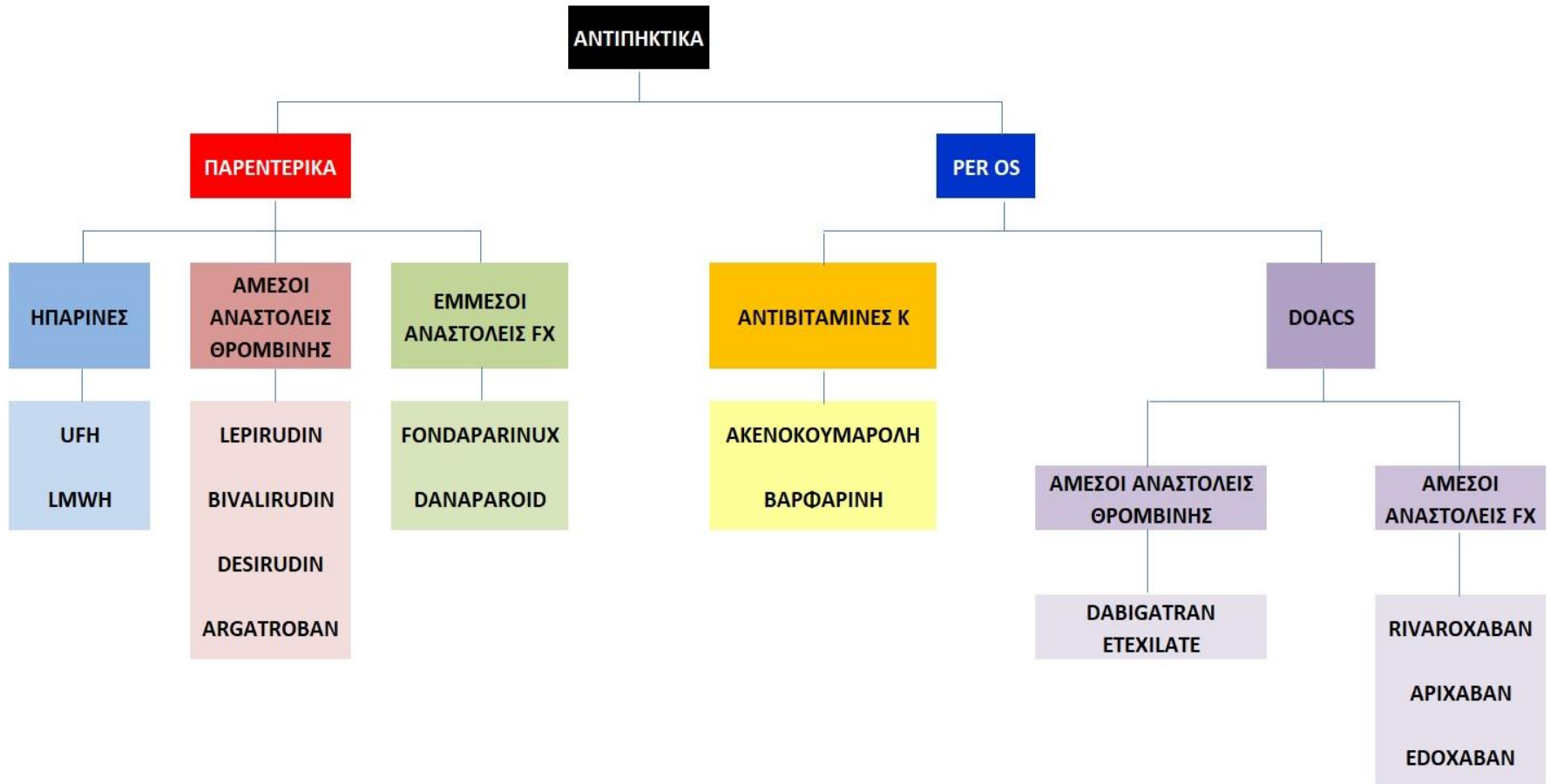
ΑΑ σε CKD και AF; απουσία RCTs...

Anticoagulation in pts with CKD+AF										
Trial	Pts	Study Characteristics	Ages	CrCl	Anticoagulation	Risk of stroke (Anticoagulants vs Placebo)	Risk of fatal stroke + risk of fatal bleeding (Anticoagulants vs Placebo)	Risk of death or MI or stroke (Anticoagulants vs Placebo)	All-cause mortality (Anticoagulants vs Placebo)	Bleeding events (Anticoagulants vs Placebo)
V Keskar et al, 2017	6544	Observational	<u>Elderly</u>	<45ml/min	VKAs 91,2%, LMWH 2,8%, DOACs 6%	No differences	—	—	HR 0,74	HR 1,42
M Jun et al, 2017	14892	Observational	<u>Elderly</u>	15-60ml/min	Warfarin	—	—	45-60ml/min: HR 0,55, 30-45ml/min: HR 0,54, <30ml/min: HR 0,64	—	HR 1,36
S Kumar et al, 2018	6977	Observational	<u>Elderly</u>	<50ml/min	VKAs 71,7%, LMWH 1,8%, DOACs 26,5%	HR 2,60	—	—	HR 0,82	HR 2,42
JB Olesen et al, 2012	3587	Observational	All	15-60ml/min	Warfarin	HR 0,84	—	—	—	HR 1,36
AN Bonde et al 2014	12856	Observational	All	<60ml/min + RRT	Warfarin	—	HR 0,71	—	HR 0,64	—
J Carrero et al, 2014	2736	Observational	All	<60ml/min	Warfarin	—	—	30-60ml/min: HR 0,73, 15-30ml/min: HR 0,84, <15ml/min: HR 0,57	—	No differences
A Banerjee et al, 2014	5912	Observational	All	<60ml/min	Any	No differences	—	—	Lower in AC group (9,4% vs 13,4%)	Increased in AC group (9% vs 6,2%)
K Dahal et al, 2016	41767	<u>Meta-analysis</u>	All	15-60ml/min	Warfarin	HR 0,70	—	—	HR 0,65	No differences

S Kumar et al, BMJ 2018;360:k342

V Keskar et al, Kidney Int 2017;91(4):928-936

21st Cent: “anticoagulant evolution”



ACCP Guidelines 2012: Thromboprophylaxis

ACCP Guidelines 2016: VTE

For VTE and no cancer, as long-term anticoagulant therapy, we suggest [dabigatran \(Grade 2B\)](#), [rivaroxaban \(Grade 2B\)](#), [apixaban \(Grade 2B\)](#), or [edoxaban \(Grade 2B\) over vitamin K antagonist \(VKA\) therapy](#), and suggest VKA therapy over low-molecular-weight heparin (LMWH; Grade 2C)

For acutely ill hospitalized medical patients at increased risk of thrombosis, we recommend anticoagulant [thromboprophylaxis with low molecular-weight heparin \[LMWH\]](#), [low-dose unfractionated heparin \(LDUH\) bid](#), [LDUH tid](#), or [fondaparinux](#) (Grade 1B).

For general and abdominal-pelvic surgery patients at high risk for VTE (6.0%; Caprini score, 5) who are not at high risk for major bleeding complications, we recommend pharmacologic [prophylaxis with LMWH \(Grade 1B\) or LDUH \(Grade 1B\)](#) over no prophylaxis.

In patients undergoing THA or TKA, we recommend use of one of the following for a minimum of 10 to 14 days rather than no antithrombotic prophylaxis: [low-molecular-weight heparin \(LMWH\)](#), [fondaparinux](#), [apixaban](#), [dabigatran](#), [rivaroxaban](#), [low-dose unfractionated heparin \(LDUH\)](#), [adjusted-dose VKA](#), [aspirin](#) (all Grade 1B)

ESC Guidelines 2016: AF

Vitamin K antagonist therapy (INR 2.0–3.0 or higher) is recommended for stroke prevention in AF patients with moderate-to-severe mitral stenosis or mechanical heart valves.	I	B
When oral anticoagulation is initiated in a patient with AF who is eligible for a NOAC (apixaban, dabigatran, edoxaban, or rivaroxaban), <u>a NOAC is recommended in preference to a Vitamin K antagonist.</u>	I	A
When patients are treated with a vitamin K antagonist, time in therapeutic range (TTR) should be kept as high as possible and closely monitored.	I	A

ACCP Guidelines 2012: Prosthetic Valves

In patients with mechanical heart valves, we recommend [VKA therapy over no VKA therapy for long-term management](#) (Grade 1B) - In patients with a mechanical aortic valve, we suggest VKA therapy with a target of 2.5 (range, 2.0-3.0) over lower targets (Grade 2C) or higher targets (Grade 1B) - In patients with a mechanical mitral valve, we suggest VKA therapy with a target of 3.0 (range, 2.5-3.5) over lower INR targets (Grade 2C)

UFH/LMWH/Fondaparinux

- **Ηλικιωμένοι:**

- Μείωση μυϊκής μάζας και περιεκτικότητας σε νερό, ελάττωση αλβουμίνης, αύξηση λίπους
- Αλλαγή φαρμακοκινητικής
 - Μείωση όγκου στον οποίο κατανέμονται «υδρόφιλα» φάρμακα
 - **Απαιτούνται μικρότερες δόσεις UFH για την επίτευξη θεραπευτικού aPTT**
 - **Πιθανότατα το ίδιο ισχύει ΚΑΙ με LMWH, όταν χορηγούνται αναλόγως ΣΒ**
- Υψηλότερη πιθανότητα αιμορραγίας υπό UFH/LMWH σε σχέση με νεότερους ασθενείς

UFH/LMWH/Fondaparinux

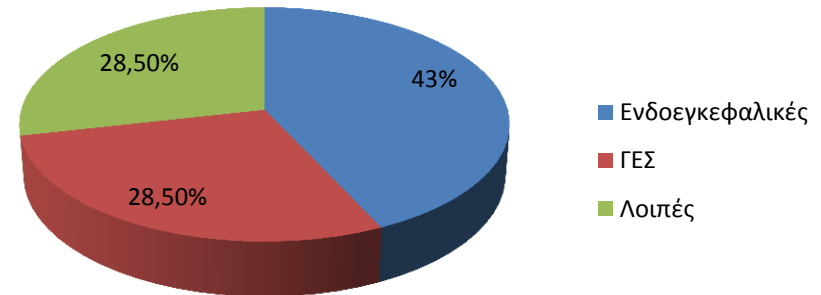
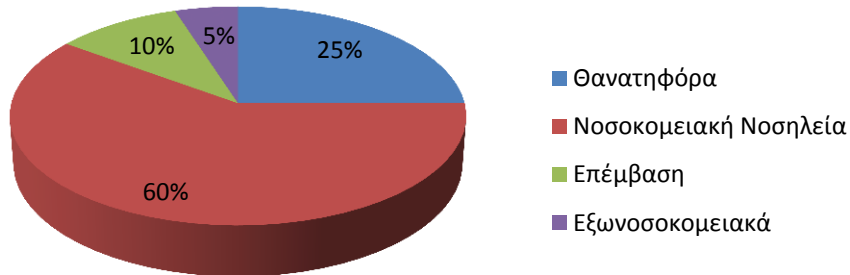
- **CKD:**
 - **Δεν επηρεάζει το μεταβολισμό της UFH (1^η επιλογή σε CKD)**
 - Μειονεκτήματα UFH:
 - Θεραπευτικά: στάγδην iv, ενδονοσοκομειακή, βραχυχρόνια χορήγηση
 - Monitoring απαραίτητο
 - Προφυλακτικά: tid sc
 - HIT 2,5%
 - Πλεονεκτήματα UFH:
 - ↓t1/2
 - Πλήρης αναστροφή με πρωταμίνη

UFH/LMWH/Fondaparinux

- **CKD:**
 - **Παράταση $t_{1/2}$ LMWH/Fondaparinux, συσσώρευσή τους στο πλάσμα**
 - Απαίτηση για μείωση δόσης ή αύξησης μεσοδιαστημάτων χορήγησης
 - **Πιο φιλικές στο νεφρό: Tinzaparin, Dalteparin**
 - **Σαφείς οδηγίες δοσολογικής μείωσης MONO για την Enoxaparin** (θεραπευτική δόση: 50% της προβλεπόμενης σε CrCl<50%)
 - Απαίτηση **monitoring anti-Χα επιπέδων**
 - C_{trough} : για τον αποκλεισμό “drug accumulation”
 - C_{max} : για την επιβεβαίωση ότι η επιλεγθείσα δόση επιτυγχάνει θεραπευτικά επίπεδα
 - **LMWH:**
 - Διπλασιασμός επίπτωσης μείζονος αιμορραγίας σε CrCl<30ml/min σε σχέση με CrCl>30ml/min (5% vs 2,5%)
 - **Μη πλήρης αναστροφή με πρωταμίνη για LMWH, όχι αντίδοτο για Fondaparinux**

VKAs και ηλικιωμένοι

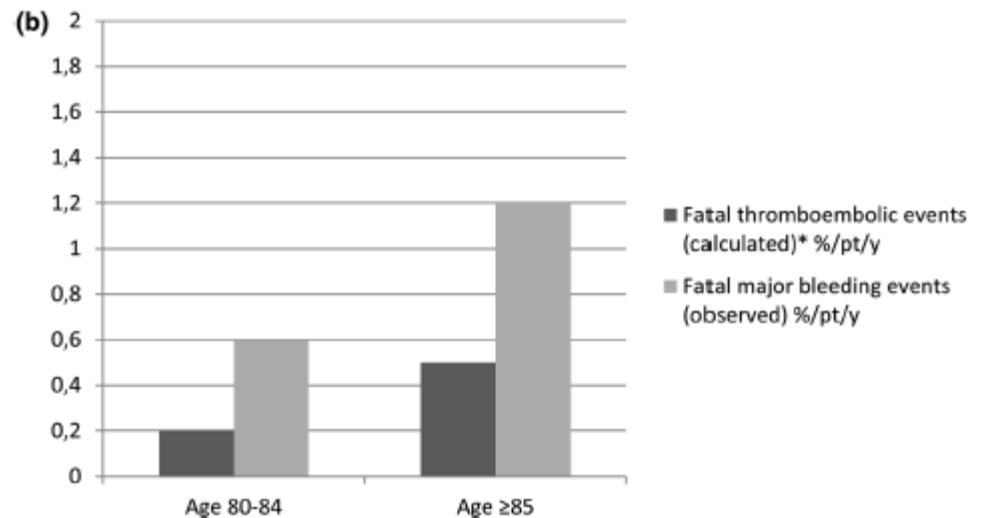
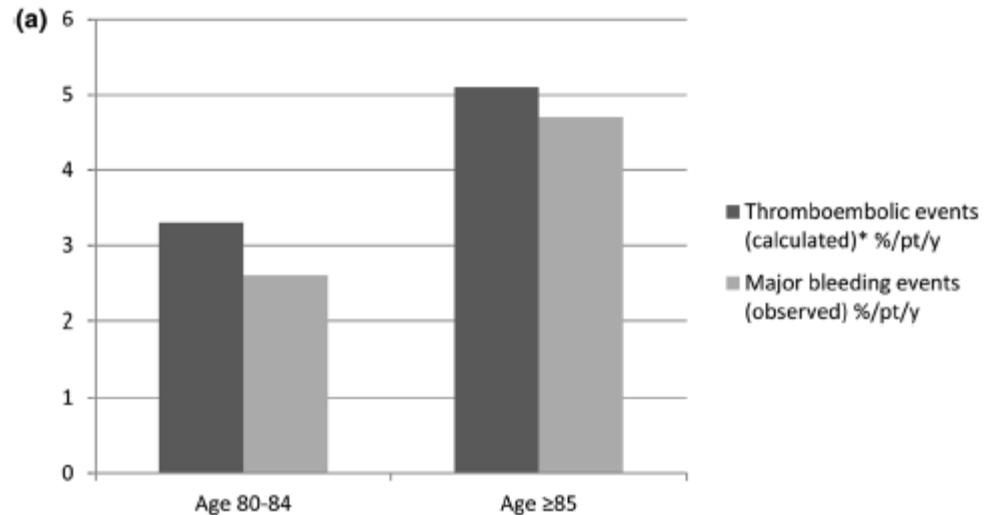
- Μείζονα αιμορραγικά συμβάματα ~3,5 ανά 100 ασθενείς με AF ανά έτος
- Θνητότητα ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας ~50%



- Θρομβοεμβολικά συμβάματα ~1,5 ανά 100 ασθενείς με AF ανά έτος (το 12% εξ αυτών θανατηφόρα)

VKAs και ηλικιωμένοι

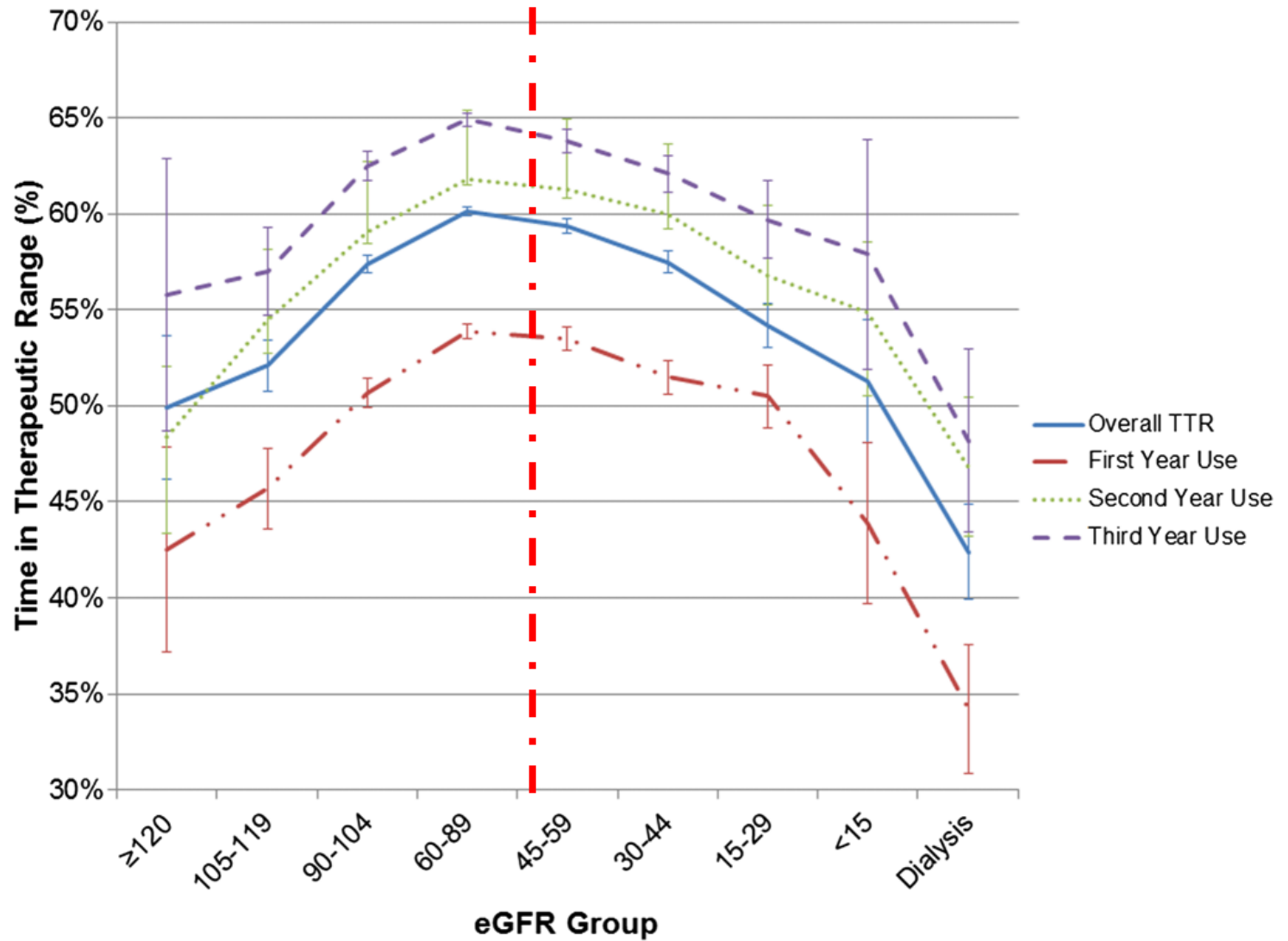
- **Αν συγκριθούν τα αιμορραγικά συμβάματα με τα θρομβοεμβολικά που θα αναμένονταν επί μη λήψης ΑΑ, προκρίνεται ως ωφέλιμη η χορήγηση VKAs**
 - Αν και τα μείζονα αιμορραγικά συμβάματα είναι πιο συχνά θανατηφόρα
- **Δεν αλλάζουν τα δεδομένα για τις VKAs σε ήπια-μέτρια CKD**



VKAs και CKD

- TTR: time to therapeutic range (INR:2-3)
 - Ικανοποιητική TTR (>65%) μειώνει τον θρομβωτικό και τον αιμορραγικό κίνδυνο και αυξάνει την επιβίωση
- Παράγοντες που επηρεάζουν TTR
 - ↑ Ηλικία, CKD
 - φύλο, κάπνισμα, δίαιτα, φάρμακα

VKAs και CKD



VKAs και CKD

- **Χαμηλό TTR στην CKD (~50%)**
 - Μη συμμόρφωση
 - Μειωμένη (40-85%) μεταβολική ικανότητα του ηπατικού κυτοχρώματος P-450
 - ***Μικρότερες απαιτούμενες δόσεις***
 - ***Ανάγκη συχνότερου monitoring***
- Πλεονέκτημα:
 - Ηπατικός μεταβολισμός
 - Αναστροφή με PCC/FFPs

VKAs και CKD

- Warfarin-related Nephropathy

- Επιδείνωση κρεατινίνης σε υπερθεραπευτικό INR χωρίς εμφανή αιμορραγία
- Σπειραματική αιμορραγία → ίζημα από κατεστραμμένα RBCs στα σπειράματα που τα αποφράσσει
- Αυξάνει τη συνολική θνητότητα
- Φαίνεται να είναι «ηπιότερη» σε ασθενείς υπό DOACs

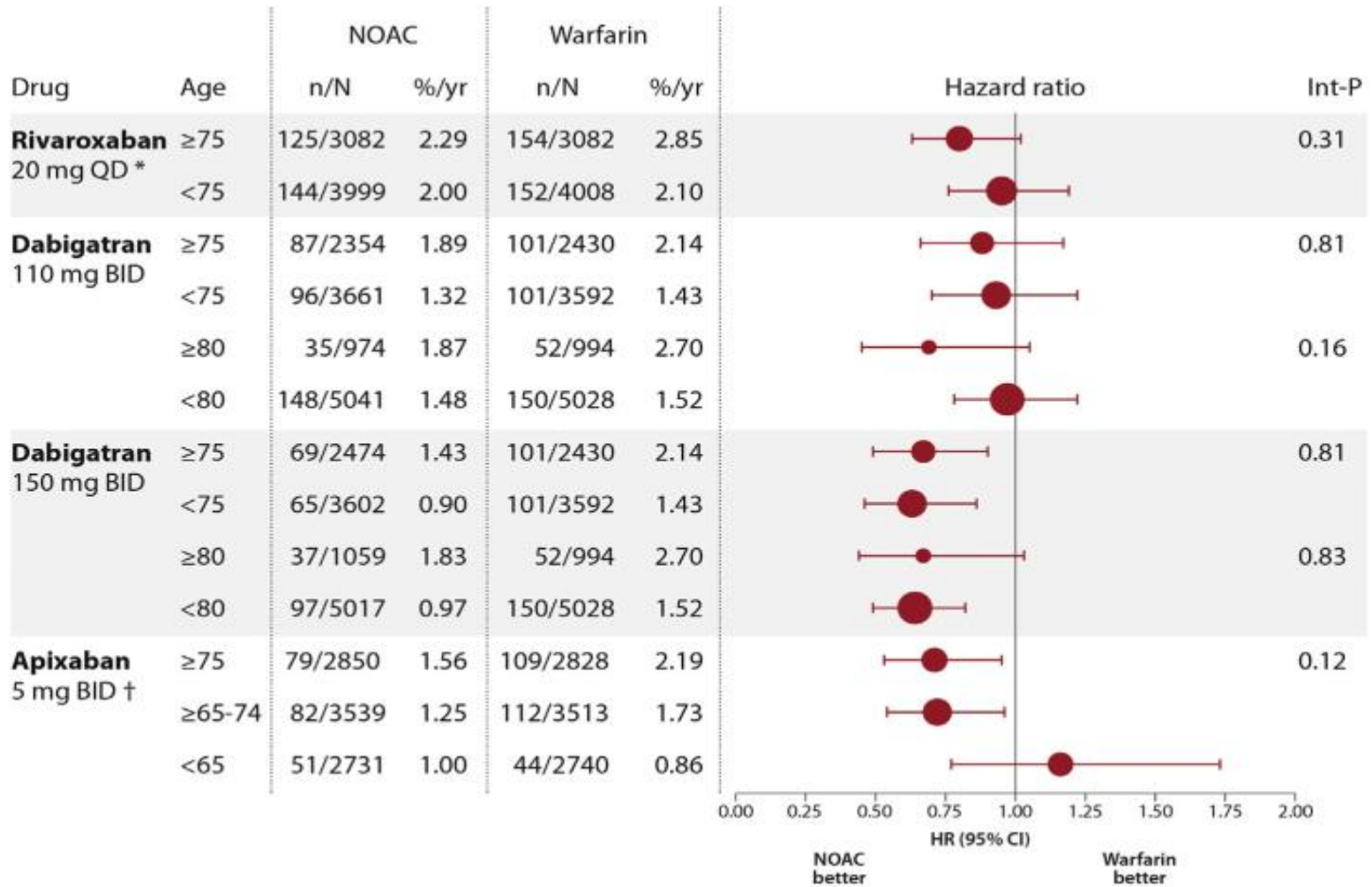
DOACs και VTE: efficacy

Study	Elderly Patients Age ≥ 75			Total Population		
	NOAC	Warfarin	Odds Ratio (95% CI)	NOAC	Warfarin	Odds Ratio (95% CI)
	Event Incidence	Event Incidence		Event Incidence	Event Incidence	
Einstein-DVT (Rivaroxaban)	4/215	10/225	0.43 (0.15-1.25)	36/1,731	51/1,718	0.70 (0.46-1.07)
Einstein PE (Rivaroxaban)	11/441	13/402	0.77 (0.34-1.72)	50/2,419	44/2,413	1.14 (0.76-1.71)
Recover I (Dabigatran)	3/253	5/276		30/1,274	27/1,265	1.11 (0.65-1.87)
Recover II (Dabigatran)	(Pooled Analysis)	(Pooled Analysis)	0.66 (0.16-2.66)	30/1,279	28/1,289	1.08 (0.64-1.82)
Amplify (Apixaban)	7/389	13/360	0.50 (0.21-1.21)	59/2,609	71/2,635	0.84 (0.59-1.18)
Botticelli-DVT (Apixaban)				3/117	3/118	1.01 (0.20-5.09)
Hokusai-VTE (Edoxaban)	14/560	27/544	0.50 (0.27-0.94)	130/4,118	146/4,122	0.89 (0.70-1.13)

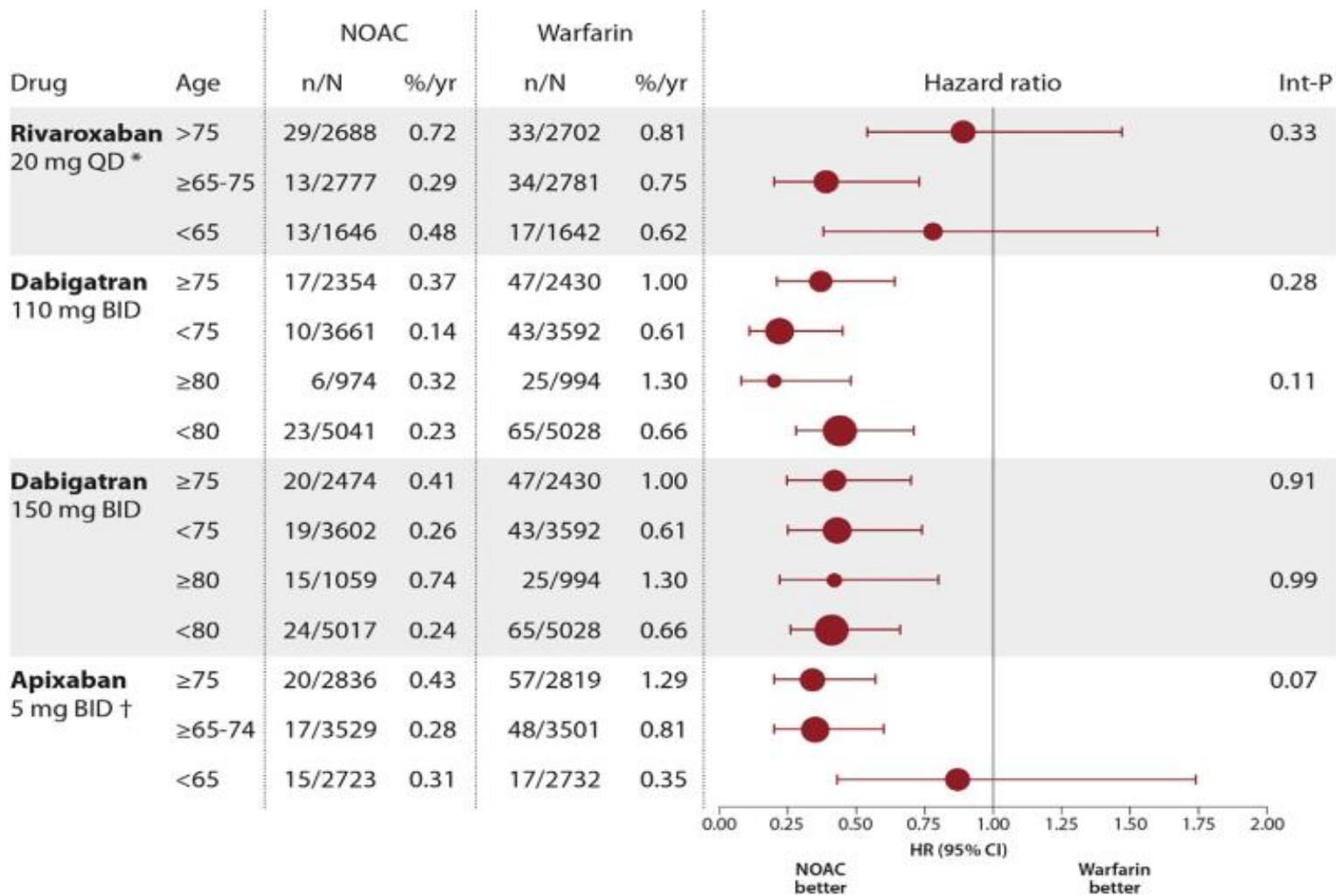
DOACs και VTE: safety

Study	Outcome	Elderly Patients Age ≥ 75			Total Population		
		NOAC	Warfarin	Odds Ratio (95% CI)	NOAC	Warfarin	Odds Ratio (95% CI)
		Event Incidence	Event Incidence		Event Incidence	Event Incidence	
Einstein-DVT (Rivaroxaban)	Major bleeding	3/215	5/223	0.62 (0.15-2.52)	14/1,718	20/1,711	0.70 (0.35-1.37)
Einstein PE (Rivaroxaban)	Major bleeding	5/440	23/401	0.24 (0.11-0.51)	26/2,412	52/2,405	0.51 (0.32-0.79)
Recover I	Major bleeding	8/231	10/262	0.90 (0.35-2.32)	20/1,273	24/1,266	0.83 (0.46-1.50)
Recover II	Major bleeding	(Pooled Analysis)	(Pooled Analysis)		15/1,280	22/1,288	0.69 (0.36-1.31)
Amplify (Apixaban)	Major bleeding	4/398	16/370	0.27 (0.11-0.66)	15/2,676	49/2,689	0.34 (0.21-0.56)
Hokusai-VTE (Edoxaban)	Major and clinically relevant nonmajor bleeding	70/560	82/544	0.83 (0.62-1.12)	349/4,118	423/4,122	0.82 (0.72-0.95)

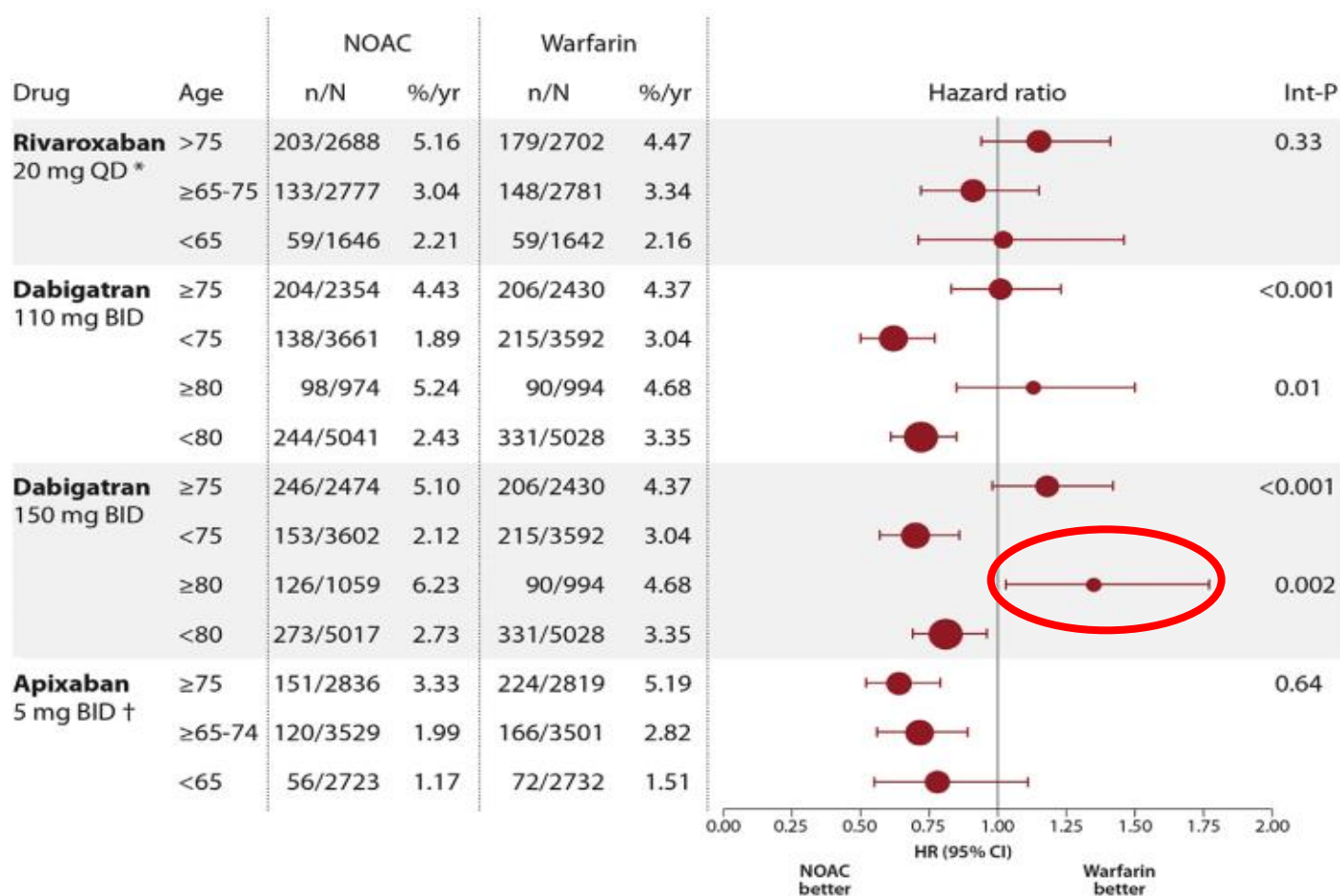
DOACs σε AF: efficacy



DOACs σε AF: intracranial bleeding



DOACs σε AF: major bleeding



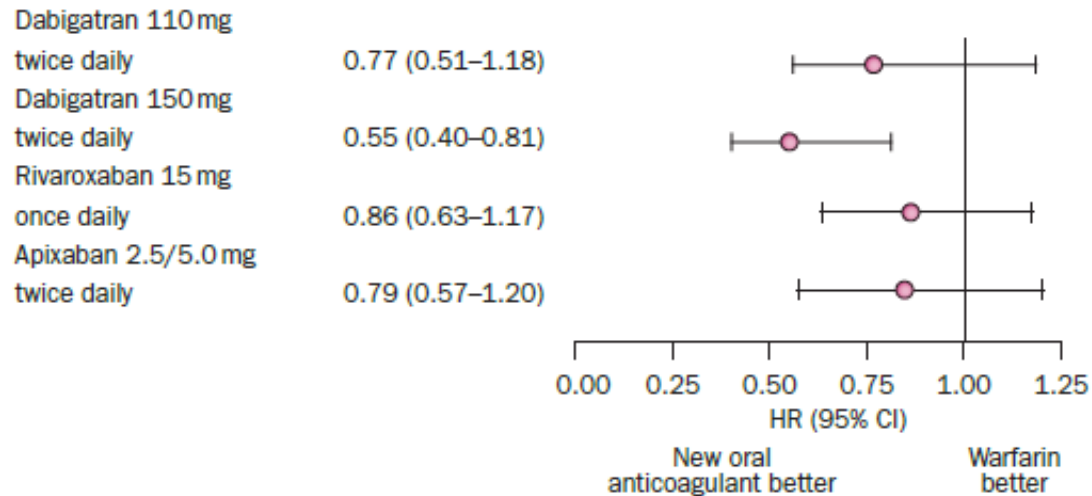
- Edoxaban (υποομάδα ENGAGE-AF TIMI 48 trial)
 - >75yo: υψηλότερη επίπτωση ΓΕΣ αιμορραγιών, χαμηλότερη επίπτωση συνολικών και μειζόνων αιμορραγιών

DOACs σε VTE/AF ± CKD

		No renal impairment: CrCl >80 ml/min for apixaban-dabigatran, >49 ml/min for rivaroxaban			Moderate renal impairment: CrCl <50 ml/min for apixaban-dabigatran, 30–49 ml/min for rivaroxaban		
Studied drug	Outcome	DOAC	Standard treatment	HR	DOAC	Standard treatment	HR
Apixaban [11] (2.5 mg bid in the case of renal impairment)	Stroke -systemic embolism per 100 patient-years	1.0	1.1	N.S.	2.1	2.7	NS
	Major bleeding events per 100 patient-years	1.5	1.8	N.S.	3.2	6.4	Favours apixaban
Apixaban [7]	Recurrent VTE / VTE-related death at 6 months	2.3	2.4	N.S.	4.1	4.4	NS
	Major bleeding events at 6 months	0.3	1.4	Favours apixaban	2.9	5.5	NS
Dabigatran 150 mg bid [21] (110 mg bid in the case of renal impairment)	Major bleeding events per 100 patient-years	2.09	2.36	N.S.	5.29	5.41	NS
Rivaroxaban 20 mg qd [47] (15 mg qd in the case of renal impairment)	Stroke -systemic embolism per 100 patient-years (ITT analysis)	1.92	2.16	0.89 (0.73–1.08)	2.95	3.44	0.86 (0.63–1.17)
	Major bleeding events per 100 patient-years	3.39	3.17	1.07 (0.91–1.26)	4.49	4.70	0.95 (0.72–1.26)
Edoxaban 60 mg qd [8] (30 mg qd in the case of renal impairment)	Recurrent VTE / VTE-related death at 3–12 months	3.2	3.4	N.S.	3.0	5.9	NS

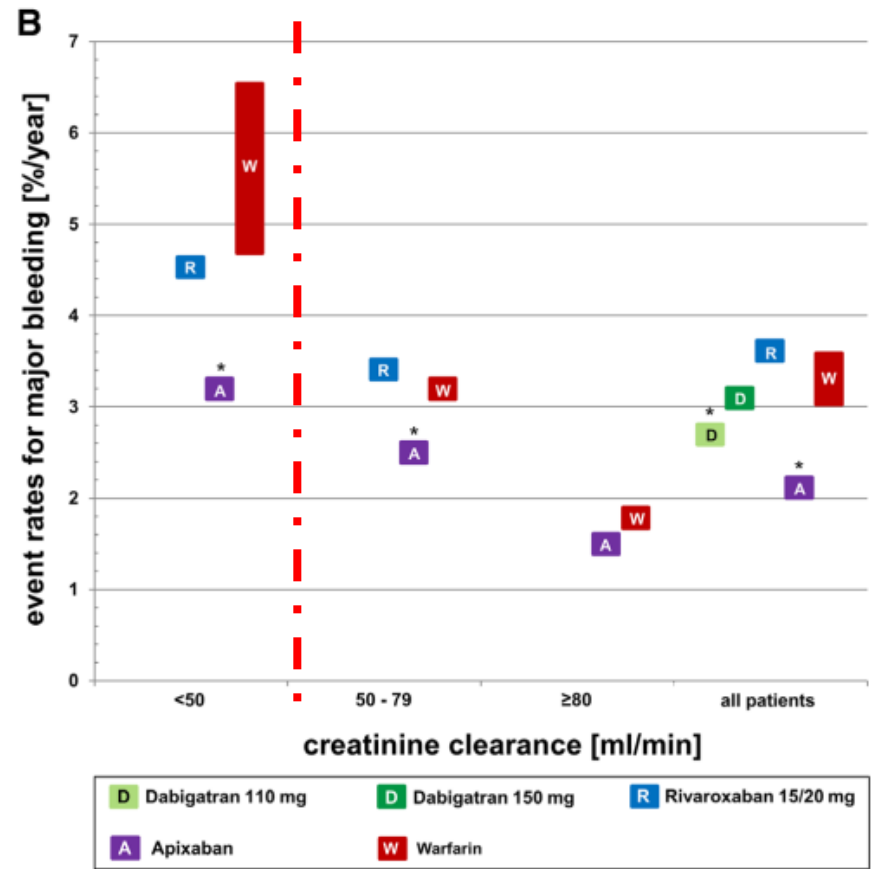
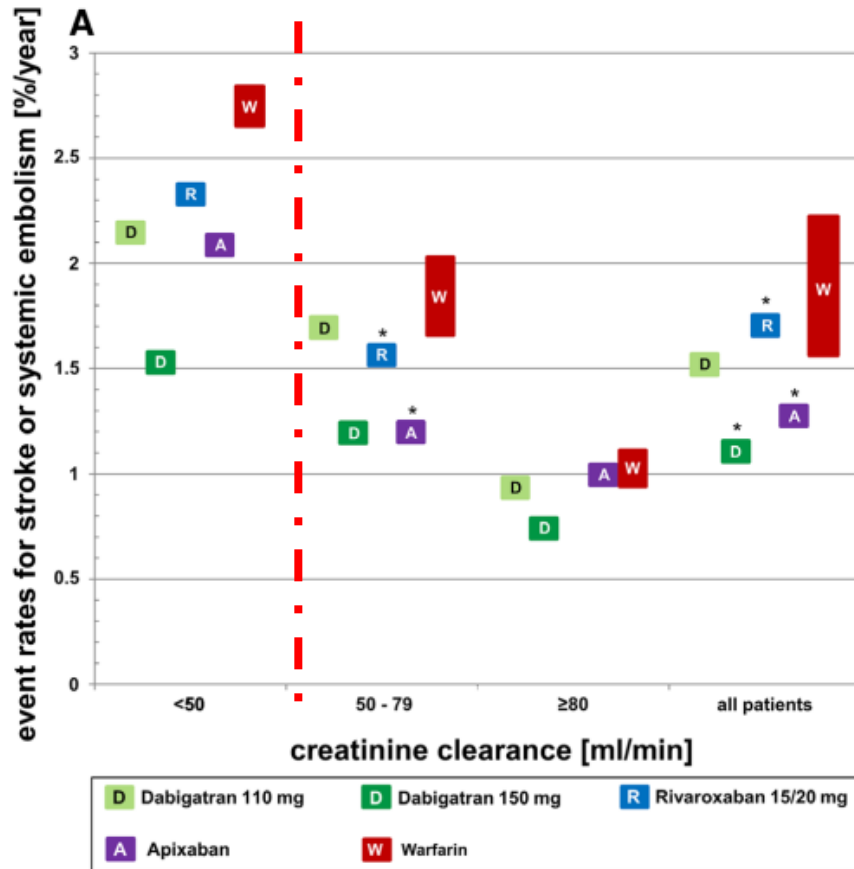
DOACs σε CKD + AF

- Stage III CKD (30-50ml/min):

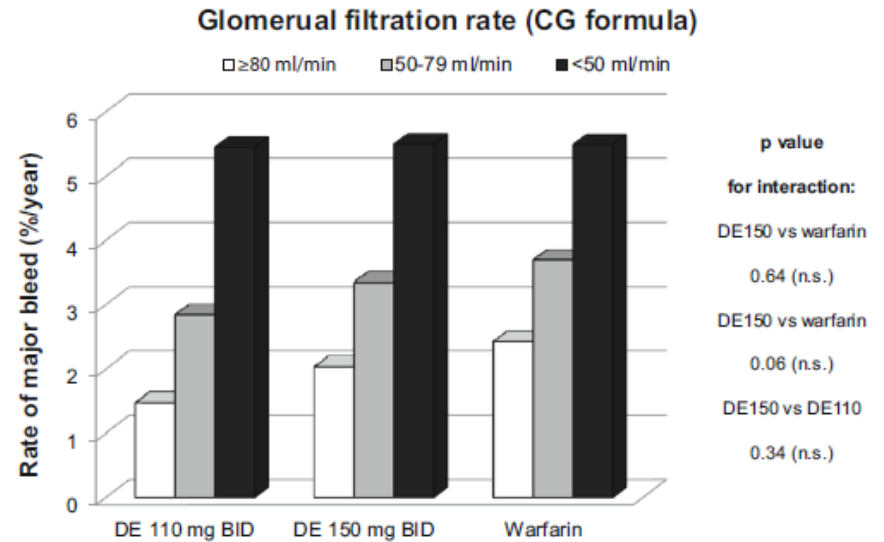
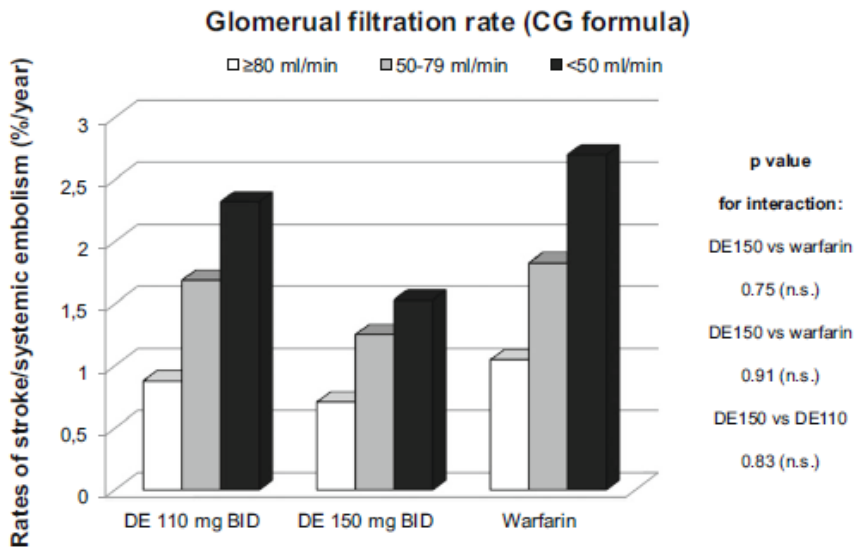


- Stage IV CKD (15-29ml/min):
 - Όχι αποτελέσματα από phase III trials (αποκλεισμός ασθενών)

DOACs σε CKD + AF



Dabigatran σε CKD + AF



DOACs σε CKD

Stages of chronic kidney disease (CKD)	Estimated glomerular filtration rate (eGFR)	Description	Dabigatran (Pradaxa) dose for NVAf and DVT/PE ^b	Rivaroxaban (Xarelto) dose for NVAf, DVT/PE ^c /stroke prophylaxis	Apixaban (Eliquis) dose for NVAf, DVT/PE, ^d and reduction of embolism/stroke treatment	Edoxaban (Savaysa) dose for NVAf and DVT/PE treatment
CKD1	>90 mL/min per 1.73 m ²	Renal injury without decreased eGFR	150 mg twice daily	20 mg daily; HR: 10 mg daily KR: 10 mg daily	5 mg bid; HR: 2.5 mg bid KR: 2.5 mg bid	eGFR >95: avoid eGFR 90-95: 60 mg daily ^e
CKD2	60-89 mL/min per 1.73 m ²	Mildly decreased eGFR	150 mg twice daily	20 mg daily; HR: 10 mg daily KR: 10 mg daily	5 mg bid; HR: 2.5 mg bid KR: 2.5 mg bid	60 mg daily ^e
CKD3	30-59 mL/min per 1.73 m ²	Moderately decreased eGFR	150 mg twice daily	15 mg daily; HR: 10 mg daily KR: 10 mg daily	2.5 mg bid; HR: 2.5 mg bid KR: 2.5 mg bid	60 mg daily, ^e 30 mg daily if used with P-gp inducers
CKD4	15-29 mL/min per 1.73 m ²	Severely decreased eGFR	75 mg twice daily	15 mg daily; HR: 10 mg daily KR: 10 mg daily	2.5 mg bid; HR: 2.5 mg bid KR: 2.5 mg bid	30 mg daily
CKD5	<15 mL/min per 1.73 m ²	Renal failure	Avoid	Avoid	Avoid; HD: 2.5-5 mg bid	Avoid

+ Monitoring;

DOACs σε ESRD με AF;

- 2012: FDA-“permission” για Apixaban σε AF/ESRD (βασισμένη MONO σε μελέτες φαρμακοκινητικής)
 - 5mg bid
 - 2,5mg bid (BW<60kg, age>80yo)
- Εξελίσσονται RCT μελέτες (Apixaban vs Warfarin)
- Observational studies:
 - ↓HR του Apixaban αναφορικά με μείζονες αιμορραγίες και επίπτωση ΑΕΕ

Αντιπηκτική αγωγή σε ηλικιωμένους με CKD: “tips to take home”

- Εξατομικευμένη εκτίμηση αιμορραγικού κινδύνου
- VTE: όχι αντιπηκτική αγωγή για >3mo σε provoked
 - CAT και unprovoked VTE: επ’άοριστο
- Αξιολόγηση των νοητικών/κινητικών ιδιαιτεροτήτων του ηλικιωμένου
- Στενό κλινικό follow-up
- Στενή παρακολούθηση νεφρικής/ηπατικής λειτουργίας
- Αποφυγή NSAIDs-Antiplatelet agents όπου είναι ιατρικώς εφικτό

Αντιπηκτική αγωγή σε ηλικιωμένους με CKD: “tips to take home”

- UFH: υπεροχή, αλλά περιορισμοί...
- VKAs: συχνότερο monitoring INR, μικρότερες δόσεις
 - Προσοχή σε υπερθεραπευτικά INR
- LMWH:
 - Δοσολογική τροποποίηση σε CrCl<30ml/min
 - Monitoring σε CrCl<50ml/min (anti-Xa)
- DOACs:
 - Διατηρούν την ιδιότητά τους να έχουν ισοδύναμη ή υπέρτερη ασφάλεια και αποτελεσματικότητα σε σχέση με VKAs (**εξαίρεση ίσως το DE 150 bid σε >80yo**)
 - Δοσολογική τροποποίηση
 - Monitoring;

