



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**"ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΦΛΕΒΙΚΗΣ ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΣΕ
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΚΟΗΘΕΙΕΣ"**

υπό

ΠΑΝΑΓΙΩΤΗ Φ. ΤΟΥΛΟΥΠΗ

Ειδικευόμενου Καρδιολογίας

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών
«Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή»

Λάρισα, 2023

Επιβλέπων:

Τσιάρα Σταυρούλα, Καθηγήτρια Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Τσιάρα Σταυρούλα, Καθηγήτρια Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων
2. Ματσάγκας Μιλτιάδης, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. Κούβελος Γεώργιος, Επίκουρος Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Αναπληρωματικό μέλος:

Σπανός Κωνσταντίνος, Αγγειοχειρουργός, Επιμελητής Β' ΕΣΥ, Αγγειοχειρουργική Κλινική, ΠΓΝ Λάρισας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

"TREATMENT OF VENOUS THROMBOEMBOLIC DISEASE IN PATIENTS WITH CANCER"

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την τριμελή επιτροπή και ειδικότερα την επιβλέπουσα της παρούσας διπλωματικής εργασίας κ. Τσιάρα Σταυρούλα Καθηγήτρια Παθολογίας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, για την πολύτιμη καθοδήγησή της καθώς και για τις εύστοχες και σημαντικές επισημάνσεις της που βοήθησαν σημαντικά για την ολοκλήρωση αυτού του πονήματος.

Ταυτόχρονα, θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου σε όλους τους διδάσκοντες του Μεταπτυχιακού Προγράμματος «Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή» για την υψηλή ποιότητα των μαθημάτων και τις αμέτρητες γνώσεις που μας παρείχαν.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος (ΦΘΕΝ) εμφανίζεται συχνά στους ασθενείς που πάσχουν από καρκίνο. Οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη φλεβοθρόμβωσης και η συχνότητα εμφάνισης ΦΘΕΝ φθάνει περίπου το 20% αυτών. Ταυτόχρονα, στους ασθενείς αυτούς παρατηρείται αυξημένος κίνδυνος επιπλοκών, όπως οι συχνές υποτροπές της ΦΘΕΝ και οι αιμορραγίες, με αποτέλεσμα να επηρεάζεται σημαντικά η ποιότητα ζωής και η επιβίωση τους. Οι ασθενείς αυτοί έχουν αυξημένη θνητότητα σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό και η ΦΘΕΝ αποτελεί την δεύτερη αιτία θανάτου σε αυτούς (9%).

Στόχος: Στόχος αυτής της μελέτης είναι η ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας, ώστε να διαπιστωθούν οι διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές για την αντιμετώπιση των ασθενών με κακοήθειες και ΦΘΕΝ. Παράλληλος στόχος είναι να αξιολογηθεί αν τα φάρμακα που αναστέλλουν έναν μοναδικό παράγοντα πήξης (DOACs) συνιστούν ασφαλή θεραπεία πρώτης εκλογής στους νεοπλασματικούς ασθενείς.

Μεθοδολογία: Για τον σκοπό της ανασκόπησης αυτής πραγματοποιήθηκε αναζήτηση μελετών και μετα-αναλύσεων στη βάση δεδομένων Medline μέσω Pubmed και στη Cochrane Library, καθώς και κατευθυντήριες οδηγίες από διάφορες διεθνείς εταιρείες. Τα κριτήρια ένταξης αφορούσαν αποκλειστικά την δευτερογενή πρόληψη της ΦΘΕΝ σε ενήλικους ασθενείς με καρκίνο και ήταν δημοσιευμένα στην αγγλική γλώσσα.

Αποτελέσματα: Στην παρούσα ανάλυση συμπεριλήφθησαν 22 κλινικές μελέτες, 31 μετα-αναλύσεις και κατευθυντήριες οδηγίες από 8 εταιρείες. Η αντιπηκτική αγωγή αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της θεραπείας της ΦΘΕΝ και στα άρθρα που αξιολογήθηκαν συγκρίθηκαν οι ΜΜΒΗ, τα DOACs και οι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (VKA) μεταξύ τους, στην αρχική, στην μακροχρόνια και στην παρατεταμένη χορήγηση θεραπευτικής αγωγής. Η χορήγηση ΜΜΒΗ σχετίζεται με μικρότερο κίνδυνο υποτροπής της ΦΘΕΝ, χωρίς αύξηση των αιμορραγικών επιπλοκών σε σχέση με τους VKA, ενώ για τα DOACs παρατηρήθηκε ότι είναι αποτελεσματικά στην πρόληψη των υποτροπών της θρόμβωσης σε σχέση με τους VKA και τις ΜΜΒΗ. Παρόλο αυτά, παρατηρήθηκε μικρή αύξηση των αιμορραγιών που προερχόταν κυρίως από το γαστρεντερικό και το ουροποιητικό σύστημα. Σε

μερικές περιπτώσεις όπως η αντένδειξη χορήγησης αντιπηκτικού παράγοντα ή σε υποτροπή θρόμβωσης, δύναται να χρησιμοποιηθεί το φίλτρο ΚΚΦ.

Συμπέρασμα: Για την δευτερογενή πρόληψη της ΦΘΕΝ σε ογκολογικούς ασθενείς, κατά την οξεία φάση συνιστάται η χορήγηση ΜΜΒΗ είτε DOACs, ενώ η κλασική μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH) προτείνεται να χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και το fondaparinux σε ασθενείς με ιστορικό θρομβοπενίας τύπου II που σχετίζεται με την ηπαρίνη (HIT II). Για τη μακροχρόνια αγωγή συνιστώνται ομοίως οι ΜΜΒΗ ή τα DOACs. Οι ΜΜΒΗ προτιμώνται σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, με νεοπλάσματα του γαστρεντερικού, του ουρογεννητικού συστήματος και σε ασθενείς που λαμβάνουν ισχυρούς αναστολείς ή επαγωγείς της γλυκοπρωτεΐνης p_{gp} και του κυτοχρώματος CYP3A. Τέλος, η παρατεταμένη αντιπηκτική αγωγή μετά τους 6 μήνες με ΜΜΒΗ, DOACs ή VKA θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς με ενεργό καρκίνο οι οποίοι έχουν υψηλό κίνδυνο υποτροπιάζουσας θρόμβωσης, χωρίς αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Επομένως, η επιλογή της θεραπευτικής αγωγής είναι αναγκαίο να είναι εξατομικευμένη για κάθε ασθενή και η απόφαση αυτή να στηρίζεται στις συννοσηρότητες και στις προτιμήσεις του ασθενούς, στα χαρακτηριστικά της νεοπλασίας και στις αλληλεπιδράσεις της αντινεοπλασματικής θεραπείας.

Λέξεις- Κλειδιά:

Θρόμβωση, Καρκίνος, Φλεβική θρομβοεμβολικής νόσος (ΦΘΕΝ), Εν τω Βάθει Φλεβική Θρόμβωση (ΕΒΦΘ), Πνευμονική Εμβολή (ΠΕ), Θρόμβωση που σχετίζεται με τον Καρκίνο (CAT), Φίλτρο Κάτω Κοίλης Φλέβας (ΦΚΚΦ), Ηπαρίνη Μικρού Μοριακού Βάρους (ΜΜΒΗ), Κλασική μη Κλασματοποιημένη Ηπαρίνη (UFH), Άμεσα Δρώντα από του Στόματος Αντιπηκτικά (DOACs), Ανταγωνιστές Βιταμίνες Κ (VKa), Υποτροπή, Αιμορραγία, Θρομβοπενία.

ABSTRACT

Introduction: Venous thromboembolism is closely associated with patients who have been diagnosed with cancer and have multiple risk factors to develop venous thrombosis. The first is evident to approximately 20% of them. At the same time, this population has an increased risk of complications that affect the quality of life and survival, such as recurrent thrombosis and bleeding, while venous thrombosis is the second cause of death in them (9%) in order for an increased mortality to be observed compared to the general population.

Purpose: The purpose of this study was to review the international literature and determine the available treatment options for the management of patients with malignancies and venous thromboembolism. In addition, another objective is to determine in which cases the DOACs should be preferred as first line therapy.

Methodology: Studies and meta-analyses were researched in the Medline database through Pubmed and in the Cochrane Library, as well as guidelines from various international scientific societies. Inclusion criteria were exclusively related to secondary prevention of VTE in adults with cancer and were published in English.

Results: In the final analysis, 22 clinical studies, 31 meta-analyses and guidelines from eight medical societies were included. Anticoagulation therapy is the cornerstone of VTE anticoagulant treatment the articles, which were evaluated, compared LMWH, VKA and DOACs in the initial, long-term and prolonged phase of the treatment of VTE. LMWH were associated with a lower risk of recurrence of VTE, with no increase in bleeding complications compared to VKAs. DOACs were observed to be effective in recurrence of thrombosis compared to VKAs and LMWH. However a small increase in bleeding episodes from the gastrointestinal and urinary tract was observed. In some cases such as anticoagulant contraindication or recurrence of thrombosis, the IVC filter may be used.

Conclusion: For the secondary prevention of VTE in patients with cancer, LMWH or DOACs are recommended for the acute phase treatment. UFH may be suggested for patients with severe renal impairment. Fondaparinux is recommended for those with HIT II history. LMWH or DOACs are similarly recommended. LMWH is preferred for patients who are at high risk of bleeding, for patients with gastrointestinal and urothelial cancer and for those receiving strong inhibitors or inducers of P-glycoprotein and CYP3A. Prolonged anticoagulation beyond six months

with LMWH, DOACs or VKA should be proposed for patients with active cancer in whom the risk of recurrent thrombosis is higher and may outweigh that of bleeding. The choice of treatment is necessary to be individualized decision should be based on the patient's comorbidities and preferences, the characteristics of the malignancy and interactions with antineoplastic therapy.

Keywords:

Thrombosis, Cancer, Venous Thromboembolism (VTE), Deep Vein Thrombosis (DVT), Pulmonary Embolism (PE), Cancer Associated Thrombosis (CAT), Inferior Vena Cava Filter (IVC), Low Molecular Weight Heparin (LMWH), Unfractionated Heparin (UFH), Direct Oral Anticoagulants (DOACs), Vitamin K Antagonists (VKA), Recurrent, Bleeding, Thrombocytopenia.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	3
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	4
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	9
Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή	9
1.1 Φλεβική Θρομβοεμβολική Νόσος	9
1.2 Φλεβική Θρομβοεμβολική Νόσος και Κακοήθεια	12
1.2.1 Επιδημιολογία	13
1.2.2 Παθοφυσιολογία	16
1.2.3 Κλινική Εικόνα-Διάγνωση	19
1.2.4 Πρωτογενής Πρόληψη	20
1.2.5 Δευτερογενής Πρόληψη.....	24
1.2.6 Επιπλοκές και Πρόγνωση	27
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	31
Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία.....	31
2.1 Στόχος ανασκόπησης.....	31
2.2 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού μελετών.....	32
2.3 Στρατηγική αναζήτησης.....	33
Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα.....	34
3.1 Επιλογή μελετών	34
3.2 Σύνθεση αποτελεσμάτων	50
3.2.1 Αρχική Θεραπεία	51
3.2.2 Μακροχρόνια Θεραπεία.....	57
3.2.3 Παρατεταμένη Θεραπεία	70
3.2.4 Θεραπεία σε Υποτροπή ΦΘΝ	75
3.2.5 Θεραπεία σε Θρομβοκυτταροπενία.....	79
Κεφάλαιο 4 Συζήτηση	82
Κεφάλαιο 5 Συμπεράσματα.....	85
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	88

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή

1.1 Φλεβική Θρομβοεμβολική Νόσος

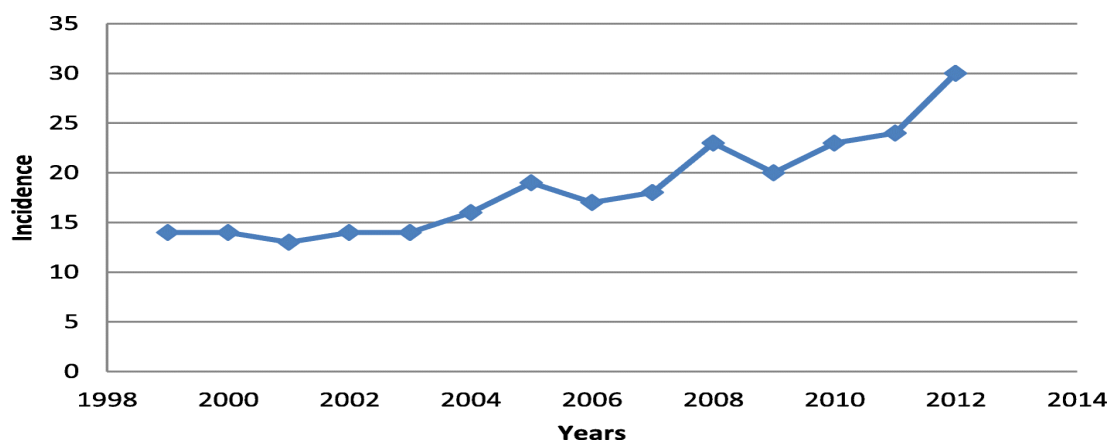
Θρόμβωση είναι ο σχηματισμός θρόμβου μέσα σε μία αρτηρία ή φλέβα, ο οποίος εμποδίζει την ροή του αίματος μέσα στο κυκλοφορικό σύστημα και αποτελεί σημαντική αιτία καρδιαγγειακού θανάτου. Η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος (ΦΘΕΝ) αποτελεί την τρίτη πιο συχνή καρδιαγγειακή νόσο, μετά από το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο¹.

Η ΦΘΕΝ περιλαμβάνει την εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (ΕΒΦΘ) και την πνευμονική εμβολή (ΠΕ). Η ΕΒΦΘ είναι ο σχηματισμός θρόμβου στο φλεβικό δίκτυο των κάτω άκρων ή της πυέλου, ενώ πιο σπάνια μπορεί να αφορά τα άνω άκρα, τα σπλαχνικά αγγεία ή άλλες ασυνήθεις εντοπίσεις. Η ΠΕ είναι η απόφραξη των πνευμονικών αρτηριών από θρόμβο που σχηματίζεται στο φλεβικό σκέλος της κυκλοφορίας, συνήθως των κάτω άκρων (στους κόλπους των φλεβών όπου υπάρχει μειωμένη ροή), αποκολλάται και ενσφηνώνεται στις πνευμονικές αρτηρίες ή σε κλάδους αυτών. Πιο σπάνια, η ΠΕ μπορεί να προκληθεί από λίπος, αέρα, μυελό των οστών, αμνιακό υγρό, παράσιτα ή ξένα σώματα. Οι δύο αυτές κλινικές μορφές της ΦΘΕΝ συχνά συνυπάρχουν. Περίπου στο 40% των ασθενών με εγγύς εντοπιζόμενη ΕΒΦΘ διαπιστώθηκε ότι υπάρχει και ΠΕ ύστερα από απεικονιστικό έλεγχο των πνευμόνων. Ομοίως, στο 70% των ασθενών που παρουσιάζουν ΠΕ συνυπήρχε ΕΒΦΘ στα κάτω άκρα².

Επιπρόσθετα, οι εκτιμήσεις της επίπτωσης της ΦΘΕΝ κυμαίνεται σε διαφορετικά επίπεδα ανάλογα με την γεωγραφική κατανομή του πληθυσμού. Για παράδειγμα, στις ΗΠΑ το ποσοστό επίπτωσης της ΠΕ κυμαίνεται περίπου στο 115/100.000 πληθυσμό, ενώ στην Ασία 39/100.000 πληθυσμό³. Στον Ευρωπαϊκό πληθυσμό, σύμφωνα με μια ανασκόπηση από το 2015, κυμαίνεται μεταξύ 104-183/100.000 άνθρωπο έτη, με τα αναφερόμενα ποσοστά για ΠΕ (με ή χωρίς ΕΒΦΘ) να κυμαίνονται από 29 έως 78 ανά 100.000 άνθρωπο-έτη, ενώ για τη ΕΒΦΘ από 45 έως 117, αντίστοιχα⁴. Επίσης, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας

για την ΠΕ το 2019, η επίπτωση της ΠΕ είναι 39-115/100.000 πληθυσμό, ενώ για την ΕΒΦΘ είναι 53-162/100.000 πληθυσμό⁵. Ομοίως η θνητότητα από την ΠΕ διαφέρει στον Ευρωπαϊκό πληθυσμό και εμφανίζεται να είναι μεγαλύτερη από τον Αμερικανικό⁵.

Όσον αφορά τα δεδομένα από τον Ελληνικό πληθυσμό, αυτά αντλούνται από μια πρόσφατη δημοσίευση το 2020, όπου η μέση ετήσια επίπτωση της ΠΕ κατά την περίοδο μελέτης από το 1999 μέχρι το 2012, ήταν 18,5 ανά 100.000 κατοίκους, η οποία παρουσίασε ανοδική τάση και κυμάνθηκε από 14 (το 1999) έως 30 (το 2012) ανά 100.000 κατοίκους (εικόνα 1)⁶. Πιθανώς, η αύξηση της συχνότητας τα τελευταία χρόνια να οφείλεται στην χρήση πιο ειδικών απεικονιστικών μεθόδων με μεγαλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα, όπως η πολυτομική αξονική τομογραφία πνευμονικών αγγείων (CTPA).



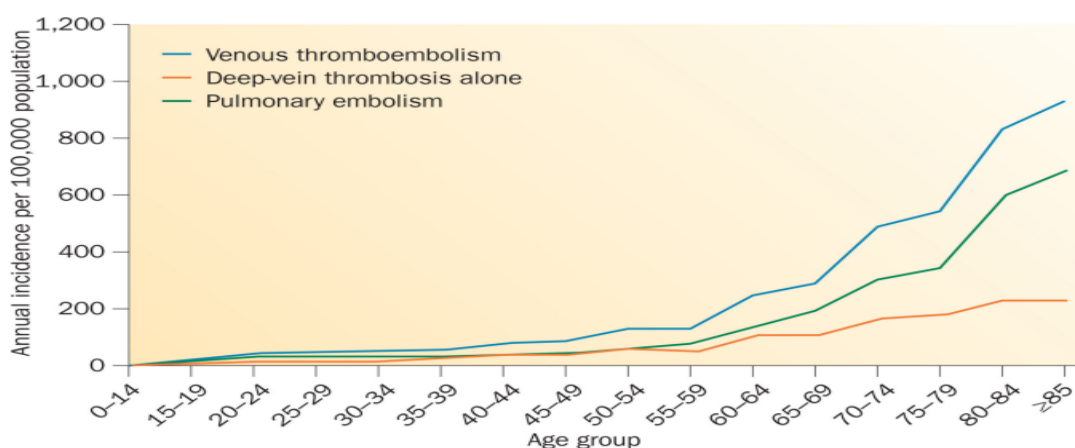
Εικόνα 1. Ετήσια επίπτωση ΠΕ στους κατοίκους της Ελλάδας από το 1999 έως το 2012⁶.

Άλλα επιδημιολογικά δεδομένα που διαπιστώθηκαν από μια μελέτη που αφορά μια 25ετη καταγραφή ασθενών το 1998, είναι ότι η ΦΘΕΝ αποτελεί κυρίως νόσο της μεγαλύτερης ηλικίας, με την επίπτωση να αυξάνεται σημαντικά με την ηλικία για τους άνδρες και τις γυναίκες (εικόνα 2)⁷. Τα ποσοστά επίπτωσης είναι υψηλότερα στις γυναίκες κατά τη διάρκεια της αναπαραγωγικής ηλικίας σε σύγκριση με τους άνδρες παρόμοιας ηλικίας, πιθανόν λόγω της επίδρασης των οιστρογόνων. Αντίθετα, οι άνδρες έχουν υψηλότερη επίπτωση ΦΘΕΝ στις ηλικίες 50 έως 80 ετών, ενώ στις μεγαλύτερες ηλικίες, στις γυναίκες παρατηρείται υψηλότερη επίπτωση από τους άνδρες, εύρημα που πιθανά αποδίδεται στο μεγαλύτερο προσδόκιμο ζωής αυτών (εικόνα 3)⁷.

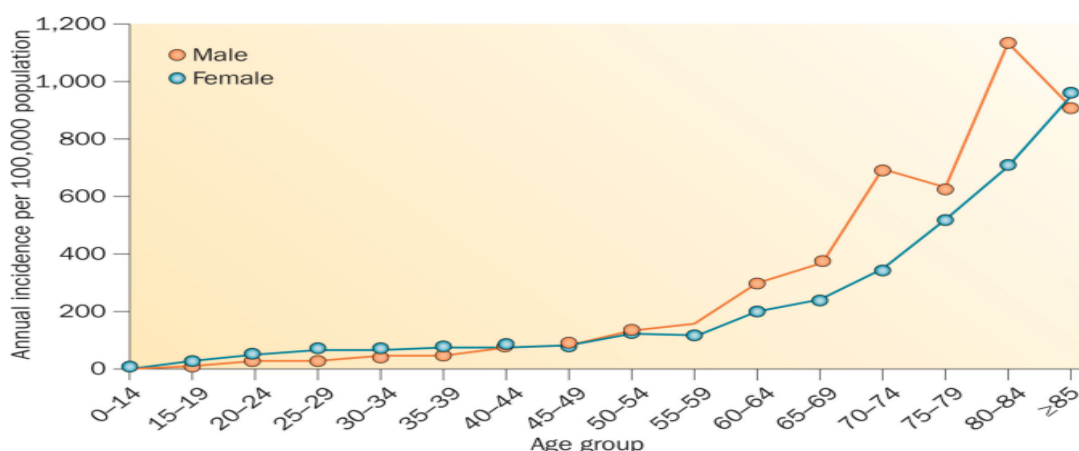
Παθοφυσιολογικά, καθοριστικό ρόλο για την δημιουργία του θρόμβου και την εμφάνιση ΦΘΕΝ διαδραματίζουν η υπερπηκτικότητα, η δυσλειτουργία του

ενδοθηλίου και η στάση του αίματος, η γνωστή τριάδα του Virchow. Υπάρχουν διάφοροι προδιαθεσικοί παράγοντες οι οποίοι μπορούν να προκαλέσουν θρόμβωση και ανάλογα με την πιθανότητα αυτή ταξινομούνται σε ισχυρούς, μέτριους και ασθενείς. Οι κυριότεροι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν τα κατάγματα άκρων, τα χειρουργεία κάτω άκρου και γονάτων, ο τραυματισμός νωτιαίου μυελού, η πρόσφατη νοσηλεία, η ακινητοποίηση και ο καρκίνος. Άλλους παράγοντες αποτελούν οι γενετικές μεταλλάξεις, φάρμακα όπως τα οιστρογόνα και η ταμοξιφαίνη, η κατάσταση εγκυμοσύνης, τα αυτοάνοσα νοσήματα, οι ειδικές λοιμώξεις και τα μεταβολικά νοσήματα⁵.

Επομένως, η ΦΘΕΝ αποτελεί ένα συχνό πρόβλημα στην καθημερινή κλινική πράξη με σημαντικό ποσοστό θνητότητας για τον γενικό πληθυσμό. Ταυτόχρονα, επειδή αρκετές φορές η ΠΕ υποδιαγιγνώσκεται λόγω των άτυπων και μη ειδικών συμπτωμάτων και σημείων, είναι απαραίτητο η έγκαιρη διάγνωση και η άμεση θεραπεία, ώστε να βελτιωθεί η πρόγνωση αυτών των ασθενών.



Εικόνα 2. Ετήσια επίπτωση ΦΘΕΝ, ΠΕ και ΕΒΦΘ⁷.



Εικόνα 3. Ετήσια επίπτωση ΦΘΕΝ βάση φύλου και ηλικίας⁷.

1.2 Φλεβική Θρομβοεμβολική Νόσος και Κακοήθεια

Το 1865, ο Armand Trousseau, ήταν ένας από τους πρώτους που περιέγραψε την συσχέτιση μεταξύ θρόμβωσης και καρκίνου, όμως ήδη αυτή η σχέση είχε αναγνωριστεί και αναφερθεί από το 1823, από τον Bouillaud⁸. Ο Trousseau διέγινωσε αυτήν την κατάσταση και στον εαυτό του και τελικά απεβίωσε το 1867, από νεοπλασία στομάχου και θρόμβωση, και η πάθηση ονομάστηκε αργότερα προς τιμήν του, σύνδρομο Trousseau.

Η ΦΘΕΝ που εμφανίζεται σε ασθενείς με κακοήθεια μπορεί να εκδηλωθεί ως ΕΒΦΘ, ΠΕ, θρόμβωση σπλαχνικών φλεβών, θρόμβωση των φλεβωδών κόλπων του εγκεφάλου, επιπολής μεταναστευτική θρομβοφλεβίτιδα. Συχνά είναι ασυμπτωματική και ανακαλύπτεται τυχαία στα πλαίσια προγραμματισμένου ελέγχου σταδιοποίησης για την νεοπλασία, έχει δε καθιερωθεί στην διεθνή βιβλιογραφία με την συντομογραφία CAT (Cancer-Associated Thrombosis). Μια νεοπλασία θεωρείται ενεργός όταν έχει διαγνωσθεί εντός των προηγούμενων έξι μηνών, όταν υποτροπιάζει, είναι προχωρημένη ή μεταστατική, ο ασθενής λαμβάνει αντινεοπλασματική θεραπεία ή δεν βρίσκεται σε πλήρη ύφεση⁹.

Η νεοπλασία και η ΦΘΕΝ είναι νοσήματα που συνδέονται μεταξύ τους με αμφίδρομη συσχέτιση¹⁰. Περίπου 15% των ασθενών με ενεργό καρκίνο εμφανίζουν ένα ή περισσότερα επεισόδια ΦΘΕΝ κατά τη διάρκεια της νόσου¹¹, ενώ το 20% των ασθενών που εμφανίζουν ΦΘΕΝ, διαγιγνώσκονται παράλληλα με καρκίνο εκείνη τη χρονική στιγμή ή κατά το επόμενο έτος¹²⁻¹⁴. Επίσης, οι ασθενείς με καρκίνο και ΦΘΕΝ έχουν τριπλάσιο κίνδυνο υποτροπής αυτής και διπλάσιες αιμορραγικές επιπλοκές κατά τη διάρκεια χορήγησης της αντιπηκτικής αγωγής, σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς καρκίνο¹⁵⁻¹⁷.

Άρα, η ΦΘΕΝ αποτελεί μια συχνή επιπλοκή σε ασθενείς με ενεργό καρκίνο και πρέπει να υπάρχει υψηλός δείκτης υποψίας στους ασθενείς αυτούς καθόλα την διάρκεια της νόσου τους.

1.2.1 Επιδημιολογία

Η συνύπαρξη καρκίνου και ΦΘΕΝ αυξάνει την θνητότητα κατά 10 φορές σε σχέση με τους ασθενείς με ΦΘΕΝ χωρίς κακοήθεια και 4 φορές σε σχέση με τους ασθενείς με νεοπλασία, αλλά χωρίς φλεβική θρόμβωση^{14,17}. Επίσης, η συνύπαρξη αυξάνει κατά 30 φορές τον κίνδυνο θανάτου σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό, ενώ αποτελεί τη δεύτερη συχνότερη αιτία θανάτου σε ασθενείς με νεοπλασία που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία, μετά από την πρόοδο της νόσου και τις λοιμώξεις^{14,17}.

Οι κακοήθειες συνυπάρχουν με την ΦΘΕΝ σε ποσοστό που κυμαίνεται μεταξύ του 20% και 30%¹⁴. Η πρώτη παρατήρηση αφορούσε 21.002 ασθενείς που νοσηλεύτηκαν με φλεβική θρόμβωση το 1996 και διαπιστώθηκε ότι το 20% είχαν ΦΘΕΝ σχετιζόμενη με καρκίνο¹⁸. Επίσης, σε μια προοπτική μελέτη παρακολούθηθηκαν από το 1994 έως το 2007 ασθενείς με πρωτοεμφανιζόμενο επεισόδιο φλεβικής θρόμβωσης. Από αυτούς κατά την διάρκεια της παρακολούθησης ενεργό καρκίνο παρουσίασε το 23%¹⁹. Σε μια πιο πρόσφατη καταγραφή η οποία περιελάμβανε 35.000 συμπτωματικούς ασθενείς με ΦΘΕΝ και παρακολούθηθηκαν από το 2001 έως το 2011, 6.075 ασθενείς (17%) παρουσίασαν ενεργό καρκίνο²⁰.

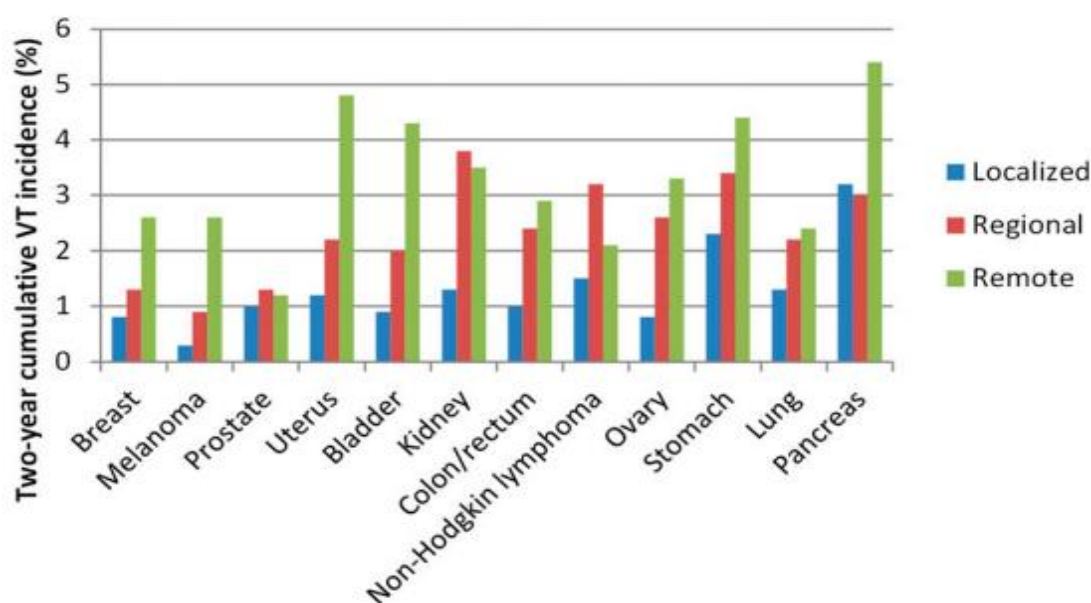
Ασθενείς με νεοπλασίες έχουν πολλαπλάσιο κίνδυνο, 4 έως 7 φορές περισσότερο, να αναπτύξουν ΦΘΕΝ σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς καρκίνο¹⁴. Σε μια άλλη μελέτη αποδείχθηκε ότι η ύπαρξη κακοήθειας αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ΦΘΕΝ κατά τέσσερις φορές²¹, ενώ σε μια Ολλανδική πληθυσμιακή μελέτη παρατήρησης (MEGA study) μεταξύ 1999 και 2004, ο κίνδυνος αυτός ήταν επταπλάσιος σε ασθενείς με καρκίνο σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς καρκίνο²².

Επιπρόσθετα, η εμφάνιση ΦΘΕΝ εξαρτάται από την αρχική εντόπιση του πρωτοπαθούς όγκου. Υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ΦΘΕΝ παρατηρείται σε ασθενείς με καρκίνο του παγκρέατος, του πνεύμονα, του στομάχου, του εγκεφάλου και των ωοθηκών^{14,23,24}, ενώ χαμηλότερη παρατηρείται σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού ή του προστάτη^{14,23,24}. Ομοίως, ο κίνδυνος είναι αυξημένος κατά τους πρώτους έξι μήνες μετά την διάγνωση, ενώ επίσης αυξάνεται με την πρόοδο της νόσου και την εξέλιξη της κακοήθειας^{14,24}.

Στη μελέτη MEGA, ο κίνδυνος ΦΘΕΝ ήταν υψηλότερος στους πρώτους 3 μήνες μετά τη διάγνωση του καρκίνου, μειώθηκε αλλά εξακολουθούσε να είναι υψηλός

κατά την περίοδο μεταξύ 3 και 12 μηνών και σχεδόν μηδενίσθηκε 10 έτη μετά²². Η χρονική συσχέτιση αυτή επιβεβαιώθηκε επίσης για όλους τους τύπους καρκίνου από μια μελέτη παρατήρησης το 2012²⁵. Σε σχέση με το στάδιο του καρκίνου, σε μια μελέτη παρακολούθησης όπου συμμετείχαν 55.000 ασθενείς με νεοπλασία, ο κίνδυνος ΦΘΕΝ αυξανόταν ανάλογα την σταδιοποίηση της νόσου²⁶.

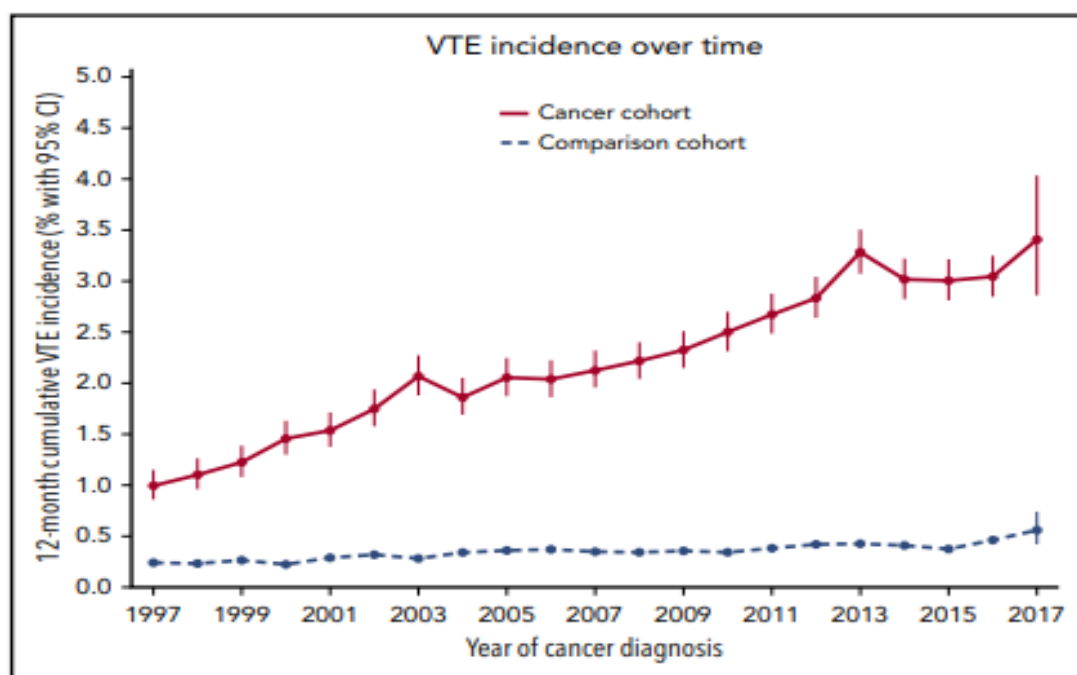
Μια άλλη μελέτη καταγραφής στην Καλιφόρνια το 2006, όπου συγκρίθηκε η συσχέτιση εμφάνισης θρομβωτικών επεισοδίων με μεταστατικό καρκίνο ή με εντοπισμένη νόσο, διαπιστώθηκε ότι η μεταστατική νόσος αποτελεί ισχυρότερο προγνωστικό παράγοντα για την εμφάνιση ΦΘΕΝ. Στην εικόνα 4 παρουσιάζεται η αθροιστική επίπτωση ΦΘΕΝ κατά την διάρκεια δύο ετών ανά τύπο και στάδιο καρκίνου, η οποία αυξάνεται από τον εντοπισμένο έως τον περιφερειακό και απομακρυσμένο καρκίνο²⁷.



Εικόνα 4. Αθροιστική επίπτωση των δύο ετών φλεβικής θρόμβωσης ανά τύπο και στάδιο καρκίνου^{14,27}.

Επιπρόσθετα, παρατηρείται αύξηση της επίπτωσης της ΦΘΕΝ με την πάροδο του χρόνου σε καρκινοπαθείς, αλλά όχι σε μη ογκολογικούς ασθενείς, όπως παρατηρείται σε μια ανασκόπηση από διάφορες βάσεις δεδομένων στο Ηνωμένο Βασίλειο. Αυτό πιθανώς οφείλεται στην μεγαλύτερη ευαισθητοποίηση που αφορά την συσχέτιση μεταξύ καρκίνου και φλεβικής θρόμβωσης, αλλά και στην βελτίωση των διαγνωστικών εξετάσεων. Ταυτόχρονα, η μεγαλύτερη επιβίωση αυτών των νεοπλασματικών ασθενών, σε συνδυασμό με τις περισσότερες και δραστικότερες αντινεοπλασματικές θεραπείες, αυξάνουν τον κίνδυνο θρόμβωσης. Πράγματι, από μια πρόσφατη αναδρομική μελέτη παρατήρησης το 2021, διαπιστώθηκε ότι τα τελευταία

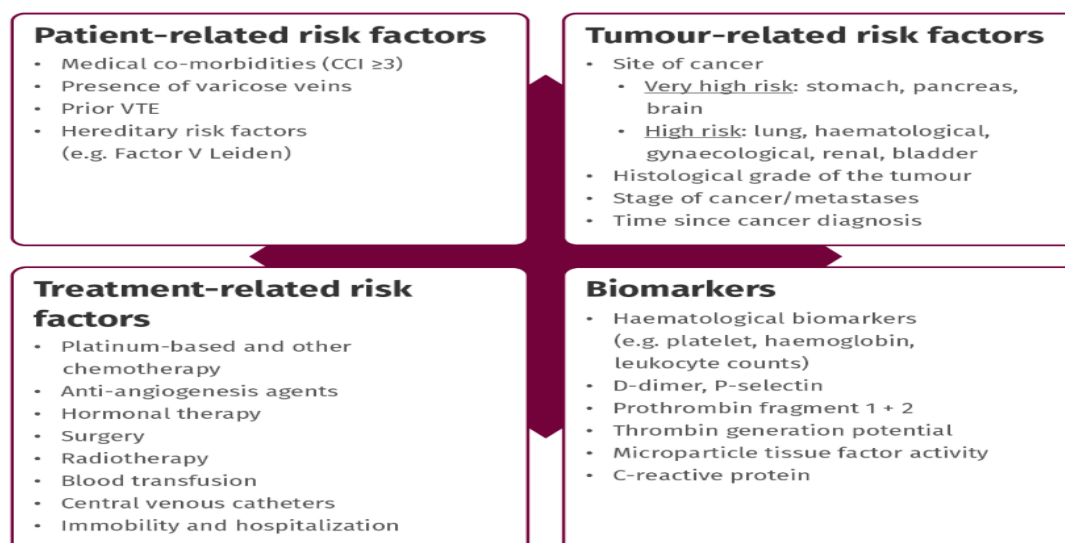
έτη οι περισσότερες κακοήθειες συνδέονται με αυξημένη διάγνωσης της ΦΘΕΝ σε σχέση με τα προηγούμενα έτη (εικόνα 5)²⁴.



Εικόνα 5. Δωδεκάμηνη αθροιστική επίπτωση ΦΘΕΝ στους ασθενείς με και χωρίς καρκίνο, μεταξύ του 1997 και 2017²⁴.

1.2.2 Παθοφυσιολογία

Οι μηχανισμοί που σχετίζονται με την εμφάνιση της θρόμβωσης σε ασθενείς με καρκίνο είναι πολύπλοκοι, σύνθετοι και επάγονται από πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου, οι οποίοι σχετίζονται με τον ίδιο τον ασθενή, το είδος της νεοπλασίας και την θεραπεία του, καθώς και διάφορους βιοδείκτες (εικόνα 6). Οι κακοήθειες προάγουν την θρόμβωση μέσω υπερπηκτικότητας, με την επιδείνωση της στάσης του αίματος και την βλάβη του αγγειακού ενδοθηλίου^{28,29}.



Εικόνα 6. Παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση ΦΘΕΝ σε ασθενείς με καρκίνο.

Επιπλέον αυτών, πολλές φορές στους νεοπλασματικούς ασθενείς συντρέχουν και συνήθεις προδιαθεσικοί παράγοντες για εμφάνιση ΦΘΕΝ, όπως η μεγάλη ηλικία, η φυλή, οι συννοσηρότητες και η γενετική προδιάθεση^{28,29}. Η μακροχρόνια ακινητοποίηση, οι συχνές νοσηλείες, οι μεγάλες χειρουργικές επεμβάσεις, όπως και το προσωπικό ιστορικό ΦΘΕΝ, αυξάνουν την πιθανότητα για εμφάνιση θρομβοεμβολικού επεισοδίου^{28,29}.

Επιπλέον, σημαντικό ρόλο στην προδιάθεση φλεβικής θρόμβωσης διαδραματίζει η θέση, ο ιστολογικός τύπος και το στάδιο του καρκίνου, ενώ τα θρομβωτικά επεισόδια συνήθως συμβαίνουν το πρώτο χρονικό διάστημα μετά την διάγνωση της κακοήθειας. Έχει παρατηρηθεί ότι ο καρκίνος του εγκεφάλου, του παγκρέατος, του στομάχου, των ωοθηκών, του πνεύμονα, οι αιματολογικές κακοήθειες και οι καρκίνοι τελικού σταδίου συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΦΘΕΝ^{14,29}.

Η υπερπηκτικότητα σε ασθενείς με καρκίνο, αφορά κυρίως τις κακοήθειες του παγκρέατος και του εγκεφάλου και περιλαμβάνουν μηχανισμούς ενεργοποίησης των

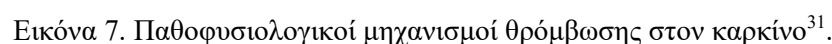
αιμοπεταλίων και των παραγόντων πήξης²⁸. Παρατηρείται αυξημένη έκφραση του ιστικού παράγοντα (TF), ο οποίος κινητοποιεί την εξωγενή οδό του καταρράκτη της πήξης, καθώς και απελευθέρωση μικροσωματιδίων²⁸⁻³⁰. Τα καρκινικά κύτταρα εκφράζουν την ποδοπλανίνη, η οποία μπορεί να προκαλέσει την ενεργοποίηση και την συσσώρευση των αιμοπεταλίων μέσω του υποδοχέα CLEC-2, ενώ παράλληλα εκφράζεται σε μεγάλο βαθμό ο αναστολέας ενεργοποίησης του πλασμινογόνου (PAI-1), που αναστέλλει την ινωδόλυση και προάγει την θρόμβωση²⁸. Τα νεοπλασματικά κύτταρα παράγουν αγωνιστές των αιμοπεταλίων, όπως το ADP και τη θρομβίνη, με αποτέλεσμα να τα ενεργοποιούν, μέσω των υποδοχέων P2Y12 και PAR1/4 αντίστοιχα^{28,30}.

Παράλληλα σε ασθενείς με νεοπλασία και θρόμβωση παρατηρείται αυξημένη έκκριση φλεγμονωδών κυτταροκινών από τα νεοπλασματικά κύτταρα, με συνακόλουθη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και ενδοθηλιακών κύτταρων²⁸. Επιπλέον η ενεργοποίηση των ουδετερόφιλων απελευθερώνει τις εξωκυττάρειες παγίδες ουδετερόφιλων (NETs), που παγιδεύουν τα αιμοπετάλια ή ακόμα τα ενεργοποιούν διαμέσου ιστονών που συνδέονται με τα NETs και προάγουν την συσσώρευση τους, την εναπόθεση ινώδους και την παγίδευση ερυθρών αιμοσφαιρίων, ώστε να συμβάλλουν στην επέκταση του θρόμβου^{28,30}. Η υποξαιμία στον όγκο προάγει την έκκριση προπηκτικών και αγγειογενετικών ουσιών, ενώ παρατηρείται αύξηση της συγκέντρωσης των παραγόντων ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων, όπως είναι η P-σελεκτίνη και ο CD40 ligand²⁸⁻³⁰.

Ομοίως με τους ίδιους μηχανισμούς, αρκετές αντινεοπλασματικές θεραπείες που περιλαμβάνουν τη συστηματική χημειοθεραπεία, τις ορμονικές θεραπείες, τα ανοσοτροποποιητικά φάρμακα, τους αναστολείς κυκλίνης και τους αντιαγγειογενετικούς παράγοντες συμβάλλουν στην αυξημένη επίπτωση της θρόμβωσης σε αυτόν τον πληθυσμό^{28,30}. Ειδικότερα, η χημειοθεραπεία θεωρείται ότι προκαλεί άμεση βλάβη στο ενδοθήλιο, επάγει την απόπτωση των ενδοθηλιακών κυττάρων του όγκου και του ξενιστή, προκαλώντας την απελευθέρωση κυτταροκινών, οι οποίες αυξάνουν τόσο την έκφραση όσο και τη δραστηριότητα του ιστικού παράγοντα των μονοκυττάρων και των μακροφάγων, και τέλος την άμεση ηπατοτοξικότητα, η οποία οδηγεί σε μείωση των επιπέδων στο πλάσμα των φυσικών αντιπηκτικών πρωτεϊνών, της πρωτεΐνης S, της πρωτεΐνης C και της αντιθρομβίνης²⁸.

Οι χειρουργικές επεμβάσεις κατά του καρκίνου, η παρουσία κεντρικών φλεβικών καθετήρων και οι υποστηρικτικές θεραπείες με μεταγγίσεις και ερυθροποιητίνη,

Στην εικόνα 7 περιγράφονται συνοπτικά οι άμεσες και οι έμμεσες διεργασίες οι οποίοι οδηγούν στην ενεργοποίηση του μηχανισμού πήξης με διάφορους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς σε έναν ασθενή με καρκίνο, με τελικό αποτέλεσμα την εμφάνιση ΦΘΕΝ .

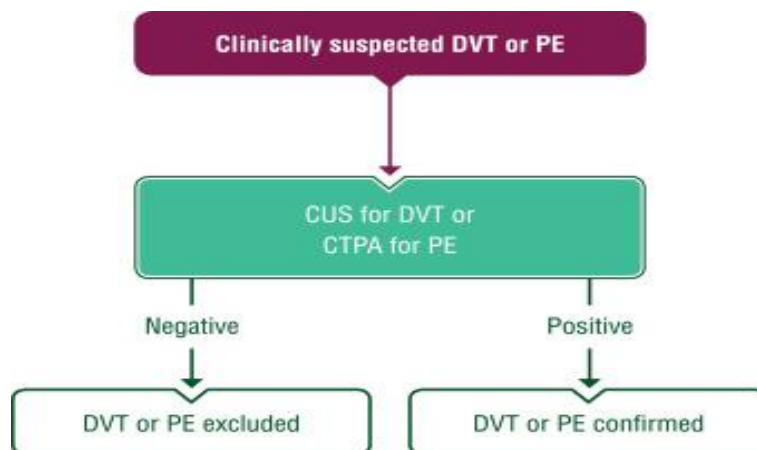


1.2.3 Κλινική Εικόνα-Διάγνωση

Η κλινική εικόνα της ΦΘΕΝ είναι αρκετές φορές άτυπη, διαφέρει από ασθενή σε ασθενή και δεν εμφανίζεται πάντα με τα ίδια κλινικά συμπτώματα, τα οποία μπορεί να συγκαλύπτονται από την υποκείμενη κακοήθεια. Έτσι, αρκετές φορές η έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπισή της ΦΘΕΝ είναι δύσκολη. Παράλληλα, οι συνηθισμένες εκδηλώσεις της ΕΒΦΘ και της ΠΕ δύναται να απουσιάζουν παντελώς ή να είναι άτυπες.

Η διάγνωση της ΦΘΕΝ δεν μπορεί να βασίζεται μόνο στις κλινικές εκδηλώσεις, καθώς τα σημεία και τα συμπτώματα δεν έχουν σημαντική ειδικότητα και ευαισθησία. Στους ασθενείς χωρίς νεοπλασία, χρησιμοποιούνται διαγνωστικοί αλγόριθμοι που συνυπολογίζουν την κλινική εκτίμηση της πιθανότητας για ΦΘΕΝ όπως το Wells score³², το Geneva score³³, η μέτρηση των D-dimer³⁴, ώστε στους ασθενείς με υψηλή πιθανότητα για ΕΒΦΘ και ΠΕ να διενεργείται έγκαιρα διαγνωστικός έλεγχος, όπως υπερηχογράφημα συμπίεσης κάτω άκρων (CUS) και CTPA αντίστοιχα³¹. Στους ασθενείς με καρκίνο τα D-dimer πολλές φορές είναι ψευδώς θετικά και αναξιόπιστα ως προς την κλινική πιθανότητα για ΦΘΕΝ³⁵.

Επομένως, στους ασθενείς με νεοπλασία και υποψία για ΦΘΕΝ είναι αναγκαίο να διενεργείται άμεσα απεικονιστικός έλεγχος για την απόδειξη ή τον αποκλεισμό ύπαρξης ΦΘΕΝ (εικόνα 8)³¹.



Εικόνα 8. Διαγνωστικός Αλγόριθμος για υποψία ΠΕ ή ΕΒΦΘ σε ασθενείς με καρκίνο³¹.

1.2.4 Πρωτογενής Πρόληψη

Οι ασθενείς με ενεργό καρκίνο εμφανίζουν αυξημένη πιθανότητα να εμφανίσουν φλεβική θρόμβωση με πολλούς και διάφορους μηχανισμούς, ειδικότερα τους πρώτους μήνες μετά την διάγνωση. Ωστόσο, ο κίνδυνος αυτός είναι διαφορετικός για κάθε ασθενή και εξαρτάται από πολλούς παράγοντες που σχετίζονται με τον καρκίνο, την αντισυμβατική θεραπεία και τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του ασθενή (εικόνα 6).

Η χορήγηση προφυλακτικής αντιπηκτικής αγωγής με MMBH σε περιπατητικούς ογκολογικούς ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία δεν συνιστάται ως ρουτίνα από τις κατευθυντήριες οδηγίες^{36 37}.

Για να προβλεφτεί η πιθανότητα εμφάνισης ΦΘΕΝ σε ασθενείς με καρκίνο χρησιμοποιήθηκαν διάφορα προγνωστικά μοντέλα. Ένα από αυτά είναι το Khorana risk score³⁸ το οποίο αξιολογεί το είδος του καρκίνου, την τιμή αιμοσφαιρίνης, των αριθμό των λευκοκυττάρων και αιμοπεταλίων προ της έναρξης χημειοθεραπείας και τον δείκτη μάζα σώματος, κατηγοριοποιώντας τους ασθενείς σε χαμηλό, μέτριο ή υψηλό κίνδυνο για την εμφάνιση ΦΘΕΝ. Παρόμοιο μοντέλο πρόβλεψης αποτελεί το COMPASS-CAT score³⁹ (εικόνα 9).

Patient characteristic	Points	Predictors for VTE	Score ^a
Very high risk cancer (stomach, pancreas)	2	Cancer-related risk factors	
High risk (lung, lymphoma, gynecologic, bladder, testicular)	1	Anti-hormonal therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer or on anthracycline treatment	6
Pre-chemotherapy platelet count $350 \times 10^9/L$ or more	1	Time since cancer diagnosis ≤ 6 months	4
Hemoglobin level less than 10 g/dl, or use of red cell growth factors	1	CVC	3
Pre-chemotherapy leukocyte count more than $11 \times 10^9/L$	1	Advanced stage of cancer	2
BMI 35 kg/m^2 or more	1	Predisposing risk factors	
Score ≥ 3 =high risk, 2=intermediate risk, 0-1=low risk		Cardiovascular risk factors (composed by at least two of the following predictors: personal history of peripheral artery disease, ischemic stroke, coronary artery disease, hypertension, hyperlipidemia, diabetes, obesity)	5
		Recent hospitalization for acute medical illness	5
		Personal history of VTE	1
		Biomarkers	
		Platelets count $\geq 350 \times 10^9/L$	2

^aLow/Intermediate risk: 0-6; high risk: ≥ 7 .

Εικόνα 9. Μοντέλα πρόβλεψης κινδύνου ΦΘΕΝ σε ασθενείς με καρκίνο, Khorana Risk Score³⁸ (αριστερά) και COMPASS-CAT Score³⁹ (δεξιά).

Τα προηγούμενα χρόνια πραγματοποιήθηκαν κλινικές μελέτες και μετα-αναλύσεις που μελέτησαν την χορήγηση MMBH ως θρομβοπροφύλαξη σε αυτούς τους ασθενείς, ενώ πρόσφατα έχουν δημοσιευθεί δύο τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες που αξιολογούν την χρήση των DOACs σε αυτόν τον πληθυσμό.

Μια μετα-ανάλυση που περιλάμβανε 10.431 περιπατητικούς ασθενείς με συμπαγείς όγκους, έδειξε ότι η προφυλακτική δόση MMBH μείωσε τον κίνδυνο συμπτωματικής ΦΘΕΝ κατά 40% σε σχέση με ασθενείς που δεν έλαβαν προφύλαξη, ο κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας δεν αυξήθηκε στατιστικά σημαντικά και δεν παρατηρήθηκε αύξηση της επιβίωσης⁴⁰. Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση 11 τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών που περιλάμβανε 3.931 ασθενείς που συνέκριναν την χορήγηση προφύλαξης με MMBH έναντι μη προφύλαξης, παρατηρήθηκε μείωση της επίπτωσης της συμπτωματικής ΦΘΕΝ (HR=0,62), με σημαντική αύξηση των μειζόνων αιμορραγιών (RR=1,63)⁴¹. Σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα, οι MMBH συσχετίστηκαν με σημαντικά μειωμένο ποσοστό συμπτωματικής ΦΘΕΝ σε σύγκριση με τους VKA, ενώ η διαφορά μεταξύ MMBH και της ασπιρίνης δεν ήταν σημαντική⁴¹.

Οι μελέτες που αξιολόγησαν τα DOACs για την πρωτογενή προφύλαξη ήταν οι AVERT⁴² και CASSINI⁴³, όπου τυχαιοποιήθηκαν 574 και 841 ασθενείς αντίστοιχα, με ενδιάμεσο και υψηλό κίνδυνο θρόμβωσης σύμφωνα με Khorana score ≥ 2 , είτε σε εικονικό φάρμακο, είτε σε απιξαμπάνη 2,5 mg 1x2 ή ριβαροξαμπάνη 10 mg 1x1 αντίστοιχα για 6 μήνες. Στη μελέτη AVERT, παρατηρήθηκε χαμηλότερο ποσοστό ΦΘΕΝ (4,2% έναντι 10,2%) και διπλάσιο ποσοστό μειζόνων αιμορραγιών (3,5% έναντι 1,8%) με την απιξαμπάνη έναντι του εικονικού φαρμάκου. Στη μελέτη CASSINI, δεν επετεύχθη σημαντική μείωση του κινδύνου ΦΘΕΝ με ριβαροξαμπάνη σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (6,0% έναντι 8,8%) με διπλάσιο ποσοστό μείζονος αιμορραγίας (2% έναντι 1%)^{42,43}.

Σε μια υπό-ανάλυση της μελέτης CASSINI σε ασθενείς με γαστρεντερικούς όγκους το ποσοστό μείζονος αιμορραγίας ήταν αυξημένο σε σύγκριση με τους ασθενείς με άλλες κακοήθειες⁴⁴. Παράλληλα, σε μια υπό-ανάλυση της μελέτης AVERT, οι ασθενείς με καρκίνο του παγκρέατος και ήπατος, είχαν μη σημαντικά αυξημένο κίνδυνο μειζόνων αιμορραγιών, ενώ δεν παρατηρήθηκε μείζων αιμορραγία μεταξύ των ασθενών με κακοήθειες του ανώτερου γαστρεντερικού, αν και περιλάμβανε μικρό ποσοστό αυτών των ασθενών⁴⁵.

Μια μετα-ανάλυση που ανέλυσε τα αποτελέσματα από τις μελέτες CASSINI και AVERT διαπίστωσε ότι τα DOACs μείωσαν σημαντικά το ποσοστό της ΦΘΕΝ (RR=0,56), αλλά όχι το ποσοστό της συμπτωματικής ΦΘΕΝ. Στους ασθενείς χωρίς προφύλαξη δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στη μείζονα ή στην κλινικά σημαντική μη μείζονα αιμορραγία⁴⁶. Να σημειωθεί ότι σε καμία μελέτη δεν συμπεριλήφθησαν

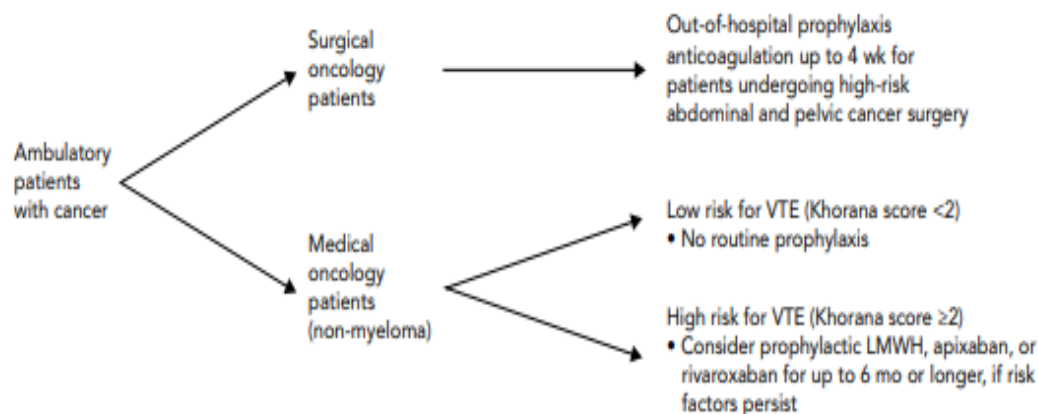
ασθενείς με σοβαρή θρομβοπενία ($\text{AIM} < 50.000/\mu\text{l}$) ή νεφρική δυσλειτουργία ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min}$).

Επομένως, η θρομβοπροφύλαξη είναι αναγκαίο να στοχεύει σε καρκινοπαθείς με υψηλό κίνδυνο θρόμβωσης, ο οποίος να υπερτερεί του κινδύνου αιμορραγίας. Η χρήση των νεότερων αντιπηκτικών ως πρωτογενής πρόληψη γίνεται υπό προϋποθέσεις και είναι απαραίτητο να ελέγχονται οι πιθανές αλληλεπιδράσεις με την αντινεοπλασματική θεραπεία. Στους ασθενείς με κακοήθεια του γαστρεντερικού και του ουροποιογεννητικού που έχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας με τα DOACs, προτιμάται η χορήγηση MMBH. Σε ασθενείς με $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min}$ δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται τα DOACs, πιθανόν σε αυτούς τους ασθενείς θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθεί οι MMBH, όπως και σε ασθενείς με νοσογόνο παχυσαρκία (με δόση $0,5 \text{ mg/kg/ημέρα}$). Απόλυτες αντενδείξεις για την χορήγηση θρομβοπροφύλαξης αποτελούν η ενεργός αιμορραγία, η θρομβοκυτταροπενία (αιμοπετάλια $< 50.000/\mu\text{l}$), η υποκείμενη αιμορραγική διαταραχή και ο αυξημένος κίνδυνος πτώσεων^{31,42,43}.

Όσον αφορά την θρομβοπροφύλαξη σε χειρουργικούς ασθενείς με καρκίνο χρησιμοποιούνται κυρίως οι MMBH, ενώ σε επιλεγμένα περιστατικά μπορεί να χρησιμοποιηθεί η UFH. Μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών σε χειρουργικούς ασθενείς με καρκίνο συμπέρανε ότι οι MMBH, σε σύγκριση με την μη χορήγηση θρομβοπροφύλαξης ή την μηχανική προφύλαξη, μείωσε τα ποσοστά της ΦΘΕΝ, αλλά δυνητικά αύξησε τον κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας⁴⁷.

Οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες από διεθνείς εταιρείες (ESMO 2023³¹, ITAC 2022⁴⁸, JNCCN 2021⁴⁹, ASCO 2019⁵⁰), συστήνουν θρομβοπροφύλαξη για τους νοσηλευόμενους ασθενείς με καρκίνο και σε αυτούς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση. Αντίθετα, δεν συστήνεται η πρωτογενής πρόληψη ως ρουτίνα σε περιπατητικούς ογκολογικούς ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία, αλλά ίσως να εξεταστεί σε επιλεγμένο πληθυσμό ο οποίος ξεκινά συστηματική αντινεοπλασματική θεραπεία και έχει ενδιάμεσο προς υψηλό κίνδυνο για ΦΘΝ (Khorana score ≥ 2), χωρίς αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, δίχως ισχυρές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των φαρμάκων και χρησιμοποιούνται συνήθως οι MMBH, η απιξαμπάνη ή η ριβαροξαμπάνη για 6 μήνες (εικόνα 10). Επίσης, συστήνουν θρομβοπροφύλαξη σε περιπατητικούς ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του παγκρέατος, που λαμβάνουν αντικαρκινική θεραπεία και έχουν χαμηλό κίνδυνο αιμορραγίας, ενώ σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα που

λαμβάνουν θαλιδομίδη ή δεξαμεθαζόνη συστήνουν θρομβοπροφύλαξη είτε με ασπιρίνη ή MMBH σε ασθενείς με χαμηλότερο κίνδυνο, είτε με MMBH σε υψηλότερο κινδύνου για εμφάνιση θρόμβωσης.



Εικόνα 10 . Πρωτογενής πρόληψη σε περιπατητικούς ασθενείς με καρκίνο⁴⁹.

Τέλος, στην εικόνα 11 περιγράφονται αναλυτικά οι δόσεις των αντιπηκτικών που χρησιμοποιούνται ως πρωτογενή πρόληψη σε νοσηλευόμενους ασθενείς και σε αυτούς που επάγονται σε κάποια χειρουργική επέμβαση, καθώς και στους περιπατητικούς ασθενείς που λαμβάνουν αντινεοπλασματική θεραπεία⁵⁰.

Pharmacologic (anticoagulant) prophylaxis		
Hospitalized medical patients ^b	UFH	5,000 U every 8 hours ^c
	Dalteparin	5,000 U once daily
	Enoxaparin	40 mg once daily
	Fondaparinux ^d	2.5 mg once daily
Surgical patients ^b	UFH	5,000 U 2-4 hours preoperatively and every 8 hours ^c thereafter ^e
	Dalteparin	2,500 U 2-4 hours preoperatively ^e and 5,000 U once daily thereafter ^d Or 5,000 U 2-4 hours preoperatively ^e or 10-12 hours preoperatively and 5,000 U once daily thereafter ^d
	Enoxaparin	40 mg 2-4 hours preoperatively ^e or 10-12 hours preoperatively and 40 mg once daily thereafter ^d
	Fondaparinux ^d	2.5 mg once daily beginning 6-8 hours postoperatively
Outpatients ^b	Dalteparin ^{d,g}	5,000 U once daily
	Enoxaparin ^{d,g}	40 mg once daily
	Fondaparinux ^{d,h}	2.5 mg once daily
	Apixaban ^d	2.5 mg orally twice daily
	Rivaroxaban ^d	10 mg orally once daily

Εικόνα 11. Δόσεις αντιπηκτικών για πρωτογενής προφύλαξη⁵⁰.

1.2.5 Δευτερογενής Πρόληψη

Η δευτερογενής πρόληψη της ΦΘΕΝ σε ασθενείς με καρκίνο αποτελεί μια πρόκληση στην καθημερινή πράξη, με τον κλινικό γιατρό να είναι απαραίτητο να αξιολογήσει αρκετούς παράγοντες προτού καταλήξει στο κατάλληλο θεραπευτικό σχήμα. Τέτοιες παραμέτρους αποτελούν η εντόπιση του καρκίνου, η ύπαρξη ή όχι μεταστάσεων και οι πιθανές αλληλεπιδράσεις με τη αντινεοπλασματική θεραπεία. Επίσης, στην απόφαση αυτή πρέπει να συνυπολογισθούν οι συννοσηρότητες και η λοιπή φαρμακευτική αγωγή του ασθενούς, ο αιμορραγικός κίνδυνος που υπολογίζεται από διάφορες παραμέτρους, όπως ο αριθμός των αιμοπεταλίων και η νεφρική λειτουργία, καθώς και το προσδόκιμο επιβίωσής του. Σημαντικό είναι ακόμα να εκτιμηθεί η επιθυμία του ασθενούς και αν επηρεαστεί η ποιότητα ζωής του από τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Η θεραπεία της ΦΘΕΝ σε ασθενείς με καρκίνο στηρίζεται κατά κύριο λόγο στην αντιπηκτική αγωγή, ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις όπου υπάρχει αντένδειξη για αυτήν, π.χ. ενεργός αιμορραγία, αναζητούνται εναλλακτικές επιλογές όπως η τοποθέτηση φίλτρων κάτω κοίλης φλέβας ή συσκευές διαλείπουσας συμπίεσης³¹. Ο κύριος εκπρόσωπος της αντιπηκτικής θεραπείας είναι η ηπαρίνη, η οποία συνδέεται με την αντιθρομβίνη και προκαλεί αναστολή της θρομβίνης, του παράγοντα Xa, IXa, XIa, XIIa. Στις περισσότερες περιπτώσεις επιλέγονται οι MMBH, ενώ ορισμένες φορές προτιμάται η UFH. Ακόμη, μπορεί να χρησιμοποιηθεί το fondaparinux, το οποίο παρασκευάζεται συνθετικά και αποτελεί εκλεκτικό αναστολέα του παράγοντα Xa. Οι ανταγωνιστές βιταμίνης K, όπως η βαρφαρίνη και η ασενοκουμαρόλη θεωρούνται εναλλακτικές επιλογές^{31,51}. Διάφορες κλινικές μελέτες που σύγκριναν τα φάρμακα αυτά, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η οι MMBH αποτελούν την πιο αποτελεσματική ως προς την υποτροπή και ασφαλή επιλογή σε ασθενείς με καρκίνο⁵¹.

Ωστόσο, η καθημερινή χρήση των MMBH έχει παρενέργειες σε ένα μικρό ποσοστό αυτών των ασθενών, οι οποίοι δύναται να παρουσιάσουν θρομβοπενία λόγω ηπαρίνης με ή χωρίς θρόμβωση, (HIT I & HIT II), ενώ άλλες φορές ίσως συμβεί συσσώρευση αυτών σε ασθενείς με μειωμένο ρυθμό σπειραματικής διήθησης, με αποτέλεσμα να αυξάνεται ο αιμορραγικός κίνδυνος. Επιπλέον, η απαίτηση καθημερινών παρεντερικών ενέσεων, το κόστος και οι προσαρμογές της δοσολογίας ανάλογα το βάρος, ενδέχεται να επηρεάσουν την ποιότητα ζωής του ασθενούς με αποτέλεσμα τη

χαμηλότερη συμμόρφωση. Χαρακτηριστικό αποτελεί σε μία πρόσφατη δημοσίευση ότι μεταξύ των ασθενών με καρκίνο που ξεκίνησαν MMBH, οι μισοί άλλαξαν σε αντιπηκτικό από του στόματος, συχνά κατά τη αρχική φάση της θεραπείας και μόνο το 13% των ασθενών παρέμεινε σε ενέσιμα αντιπηκτικά στους 6 μήνες⁵¹.

Τα τελευταία χρόνια χρησιμοποιούνται όλο και περισσότερο τα άμεσα από του στόματος δρώντα αντιπηκτικά, τα γνωστά ως DOACs, και αποτελούν μια πρόσθετη επιλογή στην φαρέτρα των κλινικών γιατρών. Σε αυτά περιλαμβάνονται το rivaroxaban, το apixaban και το edoxaban που αναστέλλουν άμεσα τον παράγοντα Χα και το dabigatran etexilate το οποίο αναστέλλει άμεσα την θρομβίνη.

Τα φάρμακα αυτά παρουσιάζουν αρκετά πλεονεκτήματα, ώστε να θεωρείται εύκολη και ασφαλής η χρήση τους στην κλινική πράξη, όπως είναι η χορήγηση από του στόματος σε καθορισμένη δόση χωρίς να επηρεάζεται από το σωματικό βάρος, ενώ έχουν ταχεία και προβλέψιμη δράση. Δεν χρειάζονται παρακολούθηση με εργαστηριακό έλεγχο, εμφανίζουν λίγες αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα, ενώ δεν επηρεάζονται από τις διαιτητικές συνήθειες και για ένα τουλάχιστον υπάρχει διαθέσιμο αντίδοτο για αναστροφή της δράσης του. Τα DOACs δεν έχουν ένδειξη χορήγησης σε ασθενείς με προσθετικές μεταλλικές βαλβίδες, σε βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή (μετρίου ή σοβαρή στένωση μιτροειδούς), νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου, εγκυμοσύνη και αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο⁵².

Λόγω των πλεονεκτημάτων τους, την προηγούμενη δεκαετία πραγματοποιήθηκαν κλινικές μελέτες που αξιολόγησαν τα DOACs έναντι άλλων φαρμακευτικών παραγόντων στην διαχείριση της ΦΘΕΝ, με αποτέλεσμα την μείωση της υποτροπιάζουσας θρόμβωσης με καλύτερο προφίλ ασφάλειας ως προς τις αιμορραγίες⁵³⁻⁵⁸. Έτσι, αποτελούν πια την πρώτη επιλογή στις κατευθυντήριες οδηγίες για τη δευτερογενή προφύλαξη της ΦΘΕΝ στον γενικό πληθυσμό^{5,59,60}, τόσο για την αρχική και μακροχρόνια φάση, όσο και για την παρατεταμένη φάση με πλήρης ή μειωμένη δόση⁶¹⁻⁶³.

Παρόλα αυτά οι τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες που οδήγησαν στο συμπέρασμα αυτό, ήταν σχεδιασμένες για την θεραπεία της φλεβικής θρόμβωσης στο γενικό πληθυσμό και όχι αποκλειστικά για τους ασθενείς με κακοήθειες. Για αυτόν τον λόγο, τα τελευταία έτη πραγματοποιήθηκαν κλινικές μελέτες οι οποίες αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των DOACs έναντι των VKA και των MMBH. Τα αποτελέσματα ήταν πολύ ενθαρρυντικά τόσο ως προς την αποτελεσματικότητα όσο και ως προς την ασφάλεια, έτσι ώστε να ενταχθούν στις

τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες διάφορων εταιρειών, ακόμη και ως πρώτη επιλογή υπό ορισμένες προϋποθέσεις στην θεραπεία των CAT.

Ωστόσο, και τα DOACs όπως όλοι οι φαρμακευτικοί παράγοντες, εμφανίζουν περιορισμούς ως προς την χρήση τους σε ασθενείς με κακοήθειες, όπως οι αλληλεπιδράσεις με την αντινεοπλασματική θεραπεία οι οποίες μπορούν να μειώσουν ή να αυξήσουν το θεραπευτικό αποτέλεσμα τους (εικόνα 12)⁶⁴. Ακόμη, ορισμένοι ασθενείς εμφανίζουν συχνά εμέτους και ναυτία ώστε να μειώνεται η απορρόφηση των DOACs και να επηρεάζεται το επιθυμητό αντιπηκτικό αποτέλεσμα. Παράλληλα, εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας σε ασθενείς με καρκίνο ουρογεννητικού ή γαστρεντερικού^{31,52}.

No effect on dosing of DOACs	
Antimetabolites	Methotrexate, purine analogs, pyrimidine analogs
Topoisomerase inhibitors	Topotecan, irinorecan, etoposide
Anthracyclines	Daunorubicin, mitoxantrone
Alkylating agents	Busulfan, bendamustine, chlorambucil, melphalan, carmustine, procarbazine, dacarbazine, temozolomide
Platinum-based agents	Cisplatin, carboplatin, oxaliplatin
Intercalating agents	Bleomycin, dactinomycin, mitomycin C
Tyrosine kinase inhibitors	Erlotinib, gefitinib
Drugs that increase the effect of DOACs. Consider dose reduction	
Immune-modulating agents	Cyclosporine, tacrolimus (strongest for dabigatran – do not use in combination)
Hormonal agents	Tamoxifen
Alkylating agents	Ifosfamide, cyclophosphamide, lomustine (for rivaroxaban and apixaban)
Tyrosine kinase inhibitors	Nilotinib, dasatinib
Do not use, strong interaction with DOACs. Effect on DOACs	
Hormonal agents	Abiraterone (increased effect), enzalutamide (increased effect)
Tyrosine kinase inhibitors	Imatinib, crizotinib (increased effect)
Antimitotic agents	Vinblastine (decreased effect)
Anthracyclines	Doxorubicin (decreased effect)

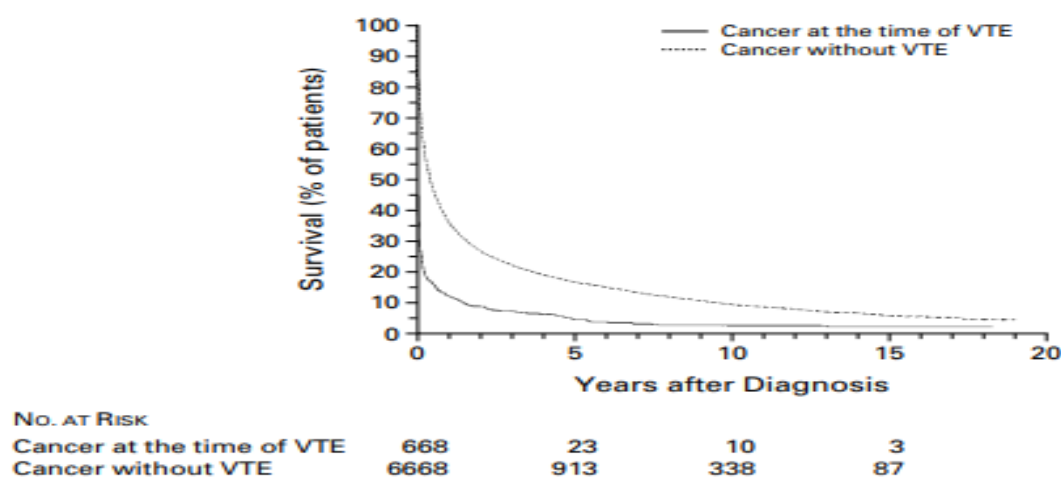
Εικόνα 12. Αλληλεπιδράσεις των DOACs με αντινεοπλασματικούς παράγοντες⁶⁴.

Άρα, η απόφαση για το κατάλληλο αντιπηκτικό οφείλει να είναι εξατομικευμένη για κάθε ασθενή, συνυπολογίζοντας τους παραπάνω παράγοντες, καθώς και τις επιθυμίες του. Επομένως, είναι αναγκαίο να επιτευχθεί το μέγιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα με τις ελάχιστες δυνατές παρενέργειες και να βελτιωθεί η επιβίωση, χωρίς να επηρεάζεται σημαντικά η ποιότητα ζωής του ασθενούς.

1.2.6 Επιπλοκές και Πρόγνωση

Η ΦΘΕΝ εμφανίζεται περίπου σε μεγάλο ποσοστό ασθενών με ενεργό καρκίνο, ώστε να συνδέεται με διάφορες επιπλοκές, όπως αιμορραγία, υποτροπιάζουσα θρόμβωση, μεταθρομβωτικό σύνδρομο, χρόνια θρομβοεμβολική νόσος πνευμόνων με πνευμονική υπέρταση και συχνές νοσηλείες, με αποτέλεσμα να επηρεάζεται σημαντικά η ποιότητα ζωής σε αυτόν τον πληθυσμό⁶⁵.

Οι ασθενείς με νεοπλασία και ΦΘΕΝ παρουσιάζουν μικρότερο ποσοστό επιβίωσης σε σχέση με τους καρκινοπαθείς χωρίς θρόμβωση. Σε μια μεγάλη πληθυσμιακή μελέτη στη Δανία, οι ασθενείς που είχαν διαγνωστεί με καρκίνο κατά τη στιγμή της φλεβικής θρόμβωσης, συγκρίθηκαν με ασθενείς με καρκίνο αλλά χωρίς φλεβική θρόμβωση. Το ποσοστό επιβίωσης στον ένα χρόνο για τους ασθενείς αυτούς ήταν 12% σε σύγκριση με 36% στην ομάδα ελέγχου και ο λόγος θνησιμότητας για ολόκληρη την περίοδο παρακολούθησης ήταν 2,2 (εικόνα 13)⁶⁵.

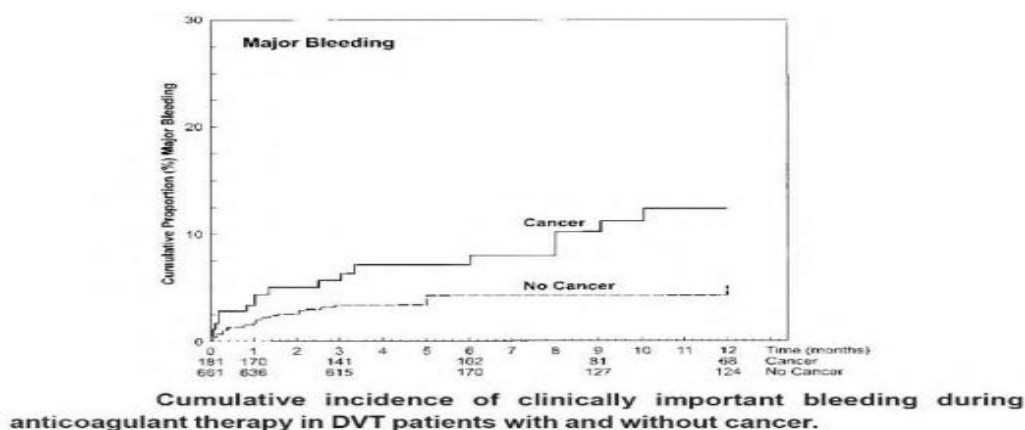
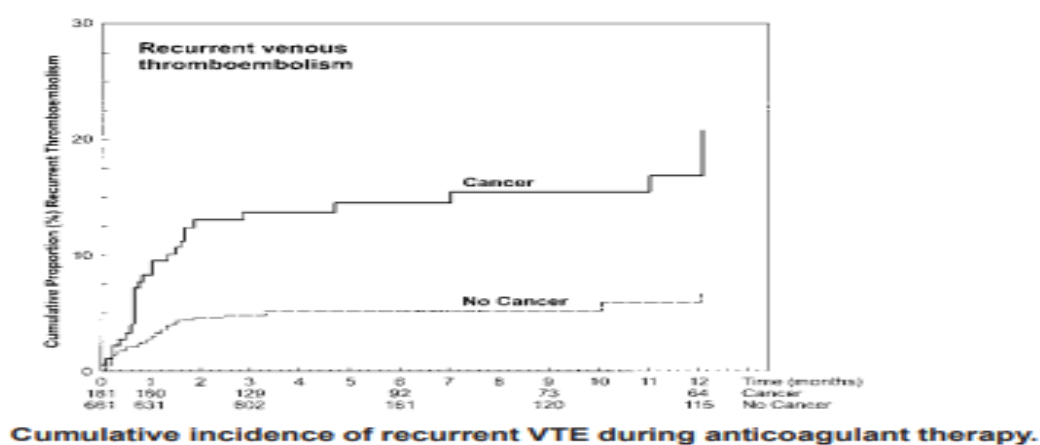


Εικόνα 13. Καμπύλες επιβίωσης για ασθενείς με διάγνωση καρκίνου κατά τη στιγμή της φλεβικής θρομβοεμβολής και σε ασθενείς με καρκίνο χωρίς θρόμβωση⁶⁵.

Επίσης, η πρόγνωση σε ασθενεί με νεοπλασία και ΦΘΕΝ είναι δυσμενέστερη σε σχέση με εκείνους με θρόμβωση χωρίς κακοήθεια. Από την καταγραφή RIETE, μια μεγάλη προοπτική μελέτη κοόρτης με πάνω από 35.000 ασθενείς με ΦΘΕΝ, διαπιστώθηκε ότι η θνητότητα εντός των τριών πρώτων μηνών ήταν πολύ υψηλότερη στους ασθενείς με ΦΘΕΝ σχετιζόμενη με καρκίνο, σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς καρκίνο (26% έναντι 4%, αντίστοιχα)⁶⁶. Σε μια Νορβηγική μελέτη με 740 ασθενείς, η θνητότητα ενός έτους ήταν πενταπλάσια σε ασθενείς με CAT (63,4%), από ότι σε ασθενείς με θρόμβωση χωρίς καρκίνο (12,6%)⁶⁷. Ακόμη, ο κίνδυνος

θανατηφόρας ΠΕ και αιμορραγίας αναμένεται να είναι σημαντικά υψηλότερος σε αυτόν τον πληθυσμό, σε σύγκριση με εκείνον του γενικού πληθυσμού⁶⁸.

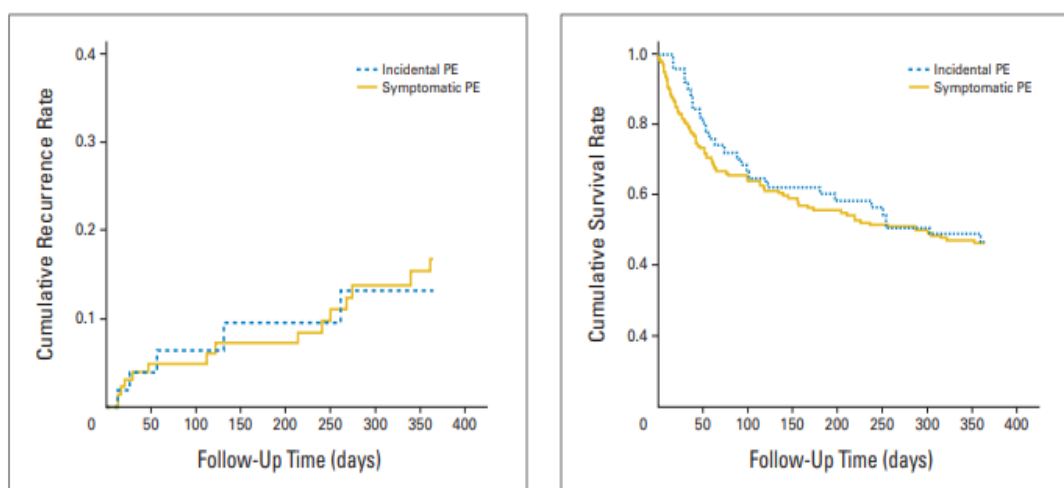
Ομοίως, η εμφάνιση ΦΘΕΝ σε ασθενείς με νεοπλασίες συνδέεται με υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγικών επιπλοκών και υποτροπιάζουσας ΦΘΕΝ κατά την διάρκεια αντιπηκτικής αγωγής, έναντι αυτών που έχουν υποστεί θρόμβωση χωρίς καρκίνο. Σε μια προοπτική μελέτη κοόρτης, διαπιστώθηκε ότι η 12μηνιαία επίπτωση υποτροπιάζουσας φλεβοθρόμβωσης σε ογκολογικούς ασθενείς ήταν 20,7% έναντι 6,8% σε ασθενείς χωρίς καρκίνο, δηλαδή περίπου τριπλάσια, ενώ της μείζονος αιμορραγίας ήταν 12,4% έναντι 4,9% αντίστοιχα, με αναλογία κινδύνου 2,2 (εικόνα 14). Αξιοσημείωτο ήταν ότι η υποτροπή και η αιμορραγία εμφανίστηκαν κυρίως τον πρώτο μήνα θεραπείας και σχετίζονταν με τη σοβαρότητα του καρκίνου⁶⁹.



Εικόνα 14. Αθροιστική επίπτωση υποτροπιάζουσας φλεβοθρόμβωσης (πάνω) και αιμορραγίας (κάτω) σε ασθενείς με και χωρίς καρκίνο υπό αντιπηκτική θεραπεία⁶⁹.

Τα παραπάνω ευρήματα επιβεβαιώθηκαν από μία αναδρομική μελέτη, όπου οι ασθενείς με καρκίνο και ΦΘΕΝ εμφάνισαν αυξημένα ποσοστά υποτροπής, έναντι αυτών με θρόμβωση χωρίς κακοήθεια (27,1% έναντι 9,0%), καθώς και αυξημένο ποσοστό αιμορραγίας (13,3% έναντι 2,1%), αντίστοιχα⁷⁰.

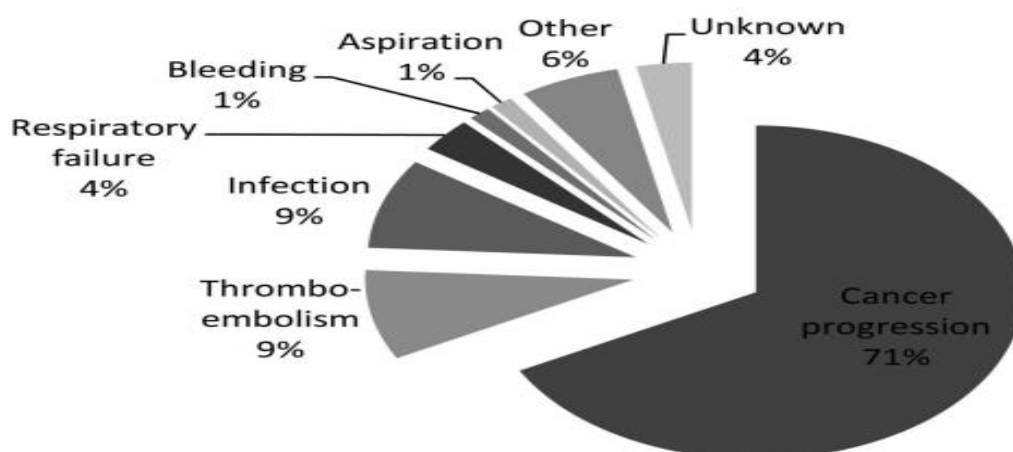
Όσον αφορά την τυχαία ανακαλυπτόμενη ΠΕ σε ασθενείς με καρκίνο, η οποία παρατηρείται συχνότερα τα τελευταία χρόνια, λόγω της συχνής χρήσης της πολυτομικής αξονικής τομογραφίας για την σταδιοποίηση αυτών των ασθενών. Μια αναδρομική μελέτη κοόρτης με τυχαία ΠΕ, συμπέρανε ότι οι ασθενείς με κακοήθεια που διαγιγνώσκονται και αντιμετωπίζονται έχουν παρόμοια υψηλά ποσοστά υποτροπιάζουσας θρόμβωσης, αιμορραγικών επιπλοκών και θνησιμότητας, σε σύγκριση με αυτούς που αναπτύσσουν συμπτωματική ΠΕ (εικόνα 15)⁷¹.



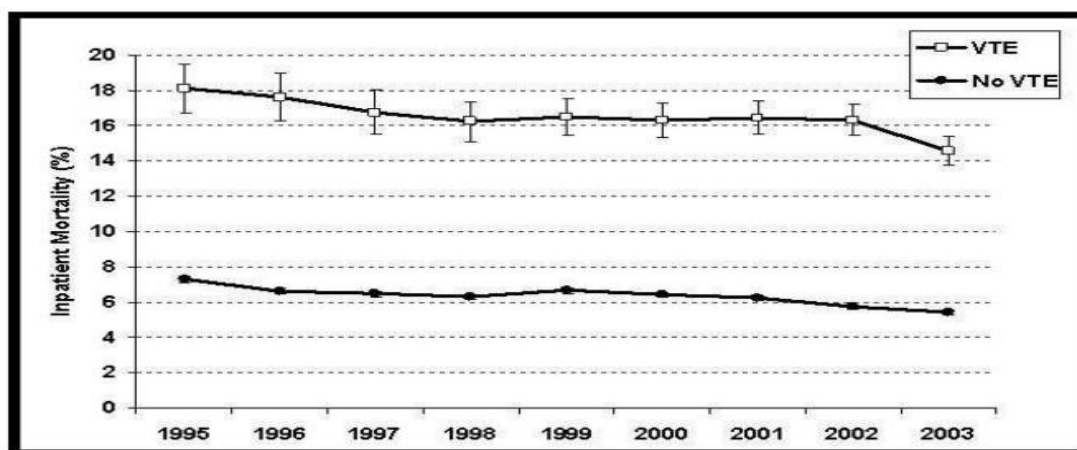
Εικόνα 15. Αθροιστικός κίνδυνος υποτροπιάζουσας ΦΘΕΝ (αριστερά) και επιβίωσης (δεξιά) για ασθενείς με καρκίνο και τυχαία έναντι συμπτωματικής ΠΕ⁷¹.

Όσον αφορά την θνητότητα σε ασθενείς με καρκίνο και ΦΘΕΝ, σε μια προοπτική μελέτη παρατήρησης, αξιολογήθηκαν 4.666 περιπατητικοί ασθενείς με νεοπλασία που έλαβαν χημειοθεραπεία για 75 ημέρες, από τους οποίους οι 141 (3,2%) κατέληξαν κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Η πλειονότητα εξ αυτών απεβίωσαν λόγω εξέλιξης της κακοήθειας (70,9%), ενώ η θρόμβωση και οι λοιμώξεις (από 9,2%) αποτελούσαν την δεύτερη αιτία θανάτου (εικόνα 16)⁷². Οι θάνατοι από την ΦΘΕΝ σε αυτή τη μελέτη ήταν 448 ανά 100.000 ασθενείς, ποσοστό αυξημένο κατά 47 φορές σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό.

Σε μια τέτοια ανάλυση που περιλάμβανε 1.015.598 νοσηλευόμενους ασθενείς με κακοήθειες, φάνηκε ότι η θνητότητα ήταν σημαντικά μεγαλύτερη μεταξύ των ασθενών που εμφάνισαν ΦΘΕΝ σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν εμφάνισαν (16,3% έναντι 6,3%) (εικόνα 17)⁷³. Ομοίως, σε μια ανάλυση που αφορούσε ηλικιωμένους ασθενείς με καρκίνο, η παρουσία ΦΘΕΝ σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο θανάτου για 8 από τους 10 τύπους καρκίνου που μελετήθηκαν, που έτεινε να κυμαινόταν σε ποσοστό 20-40% σε όλους τους τύπους καρκίνου⁷⁴.



Εικόνα 16. Αιτίες θνητότητας σε εξωτερικούς ασθενείς με θρομβοεμβολή και χημειοθεραπεία⁷².



Εικόνα 17. Θνητότητα σε νοσηλευόμενους ασθενείς με και χωρίς θρομβοεμβολή⁷³.

Η παρουσία ΦΘΕΝ σε ασθενείς με κακοήθειες έχει παρατηρηθεί από διάφορες μελέτες ότι συνδέεται με επιπλοκές που επηρεάζουν την ποιότητα ζωής και την επιβίωση των ασθενών, αποτελώντας την 2^η αιτία θανάτου σε αυτούς. Επομένως, είναι απαραίτητη η έγκαιρη διάγνωση και η έναρξη της αντιπηκτικής αγωγής για να επιτευχθεί το μέγιστο δυνατό θεραπευτικό αποτέλεσμα, ώστε να βελτιωθεί η πρόγνωση αυτών των ασθενών.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία

2.1 Στόχος ανασκόπησης

Η ΦΘΕΝ εμφανίζεται σε σημαντικό ποσοστό των ογκολογικών ασθενών, αποτελώντας ένα συχνό και περίπλοκο πρόβλημα στην κλινική πράξη, ως προς την διαχείρισή και την βέλτιστη αντιμετώπιση αυτών των ασθενών^{14,17}. Παράλληλα, η ΦΘΕΝ επηρεάζει σημαντικά την ποιότητα ζωής και σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα σε αυτόν τον πληθυσμό, ώστε η έγκαιρη και η αποτελεσματική θεραπεία να αποτελεί μέγιστη προτεραιότητα.

Η απόφαση για την κατάλληλη θεραπεία εξαρτάται αφενός από τον τύπο της κακοήθειας, την εντόπιση της, την ύπαρξη μεταστάσεων ή όχι, καθώς και την αντινεοπλασματική θεραπεία και τις πιθανές αλληλεπιδράσεις των αντιπηκτικών με τα αντινεοπλασματικά φάρμακα. Επίσης, σημαντικό ρόλο στην απόφαση αυτή διαδραματίζει η κατάσταση, οι συννοσηρότητες και η φαρμακευτική αγωγή του ασθενούς^{31,40}.

Επομένως, αξιολογώντας αρκετούς παραμέτρους χρειάζεται εξατομίκευση της θεραπείας, ώστε να επιτευχθεί η βέλτιστη θεραπευτική αντιμετώπιση με τις εκ δυνατού λιγότερες παρενέργειες και την καλύτερη πρόγνωση και ποιότητα ζωής. Ταυτόχρονα, είναι αναγκαίο να εισακουστούν οι προτιμήσεις του ίδιου του ασθενή.

Στόχος της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας, για να διαπιστωθούν οι διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές για την αντιμετώπιση των ασθενών με κακοήθειες και φλεβική θρομβοεμβολική νόσος. Παράλληλα, να προσδιοριστεί σε ποιες περιπτώσεις θα δύναται να προτιμηθούν τα DOACs ως ασφαλή πρώτη επιλογή σε αυτόν τον πληθυσμό.

2.2 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού μελετών

Τα κριτήρια εισόδου που χρησιμοποιήθηκαν στην αναζήτηση βιβλιογραφίας για την ανασκόπηση, αποτέλεσαν μελέτες με αντικείμενο έρευνας την δευτερογενή πρόληψη της ΦΘΕΝ σε ενήλικο πληθυσμό με νεοπλασία, είτε με αντιπηκτική αγωγή, είτε με την χρήση φίλτρων κάτω κοίλης φλέβας. Ειδικότερα, επιλέχθηκαν για να ενταχθούν στην ανασκόπηση μελέτες με ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν φαρμακευτικές θεραπευτικές επιλογές όπως τα DOACs, οι MMBH και οι VKAs.

Επίσης, συμπεριελήφθησαν δημοσιεύσεις που αφορούσαν κλινικές μελέτες, κυρίως τυχαιοποιημένες από το 2005 έως και σήμερα, μετα-αναλύσεις τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών από το 2013 έως και σήμερα, και ήταν δημοσιευμένα αποκλειστικά στην αγγλική γλώσσα.

Τα κριτήρια αποκλεισμού, αφορούσαν άρθρα που αναφερόταν μόνο σε πρωτογενή θρομβοπροφύλαξη της ΦΘΕΝ, σε ασθενείς με ΦΘΕΝ αλλά χωρίς καρκίνο και σε ασθενείς με κακοήθεια που λάμβαναν αντιπηκτική αγωγή για άλλη ένδειξη, εκτός της ΦΘΕΝ. Επίσης, δεν εντάχθηκαν εκείνα που μελετούσαν ένα συγκεκριμένο τύπο καρκίνου και αντινεοπλασματικής θεραπείας, όπως και αυτά που αφορούσαν ένα συγκεκριμένο πληθυσμό, όπως τον παιδιατρικό.

Εξαιρέθηκαν επίσης μελέτες που αφορούσαν παράγοντες κινδύνου, προγνωστικά μοντέλα ή την μέτρηση των προϊόντων αποδόμησης ινωδογόνου για την εμφάνιση ή την επανεμφάνιση ΦΘΕΝ στους ασθενείς με καρκίνο και την πιθανότητα εμφάνισης της μετά από χειρουργείο. Επιπροσθέτως, αποκλείστηκαν μελέτες στις οποίες η ΦΘΕΝ σχετίστηκε με θρομβοφιλία, καθώς και άλλες με αντικείμενο μελέτης τους κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες που φέρουν αυτοί οι ασθενείς. Δεν συμπεριλήφθηκαν ακόμη μελέτες που δεν ήταν στην αγγλική γλώσσα και όσες ανέλυναν και σύγκριναν το οικονομικό κόστος μεταξύ των θεραπειών.

2.3 Στρατηγική αναζήτησης

Για τον σκοπό της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης πραγματοποιήθηκε αναζήτηση άρθρων στην βάση δεδομένων Medline μέσω Pubmed και στην Cochrane Library και ακολουθήθηκε η μέθοδος PRISMA⁷⁵. Οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν στην ιατρική βιβλιογραφία του Pubmed ήταν στα αγγλικά οι όροι «treatment of venous thromboembolism in cancer», «treatment venous thromboembolism and cancer», και αφορούσαν άρθρα για το χρονικό διάστημα που αναφέρθηκε παραπάνω. Στη βάση δεδομένων Cochrane Library η αναζήτηση μελετών πραγματοποιήθηκε βάση τίτλου, περίληψης, λέξεων κλειδιά με την ορολογία ‘treatment, venous thromboembolism, cancer’.

Επιπλέον, αναζητήθηκαν συστηματικές ανασκοπήσεις και άρθρα, που προέκυψαν από την βιβλιογραφικές αναφορές από την αρχική αναζήτηση των μελετών. Ομοίως, πραγματοποιήθηκε χειρόγραφη αναζήτηση των κατευθυντήριων οδηγιών που έχουν δημοσιευθεί από διαφορετικές εταιρείες τα τελευταία 5 έτη.

Πραγματοποιήθηκε επίσης αφαίρεση των αντιγράφων και επιλογή των κατάλληλων μελετών με βάση τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού, σε συνάρτηση με τον τίτλο και την περίληψη. Ύστερα, πραγματοποιήθηκε αξιολόγηση του πλήρους κειμένου για την τελική επιλογή των άρθρων.

Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα

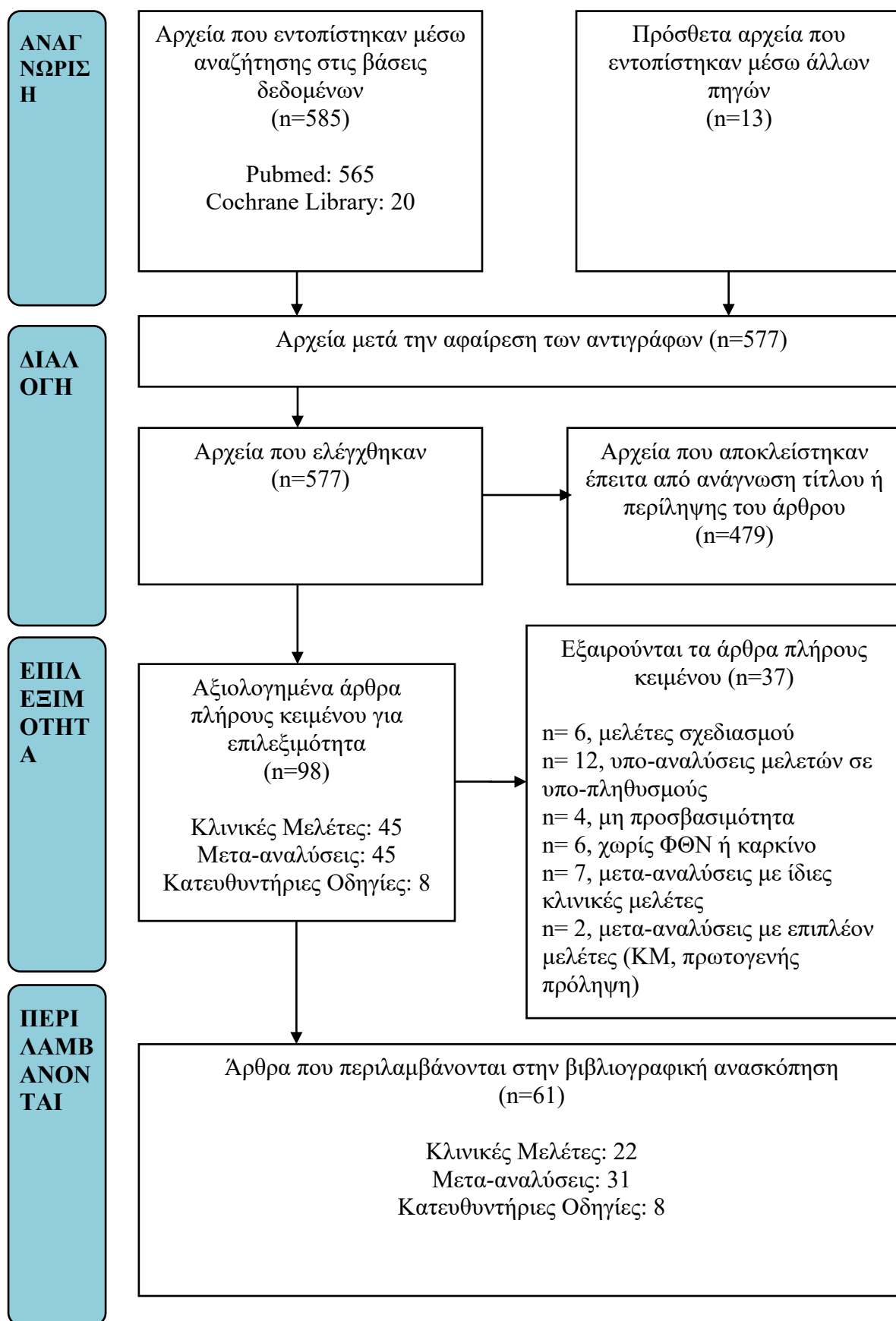
3.1 Επιλογή μελετών

Από την αναζήτηση στη βάση δεδομένων Pubmed ανευρέθηκαν συνολικά 345 πιθανές μελέτες και 220 μετα-αναλύσεις, στην Cochrane Library ανευρέθηκαν 20 άρθρα με βάση την χρησιμοποιούμενη ορολογία, ενώ μέσω άλλων πηγών προέκυψαν ακόμα 13 άρθρα. Ακολουθώντας με βάση τα κριτήρια εισόδου και αποκλεισμού των μελετών με τα χαρακτηριστικά που περιγράφηκαν και την αφαίρεση αντιγράφων, παρέμειναν 45 κλινικές μελέτες, (40 από το Pubmed και 5 από πρόσθετες πηγές) και 45 μετα-αναλύσεις από το Pubmed. Από την βάση δεδομένων Cochrane Library, απέμειναν 2 συστηματικές ανασκοπήσεις, οι οποίες συμπεριλαμβάνονταν στις ανωτέρω εναπομείνουσες μετα-αναλύσεις από το Pubmed.

Από αυτά εξαιρέθηκαν συνολικά 37 άρθρα πλήρους κειμένου. Όσον αφορά τις κλινικές μελέτες αποκλείστηκαν συνολικά 23. Αναλυτικότερα, εξαιρέθηκαν εκείνες οι οποίες ήταν μελέτες σχεδιασμού χωρίς αποτελέσματα (6), όπως και αυτές που αναφερόταν σε υπο-πληθυσμούς άλλων μελετών που ερευνούσαν μια συγκεκριμένη έκβαση, για παράδειγμα τις αιμορραγίες γαστρεντερικού ή την αποτελεσματικότητα των MMBH είτε ως αντιθρομβωτικό, είτε στην επιβίωση σε ασθενείς με καρκίνο, αλλά χωρίς ΦΘΕΝ (12). Επίσης, δεν συμπεριλήφθησαν μελέτες που περιείχαν ασθενείς χωρίς καρκίνο ή ΦΘΕΝ (4), και μία (1) λόγω μη εύρεσης πλήρους κειμένου.

Αντίστοιχα, από την άλλη πλευρά αποκλείστηκαν συνολικά 14 μετα-αναλύσεις. Ειδικότερα, για μερικές δεν έγινε δυνατή η εύρεση του πλήρους κειμένου (3), ενώ άλλες δεν αφορούσαν αποκλειστικά την δευτερογενή πρόληψη της ΦΘΕΝ, αλλά την κολπική μαρμαρυγή ή την πρωτογενή πρόληψη (2). Επιπλέον, εκείνες που περιλάμβαναν ασθενείς χωρίς ΦΘΕΝ ή καρκίνο δεν αξιολογήθηκαν περαιτέρω (2). Τέλος, για τις περιπτώσεις όπου οι μετα-αναλύσεις περιλάμβαναν τις ίδιες τυχαιοποιημένες μελέτες και διαπραγματευόταν παρόμοια καταλυτικά σημεία, παρέμειναν οι πιο πρόσφατες (7).

Επομένως, έπειτα από την παραπάνω αξιολόγηση, η τελική ανάλυση συμπεριέλαβε 22 κλινικές μελέτες, 31 μετα-αναλύσεις και 8 κατευθυντήριες οδηγίες από διεθνείς εταιρείες. Στην εικόνα 18 περιγράφεται αναλυτικά η διαδικασία επιλογής των μελετών.



18. Τεχνική PRISMA η οποία περιγράφει την διαδικασία επιλογής άρθρων που περιλαμβάνονται στην βιβλιογραφική ανασκόπηση.

Κλινικές Μελέτες

Τα προηγούμενα χρόνια έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές κλινικές μελέτες που συγκρίνουν την χρήση των MMBH και των VKAs σε ασθενείς με καρκίνο και ΦΘΕΝ. Επίσης, έχουν διεξαχθεί τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές και αναλύσεις από υπο-πληθυσμούς αυτών, που εξετάζουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των DOACs έναντι των MMBH και των VKAs.

Οι μελέτες αυτές αξιολογούν συνήθως τον κίνδυνο υποτροπής ΦΘΕΝ, τον κίνδυνο μείζονος και κλινικά σημαντικά μη μείζονος αιμορραγίας, ενώ εστιάζουν κυρίως στην αρχική και στην μακροχρόνια θεραπεία, 3-6 μήνες, της ΦΘΕΝ σε ασθενείς με καρκίνο. Τα τελευταία έτη ωστόσο, έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες που διερευνούν επιπλέον την παρατεταμένη θεραπεία στους ασθενείς με ενεργό καρκίνο, με πλήρη ή μειωμένη δόση του αντιπηκτικού παράγοντα. Παρακάτω, αναφέρονται επιγραμματικά οι σημαντικότερες κλινικές μελέτες με τα βασικά χαρακτηριστικά τους και αποτελέσματα.

Μελέτες	Αριθμός Ασθενών/ Παρακολούθηση	Πληθυσμός	MMBH	Αποτελέσματα
Guy Meyer et al, CATHANOX trial, 2002 ⁷⁶	146 3 μήνες	ΕΒΦΘ ή/και ΠΕ	Enoxaparin	Οι VKA συνδέονται με αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο σε ασθενείς με CAT σε σχέση με τις MMBH (21% vs 10,5%). Η παρατεταμένη θεραπεία με MMBH ίσως αποτελεί εναλλακτική των VKA και είναι πιο ασφαλέστερη σε αυτούς τους ασθενείς.
Agnes Lee et al, CLOT trial, 2003 ⁷⁷	672 6 μήνες	Εγγύς ΕΒΦΘ ή/και ΠΕ	Dalteparin	Σε ασθενείς με καρκίνο και οξεία ΦΘΕΝ, η δαλτεπαρίνη ήταν πιο αποτελεσματική από τους VKAs στην μείωση του κινδύνου υποτροπής θρομβοεμβολής (HR=0,48), χωρίς να αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας.
S R. Deitcher et al, ONCENOX trial, 2006 ⁷⁸	101 6 μήνες	ΕΒΦΘ, ΠΕ	Enoxaparin	Η ενοξαπαρίνη ήταν καλά ανεκτή και αποτελεσματική για διάστημα 180 ημερών για τη δευτερογενή πρόληψη της ΦΘΕΝ σε ασθενείς με ενεργό καρκίνο.
Russell D. Hull et al, LITE trial, 2006 ⁷⁹	200 3 μήνες	Εγγύς ΕΒΦΘ	Tinzaparin	Η μακροχρόνια θεραπεία με MMBH είναι πιο αποτελεσματική από τους VKAs για την πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕΝ σε ασθενείς με καρκίνο και εγγύς ΦΘΕΝ.
Agnes Lee et al, CATCH trial, 2015 ⁸⁰	900 6 μήνες	ΕΒΦΘ ή/και ΠΕ	Tinzaparin	Σε ασθενείς με ενεργό καρκίνο και οξεία ΦΘΕΝ, η τινζαπαρίνη, σε σύγκριση με την βαρφαρίνη, δεν μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης ΦΘΕΝ, τις υποτροπές, δεν συσχετίστηκε με μείωση της συνολικής θνητότητας ή της μείζονος αιμορραγίας, αλλά παρατηρήθηκε χαμηλότερο ποσοστό κλινικά σημαντικής μη μείζονος αιμορραγίας. Η διάρκεια παρακολούθησης ήταν 6 μήνες.

Πίνακας 1. Τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες χορήγησης MMBH έναντι των VKAs σε ασθενείς με κακοήθειες και ΦΘΕΝ.

Μελέτες	Αριθμός Ασθενών, Πληθυσμός	DOAC	Αποτελέσματα
Prins et al 2014, (ανάλυση υπο-πληθυσμού Einstein DVT, PE) ⁸¹	655, ΦΘΕΝ	Rivaroxaban	Σε ασθενείς με CAT, το rivaroxaban αποδεδείχθηκε ότι δεν ήταν κατώτερο, αλλά είχε παρόμοια αποτελεσματικότητα για την πρόληψη της υποτροπής της ΦΘΕΝ. Μείωσε τον αριθμό των σοβαρών αιμορραγικών επιπλοκών σε σύγκριση με τους VKAs, αν και δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των ομάδων ως προς την αιμορραγία.
Schulman et al 2015, (ανάλυση υπο-πληθυσμού Recover I, II) ⁸²	335, ΦΘΕΝ	Dabigatran	Το dabigatran ως θεραπεία για την CAT αποτελεί αποτελεσματική και ασφαλή επιλογή, και θεωρείται εναλλακτική των VKA, λόγω της σταθερής δοσολογίας, της απουσίας ελέγχου της δραστηριότητας, της απουσίας αλληλεπιδράσεων φαρμάκου και τροφής, καθώς και της διαχείρισης της αντιπηκτικής αγωγής κατά τη διάρκεια επεμβατικών διαδικασιών.
Agnelli et al 2015, (ανάλυση υπο-πληθυσμού Amplify) ⁸³	169, ΦΘΕΝ	apixaban	Το apixaban είναι μια ασφαλής επιλογή για την θεραπεία της ΦΘΕΝ σε ασθενείς με καρκίνο, είναι εξίσου αποτελεσματικό και ασφαλές με τους VKA.
Raskob et al 2016, (ανάλυση υπο-πληθυσμού Hokusai-VTE) ⁸⁴	771, ΦΘΕΝ	edoxaban	Το edoxaban μπορεί να είναι εξίσου αποτελεσματικό με τη βαρφαρίνη για τη θεραπεία ασθενών με CAT, με λιγότερες κλινικά αιμορραγίες.

Πίνακας 2. Αναλύσεις υπο-πληθυσμών που έλαβαν DOACs έναντι VKAs σε ασθενείς με κακοήθειες και ΦΘΕΝ.

Μελέτη, Ασθενείς, Παρακολούθηση	DOAC	MMBH	Πρωτογενές Καταληκτικό Σημείο	Τύποι Καρκίνου που Εξαιρέθηκαν	Αποτελέσματα
Raskob et al, HOKUSAI-VTE, 2018 ⁸⁵ n=1046 με ΦΘΕΝ, 6-12 μήνες	Edoxaban 60mg 1x1 ή 30mg 1x1 6-12 μήνες (n=522)	Dalteparin 200 IU/Kg 1x1, 1 μήνα & 150 IU/Kg 1x1 6-12 μήνες (524)	Επανεμφάνιση ΦΘΕΝ Ή Μείζων Αιμορραγίες	Ακανθοκυτταρικό Καρκίνωμα Βασικοκυτταρικό Καρκίνωμα	Το edoxaban σε σχέση με την δαλτεπαρίνη σχετίστηκε με σχετικά χαμηλότερη πιθανότητα υποτροπή της ΦΘΕΝ, αλλά υψηλότερη κλινικά σημαντική μη μείζονα αιμορραγία.
Young et al, SELECT-D, 2018 ⁸⁶ n=406 με ΦΘΕΝ, 6 μήνες	Rivaroxaban 15mg 1x2, 21 d & 20mg 1x1 6 μήνες (n=203)	Dalteparin 200 IU/Kg 1x1, 1 μήνα & 150 IU/Kg 1x1 6 μήνες (n=203)	Επανεμφάνιση ΦΘΕΝ	Ακανθοκυτταρικό Καρκίνωμα Βασικοκυτταρικό Καρκίνωμα	Το rivaroxaban δεν ήταν κατώτερο όσον αφορά τη σύνθετη έκβαση της υποτροπιάζουσας ΦΘΕΝ ή της μείζονος αιμορραγίας. Το ποσοστό υποτροπής ΦΘΕΝ ήταν χαμηλότερο, αλλά αυτό της μείζονος αιμορραγίας υψηλότερο.
Robert Mc Bane et al, ADAM-VTE, 2020 ⁸⁷ n=300 με ΦΘΕΝ, 6 μήνες	Apixaban 10mg 1x2, 7 days & 5mg 1x2 6 μήνες (n=145)	Dalteparin 200 IU/Kg 1x1, 1 μήνα & 150 IU/Kg 1x1 6 μήνες	Μείζονες Αιμορραγίες	Μη-μελανωματικοί καρκίνοι Δέρματος	Το apixaban σχετίστηκε με χαμηλότερα ποσοστά μείζονος αιμορραγίας και υποτροπής της ΦΘΕΝ για τη θεραπεία της ΦΘΕΝ σε ασθενείς με νεοπλασίες έναντι της dalteparin.
Angelli et al, Caravaggio, 2020 ⁸⁸ n=1155 με ΦΘΕΝ, 6 μήνες	Apixaban 10mg 1x2, 7 days & 5mg 1x2 6 μήνες (n=576)	Dalteparin 200 IU/Kg 1x1, 1 μήνα & 150 IU/Kg 1x1 6 μήνες (n=579)	Επανεμφάνιση ΦΘΕΝ, Μείζονες Αιμορραγίες	Πρωτοπαθείς Όγκοι Εγκεφάλου, Εγκεφαλικές Μεταστάσεις Οξεία Λευχαιμία Ακανθοκυτταρικό Καρκίνωμα Βασικοκυτταρικό Καρκίνωμα	Το apixaban δεν ήταν κατώτερο από την δαλτεπαρίνη για τη θεραπεία της CAT χωρίς αυξημένο κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας.
Mostafa El Mokadem et al, 2020 ⁸⁹ n=138 με ΕΒΦΘ, 6 μήνες	Apixaban 10mg 1x2, 7 days & 5mg 1x2 6 μήνες (n=50)	Enoxaparin 1 mg/kg x 2 6 μήνες (n=50)	Θανατηφόρες ή Μείζονες Αιμορραγίες	-	Δεν υπήρχε διαφορά στις μείζονες αιμορραγίες, στην υποτροπιάζουσα ΕΒΦΘ ή στην ελάσσων αιμορραγία σε ασθενείς με ενεργό κακοήθεια και ΦΘΕΝ.

Πίνακας 3. Τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες DOACs έναντι MMBH σε ασθενείς με κακοήθειες και ΦΘΕΝ.

Μελέτες	Αριθμός Ασθενών, Παρακολούθηση	Πληθυσμός	Αντιπηκτικά	Αποτελέσματα
Napolitano M et al, 2014, DACUS study ⁹⁰	347 6 vs 12 μήνες	ΕΒΦΘ	Nadroparin	Σε ασθενείς με καρκίνο και ΕΒΦΘ, χορηγήθηκε θεραπεία για 6 μήνες με ΜΜΒΗ. Η συνέχιση της ΜΜΒΗ σε αυτούς τους ασθενείς έως και ένα έτος, δεν μείωσε την υποτροπιάζουσα ΦΘΕΝ.
Francis C W et al, 2015, DALTECAN trial ⁹¹	334 6 vs 12 μήνες	ΦΘΕΝ	Dalteparin	Η σημαντική αιμορραγία ήταν λιγότερο συχνή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με δαλτεπαρίνη πέραν των έξι μηνών. Ο κίνδυνος εμφάνισης σοβαρών αιμορραγικών επιπλοκών ή υποτροπής της ΦΘΕΝ ήταν μεγαλύτερος κατά τον πρώτο μήνα της θεραπείας και ήταν μικρότερος κατά τους επόμενους 11 μήνες.
L J Palomares et al, 2017, TiCAT study ⁹²	247 6 vs 12 μήνες	ΦΘΕΝ	Tinzaparin	Η θεραπεία με τινζαπαρίνη πέραν των έξι μηνών είναι ασφαλής σε ασθενείς με CAT.
Marcello Di Nisio 2019, Post hoc analysis Hokusai VTE ⁹³	667 6 με 12 μήνες	ΦΘΕΝ	Edoxaban (294) vs Dalteparin (273)	Τα ποσοστά υποτροπιάζουσας ΦΘΕΝ ή μείζονος αιμορραγίας είναι σχετικά χαμηλά μεταξύ των ασθενών με ενεργό καρκίνο που λαμβάνουν εκτεταμένη αντιπηκτική θεραπεία πέραν των έξι μηνών. Η παρατεταμένη θεραπεία με edoxaban είναι εξίσου αποτελεσματική και ασφαλής με την υποδόρια δαλτεπαρίνη.
Andrea Marshall 2020, SELECT-D 12m ⁹⁴	92 6 vs 12 μήνες	ΦΘΕΝ	Rivaroxaban (n=46) vs Placebo (n=46)	Η μελέτη αυτή δεν είχε επαρκή ισχύ για να ανιχνεύσει στατιστικά σημαντική μείωση της υποτροπιάζουσας ΦΘΕΝ με την παράταση της αντιπηκτικής αγωγής.
Trine-Lise Larsen et al, 2022 ⁹⁵	196 36 μήνες	ΦΘΕΝ	Apixaban 5mg x2 για 6 μήνες, 2,5mg 1x2, για 30 μήνες	Η μείωση της δόσης του apixaban σε 2,5 mg 1x2 φαίνεται ασφαλής, μετά τους αρχικούς 6 μήνες θεραπείας με πλήρη δόση. Μετά από 12 μήνες το ποσοστό επίπτωσης της υποτροπιάζουσας ΦΘΕΝ και μείζονος αιμορραγίας παρέμεινε χαμηλό.

Πίνακας 4. Μελέτες παρατεταμένης θεραπείας σε ασθενείς με κακοήθειες και ΦΘΕΝ.

Μετα-Αναλύσεις

Αρκετές μετα-αναλύσεις έχουν δημοσιευθεί την τελευταία δεκαετία και επικεντρώνονται κυρίως στην αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των DOACs έναντι των ΜΜΒΗ και των VKA στην θεραπεία της ΦΘΕΝ που σχετίζεται με τον καρκίνο. Αναλυτικότερα, στις περισσότερες η αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε βάση του ποσοστού υποτροπής της ΦΘΕΝ, ενώ η ασφάλεια ως προς τη μείζονα και κλινικά σημαντικά μη μείζονα αιμορραγία.

Στις περισσότερες από αυτές οι οποίες περιλαμβάνουν χιλιάδες ασθενείς που διαγνώστηκαν με ΦΘΕΝ σχετιζόμενη με καρκίνο, τα DOACs εμφανίζουν μικρότερο ποσοστό υποτροπής ΦΘΕΝ σε σχέση με τις ΜΜΒΗ και τους VKAs. Επίσης, όσοι έλαβαν θεραπεία με DOACs είχαν υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας έναντι όσων έλαβαν ΜΜΒΗ. Οι περισσότερες από αυτές τις αιμορραγίες ήταν ελάσσονος σημασίας και εντοπίστηκαν κυρίως σε ασθενείς με γαστρεντερικούς και ουρογεννητικούς όγκους. Επίσης, διαπιστώθηκε ότι τα dabigatran και rivaroxaban σχετίστηκαν με περισσότερες αιμορραγίες σε σχέση με το apixaban.

Το σημαντικότερο συμπέρασμα αναλύσεων αυτών, είναι ότι τα DOACs παρουσιάζουν παρόμοια αποτελεσματικότητα και ασφάλεια σε σύγκριση με τις ΜΜΒΗ και τους VKAs, στην ΦΘΕΝ που σχετίζεται με τον καρκίνο.

Μετα-ανάλυση	Αριθμός Ασθενών	Αποτελέσματα
1. Irbaz Bin Riaz et al, 2022 ⁹⁶ (4 RCT: DOACs vs MMBH)	2894	Τα DOACs μειώνουν σημαντικά τις υποτροπές ΦΘΕΝ σε σύγκριση με τη dalteparin (OR=0,59), χωρίς να αυξάνεται σημαντικά η μείζων αιμορραγία (OR=1,34). Το apixaban φαίνεται ότι οδηγεί σε μικρότερο κίνδυνο αιμορραγίας σε σύγκριση με τα rivaroxaban-edoxaban.
2. Naser Yamani et al 2022 ⁹⁷ (8 RCT: 4 Doacs vs MMBH, 4 Doacs vs VKA)	7000	Τα DOACs μείωσαν σημαντικά την επανεμφάνιση της ΦΘΕΝ σε σύγκριση με τις MMBH ή τους VKAs (HR=0,62, P=0,002). Έχουν ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας σε σύγκριση με τις MMBH και αποτελούν ασφαλέστερη εναλλακτική λύση έναντι των VKAs.
3. Corinne Frere et al, 2022 ⁹⁸ (6 RCT: Doacs vs MMBH)	3690	Σε σύγκριση με τις MMBH, τα DOACs μείωσαν σημαντικά τον κίνδυνο υποτροπής της CAT (RR= 0,67), με μη σημαντική αύξηση του κινδύνου μείζονος αιμορραγίας (RR=1,17), σημαντική αύξηση των στον κίνδυνο κλινικά σχετικής μη μείζονος αιμορραγίας (RR=1,66) και καμία διαφορά στην ολική θνητότητα. Τα DOACs είναι αποτελεσματικά και ασφαλή για τη θεραπεία της CAT σε επιλεγμένους ασθενείς.
4. Alexandra C. Murphy et al. 2022 ⁹⁹ (4 RCT: Doacs vs MMBH)	2907	Το ποσοστό υποτροπής της ΦΘΕΝ ήταν σημαντικά χαμηλότερο με την χορήγηση αναστολέων των anti-Xa παραγόντων από ότι με τις MMBH, χωρίς αυξημένο κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας.
5. Helena Michalopoulou et al 2022 ¹⁰⁰ , (8 RCT: 4 Doacs vs MMBH, 4 Doacs vs VKA)	4461	Το κλινικό όφελος των DOACs ήταν παρόμοιο ή πιο ευνοϊκό σε σχέση με τη συνήθη αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς με ενεργό καρκίνο, λόγω της σημαντικής μείωσης της ΦΘΕΝ και των αιμορραγιών.
6. Chinthaka B. et al 2022 ¹⁰¹ (4 RCT: Doacs vs MMBH)	2792	Η χορήγηση DOACs σχετίζεται με σημαντικά μικρότερο κίνδυνο υποτροπιάζουσας ΦΘΕΝ στους έξι μήνες, σε σύγκριση με τις MMBH. Το apixaban φαίνεται να οδηγεί σε χαμηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας σε σύγκριση με το edoxaban και το rivaroxaban.
7. Kahale et al, 2021 ¹⁰² , (7 RCT: 5 MMBH vs UFH, 1 LMWH vs Fondaparinux, 1 Dalteparin-Tinzaparin)	1615 (422, 477, 113)	Στην αρχική θεραπεία της ΦΘΕΝ σε άτομα με καρκίνο, οι MMBH μπορεί να μειώσουν την θνητότητα και την υποτροπή της ΦΘΕΝ και είναι πιθανόν ανώτερες σε σύγκριση με την UFH.
8. Bo Liang et al, 2021 ¹⁰³ (Rivaroxaban for CAT, 4 RCT)	1996	Σε επιλεγμένο πληθυσμό καρκινοπαθών με ΦΘΕΝ, το rivaroxaban είναι εξίσου αποτελεσματικό όσο και τα άλλα αντιπηκτικά, αν και υπήρχε ετερογένεια στις δευτερεύουσες εκβάσεις (μείζονα και κλινικά σημαντικά μη μείζονα αιμορραγικά επεισόδια, ολική θνητότητα).
9. Mr. Hussain et al, 2021 ¹⁰⁴ (15 trials: 11 observational & 4 RCT)	5945 (3051 & 2894)	Οι anti-Xa παράγοντες μπορεί να μειώσουν τον κίνδυνο υποτροπιάζουσας ΦΘΕΝ, αλλά όχι υποτροπιάζουσας ΠΕ σε σύγκριση με τις MMBH. Ο κίνδυνος αιμορραγίας μπορεί να είναι αυξημένος σε ασθενείς που λαμβάνουν anti-Xa.
10. Shujie Dong 2020 ¹⁰⁵ (8 RCT: 4 Doacs vs MMBH, 4 Doacs vs VKA)	5856	Τα DOACs έχουν καλύτερη αποτελεσματικότητα στη πρόληψη της υποτροπής της ΦΘΕΝ σε σύγκριση με τη συμβατική θεραπεία. Όσον αφορά την ασφάλεια, τα DOACs μπορεί να έχουν υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας σε σύγκριση με τις MMBH, αλλά μικρότερο κίνδυνο αιμορραγίας σε σύγκριση με τους VKAs.

11. Natale D. Brunetti et al, 2020 ¹⁰⁶ (3 RCT: Doacs vs MMBH)	1739	Τα DOACs ήταν αποτελεσματικότερα από τις MMBH με χαμηλότερη πιθανότητα υποτροπής της ΦΘΕΝ.
12. Mouhand F. H. Mohamed et al, 2020 ¹⁰⁷ (17 studies: 1 RCT & 16 observational)	12318	Το Rivaroxaban αποδείχθηκε ότι υπερτερεί σε σύγκριση με τις MMBH όσον αφορά το κλινικό όφελος, παρατηρήθηκε χαμηλότερη συνολική θνητότητα και συγκρίσιμος κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας, ενώ ο κίνδυνος μη μείζονος αιμορραγίας ήταν υψηλότερος.
13. V. Mai et al 2020 ¹⁰⁸ (3 RCT: Doacs vs MMBH)	1756	Τα DOACs δεν ήταν κατώτερα από τις MMBH στην πρόληψη των υποτροπών CAT, αλλά σχετίζονταν με αυξημένο κίνδυνο μείζονων και κλινικά σημαντικών μη μείζονων αιμορραγιών.
14. Hiroki Ueyama et al, 2020 ¹⁰⁹ (9 RCT, 11 RCT subgroup)	6699	Τα DOACs σχετίστηκαν με σημαντική μείωση των υποτροπών ΦΘΕΝ, και συγκρίσιμο κίνδυνο αιμορραγίας σε σχέση με τις MMBH και τους VKA. Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στις υποτροπές ΦΘΕΝ μεταξύ των DOACs. Οι MMBH και οι anti-Xa παράγοντες μείωσαν τον κίνδυνο υποτροπιάζουσας θρόμβωσης έναντι των VKA, όχι όμως και το dabigatran.
15. Yunsong Wang et al, 2019 ¹¹⁰ (9 trials DOACs vs VKA-MMBH: 6 RCT & 3 prospective studies)	2697 DOACs & 2852 VKA-HXMB	Τα DOACs μπορεί να είναι πιο αποτελεσματικά από τα παλαιότερα αντιπηκτικά για την πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕΝ σε ασθενείς με CAT, ενώ η ασφάλεια των DOACs είναι συγκρίσιμη. Υποστηρίζεται λοιπόν η χρήση των DOACs ως θεραπεία πρώτης γραμμής για τη δευτερογενή πρόληψη της CAT στους περισσότερους ασθενείς με καρκίνο.
16. Kirkilesis GI et al 2019 ¹¹¹ (23 RCT: DOACs vs VKA vs MMBH)	6980	Σε σύγκριση με τους VKA, οι MMBH και τα DOACs είναι πιο αποτελεσματικά στη θεραπεία της ΦΘΕΝ. Τα DOACs ήταν πιο αποτελεσματικά από τις MMBH στην πρόληψη της επανεμφάνισης της ΦΘΕΝ, αλλά μπορεί να ενέχουν υψηλότερο κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας.
17. Ying Dong et al 2019 ¹¹² (11 trials DOAC vs MMBH: 2 RCT & 9 observational studies)	4509	Οι ασθενείς με καρκίνο που έλαβαν DOACs παρουσίασαν σημαντική μείωση στις υποτροπές ΦΘΕΝ, χωρίς αυξημένο κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας σε σύγκριση με τις MMBH. Τα DOACs μπορεί να αποτελέσουν εναλλακτική επιλογή για μακροχρόνια αντιπηκτική θεραπεία σε ασθενείς με καρκίνο.
18. Anne Rossel et al, 2019 ¹¹³ (14 trials: Doacs vs HXMB: 2 Doacs vs VKA: 5 VKA vs MMBH: 7)	4661	Τα DOACs αποδείχθηκαν αποτελεσματικά στη δευτερογενή πρόληψη της ΦΘΕΝ σε νεοπλασματικούς ασθενείς, αλλά παρουσίασαν χαμηλό προφίλ ασφάλειας με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας σε σύγκριση με τις MMBH.
19. Ang Li et al, 2019 ¹¹⁴ (13 trials DOAC vs MMBH: 2 RCT, 9 prospective , 2 retrospective observational)	12533	Τα DOACs αποδείχθηκαν πιο αποτελεσματικά από τις MMBH στη δευτερογενή πρόληψη της ΦΘΕΝ. Όμως, είχαν χαμηλό προφίλ ασφάλειας λόγω της αύξησης του κινδύνου μείζονος και κλινικά σημαντικά μη μείζονος αιμορραγίας, παρόλο που οι απόλυτες διαφορές κινδύνου ήταν μικρές (2-3%). Η καλύτερη συμμόρφωση με DOACs σε σχέση με τις MMBH θεωρήθηκε ότι εξηγεί τις διαφορές στις αιμορραγικές επιπλοκές.
20. Al Yami et al 2018 ¹¹⁵ (8 trial DOAC vs MMBH/ VKA: 7 subgroup RCT & 1 RCT)	1851	Τα DOACs μπορεί να μειώσουν τη συχνότητα υποτροπής της ΦΘΕΝ σε ασθενείς με καρκίνο, χωρίς να τους θέτουν σε υψηλό κίνδυνο για μείζονα ή/και κλινικά σημαντικά μη μείζονα αιμορραγία.
21. Martinez Zapata et al, 2018 ¹¹⁶ (3 RCT Tinzaparin vs VKA)	1169	Οι βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες θεραπείες με την τινζαπαρίνη υπερτερούν των VKAs για την αποφυγή υποτροπών ΦΘΕΝ.

22. Kahale LA et al 2018 ¹¹⁷ , (19 RCT: 9 HXMB vs VKA, 5 Doacs vs VKA, 5 Doacs vs MMBH)	5766	Για τη μακροχρόνια θεραπεία της ΦΘΕΝ σε άτομα με καρκίνο, οι MMBH σε σύγκριση με τους VKA, πιθανόν να μειώνουν σημαντικά την επίπτωση ΦΘΕΝ. Τα DOACs σε σχέση με τις MMBH, πιθανόν να μειώνουν την επίπτωση ΦΘΕΝ, αλλά ενδέχεται να αυξάνουν τον κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας.
23. Vedovati M et al, 2018 ¹¹⁸ , (12: Doacs vs MMBH: 2 Doacs vs VKA: 4 VKA vs MMBH: 6)	4720	Σε ασθενείς με καρκίνο και ΦΘΕΝ, τα DOACs αποδείχθηκαν ασφαλή και αποτελεσματικά σε σύγκριση με τα άλλα αντιπηκτικά και είναι υποψήφια για εναλλακτική επιλογή των MMBH.
24. Diana M. Sobieraj et al ¹¹⁹ , 2018 (13 trials DOACS vs VKA vs MMBH: 9 RCTs & 4 subgroups RCTS)	6292	Τα DOACs υπερτερούν ως προς την μείωση των υποτροπών της ΦΘΕΝ σε ασθενείς με CAT σε σχέση με τις MMBH και τους VKAs, αλλά δεν μπορεί να αποκλειστεί ο αυξημένος κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας σε σχέση με τις MMBH.
25. Brunetti ND et al, 2016 ¹²⁰ (9 subgroup RCT: 7 Doacs vs VKA, 2 Doacs vs MMBH)	1952	Η χρήση των DOACs φαίνεται ότι είναι εξίσου αποτελεσματική και ασφαλής με τη συμβατική αντιπηκτική αγωγή με VKA για την πρόληψη της υποτροπής της ΦΘΕΝ σε καρκινοπαθείς. Ωστόσο, παρατηρείται υψηλότερη συχνότητα αιμορραγιών σε σύγκριση με τις MMBH.
26. Vedovati et al, 2015 ¹²¹ (6 subgroups RCT Doacs vs VKA)	1132	Τα DOACs φαίνεται να είναι εξίσου αποτελεσματικά και ασφαλή με τη συμβατική θεραπεία για την πρόληψη της ΦΘΕΝ σε ασθενείς με καρκίνο.
27. Florian Posch et al, 2015 ¹²² (6 RCT MMBH vs VKA & 4 subgroups RCT VKA vs DOACs)	3242 (2078 & 1164)	Οι MMBH και τα DOACs φάνηκε να είναι συγκρίσιμα όσον αφορά την πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕΝ και τον κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας.
28. Hulle VD et al, 2014 ¹²³ (5 subgroups RCT VKA vs DOACs)	973	Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των DOACs για την θεραπεία της οξείας συμπτωματικής CAT είναι τουλάχιστον συγκρίσιμες με εκείνες των VKAs.
29. Carrier M et al 2014 ¹²⁴ , 5 RCT MMBH vs VKA & 4 subgroups RCT VKA vs DOACs	2310	Οι MMBH θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της οξείας θρόμβωσης της σχετιζόμενης με τον καρκίνο. Η χρήση των DOACs δεν μπορεί να υποστηριχθεί έως ότου διεξαχθούν δοκιμές σύγκρισής τους με την MMBH.
30. Larsen TB et al, 2014 ¹²⁵ (4 subgroups RCT VKA vs DOACs)	759	Τα DOACs είναι αποτελεσματικά και ασφαλή για την τη θεραπεία της ΦΘΕΝ σε ασθενείς με καρκίνο.
31. Sardar P et al 2014 ¹²⁶ , (6 subgroups RCT VKA vs DOACs)	1197	Τα DOACs βρέθηκαν να είναι εξίσου ασφαλή και αποτελεσματικά σε ασθενείς με CAT, όσο και σε ασθενείς χωρίς καρκίνο.

Πίνακας 5. Μετα-αναλύσεις μελετών ασθενών με κακοήθειες και ΦΘΕΝ.

Κατευθυντήριες Οδηγίες

Στην αναζήτηση που πραγματοποιήθηκε, εντοπίστηκαν κατευθυντήριες οδηγίες από οκτώ διεθνείς εταιρείες που επικεντρώνονται στην αντιπηκτική θεραπεία σε ασθενείς με καρκίνο και εμφάνιση ΦΘΕΝ. Τα edoxaban, rivaroxaban και apixaban είναι τα μόνα από τα DOACs που έχουν συγκριθεί με τις MMBH σε κλινικές μελέτες και είναι αποδεκτά για την θεραπεία ΦΘΕΝ που σχετίζεται με τον καρκίνο.

Όσον αφορά τα βασικά σημεία αυτών που δημοσιεύθηκαν τα τελευταία πέντε χρόνια, ορισμένες συνιστούν τις MMBH ως θεραπεία πρώτης γραμμής για την ΦΘΕΝ που σχετίζεται με τον καρκίνο, ενώ άλλες συνιστούν τα DOACs υπό προϋποθέσεις και σε ασθενείς με συγκεκριμένα χαρακτηριστικά. Ειδικότερα, να μην υπάρχουν φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις των αναστολέων του παράγοντα Χα με την αντινεοπλασματική θεραπεία, να μην υπάρχει αυξημένος αιμορραγικός κίνδυνος και θρομβοκυττοπενία, φυσιολογική νεφρική και ηπατική λειτουργία, και τέλος, η κακοήθεια να μην εντοπίζεται στο γαστρεντερικό ή στο ουρογεννητικό σύστημα.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες που περιλαμβάνονται στην παρούσα ανασκόπηση είναι από τις εξής εταιρείες:

- ✓ Ευρωπαϊκή Εταιρεία Ιατρικής Ογκολογίας (ESMO), 2023³¹
- ✓ Διεθνής Πρωτοβουλία για τη Θρόμβωση και τον Καρκίνο (ITAC), 2022⁴⁸
- ✓ Εθνικό Ολοκληρωμένο Δίκτυο Καρκίνου (NCCN), 2021¹²⁷
- ✓ Αμερικάνικη Εταιρεία Αιματολογίας (ASH), 2021¹²⁸
- ✓ Αμερικανικό Κολλέγιο Ιατρών Θώρακα (ACCP), 2021⁶⁰
- ✓ Αμερικάνικη Εταιρεία Κλινικής Ογκολογίας (ASCO), 2019⁵⁰
- ✓ Ευρωπαϊκή Εταιρεία Καρδιολογίας (ESC), 2019⁵
- ✓ Διεθνής Εταιρεία Θρόμβωσης και Αιμόστασης (ISTH), 2018¹²⁹

Παρακάτω αναφέρονται τα βασικά σημεία ως προς την δευτερογενής πρόληψη των ασθενών με κακοήθεια και θρόμβωση από αυτές τις κατευθυντήριες οδηγίες.

ESMO 2023

- Στην οξεία φάση της ΦΘΕΝ συνιστάται η χορήγηση MMBH, UFH, fondaparinux, apixaban ή rivaroxaban [I, A]. Οι MMBH προτιμώνται έναντι της UFH ή του fondaparinux [V, A]. Η UFH προτείνεται σε σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία [IV, C].
- Η μακροχρόνια αντιπηκτική αγωγή περιλαμβάνει τις MMBH, τα DOACs πλην dabigatran, τα οποία προτιμώνται έναντι των VKAs [I, A].
- Οι MMBH προτιμώνται σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο για γαστρεντερική αιμορραγία, με καρκίνο του γαστρεντερικού και του ουρογεννητικού συστήματος και σε ασθενείς που λαμβάνουν ισχυρούς αναστολείς ή επαγωγείς της γλυκοπρωτεΐνης pgr και του CYP3A [II, B].
- Η παρατεταμένη αντιπηκτική αγωγή μετά τους 6 μήνες θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς με ενεργό καρκίνο οι οποίοι έχουν υψηλό κίνδυνο υποτροπής θρόμβωσης, χωρίς αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας [III, B].
- Για την τυχαία διαγνωσθείσα ΠΕ ακολουθείται η ίδια θεραπεία με τη συμπτωματική ΠΕ [II, A].
- Η τοποθέτηση φίλτρων κάτω κοίλης φλέβας προτείνεται σε ασθενείς με οξεία και σοβαρή ΦΘΕΝ και απόλυτες αντενδείξεις για αντιπηκτική θεραπεία [III, B], ή συμπληρωματικά με τα αντιπηκτικά σε υποτροπιάζουσες θρομβώσεις ή σε επέκταση της θρόμβωσης παρά τη βέλτιστη αντιπηκτική θεραπεία [IV, C].

ITAC 2022

- Για την αρχική θεραπεία, τις πρώτες 10 ημέρες, συνιστώνται οι MMBH και τα DOACs, τα οποία προτιμώνται σε ασθενείς χωρίς διαταραχές της γαστρεντερικής απορρόφησης, δίχως υψηλό κίνδυνο γαστρεντερικής ή ουρογεννητικής αιμορραγίας και ελλείπει ισχυρών αλληλεπιδράσεων [grade 1A]. Η UFH μπορεί να χρησιμοποιηθεί όταν οι MMBH ή τα DOACs αντενδείκνυνται (π.χ. GFR<30 ml/min) [grade 2C]. Επίσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί το fondaparinux [grade 2D].
- Θρομβόλυση μπορεί να εξεταστεί μόνο σε ειδικές περιπτώσεις, με ιδιαίτερη προσοχή στις αντενδείξεις, ιδίως στον αιμορραγικό κίνδυνο [guidance, evidence of very low quality].

- Κατά την αρχική θεραπεία τα φίλτρα ΚΚΦ θα μπορούσαν να εξεταστούν όταν η αντιπηκτική αγωγή αντενδείκνυται ή όταν η υποτροπή εμφανίζεται υπό βέλτιστη αντιπηκτική αγωγή [guidance, evidence of very low quality].
- Για την μακροχρόνια (έως έξι μήνες) και παρατεταμένη θεραπεία (πέραν των έξι μηνών) προτιμώνται οι ΜΜΒΗ έναντι των VKAs σε ασθενείς με $GFR \geq 30$ ml/min [grade 1A].
- Τα DOACs (edoxaban, rivaroxaban, apixaban) συνιστώνται όταν το $GFR \geq 30$ ml/min, ελλείψει ισχυρών αλληλεπιδράσεων με φάρμακα ή διαταραχής γαστρεντερικής απορρόφησης. Απαιτείται προσοχή σε κακοήθειες του γαστρεντερικού σωλήνα, καθώς τα διαθέσιμα δεδομένα δείχνουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας με τα edoxaban και rivaroxaban [grade 1A].
- Μετά από έξι μήνες, η συνέχιση ή όχι της αντιπηκτικής αγωγής με DOACs, ΜΜΒΗ ή VKAs πρέπει να βασίζεται στην αξιολόγηση της σχέσης οφέλους κινδύνου, τη δραστηριότητα του καρκίνου και την προτίμηση του ασθενούς [guidance, in the absence of data].

NCCN 2021

- Οι ΜΜΒΗ προτιμώνται έναντι των DOACs σε ασθενείς με κακοήθειες του γαστρεντερικού συστήματος [I].
- Η UFH αποτελεί εναλλακτική λύση των ΜΜΒΗ για την αρχική θεραπεία και προτιμάται σε ασθενείς με $CrCl < 30$ ml/min [I].
- Η συστηματική ή κατευθυνόμενη θρομβόλυση με καθετήρα ή εμβολεκτομή, συνιστάται σε ασθενείς με αιμοδυναμικά ασταθή ΠΕ και χαμηλό κίνδυνο αιμορραγίας [I].
- Η τοποθέτηση φίλτρου ΚΚΦ μπορεί να εξετασθεί όταν υπάρχει αντένδειξη χορήγησης αντιπηκτικής αγωγής σε οξεία ΦΘΕΝ, εντός ενός μηνός από την διάγνωση και συνιστάται η αφαίρεση αυτού, μόλις ο ασθενής δύναται να λάβει αντιπηκτική αγωγή [IIB].

ASH 2021

- Για την αρχική θεραπεία της ΦΘΕΝ σε νεοπλασματικούς ασθενείς συνιστάται η χορήγηση ΜΜΒΗ ή DOACs (rivaroxaban ή apixaban) (conditional recommendation). Αν δεν επιλεγούν τα νεότερα αντιπηκτικά, οι ΜΜΒΗ προτιμώνται έναντι της UFH ή του fondaparinux (strong recommendation).

- Για την μακροχρόνια θεραπεία της ΦΘΕΝ (3-6 μήνες), τα DOACs (apixaban, edoxaban και rivaroxaban) προτείνονται έναντι των MMBH (conditional recommendation). Οι VKAs δεν συνιστώνται. Το ίδιο σχήμα συνιστάται και για τη παρατεταμένη αντιπηκτική αγωγή (πέραν των έξι μηνών). Η χορήγηση των DOACs σε ασθενείς με καρκίνο του γαστρεντερικού σωλήνα, λόγω του υψηλότερου αναφερόμενου κινδύνου αιμορραγικών επιπλοκών πρέπει να γίνεται με προσοχή ή και να αποφεύγονται (conditional recommendation).

ACCP 2021

- Σε ασθενείς με οξεία ΦΘΕΝ και καρκίνο συνιστάται ένα από του στόματος χορηγούμενο φάρμακο με anti-Xa δράση έναντι των MMBH για τις φάσεις της πρώιμης και της μακροχρόνιας θεραπείας (strong recommendation).
- Τα edoxaban και rivaroxaban φαίνεται ότι σχετίζονται με υψηλότερο κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας του γαστρεντερικού σωλήνα από ότι οι MMBH σε ασθενείς με CAT και νεοπλασία στο γαστρεντερικό σωλήνα, όχι όμως και το apixaban.
- Το apixaban ή οι MMBH πρέπει να προτιμώνται σε ασθενείς με γαστρεντερικές κακοήθειες.

ASCO 2019

- Η αρχική αντιπηκτική αγωγή μπορεί να περιλαμβάνει τις MMBH, την UFH, το fondaparinux ή το rivaroxaban. Οι MMBH προτιμώνται έναντι της UFH, ελλείψει σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας (CrCl <30 ml/min) (strong recommendation).
- Για την μακροχρόνια αντιπηκτική αγωγή, οι MMBH, τα edoxaban και rivaroxaban συνιστώνται για τουλάχιστον έξι μήνες έναντι των VKAs. Τα DOACs σχετίζονται με αυξημένη επίπτωση μειζόνων αιμορραγιών σε κακοήθειες του γαστρεντερικού και του γεννητικού συστήματος. Χρειάζεται προσοχή με τα DOACs σε καταστάσεις με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας και τις αλληλεπιδράσεις με την αντινεοπλασματική θεραπεία (strong recommendation).
- Η αντιπηκτική αγωγή πέραν των αρχικών έξι μηνών θα πρέπει να συνιστάται σε επιλεγμένους ασθενείς με ενεργό καρκίνο, επανεκτιμώντας τακτικά το

προφίλ αιμορραγικού κινδύνου και οφέλους (weak to moderate recommendation).

- Η τοποθέτηση φίλτρου ΚΚΦ δεν πρέπει να προσφέρεται σε ασθενείς με χρόνια θρόμβωση (διάγνωση ΦΘΕΝ>4 εβδομάδες) ή σε ασθενείς με προσωρινή αντένδειξη για αντιπηκτικής αγωγής. Δεν υπάρχει ρόλος για τα φίλτρα ΚΚΦ για την πρωτογενή πρόληψη της ΦΘΕΝ, αλλά μπορεί να εξετάζονται σε ασθενείς με απόλυτη αντένδειξη για αντιπηκτική αγωγή σε οξεία και απειλητική για τη ζωή κατάσταση (weak recommendation).
- Η τοποθέτηση φίλτρου ΚΚΦ μπορεί να εξετασθεί συμπληρωματικά της αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με προοδευτική θρόμβωση παρά τη βέλτιστη αντιπηκτική αγωγή (weak recommendation).
- Η τυχαία ανακαλυφθείσα ΦΘΕΝ θα πρέπει να αντιμετωπίζεται όπως και η συμπτωματική (moderate recommendation).

ESC 2019

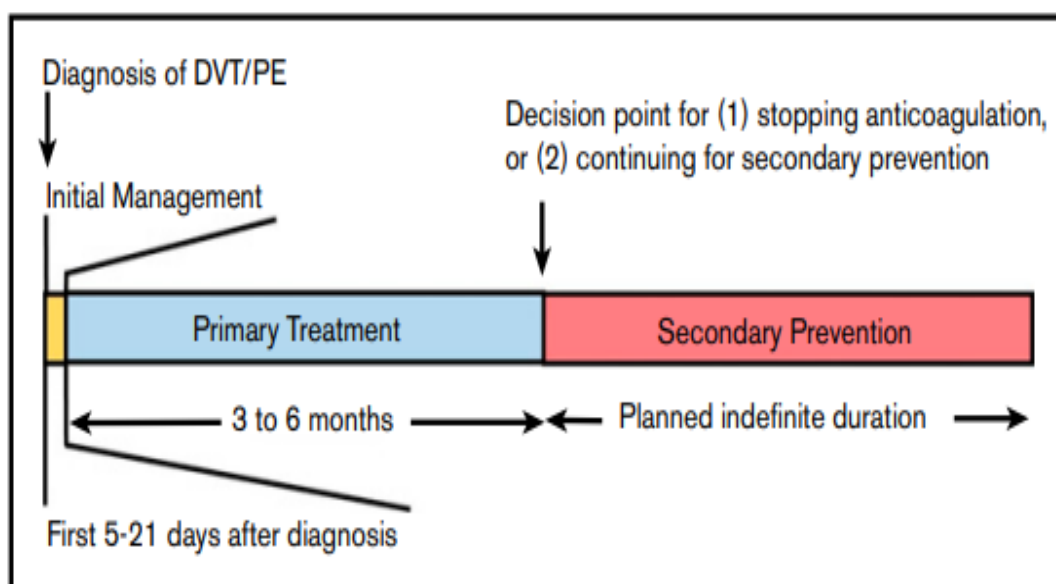
- Για τους πρώτους έξι μήνες συνιστάται η υποδόρια χορήγηση MMBH έναντι των VKAs [IIa, A].
- Τα rivaroxaban και edoxaban θα πρέπει να εξετάζονται ως εναλλακτική λύση των MMBH σε ασθενείς χωρίς γαστρεντερικό καρκίνο [IIa, A].
- Η παρατεταμένη αντιπηκτική αγωγή (> 6 μήνες) θα πρέπει να εξετάζεται για αόριστο χρονικό διάστημα ή μέχρι να θεραπευτεί ο καρκίνος [IIa, A].
- Η τυχαία ανακαλυφθείσα ΠΕ πρέπει να αντιμετωπίζεται όπως η συμπτωματική ΠΕ [IIa, A].

ISTH 2018

- Προτείνονται τα rivaroxaban και edoxaban σε οξεία ΦΘΕΝ, με χαμηλό κίνδυνο για αιμορραγία και χωρίς αλληλεπιδράσεις με την αντινεοπλασματική θεραπεία.
- Οι MMBH αποτελούν αποδεκτή εναλλακτική λύση και προτείνονται για ασθενείς με οξεία ΦΘΕΝ και υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, όπως ασθενείς με κακοήθειες ή βλάβες του γαστρεντερικού συστήματος και σωλήνες νεφροστομίας.

3.2 Σύνθεση αποτελεσμάτων

Στην παρούσα διπλωματική εργασία η ανάλυση των αποτελεσμάτων από τις κλινικές μελέτες και τις μετα-αναλύσεις που επιλέχθηκαν, πραγματοποιήθηκε με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες σε τρεις χρονικούς άξονες, την αρχική θεραπεία που αφορά τις πρώτες 5 με 21 ημέρες, την ενδιάμεση έως τους 3 με 6 μήνες και την παρατεταμένη θεραπεία, πέραν των 6 μηνών (εικόνα 19)⁵⁹. Παρουσιάζονται οι κύριες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες που συγκρίνουν την αντιπηκτική θεραπεία για το αντίστοιχο χρονικό διάστημα, καθώς και οι μετα-αναλύσεις. Επίσης, γίνεται αναφορά στην διαχείριση της θεραπευτικής αντιμετώπισης στην περίπτωση που υπάρχει υποτροπή της ΦΘΕΝ σε ασθενείς με ενεργό καρκίνο ή εμφάνιση θρομβοκυττοπενίας.



Εικόνα 19 . Φάσεις αντιπηκτικής θεραπείας σε ΦΘΕΝ⁵⁹.

3.2.1 Αρχική Θεραπεία

Η αρχική θεραπεία της ΦΘΕΝ για τους ασθενείς με καρκίνο είναι ίδια όπως και στον γενικό πληθυσμό και αναφέρεται στο χρονικό διάστημα των πρώτων 5 μέχρι 21 ημερών^{31,128}. Τα δεδομένα σχετικά με την αντιμετώπιση της CAT σε αυτήν την φάση είναι κυρίως έμμεσα, από μελέτες που διεξήχθησαν σε μη καρκινοπαθείς ασθενείς. Οι διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές είναι η αντιπηκτική θεραπεία, η οποία περιλαμβάνει την UFH, τις MMBH, το fondaparinux, τους VKAs και τα DOACs, δεύτερον η τοποθέτηση φίλτρου ΚΚΦ και τέλος η θεραπεία επαναιμάτωσης σε ορισμένες περιπτώσεις, με συστηματική θρομβόλυση ή με θρομβόλυση μέσω καθετήρα ή με χειρουργική θρομβεκτομή.

Όσον αφορά τις ηπαρίνες, χρησιμοποιούνται κυρίως οι MMBH, επειδή έχουν περισσότερα πλεονεκτήματα στην καθημερινή κλινική πράξη από την UFH. Έχουν προβλέψιμη δράση, ευκολότερη παρεντερική χορήγηση μία ή δύο φορές την ημέρα, χωρίς να χρειάζεται συνεχής ενδοφλέβια έγχυση και επαναλαμβανόμενες φλεβοκεντήσεις για την παρακολούθηση του aPTT ούτε και προσαρμογή της δόσης όπως η UFH, καθώς έχουν μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής. Ακόμη, έχουν μικρότερο κίνδυνο αιμορραγικών επιλοκών, εμφάνισης συνδρόμου HIT II και οστεοπόρωσης. Το fondaparinux μπορεί να χορηγηθεί επίσης σε ασθενείς με ιστορικό HIT II. Η δόση των MMBH χρειάζεται προσαρμογή σε ασθενείς με GFR=15-30ml/min, ενώ το fondaparinux σε ασθενείς με GFR=30-50ml/min και αντενδείκνυται σε ασθενείς με GFR<30ml/min⁵. Στην εικόνα 20 αναφέρονται τα σχήματα χορήγησης των MMBH και του fondaparinux που δίνονται για την θεραπεία της ΦΘΕΝ σε υποδόρια μορφή¹³⁰.

	Dosage	Interval
Enoxaparin	1.0 mg/kg	Every 12 h
	or	
	1.5 mg/kg ^a	Once daily ^a
Tinzaparin	175 IU/kg	Once daily
Dalteparin	100 IU/kg ^b	Every 12 h ^b
	or	
	200 IU/kg ^b	Once daily ^b
Nadroparin ^c	86 IU/kg	Every 12 h
	or	
	171 IU/kg	Once daily
Fondaparinux	5 mg (body weight <50 kg);	Once daily
	7.5 mg (body weight 50–100 kg);	
	10 mg (body weight >100 kg)	

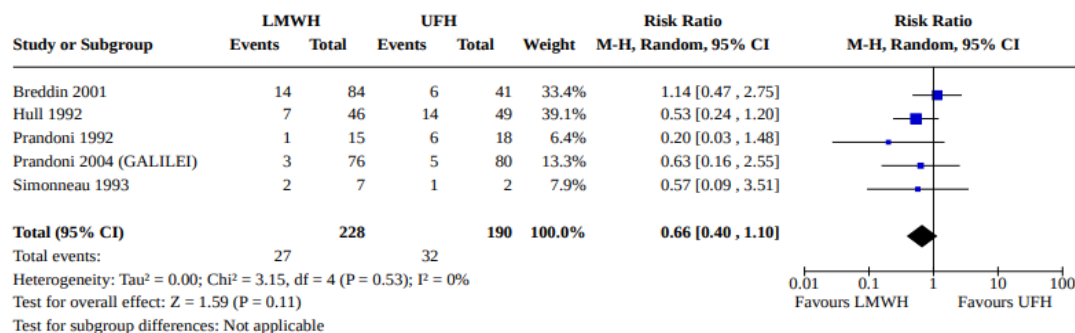
Εικόνα 20. Οι δόσεις των MMBH και του fondaparinux που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της ΦΘΕΝ¹³⁰.

Από την άλλη πλευρά, η UFH προτιμάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική διαταραχή (GFR<30 ml/min), νοσογόνο παχυσαρκία και σε αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς. Το σχήμα που χρησιμοποιείται σε ασθενείς με ΦΘΕΝ απαιτεί αρχικά μία δόση εφόδου 80 μονάδες ανά Kg και έπειτα 18 μονάδες ανά Kg και ανά ώρα σε ενδοφλέβια στάγδην έγχυση και έπειτα ανάλογα με τον χρόνο του aPTT, τροποποιείται η δόση, με στόχο aPTT 1,5-2,5 φορές μεγαλύτερο από αυτό του μάρτυρα, δηλαδή περίπου στα 46-70 δευτερόλεπτα (εικόνα 21)^{130,131}. Όταν χρησιμοποιούνται οι VKAs, αρχικά χρειάζεται ταυτόχρονη χορήγηση παρεντερικού αντιπηκτικού για τις πρώτες 5 ημέρες και μέχρι το INR να είναι μεταξύ 2 και 3 για δύο διαδοχικές ημέρες.

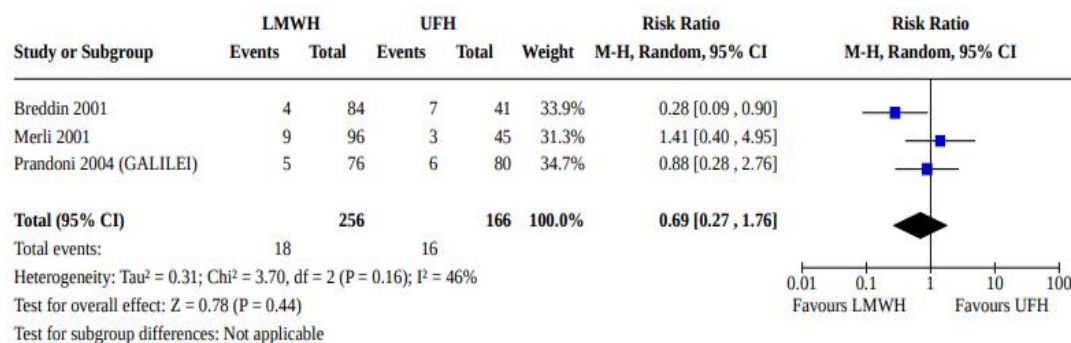
Activated partial thromboplastin time	Change of dosage
<35 s (<1.2 × control)	80 U/kg bolus, increase infusion rate by 4 U/kg/h
35–45 s (1.2–1.5 × control)	40 U/kg bolus, increase infusion rate by 2 U/kg/h
46–70 s (1.5–2.3 × control)	No change
71–90 s (2.3–3.0 × control)	Reduce infusion rate by 2 U/kg/h
>90 s (>3.0 × control)	Stop infusion for 1 h, then reduce infusion rate by 3 U/kg/h

Εικόνα 21. Ρύθμιση της δοσολογίας UFH με βάση το βάρος βάσει του ενεργοποιημένου μερικού χρόνου θρομβοπλαστίνης (aPTT)^{130,131}.

Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση το 2021¹⁰² παρατηρήθηκε ότι η χορήγηση MMBH σχετίζεται με μειωμένη θνητότητα έναντι της UFH στην πρώιμη φάση θεραπείας. Αυτή περιελάμβανε πέντε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες με 418 ασθενείς με καρκίνο. Διαπιστώθηκε ότι οι MMBH μπορούν να μειώσουν τη θνητότητα στους τρεις μήνες (RR=0,66) έναντι της UFH (εικόνα 22). Ωστόσο, δεν υπήρχαν διαθέσιμα δεδομένα ξεχωριστά για την ΕΒΦΘ και ΠΕ. Μια άλλη μετα-ανάλυση τριών τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών με 422 συμμετέχοντες, έδειξε ότι οι MMBH μπορεί να μειώσει ελαφρώς την επανεμφάνιση ΦΘΕΝ σε σχέση με την UFH (RR=0,69), (εικόνα 23)¹⁰².



Εικόνα 22. Θνητότητα MMBH έναντι UFH στους 3 μήνες¹⁰².



Εικόνα 23. Επανεμφάνιση ΦΘΕΝ μετά από χορήγηση MMBH έναντι UFH στους 3 μήνες¹⁰².

Μια άλλη μελέτη με 54 ασθενείς συνέκρινε μεταξύ τους τις MMBH, τη δαλτεπαρίνη και την τινζαπαρίνη, και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η δαλτεπαρίνη μπορεί να ελαττώσει ελαφρώς τη θνησιμότητα ($RR=0,86$) και ίσως να μειώσει την υποτροπή της ΦΘΕΝ ($RR=0,44$). Όσον αφορά τις αιμορραγίες, αυξάνει ελαφρώς τις μείζονες ($RR=2,19$) και μειώνει ελαφρώς τις μέτριες αιμορραγίες ($RR=0,82$)¹³².

Επίσης, οι MMBH προτιμώνται έναντι του fondaparinux στην αρχική φάση θεραπείας της ΦΘΕΝ. Σε μια μελέτη όπου συμπεριλήφθησαν 113 ασθενείς το fondaparinux συγκρίθηκε με τις ηπαρίνες (UFH και MMBH) και διαπιστώθηκε ότι μπορεί να αυξήσει τη θνητότητα στους τρεις μήνες ($RR=1,25$), χωρίς ουσιαστική διαφορά στις υποτροπές ΦΘΕΝ ($RR=0,93$). Ταυτόχρονα, οδηγεί σε μικρή έως μηδενική διαφορά στις μείζονες αιμορραγίες ($RR=0,82$) και πιθανώς αυξάνει τις μη σημαντικές αιμορραγίες ($RR=1,53$)¹³³.

Μια ακόμη επιλογή για την αρχική θεραπεία της ΦΘΕΝ σε ασθενείς με νεοπλασίες αποτελούν τα DOACs. Υπάρχουν δεδομένα τα οποία υποστηρίζουν αυτήν την θέση και προέρχονται από τις μελέτες που αφορούν τον γενικό πληθυσμό⁵³⁻⁵⁸. Οι τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με καρκίνο και ΦΘΕΝ σύγκριναν τα rivaroxaban, edoxaban και apixaban έναντι της δαλτεπαρίνης και αξιολόγησαν τις εκβάσεις ως προς τις υποτροπές ΦΘΕΝ, τις μείζονες αιμορραγίες και την θνητότητα⁸⁵⁻⁸⁸. Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών καθώς και των μεταanalύσεων δείχνουν ότι τα DOACs σε σχέση με τις MMBH μειώνουν τον κίνδυνο υποτροπών ΦΘΕΝ, με μικρή αύξηση των μειζόνων αιμορραγιών, χωρίς ουσιαστική διαφορά στην θνητότητα⁹⁶⁻¹⁰¹.

Όσον αφορά την δοσολογία των DOACs, το apixaban χορηγείται σε αρχική δόση 10mg δύο φορές την ημέρα για τις πρώτες επτά ημέρες και ακολούθως στην συνήθη δόση 5mg δύο φορές την ημέρα, ενώ για το rivaroxaban η αρχική δόση είναι 15 mg δύο φορές ημερησίως για τις πρώτες 21 ημέρες και στην συνέχεια 20mg μία φορά την

ημέρα. Το edoxaban δεν μπορεί να χορηγηθεί ως αρχική θεραπεία. Η συνήθης δόση χορήγησης μετά την αρχική θεραπεία με ταχέως δρώντα αντιπηκτικά είναι 60 mg δις ημερησίως^{5,52}. Τα DOACs επίσης χρειάζεται να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας. Τα rivaroxaban και edoxaban αντενδείκνυνται σε ασθενείς με $GFR < 30 \text{ ml/min}$, ενώ το apixaban αντενδείκνύεται σε ασθενείς με $GFR < 15 \text{ ml/min}$ ^{5,52}. Επιπρόσθετα, τα apixaban και rivaroxaban αντενδείκνυνται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική νόσο⁵² και δεν πρέπει να χορηγούνται επίσης σε συνδυασμό με ισχυρούς επαγωγείς και αναστολείς του CYP3A4 και της p-gp⁵², ενώ τα dabigatran και edoxaban δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με ισχυρούς επαγωγείς και αναστολείς της p-gp⁵².

Ένα ποσοστό των ασθενών που διαγιγνώσκονται με ΦΘΕΝ ενδέχεται να παρουσιάζουν απόλυτες ή σχετικές αντενδείξεις για να λάβουν αντιπηκτική θεραπεία, όπως η ενεργός αιμορραγία και η σοβαρή θρομβοπενία (εικόνα 24)⁵⁰. Εναλλακτική θεραπευτική επιλογή σε αυτούς τους ασθενείς αποτελεί η τοποθέτηση του φίλτρου κάτω κοίλης φλέβας (ΚΚΦ), με στόχο να αποτραπεί μηχανικά η μετανάστευση των θρόμβων που δημιουργούνται στις φλέβες των κάτω άκρων στην πνευμονική κυκλοφορία. Τα φίλτρα κάτω κοίλης φλέβας εισάγονται διαδερμικά, μπορεί να είναι μόνιμα ή προσωρινά και χρειάζεται τακτικά επανεκτίμηση, ώστε να ξεκινά άμεσα η θεραπεία με αντιπηκτικά όταν αίρονται οι αντενδείξεις, ενώ απαιτείται προσοχή επειδή συνδέονται με εμφάνιση αιμορραγίας, θρομβώσεων και λοιμώξεων.

Στους ασθενείς με CAT δεν έχουν πραγματοποιηθεί τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες που να αξιολογούν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των φίλτρων ΚΚΦ, επομένως τα δεδομένα προέρχονται είτε από αναδρομικές ή μελέτες παρατήρησης είτε από τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες στον γενικό πληθυσμό. Στην μελέτη PREPIC, η τοποθέτηση μόνιμου φίλτρου ΚΚΦ επιπλέον της αντιπηκτικής θεραπείας σχετίστηκε με σημαντική μείωση του κινδύνου υποτροπιάζουσας ΠΕ, όμως με σημαντική αύξηση του κινδύνου της ΕΒΦΘ και χωρίς σημαντική διαφορά στην θνητότητα¹³⁴. Σε μια συστηματική ανασκόπηση που περιλάμβανε 11 μελέτες με 2055 ασθενείς στους οποίους τοποθετήθηκε φίλτρο ΚΚΦ και 2.149 χωρίς τοποθέτηση φίλτρου ΚΚΦ φάνηκε ότι η χρήση φίλτρου ΚΚΦ σχετίζεται με μείωση κατά 50% της ΠΕ, 70% αύξηση της ΕΒΦΘ, χωρίς διαφορά στην συνολική θνησιμότητα¹³⁵.

Σε μια αναδρομική μελέτη βάσης δεδομένων που περιλάμβανε ασθενείς με κακοήθειες αξιολογήθηκαν 33.740 ασθενείς με καρκίνο και ΕΒΦΘ που είχαν φίλτρα

ΚΚΦ έναντι 54.845 ασθενών χωρίς φίλτρο και διαπιστώθηκε αυξημένη επιβίωση χωρίς πνευμονική εμβολή (HR=0,69), δίχως να παρατηρηθεί αυξημένος κίνδυνος υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ¹³⁶. Μια ακόμη αναδρομική μελέτη συνέκρινε τη χρήση φίλτρων ΚΚΦ σε ασθενείς με καρκίνο και αντένδειξη χορήγησης αντιπηκτικής θεραπείας με 247 ασθενείς χωρίς φίλτρο ΚΚΦ, και παρατηρήθηκε μικρότερος κίνδυνος θανάτου όχι στατιστικά σημαντικός, αλλά στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη θνητότητα σε ασθενείς με ΠΕ¹³⁷. Σε άλλες μελέτες κοόρτης που περιλάμβαναν ασθενείς με CAT και έφεραν φίλτρα ΚΚΦ, φαίνεται μακροπρόθεσμα ότι υπάρχει αυξημένος κίνδυνος υποτροπών ΦΘΕΝ χωρίς αύξηση της επιβίωσης^{138,139}. Με βάση αυτά τα δεδομένα οι κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν την χρήση των φίλτρων ΚΚΦ στην οξεία φάση της ΦΘΕΝ όταν υπάρχει αντένδειξη για αντιπηκτική αγωγή, με προτιμότερη την τοποθέτηση αφαιρούμενων φίλτρων¹⁴⁰ και συνεχή επανεκτίμηση των αντενδείξεων. Όταν ο αιμορραγικός κίνδυνος μειωθεί συνιστάται η αφαίρεση του φίλτρου και η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής^{31,48,50,128}.

Absolute contraindications*
Non-DOACs and DOACs
Active major, serious, or potentially life-threatening bleeding not reversible with medical or surgical intervention, including but not limited to any active bleeding in a critical site (eg, intracranial, pericardial, retroperitoneal, intraocular, intra-articular, intraspinal)
Severe, uncontrolled malignant hypertension
Severe, uncompensated coagulopathy (eg, liver failure)
Severe platelet dysfunction or inherited bleeding disorder
Persistent, severe thrombocytopenia (< 20,000/ μ L)
High-risk invasive procedure in a critical site, including but not limited to lumbar puncture, spinal anesthesia, epidural catheter placement
DOAC specific
Concurrent use of potent P-glycoprotein or CYP3A4 inhibitors or inducers
Relative contraindications†
Non-DOACs and DOACs
Intracranial or spinal lesion at high risk for bleeding‡§
Active GI ulceration at high risk of bleeding‡§
Active but non-life-threatening bleeding (eg, trace hematuria)‡§
Intracranial or CNS bleeding within past 4 weeks‡§
Recent high-risk surgery or bleeding event‡§
Persistent thrombocytopenia (< 50,000/ μ L)‡§
Patients for whom anticoagulation is of uncertain benefit
Patient receiving end-of-life/hospice care
Very limited life expectancy with no palliative or symptom reduction benefit
Asymptomatic thrombosis with concomitant high risk of serious bleeding
Patient characteristics and values
Preference or refusal
Nonadherence to dosing schedule, follow-up, or monitoring

Εικόνα 24. Αντενδείξεις αντιπηκτικής θεραπείας σε ασθενείς με καρκίνο⁵⁰.

Αρκετοί ογκολογικοί ασθενείς με ΦΘΕΝ μπορεί να εμφανίσουν αυξημένη θνητότητα πρώιμα, εξαιτίας αιμοδυναμικής αστάθειας στην οξεία φάση της θρόμβωσης, η οποία ορίζεται ως καρδιακή ανακοπή ή καταπληξία ή επίμονη υπόταση (ΣΑΠ <90mmHg ή πτώση ΣΑΠ >40mmHg για περισσότερο από 15 λεπτά)⁵. Στον

γενικό πληθυσμό οι ασθενείς που παρουσιάζουν αυτή την κλινική εικόνα αντιμετωπίζονται με υποστηρικτικά μέτρα, αγγειοσυσπαστικά και ινóτροπα φάρμακα σε συνδυασμό με θεραπεία επαναιμάτωσης, κυρίως συστηματική θρομβόλυση και πιο σπάνια με χειρουργική εμβολεκτομή ή με επαναιμάτωση μέσω καθετήρα, εφόσον η θρομβόλυση αντενδεικνύεται⁵.

Τα δεδομένα ωστόσο σχετικά με τα οφέλη και τους κινδύνους της θρομβολυτικής θεραπείας σε ογκολογικούς ασθενείς είναι περιορισμένα. Μια πρόσφατη αναδρομική μελέτη αξιολόγησε 1.297 ασθενείς με ΕΒΦΘ στα κάτω άκρα ή στην κάτω κοίλη φλέβα οι οποίοι υποβλήθηκαν σε κατευθυνόμενη θρομβόλυση μέσω καθετήρα ή μόνο σε αντιπηκτική αγωγή. Στους ασθενείς αυτούς δεν διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των δυο ομάδων στην ενδονοσοκομειακή θνητότητα. Όμως στους ασθενείς που έλαβαν θρομβολυτική θεραπεία παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος ενδοκράνιας αιμορραγίας¹⁴¹. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του ITAC το 2022, θρομβολυτική αγωγή σε ασθενείς με καρκίνο και ΦΘΕΝ μπορεί να χορηγηθεί σε ειδικές περιπτώσεις όπου υπάρχει αιμοδυναμική αστάθεια χωρίς αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο.

Σύμφωνα με τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες οι ΜΜΒΗ θεωρούνται ως φάρμακα πρώτης εκλογής έναντι της UFH και του fondaparinux για την αρχική φάση θεραπείας της ΦΘΕΝ για τους ασθενείς με νεοπλασία. Τα DOACs αποτελούν ασφαλή εναλλακτική επιλογή σε ασθενείς με χαμηλό αιμορραγικό κίνδυνο και ελλείπει σημαντικών αλληλεπιδράσεων με την αντινεοπλασματική θεραπεία^{31,48,50,127,128}. Πρέπει να αποφεύγονται ή να χορηγούνται με προσοχή σε κακοήθειες που εντοπίζονται στο γαστρεντερικό και στο ουρογεννητικό σύστημα. Η UFH προτιμάται σε ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια και η τοποθέτηση φίλτρων ΚΚΦ όταν υπάρχει αντένδειξη χορήγησης των αντιπηκτικών.

3.2.2 Μακροχρόνια Θεραπεία

Η μακροχρόνια και η παρατεταμένη θεραπεία της ΦΘΕΝ περιλαμβάνει το χρονικό διάστημα μετά την αρχική φάση έως και τους 3 με 6 μήνες και πλέον αυτών. Τις προηγούμενες δεκαετίες οι ΜΜΒΗ θεωρούνταν η πρώτη επιλογή για τους ογκολογικούς ασθενείς με ΦΘΕΝ, αφού σε αρκετές μελέτες και μετα-αναλύσεις διαπιστώθηκε ότι παρουσιάζουν χαμηλότερο ποσοστό υποτροπών και παρόμοιο κίνδυνο αιμορραγίας σε σύγκριση με τους VKAs. Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια τα DOACs συγκρίθηκαν σε μελέτες αρχικά με τους VKAs και έπειτα με τις ΜΜΒΗ και φαίνεται ότι αποτελούν εναλλακτική επιλογή ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε ασθενείς με ΦΘΕΝ και νεοπλασία υπό ορισμένες προϋποθέσεις .

Την τελευταία 20ετία έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές μελέτες που συνέκριναν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των ΜΜΒΗ και των VKAs σε αυτόν τον πληθυσμό. Στον πίνακα 1 αναφέρονται οι σημαντικότερες μελέτες από αυτές, με τα βασικά χαρακτηριστικά τους. Πιο αναλυτικά, στη μελέτη CATHANOX⁷⁶ η οποία περιλάμβανε 146 ασθενείς με κακοήθειες, συγκρίθηκε η ενοξαπαρίνη (1,5mg/kg x1) έναντι της βαρφαρίνης για 3 μήνες και διαπιστώθηκε ότι δεν διέφερε στο πρωτογενές καταλυτικό σημείο της υποτροπιάζουσας ΦΘΝ ή μείζονος αιμορραγίας στο τρίμηνο. Ταυτόχρονα, στους ασθενείς που έλαβαν enoxaparin παρατηρήθηκαν λιγότερες μείζονες αιμορραγίες (21,5% έναντι 10,5%) και καθόλου θανατηφόρες (6 στην ομάδα της βαρφαρίνης).

Επίσης, στη μελέτη CLOT⁷⁷ που συμμετείχαν 672 ασθενείς με καρκίνο και ΦΘΕΝ, οι μισοί έλαβαν dalteparin σε δόση 200 IU/Kg x1 για 1 εβδομάδα και μετά VKA και οι άλλοι μισοί μόνο dalteparin για έξι μήνες (200 IU/Kg x1 για ένα μήνα και μετά 150 IU/Kg για πέντε μήνες), αξιολογήθηκε ως πρωτογενές σημείο η υποτροπή της ΦΘΕΝ. Στην ομάδα της dalteparin παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικά λιγότερες υποτροπές ΦΘΕΝ (9%) συγκριτικά με την ομάδα των VKA (17%) (HR=0,48, P=0,002), ενώ δεν διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά στις μείζονες αιμορραγίες (6% και 4% αντίστοιχα) και στην θνητότητας στους έξι μήνες (39% και 41% αντίστοιχα).

Στη μελέτη ONCENOX⁷⁸ συμμετείχαν 101 ασθενείς με CAT. Αρχικά έλαβαν enoxaparin 1mg/kgx2 για 5 ημέρες και μετά τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε enoxaparin 1mg/kgx1 ή 1,5mg/kgx1 ή βαρφαρίνη για άλλες 175 ημέρες. Η θεραπεία με enoxaparin και στις δύο δόσεις ήταν καλά ανεκτή και αποτελεσματική στην πρόληψη των υποτροπών και στην επέκταση της ΦΘΕΝ, ενώ δεν υπήρχαν

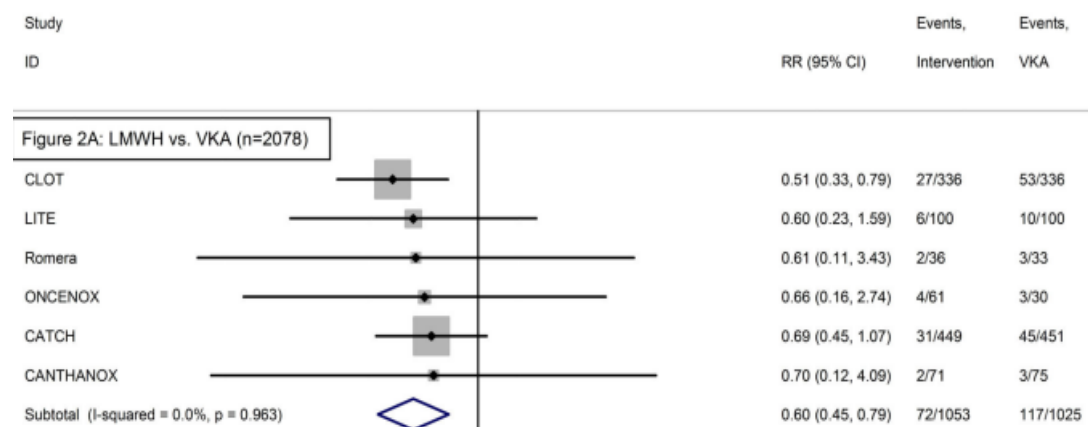
σημαντικές διαφορές στις μείζονες και ελάσσονες αιμορραγίες. Δεν παρατηρήθηκαν ενδοκράνιες ή θανατηφόρες αιμορραγίες σε καμία ομάδα.

Στην μελέτη LITE⁷⁹ τυχαιοποιήθηκαν 200 ασθενείς με καρκίνο και εγγύς ΕΒΦΘ, οι 100 ελάμβαναν tinzaparin υποδόρια μία φορά ημερησίως και οι άλλοι 100 βαρφαρίνη για τρεις μήνες. Τα αποτελέσματα αξιολογήθηκαν στους τρεις και 12 μήνες. Στους 12 μήνες, παρουσιάστηκε σημαντική μείωση των υποτροπών της ΕΒΦΘ ανάμεσα στις δύο ομάδες (7% με τινζαπαρίνη και 16% με VKA, RR=0,44). Οι μείζονες αιμορραγίες δεν διέφεραν ανάμεσα στις δύο ομάδες (27% και 24% αντίστοιχα), ενώ η θνητότητα ήταν υψηλή (47%) σε κάθε ομάδα πιθανότητα λόγω της εξέλιξης της κακοήθειας.

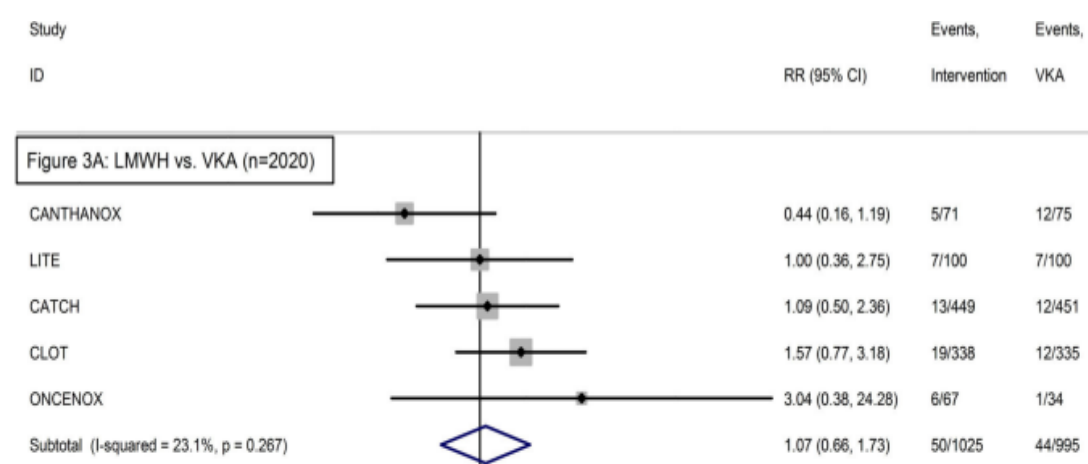
Η μελέτη CATCH⁸⁰ αξιολόγησε την χορήγηση tinzaparin έναντι των VKA για 6 μήνες σε 900 ασθενείς με καρκίνο και ΕΒΦΘ, ως προς τις υποτροπές σε συμπτωματικούς ασθενείς ή ασθενείς με τυχαία ΦΘΕΝ. Υποτροπή εμφανίστηκε σε 31 από τους 449 ασθενείς που έλαβαν tinzaparin και σε 45 από τους 451 ασθενείς με βαρφαρίνη (7,2% έναντι 10,5% με HR=0,65, P=0,07). Δεν υπήρχαν διαφορές στις μείζονες αιμορραγίες ή στην συνολική θνητότητα, ενώ παρατηρήθηκε μείωση των κλινικά σημαντικών μη μειζόνων αιμορραγιών στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν tinzaparin (HR=0,58, P=0,004).

Οι μεταanalύσεις και οι ανασκοπήσεις των μελετών αυτών επιβεβαίωσαν την αποτελεσματικότητα των MMBH για την μακροχρόνια θεραπεία της CAT έναντι των VKA με παρόμοια ασφάλεια και αποτελεσματικότητα ώστε στις κατευθυντήριες οδηγίες να προτιμώνται έναντι των VKA^{31,48,127,128,50,129}.

Σε μια μετανάλυση πέντε κλινικών μελετών που σύγκριναν τις MMBH και τους VKAs, διαπίστωσαν ότι οι MMBH σχετίστηκαν με σημαντική μείωση του κινδύνου υποτροπής της ΦΘΕΝ (HR=0,52), χωρίς σημαντική αύξηση των σοβαρών αιμορραγιών (RR=1,06)¹²⁴. Σε μία άλλη μετανάλυση αξιολογήθηκαν έξι μελέτες που περιλάμβαναν 2.078 ασθενείς με νεοπλασία. Οι MMBH σε σύγκριση με τους VKAs εμφάνισαν χαμηλότερο σχετικό κίνδυνο υποτροπής ΦΘΕΝ (RR=0,60), ενώ ο κίνδυνος σοβαρής αιμορραγίας δεν διέφερε σημαντικά (RR=1,07) (εικόνες 25,26)¹²². Παρόμοια αποτελέσματα διαπιστώθηκε σε μια μετα-ανάλυση το 2018 από την Vedovati και συνεργάτες¹¹⁸.

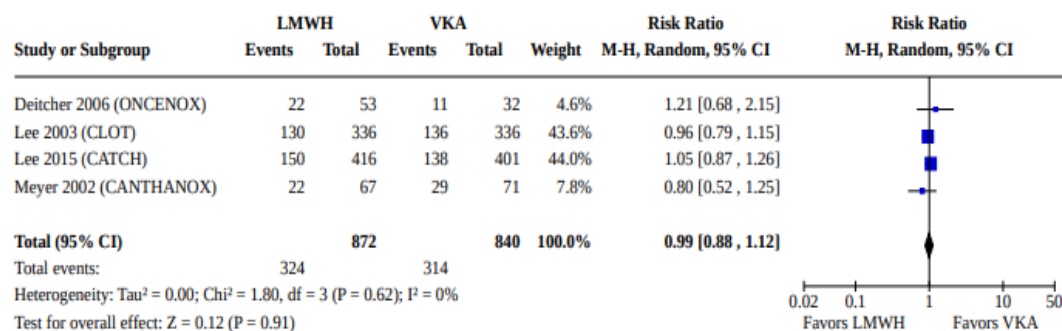


Εικόνα 25. Σχετικός κίνδυνος υποτροπής ΦΘΕΝ, ΜΜΒΗ έναντι VKA, από την μετα-ανάλυση Posch¹²².

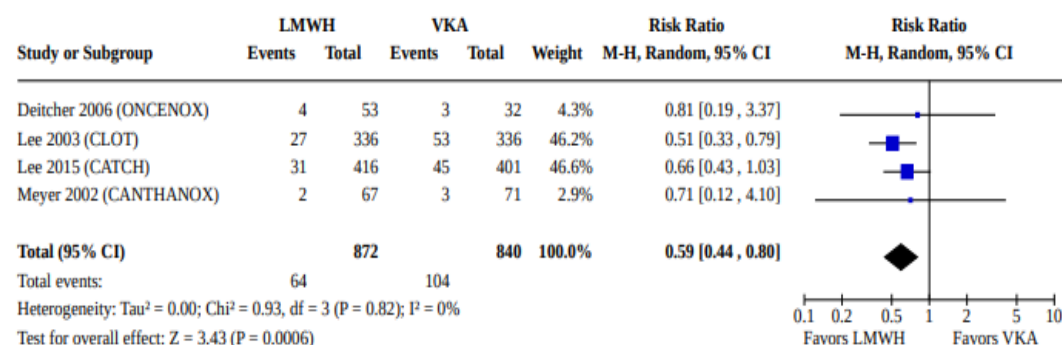


Εικόνα 26. Κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας, ΜΜΒΗ έναντι VKA, από την μετα-ανάλυση Posch¹²².

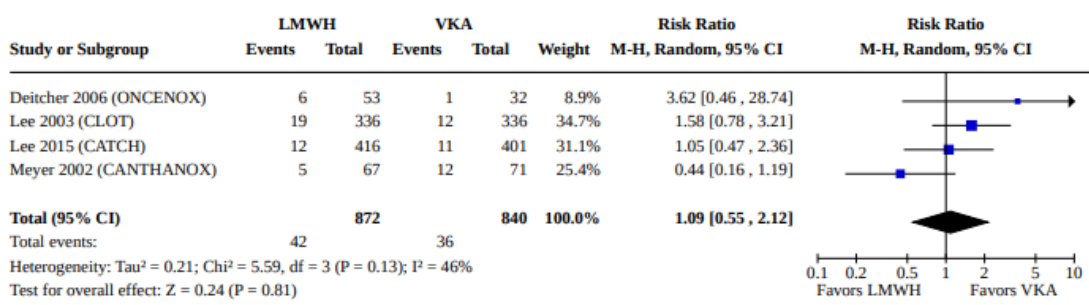
Σε μια ανασκόπηση που περιλάμβανε επτά κλινικές δοκιμές που σύγκριναν τις ΜΜΒΗ με τους VKA για την μακροχρόνια θεραπεία των ογκολογικών ασθενών με ΦΘΕΝ¹¹⁷ αξιολογήθηκαν τέσσερις μελέτες με 1.712 ασθενείς όσον αφορά την θνητότητα, και διαπιστώθηκε ότι οι ΜΜΒΗ μπορεί να έχουν μικρή έως μηδενική διαφορά στη θνητότητα σε σύγκριση με τους VKAs (RR=0,99) (εικόνα 27). Τα δεδομένα για την υποτροπιάζουσα ΦΘΕΝ προήλθαν από τέσσερις μελέτες με 956 συμμετέχοντες και παρατηρήθηκε ότι οι ΜΜΒΗ μειώνουν σημαντικά τις υποτροπές στους έξι μήνες, σε σύγκριση με τους VKAs (RR=0,59) (εικόνα 28), ενώ για τις μείζονες αιμορραγίες δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην επίπτωση (RR=1,09) (εικόνα 29). Ομοίως και για τις κλινικά μη σημαντικές αιμορραγίες (RR=0,78).



Εικόνα 27. MMBH έναντι VKA για μακροχρόνια θεραπεία ΦΘΕΝ σε ασθενείς με καρκίνο: Ονητότητα στους 6 μήνες¹¹⁷.



Εικόνα 28. MMBH έναντι VKA για μακροχρόνια θεραπεία ΦΘΕΝ σε ασθενείς με καρκίνο: Υποτροπιάζουσα ΦΘΕΝ στους 6 μήνες¹¹⁷.



Εικόνα 29. MMBH έναντι VKA για μακροχρόνια θεραπεία ΦΘΕΝ σε ασθενείς με καρκίνο: Μείζονες αιμορραγίες στους 6 μήνες¹¹⁷.

Τα DOACs λόγω των αρκετών πλεονεκτημάτων τους έναντι των VKA και των MMBH, αποτελούν πλέον φάρμακα πρώτης εκλογής για την μακροχρόνια θεραπεία της ΦΘΕΝ στον γενικό πληθυσμό σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες^{5,59,60}. Τα δεδομένα αυτά προέκυψαν από μελέτες οι οποίες αξιολόγησαν τα DOACs έναντι των VKA και απέδειξαν ότι είναι εξίσου αποτελεσματικά ως προς τις υποτροπές της ΦΘΕΝ, με παρόμοια ή περισσότερη ασφάλεια ως προς τις αιμορραγίες⁵³⁻⁵⁸. Στην

εικόνα 30 αναφέρονται τα βασικά χαρακτηριστικά των DOACs, ενώ στην εικόνα 31 παρουσιάζονται οι μελέτες σύγκρισης με τους VKA για την θεραπεία της ΦΘΕΝ στον γενικό πληθυσμό¹⁴².

Characteristics ^a	Apixaban	Dabigatran	Edoxaban	Rivaroxaban
Target	Factor Xa	Factor IIa	Factor Xa	Factor Xa
Time to peak effect	1–2 h	1–3 h	1–2 h	2–4 h
Half-life	8–14 h	14–17 h	5–11 h	7–11 h
Renal elimination	27%	80%	50%	33%
Caveats due to interactions with concomitant medication ^b	Not recommended in patients receiving concomitant systemic treatment with strong inhibitors of both CYP3A4 and P-gp (azole antimycotics, HIV protease inhibitors). Concomitant use with strong CYP3A4 and P-gp inducers (rifampicin, phenytoin, carbamazepine, phenobarbital, or St John's Wort) may lead to an ~50% reduction in apixaban exposure.	Strong P-gp inhibitors (systemic ketoconazole, cyclosporine, itraconazole, and dronedarone) are contraindicated. Concomitant treatment with tacrolimus is not recommended. Concomitant administration of P-gp inducers (rifampicin, St John's wort, carbamazepine, and phenytoin) is expected to result in decreased dabigatran plasma concentrations and should be avoided.	In patients concomitantly taking edoxaban and the P-gp inhibitors cyclosporine, dronedarone, erythromycin, or ketoconazole, the recommended dose is 30 mg edoxaban o.d.	Not recommended in patients receiving concomitant systemic treatment with strong inhibitors of both CYP3A4 and P-gp (azole antimycotics, HIV protease inhibitors)
Further conditions in which NOACs are contraindicated or not recommended ^c	CrCl <15 mL/min. Severe hepatic impairment (Child–Pugh C) or hepatic disease associated with coagulopathy.	CrCl <30 mL/min. Concomitant treatment with P-gp inhibitors in patients with CrCl <50 mL/min.	CrCl <15 mL/min. Moderate or severe hepatic impairment. (Child–Pugh B and C) or hepatic disease associated with coagulopathy.	CrCl <30 mL/min (FDA); CrCl <15 mL/min (EMA). Moderate or severe hepatic impairment. (Child–Pugh B and C) or hepatic disease associated with coagulopathy.
Reversal agent	Andexanet	Idarucizumab	Andexanet	Andexanet

Εικόνα 30. Χαρακτηριστικά των DOACs¹²⁷.

Trial	Index PE/ Total VTE, n/N (%)	DOAC	Standard AC	Treatment Duration, mo	Primary Efficacy Outcome (Recurrent VTE or VTE-Related Death)		Primary Safety Outcome (Major or NMCR Bleeding)		Safety Outcome (Major Bleeding Episode)	
					DOAC, n/N (%)	Standard AC, n/N (%)	DOAC, n/N (%)	Standard AC, n/N (%)	DOAC, n/N (%)	Standard AC, n/N (%)
RE-COVER and RE-COVER II	1,602/5,107 (31)	UFH or LMWH for ≥ 5 d then dabigatran 150 mg twice daily	UFH or LMWH/VKA	6	23/795 (2.9)	25/807 (3.1)	36/759 (4.7)	55/768 (7.2)	4/759 (0.5)	8/768 (1.0)
EINSTEIN DVT	23/3,447 (<1)	Rivaroxaban 15 mg twice daily for 21 d followed by 20 mg daily	LMWH/VKA	3, 6, or 12	36/1,731* (2.1)	51/1,718* (3.0)	139/1,718* (8.1)	138/1,711* (8.1)	14/1,718* (0.8)	20/1,711* (1.2)
EINSTEIN PE	4,832/4,832 (100)	Rivaroxaban 15 mg twice daily for 21 d followed by 20 mg daily	LMWH/VKA	3, 6, or 12	50/2,419 (2.1)	44/2,413 (1.8)	249/2,412 (10.3)	274/2,405 (11.4)	26/2,412 (1.1)	52/2,405 (2.2)
AMPLIFY	1,836/5,395 (34)	Apixaban 10 mg twice daily for 7 d followed by 5 mg twice daily	UFH or LMWH/VKA	6	59/2,609* (2.3)	71/2,635* (2.7)	115/2,676* (4.3)	261/2,689* (9.7)	15/2,676* (0.6)	49/2,689* (1.8)
HOKUSAI-VTE	3,319/8,240 (40)	UFH or LMWH for ≥ 5 d then edoxaban 60 mg daily	UFH or LMWH/VKA	3, 6, or 12	47/1,650* (2.8)	65/1,669* (3.9)	349/4,118* (8.5)	423/4,122* (10.3)	56/4,118* (1.4)	66/4,122* (1.6)

Εικόνα 31. ΤΚΜ σύγκρισης DOACs έναντι VKA σε ασθενείς με ΦΘΕΝ¹⁴².

Για να διαπιστωθεί αν τα DOACS δύνανται να χορηγηθούν στους ογκολογικούς ασθενείς πραγματοποιήθηκαν αναλύσεις των μελετών αυτών. Στον πίνακα 2 αναφέρονται οι μελέτες αυτές με τα βασικά χαρακτηριστικά και αποτελέσματά τους.

Στις μελέτες EINSTEIN DVT και EINSTEIN PE συμμετείχαν 655 ασθενείς με ενεργή κακοήθεια, διαγνωσμένοι αρχικά ή στην πορεία της μελέτης, από τους οποίους οι 354 έλαβαν rivaroxaban και οι 301 VKA. Το rivaroxaban είναι εξίσου αποτελεσματικό στην πρόληψη των υποτροπών της ΦΘΕΝ ($HR=0,67$), χωρίς σημαντική διαφορά στις αιμορραγίες συνολικά ($HR=0,80$), ενώ παρατηρήθηκε μείωση των μειζόνων αιμορραγιών ($HR=0,42$). Έτσι, το rivaroxaban θεωρήθηκε ασφαλής επιλογή για αυτούς τους ασθενείς⁸¹.

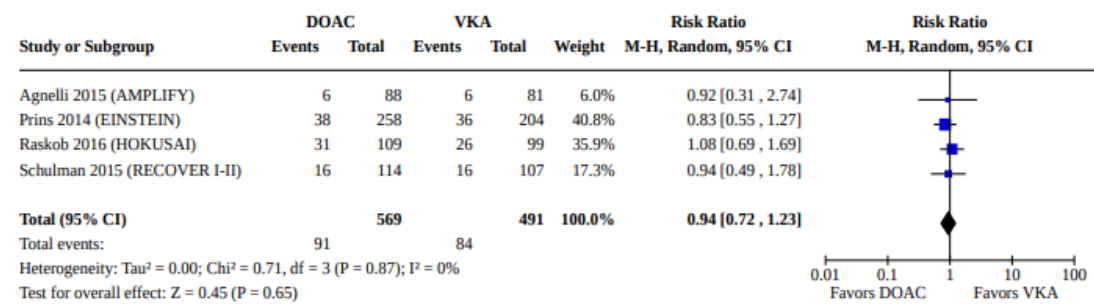
Στις μελέτες RE-COVER I και II, αξιολογήθηκαν συνολικά 335 ασθενείς με ενεργό καρκίνο, οι 221 κατά την τυχαιοποίηση και οι 114 κατά την διάρκεια της μελέτης. Παρατηρήθηκε ότι δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στην αποτελεσματικότητα μεταξύ του dabigatran και της βαρφαρίνης τόσο για τους ασθενείς με καρκίνο κατά την έναρξη ($HR=0,75$), όσο και για αυτούς που διαγνώστηκαν κατά τη διάρκεια της μελέτης ($HR=0,63$), με παρόμοια ασφάλεια ως προς τις αιμορραγίες⁸².

Η μελέτη AMPLIFY περιλάμβανε μόνο ένα μικρό ποσοστό (3,1%) με ενεργό νεοπλασία, 169 από τους 5.395 ασθενείς, ενώ 365 ασθενείς (6,8%) είχαν ιστορικό καρκίνου. Μεταξύ των ασθενών με ενεργό καρκίνο, υποτροπή ΦΘΕΝ εμφανίστηκε στο 3,7% και στο 6,4% με apixaban και βαρφαρίνη αντίστοιχα ($RR=0,56$), ενώ μείζων αιμορραγία εμφανίστηκε στο 2,3% και στο 5,0% αντίστοιχα ($RR=0,45$). Παρόμοια αποτελέσματα επιβεβαιώθηκαν και στους ασθενείς με ιστορικό καρκίνου, ώστε το apixaban να θεωρείται ασφαλής επιλογή σε αυτόν τον ειδικό πληθυσμό⁸³.

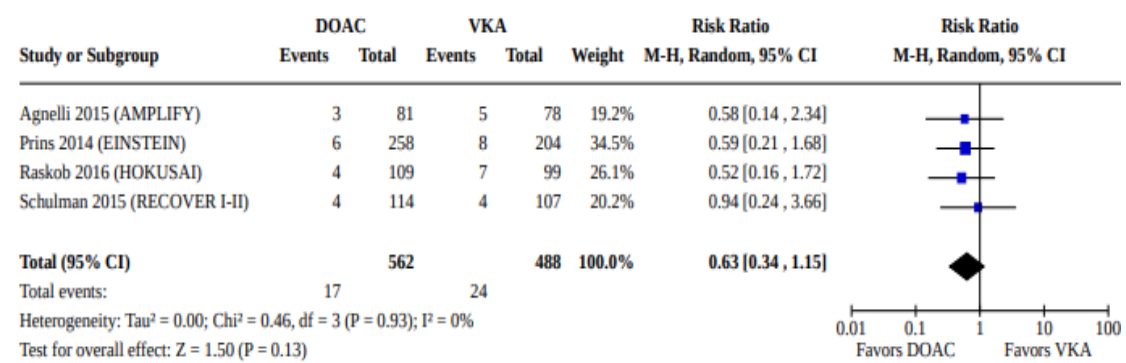
Οι ασθενείς με κακοήθεια που συμμετείχαν στην μελέτη HOKUSAI-VTE ήταν 771 (9%), 378 έλαβαν edoxaban και 393 βαρφαρίνη, και διαπιστώθηκε ότι 4% στην ομάδα edoxaban εμφάνισαν υποτροπή ΦΘΕΝ σε σύγκριση με 7% με τους συμμετέχοντες στην ομάδα της βαρφαρίνης ($HR=0,53$). Η διαφορά στις αιμορραγίες δεν ήταν σημαντική ($HR=0,64$).

Μετα-αναλύσεις και συστηματικές ανασκοπήσεις οι οποίες στηρίχθηκαν σε αυτές τις μελέτες και αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των DOACs στους ογκολογικούς ασθενείς έδειξαν ότι τα DOACs έχουν καλύτερη αποτελεσματικότητα ($HR=0,56$) και ασφάλεια ($HR=0,88$) από τους VKA στην θεραπεία των ογκολογικών ασθενών με ΦΘΕΝ^{125,118-124}.

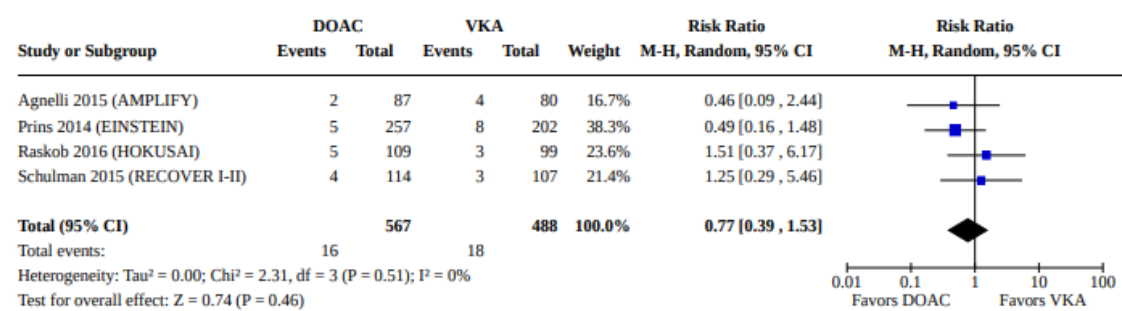
Επιπρόσθετα, μια συστηματική ανασκόπηση που περιλάμβανε 5 μελέτες με 1.060 ασθενείς κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα DOACs μπορούν να μειώσουν τη θνητότητα (RR=0,94) και την υποτροπή της ΦΘΕΝ (RR=0,63) στους 6-12 μήνες σε σύγκριση με τους VKA (εικόνες 32, 33). Παράλληλα, παρατηρήθηκε μικρή διαφορά στις μείζονες αιμορραγίες (RR=0,77), ενώ οι μη μείζονες αιμορραγίες μειώθηκαν με τα DOACs σε σχέση με τους VKA στους έξι με 12 μήνες (RR 0,83) (εικόνες 34, 35)¹¹⁷.



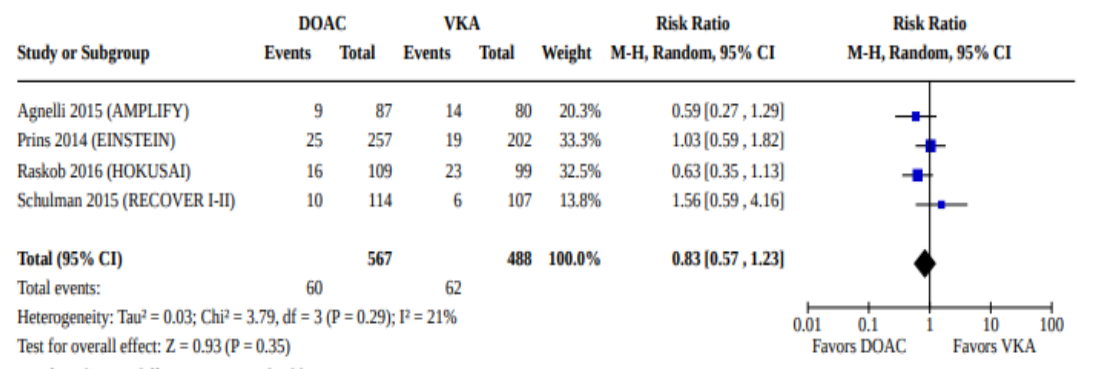
Εικόνα 32. DOACs έναντι VKA για μακροχρόνια θεραπεία ΦΘΕΝ σε ασθενείς με καρκίνο: Θνητότητα στους 6 με 12 μήνες¹¹⁷.



Εικόνα 33. DOACs έναντι VKA για μακροχρόνια θεραπεία ΦΘΕΝ σε ασθενείς με καρκίνο: Υποτροπή ΦΘΕΝ στους 6 με 12 μήνες¹¹⁷.



Εικόνα 34. DOACs έναντι VKA για μακροχρόνια θεραπεία ΦΘΕΝ σε ασθενείς με καρκίνο: Μείζονες αιμορραγίες στους 6 με 12 μήνες¹¹⁷.



Εικόνα 35. DOACs έναντι VKA για μακροχρόνια θεραπεία ΦΘΕΝ σε ασθενείς με καρκίνο: Μη μείζονες αιμορραγίες στους 6 με 12 μήνες¹¹⁷.

Επομένως, τα DOACs θεωρούνται αποτελεσματικά για τους ασθενείς με νεοπλασίες, όμως υπήρχαν κάποιοι περιορισμοί που οφείλουν να ληφθούν υπόψη στην ερμηνεία αυτών των αποτελεσμάτων. Το ποσοστό των ογκολογικών ασθενών που αξιολογήθηκε ήταν μικρό, 2%-9% του πληθυσμού που συμπεριλήφθηκε στις μελέτες, ενώ είναι γνωστό ότι οι καρκινοπαθείς αντιπροσωπεύουν περίπου το 20% της ΦΘΕΝ στο γενικό πληθυσμό, καθιστώντας σαφές ότι οι ασθενείς αυτοί ήταν ιδιαίτερα επιλεγμένοι. Επίσης, οι μελέτες αυτές δεν είχαν σχεδιαστεί αποκλειστικά για ασθενείς με νεοπλασίες και παράλληλα ο ορισμός του ενεργού καρκίνου ή της ύπαρξης ιστορικού καρκίνου διέφερε μεταξύ των μελετών. Ακόμη, τα DOACs συγκρίθηκαν με τους VKA σε αυτές τις μελέτες και όχι με τις MMBH, που αποτελούσαν τη θεραπεία εκλογής σε ασθενείς με κακοήθεια και ΦΘΕΝ¹²⁴.

Έτσι, σχεδιάστηκαν μελέτες σύγκρισης της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας των DOACs (edoxaban, apixaban, rivaroxaban) έναντι των MMBH για την αντιμετώπιση της ΦΘΕΝ στους ασθενείς με καρκίνο. Στον πίνακα 3 αναφέρονται αυτές οι τυχαιοποιημένες μελέτες με τους ασθενείς που συμμετείχαν, τις κακοήθειες που εξαιρέθηκαν και τα βασικά αποτελέσματα των καταληκτικών σημείων.

Στην μελέτη Hokusai-VTE η οποία περιλάμβανε 1.046 ασθενείς με ενεργό καρκίνο ή διαγνωσμένο εντός 2 ετών με ΦΘΕΝ συγκρίθηκε το edoxaban έναντι της dalteparin. Η διάρκεια χορήγησης ήταν από 6 έως και 12 μήνες. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν οι υποτροπές της ΦΘΕΝ ή η εμφάνιση μείζονος αιμορραγίας στη διάρκεια των 12 μηνών. Διαπιστώθηκε ότι το edoxaban δεν ήταν κατώτερο ($HR=0,97$). Το ποσοστό των υποτροπών της ΦΘΕΝ ήταν χαμηλότερο στους ασθενείς που έλαβαν edoxaban (7,9% έναντι 11,3%, $HR=0,71$), με παρόμοια

ποσοστά θνητότητας, αλλά υψηλότερα ποσοστά μειζόνων αιμορραγιών (6,9% έναντι 4,0%, HR=1,77) και κλινικά μη σημαντικών αιμορραγιών (14,6% έναντι 11,1%) με edoxaban, κυρίως σε ασθενείς με νεοπλασία γαστρεντερικού⁸⁵.

Μεταγενέστερα, η μελέτη SELECT-D, συμπεριλάμβανε 406 ασθενείς με CAT, που έλαβαν rivaroxaban ή dalteparin, από τους οποίους το 58% είχαν μεταστατική νόσο. Το ποσοστό υποτροπής ΦΘΕΝ στους έξι μήνες ήταν χαμηλότερο με το rivaroxaban (4% έναντι 11%, HR=0,43), αλλά παρατηρήθηκε υψηλότερο ποσοστό μειζόνων αιμορραγιών (6% έναντι 4%, HR=1,83) και κλινικά σημαντικών μη μειζόνων αιμορραγιών (13% έναντι 4%, HR=3,76). Οι μείζονες αιμορραγίες ήταν αυξημένες κυρίως σε ασθενείς με καρκίνο του γαστρεντερικού (36% έναντι 11%)⁸⁶.

Στην μελέτη ADAM-VTE μελετήθηκαν 300 ασθενείς. Από τους 287 που συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση, 145 έλαβαν apixaban και 142 dalteparin. Μεταστατική νόσο είχε το 66% και το 74% ελάμβανε χημειοθεραπεία λόγω ενεργότητας της νεοπλασίας. Στην ομάδα που έλαβε apixaban παρατηρήθηκε σημαντικά χαμηλότερη επίπτωση υποτροπιάζουσας ΦΘΕΝ (0,7% έναντι 6,3%, HR=0,099), χωρίς αύξηση των μειζόνων αιμορραγιών (0% έναντι 1,4%) ή των κλινικά σημαντικών μη μειζόνων αιμορραγιών (6,2% έναντι 4,2%) σε σύγκριση με την dalteparin ⁸⁷.

Επίσης, η apixaban αξιολογήθηκε στη μελέτη CARAVAGGIO, η οποία μελέτησε 1.155 ογκολογικούς ασθενείς με ΦΘΕΝ. Η επίπτωση της υποτροπιάζουσας ΦΘΕΝ ήταν χαμηλότερη στους έξι μήνες στους ασθενείς που έλαβαν apixaban σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν dalteparin (5,6% έναντι 7,9%, HR=0,63), με παρόμοιο κίνδυνο μείζονος (3,8% έναντι 4,0%, HR=0,82) και κλινικά σημαντικής μη μείζονος αιμορραγίας (9,0% έναντι 6,0%). Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην θνητότητα ανάμεσα στους ασθενείς των δύο ομάδων. Σε αυτές τις δύο μελέτες το apixaban εμφανίζει καλύτερη αποτελεσματικότητα, χωρίς σημαντική αύξηση των αιμορραγιών σε σύγκριση με την dalteparin⁸⁸.

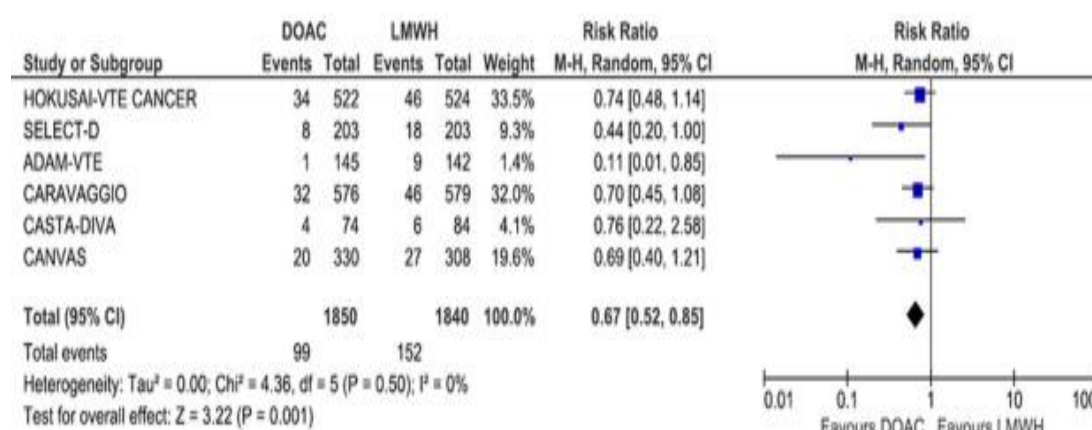
Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και σε δυο άλλες μελέτες που περιλάμβαναν μικρό αριθμό ασθενών και σύγκριναν την αποτελεσματικότητα του apixaban έναντι της enoxaparin^{89,143}.

Στις μετα-αναλύσεις πέντε μελετών που περιλάμβαναν 2.854 συμμετέχοντες διαπιστώθηκε ότι τα DOACs μπορεί να μειώσουν τις υποτροπές ΦΘΕΝ στους έξι μήνες σε σύγκριση με τις MMBH (RR=0,63), χωρίς να υπερτερούν στην θνητότητα (RR=0,97)¹¹⁷. Ομοίως, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στην εμφάνιση

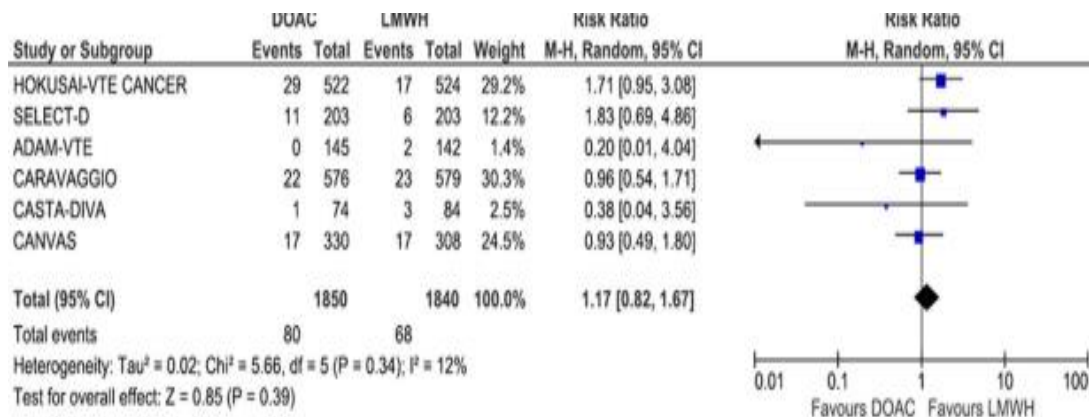
αιμορραγιών (RR=1,20). Μικρή αύξηση παρατηρήθηκε στις μη μείζονες αιμορραγίες (RR=1,58). Η διαφορά αυτή οφειλόταν κυρίως στην μικρή αύξηση που παρατηρήθηκε στις μείζονες αιμορραγίες γαστρεντερικού μεταξύ των 1.838 ασθενών που μελετήθηκαν (RR=1,16)¹¹⁷.

Σε μια συστηματική ανασκόπηση τεσσάρων κλινικών μελετών που περιλάμβανε 2.894 ασθενείς φάνηκε ότι τα DOACs μείωσαν σημαντικά τον κίνδυνο υποτροπής της ΦΘΕΝ σε σύγκριση με τη dalteparin (OR=0,59), χωρίς να αυξηθεί σημαντικά ο κίνδυνος για μείζονες αιμορραγίες (OR=1,34), και χωρίς σημαντική διαφορά στην θνητότητα. Όμως, οι μη μείζονες αιμορραγίες (OR=1,65) και οι αιμορραγίες του ουρογεννητικού ανευρέθηκαν αυξημένες. Πιο αναλυτικά, η απιξαμπάνη (OR=0,41) και η ριβαροξαμπάνη (OR=0,58) ελάττωσαν σημαντικά την υποτροπή ΦΘΝ. Παράλληλα, φάνηκε ότι το arixaban δεν αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης μείζονος αιμορραγίας, ενώ με τη χρήση του edoxaban η αύξηση ήταν σημαντική (OR=1,73). Ομοίως, το rinaxaban αυξάνει σημαντικά τις κλινικά σημαντικές μη μείζονες αιμορραγίες. Μεταξύ των DOACs δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές στις υποτροπές ΦΘΕΝ και στην επίπτωση της μείζονος αιμορραγίας⁹⁶.

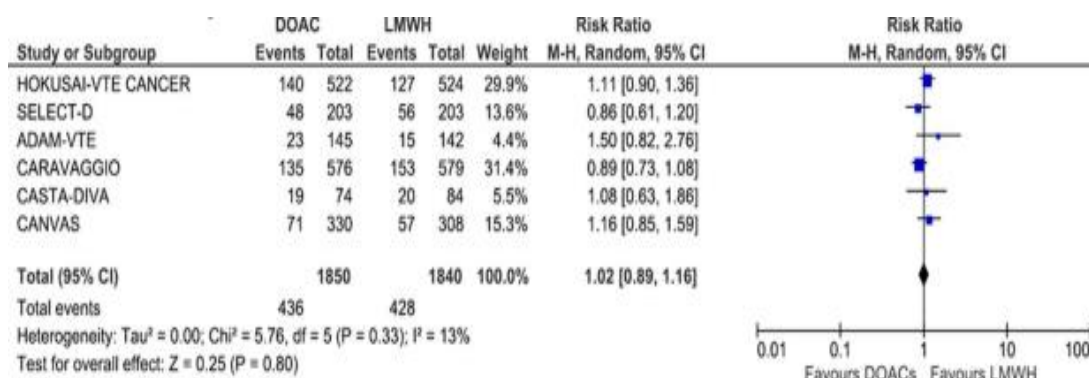
Σε μια άλλη μετανάλυση αξιολογήθηκαν έξι μελέτες με 3.690 ογκολογικούς ασθενείς και παρατηρήθηκε ότι η χρήση των DOACs οδηγεί σε στατιστικά σημαντική μείωση του κίνδυνου υποτροπής της ΦΘΕΝ (RR=0,67), χωρίς σημαντική αύξηση των μειζόνων αιμορραγιών (RR=1,17) (εικόνες 36, 37). Όμως, οι κλινικά σημαντικές μη μείζονες αιμορραγίες ήταν περισσότερες (RR=1,66) και χωρίς διαφορά στη θνητότητα από όλα τα αίτια (εικόνα 38)⁹⁸.



Εικόνα 36. Μετα-ανάλυση Frere et al. DOACs έναντι MMBH για την μακροχρόνια θεραπεία ΦΘΕΝ σε ογκολογικούς ασθενείς: Υποτροπή ΦΘΕΝ⁹⁸.



Εικόνα 37. Μετα-ανάλυση Frere et al. DOACs έναντι MMBH για την μακροχρόνια θεραπεία της ΦΘΕΝ σε ογκολογικούς ασθενείς: Μείζονες Αιμορραγίες⁹⁸.



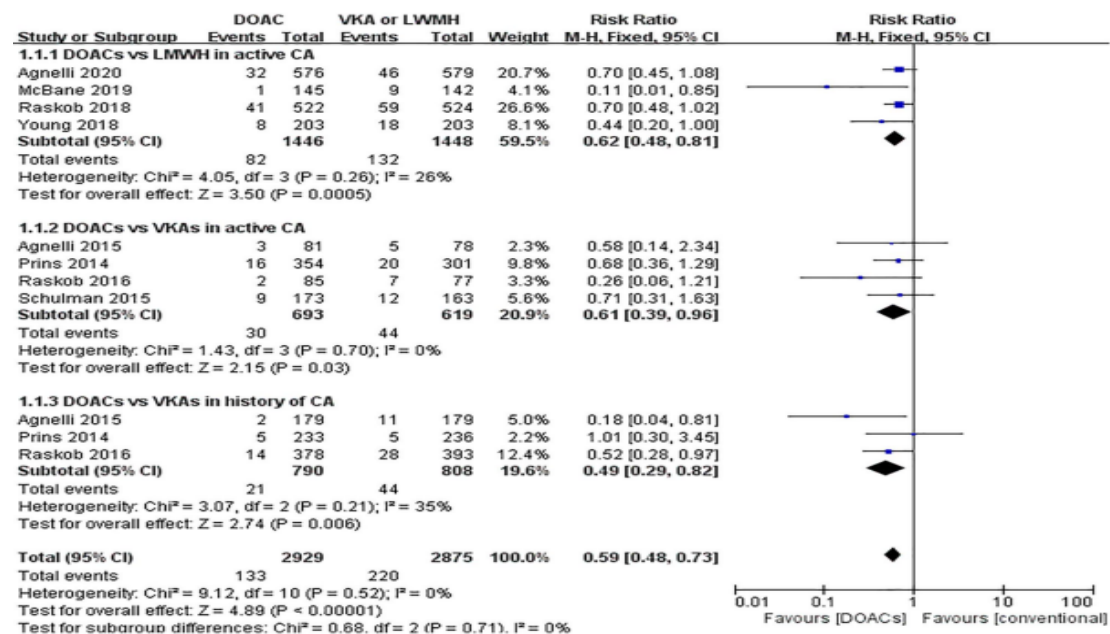
Εικόνα 38. Μετα-ανάλυση Frere et al. DOACs έναντι MMBH για μακροχρόνια θεραπεία ΦΘΕΝ σε ογκολογικούς ασθενείς: Ολική Θνητότητα⁹⁸.

Επιπλέον, παρόμοια αποτελέσματα αποδείχθηκαν από αρκετές μετα-αναλύσεις τα τελευταία έτη που σύγκριναν τα DOACs με τις MMBH^{99,101,103,104,106,108}. Σε άλλες συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των DOACs σε σύγκριση με τις MMBH και τους VKAs στην θεραπεία της CAT.

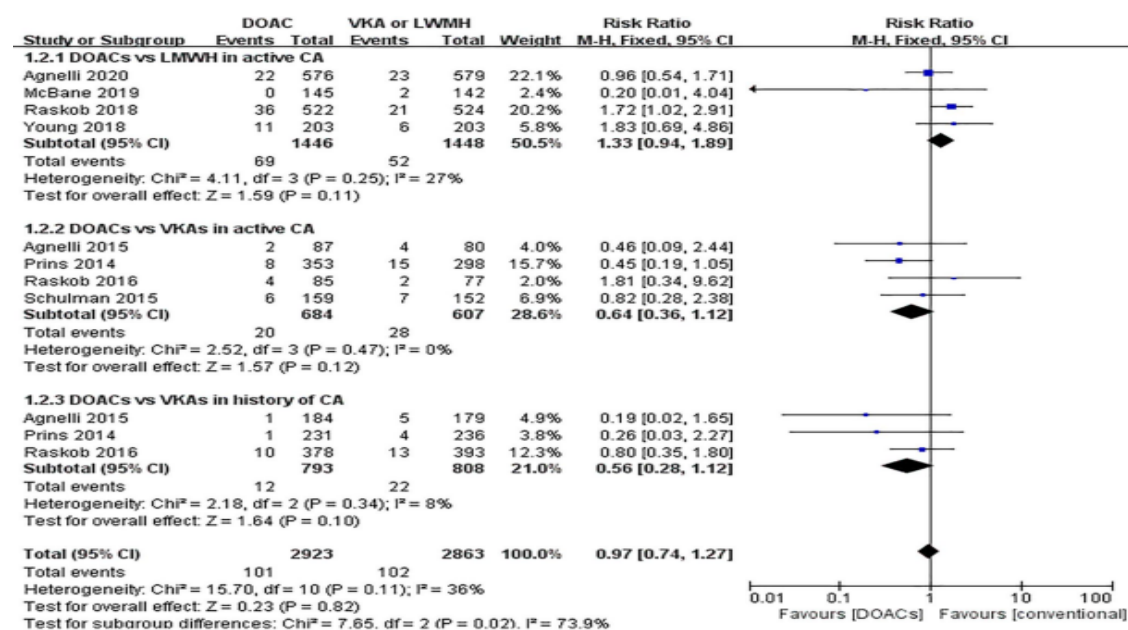
Σε μια μετα-ανάλυση όπου συμπεριλήφθησαν 23 μελέτες και αναλύθηκαν τα δεδομένα 6.980 ασθενών διαπιστώθηκε ότι οι MMBH ήταν αποτελεσματικότερες από τους VKAs στην πρόληψη των υποτροπών της ΦΘΕΝ συνολικά ($RR=0,58$) και της ΕΒΦΘ ειδικότερα ($RR=0,44$). Το ίδιο δεν παρατηρήθηκε στους ασθενείς με ΠΕ, ούτε και στη μείωση των αιμορραγιών και στην ολική θνητότητα. Τα DOACs ήταν περισσότερο αποτελεσματικά από τους VKAs στην εμφάνιση υποτροπών ΦΘΕΝ και περισσότερο ασφαλή ως προς την εμφάνιση αιμορραγιών, ενώ σε σύγκριση με τις MMBH ήταν πιο αποτελεσματικά στην πρόληψη υποτροπών της ΦΘΕΝ ($RR=0,64$),

αλλά παρατηρήθηκαν συνολικά περισσότερες αιμορραγίες (RR=1,75), χωρίς όμως διαφορές στις θανατηφόρες αιμορραγίες και στην ολική θνητότητα¹¹¹.

Σε μια συστηματική ανασκόπηση 5.856 ασθενών από οκτώ μελέτες, τα DOACs ελάττωσαν σημαντικά τον κίνδυνο της υποτροπής της ΦΘΕΝ (RR=0,59) έναντι της συνήθους θεραπείας με MMBH και VKAs, ενώ ο κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας σε σύγκριση με τις MMBH ήταν υψηλότερος, (RR=1,33), αλλά χαμηλότερος σε σχέση με τους VKAs (RR=0,60) (εικόνες 39,40)¹⁰⁵.



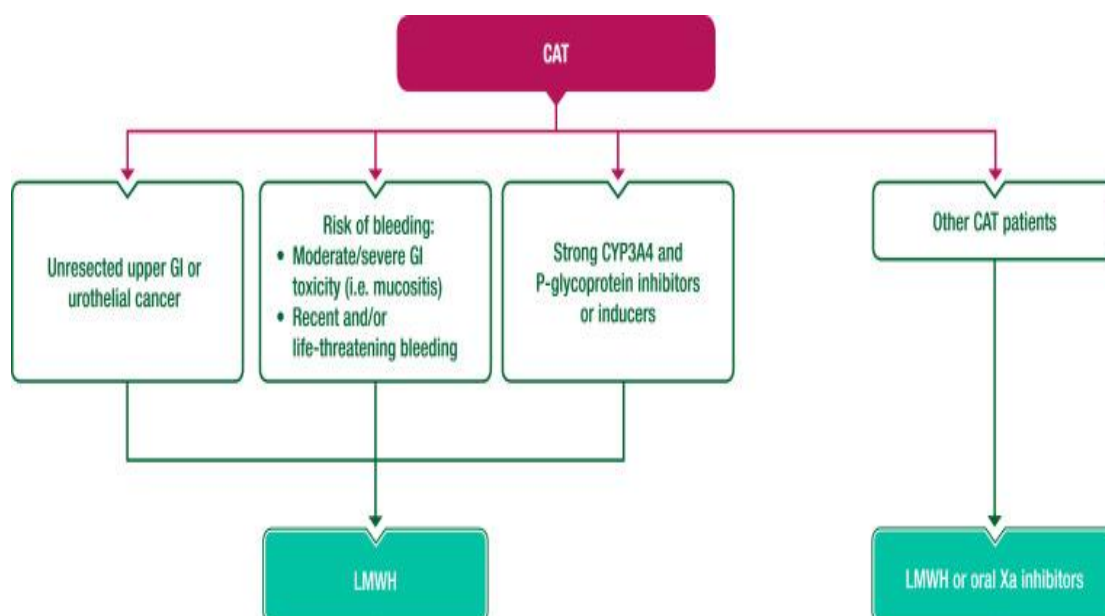
Εικόνα 39. Τα DOACs σε σύγκριση με τις MMBH και τους VKAs στην υποτροπή ΦΘΕΝ σε ασθενείς με καρκίνο και ΦΘΕΝ.



Εικόνα 40. Τα DOACs σε σύγκριση με τις MMBH και τους VKAs για μείζονα αιμορραγία σε ασθενείς με καρκίνο και ΦΘΕΝ¹⁰⁵.

Μια μετα-ανάλυση που περιλάμβανε οκτώ μελέτες στις οποίες συμμετείχαν 7.000 ασθενείς, τα DOACs μείωσαν σημαντικά τις υποτροπές της ΦΘΕΝ σε ογκολογικούς ασθενείς σε σύγκριση με τις MMBH ή τους VKAs ($HR=0,62$), ενώ μεταξύ των DOACs και των MMBH δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές για τις μείζονες αιμορραγίες ($HR=0,86$), για τις κλινικά σημαντικές μη μείζονες αιμορραγίες ($HR=1,23$), για την ΠΕ ($HR=0,71$) και τη συνολική θνητότητα ($HR=0,98$)⁹⁷. Τα δεδομένα αυτά επιβεβαιώθηκαν και από άλλες ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις που διενεργήθηκαν αργότερα ^{100,109,110,113,115,118,119}.

Με βάση αυτά τα δεδομένα, οι κατευθυντήριες οδηγίες των τελευταίων ετών συνιστούν την χορήγηση DOACs ή MMBH ως θεραπεία πρώτης γραμμής έναντι των VKA για τη μακροχρόνια θεραπεία (3 με 6 μήνες) της ΦΘΕΝ σε ασθενείς με καρκίνο. Οι MMBH προτιμώνται σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο για αιμορραγία, με καρκίνο του γαστρεντερικού και του ουρογεννητικού συστήματος, καθώς και σε όσους λαμβάνουν αντινεοπλασματική θεραπεία που αποτελεί ισχυρό αναστολέα ή επαγωγέα της γλυκοπρωτεΐνης pgr και του CYP3A (εικόνα 41). Όταν υπάρχει αντένδειξη χορήγησης αντιπηκτικής αγωγής σε οξεία ΦΘΕΝ, θα μπορούσε να εξετασθεί η τοποθέτηση φίλτρου ΚΚΦ, με την αφαίρεση αυτού να συνιστάται μόλις ο ασθενής δύναται να λάβει αντιπηκτική αγωγή.



Εικόνα 41. Αλγόριθμος αντιπηκτικής αγωγής για την θεραπεία ΦΘΕΝ σε ασθενείς με καρκίνο³¹.

3.2.3 Παρατεταμένη Θεραπεία

Για την παρατεταμένη θεραπεία της ΦΘΕΝ πέραν των έξι μηνών σε ασθενείς με καρκίνο οι κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν με ισχυρή ένδειξη την χορήγηση αντιπηκτικών για την δευτερογενή προφύλαξη από την ΦΘΕΝ για τουλάχιστον έξι μήνες, χωρίς να αναφέρεται ποια θεωρείται η βέλτιστη διάρκεια θεραπείας σε αυτόν τον πληθυσμό.

Μια συστηματική ανασκόπηση με 3.019 ογκολογικούς ασθενείς με ΦΘΕΝ, διαπίστωσε ότι κατά το χρονικό διάστημα από τον 6^ο έως τον 12^ο μήνα θεραπείας, τα ποσοστά υποτροπών της ΦΘΕΝ ποικίλλουν (1%-12%), με τον υψηλότερο κίνδυνο να παρατηρείται σε εκείνους οι οποίοι στους έξι μήνες παρουσίαζαν υπολειμματική ΦΘΕΝ και δεν έλαβαν αντιπηκτική αγωγή πέραν των έξι μηνών (13%-15%). Τα αναφερόμενα ποσοστά μείζονος αιμορραγίας μεταξύ 6^{ου} και 12^{ου} μήνα κυμαινόταν μεταξύ 2% και 5%¹⁴⁴. Σε δύο προοπτικές μελέτες που αξιολόγησαν την παρατεταμένη αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς με νεοπλασία και ΦΘΕΝ παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος υποτροπιάζουσας θρόμβωσης πέραν των έξι μηνών^{91,92}. Ο κίνδυνος υποτροπής της ΦΘΕΝ επομένως παραμένει σημαντικός μετά την αρχική εξάμηνη θεραπεία, ώστε σε ασθενείς με ενεργό καρκίνο όπου παρατηρείται αυξημένη πιθανότητα για υποτροπή ΦΘΕΝ, να προτρέπεται η παράταση της αγωγής, όταν ο αιμορραγικός κίνδυνος είναι χαμηλός.

Στην απόφαση αυτή, θα μπορούσε να συνεκτιμηθεί η ύπαρξη ή όχι υπολειμματικής ΦΘΕΝ, επειδή η απουσία της συνδέεται με μειωμένο κίνδυνο υποτροπής^{90,94}, ενώ τα αυξημένα επίπεδα των D-dimer ή της CRP, τρεις εβδομάδες μετά την διακοπή της αντιπηκτικής θεραπείας, συνεπάγονται αυξημένη πιθανότητα για υποτροπή θρόμβωσης¹⁴⁵. Παράλληλα, είναι αναγκαίο να συνυπολογισθούν το είδος και ο τύπος του καρκίνου, η αντινεοπλασματική θεραπεία, οι συννοσηρότητες και οι επιθυμίες του ασθενούς.

Μελέτες που αξιολόγησαν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της παρατεταμένης αντιπηκτικής αγωγής πέραν των έξι μηνών, παρουσιάζονται στον πίνακα 4. Σε μια μελέτη επιλέχθηκαν να συμμετέχουν 347 ασθενείς με ενεργό καρκίνο και ΕΒΦΘ. Αρχικά έλαβαν θεραπεία με ΜΜΒΗ για έξι μήνες και κατόπιν με βάση την ύπαρξη υπολειμματικής ΦΘΕΝ ή όχι, τυχαιοποιήθηκαν να συνεχίσουν την αντιπηκτική αγωγή όσοι είχαν υπολειμματική θρόμβωση (70% των ασθενών) ή να την διακόψουν εκείνοι που δεν είχαν υπολειμματική θρόμβωση (105 ασθενείς).

Μεταξύ των ασθενών με υπολειμματική θρόμβωση, υποτροπή εμφάνισαν 27 από τους 123 ασθενείς που σταμάτησαν την MMBH έναντι 22 από τους 119 ασθενείς που την συνέχισαν, (HR=1,37), ενώ στην ομάδα χωρίς υπολειμματική θρόμβωση και χωρίς αντιπηκτικό, υποτροπίασαν 3 από τους 105 ασθενείς. Επομένως, η συνέχιση της χορήγησης MMBH σε ασθενείς με υπολειμματική θρόμβωση έως και 12 μήνες δεν συνδέθηκε με μείωση των υποτροπών ΦΘΕΝ, ενώ η απουσία υπολειμματικής θρόμβωσης συνδέεται με χαμηλό κίνδυνο για υποτροπή. Έτσι, σε ασθενείς χωρίς υπολειμματική θρόμβωση δεν προτείνεται πιθανόν η παρατεταμένη αντιπηκτική αγωγή⁹⁰.

Στην προοπτική μελέτη DALTECAN⁹¹ η οποία περιλάμβανε ογκολογικούς ασθενείς με ΦΘΕΝ, αξιολογήθηκε η ασφάλεια χορήγησης της dalteparin για χρονικό διάστημα πέραν των έξι μηνών έως τον 12^ο μήνα και ερευνήθηκε η υποτροπή θρόμβωσης και αιμορραγίας στο 1^ο μήνα, μεταξύ 2^{ου} και 6^{ου} μήνα και μεταξύ 7^{ου} και 12^{ου} μήνα. Από τους 334 ασθενείς που συμμετείχαν, οι 109 έλαβαν MMBH για 12 μήνες (33%). Όσον αφορά τον κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας, ήταν μεγαλύτερος στη διάρκεια του πρώτου μήνα (3,6%), ακολούθως μειώθηκε (1,1%) στους 2 με 6 μήνες και ελαττώθηκε ακόμα περισσότερο (0,7%) στους 7 έως 12 μήνες. Ο κίνδυνος υποτροπιάζουσας ΦΘΕΝ ήταν 5,7%, 3,4% και 4,1% για τα αντίστοιχα χρονικά διαστήματα, ώστε η dalteparin να θεωρείται ασφαλής για την παρατεταμένη θεραπεία, αφού η πιθανότητα εμφάνισης μείζονος αιμορραγίας ή υποτροπής της ΦΘΕΝ ήταν μεγαλύτερη κατά τον πρώτο μήνα θεραπείας και μικρότερη στους επόμενους 11 μήνες⁹¹.

Η χρήση MMBH πέραν των έξι μηνών αξιολογήθηκε επίσης στη μελέτη TICAT⁹² στην οποία συμμετείχαν 247 ασθενείς, από τους οποίους οι 136 έλαβαν τινζαπαρίνη για 12 μήνες. Τα ποσοστά μείζονος ή μη μείζονος κλινικά σχετικής αιμορραγίας για το πρώτο και το δεύτερο εξάμηνο ήταν 0,9% και 0,6% ανά ασθενή-μήνα, αντίστοιχα, ενώ η επίπτωση της υποτροπιάζουσας ΦΘΕΝ ήταν 4,5% και 1,1% αντίστοιχα, με αποτέλεσμα η τινζαπαρίνη να θεωρείται ασφαλής για την παρατεταμένη θεραπεία πέραν των έξι μηνών σε ασθενείς με CAT⁹².

Σε υπό-αναλύσεις ως προς την παρατεταμένη χορήγηση των αντιπηκτικών σε ασθενείς με ΦΘΕΝ και νεοπλασία, στα πλαίσια της μελέτης HOKUSAI-VTE CANCER⁹³ διερευνήθηκε η πιθανότητα υποτροπών ΦΘΕΝ ή μειζόνων αιμορραγιών κατά το χρονικό διάστημα από τον 6^ο έως τον 12^ο μήνα. Από τους 522 ασθενείς που έλαβαν edoxaban και τους 524 που έλαβαν dalteparin, 294 και 273 αντίστοιχα,

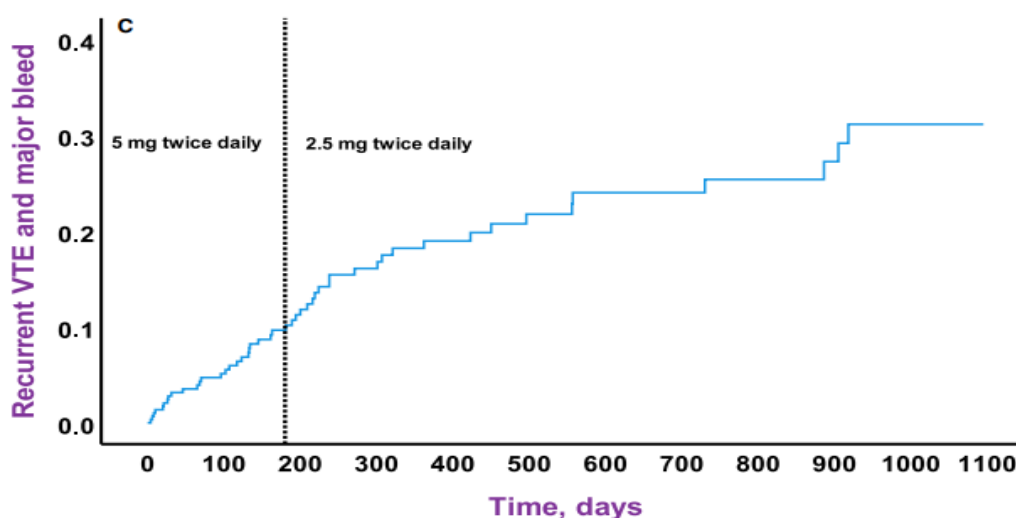
συνέχισαν την αντιπηκτική αγωγή, για περισσότερο από έξι μήνες. Μεταξύ των 6 και 12 μηνών, το πρωτογενές καταληκτικό σημείο εμφανίστηκε στο 2,4% στην ομάδα που έλαβε edoxaban και στο 2,2% στην ομάδα που έλαβε dalteparin (HR=1,05). Τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια με εκείνα του πρώτου εξαμήνου θεραπείας (HR=1,00). Τα ποσοστά υποτροπών της ΦΘΕΝ και μείζονος αιμορραγίας ήταν χαμηλά και στις δύο ομάδες, ώστε η χορήγηση edoxaban να κρίνεται εξίσου αποτελεσματική και ασφαλής για την παρατεταμένη θεραπεία πέραν των έξι μηνών.

Σε μια υπο-ανάλυση από την μελέτη SELECT-D⁹⁴, μετά από τους έξι μήνες θεραπείας με αντιπηκτικά, 92 από τους 406 ασθενείς με ενεργό καρκίνο και υπολειμματική ΦΘΕΝ ή ΠΕ, τυχαιοποιήθηκαν εκ νέου για να λάβουν εξάμηνη επιπλέον αγωγή με rivaroxaban ή εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς χωρίς υπολειπόμενη θρόμβωση διέκοψαν την αντιπηκτική αγωγή, σύμφωνα και με την μελέτη Dacus⁹⁰. Το ποσοστό υποτροπής της ΦΘΕΝ μετά τους έξι μήνες ήταν 4% στην ομάδα που έλαβε rivaroxaban και 14% στην ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο (HR=0,32). Η παρατεταμένη θεραπεία με rivaroxaban συνδέθηκε με μεγαλύτερο κίνδυνο αιμορραγίας, αφού το 5% και το 4% εμφάνισαν μείζονα και κλινικά μη μείζονα αιμορραγία αντίστοιχα, ενώ δεν υπήρξαν καθόλου αιμορραγίες για όσους έλαβαν το εικονικό φάρμακο. Επίσης, 7 από τους 46 ασθενείς (15%) με εικονικό φάρμακο εμφάνισαν υποτροπιάζουσα ΦΘΕΝ σε σύγκριση με κανέναν από τους 35 ασθενείς χωρίς υπολειμματική θρόμβωση. Τα αποτελέσματα αυτά δεν ήταν στατιστικά σημαντικά ως προς την μείωση των υποτροπών, πιθανόν λόγω του μικρού δείγματος της ανάλυσης. Όμως, τα ευρήματα συνηγορούν την άποψη ότι η απουσία υπολειμματικής θρόμβωσης ή ΠΕ αντικατοπτρίζει έναν πληθυσμό με χαμηλό κίνδυνο υποτροπής⁹⁴.

Μια άλλη παράμετρος που πρέπει να ληφθεί υπόψη είναι ότι οι ασθενείς αξιολογήθηκαν στην παρατεταμένη χορήγηση με την πλήρη δόση του αντιπηκτικού και όχι με μειωμένη. Επιπλέον, δεν υπάρχουν ασφαλή δεδομένα σχετικά με την χορήγηση χαμηλής δόσης DOACs ως δευτερογενούς προφύλαξης στους ογκολογικούς ασθενείς, αφού αυτός ο πληθυσμός αποκλείστηκε από τις μελέτες που αξιολόγησαν τις μειωμένες δόσεις rivaroxaban ή apixaban στη θεραπεία της ΦΘΕΝ μετά τους έξι μήνες αρχικής αντιπηκτικής αγωγής^{61,63}. Πάντα δε, πρέπει να λαμβάνετε υπόψη ότι οι ασθενείς με καρκίνο εμφανίζουν αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο, ακόμη και χωρίς να λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή.

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια χορήγησης μειωμένης δόσης της arixaban για 30 μήνες αξιολογήθηκε σε μια μελέτη που συμπεριλήφθηκαν 298 ασθενείς με νεοπλασία και ΦΘΕΝ, όπου όλοι οι ασθενείς έλαβαν αρχικά θεραπεία με την πλήρη δόση arixaban (5mgx2) για 6 μήνες, και ακολούθως 196 ασθενείς με ενεργό καρκίνο συνέχισαν την θεραπεία με μειωμένη δόση (2,5 mg x2 για άλλους 30 μήνες). Κατά αυτό το χρονικό διάστημα, 7,6% των ασθενών που ελάμβανε την μειωμένη δόση arixaban παρουσίασαν υποτροπή της ΦΘΕΝ, 3,1% μείζονα αιμορραγία και 8,1% κλινικά σημαντική μη μείζονα αιμορραγία. Το ποσοστό επίπτωσης της υποτροπής ανά άτομο/μήνα ήταν 0,8% στους 2-6 μήνες με την πλήρη δόση και 1,0% στους 7-12 μήνες με την χαμηλή δόση, ενώ της μείζονος αιμορραγίας ήταν 1,1% και 0,3% αντίστοιχα. Επίσης, μεταξύ 12 και 36 μηνών, η επίπτωση της υποτροπιάζουσας ΦΘΕΝ και της μείζονος αιμορραγίας παρέμεινε χαμηλή (εικόνα 42)⁹⁵.

Επομένως, η επίπτωση της επανεμφάνισης της ΦΘΕΝ αυξήθηκε ελαφρώς, με σημαντική μείωση όμως των σοβαρών αιμορραγιών, ώστε η μειωμένη δόση arixaban μετά τους έξι μήνες θεραπείας με την πλήρη δόση, να θεωρείται ασφαλής και αποτελεσματική. Τα υψηλότερα ποσοστά υποτροπής καθώς και αιμορραγιών, εμφανίστηκαν κυρίως κατά το πρώτο μήνα θεραπείας με την πλήρη δόση arixaban⁹⁵. Πιο ασφαλή δεδομένα ωστόσο, θα προκύψουν από μελέτες που θα τυχαιοποιήσουν τους ασθενείς να λάβουν πλήρη ή μειωμένη δόση αντιπηκτικής αγωγής για παρατεταμένη θεραπεία. Το δίλημμα αυτό διερευνάται σε δύο TKM που βρίσκονται σε εξέλιξη και θα ολοκληρωθούν τα επόμενα χρόνια, τη μελέτη EVE trial¹⁴⁶ και τη μελέτη API-CAT study¹⁴⁷.

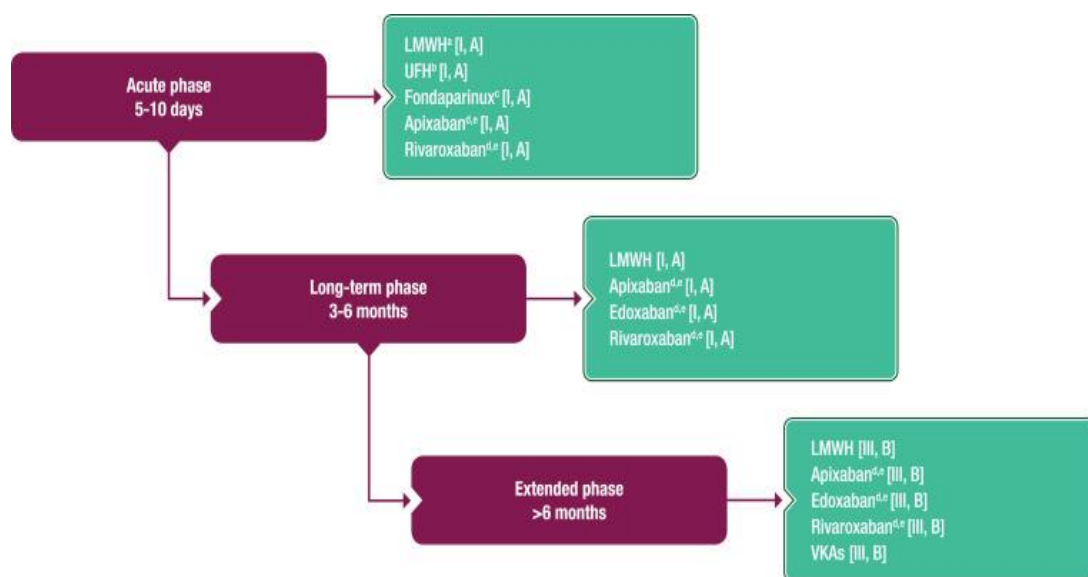


Εικόνα 42. Υποτροπή ΦΘΕΝ και μείζονες αιμορραγίες σε ασθενείς με CAT και μειωμένη δόσης arixaban για παρατεταμένη θεραπεία⁹⁵.

Με βάση αυτά τα περιορισμένα δεδομένα, οι κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν την παρατεταμένη αντιπηκτική αγωγή πέραν των έξι μηνών με MMBH ή apixaban, rivaroxaban και edoxaban σε ασθενείς με ενεργό καρκίνο στους οποίους ο κίνδυνος υποτροπιάζουσας θρόμβωσης είναι υψηλός και υπερτερεί εκείνου της αιμορραγίας^{31,60,128}. Οι πρόσφατες οδηγίες του ASH συνιστούν την επ' αόριστον θεραπεία και όχι την διακοπή της. Ειδικότερα, συνιστάται τα αντιπηκτικά να συνεχίζονται έως ότου υπάρχουν ενδείξεις ενεργότητας της κακοήθειας ή ο ασθενής λαμβάνει ή έχει λάβει οποιαδήποτε θεραπεία σχετιζόμενη με τον καρκίνο (χειρουργική επέμβαση, ακτινοβολία ή χημειοθεραπεία) εντός των τελευταίων έξι μηνών.

Επιπρόσθετα, η απόφαση για συνέχιση της αντιπηκτικής αγωγής εξαρτάται από την εντόπιση και το στάδιο του καρκίνου (π.χ. μεταστατικός ή όχι), τις αλληλεπιδράσεις αντινεοπλασματικής θεραπείας και αντιπηκτικού παράγοντα, τις συννοσηρότητες και τις προτιμήσεις του ασθενούς, καθώς και την συνολική πρόγνωση¹²⁸. Σε μια προοπτική μελέτη παρατήρησης υποστηρίζεται η διακοπή των αντιθρομβωτικών όσο ο καρκίνος εξελίσσεται και χειροτερεύει η πρόγνωση του ασθενούς¹⁴⁸. Τέλος, είναι αναγκαίο να επανεκτιμάται τακτικά εκτός από την αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της αντιπηκτικής θεραπείας, για να διασφαλίζεται η ισορροπία μεταξύ του οφέλους και των βλαβών που σχετίζονται με τη συνέχιση της αντιπηκτικής αγωγής.

Στην εικόνα 43 συνοψίζεται η αντιμετώπιση της ΦΘΝ σε ασθενείς με καρκίνο στις τρεις φάσεις θεραπείας³¹.



Εικόνα 43. Θεραπεία ΦΘΕΝ σε ασθενείς με κακοήθειες³¹

3.2.4. Θεραπεία σε Υποτροπή ΦΘΕΝ

Οι ασθενείς με κακοήθεια που διαγιγνώσκονται με ΦΘΕΝ, εμφανίζουν αφενός υψηλό κίνδυνο για υποτροπή ο οποίος εκτιμάται περί το 20% παρά την κατάλληλη αντιπηκτική θεραπεία που λαμβάνουν, αφετέρου παρουσιάζουν περισσότερες αιμορραγικές επιπλοκές, καταστάσεις οι οποίες σχετίζονται με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα^{15,149,150}. Σύμφωνα με την καταγραφή RIETE που περιλάμβανε 3.805 καρκινοπαθείς, οι παράμετροι που προβλέπουν πιθανή υποτροπή της ΦΘΕΝ ήταν η πρόσφατη διάγνωση της κακοήθειας, κυρίως εντός των προηγούμενων τριών μηνών, η ύπαρξη ΠΕ και οι ηλικία ασθενούς κάτω των 65 ετών¹⁵¹.

Οι καταστάσεις που συνδέονται με υποτροπή της ΦΘΕΝ παρά την θεραπεία, συνήθως συσχετίζονται με την αντιπηκτική αγωγή, και περιλαμβάνουν την μη συμμόρφωση του ασθενούς (πολλαπλές υποδόριες ενέσεις ηπαρίνης), την ανεπαρκή δοσολογία, την μειωμένη απορρόφηση από του στόματος λόγω εμέτων και άλλων γαστρεντερικών διαταραχών που σχετίζονται με την κυρία νόσο, καθώς και η προσωρινή διακοπή του αντιπηκτικού, στα πλαίσια αιμορραγίας ή χειρουργικής επέμβασης. Επίσης, καθοριστικό ρόλο διαδραματίζουν η εστία του πρωτοπαθούς όγκου (π.χ. εγκέφαλος, πνεύμονας, ωοθήκες), το στάδιο αυτού, ο ιστολογικός τύπος του (π.χ. αδενοκαρκίνωμα) και η ύπαρξη μεταστάσεων. Ακόμη, η εμφάνιση του συνδρόμου HIT και η θρόμβωση που σχετίζεται με την ύπαρξη κεντρικού φλεβικού καθετήρα αποτελούν παράγοντες κινδύνου^{150,152}.

Ένα όχι πολύ γνωστό μοντέλο πρόβλεψης του κινδύνου υποτροπής ΦΘΕΝ σε ασθενείς με νεοπλασία είναι το Ottawa score. Οι παράγοντες που βαθμολογούνται είναι το γυναικείο φύλο, η εντόπιση της κακοήθειας στον πνεύμονα ή στον μαστό, το στάδιο της νεοπλασίας και το ιστορικό ΦΘΕΝ. Ανάλογα με την βαθμολογία ταξινομούνται σε χαμηλού και υψηλού κινδύνου υποτροπής (εικόνα 44). Στην κλινική πράξη οι απόψεις είναι αντικρουόμενες και απαιτούνται επιπλέον μελέτες για επικύρωση αυτού^{150,153}.

Patient Characteristic	Risk Score
Female	1
Lung cancer	1
Breast cancer	-1
TNM * stage I	-2
Previous VTE	1
Clinical probability for VTE recurrence	
Low (≤ 0)	-3 to 0
High (≥ 1)	1 to 3

VTE = venous thromboembolism; * TNM = tumor-nodes-metastasis staging system (for solid tumors only).

Εικόνα 44. Ottawa score για υποτροπή ΦΘΕΝ σε ασθενείς με CAT¹⁵³.

Όσον αφορά την θεραπεία των υποτροπών της ΦΘΕΝ, τα δεδομένα προέρχονται από ελάχιστες κλινικές μελέτες που έχουν αξιολογήσει μικρό αριθμό ασθενών. Σε μια αναδρομική μελέτη με 70 ασθενείς με καρκίνο και υποτροπή ΦΘΕΝ υπό θεραπεία, αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της τροποποίησης της δόσης των MMBH. Συγκεκριμένα, το 21% ήταν σε θεραπευτική δόση με MMBH και αυξήθηκε κατά 20-25% η δοσολογία, το 46% ήταν σε υποθεραπευτική και αυξήθηκε σε θεραπευτική και το 33% που ήταν σε βαρφαρίνη άλλαξε σε ηπαρίνη. Στους τρεις μήνες, 6 ασθενείς (8,6%) εμφάνισαν εκ νέου υποτροπή ΦΘΕΝ, ενώ το 4% των ασθενών αιμορραγία. Παρόλη την χαμηλή επιβίωση που παρατηρήθηκε στη διάρκεια της παρακολούθησης, η θνητότητα θεωρήθηκε ότι δεν σχετιζόταν με την υποτροπή της ΦΘΕΝ ή την αιμορραγία¹⁵⁴.

Σε μια άλλη αναδρομική μελέτη με 55 ογκολογικούς ασθενείς με υποτροπή ΕΒΦΘ, ακολουθήθηκε η ίδια θεραπευτική τακτική με αλλαγή σε MMBH όσων λάμβαναν VKAs (11%) και κλιμάκωση της δόσης της MMBH (89%) σε εκείνους που βρισκόταν σε προφυλακτική, ενδιάμεση ή θεραπευτική δόση. Στους τρεις μήνες παρακολούθησης, τέσσερις ασθενείς (7,3%) εμφάνισαν εκ νέου υποτροπή ΦΘΕΝ και τρεις (5,5%) μείζονα αιμορραγία¹⁵⁵.

Η Διεθνής Εταιρείας Θρόμβωσης και Αιμόστασης (ISTH) διενέργησε μια καταγραφή που περιλάμβανε 212 ασθενείς με νεοπλασία και επεισόδια υποτροπιάζουσας ΦΘΕΝ που ήδη ελάμβαναν θεραπευτική αγωγή. Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης στους τρεις μήνες, το 11% παρουσίασε υποτροπή ΦΘΕΝ. Το ποσοστό ήταν σημαντικά χαμηλότερο σε ασθενείς που ελάμβαναν MMBH έναντι των VKAs (HR=0,28). Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά σε όσους αύξησαν τη δόση κατά 20-25% και σε όσους παρέμειναν στην ίδια δόση MMBH, ενώ το 8% εμφάνισε μείζονα αιμορραγία¹⁵⁶.

Για τους ογκολογικούς ασθενείς που διαγιγνώσκονται με υποτροπή ΦΘΕΝ ενώ βρίσκονται σε αντιπηκτική θεραπεία, ένας θεραπευτικός αλγόριθμος (εικόνα 45)¹⁵⁰ προτείνει ότι αρχικά είναι αναγκαίο να επιβεβαιωθεί η υποτροπή της ΦΘΕΝ αποκλείοντας άλλες παθήσεις με παρόμοια συμπτώματα, όπως είναι το μεταθρομβωτικό σύνδρομο, η κυτταρίτιδα, η πνευμονία, το έμφραγμα του μυοκαρδίου και η καρδιακή ανεπάρκεια. Ακολούθως, κρίνεται σκόπιμο να εξετασθούν τα πιθανά αίτια που οδήγησαν στο νέο επεισόδιο, όπως η μείωση της δόσης του αντιπηκτικού ανεξαρτήτως αιτιολογίας, η κακή συμμόρφωση του ασθενούς, η προσωρινή διακοπή της θεραπείας, η εμφάνιση συνδρόμου HIT, η

εξέλιξη της κακοήθειας, εάν ο όγκος προκαλεί εκ των έξω πίεση, στάση ή διήθηση, καθώς και η τοποθέτηση φίλτρου ΚΚΦ ή κεντρικού καθετήρα.

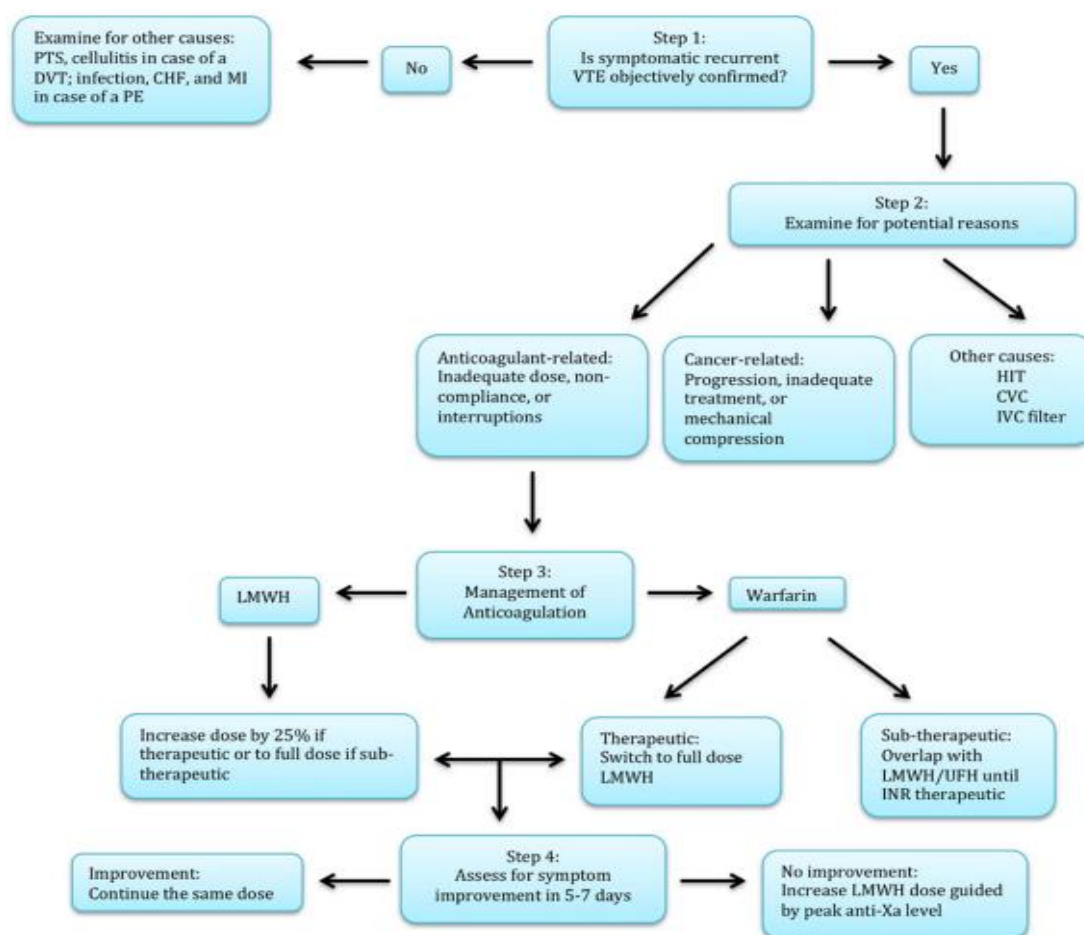
Σχετικά με την αντιπηκτική αγωγή, σε όσους ασθενείς λαμβάνουν VKAs και έχουν υποθεραπευτικό INR, χορηγείται MMBH ή UFH μέχρι να επιτευχθεί ο θεραπευτικός στόχος, ενώ αν βρίσκονται εντός θεραπευτικού INR, πραγματοποιείται αλλαγή σε MMBH, όπως συμβαίνει και στους ασθενείς με τα DOACs. Αν χορηγείται MMBH σε θεραπευτική δόση, συνιστάται η αύξηση της δόσης κατά 20-25%, ενώ αν βρίσκονται σε υποθεραπευτική δόση πρέπει να αυξηθεί σε θεραπευτικά επίπεδα. Τέλος, απαραίτητη θεωρείται η τακτική επανεκτίμηση και σε περίπτωση μη βελτίωσης προτείνεται ο προσδιορισμός της anti-Xa δράσης ή η μέτρηση των anti-Xa επιπέδων.

Εναλλακτικά, στους ασθενείς αυτούς θα μπορούσε να τεθεί φίλτρο ΚΚΦ επιπλέον της αντιπηκτικής θεραπείας. Μια τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη που αφορούσε γενικό πληθυσμό, αξιολόγησε την χρήση αφαιρούμενων φίλτρων ΚΚΦ σε συνδυασμό με αντιπηκτική αγωγή έναντι μόνο αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με ΠΕ, και δεν οδήγησε σε μείωση του κινδύνου για υποτροπή ΦΘΕΝ¹⁵⁷. Σε μια άλλη αναδρομική μελέτη σε ασθενείς με CAT, η χρήση φίλτρου ΚΚΦ δεν συνδέθηκε με σημαντική διαφορά στην κλινική έκβαση της υποτροπής¹³⁹. Η τοποθέτηση φίλτρου ΚΚΦ θα μπορούσε να συσταθεί μόνο σε ασθενείς με υποτροπή ΦΘΕΝ παρά την αντιπηκτική αγωγή ή με απόλυτες αντενδείξεις για την χορήγηση αυτής. Τα φίλτρα αυτά θα πρέπει να αφαιρούνται μόλις η αντιπηκτική αγωγή μπορεί εκ νέου να συνεχιστεί.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες για την θεραπεία της υποτροπής της ΦΘΕΝ σε νεοπλασματικούς ασθενείς συνιστούν αν κάποιος λαμβάνει πλήρη δόση MMBH να αποκλείεται η εμφάνιση HIT και να πραγματοποιηθεί αύξηση της δόσης της κατά 20-25% είτε η μετάβαση σε DOACs ή fondaparinux είτε η τοποθέτηση φίλτρου ΚΚΦ^{31,50,60,127,128}. Οι κατευθυντήριες οδηγίες από το NCCN προτείνουν ως επιλογή την αλλαγή του σχήματος σε χορήγηση δύο φορές την ημέρα¹²⁷. Εάν χορηγείται μειωμένη δόση MMBH (π.χ. 75% της πλήρους δόσης), συνιστάται η αύξηση σε πλήρη θεραπευτική δόση. Σε περίπτωση υποτροπής υπό αγωγή με UFH, συνιστάται ο αποκλεισμός του συνδρόμου HIT, του αντιφωσfolιπιδικού συνδρόμου και η αύξηση της δόσης της UFH. Εναλλακτικά προτείνεται η αλλαγή σε MMBH ή DOAC. Στην περίπτωση θεραπείας με DOAC συνιστάται αλλαγή σε MMBH ή fondaparinux. Εάν εμφανιστεί υποτροπή μετά από την αρχική χορήγηση VKAs και ο ασθενής

ευρίσκεται εντός του θεραπευτικού εύρους, προτείνεται η μετάβαση σε ΜΜΒΗ ή DOAC. Παράλληλα, οι κατευθυντήριες οδηγίες της ESMO προτείνουν επίσης την αύξηση του INR στόχου σε υψηλότερα επίπεδα (3,5)³¹, ενώ αν το INR είναι υποθεραπευτικό, συνιστάται η ταυτόχρονη θεραπεία με ηπαρίνη έως επίτευξη του θεραπευτικού στόχου.

Τέλος, όσον αφορά την τοποθέτηση φίλτρου ΚΚΦ, συνιστάται η εισαγωγή αυτού σε περίπτωση καθ' ἑξιν υποτροπών ΠΕ παρά την κατάλληλη αντιπηκτική αγωγή ή εάν υπάρχει αντένδειξη για χορήγηση αντιπηκτικού λόγω αιμορραγίας ή παρατεταμένης θρομβοπενίας. Απαιτείται αφετέρου αξιολόγηση του οφέλους, όπως είναι η πρόληψη της υποτροπής, έναντι του κόστους, δηλαδή την αυξημένη πιθανότητα για ΕΒΦΘ και τις επιπλοκές λόγω φίλτρου, σε συνδυασμό με την κατάσταση του ασθενούς και τις προτιμήσεις του.



Εικόνα 45. Θεραπευτικός αλγόριθμος σε υποτροπή ΦΘΕΝ σε ασθενείς με νεοπλασία και ΦΘΕΝ υπό αντιπηκτική αγωγή¹⁵⁰.

3.2.5. Θεραπεία της CAT σε ασθενείς με Θρομβοκυτοπενία

Η θρομβοκυτοπενία αποτελεί ένα συχνό φαινόμενο στους ασθενείς με καρκίνο, είτε λόγω της εντόπισης της πρωτοπαθούς εστίας ή των μεταστάσεων, είτε λόγω της αντινεοπλασματικής θεραπείας, όπως για παράδειγμα εκείνοι που λαμβάνουν χημειοθεραπεία για αιματολογικές κακοήθειες ή κάποιους συμπαγείς όγκους¹⁵⁸. Όταν υπάρχει θρομβοπενία, εκτός του ότι αυξάνεται η πιθανότητα για εμφάνιση αιμορραγίας, παράδοξα υπάρχει και αυξημένος κίνδυνος για εμφάνιση θρόμβωσης^{158,159}. Έχει διαπιστωθεί ότι αν ανιχνεύεται παρατεταμένη θρομβοπενία, παρατεταμένη πλέον των 30 ημερών, ο κίνδυνος υποτροπής ΦΘΕΝ είναι πολλαπλάσιος. Τα ποσοστά αιμορραγίας σε αυτόν τον πληθυσμό κυμαίνονται από 7% έως 33% και τα ποσοστά υποτροπιάζουσας θρόμβωσης κυμαίνονται από 10% έως 44%^{159,160}. Επομένως, η διαχείριση της ΦΘΕΝ σε ασθενείς με CAT που ταυτόχρονα παρουσιάζουν θρομβοπενία, εξαρτάται από αρκετές παραμέτρους και αποτελεί πρόκληση για την καθημερινή κλινική πράξη.

Ανάλογα με την σοβαρότητα της θρομβοπενίας ακολουθείται διαφορετική προσέγγιση ως προς την δόση του αντιπηκτικού παράγοντα και την δυνατότητα μετάγγισης αιμοπεταλίων.

Σε ασθενείς με CAT που εμφανίζουν θρομβοκυτοπενία με αριθμό αιμοπεταλίων $>50.000/\mu\text{l}$, θεωρείται ασφαλής η χορήγηση πλήρους θεραπευτικής αντιπηκτικής αγωγής χωρίς μετάγγιση αιμοπεταλίων, επειδή ο κίνδυνος αιμορραγίας αυξάνεται όταν τα αιμοπετάλια είναι $<50.000/\mu\text{l}$ σε σύγκριση με όταν είναι $\geq 50.000/\mu\text{l}$ ^{160,161,162}. Προτιμάται κυρίως η χρήση MMBH έναντι των DOACs και των VKA, λόγω των υψηλότερων ποσοστών αιμορραγίας με τα DOACs σε σύγκριση με τη dalteparin, όπως προκύπτει από τα δεδομένα κλινικών μελετών σε ασθενείς με CAT, όπως ο μικρότερος χρόνος ημιζωής και ο καλύτερα εφικτός χειρισμός της δόσης των MMBH^{161,163}.

Η αντιμετώπιση της ΦΘΕΝ σε ασθενείς που παρατηρείται επίμονη και σοβαρή θρομβοκυτταροπενία ($<50.000/\mu\text{l}$) είναι πρόκληση για τον θεράποντα. Έχουν προταθεί δύο στρατηγικές διαχείρισης της ΦΘΕΝ σε αυτόν τον πληθυσμό, ανάλογα με την εντόπιση και την επέκταση της θρόμβωσης, τον κίνδυνο υποτροπής και το χρονικό διάστημα της διάγνωσης της θρόμβωσης μέχρι την εμφάνιση θρομβοπενίας. Έτσι, αξιολογώντας όλους αυτούς τους παράγοντες διαχωρίζουμε τους ασθενείς με

σοβαρή θρομβοπενία, σε εκείνους που διατρέχουν υψηλό ή χαμηλό κίνδυνο για εξέλιξη ή υποτροπή του θρόμβου¹⁶¹.

Στην πρώτη περίπτωση υπάγονται τα επεισόδια που αφορούν τμηματική ή εγγύς ΠΕ, ασθενείς με ιστορικό υποτροπιάζουσας θρόμβωσης και εμφάνιση θρομβοπενίας τις πρώτες 30 ημέρες από την θρόμβωση. Τότε συνιστάται η πλήρης δόση αντιπηκτικής αγωγής αποκλειστικά με MMBH σε συνδυασμό με μετάγγιση αιμοπεταλίων, με στόχο τον αριθμό αιμοπεταλίων $>40-50.000/\mu\text{l}$ ^{158,161}.

Από την άλλη πλευρά, εάν ο κίνδυνος εξέλιξης της θρόμβωσης θεωρείται χαμηλός, δηλαδή αφορά υποτμηματική ΠΕ, περιφερική φλεβοθρόμβωση ή η πτώση αιμοπεταλίων εμφανίζεται μακράν των 30 ημερών από το αρχικό επεισόδιο, προτείνεται η μείωση της δόσης των MMBH στο 50% (ενδιάμεση μεταξύ της θεραπευτικής και προφυλακτικής δόσης). Προφυλακτική δόση MMBH προτείνεται σε αριθμό αιμοπεταλίων $25-50.000/\mu\text{l}$ ^{158,161}. Εάν όμως ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι χαμηλότερος από $25.000/\mu\text{l}$, συνιστάται σε όλες τις περιπτώσεις προσωρινή διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής. Όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων φτάσει πάνω από τις $50.000/\mu\text{l}$ χωρίς μετάγγιση και απουσιάζουν άλλες αντενδείξεις, δύναται να πραγματοποιηθεί η επανέναρξη πλήρους δόσης MMBH^{158,161}. Στην εικόνα 46 παρουσιάζεται ένας αλγόριθμος αντιμετώπισης των ογκολογικών ασθενών με οξεία ή χρόνια ΦΘΕΝ και θρομβοκυτοπενία¹⁶⁴.

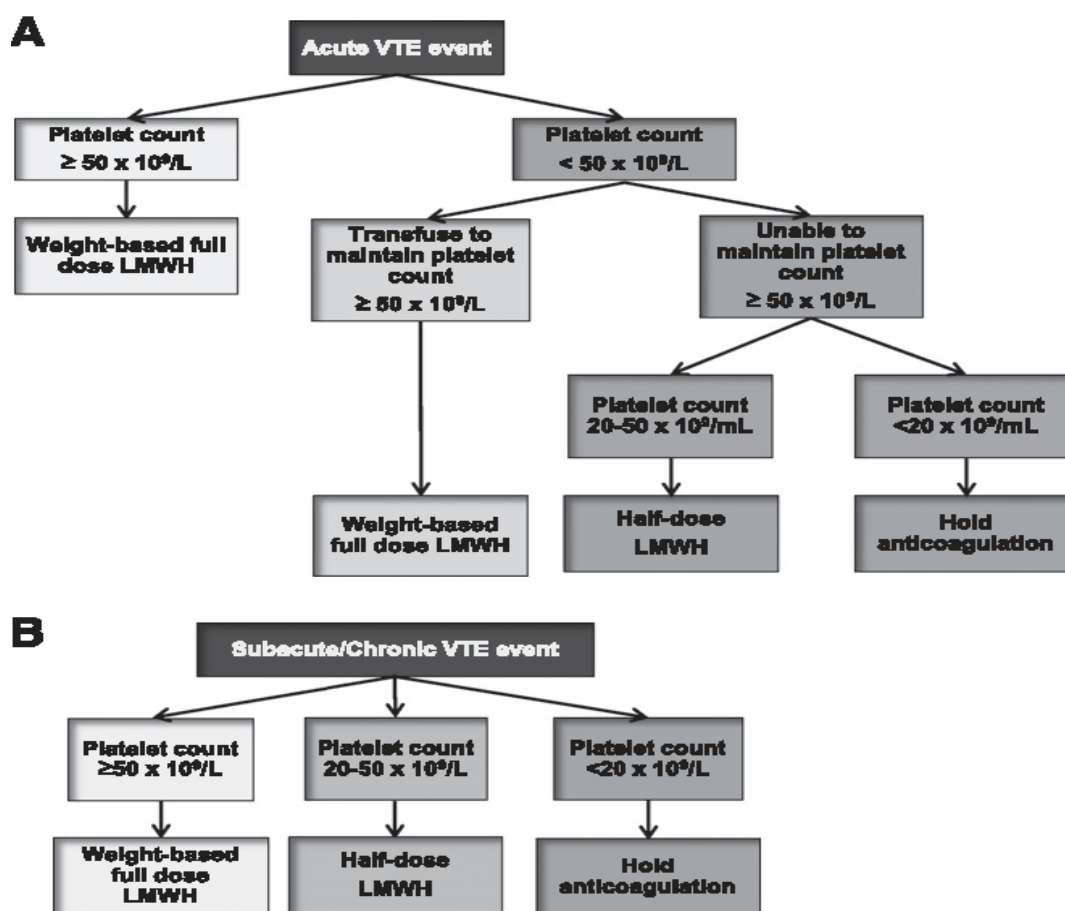
Στις περιπτώσεις όπου η αντιπηκτική αγωγή αντενδεικνύεται, δηλαδή όταν πρόκειται για σοβαρή θρομβοπενία με αριθμό αιμοπεταλίων $\leq 25.000/\mu\text{l}$, πρέπει να εξετάζονται εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές για την ΦΘΕΝ, όπως η χρήση των φίλτρων ΚΚΦ ή συσκευές διαλείπουσας πνευματικής συμπίεσης.

Όσον αφορά τα φίλτρα ΚΚΦ δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες που να εξετάζουν την χρήση αυτών σε καρκινοπαθείς που έχουν αντένδειξη για αντιπηκτική αγωγή. Μια προοπτική μελέτη κοόρτης ασθενών με καρκίνο και ΦΘΕΝ, σύγκρινε ασθενείς με τοποθέτηση φίλτρου ΚΚΦ λόγω αυξημένου αιμορραγικού κινδύνου, με ασθενείς χωρίς τοποθέτηση φίλτρου ΚΚΦ. Η θνητότητα από την ΠΕ ήταν χαμηλότερη στην ομάδα με την τοποθέτηση φίλτρου ΚΚΦ, ωστόσο, παρατηρήθηκαν αυξημένες υποτροπές ΦΘΕΝ. Οι μείζονες αιμορραγίες δεν διέφεραν στατιστικά σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων¹⁶⁶.

Επομένως, σε ασθενείς με ΦΘΕΝ η τοποθέτηση των αφαιρούμενων φίλτρων ΚΚΦ έχει θέση έως 30 ημέρες μετά το συμβάν και όχι πέρα από αυτό το χρονικό διάστημα, καθώς η εμφάνιση υποτροπών μειώνεται μετά από τις 30 πρώτες ημέρες.

Είναι όμως αναγκαίο η αρχική αντένδειξη για την αντιπηκτική αγωγή να επανεκτιμάται συχνά και θα πρέπει να χορηγείται συστηματική αντιπηκτική αγωγή με ταυτόχρονη αφαίρεση του φίλτρου ΚΚΦ όταν η θρομβοπενία και ο κίνδυνος αιμορραγίας υποχωρούν^{158,161}.

Οι συσκευές διαλείπουσας πνευματικής συμπίεσης ή κάλτσες διαβαθμισμένης συμπίεσης θα μπορούσαν να συσταθούν σε ασθενείς με ΦΘΕΝ απουσία οξείας ΕΒΦΘ, έως ότου ξεκινήσει η αντιπηκτική αγωγή¹⁶¹.



Εικόνα 46. Θεραπευτικός αλγόριθμος θεραπείας σε ασθενείς με καρκίνο και θρομβοπενία

Κεφάλαιο 4 Συζήτηση

Ο σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας ήταν να διερευνηθούν οι διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές για την αντιμετώπιση της ΦΘΕΝ σε ασθενείς με κακοήθειες, με βάση την υπάρχουσα διεθνής βιβλιογραφία. Στους νεοπλασματικούς ασθενείς η ΦΘΕΝ παρατηρείται με αυξημένη επίπτωση, διαδράμει με αρκετές επιπλοκές, όπως είναι οι υποτροπές και οι αιμορραγίες, ενώ ταυτόχρονα επηρεάζεται η ποιότητα ζωής των ασθενών οι οποίοι εμφανίζουν δυσμενέστερη πρόγνωση. Στην καθημερινή κλινική πράξη τον ακρογωνιαίο λίθο της αντιμετώπισης της ΦΘΕΝ σε αυτόν τον πληθυσμό αποτελεί η αντιπηκτική αγωγή, με κύριο εκπρόσωπο τις ΜΜΒΗ, τόσο για την αρχική, την μακροχρόνια και την παρατεταμένη φάση θεραπείας.

Για την αρχική φάση της αντιπηκτικής θεραπείας, αρκετές μελέτες και μετα-ανάλυσεις σύγκριναν τις ΜΜΒΗ έναντι των VKAs, και κατέληξαν ότι είναι περισσότερο αποτελεσματικές για την πρόληψη της υποτροπής της ΦΘΕΝ με μειωμένο κίνδυνο μειζόνων και μη μειζόνων αιμορραγιών. Η UFH αποτελεί εναλλακτική επιλογή σε άτομα με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου και αυξημένο σωματικό βάρος, ενώ το fondaparinux μπορεί να προτιμηθεί σε ασθενείς με ιστορικό HIT. Τα DOACs επίσης αποδείχθηκαν ασφαλή και αποτελεσματικά, ώστε να χρησιμοποιούνται σε επιλεγμένους ασθενείς. Παράλληλα, ασθενείς που έχουν αντενδείξεις να λάβουν αντιπηκτική αγωγή είναι σκόπιμο να αξιολογούνται για την τοποθέτηση φίλτρων ΚΚΦ. Στις περιπτώσεις όπου ο ασθενής εμφανίζει αιμοδυναμική αστάθεια, κρίνεται αναγκαία η συστηματική θρομβόλυση με προσεκτική αξιολόγηση των αντενδείξεων και τις πιθανές επιπλοκές.

Ακολούθως, για την μακροχρόνια φάση έχουν πραγματοποιηθεί τα τελευταία έτη αρκετές κλινικές μελέτες και ανασκοπήσεις που έχουν ερευνήσει και συγκρίνει τους αντιπηκτικούς παράγοντες μεταξύ τους. Οι ΜΜΒΗ θεωρούνταν η θεραπεία εκλογής για τους νεοπλασματικούς ασθενείς, επειδή ήταν αποτελεσματικότερες ως προς τις υποτροπές και ασφαλέστερες ως προς τις αιμορραγίες έναντι των VKAs. Παράλληλα, εμφάνιζαν λιγότερες αλληλεπιδράσεις με την αντινεοπλασματική θεραπεία και δεν χρειαζόταν στην πλειονότητα των ασθενών τακτικός έλεγχος των επιπέδων στο αίμα. Η χορήγηση υποδόριων ενέσεων μία ή δύο φορές ημερησίως και οι πιθανές επιπλοκές που μπορεί να εμφανιστούν συχνά οδηγούν ωστόσο σε χαμηλή συμμόρφωση του ασθενούς. Την τελευταία δεκαετία μελέτες αξιολόγησαν

τα DOACs λόγω των πλεονεκτημάτων ως προς την χρήση τους, και στους ασθενείς με καρκίνο και ΦΘΕΝ.

Τα DOACs αρχικά συγκρίθηκαν με τους VKAs και βρέθηκαν να είναι αποτελεσματικότερα και ασφαλέστερα. Οι μελέτες όμως δεν ήταν αποκλειστικά σχεδιασμένες για ογκολογικούς ασθενείς και το δείγμα των νεοπλασματικών ασθενών που εξετάστηκε ήταν σχετικά μικρό. Οι ανταγωνιστές του παράγοντα Χα μελετήθηκαν και συγκρίθηκαν με τις MMBH και διαπιστώθηκε ότι αποτελούν μια ασφαλή επιλογή. Το rivaroxaban και το edoxaban έδειξαν αφενός μείωση των υποτροπών της ΦΘΕΝ, με μικρή αύξηση όμως των αιμορραγικών επιπλοκών και χωρίς ουσιαστική διαφορά στην ολική θνητότητα, ενώ το apixaban εκτός του χαμηλότερου κινδύνου υποτροπής μείωσε επιπλέον και τις μείζονες αιμορραγίες. Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώθηκαν από τις μετα-αναλύσεις που ακολούθησαν και αξιολόγησαν τα DOACs σε σχέση με τους VKAs και τις MMBH.

Τα δεδομένα για την παρατεταμένη θεραπεία, δηλαδή την συνέχιση της αντιπηκτικής θεραπείας πέραν των έξι μηνών, είναι περιορισμένα και προέρχονται κυρίως από υπό-αναλύσεις μελετών. Έχει διαπιστωθεί ότι οι ασθενείς με ενεργό καρκίνο, δηλαδή όσοι εμφανίζουν υποτροπή νόσου, μεταστάσεις ή λαμβάνουν αντινεοπλασματική θεραπεία το τελευταία εξάμηνο, παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο υποτροπιάζουσας θρόμβωσης, ακόμα και μακρά των έξι μηνών. Αντίθετα, η απουσία υπολειμματικής φλεβικής θρόμβωσης συνδέεται με χαμηλό κίνδυνο για υποτροπή. Επιπρόσθετα, είναι αναγκαίο να αξιολογείται η εντόπιση και το στάδιο του καρκίνου, οι αλληλεπιδράσεις αντινεοπλασματικής θεραπείας και του αντιπηκτικού, οι συννοσηρότητες, οι προτιμήσεις και η συνολική πρόγνωση του ασθενούς. Έτσι, παρατεταμένη θεραπεία συνιστάται στους ασθενείς που παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο υποτροπιάζουσας θρόμβωσης ο οποίος είναι μεγαλύτερος από αυτόν της αιμορραγίας και χρησιμοποιούνται συνήθως οι MMBH ή τα DOACs, όπως και στην μακροχρόνια φάση.

Κατά συνέπεια, τα DOACs θεωρούνται εναλλακτική και ασφαλής θεραπεία πρώτης γραμμής στους ασθενείς με CAT στις τρεις φάσεις θεραπείας, υπό ορισμένες προϋποθέσεις. Τέτοιες αποτελούν ο χαμηλός αιμορραγικός κίνδυνος, η απουσία θρομβοκυτοπενίας, η απουσία σοβαρής ηπατικής και νεφρικής βλάβης τελικού σταδίου. Όταν η κακοήθεια εντοπίζεται στο γαστρεντερικό και στο ουρογεννητικό σύστημα παρατηρείται αύξηση του κινδύνου αιμορραγίας έναντι των MMBH και δεν

πρέπει να χορηγούνται τα DOACs. Τέλος, πρέπει να ελέγχονται οι πιθανές αλληλεπιδράσεις με την αντинеοπλασματική θεραπεία.

Επιπλέον, απαιτείται ειδική προσέγγιση στους ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία, σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, παχύσαρκους ή λιποβαρείς και όσους παρουσιάζουν υποτροπή ΦΘΕΝ ή θρομβοκυτοπενία. Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια προτιμώνται κυρίως οι MMBH, αφού έχουν αποκλειστεί από τις κλινικές μελέτες οι ασθενείς με $GFR < 30 \text{ ml/min}$ για το rivaroxaban και edoxaban, και με $GFR < 25 \text{ ml/min}$ για το apixaban. Παράλληλα, τα DOACs που μεταβολίζονται στο κυτόχρωμα P450, δεν πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με σημαντική ηπατική νόσο (Child-Pugh στάδιο C), επειδή έχουν μειωμένη ικανότητα μεταβολισμού και αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Ομοίως, δεν υπάρχουν δεδομένα για τα DOACs σε ασθενείς με σωματικό βάρος $< 40 \text{ kg}$ και $> 120 \text{ kg}$ ¹⁶⁷. Σε περίπτωση υποτροπής εξετάζεται είτε η αύξηση της δόσης όταν τα επίπεδα των MMBH είναι υποθεραπευτικά επίπεδα, είτε η αλλαγή της αντιπηκτικής αγωγής. Μπορεί επίσης να εξετασθεί η τοποθέτηση φίλτρου ΚΚΦ σε επιλεγμένους ασθενείς. Τέλος, για τους ασθενείς με θρομβοκυτοπενία τα δεδομένα είναι ανεπαρκή, καθώς αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες ασθενείς με πολύ χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων. Στους ασθενείς αυτούς προτιμώνται συνήθως οι MMBH με αιμοπετάλια $\geq 50.000/\mu\text{l}$. Μειωμένη δόση χορηγείται εάν ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι μεταξύ $25.000/\mu\text{l}$ και $50.000/\mu\text{l}$, ενώ συνιστάται διακοπή των αντιπηκτικών όταν είναι $\leq 25.000/\mu\text{l}$.

Τα δεδομένα που αφορούσαν τα DOACs προήλθαν από μελέτες με σχετικά μικρό αριθμό ασθενών. Παράλληλα, ο πληθυσμός που συμμετείχε σε αυτές εμφάνιζε ειδικά χαρακτηριστικά και συγκεκριμένους τύπους καρκίνων, αφού από μερικές μελέτες αποκλείστηκαν ασθενείς με πρωτοπαθείς όγκους κεντρικού νευρικού συστήματος ή δερματική κακοήθεια. Ακόμα, δεν έγινε αναφορά σε μελέτες που περιέγραφαν τα δεδομένα από τον πραγματικό κόσμο, δηλαδή μελέτες παρατήρησης, οι οποίες θα αντιπροσώπευαν πιθανόν πιο αξιόπιστα την πραγματικότητα. Επίσης, στην παρούσα ανασκόπηση δεν αξιολογήθηκαν ασθενείς που εμφανίζουν μια συγκεκριμένη εντόπιση και ένα είδος τύπου καρκίνου, καθώς και μια καθορισμένη αντинеοπλασματική θεραπεία.

Επομένως, κρίνεται σκόπιμο η πραγματοποίηση και η δημοσίευση μελετών με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών, καθώς και ανάλυση δεδομένων για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των αντιπηκτικών στον πραγματικό κόσμο, ώστε να ακολουθείται η βέλτιστη θεραπευτική αντιμετώπιση σε αυτούς.

Κεφάλαιο 5 Συμπεράσματα

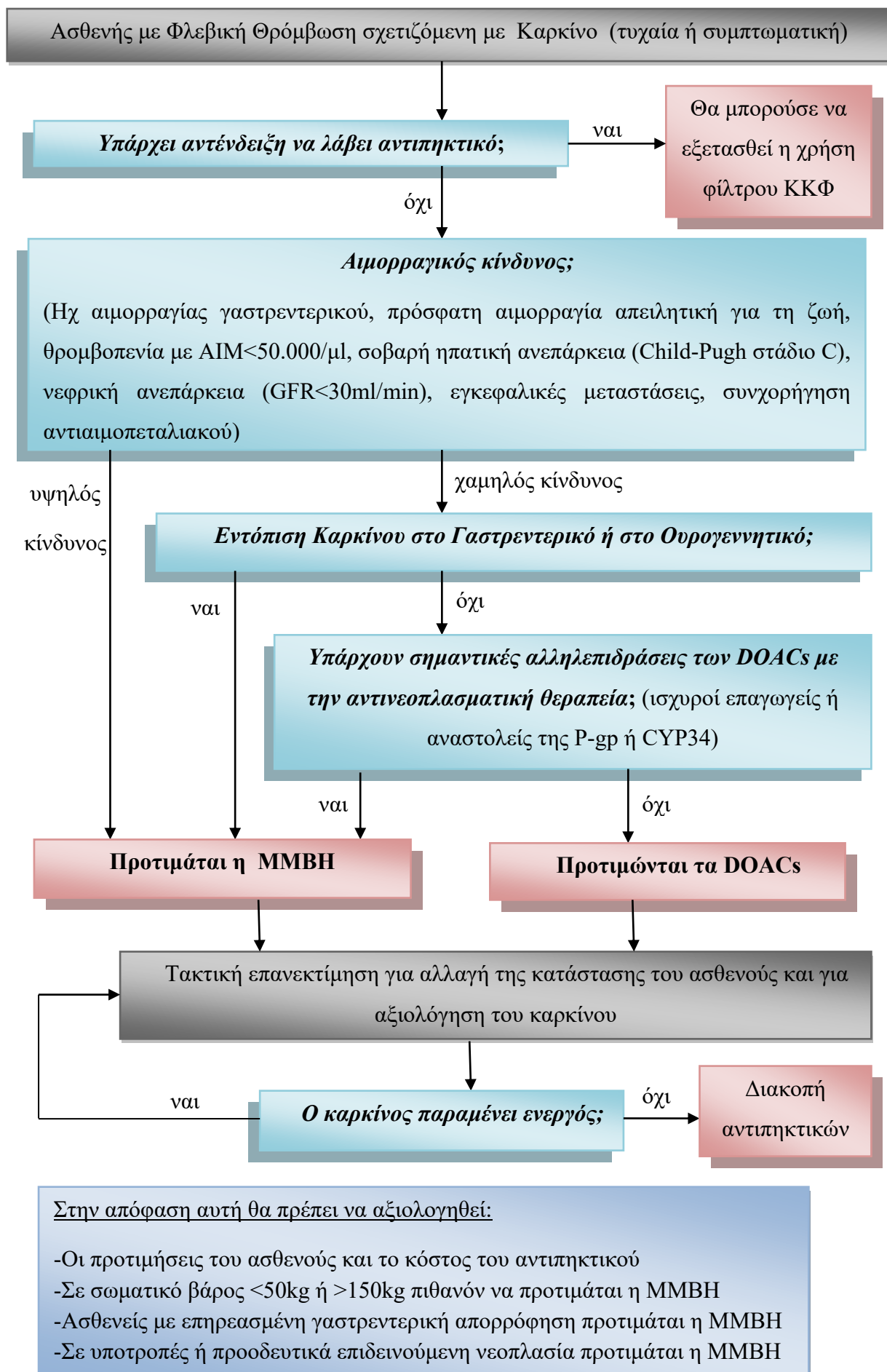
Η ΦΘΕΝ και ο καρκίνος εμφανίζουν μια αμφίδρομη και συχνή σχέση, ώστε να επηρεάζεται σημαντικά η ποιότητα ζωής και η επιβίωση αυτών των ασθενών λόγω των επιπλοκών που σχετίζονται με την νεοπλασία και την αντιμετώπισή της, όσο και με την θεραπεία της φλεβικής θρόμβωσης. Οι ασθενείς με νεοπλάσματα και θρομβώσεις έχουν αυξημένη θνητότητα έναντι του γενικού πληθυσμού. Στην κλινική πράξη είναι απαραίτητο να αξιολογούνται αρκετοί παράγοντες, όπως είναι τα χαρακτηριστικά του ασθενή, της κακοήθειας και της αντινεοπλασματικής θεραπείας, ώστε να επιλεγεί ξεχωριστά και εξατομικευμένα για κάθε ασθενή η κατάλληλη θεραπεία με αντιπηκτική αγωγή. Στην παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση αναλύθηκαν μελέτες, μετα-αναλύσεις και κατευθυντήριες οδηγίες των τελευταίων ετών, με όποιους περιορισμούς υπήρχαν ως προς την συμμετοχή των ασθενών που μελετήθηκαν και την αξιοπιστία των συστάσεων και των οδηγιών.

Για την δευτερογενή πρόληψη της ΦΘΕΝ σε ογκολογικούς ασθενείς, στην οξεία φάση συνιστάται η χορήγηση MMBH ή UFH, το fondaparinux, το apixaban και το rivaroxaban. Οι MMBH προτιμώνται έναντι της UFH ή του fondaparinux, ενώ η UFH έχει ένδειξη χορήγησης σε σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή παχύσαρκους και το fondaparinux σε ιστορικό HIT. Για την μακροχρόνια αντιπηκτική αγωγή συνιστώνται οι MMBH ή οι αναστολείς του παράγοντα Xa, τα οποία προτιμώνται έναντι των VKAs. Οι MMBH προτιμώνται σε ασθενείς με αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο και καρκίνο του γαστρεντερικού και του ουρογεννητικού συστήματος. Επίσης, οι ασθενείς που λαμβάνουν ισχυρούς αναστολείς ή επαγωγείς της γλυκοπρωτεΐνης p-gp και του CYP3A δεν πρέπει να θεραπεύονται με τα DOACs. Σε ασθενείς με αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο, σε εγκύους, στην περίοδο της γαλουχίας, σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια με $GFR < 15 \text{ ml/min}$ και σε όσους έχουν εγκεφαλικές μεταστάσεις, θα πρέπει να προτιμώνται οι MMBH. Η παρατεταμένη αντιπηκτική αγωγή μετά τους έξι μήνες θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς με ενεργό καρκίνο οι οποίοι παρουσιάζουν υψηλό κίνδυνο υποτροπών, χωρίς παράλληλα αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας και συνιστάται η χορήγηση MMBH ή DOACs. Τέλος, σε περιπτώσεις αντένδειξης αντιπηκτικής αγωγής θα μπορούσε να εξετασθεί η τοποθέτηση φίλτρου ΚΚΦ.

Στα παρακάτω σχήματα αναφέρονται οι αντιπηκτικοί παράγοντες και οι συνιστώμενες δόσεις αυτών, που μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην αντιμετώπιση της ΦΘΕΝ στους ασθενείς με κακοήθειες στις τρεις φάσεις θεραπείας, και περιγράφεται ένας προτεινόμενος αλγόριθμος για την επιλογή του κατάλληλου αντιπηκτικού λαμβάνοντας υπόψη διάφορες παραμέτρους, όπως τον αιμορραγικό κίνδυνο και τις συννοσηρότητες του ασθενούς, καθώς και τα χαρακτηριστικά της κακοήθειας¹⁶⁸.

Αρχική Φάση		Μακροχρόνια και Παρατεταμένη Φάση	
UFH	80 IU/kg iv bolus, έπειτα 18 IU/kg/h iv με στόχο aPTT=46-70 sec	Enoxaparin	1mg/kg 1x2
			1,5mg/kg 1x1
Tinzaparin	175U/kg 1x1	Tinzaparin	175U/kg 1x1
Enoxaparin	1mg/kg 1x2	Dalteparin	200U/kg για 1 μήνα. έπειτα 150U/kg
	1,5 mg/kg 1x1		
Dalteparin	100 U/kg 1x2	VKA	INR=2-3
	200 U/kg 1x1		
Fondaparinux	<50kg: 5mg 1x1	Edoxaban	60mg 1x1
	50-100kg: 7,5 mg 1x1		
	>100kg		
Apixaban	10mg 1x2 για 7 ημέρες	Apixaban	5mg 1x2
Rivaroxaban	15mg 1x2 για 21 ημέρες	Rivaroxaban	20mg 1x1

Εικόνα 47. Δόσεις αντιπηκτικών στην θεραπεία της ΦΘΕΝ σε ασθενείς με κακοήθειες⁶⁴.



Εικόνα 48. Διαγνωστικός Αλγόριθμος αντιπηκτικής θεραπείας σε ασθενείς με CAT¹⁶⁸.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Thrombosis: A Major Contributor to Global Disease Burden* G.E. Raskob, P. Angchaisuksiri, A.N. Blanco, H. Buller, A. Gallus, B.J. Hunt, E.M. Hylek, A. Kakkar, S.V. Konstantinides, M. McCumber, Y. Ozaki, A. Wendelboe and J.I. Weitz, 2014
2. *Natural History of Venous Thromboembolism*, Clive Kearon, 2003
3. Wendelboe AM, Raskob GE. *Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects*. 2016
4. *Epidemiology of venous thromboembolism*, John A. Heit, 2015
5. *2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS)*, Stavros V. Konstantinides et al.
6. *Time trends for pulmonary embolism incidence in Greece*, Dimitrios G. Raptis, Konstantinos I. Gourgoulisanis, Zoe Daniil & Foteini Malli, 2020
7. *Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study*. 1998
8. Bouillard JB, Bouillaud S (1823) *De l'Obliteration des veines et de son influence sur la formation des hydropisies partielles: consideration sur la hydropisies passive et general*.
9. *Arguments for Using Direct Oral Anticoagulants in Cancer-Related Venous Thromboembolism* Roxana Mihaela Chiorescu, Mihaela Mocan, Mirela Anca Stoia, Anamaria Barta, Cerasela Mihaela Goidescu, Stefan Chiorescu and Anca Daniela Farca
10. Agnelli G. *Venous thromboembolism and cancer: a two-way clinical association*. *Thromb Haemost* 1997
11. Noble S, Pasi J. *Epidemiology and pathophysiology of cancer-associated thrombosis*. *Br J Cancer* 2010
12. Mahé I, Sterpu R, Bertoletti L, et al RIETE Investigators. *Long-term anticoagulant therapy of patients with venous thromboembolism. What are the practices?* *PLoS One* 2015
13. Carrier M, Lazo-Langner A, Shivakumar S, et al SOME Investigators. *Screening for occult cancer in unprovoked venous thromboembolism*. *N Engl J Med* 2015
14. *Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis* Jasmijn F. Timp, Sigrid K. Braekkan, Henri H. Versteeg and Suzanne C. Cannegieter, 2013
15. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, et al. *Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis*. *Blood* 2002
16. Chee CE, Ashrani AA, Marks RS, et al. *Predictors of venous thromboembolism recurrence and bleeding among active cancer patients: a population-based cohort study*. *Blood* 2014
17. Streiff MB. *Thrombosis in the setting of cancer*. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016
18. White RH, Zhou H, Murin S, Harvey D. *Effect of ethnicity and gender on the incidence of venous thromboembolism in a diverse population in California in 1996*. *Thromb Haemost*. 2005
19. Braekkan SK, Borch KH, Mathiesen EB, Njølstad I, Wilsgaard T, Hansen JB. *Body height and risk of venous thromboembolism: The Tromsø Study*. *Am J Epidemiol*. 2010
20. Gussoni G, Frasson S, La Regina M, Di Micco P, Monreal M; RIETE Investigators. *Three-month mortality rate and clinical predictors in patients with venous thromboembolism and cancer. Findings from the RIETE registry*. *Thromb Res*. 2013

21. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ III. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med.* 2000
22. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA.* 2005
23. Vormittag R, Simanek R, Ay C, et al. High factor VIII levels independently predict venous thromboembolism in cancer patients: the cancer and thrombosis study, 2009
24. Mulder FI, Horvath-Puh o E, van Es N, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: a population-based cohort study. *Blood.* 2021
25. Walker AJ, Card TR, West J, Crooks C, Grainge MJ. Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer - a cohort study using linked United Kingdom databases. *Eur J Cancer.* 2013
26. Cronin-Fenton DP et al. Hospitalization for venous thromboembolism in cancer patients and the general population: a population-based cohort study in Denmark, 1997-2006
27. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med.* 2006
28. Cancer-Associated Thrombosis: An Overview of Mechanisms, Risk Factors, and Treatment Norbaini Binti Abdol Razak, Gabrielle Jones, Mayank Bhandari, Michael C. Berndt and Pat Metharom 2018
29. Cancer-associated thrombosis: the when, how and why Caio J. Fernandes , Luciana T. K. Morinaga, José L. Alves Jr, Marcela A. Castro, Daniela Calderaro, Carlos V. P. Jardim and Rogerio Souza 2019
30. Young A, Chapman O, Connor C, Poole C, Rose P, Kakkar AK. Thrombosis and cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2012
31. Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline A. Falanga, C. Ay, M. Di Nisio, G. Gerotziakas, F. Langer, R. Lecumberri, M. Mandala, A. Maraveyas, I. Pabinger, L. Jara-Palomares, M. Sinn, K. Syrigos, A. Young, K. Jordan,
32. Gibson NS, Sohne M, Kruip MJ, et al. Further validation and simplification of the Wells clinical decision rule in pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2008
33. Le Gal G, Righini M, Roy PM, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med.* 2006
34. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med.* 2003
35. Geersing GJ, Zuithoff NP, et al. Exclusion of deep vein thrombosis using the Wells rule in clinically important subgroups: individual patient data meta-analysis. *BMJ* 2014
36. Connors JM. Prophylaxis against venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2014
37. Agnelli G, Gussoni et al. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: A randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Lancet Onco*
38. The Khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review and meta-analysis Frits I. Mulder, Matteo Candeloro et al.
39. External Validation of a Venous Thromboembolic Risk Score for Cancer Outpatients with Solid Tumors: The COMPASS-CAT Venous Thromboembolism Risk Assessment Model Alex C Spyropoulos, Joanna B Eldredge, et al.
40. Schünemann HJ, Ventresca M, Crowther M et al. Evaluating prophylactic heparin in ambulatory patients with solid tumours: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Lancet Haematol* 2020

41. Rutjes AW, Porreca E, Candeloro M, Valeriani E, Di Nisio M. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2020
42. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R et al. Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *N Engl J Med* 2019
43. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK et al. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in High-Risk Ambulatory Patients with Cancer. *N Engl J Med* 2019
44. Mones JV, Streiff MB, Khorana AA, et al. Rivaroxaban thromboprophylaxis for gastric/gastroesophageal junction tumors versus other tumors: a post hoc analysis of the randomized CASSINI trial. *Res Pract Thromb Haemost* 2021
45. Ladha D, Mallick R, Wang TF, et al. Efficacy and safety of apixaban for primary prevention in gastrointestinal cancers: a post-hoc analysis of the AVERT trial. *Thromb Res* 2021
46. Li A, Kuderer NM, Garcia DA, et al. Direct oral anticoagulant for the prevention of thrombosis in ambulatory patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2019
47. Guo Q, Huang B, Zhao J et al. Perioperative Pharmacological Thromboprophylaxis in Patients With Cancer: A Systematic Review and Metaanalysis. *Annals of Surgery* 2017
48. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. Dominique Farge, Corinne Frere, et al, the International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC) advisory panel
49. Update on Guidelines for the Prevention of Cancer-Associated Thrombosis Amro Elshoury, Jordan K. Schaefer, Ming Y. Lim, Deidre P. Skalla and Michael B. Streiff,, *JNCCN* 2021
50. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update, 2019
51. Khorana AA, Yannicelli D, McCrae KR, Milentijevic D, Crivera C, Nelson WW et al (2016) Evaluation of US prescription patterns: are treatment guidelines for cancer-associated venous thromboembolism being followed ?
52. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation Jan Steffell et al.
53. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Schnee J, Goldhaber SZ RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009
54. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, Christiansen AV, Friedman J, Le Maulf F, Peter N, Kearon C; RE-COVER II Trial Investigators. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation*. 2014
55. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, Lensing AW, Misselwitz F, Prins MH, Raskob GE, Segers A, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Bounameaux H, Cohen A, Davidson BL, Piovella F, Schellong S. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010
56. Buller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, Chlumsky J, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Cohen A, Berkowitz SD, Bounameaux H, Davidson BL, Misselwitz F, Gallus AS, Raskob GE, Schellong S, Segers A. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012
57. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Masiukiewicz U, Pak R, Thompson J, Raskob GE, Weitz JI. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013

58. Hokusai-VTE Investigators, Büller HR, Décousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH, Raskob GE, Schellong SM, Schwocho L, Segers A, Shi M, Verhamme P, Wells P. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013
59. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism
60. Report. Scott M. Stevens, Scott C. Woller, Lisa Baumann Kreuziger, Henri Bounameaux, Kevin Doerschug, Geert-Jan Geersing, Menno V. Huisman, Clive Kearon, Christopher S. King, Andrew J. Knighton, Erica Lake, Susan Murin, Janine R. E. Vintch, Philip S. Wells, Lisa K. Moores
61. Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism J.I. Weitz, A.W.A. Lensing, M.H. Prins, R. Bauersachs, J. Beyer-Westendorf, H. Bounameaux, T.A. Brighton, A.T. Cohen, B.L. Davidson, H. Decousus, M.C.S. Freitas, G. Holberg, A.K. Kakkar, L. Haskell, B. van Bellen, A.F. Pap, S.D. Berkowitz, P. Verhamme, P.S. Wells, and P. Prandoni, for the EINSTEIN CHOICE Investigators
62. Extended Use of Dabigatran, Warfarin, or Placebo in Venous Thromboembolism Sam Schulman, M.D., Ph.D., Clive Kearon, M.D., Ajay K. Kakkar, M.B., B.S., Ph.D., Sebastian Schellong, M.D., Henry Eriksson, M.D., Ph.D., David Baanstra, M.Sc., Anne Mathilde Kvamme, M.Sc.Pharm., Jeffrey Friedman, M.D., Patrick Mismetti, M.D., and Samuel Z. Goldhaber, M.D., for the RE-MEDY and the RE-SONATE Trials Investigators
63. Apixaban for Extended Treatment of Venous Thromboembolism Giancarlo Agnelli, M.D., Harry R. Buller, M.D., Ph.D., Alexander Cohen, M.D., Madelyn Curto, D.V.M., Alexander S. Gallus, M.D., Margot Johnson, M.D., Anthony Porcari, Ph.D., Pharm.D., Gary E. Raskob, Ph.D., and Jeffrey I. Weitz, M.D., for the AMPLIFY-EXT Investigators
64. Guidelines on the prevention and treatment of venous thromboembolism in cancer patients treated surgically, including patients under 18 years of age Zbigniew Krasiński, Tomasz Urbanek, Anetta Undas, Piotr Pruszczyk, Joanna Rupa-Matysek, Aleksander Araszkiewicz, Katarzyna Derwich, Aneta Klotzka, Artur Antoniewicz, Beata Begier-Krasińska, Cezary Piwkowski, Tomasz Banasiewicz, Marcin Gabriel, Piotr Ładziński, Witold Tomkowski, Dawid Murawa, Rodryg Ramlau, Piotr Rutkowski, Filip M. Szymański, Andrzej Szuba, Tomasz Zubilewicz, Stefan Sajdak, Marek Wojtukiewicz, Jerzy Windyga
65. Prognosis of Cancers associated with Venous Thromboembolism. Henrik Toft Sorensen, Lene Mellemkjaer, Jorgeb H. Olsen, And John A. Baron.
66. Three-month mortality rate and clinical predictors in patients with venous thromboembolism and cancer. Findings from the RIETE registry Gualberto Gussoni, Stefania Frasson, Micaela La Regina, Pierpaolo Di Micco, Manuel Monreal and for the RIETE Investigators
67. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrøm J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost*. 2007
68. Monreal, M. Falga, C. Valdes, M. Suarez, C. Gabriel, F. Tolosa, C. Montes, J. Riete Investigators. Fatal pulmonary embolism and fatal bleeding in cancer patients with venous thromboembolism: Findings from the RIETE registry. *J. Thromb. Haemost*. 2006
69. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Paolo Prandoni, Anthonie W. A. Lensing, Andrea Piccioli, Enrico Bernardi, Paolo Simioni, Bruno Girolami, Antonio Marchiori, Paola Sabbion, Martin H. Prins, Franco Noventa, and Antonio Girolami
70. Incidence of Recurrent Thromboembolic and Bleeding Complications Among Patients With Venous Thromboembolism in Relation to Both Malignancy and Achieved International Normalized Ratio: A Retrospective Analysis By Barbara A. Hutten, Martin H. Prins, Michael Gent, Jeff Ginsberg, Jan G.P. Tijssen, and Harry R. Buller

71. *Risk of Recurrent Venous Thromboembolism and Mortality in Patients With Cancer Incidentally Diagnosed With Pulmonary Embolism: A Comparison With Symptomatic Patients* Paul L. den Exter, Jose' Hooijer, Olaf M. Dekkers, and Menno V. Huisman
72. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost* 2007
73. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer*. 2007
74. Gross CP, Galusha DH, Krumholz HM. The impact of venous thromboembolism on risk of death or hemorrhage in older cancer patients. *J Gen Intern Med* 2007
75. Liberati, A.; Shamseer, L.; Moher, D.; Clarke, M.; Ghersi, D.; Petticrew, M.; Shekelle, P. Stewart, L.A. PRISMA-P (Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis Protocols) 2015 checklist: Recommended items to address in a systematic review protocol. *BMJ* 2015
76. Guy Meyer, Zora Marjanovic, Judith Valcke, Bernard Lorcerie, Yves Gruel, Philippe Solal-Celigny, Christine Le Maignan, Jean Marc Extra, Paul Cottu, Dominique Farge *Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study*
77. Agnes Y.Y. Lee, Mark N. Levine, Ross I. Baker, Chris Bowden, Ajay K. Kakkar, Martin Prins, Frederick R. Rickles, Jim A. Julian, M.Math., Susan Haley, Michael J. Kovacs, and Michael Gent, for the Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators
78. Steven R. Deitcher, Craig M. Kessler, Geno Merli, James R. Rigas, Roger M. Lyons and Jawed Fareed *Secondary Prevention of Venous Thromboembolic Events in Patients With Active Cancer: Enoxaparin Alone Versus Initial Enoxaparin Followed by Warfarin for a 180-Day Period*
79. Russell D. Hull, Graham F. Pineo, Rollin F. Brant, Andrew F. Mah, Natasha Burke, Richard Dear, Turnly Wong, Roy Cook, Susan Solymoss, Man-Chiu Poon, Gary Raskob, for the LITE Trial Investigators
80. Agnes Y. Y. Lee,, Pieter W. Kamphuisen,, Guy Meyer Rupert Bauersachs, Mette S. Janas,, Mikala F. Jarner,, Alok A. Khorana, for the CATCH Investigators
81. Martin H Prins, Anthonie W A Lensing, Tim A Brighton, Roger M Lyons, Jeffrey Rehm, Mila Trajanovic, Bruce L Davidson, Jan Beyer-Westendorf, Ákos F Pap, Scott D Berkowitz, Alexander T Cohen, Michael J Kovacs, Philip S Wells, Paolo Prandon *Oral rivaroxaban versus enoxaparin with vitamin K antagonist for the treatment of symptomatic venous thromboembolism in patients with cancer (EINSTEIN-DVT and EINSTEIN-PE): a pooled subgroup analysis of two randomised controlled trials*
82. Sam Schulman, Samuel Z. Goldhaber, Clive Kearon, Ajay K. Kakkar, Sebastian Schellong, Henry Eriksson, Stefan Hantel, Martin Feuring, Jörg Kreuzer, *Treatment with dabigatran or warfarin in patients with venous thromboembolism and cancer*
83. G. Agnelli, H. R. Buller, A. Cohen, A. S. Gallus, T. C. Lee, R. Pak, G. E. Raskob, J. I. Weitz and T. Y. Am, *Oral apixaban for the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: results from the AMPLIFY trial*
84. Gary E Raskob, Nick van Es, Annelise Segers, Pantep Angchaisuksiri, Doyeun Oh, Zoltan Boda, Roger M Lyons, Karina Meijer, Ivan Gudiz, Jeffrey I Weitz, George Zhang, Hans Lanz, Michele F Mercuri, Harry R Büller, for the Hokusai-VTE investigators, *Edoxaban for venous thromboembolism in patients with cancer: results from a non-inferiority subgroup analysis of the Hokusai-VTE randomised, double-blind, double-dummy trial*
85. Gary E. Raskob, Nick van Es, Peter Verhamme, Marc Carrier, Marcello Di Nisio, David Garcia, Michael A. Grosso, Ajay K. Kakkar, B.S, Michael J. Kovacs, Michele F. Mercuri, Guy Meyer, Annelise Segers, Minggao Shi, Tzu-Fei Wang, Erik Yeo, George Zhang, Jeffrey I.

Zwicker, Jeffrey I. Weitz, and Harry R. Büller, for the Hokusai VTE Cancer Investigator
Edoxaban for the Treatment of Cancer Associated Venous Thromboembolism

86. Annie M. Young, Andrea Marshall, Jenny Thirlwall, Oliver Chapman, Anand Lokare, Catherine Hill, Danielle Hale, Janet A. Dunn, Gary H. Lyman, Charles Hutchinson, Peter MacCallum, Ajay Kakkar, F.D. Richard Hobbs, Stavros Petrou, Jeremy Dale, Christopher J. Poole, Anthony Maraveyas, and Mark Levine, *Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D)*

87. Robert D. McBane, Waldemar E. Wysokinski, Jennifer G. Le-Rademacher, Tyler Zemla, Aneel Ashrani, Alfonso Tafur, Usha Perepu, Daniel Anderson, Krishna Gundabolu, Charles Kuzma, Juliana Perez Botero, Roberto A. Leon Ferre, Stanislav Henkin, Charles J. Lenz, Damon E. Houghton, Prakash Vishnu, Charles L. Loprinzi, *Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial*

88. Giancarlo Agnelli, Cecilia Becattini, Guy Meyer, Andres Muñoz, Menno V. Huisman, Jean M. Connors, Alexander Cohen, Rupert Bauersachs, Benjamin Brenner, Adam Torbicki, Maria R. Sueiro, Catherine Lambert, Gualberto Gussoni, Mauro Campanini, Andrea Fontanella, MGiorgio Vescovo, Melina Verso, for the Caravaggio Investigators, *Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer*

89. Mostafa El Mokadem, Ahmed Hassan and Abdulaziz Z Algaby, *Efficacy and safety of apixaban in patients with active malignancy and acute deep venous thrombosis*

90. Mariasanta Napolitano, Giorgia Saccullo, Alessandra Malato, Delia Sprini, Walter Ageno, Davide Imberti, Doris Mascheroni, Eugenio Bucherini, Pina Gallucci, Andrea D'Alessio, Tullia Prantera, Pietro Spadaro, Stefano Rotondo, Pierpaolo Di Micco, Vincenzo Oriana, Oreste Urbano, Francesco Recchia, Angelo Ghirarduzzi, Lucio Lo Coco, Salvatrice Mancuso, Alessandra Casuccio, Giovanna Battista Rini, and Sergio Siragusa, *DACUS Study*

91. C. W. Francis, C. M. Kessler, S. Z. Goldhaber, M. J. Kovacs, S. M. Montreal, M. V. Huisman, D. Bergqvist, A. G. Turpie, T. L. Ortel, A. C. Spyropoulos, I. Pabinger and A. K. Kakkar, *DALTECAN Study*

92. Luis Jara-Palomares, Aurora Solier-Lopez, Teresa Elias Hernandez, Maribel Asensio-Cruz, Isabel Blasco-Esquivas, Lucia Marin Barrera, Maria Rodriguez de la Borbolla-Artacho, Juan Manuel Praena-Fernandez, Emilio Montero-Romero, Silvia Navarro-Herrero, Maria Pilar Serrano-Gotarredona, José María Sánchez-Díaz, Carlos Palacios, Remedios Otero, *Tinzaparin in cancer associated thrombosis beyond 6 months: TiCAT study*

93. Marcello Di Nisio, Nick van Es, Marc Carrier, Tzu-Fei Wang, David Garcia, Annelise Segers, Jeffrey Weitz, Harry Buller, Gary Raskob. *Extended treatment with edoxaban in cancer patients with venous thromboembolism: A post-hoc analysis of the Hokusai-VTE Cancer study*

94. Andrea Marshall, Mark Levine, Catherine Hill, Danielle Hale, Jenny Thirlwall, Veronica Wilkie, Karen French, Ajay Kakkar, Anand Lokare, Anthony Maraveyas, Oliver Chapman, Azra Arif, Stavros Petrou, Mandy Maredza, Richard Hobbs, Janet A. Dunn, Annie M. Young, *Treatment of cancer-associated venous thromboembolism: 12-month outcomes of the placebo versus rivaroxaban randomization of the SELECT-D Trial (SELECT-D: 12m)*

95. Trine-Lise Larsen, Herish Garresori, Jorunn Brekke, Tone Enden, Hege Fren, Eva Marie Jacobsen, Petter Quist-Paulsen, Alina Carmen Porojnicu, Anne Hansen Ree, Dag Torfoss Elin, Osvik Velle, Hilde Skuterud Wik, Waleed Ghanima, Per Morten Sandset, Anders Erik Astrup Dahm, *Low dose apixaban as secondary prophylaxis of venous thromboembolism in cancer patients – 30 months follow-up*

96. Irbaz Bin Riaz, Harry E. Fuentes, Syed Arsalan Ahmed Naqvi, Huan He, Qurat-ul-Ain Riaz Sipra, Alfonso J. Tafur, Leslie Padranos, Waldemar E. Wysokinski, Ariela L. Marshall, Per Olav Vandvik, Victor Montori, Alan H. Bryce, Hongfang Liu, Robert G. Badgett, Mohammad Hassan Murad, and Robert D. McBane. *Direct Oral Anticoagulants Compared With Dalteparin for Treatment of Cancer-Associated Thrombosis: A Living, Interactive Systematic Review and Network Meta-analysis*

97. Naser Yamani, Samuel Unzek, Talal Almas, Adeena Musheer , Arooba Ejaz, Anousheh Awais Paracha, Izza Shahid, Farouk Mookadam. *DOACs or VKAs or LMWH – What is the optimal regimen for cancer-associated venous thromboembolism? A systematic review and meta-analysis*
98. Corinne Frere, Dominique Farge, Deborah Schrag, Pedro H. Prata and Jean M. Connors. *Direct oral anticoagulant versus low molecular weight heparin for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: 2022 updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*
99. Alexandra C. Murphy, Anoop N. Koshy, Omar Farouque, Belinda Yeo, Jaishankar Raman, Leighton Kearney, Matias B. Yudi. *Factor Xa Inhibition for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated With Cancer: A Meta-Analysis of the Randomised Controlled Trials*
100. Helena Michalopoulou, Dimitris Polyzos, Costas Thomopoulos, George Makavos, George-Aggelos Papamikroulis, Alexandrina Nikova, George E. Zakynthinos, Michail Vavouranakis, Gerasimos Siasos, Emmanouil Vavouranakis. *Net clinical benefit of DOACs vs. usual anticoagulation treatment in venous thromboembolism and active cancer: systematic review and meta-analysis*
101. Chinthaka B Samaranayake, James Anderson, Colm McCabe, Syeda Farah Zahir, John Upham, Gregory Keir. *Direct oral anticoagulants for cancer associated venous thromboembolisms: a systematic review and network meta-analysis*
102. Kahale LA, Matar CF, Hakoum MB, Tsolakian IG, Yosico VED, Terrenato I, Sperati F, Barba M, Schünemann H, Akl EA. *Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in people with cancer (Review)*
103. Bo Liang, Yi Liang, Li-Zhi Zhao, Yu-Xiu Zhao and Ning Gu. *Rivaroxaban for cancer-associated venous thromboembolism*
104. Maryam R. Hussain, Faisal S. Ali, Dhiran Verghese, Phyo Thazin Myint, Mubashir Ahmed, Zimu Gong, Yasmin Gerais, Mahrukh Siddiqui, Jenny J. Lin, Kevin Troy. *Factor Xa inhibitors versus low molecular weight heparin for the treatment of cancer associated venous thromboembolism; A meta-analysis of randomized controlled trials and non-randomized studies*
105. Shujie Dong, Yatong Zhang, Yan Li, Yongjun Li, Yuqing Miao, Rongsheng Zhao, and Suodi Zhai. *Direct Oral Anticoagulant for the Treatment of VTE in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-analysis*
106. Natale Daniele Brunetti, Lucia Tricarico, Michele Correale, Luisa De Gennaro, Francesco Santoro, Riccardo Ieva, Matteo Di Biase. *Direct oral anticoagulants more effective than low-molecular-weight heparin for venous thrombo-embolism in cancer: an updated meta-analysis of randomized trials*
107. Mouhand F. H. Mohamed, Mohamad Nabil ElShafei, Mohamed Badie Ahmed , Lina O. Abdalla, Israa Ahmed, Abdel-Naser Elzouki and Mohammed ibn-mas'ud Danjuma. *The Net Clinical Benefit of Rivaroxaban Compared to Low-Molecular-Weight Heparin in the Treatment of Cancer-Associated Thrombosis: Systematic Review and Meta-Analysis*
108. V. Mai, V. F. Tanguay, C. A. Guay, L. Bertoletti, S. Magnan, A. F. Turgeon, Y. Lacasse, J. C. Lega, S. Provencher. *DOAC compared to LMWH in the treatment of cancer related-venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis*
109. Hiroki Ueyama, Hirotaka Miyashita, Hisato Takagi, Christina Cruz, Alfred Burger, Alexandros Briasoulis, Toshiki Kuno. *Network meta-analysis of anticoagulation strategies for venous thromboembolism in patients with cancer.*
110. Yunsong Wang, Haichen Lv, Daobo Li, Cheng Chen, Guangming Gu, Yang Sun, Xiaolei Yang, Ying Li, Fengqi Fang, Jiwei Liu, Gary Tse and Yunlong Xia. *Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants for Secondary Prevention of Cancer-Associated Thrombosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials and Prospective Cohort Studies*

111. George I. Kirkilesis, Stavros K. Kakkos, Ioannis A. Tsolakis. *Editor's Choice e A Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy and Safety of Anticoagulation in the Treatment of Venous Thromboembolism in Patients with Cancer*
112. Ying Dong, Yi Wang, Rui-Lian Ma, Ming Liu, Jun-zhen Gao, Wu-yun Su, Li Yan, Jian-jun Sun. *Efcacy and safety of direct oral anticoagulants versus low-molecular-weight heparin in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis*
113. Anne Rossel, Helia Robert-Ebadi, Christophe Combescure, Olivier Groscurin, Je'ro'me Stirnemann, Alfredo Addeo, Nicolas Garin, Thomas Agoritsas, JeanLuc RenyID, Christophe Mart. *Anticoagulant therapy for acute venous thrombo-embolism in cancer patients: A systematic review and network meta-analysis*
114. Ang Li, David A Garcia, Gary H Lyman, and Marc Carrier. *Direct Oral Anticoagulant (DOAC) versus Low-Molecular-Weight Heparin (LMWH) for Treatment of Cancer Associated Thrombosis (CAT): A Systematic Review and Meta-Analysis*
115. Majed S. Al Yami, Hisham A. Badreldin, Abdelhameed H. Mohammed, Ahmed M. Elmubark, Mohammed Y. Alzahrani, Abdulmajeed M. Alshehri. *Direct oral anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism in patients with active malignancy: a systematic review and meta-analysis*
116. M. Jose' Marti'nez-Zapata, Alexander G. Mathioudakis, Shaker A. Mousa, and Rupert Bauersachs. *Tinzaparin for Long-Term Treatment of Venous Thromboembolism in Patients With Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis*
117. Kahale LA, Hakoum MB, Tsolakian IG, Alturki F, Matar CF, Terrenato I, Sperati F, Barba M, Yosuiico VED, Schünemann H, Akl EA. *Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in people with cancer (Review)*
118. Maria Cristina Vedovati, Michela Giustozzi, Gianluca Bonitta, Giancarlo Agnelli, Cecilia Becattini. *Efficacy and safety of anticoagulant agents in patients with venous thromboembolism and cancer: A network meta-analysis*
119. Diana M. Sobieraj, William L. Baker, Pharm, Eni Smith, Katarzyna Sasiela, Stephanie E. Trexler, Oliver Kim, and Craig I. Coleman. *Anticoagulation for the Treatment of Cancer-Associated Thrombosis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Trials*
120. Natale Daniele Brunetti, Enrico Gesuete, Luisa De Gennaro, Michele Correale, Pasquale Caldarola, Antonio Gaglione, Matteo Di Biase. *Direct oral anti-coagulants compared with vitamin-K inhibitors and lowmolecular-weight-heparin for the prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: A meta-analysis study*
121. *Direct Oral Anticoagulants in Patients With VTE and Cancer A Systematic Review and Meta-analysis* Maria Cristina Vedovati, Federico Germini, Giancarlo Agnelli, and Cecilia Becattini
122. Florian Posch, Oliver Königsbrügge, Christoph Zielinski, Ingrid Pabinger, Cihan Ay. *Treatment of Venous Thromboembolism in Patients with Cancer: A Network Meta-Analysis Comparing Efficacy and Safety of Anticoagulants*
123. T. Van Der Hulle, P. L. Den Exter, J. Kooiman, J. J. M. Van Der Hoeven, M. V. Huisman and F. A Klok. *Meta-analysis of the efficacy and safety of new oral anticoagulants in patients with cancer-associated acute venous thromboembolism*
124. Marc Carrier, Chris Cameron, Aur'elien Delluc, Lana Castellucci, Alok A. Khorana, Agnes Y.Y. Lee. *Efficacy and Safety of Anticoagulant Therapy for the Treatment of Acute Cancer-Associated Thrombosis: A Systematic Review and Meta-Analysis*
125. Torben Bjerregaard Larsen, Peter Brønnum Nielsen, Flemming Skjøth, Lars Hvilsted Rasmussen, Gregory Y. H. Lip. *Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and the Treatment of Venous Thromboembolism in Cancer Patients: A Semi Systematic Review and Meta-Analysis of Safety and Efficacy Outcomes*

126. Partha Sardar, Saurav Chatterjee, Eyal Herzog, Gerald Pekler, Savi Mushiyeve, Luciano J. Pastori, Ferdinand Visco and Wilbert S. Aronow. *New Oral Anticoagulants in Patients With Cancer: Current State of Evidence*
127. *Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology* Michael B Streiff, Bjorn Holmstrom, Dana Angelini, Aneel Ashrani, Amro Elshoury, John Fanikos, Kleber Yotsumoto Fertrin, Annemarie E Fogerty, Shuwei Gao, Samuel Z Goldhaber, Krishna Gundabolu, Ibrahim Ibrahim, Eric Kraut, Andrew D Leavitt, Alfred Lee, Jason T Lee, Ming Lim, Janelle Mann, Karlyn Martin, Brandon McMahon, John Moriarty, Colleen Morton, Thomas L Ortel, Rita Paschal, Jordan Schaefer, Sanford Shattil, Tanya Siddiqi, Deepak Sudheendra, Eliot Williams, Liz Hollinger, Mai Q Nguyen
128. *American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer* Gary H. Lyman, Marc Carrier, Cihan Ay, Marcello Di Nisio, Lisa K. Hicks, Alok A. Khorana, Andrew D. Leavitt, Agnes Y. Y. Lee, Fergus Macbeth, Rebecca L. Morgan, Simon Noble, Elizabeth A. Sexton, David Stenehjem, Wojtek Wiercioch, Lara A. Kahale and Pablo Alonso-Coello
129. *Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH.* A. A. Khorana, S. Noble, A. Y. Y. Lee, G. Soff, G. Meyer, C. O'Connell and M. Carrier
130. *2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): supplementary data*
131. Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, Fontana JR, Srinivas S. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a "standard care" nomogram. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1993
132. Wells PS, Anderson DR, Rodger MA, Forgie MA, Florack P, Touchie D, et al. A randomized trial comparing 2 low-molecularweight heparins for the outpatient treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Archives of Internal Medicine* 2005
133. Van Doormaal FF, Raskob GE, Davidson BL, Decousus H, Gallus AG, Lensing AW, et al. Treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: subgroup analysis of the Matisse clinical trials. *Thrombosis and Haemostasis* 2009
134. *Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study.* *Circulation* 2005;
135. Bikdeli B, Chatterjee S, Desai NR, Kirtane AJ, Desai MM, Bracken MB, Spencer FA, Monreal M, Goldhaber SZ, Krumholz HM. Inferior vena cava filters to prevent pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2017
136. Balabhadra S, Kuban JD, Lee S, et al. Association of inferior vena cava filter placement with rates of pulmonary embolism in patients with cancer and acute lower extremity deep venous thrombosis. *JAMA Netw Open* 2020
137. Quezada A, Jiménez D, Bikdeli B, et al. Outcomes after vena cava filter use in patients with cancer-associated venous thromboembolism and contraindications to anticoagulation. *Thromb Haemost* 2020
138. Elting LS, Escalante CP, Cooksley C, et al: Outcomes and cost of deep venous thrombosis among patients with cancer. *Arch Intern Med* 2004
139. Brunson A, Ho G, White R, et al: Inferior vena cava filters in patients with cancer and venous thromboembolism (VTE) does not improve clinical outcomes: A population-based study. *Thromb*, 2017
140. US Food and Drug Administration: *Removing Retrievable Inferior Vena Cava Filters: FDA Safety Communication*, 2014

141. Brailovsky Y, Yeung H-M, Lakhter V, Zack CJ, Zhao H, Bashir R. In-hospital outcomes of catheter-directed thrombolysis versus anticoagulation in cancer patients with proximal deep venous thrombosis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2020
142. DOACs: Oral Anticoagulant Treatment of Choice for Pulmonary Embolism, Rachel Rosovsky, George A. Davis, and Roy E. Smith
143. Planquette B, Bertoletti L, Charles-Nelson A et al. Rivaroxaban vs Dalteparin in Cancer-Associated Thromboembolism: A Randomized Trial. *Chest* 2022
144. Extended anticoagulation treatment for cancer-associated thrombosis—Rates of recurrence and bleeding beyond 6 months: A systematic review Florian Moik, Meaghan Colling Isabelle, Mahé Luis, Jara-Palomares, Ingrid Pabinger, Cihan Ay
145. Jara-Palomares L, Solier-Lopez A, Elias-Hernandez T et al. D-dimer and highsensitivity C-reactive protein levels to predict venous thromboembolism recurrence after discontinuation of anticoagulation for cancer-associated thrombosis. *Br J Cancer* 2018
146. Extending venous thromboembolism secondary prevention with apixaban in cancer patients: The EVE trial
147. Extended Anticoagulant Treatment with Full- or Reduced-Dose Apixaban in Patients with Cancer-Associated Venous Thromboembolism: Rationale and Design of the API-CAT Study
148. Tardy B, Picard S, Guirimand F, et al. Bleeding risk of terminally ill patients hospitalized in palliative care units: the RHESO study. *J Thromb Haemost.* 2017;15(3):420-428.
149. S. Schulman, M. Zondag, L. Linkins, S. Pasca, Y.W. Cheung, M. de Sancho, A. Gallus, R. Lecumberri, S. Molnar, W. Ageno, G. Le Gal, A. Falanga, E. Hulegårdh, S. Ranta, P. Kamphuisen, P. Debourdeau, V. Rigamonti, T.L. Ortel, A. Lee, Recurrent venous thromboembolism in anticoagulated patients with cancer: management and shortterm prognosis, *J. Thromb. Haemost.*
150. Management of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer: A review Siavash Piran, Sam Schulman, 2018
151. J. Trujillo-Santos, J.A. Nieto, G. Tiberio, A. Piccioli, P. Di Micco, P. Prandoni, M. Monreal, R.I.E.T.E. Registry, Predicting recurrences or major bleeding in cancer patients with venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry, *Thromb. Haemost*
152. M.L. Louzada, H. Majeed, V. Dao, P.S. Wells, Risk of recurrent venous thromboembolism according to malignancy characteristics in patients with cancer-associated thrombosis: a systematic review of observational and intervention studies, *Blood Coagul. Fibrinolysis*
153. M.L. Louzada, M. Carrier, A. Lazo-Langner, V. Dao, M.J. Kovacs, T.O. Ramsay, M.A. Rodger, J. Zhang, A.Y. Lee, G. Meyer, P.S. Wells, Development of a clinical prediction rule for risk stratification of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer-associated venous thromboembolism, *Circulation* 126 (4) (2012) 448–454
154. M. Carrier, G. Le Gal, R. Cho, S. Tierney, M. Rodger, A.Y. Lee, Dose escalation of low molecular weight heparin to manage recurrent venous thromboembolic events despite systemic anticoagulation in cancer patients, *J. Thromb. Haemost.* (2009)
155. Ihaddadene R, Le Gal G, Delluc A, Carrier M. Dose escalation of low molecular weight heparin in patients with recurrent cancer-associated thrombosis. *Thromb Res.* 2014
156. S. Schulman, M. Zondag, L. Linkins, S. Pasca, Y.W. Cheung, M. de Sancho, A. Gallus, R. Lecumberri, S. Molnar, W. Ageno, G. Le Gal, A. Falanga, E. Hulegårdh, S. Ranta, P. Kamphuisen, P. Debourdeau, V. Rigamonti, T.L. Ortel, A. Lee, Recurrent venous thromboembolism in anticoagulated patients with cancer: management and shortterm prognosis, *J. Thromb. Haemost.* (2015)
157. Mismetti P, Laporte S, Pellerin O, Ennezat PV, Couturaud F, Elias A, Falvo N, Meneveau N, Quere I, Roy PM, Sanchez O, Schmidt J, Seinturier C, Sevestre MA, Beregi JP,

Tardy B, Lacroix P, Presles E, Leizorovicz A, Decousus H, et al. Effect of a retrievable inferior vena cava filter plus anticoagulation vs anticoagulation alone on risk of recurrent pulmonary embolism: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015

158. Management of cancer-associated thrombosis in patients with thrombocytopenia: guidance from the SSC of the ISTH. B. T. Samuleson Bannow, A. Lee, A. A. Khorona, J. I. Zwicker, S. Noble, C. AY and M. Carrier. 2018

159. Kopolovic I, Lee AY, Wu C. Management and outcomes of cancer-associated venous thromboembolism in patients with concomitant thrombocytopenia: a retrospective cohort study. *Ann Hematol* 2015

160. Khanal N, Bociek RG, Chen B, Vose JM, Armitage JO, Bierman PJ, Maness LJ, Lunning MA, Gundabolu K, Bhatt VR. Venous thromboembolism in patients with hematologic malignancy and thrombocytopenia. *Am J Hematol* 2016

161. EHA Guidelines on Management of Antithrombotic Treatments in Thrombocytopenic Patients With Cancer 2022

162. Samuelson Bannow BT, Walter RB, Gernsheimer TB, et al. Patients treated for acute VTE during periods of treatment-related thrombocytopenia have high rates of recurrent thrombosis and transfusion-related adverse outcomes. *J Thromb Thrombolysis*. 2017

163. Carney BJ, Wang TF, Ren S, et al. Anticoagulation in cancer-associated thromboembolism with thrombocytopenia: a prospective, multicenter cohort study. *Blood Adv*. 2021

164. Treatment of cancer-associated thrombosis Agnes Y. Y. Lee and Erica A. Peterson 2013

165. Balabhadra S, Kuban JD, Lee S, et al. Association of inferior vena cava filter placement with rates of pulmonary embolism in patients with cancer and acute lower extremity deep venous thrombosis. *JAMA Netw Open*. 2020

166. Quezada A, Jiménez D, Bikdeli B, et al. Outcomes after vena cava filter use in patients with cancer-associated venous thromboembolism and contraindications to anticoagulation. *Thromb Haemost*. 2020

167. Direct Oral Anticoagulants in Cancer Patients. Time for a Change in Paradigm Marek Z. Wojtukiewicz, Piotr Skali, Piotr Tokajuk, Barbara Politynska, Anna M. Wojtukiewicz, Stephanie C. Tucker and Kenneth V. Honn

168. Treatment Algorithm in Cancer-Associated Thrombosis: Updated Canadian Expert Consensus Marc Carrier, Normand Blais, Mark Crowther , Petr Kavan , Grégoire Le Gal, Otto Moodley , Sudeep Shivakumar , Deepa Suryanarayan , Vicky Tagalakakis , Cynthia Wu and Agnes Y. Y. Lee