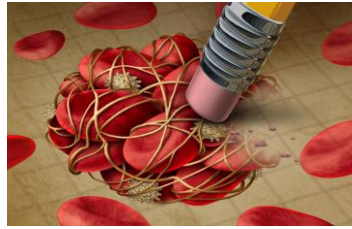




ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

" ΘΡΟΜΒΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΜΕ ΝΕΟΤΕΡΑ ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΚΑΤΑΓΜΑΤΟΣ ΙΣΧΙΟΥ"

υπό

ΠΑΠΑΡΗ ΑΘΑΝΑΣΙΟΥ

Ειδικευμένου Ορθοπεδικής

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

Λάρισα, 2023

Επιβλέπων:

Μιλτιάδης Ματσάγκας, Καθηγητής *Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής,*
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Μιλτιάδης Ματσάγκας - *(Επιβλέπων),*
2. Χριστίνα Αρναούτογλου
3. Νικόλαος Ρούσας

Αναπληρωματικό μέλος:

Κωνσταντίνος Σπανός

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

**THROMBOPROPHYLAXIS WITH NEWER ORAL
ANTICOAGULANTS IN PATIENTS WITH SURGICAL REPAIR
OF HIP FRACTURE**

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να αδράξω της ευκαιρίας και στα πλαίσια της εν λόγω μελέτης να εκφράσω την εκτίμησή και την ευγνωμοσύνη μου θερμά καταρχάς στον επόπτη καθηγητή μου, Κο Ματσάγκα και την Κα Αρναούτογλου για την καθοδήγηση και την στήριξη που μου παρείχαν, αλλά και την οικογένειά μου, χωρίς την ηθική στήριξη της οποίας δεν θα ήταν εύκολη η ολοκλήρωση της εν λόγω ακαδημαϊκής μου προσπάθειας και πορείας.

Περίληψη

Εισαγωγή: Οι ασθενείς με κάταγμα του ισχίου εμφανίζουν μεγάλο κίνδυνο ανάπτυξης φλεμβικής θρομβοεμβολής. Στην ορθοπεδική χειρουργική, τα νεότερα δια στόματος αντιπηκτικά αποδεικνύονται αποτελεσματικότερα συγκριτικά με την ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους, αν και τα νεότερα δια στόματος αντιπηκτικά δεν έχουν ακόμη εγκριθεί να χορηγούνται σε περιπτώσεις μετεγχειρητικά ασθενών με κάταγμα ισχίου. Στόχος της μελέτης αυτής, λοιπόν, είναι να γίνει συστηματική ανασκόπηση προγενέστερων ερευνών, συγκρίνοντας την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια σε επίπεδο θρομβοπροφύλαξης του νεότερου δια στόματος αντιπηκτικού και της ηπαρίνης, σε περιπτώσεις μετεγχειρητικά ηλικιωμένων ασθενών με κάταγμα του ισχίου.

Υλικά και μέθοδοι: Έγινε αναζήτηση άρθρων στο PubMed, Cochrane, Web of Science και το Embase. Πρωταρχική έκβαση ήταν η συχνότητα ανάπτυξης της ΦΘΕ και η δευτερεύουσα η συμπτωματική ΦΘΕ, η ασυμπτωματική ΦΘΕ, η συμπτωματική εν τω βάθει θρόμβωση και η συμπτωματική πνευμονική εμβολή, η μείζονα και μη μείζονα αιμορραγία, αλλά και η μικρή αιμορραγία. Η έρευνα αφορούσε στην σύγκριση ανάμεσα στα δια στόματος αντιπηκτικά και την ηπαρίνη.

Αποτελέσματα: Τελικά πέντε ερευνητικά άρθρα πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης, οπότε και χρησιμοποιήθηκαν. Οι συνολικοί συμμετέχοντες, ηλικιωμένοι και εγχειρισμένοι από κάταγμα του ισχίου ήταν 4.748. Δεν εντοπίστηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ως προς την αποτελεσματικότητα σε επίπεδο θρομβοπροφύλαξης ανάμεσα στο νεότερο δια στόματος αντιπηκτικό και την ηπαρίνη.

Συμπεράσματα: Τα νεότερα δια στόματος αντιπηκτικά αποδεικνύονται ότι είναι ισοδύναμα σε αποτελεσματικότητα και σε ασφάλεια εν συγκρίσει με την ηπαρίνη.

Λέξεις- Κλειδιά: Θρομβοπροφύλαξη, νεότερα δια στόματος αντιπηκτικό, ηπαρίνη, αποτελεσματικότητα, ασφάλεια, κάταγμα ισχίου, ηλικιωμένοι

Abstract

Introduction: Hip fracture patients are at high risk of developing venous thromboembolism. In orthopedic surgery, newer oral anticoagulants have been shown to be more effective than low-molecular-weight heparin, although oral anticoagulants are not yet approved for use in postoperative hip fracture patients. The aim of this study, therefore, is to make a systematic review of previous research, comparing the efficacy and safety at the level of thromboprophylaxis of newer oral anticoagulant and heparin, in cases of post-operative elderly patients with hip fracture.

Materials and methods: Articles were searched in PubMed, Cochrane, Web of Science and Embase. The primary outcome was the incidence of VTE and secondary symptomatic VTE, asymptomatic VTE, symptomatic deep thrombosis and symptomatic pulmonary embolism, major and non-major bleeding, and minor bleeding. The meta-analysis involved the comparison between newer oral anticoagulants and heparin.

Results: Finally, five research articles met the inclusion criteria, so they were used. The total number of elderly and hip fractured participants was 4,748. No statistically significant differences in thromboprophylaxis efficacy were found between newer oral anticoagulant and heparin.

Conclusions: Newer oral anticoagulants (NOAC's) are shown to be equivalent in efficacy and safety compared to heparin.

Keywords: Thromboprophylaxis, NOAC's, heparin, efficacy, safety, hip fracture, elderly

Περιεχόμενα

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	3
Περίληψη	4
Περιεχόμενα	6
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	7
Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή	7
1.1 Φλεβική θρομβοεμβολή σε περιπτώσεις κατάγματος ισχίου ηλικιωμένων.....	7
1.2. Σχετικές προγενέστερες έρευνες σχετικά με την ανάπτυξη της ΦΘΕ σε ηλικιωμένους ασθενείς με χειρουργική αποκατάσταση κατάγματος ισχίου.....	11
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ (ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ)	13
Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία/Methods	13
2.1 Στόχος ανασκόπησης.....	13
2.2 Κριτήρια ένταξης.....	13
2.3 Στρατηγική αναζήτησης (Τεχνική PRISMA)	14
2.4 Εξαγωγή δεδομένων και αξιολόγηση ποιότητας.....	14
Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα	16
3.1 Επιλογή μελετών	16
3.2. Επιλογή ασθενών.....	19
3.3 Σύνθεση αποτελεσμάτων.....	19
Κεφάλαιο 4 Συζήτηση	22
Κεφάλαιο 5 Συμπεράσματα	25
Κεφάλαιο 6 Σύνοψη εργασίας	26
Βιβλιογραφία	27

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1

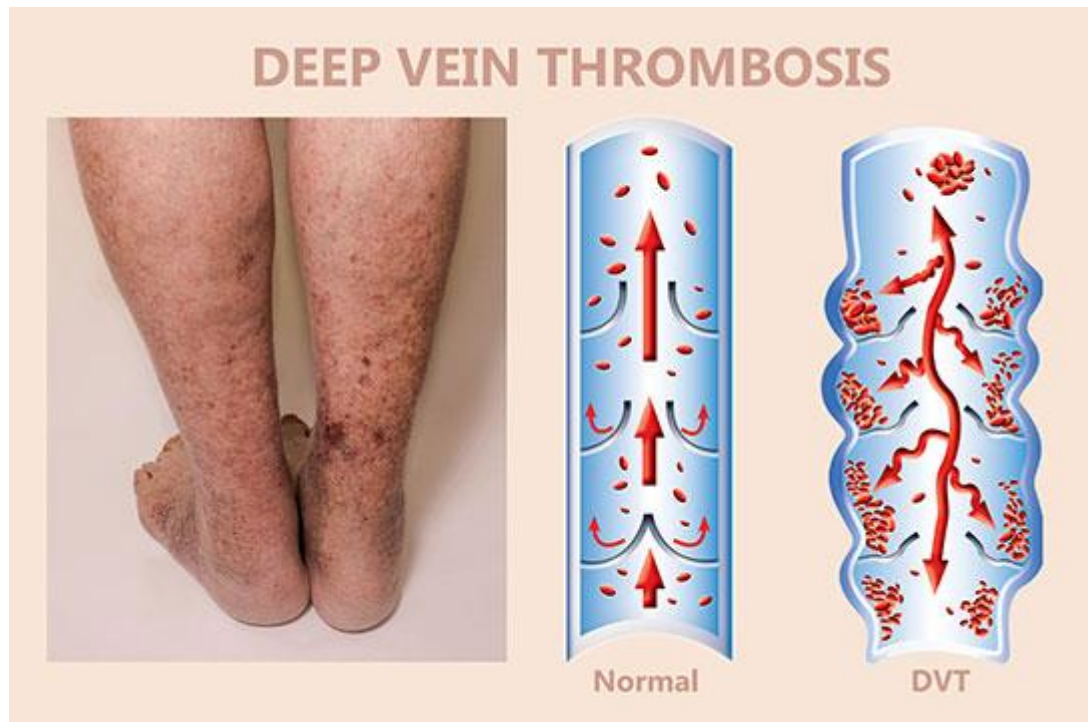
Εισαγωγή

1.1 Φλεβική θρομβοεμβολή σε περιπτώσεις κατάγματος ισχίου ηλικιωμένων

Η φλεβική θρομβοεμβολή (ΦΘΕ) περιλαμβάνει την πνευμονική εμβολή (ΠΕ) και την εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (ΕΤΒΦΘ). Πρόκειται για την βασική αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας που προκύπτει μετά από ένα κάταγμα ισχίου¹. Οι ηλικιωμένοι με κάταγμα ισχίου διατρέχουν πιο υψηλό κίνδυνο να εμφανίσουν ΦΘΕ². Επειδή δεν υπάρχουν προφυλακτικά μέτρα, η μετεγχειρητική επίπτωση της ΦΘΕ, έπειτα από ένα κάταγμα στο ισχίο, εντάσσεται ανάμεσα στο 40 με 60%³. Αυτό περιορίζεται στο 1.4 με 3.5%, όταν χρησιμοποιούνται αποτελεσματικές αντιπηκτικές στρατηγικές, δηλαδή όταν χρησιμοποιούνται αντιπηκτικά, όπως είναι η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους, το fondaparinux ή η βαρφαρίνη⁴⁻⁶.

Η ΦΘΕ, λοιπόν, είναι η απόφραξη μίας φλέβας, προκαλούμενης από θρόμβο του αίματος. Μία κοινή μορφή ΦΘΕ είναι η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, όπως προαναφέρθηκε, δηλαδή ένας σχηματισμός θρόμβου του αίματος στις εν τω βάθει φλέβες. Εφόσον ο θρόμβος σπάσει / εμβολιστεί και ρεύσει στους πνεύμονες, με την εγκατάστασή του εκεί, τρέπεται σε πνευμονική εμβολή, δηλαδή σε θρόμβο του αίματος στους πνεύμονες⁷.

Εικόνα 1. Απεικόνιση ΦΘΕ στα κάτω άκρα⁸



Η επιφανειακή ΦΘΕ ή η φλεβίτιδα ασκεί σημαντική επίδραση στις επιφανειακές φλέβες των άνω ή κάτω άκρων και απαιτούν αντιπηκτική αγωγή μόνο σε ορισμένες συνθήκες, ενώ αντιμετωπίζεται μόνο με αντιφλεγμονώδη αγωγή για τον πόνο. Διατίθενται, επίσης, λιγότερο συχνές μορφές ΦΘΕ, ορισμένες από τις οποίες μπορεί να προκαλέσουν ΠΕ. Η ΦΘΕ και η επιφανειακή φλεβική θρόμβωση αποτελούν σχεδόν το 90% της ΦΘΕ. Άλλες σπανιότερες μορφές της είναι η θρόμβωση της φλέβας του αμφιβληστροειδούς, η θρόμβωση της μεσεντέριας φλέβας που ασκεί επίδραση στις φλέβες που αποστραγγίζουν το αίμα από τα γαστρεντερικά όργανα, η θρόμβωση του εγκεφαλικού φλεβικού κόλπου, η θρόμβωση της νεφρικής φλέβας και η θρόμβωση της φλέβας των ωοθηκών⁹.

Οι φλεβικοί θρόμβοι σχηματίζονται έπειτα από τον συνδυασμό της φλεβικής στάσης και της υπερπηκτικότητας, αλλά και σπανιότερα έπειτα από βλάβη και ενεργοποίηση του ενδοθηλίου¹⁰. Οι τρεις βασικοί παράγοντες ανάπτυξης φλεβικών θρόμβων, ο παράγοντας της στάσης, της υπερπηκτικότητας και των μεταβολών στο τοίχωμα των αιμοφόρων αγγείων, είναι η τριάδα του Virchow, με τις μεταβολές στο τοίχωμα των αγγείων να είναι λιγότερο κατανοητές¹¹.

Οι βασικοί παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη της ΦΘΕ είναι οι εξής:

- Επικτήτοι παράγοντες: μεγάλη ηλικία¹², μείζονα χειρουργική επέμβαση, ορθοπεδική χειρουργική¹³, νευροχειρουργική¹⁴, καρκίνος κυρίως του παγκρέατος και όχι της στοματικής κοιλότητας, του χείλους και του φάρυγγα¹⁵, ακινητοποίηση πχ λόγω ορθοπεδικών γύψων ή καθιστικής θέσης σε μακρινά -αεροπορικά- ταξίδια¹⁶, εγκυμοσύνη και περίοδος μετά τον τοκετό^{16, 17}, αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο^{16, 12-13}, τραύμα και ελαφρύς τραυματισμός στο πόδι¹⁶, προγενέστερη ΦΘΕ¹⁷, δια στόματος αντισυλληπτικά¹³, θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης¹³, φλεγμονώδεις ασθένειες¹⁹, νεφρωσικό σύνδρομο²⁰, παχυσαρκία¹³, λοίμωξη²¹, HIV²¹, χημειοθεραπεία¹², καρδιακή ανεπάρκεια²⁰.
- Κληρονομικοί παράγοντες: ανεπάρκεια αντιθρομβίνης, ανεπάρκεια πρωτεΐνης, Factor V Leiden, προθρονβίνη G20210A, δυσινωδογοναιμία, μη O- ομάδα αίματος¹⁰.
- Μικτοί παράγοντες: χαμηλή ελεύθερη πρωτεΐνη S, αντίσταση σε ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C, υψηλά επίπεδα παράγοντα VIII, υπερομοκυστεϊναιμία, υψηλά επίπεδα ινωδογόνου, υψηλά επίπεδα παράγοντα IX, υψηλά επίπεδα παράγοντα XI^{10, 21}.

Η μελέτη αυτή εστιάζει στην περίπτωση της ΦΘΕ μετά από εγχείρηση κατάγματος ισχίου των ηλικιωμένων.

Μιλώντας, λοιπόν, για το κάταγμα του ισχίου, γίνεται λόγος για το σπάσιμο στο άνω μέρος του μηριαίου οστού, στον αυχένα του μηριαίου ή σπανιότερα στην κεφαλή του μηριαίου οστού. Βασικά συμπτώματα του κατάγματος του ισχίου είναι ο πόνος γύρω από το ισχίο κυρίως κατά την κίνηση και η βράχυνση του ποδιού. Συνήθως, η βάδιση είναι αδύνατη στο άτομο με κάταγμα του ισχίου.²²

Εικόνα 2. Απεικόνιση του κατάγματος του ισχίου²³



Μιλώντας γενικά για κάταγμα του ισχίου, συνήθως γίνεται λόγος για το κάταγμα του αυχένα του μηριαίου οστού. Είναι απόρροια πτώσης συνήθως²². Το κάταγμα μηριαίας κεφαλής είναι σπάνια μορφή κατάγματος ισχίου ως απόρροια πτώσης συνήθως ή έπειτα από βίαια περιστατικά, όπως είναι ένα τροχαίο ατύχημα. Παράγοντες κινδύνου του κατάγματος του ισχίου είναι η οστεοπόρωση, η λήψη πολλών φαρμάκων, η χρήση αλκοόλ και ο μεταστατικός καρκίνος²⁴. Η διάγνωση του κατάγματος του ισχίου γίνεται με ακτίνες X, με απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού ή σάρωση των οστών²².

Η διαχείριση του πόνου γίνεται μέσω των κοινών παυσίπονων, των οπιοειδών ή του νευρικού αποκλεισμού. Εφόσον είναι εφικτό, βάσει της υγείας του ασθενούς, συνίσταται η χειρουργική επέμβαση εντός δύο ημερών από το κάταγμα. Η επιλογή για χειρουργική επέμβαση μπορεί να περιλαμβάνει την ολική αντικατάσταση του ισχίου ή την σταθεροποίηση του κατάγματος με ήλους. Επίσης, προτείνεται η θεραπεία για την πρόληψη των θρόμβων του αίματος πριν και μετά την χειρουργική επέμβαση²⁵.

Σχεδόν το 15% των γυναικών εμφανίζει κάταγμα του ισχίου κάποια στιγμή στη ζωή της. Οι γυναίκες επηρεάζονται, λοιπόν, συχνότερα συγκριτικά με τους άνδρες, ενώ, ακόμη, το κάταγμα του ισχίου εμφανίζεται συχνότερα σε ηλικιωμένους. Τέλος, ο κίνδυνος θανάτου ένα χρόνο μετά από ένα κάταγμα του ισχίου αγγίζει σχεδόν το 20% στους ηλικιωμένους²².

1.2. Σχετικές προγενέστερες έρευνες σχετικά με την ανάπτυξη της ΦΘΕ σε ηλικιωμένους ασθενείς με χειρουργική αποκατάσταση κατάγματος ισχίου

Τα τελευταία χρόνια, ο ρόλος των νεότερων δια του στόματος αντιπηκτικών μη ανταγωνιστών βιταμίνης Κ {Non Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants/ NOAC's: dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban} σε περιπτώσεις ορθοπεδικών χειρουργικών επεμβάσεων είναι αυξημένος^{27, 28}. Τα νεότερα δια στόματος αντιπηκτικά πλεονεκτούν, επειδή χορηγούνται από το στόμα, διαθέτουν προβλέσιμο φαρμακολογικό προφίλ και δεν είναι απαραίτητη η παρακολούθησή²⁹. Παράλληλα, πολλές μελέτες κατέδειξαν ότι τα νεότερα δια στόματος αντιπηκτικά αποδίδουν μειωμένα ποσοστά ΦΘΕ, χωρίς κίνδυνο για αιμορραγία, συγκριτικά με τα συμβατικά αντιπηκτικά που χρησιμοποιούνται στην ορθοπεδική χειρουργική των κάτω άκρων³⁰⁻³⁴. Βέβαια, διατίθενται ελάχιστα στοιχεία αναφορικά με την χρήση των NOAC's, ως προστασία από την ΦΘΕ μετά από χειρουργική επέμβαση για κάταγμα του ισχίου, με την LMWH να είναι η προτιμώμενη μορφή αντιπηκτικής αγωγής³⁵.

Η ΦΘΕ, δηλαδή η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και η πνευμονική εμβολή αποτελεί μία δυνητικά θανατηφόρα μείζονα ανησυχία για την δημόσια υγεία. Πρόκειται για μία επίπτωση που αφορά στους 83- 184 ασθενείς ανά 100.000^{36- 41}. Η μείζονα χειρουργική επέμβαση έπειτα από τραυματισμό, το κάταγμα ισχίου και προγενέστερη ΦΘΕ είναι βασικοί προγνωστικοί παράγοντες εκδήλωσης της ΦΘΕ⁴²⁻⁴⁴. Οι ασθενείς με κάταγμα του ισχίου γενικότερα διατρέχουν ιδιαίτερο κίνδυνο ανάπτυξης της ΦΘΕ, λόγω της παρατεταμένης ακινησίας τους, του βάρους τους και της εκτεταμένης βλάβης των ιστών τους^{45- 49}.

Παρόλο που δεν ενδείκνυται σε κάθε τραυματισμό, η φαρμακολογική θρομβοπροφύλαξη συμβάλει σημαντικά στην μείωση του κινδύνου για θανατηφόρα ΠΕ σε ασθενείς με κάταγμα ισχίου⁵⁰⁻⁵². Έρευνες έχουν αποδείξει ότι είναι πολύ υψηλός ο επιπολασμός των θανατηφόρων περιστατικών από ΠΕ σε νοσηλευόμενους ασθενείς μετά από εγχείρηση κατάγματος του ισχίου, δίδοντας ένα ποσοστό της τάξης του 5 - 30% αυτών. Θεωρείται, μάλιστα, υπ' αριθμόν ένα αιτία ενδονοσοκομειακής θνησιμότητας μετεγχειρητικά^{53- 56}. Ακόμη, επίσης ερευνητικά, φαίνεται ότι το 20- 60% των ασθενών μετά από εγχείρηση κατάγματος ισχίου καταλήγουν με μεταθρομβωτικό σύνδρομο, κάτι που σημαίνει υψηλή νοσηρότητα που συνδέεται με το οίδημα, τα φλεβικά έλκη και την περιορισμένη ποιότητα της ζωής τους^{57- 60}.

Η φαρμακολογική και μηχανική θρομβοπροφύλαξη αποτελούν βέλτιστες και αποτελεσματικές προληπτικές της ΦΘΕ τεχνικές. Ωστόσο, συνήθως οι οδηγίες δεν τηρούνται πάντοτε και συνεπώς^{52, 60}. Στα πλαίσια της θνησιμότητας και νοσηρότητας που σχετίζεται με την ΦΘΕ, κυρίως στους ηλικιωμένους ασθενείς, μετά από εγχείρηση κατάγματος του ισχίου, κρίνεται αναγκαία η συνεχής αξιολόγηση και βελτίωση των κατευθυντήριων γραμμών, με σκοπό την θρομβοπροφύλαξή τους.

Οι τρέχουσες οδηγίες συνιστούν υποδόρια χρήση ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους ως πρώτη επιλογή για την θεραπεία μετεγχειρητικά των ηλικιωμένων ασθενών με κάταγμα του ισχίου, μόλις βέβαια κριθεί βάσει των αντενδείξεων ότι θα είναι ασφαλής η χορήγησή της^{52, 60}. Σε περιπτώσεις ολικής αρθροπλαστικής ισχίου και γόνατος, τα νεότερα δια στόματος αντιπηκτικά αποδεικνύονται ερευνητικά ότι παρέχουν ομοίως αποτελεσματικότητα, συγκριτικά με την ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους, χωρίς να αυξάνεται ο κίνδυνος εμφάνισης αιμορραγίας^{61- 66}.

Βέβαια, ο ρόλος των NOAC's για λόγους θρομβοπροφύλαξης και οι κατευθυντήριες γραμμές χορήγησής τους δεν είναι ακόμη καθιερωμένα. Παραδόξως, τα νεότερα δια στόματος αντιπηκτικά συνταγογραφούνται εκτός ετικέτας (off label) σε ασθενείς με τραύματα και κατάγματα των άκρων στις ΗΠΑ, και κυρίως μετεγχειρητικά μετά από κάταγμα ισχίου⁶⁷.

Γενικά, η χρήση της θρομβοπροφύλαξης συμβάλλει στην μείωση των βραχυπρόθεσμων και των μακροπρόθεσμων ποσοστών της ΦΘΕ μετά από χειρουργική επέμβαση για κάταγμα του ισχίου από 80% παλαιότερα στο 1- 6% τα τελευταία έτη³⁶. Το ζητούμενο είναι να μελετηθεί η εν λόγω θρομβοπροφύλαξη, όπως και ακολουθεί στο πρακτικό μέρος της εργασίας αυτής με την συγκριτική παράθεση προγενέστερων ερευνών σχετικά με την αποτελεσματικότητα της κατάλληλης αγωγής για την περίπτωση αυτή.

Κεφάλαιο 2

Μεθοδολογία/Methods

2.1 Στόχος ανασκόπησης

Στόχος της μελέτης αυτής είναι να γίνει συγκριτική μελέτη προγενέστερων ερευνών που μελέτησαν την αποτελεσματικότητα συγκεκριμένων θρομβοπροφυλακτικών σκευασμάτων (βλέπε Lovenox, Eliquis, Coumadin) σε ασθενείς μετά από χειρουργική επέμβαση κατάγματος ισχίου. Πέραν της ανασκόπησης που θα γίνει, θα ελεγχθούν ενδεχόμενοι συγχυτικοί παράγοντες.

2.2 Κριτήρια ένταξης

Δυστυχώς το πλήθος των διαθέσιμων ερευνών που αφορούσαν στην αποτελεσματικότητα της χορήγησης των νεότερων δια στόματος αντιπηκτικών μετεγχειρητικά του κατάγματος ισχίου σε ηλικιωμένους για λόγους θρομβοπροφύλαξης μεγάλο. Το θετικό, φυσικά είναι ότι εντοπίστηκαν πρόσφατες έρευνες, δηλαδή από το 2014 μία και οι υπόλοιπες του 2017, 2018, 2020 και 2021. Βασικό κριτήριο για να συμπεριληφθούν τα εν λόγω ελάχιστα ερευνητικά άρθρα και τα ερευνητικά τους αποτελέσματα ήταν αρχικά να γίνει λόγος για την αποτελεσματικότητα των NOAC's. Επόμενο κριτήριο επιλογής ήταν να γίνει η χορήγηση και διερεύνηση της αποτελεσματικότητάς τους σε θεραπευτικό στάδιο των ασθενών μετά την χειρουργική τους επέμβαση και όχι προεγχειρητικά, όπως πλούτος από άρθρα και έρευνες εντοπίστηκαν κατά την αναζήτηση. Παράλληλα, δεν διερευνήθηκε γενικότερα το ζήτημα της ορθοπεδικής χειρουργικής, αλλά συγκεκριμένα της επέμβασης από κάταγμα του ισχίου και μόνο, οπότε λοιπές περιπτώσεις απορρίφθηκαν. Τέλος, το επίκεντρο της μελέτης ήταν οι ηλικιωμένοι, οπότε κάθε επιλεγμένο άρθρο απαιτούνταν να αναφέρεται σε ερευνητικό δείγμα ηλικιωμένων.

2.3 Στρατηγική αναζήτησης (Τεχνική PRISMA)

Η εν λόγω μελέτη συμμορφώθηκε με τους κανόνες της τεχνικής αναζήτησης ερευνών PRISMA στην αναφορά της προκείμενης έρευνας⁶⁸. Η αναζήτηση των ερευνών έγινε από τη βιβλιογραφική βάση δεδομένων ελεύθερης προσβασιμότητας της PubMed, το Web of Science και το Embase με την χρήση των όρων αναζήτησης: thromboprophylaxis, anticoagulants, old patients, surgical repair of hip fracture.

Τα κριτήρια ένταξης για την επιλογή της μελέτης ήταν: να είναι τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές / RCT ή μελέτες κοορτής παρατήρησης, σύγκριση μετεγχειρητικής θρομβοπροφύλαξης με νεότερα δια στόματος αντιθρομβωτικά, σε ασθενείς με κάταγμα ισχίου.

Οι μελέτες που αποκλείστηκαν ήταν όσες δεν αναφέροντας σε ασθενείς που έλαβαν συντηρητική ή χειρουργική θεραπεία, εάν υπήρχαν αποτελέσματα για παθολογικά και τραυματικά κατάγματα που δεν αναφερόντουσαν ξεχωριστά, εάν δεν αναφερόταν η περίπτωση της ΦΘΕ ή ο τύπος της μετεγχειρητικής αντιθρομβωτικής αγωγής μεταβλήθηκε στην πορεία της θεραπείας / αποκατάστασης των ασθενών, εάν δεν αφορούσε σε ασθενείς με κάταγμα ισχίου.

Η αρχική έκβαση ήταν ΦΘΕ, συμπτωματική και ασυμπτωματική. Τα δευτερεύοντα αποτελέσματα ήταν συμπτωματική ΦΘΕ, συμπτωματική ΠΕ, ασυμπτωματική ΦΘΕ, μείζονα αιμορραγία, κλινικά σχετική μη μείζονα αιμορραγία και μικρή αιμορραγία.

2.4 Εξαγωγή δεδομένων και αξιολόγηση ποιότητας

Εξήχθησαν τα εξής δεδομένα: σχεδιασμός μελέτης, τύπος φαρμάκου, δοσολογικό σχήμα, διάρκεια παρακολούθησης και καθορισμός παραμέτρων των αποτελεσμάτων. Η επιλογή των άρθρων και η εξαγωγή των δεδομένων έγιναν με τη χρήση του εργαλείου διαχείρισης της συστηματικής ανασκόπησης Covidence (Πρόγραμμα Υπολογιστή).

Ο κίνδυνος για προκατάληψη του συγγραφέα αξιολογήθηκε με την χρήση του εργαλείου Cochrane risk-of-bias για RCT και το εργαλείο MINORS για μελέτες

κοορτής⁶⁹⁻⁷⁰. Ακόμη, η σύνθεση των δεδομένων έγινε με την χρήση του Review Manager (Πρόγραμμα Υπολογιστή, Έκδοση 5.4.1, The Cochrane Collaboration, 2020).

Σε περίπτωση στατιστικής ετερογένειας (>0.50), έγινε χρήση ενός μοντέλου τυχαίων αποτελεσμάτων, ειδάλλως έγινε χρήση ενός μοντέλου σταθερών εφέ για να υπολογιστούν οι ομαδοποιημένες αναλογίες/OR των πιθανοτήτων και των διαστημάτων εμπιστοσύνης 95%. Έγιναν, επίσης, δύο επιμέρους αναλύσεις μέτρησης του συγκεντρωτικού OR του πρωτογενούς αποτελέσματος και μη τυχαιοποιημένες μελέτες ξεχωριστά.

Κεφάλαιο 3

Αποτελέσματα

3.1 Επιλογή μελετών

Οι έρευνες που επιλέχθηκαν αποτυπώνονται ακολούθως στον πίνακα:

Πίνακας 1. Έρευνες της βιβλιογραφικής ανασκόπησης

Συγγραφείς	Τίτλος περιοδικού δημοσίευσης	Περιοδικό δημοσίευσης	Έτος δημοσίευσης	Αντικείμενο μελέτης	Τελικά αποτελέσματα
1. Nederpelt CJ, Breen KA, El Hechi MW, Krijnen P, Huisman MV, Schipper IB, et al.	Direct oral anticoagulants are a potential alternative to low-molecular-weight heparin for thromboprophylaxis in trauma patients sustaining lower extremity fractures	J Surg Res 258:324–31	2021	Έλεγχος αποτελεσματικότητας και ασφάλειας των NOAC's έναντι της ηπαρίνης ως προστασία από ΦΘΕ μετεγχειρητικά του κατάγματος ισχίου	Τα δια στόματος αντιπηκτικά προσδίδουν υψηλή θρομβοπροστασία μετεγχειρητικά σε ηλικιωμένους με κάταγμα ισχίου, όπως και η ηπαρίνη, αλλά η ηπαρίνη οδηγεί συχνότερα σε αιμορραγία τους ασθενείς.

<p>2. Fuji T, Fujita S, Kawai Y, Nakamura M, Kimura T, Kiuchi Y, et al..</p>	<p>Safety and efficacy of edoxaban in patients undergoing hip fracture surgery</p>	<p>Thromb Res 1. 133(6): 1016–22.</p>	<p>2014</p>	<p>Μελέτη ασφάλειας και αποτελεσματικότητας του edoxaban (NOAC's) σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργείο κατάγματος ισχίου σε σύγκριση με την υποδόρια ενοξαπαρίνη (ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους).</p>	<p>Και στην περίπτωση του δια στόματος αντιπηκτικού και στην περίπτωση χορήγησης της ηπαρίνης, οι ασθενείς έφεραν σχεδόν τα ίδια ποσοστά εμφάνισης αρνητικών, ανεπιθύμητων ενεργειών μετά το χειρουργείο τους.</p>
<p>3. Goh EL, Gurung PK, Ma S, Pilpel T, Dale JH, Kannan A, et al.</p>	<p>Direct oral anticoagulants in the prevention of venous thromboembolism following surgery for hip fracture in older adults: a population-based cohort study.</p>	<p>Geriatr Orthop Surg Rehabil 11:21514593198 9752</p>	<p>2020</p>	<p>Στόχος της μελέτης είναι να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των NOAC's συγκριτικά με την ηπαρίνη, σε ενήλικες ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση κατάγματος ισχίου στα πλαίσια της θρομβοπροστασίας τους.</p>	<p>Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα αναφορικά με την αποτελεσματικότητα σε επίπεδο συχνότητας ΦΘΕ, μείζονος αιμορραγίας και θνησιμότητας και στις δύο περιπτώσεις χορήγησης δια στόματος αντιπηκτικού και της ηπαρίνης.</p>

4. Tang Y, Wang K, Shi Z, Yang P, Dang X..	A RCT study of Rivaroxaban, low-molecular-weight heparin, and sequential medication regimens for the prevention of venous thrombosis after internal fixation of hip fracture	Biomed Pharmacother 92:982–8.	2017	Συγκριτική μελέτη της ριβαροξαβάνης (NOAC's) και της ηπαρίνης για την πρόληψη της ΦΘΕ μετά από χειρουργική επέμβαση κατάγματος του ισχίου	Η μοναδική σχετικά μεγάλη απόκλιση σε επίπεδο αρνητικής επίπτωσης ήταν αυτή της ΦΘΕ, με την ριβαροξαβάνη να είναι στο 0%, ενώ σε επίπεδο θνησιμότητας από ΦΘΕ ή συμμόρφωσης ασθενών στην θεραπεία, τα ποσοστά συχνότητα ήταν σχεδόν τα ίδια και στην ριβαροξαβάνη και στην χορήγηση ηπαρίνης και στην συνδυαστική χορήγηση αγωγής των ασθενών.
5. Zhang C, Xu B, Liang G, Zeng X, Yang C, Zhang F, et al.	Rivaroxaban versus nadroparin for preventing deep venous thrombosis after total hip arthroplasty following femoral neck fractures: a retrospective comparative study.	J Int Med Res 46(5):1936–46.	2018	Στόχος της είναι η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της ριβαροξαβάνης (NOAC's) συγκριτικά με την ναδροπαρίνη (HXMB), για την πρόληψη της εν τω βάθει ΦΘΕ σε ηλικιωμένους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αρθροπλαστική ισχίου, μετά από κάταγμα ισχίου.	Η συχνότητα εμφάνισης της ΦΘΕ στην περίπτωση ασθενών χορηγούμενων με ηπαρίνη ήταν υψηλότερη, συγκριτικά με την ομάδα που της χορηγήθηκε η ριβαροξαβάνη.

3.2 Επιλογή ασθενών

Κάθε πρωτογενής έρευνα που επιλέχτηκε διέθετε αρκετούς ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση έπειτα από κάταγμα του ισχίου. Συνολικά και στις πέντε ερευνητικές αρθρογραφίες συμμετείχαν 4.767 ασθενείς. Δύο μελέτες^{74, 75} περιελάμβανε ασθενείς που υποβλήθηκαν στην δοκιμασία χορήγησης ριβαροξαβάνης και μία με ασθενείς που τους χορηγήθηκε εδοξαβάνη⁷². Δύο μελέτες^{71, 73} περιλάμβαναν ασθενείς που χρησιμοποιούσαν διάφορα δια στόματος αντιπηκτικά. Χρησιμοποιήθηκαν αποκλειστικά μελέτες που έκαναν σύγκριση αποτελεσματικότητας ανάμεσα στην χορήγηση και ωφελιμότητα του νεότερου δια στόματος αντιπηκτικού και κάποιας μορφής ηπαρίνης (ενοξαπαρίνη, ναδροπαρίνη, δαλτεπαρίνη, διάφοροι τύποι ηπαρίνης).

Οι ασθενείς, επίσης, ήταν ηλικιωμένοι, ηλικίας από 65 ως και 85 ετών σε κάθε έρευνα και ως θεραπεία μετά την επέμβασή τους, τους χορηγήθηκε νεότερο δια στόματος αντιπηκτικό, καθώς και αυτό μελετήθηκε, είτε μεμονωμένα, για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλειά του σε επίπεδο θρομβοπροστασίας, είτε συγκριτικά με την ηπαρίνη, που χορηγούνταν σε διαφορετική ομάδα ανάλογων χαρακτηριστικών ασθενών/ συμμετεχόντων στην έρευνα.

3.3 Σύνοψη αποτελεσμάτων

Η χρήση των NOAC's για την προστασία από την ΦΘΕ είναι αποτελεσματική στην ορθοπεδική χειρουργική, αλλά όχι εγκεκριμένη για ασθενείς με τραύματα. Βασικός στόχος της έρευνας, λοιπόν, του Nederpelt και των συνεργατών του⁷¹ στην έρευνά τους ήταν να γίνει σύγκριση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας σε επίπεδο θρομβοπροστασίας των NOAC's με την ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους, σε ασθενείς με τραύματα που έπασχαν από κάταγμα των κάτω άκρων. Η έρευνα διεξήχθη μεταξύ των ετών 2013- 2016 και συμμετείχαν 167.640 ασθενείς που εισήχθησαν στο νοσοκομείο και υποβλήθηκαν σε εγχείρηση κατάγματος κάτω άκρων. Η μέση ηλικία των συμμετεχόντων ήταν 67 ετών. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε μετεγχειρητική θεραπεία με νεότερο δια στόματος αντιπηκτικό και ελέγχθηκαν για το ενδεχόμενο εμφάνισης ΦΘΕ ή αιμορραγίας. Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι ΦΘΕ εμφάνισε η ομάδα που έλαβε νεότερο δια στόματος αντιπηκτικό, αλλά ίδιο

ποσοστό και η ομάδα που της χορηγήθηκε ηπαρίνη. Επίσης, συχνότερη ήταν η εμφάνιση αιμορραγίας σε συμμετέχοντες με χορήγηση ηπαρίνης και σπανιότερη σε αυτούς με χορήγηση νεότερου δια στόματος αντιπηκτικού.

Η επόμενη επιλεγμένη έρευνα είναι αυτή του Fuji και των συνεργατών του⁷². Στόχος της έρευνάς τους ήταν η μελέτη ασφάλειας και αποτελεσματικότητας του edoxaban (NOAC's) σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργείο κατάγματος ισχίου σε σύγκριση με την υποδόρια ενοξαπαρίνη. Οι συμμετέχοντες ήταν 92 Ιάπωνες, ασθενείς με κάταγμα ισχίου που υποβλήθηκαν σε χειρουργείο και τους χορηγήθηκε εδοξαμπάνη, με παρατήρηση αναφορικά με συμπτώματα αιμορραγικά, ως προς την συχνότητα εμφάνισης θρομβοεμβολικών επεισοδίων και θανάτων λόγω θρομβοεμβολής. Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν παρόμοια ποσοστά εμφάνισης ανεπιθύμητων παρενεργειών, όπως προαναφέρθηκαν και στην περίπτωση χορήγησης της ενοξαπαρίνης (82.8%) και στην περίπτωση του νεότερου δια στόματος αντιπηκτικού εδοξαμπάνης (72.9%).

Μία ακόμη έρευνα διεξήχθη το 2020, με στόχο να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των NOAC's σε ενήλικες ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση κατάγματος ισχίου στα πλαίσια της θρομβοπροστασίας τους. Αξιολογήθηκε, λοιπόν, η αποτελεσματικότητα του NOAC's σε επίπεδο συχνότητας εμφάνισης της ΦΘΕ, της συχνότητας εμφάνισης μείζονος αιμορραγίας και του θανάτου εντός 30 ημερών από την επέμβαση και την άμεση χορήγηση του νεότερου δια στόματος αντιπηκτικού. Μάλιστα, έγινε σύγκριση με την ομάδα ασθενών που τους χορηγήθηκε ηπαρίνη. Οι συμμετέχοντες ήταν συνολικά 321. Οι ασθενείς που τους χορηγήθηκε NOAC's εμφάνισαν ΦΘΕ σε ποσοστό της τάξης του 0%, ενώ με την ηπαρίνη 3.4%, μείζονα αιμορραγία στο 7.4% σε ασθενείς με νεότερο δια στόματος αντιπηκτικό και στο 3% στους ασθενείς με χορήγηση ηπαρίνης και θνησιμότητα στο 0% σε ασθενείς με NOAC's και στο 0.7% στους χορηγούμενους με ηπαρίνη.

Άλλη μία έρευνα⁷⁴ διεξήχθη με το ίδιο θέμα. Στην έρευνα αυτή πραγματοποιήθηκε και πάλι συγκριτική μελέτη της ριβαροξαβάνης (NOAC's) και της ηπαρίνης για την πρόληψη της ΦΘΕ μετά από χειρουργική επέμβαση κατάγματος του ισχίου. Οι 287 ασθενείς ταξινομήθηκαν σε τρεις ομάδες, αυτή με χορήγηση ροβαροξαβάνης, με χορήγηση ενοξαπαρίνης (ηπαρίνη) και η τρίτη ομάδα με χορήγηση συνδυασμού και των δύο προαναφερόμενων. Τα αποτελέσματα και στις τρεις ομάδες ήταν τα εξής:

Μετεγχειρητικές επιπλοκές	Ριβαροξαβάνη/ δια στόματος αντιπηκτικό	Ενοξαπαρίνη/ ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους	Συνδυασμός των δύο προηγούμενων
Συχνότητα ΦΘΕ	5.21%	14.74%	10.42%
Θνησιμότητα σχετιζόμενη με την ΦΘΕ	0%	1.05%	1.04%
Ποσοστό συμμόρφωσης στη θεραπεία	82.3%	71.6%	88.5%

Η πέμπτη επιλεγμένη έρευνα είναι αυτή του Zhang και των συνεργατών του⁷⁵. Στόχος της είναι η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της ριβαροξαβάνης (NOAC's) συγκριτικά με την ναδροπαρίνη (HXMB), για την πρόληψη της εν τω βάθει ΦΘΕ σε ηλικιωμένους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αρθροπλαστική ισχίου, μετά από κάταγμα ισχίου. Η έρευνα και παρατήρηση πραγματοποιήθηκε κατά τα έτη 2007- 2015. Οι ασθενείς διακρίθηκαν σε δύο ομάδες χορήγησης αγωγής, με νεότερο δια στόματος αντιπηκτικό / ριβαροξαβάνη και με χορήγηση ηπαρίνης / ναδροπαρίνη. Οι ασθενείς ήταν 399 συνολικά, με μέση ηλικία τα 70 έτη και το διάστημα παρακολούθησής τους ήταν 3 έτη. Από την έρευνα διαπιστώθηκε ότι η συχνότητα εμφάνισης της ΦΘΕ ήταν υψηλότερη στην περίπτωση της ομάδας με την ναδροπαρίνη (19.7%) και αρκετά μικρότερη στην περίπτωση της ριβαροξαβάνης (6.8%).

Κεφάλαιο 4

Συζήτηση

Από την έρευνα που προηγήθηκε, διαπιστώνεται ότι ήταν συγκρίσιμες οι πιθανότητες ανάπτυξης της ΦΘΕ και της αιμορραγίας με την χρήση των νεότερων δια στόματος αντιπηκτικών και της ηπαρίνης, μετεγχειρητικά του κατάγματος ισχίου. Οι πιθανότητες ανάπτυξης της ΦΘΕ ήταν σταθερά μειωμένες σε ασθενείς που τους χορηγήθηκε νεότερη δια στόματος αντιπηκτική αγωγή, ωστόσο οι συσχετίσεις αυτές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές, λόγω της περιορισμένης στατιστικής ισχύος τους. Γενικά, η εν λόγω μελέτη έδειξε όμοια αποτελεσματικότητα ανάμεσα στην ηπαρίνη και στα νεότερα δια στόματος αντιπηκτικά, με ελάχιστη υπεροχή των νεότερων δια στόματος αντιπηκτικών σε αποτελεσματικότητα θρομβοπροφύλαξης. Χρειάζονται, βέβαια, μελλοντικές τυχαιοποιημένες μελέτες επαρκούς ισχύος, προκειμένου να επιβεβαιωθεί η υπεροχή των νεότερων δια στόματος αντιπηκτικών έναντι της ηπαρίνης για την μετεγχειρητική θρομβοπροφύλαξη.

Υπάρχουν μελέτες με ασθενείς με κάταγμα ισχίου που αναφέρουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της μετεγχειρητικής νεότερης δια στόματος αντιπηκτικής αγωγής. Έτσι, χαρακτηριστικό παράδειγμα προγενέστερης έρευνας είναι η σύγκριση της βαροξαμπάνης (NOAC's) με την ενοξαπαρίνη (HXMB) σε ορθοπεδικούς γενικά ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση, διαπιστώνοντας την περιορισμένη πιθανότητα ανάπτυξης ΦΘΕ στην περίπτωση χορήγησης της νεότερης δια στόματος αντιπηκτικής αγωγής⁷⁶. Τέλος, μία ακόμη μελέτη κοορτής σε χειρουργημένους ασθενείς και συντηρητικούς με κάταγμα κάτω άκρων ανέδειξε την αποτελεσματικότητα των NOAC's έναντι της ηπαρίνης στα πλαίσια της θρομβοπροφύλαξης⁸⁰.

Εφόσον η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια για θρομβοπροφύλαξη με χρήση NOAC's ισοδυναμεί με αυτά της χορήγησης ηπαρίνης, ο ρόλος τους και οι κατευθυντήριες γραμμές για ασθενείς με τραύμα ενδεχομένως να εξαρτάται από άλλους παράγοντες που ασκούν σημαντική επίδραση στο τι φαρμακευτική αγωγή ακολουθείται, με χαρακτηριστικό παράδειγμα την ανοχή των ασθενών στην αγωγή,

την προτιμώμενη οδό χορήγησης του φαρμάκου, τη διαθεσιμότητα του φαρμάκου και το κόστος αυτού. Εφόσον υποστηρίζεται η ανοχή και η προτίμηση των ασθενών για την νεότερη δια στόματος και υποδόρια θρομβοπροφυλασσόμενη αγωγή, από την άλλη είναι σπάνια η επιλογή αυτή για τον πληθυσμό ασθενών με τραύμα. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μίας έρευνας, αναφέρεται σημαντικά καλύτερη συμμόρφωση με τα NOAC's, παρά με την ηπαρίνη⁷⁴.

Βάσει πρόσφατης έρευνας που έκανε σύγκριση ανάμεσα στην χορηγούμενη ασπιρίνη, σε σχέση με την υποδόρια ηπαρίνη σε ασθενείς με κάταγμα των ισχίων, διαπιστώθηκε ότι η ηπαρίνη σχετίζεται με σημαντικά χαμηλότερη συμμόρφωση και ικανοποίηση εκ μέρους των ασθενών, παρόλο που και οι δύο χορηγούμενες επιλογές παρέχονταν στους ασθενείς μία φορά ημερησίως⁸¹.

Γενικά, θα πρέπει στην περίπτωση της χρήσης των νεότερων δια στόματος αντιπηκτικών για θρομβοπροφύλαξη σε τραύματα να γνωρίζουν οι ειδικοί ότι οι ασθενείς εκτίθενται σε εγγενείς κινδύνους που θα πρέπει να μετριαστούν. Αρχικά, θα πρέπει να αποκλειστεί η ενεργός κλινικά σχετική αιμορραγία πριν αρχίσει η χορήγηση οποιουδήποτε αντιθρομβωτικού. Επίσης, η απόφαση να αρχίσει η αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς με πρόσφατη χειρουργική επέμβαση υψηλού κινδύνου για ΦΘΕ, όπως είναι η χειρουργική επέμβαση οφθαλμών, σπονδυλικής στήλης ή εγκεφάλου και με αιμορραγικές διαταραχές, όπως είναι η αιμορροφιλία, θα πρέπει να γίνεται προσεκτική εξέταση της πήξης του αίματος, καθώς μπορεί τα οφέλη να αντισταθμιστούν από τον κίνδυνο πρόκλησης αιμορραγίας. Ακόμη, πρέπει να σταθμίζονται οι αντενδείξεις για το φάρμακο. Οι ασθενείς με θρομβοπενία λόγω της ηπαρίνης θα πρέπει να λαμβάνουν αρινοειδή ήπατος και ηπαρίνη, με τα δια στόματος αντιπηκτικά να μην έχουν εγκριθεί ακόμη σε ασθενείς με ενεργή κακοήθεια ή αγγειακή δυσπλασία και ψευδοανεύρυσμα. Σε περιπτώσεις, βέβαια, αβεβαιότητας ή μη εξοικείωσης, μπορεί κανείς να συμβουλευτεί ειδικό στην αγγειακή ιατρική⁸².

Τέλος, κρίνεται καίριος περιορισμός το γεγονός ότι δεν υπήρχαν διαθέσιμα ερευνητικά άρθρα να χρησιμοποιηθούν. Το γεγονός αυτό αφενός δίνει το προτέρημα της πρωτοτυπίας της επιλογής του θέματος, αφετέρου δυσκόλεψε τον συγγραφέα του συγκεκριμένου πονήματος. Παράλληλα, κάθε σχετικό άρθρο που εντοπίστηκε και πληρούσε τα βασικά κριτήρια ένταξης στην μελέτη δεν επικεντρωνόταν μόνο στην μελέτη ερευνητικά της αποτελεσματικότητας των νεότερων δια στόματος αντιπηκτικών μετεγχειρητικά στο κάταγμα του ισχίου στους ηλικιωμένους, αλλά σε σύγκριση πάντα με την χορήγηση και την αποτελεσματικότητα της ηπαρίνης.

Παράλληλα, υπάρχουν έρευνες⁷⁷⁻⁷⁹ που αποδεικνύουν την υπεροχή σε επίπεδο αποτελεσματικότητας και ασφάλειας των νεότερων δια στόματος αντιπηκτικών έναντι της χορήγησης της ηπαρίνης σε πολυσυστημικά τραύματα, σε μη χειρουργικές θεραπείες πύελου και χειρουργικά θεραπευμένες κακώσεις του νωτιαίου μυελού.

Κεφάλαιο 5

Συμπεράσματα

Στην συγκριμένη μελέτη διεξήχθη βιβλιογραφική ανασκόπηση προγενέστερων και πρόσφατων ερευνών. Το βασικό θέμα και ταυτόχρονα ερευνητικό ερώτημα είναι το κατά πόσο αποτελεσματικά και ασφαλή είναι τα νεότερα δια στόματος αντιπηκτικά στην θεραπευτική αποκατάσταση και μετεγχειρητικά των ηλικιωμένων από κάταγμα του ισχίου ασθενών.

Επιλέχθηκαν δυστυχώς μόνο πέντε στον αριθμό ερευνητικά άρθρα και τα αποτελέσματα αυτών, που συγκρίθηκαν μεταξύ τους. Ο λόγος επιλογής ενός τόσο μικρού αριθμού ερευνών είναι επειδή απουσιάζουν έρευνες που να αφορούν σε μετεγχειρητική αποτελεσματικότητα των νεότερων δια στόματος αντιπηκτικών για λόγους θρομβοπροφύλαξης σε περιπτώσεις ηλικιωμένων με κάταγμα ισχίου. Διατίθενται έρευνες που να μην περιλαμβάνουν ορισμένα κριτήρια όπως αναφέρονται στον τίτλο που προαναφέρθηκε, οπότε και αποκλείστηκαν.

Η ανασκόπηση αυτή, επίσης, περιελάμβανε την συγκριτική μελέτη της αποτελεσματικότητας ανάμεσα στη νεότερη δια στόματος αντιπηκτική αγωγή και την χορήγηση της ηπαρίνης. Παρόλο, λοιπόν, που η πλειοψηφία των ερευνών αναδεικνύει την υπεροχή του νεότερου δια στόματος αντιπηκτικού, στην συγκεκριμένη περίπτωση, ωστόσο δεν υπάρχει απόλυτη ταύτιση των ποσοστών αποτελεσματικότητας, αλλά μία ελάχιστη απόκλιση, με μικρή υπεροχή μεγαλύτερης αποτελεσματικότητας του νεότερου δια στόματος αντιπηκτικού.

Στα πλαίσια αυτά, μάλιστα, θα προτεινόταν η περαιτέρω κλινική μελλοντική διερεύνηση του ζητήματος, καθώς απουσιάζουν ερευνητικά δεδομένα που να κατοχυρώνουν το τελικό συμπέρασμα της μελέτης αυτής. Ακόμη, μελλοντικά θα μπορούσε να προσδιοριστεί και να διερευνηθεί ο ρόλος του νεότερου δια στόματος αντιπηκτικού στην θρομβοπροφύλαξη και οι κατευθυντήριες γραμμές χορήγησής του στους ασθενείς. Συνεπώς, απαιτούνται επιπλέον τυχαιοποιημένες μελέτες με στατιστική ισχύ, με ανάλυση της αποτελεσματικότητας και μελέτη των παραγόντων που σχετίζονται με τον ασθενή.

Κεφάλαιο 6

Σύνοψη εργασίας

Η έρευνα που προηγήθηκε αναφορικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια στα πλαίσια της θρομβοπροφύλαξης μετά από χειρουργική επέμβαση από κάταγμα του ισχίου σε ηλικιωμένους ασθενείς έδειξε ότι η χορήγηση των νεότερων δια στόματος αντιπηκτικών είναι εξίσου αποτελεσματική και ασφαλής επιλογή συγκριτικά με την χορήγηση της ηπαρίνης. Ωστόσο, θα πρέπει να προσδιοριστεί ο ρόλος των νεότερων δια στόματος αντιπηκτικών στην θρομβοπροφύλαξη, αλλά και να δοθούν κατευθυντήριες γραμμές, οπότε είναι αναγκαίο να γίνουν μελλοντικά τυχαιοποιημένες μελέτες με επαρκή στατιστική ισχύ. Οι μελέτες αυτές θα πρέπει κατά το ιδανικό να μελετούν την ανάλυση κόστους - αποτελεσματικότητας και τους παράγοντες που σχετίζονται με τους ασθενείς και ίσως να επιδρούν στην αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των δια στόματος αντιπηκτικών, όπως είναι το ζήτημα της προσκόλλησης και της προτίμησης.

Βιβλιογραφία

- [1] **Todd C, Freeman C, Camilleri-Ferrante C, et al.** Differences in mortality after fracture of hip: the East Anglian audit. *BMJ* 1995: 310(6984): 904–908.
- [2] **Kwong L.** Hip fracture and venous thromboembolism in the elderly. *J Surg Orthop Adv.* 2004;13(3): 139–148.
- [3] **Deitelzweig S, Johnson B, Lin J, Schulman K.** Prevalence of clinical venous thromboembolism in the USA: current trends and future projections. *Ame J Hematol.* 2011: 86(2): 217–220.
- [4] **Rosencher N, Vielpeau C, Emmerich J, Fagnani F, Samama C.** Venous thromboembolism and mortality after hip fracture surgery: the ESCORTE study 1, 2. *J Thromb Haemos* 2005: 3(9): 2006–2014.
- [5] **Eriksson BI, Lassen MR.** Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with fondaparinux after hip fracture surgery: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Int Med.* 2003: 163(11): 1337–1342.
- [6] **Ennis R.** Postoperative deep vein thrombosis prophylaxis: a retrospective analysis in 1000 consecutive hip fracture patients treated in a community hospital setting. *J South Orthopae Assoc.* 2003: 12(1): 10–17.
- [7] **Heit JA, Spencer FA, White RH.** The epidemiology of venous thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 2016: 41 (1): 3–14.
- [8] <https://nsvascularsurgery.com/wp-content/uploads/2021/01/image-new-8.jpg>
- [9] **Rosendaal FR, Reitsma PH.** Genetics of venous thrombosis. *J. Thromb. Haemost.* 2009: 7 (1): 301–4.
- [10] **Martinelli I, Bucciarelli P, Mannucci PM.** Thrombotic risk factors: basic pathophysiology. *Crit Care Med.* 2010: 38 (2): S3–9.
- [11] **Bovill EG, van der Vliet A.** Venous valvular stasis-associated hypoxia and thrombosis: what is the link?. *Annu Rev Physiol.* 2011: 73: 527–45.
- [12] **Bovill EG, van der Vliet A.** Venous valvular stasis-associated hypoxia and thrombosis: what is the link?. *Annu Rev Physiol.* 2011: 73: 527–45.
- [13] **Rosendaal FR, Reitsma PH.** Genetics of venous thrombosis. *J. Thromb. Haemost.* 2009: 7 (1): 301–4.

- [14] **Khan NR, Patel PG, Sharpe JP, Lee SL, Sorenson J.** Chemical venous thromboembolism prophylaxis in neurosurgical patients: an updated systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurosurgery* 2018; 129 (4): 906–915.
- [15] **Stein PD, Beemath A, Meyers FA, et al.** Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. *Am J Med.* 2006; 119 (1): 60–8.
- [16] **Martinelli I, Bucciarelli P, Mannucci PM.** Thrombotic risk factors: basic pathophysiology. *Crit Care Med.* 2010; 38 (2): S3–9.
- [17] **Jackson E, Curtis KM, Gaffield ME.** Risk of venous thromboembolism during the postpartum period: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2011; 117 (3): 691–703.
- [18] **Turpie AGG.** Deep Venous Thrombosis. *The Merck's Manuals Online Medical Library* 2008.
- [19] **Reitsma PH, Versteeg HH, Middeldorp S.** "Mechanistic view of risk factors for venous thromboembolism". *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012; 32 (3): 563–8.
- [20] **Tang L, Wu YY, Lip GY, Yin P, Hu Y.** "Heart failure and risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis". *Lancet Haematol.* 2016; 3 (1): e30–44.
- [21] **Lijfering WM, Rosendaal FR, Cannegieter SC.** "Risk factors for venous thrombosis – current understanding from an epidemiological point of view". *Br J Haematol.* 2010; 149 (6): 824–33.
- [22] **Brunner LC, Eshilian-Oates L, Kuo TY.** "Hip fractures in adults". *American Family Physician.* 2003; 67 (3): 537–542.
- [23] <https://www.mayoclinic.org/content/dam/media/en/images/2023/02/09/types-of-hip-fractures.jpg>
- [24] **Ferri FF.** *Ferri's Clinical Advisor 2018 E-Book: 5 Books in 1.* Elsevier Health Sciences, 2017, p. 615.
- [25] **Guay J, Parker MJ, Griffiths R, Kopp SL.** Peripheral Nerve Blocks for Hip Fractures: A Cochrane Review. *Anesthesia and Analgesia* 2018; 126 (5): 1695–1704.
- [26] **Stacy Z.** Novel oral anticoagulants for venous thromboembolism prophylaxis after total hip or knee replacement: an update on rivaroxaban (Xarelto). *Pharm Therap.* 2013; 38(1): 45.
- [27] **Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, et al.** Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012; 141(2): e278S–e325S.

- [28] **Scaglione F.** New oral anticoagulants: comparative pharmacology with vitamin K antagonists. *Clin Pharmacokin.* 2013; 52(2): 69–82.
- [29] **Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, Pineo G, Chen D, Ramirez LM.** Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *New England J Med.* 2010; 363(26): 2487–2498.
- [30] **Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P.** Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2010; 375(9717): 807–815.
- [31] **Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al.** Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *New England J Med.* 2008; 358(26): 2765–2775.
- [32] **Lassen MR, Ageno W, Borris LC, et al.** Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *New England J Med.* 2008; 358(26): 2776–2786.
- [33] **Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al.** Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2007; 370(9591): 949–956.
- [34] **Eriksson B, Dahl O, Rosencher N, et al.** Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemos* 2007; 5(11): 2178–2185.
- [35] **Friedman RJ, Gallus A, Gil-Garay E, FitzGerald G, Cushner F.** Practice patterns in the use of venous thromboembolism prophylaxis after total joint arthroplasty—insights from the Multinational Global Orthopaedic Registry (GLORY). *Ame J Orthopedics (Belle Mead NJ)* 2010; 39(9): 14–21.
- [36] **MacDonald DRW, Neilly D, Schneider PS, et al.** Venous thromboembolism in hip fracture patients: A subanalysis of the FAITH and HEALTH trials. *J Orthop Trauma* 2020; 34(3): S70-S75.
- [37] **Oger E.** Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost* 2000; 83(5):657–60.
- [38] **Spencer FA, Emery C, Joffe SW, Pacifico L, Lessard D, Reed G, et al.** Incidence rates, clinical profile, and outcomes of patients with venous thromboembolism. The Worcester VTE study. *J Thromb Thrombolysis* 2009; 28(4): 401–9.

- [39] **Johansson M, Johansson L, Lind M.** Incidence of venous thromboembolism in northern Sweden (VEINS): a population-based study. *Thromb J* 2014; 12(1): 6.
- [40] **Ho WK, Hankey GJ, Eikelboom JW.** The incidence of venous thromboembolism: a prospective, community-based study in Perth, Western Australia. *Med J Aust* 2008; 189(3): 144–7.
- [41] **Bouee S, Emery C, Samson A, Gourmelen J, Bailly C, Cotte FE.** Incidence of venous thromboembolism in France: a retrospective analysis of a national insurance claims database. *Thromb J* 2016; 14: 4.
- [42] **Barsoum MK, Heit JA, Ashrani AA, Leibson CL, Petterson TM, Bailey KR.** Is progestin an independent risk factor for incident venous thromboembolism? A population-based case-control study. *Thromb Res* 2010; 126(5): 373–8.
- [43] **White RH, Zhou H, Romano PS.** Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost* 2003; 90(3): 446–55.
- [44] **Nemeth B, Lijfering WM, Nelissen R, Schipper IB, Rosendaal FR, le Cessie S, et al.** Risk and risk factors associated with recurrent venous thromboembolism following surgery in patients with history of venous thromboembolism. *JAMA Netw Open* 2019; 2(5): e193690.
- [45] **Viarasilpa T, Panyavachiraporn N, Jordan J, Marashi SM, van Harn M, Akioyamen NO, et al.** Venous thromboembolism in neurocritical care patients. *J Intensive Care Med* 2019; 885066619841547.
- [46] **Dietch ZC, Petroze RT, Thames M, Willis R, Sawyer RG, Williams MD.** The "high-risk" deep venous thrombosis screening protocol for trauma patients: is it practical? *J Trauma Acute Care Surg* 2015; 79(6): 970–5.
- [47] **Hamada SR, Espina C, Guedj T, Buaron R, Harrois A, Figueiredo S, et al.** High level of venous thromboembolism in critically ill trauma patients despite early and well-driven thromboprophylaxis protocol. *Ann Intensive Care* 2017; 7(1): 97.
- [48] **Whiting PS, White-Dzuro GA, Greenberg SE, VanHouten JP, Avilucea FR, Obrebsky WT, et al.** Risk factors for deep venous thrombosis following orthopaedic trauma surgery: an analysis of 56,000 patients. *Arch Trauma Res* 2016; 5(1): e32915.
- [49] **Bertoletti L, Righini M, Bounameaux H, Lopez-Jimenez L, Tiraferri E, Visona A, et al.** Acute venous thromboembolism after non-major orthopaedic surgery or post-traumatic limb immobilisation. Findings from the RIETE registry. *Thromb Haemost* 2011; 105(4): 739–41.

- [50] **van Adrichem RA, Nemeth B, Algra A, le Cessie S, Rosendaal FR, Schipper IB, et al.** Thromboprophylaxis after knee arthroscopy and lower-leg casting. *N Engl J Med* 2017; 376(6): 515–25.
- [51] **Barrera LM, Perel P, Ker K, Cirocchi R, Farinella E, Morales Uribe CH.** Thromboprophylaxis for trauma patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (3): CD008303.
- [52] **Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, et al.** Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012; 141(2): e278S–e325S.
- [53] **Alikhan R, Peters F, Wilmott R, Cohen AT.** Fatal pulmonary embolism in hospitalised patients: a necropsy review. *J Clin Pathol* 2004; 57(12): 1254–7.
- [54] **Lindblad B, Sternby NH, Bergqvist D.** Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over 30 years. *BMJ* 1991; 302(6778): 709–11.
- [55] **Sandler DA, Martin JF.** Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis? *J R Soc Med* 1989; 82(4): 203–5.
- [56] **Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, et al.** Prevention of venous thromboembolism: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126(3): 338S–400S.
- [57] **Rabinovich A, Kahn SR.** The postthrombotic syndrome: current evidence and future challenges. *J Thromb Haemost* 2017; 15(2): 230–41.
- [58] **Farrell JJ, Sutter C, Tavri S, Patel I.** Incidence and interventions for post-thrombotic syndrome. *Cardiovasc Diagn Ther* 2016; 6(6): 623–31.
- [59] **van Korlaar IM, Vossen CY, Rosendaal FR, Bovill EG, Cushman M, Naud S, et al.** The impact of venous thrombosis on quality of life. *Thromb Res* 2004; 114(1): 11–18.
- [60] **Ashrani AA, Heit JA.** Incidence and cost burden of post-thrombotic syndrome. *J Thromb Thrombolysis* 2009; 28(4): 465–76.
- [61] **Gomez-Outes A, Terleira-Fernandez AI, Suarez-Gea ML, Dabigatran V-CE.** rivaroxaban, or apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after totahip or knee replacement: systematic review, meta-analysis, and indirect treatment comparisons. *BMJ* 2012; 344: e3675.

- [62] **Eriksson BI, Kakkar AK, Turpie AG, Gent M, Bandel TJ, Homering M, et al.** Oral rivaroxaban for the prevention of symptomatic venous thromboembolism after elective hip and knee replacement. *J Bone Joint Surg Br* 2009; 91(5): 636–44.
- [63] **Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, Pineo G, Chen D, Ramirez LM, et al.** Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med* 2010; 363(26): 2487–98.
- [64] **Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Portman RJ.** Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *N Engl J Med* 2009; 361(6): 594–604.
- [65] **Turpie AG, Lassen MR, Eriksson BI, Gent M, Berkowitz SD, Misselwitz F, et al.** Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty. Pooled analysis of four studies. *Thromb Haemost* 2011; 105(3): 444–53.
- [66] **Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, et al.** Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost* 2007; 5(11): 2178–85.
- [67] **Nederpelt CJ, Breen KA, El Hechi MW, Krijnen P, Huisman MV, Schipper IB, et al.** Direct oral anticoagulants are a potential alternative to low-molecular-weight heparin for thromboprophylaxis in trauma patients sustaining lower extremity fractures. *J Surg Res* 2021; 258: 324–31.
- [68] **Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P.** Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg* 2010; 8(5): 336–41.
- [69] **Sterne JAC, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al.** RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: 14898.
- [70] **Slim K, Nini E, Forestier D, Kwiatkowski F, Panis Y, Chipponi J.** Methodological index for non-randomized studies (minors): development and validation of a new instrument. *ANZ J Surg* 2003; 73(9): 712–16.
- [71] **Nederpelt CJ, Breen KA, El Hechi MW, Krijnen P, Huisman MV, Schipper IB, et al.** Direct oral anticoagulants are a potential alternative to low-molecular-weight heparin for thromboprophylaxis in trauma patients sustaining lower extremity fractures. *J Surg Res* 2021; 258: 324–31.

- [72] **Fuji T, Fujita S, Kawai Y, Nakamura M, Kimura T, Kiuchi Y, et al.** Safety and efficacy of edoxaban in patients undergoing hip fracture surgery. *Thromb Res* 2014; 133(6): 1016–22.
- [73] **Goh EL, Gurung PK, Ma S, Pilpel T, Dale JH, Kannan A, et al.** Direct oral anticoagulants in the prevention of venous thromboembolism following surgery for hip fracture in older adults: a population-based cohort study. *Geriatr Orthop Surg Rehabil* 2020; 11: 215145931989752.
- [74] **Tang Y, Wang K, Shi Z, Yang P, Dang X.** A RCT study of Rivaroxaban, low-molecular-weight heparin, and sequential medication regimens for the prevention of venous thrombosis after internal fixation of hip fracture. *Biomed Pharmacother* 2017; 92: 982–8.
- [75] **Zhang C, Xu B, Liang G, Zeng X, Yang C, Zhang F, et al.** Rivaroxaban versus nadroparin for preventing deep venous thrombosis after total hip arthroplasty following femoral neck fractures: a retrospective comparative study. *J Int Med Res* 2018; 46(5): 1936–46.
- [76] **Samama CM, Laporte S, Rosencher N, Girard P, Llau J, Mouret P, et al.** Rivaroxaban or enoxaparin in nonmajor orthopedic surgery. *N Engl J Med* 2020; 382: 1916–25.
- [77] **Kingdon LK, Miller EM, Savage SA.** The utility of rivaroxaban as primary venous thromboprophylaxis in an adult trauma population. *J Surg Res* 2019; 244: 509–15.
- [78] **Hamidi M, Zeeshan M, Kulvatunyou N, Mitra HS, Hanna K, Tang A, et al.** Operative spinal trauma: thromboprophylaxis with low molecular weight heparin or a direct oral anticoagulant. *J Thromb Haemost* 2019; 17(6): 925–33.
- [79] **Hamidi M, Zeeshan M, Sakran JV, Kulvatunyou N, O’Keeffe T, North-cutt A, et al.** Direct oral anticoagulants vs low-molecular-weight heparin for thromboprophylaxis in nonoperative pelvic fractures. *J Am Coll Surg* 2019; 228(1): 89–97.
- [80] **Long A, Zhang L, Zhang Y, Jiang B, Mao Z, Li H, et al.** Efficacy and safety of rivaroxaban versus low-molecular-weight heparin therapy in patients with lower limb fractures. *J Thromb Thrombolysis* 2014; 38(3): 299–305.

[81] **Haac BE, Van Besien R, O'Hara NN, Slobogean GP, Manson TT, O'Toole RV, et al.** Post-discharge adherence with venous thromboembolism prophylaxis after orthopedic trauma: results from a randomized controlled trial of aspirin versus low molecular weight heparin. *J Trauma Acute Care Surg* 2018; 84(4): 564–74.

[82] **Nederpelt, CJ, Bijman Q, Krijnen P, Schipper IB.** Equivalence of DOACS and LMWH for thromboprophylaxis after hip fracture surgery: Systematic review and meta-analysis. *Injury* 2022; 53: 1169- 1176.