



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

ΘΕΜΙΣΤΟΚΛΗ Δ. ΠΟΥΛΙΟ

Ειδικευόμενου Ορθοπαιδικής

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

Λάρισα, 2024

Επιβλέπων:

Μιλτιάδης Ματσάγκας, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Μιλτιάδης Ματσάγκας, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας- (Επιβλέπων),
2. Χριστίνα Αρναούτογλου, Διευθύντρια Ορθοπαιδικής, Πανεπιστημιακό Γενικό
Νοσοκομείο Λάρισας
3. Ρούσσας Νικόλαος Αγγειοχειρουργός, Κοινός Διοικητής Γενικού Νοσοκομείου
Σύρου «Βαρβάκειο-Πρώειο» Γενικού Νοσοκομείου-Κ.Υ. Νάξου

Αναπληρωματικό μέλος:

Σπανός Κωνσταντίνος, Επιμελητής Β ΕΣΥ, Αγγειοχειρουργός, Πανεπιστημιακό
Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

**THROMBOPROPHYLAXIS WITH NEW ORAL
ANTICOAGULANTS IN PATIENTS UNDERGOING SURGICAL
HIP FRACTURE REPAIR**

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστώ ιδιαίτερα τους γονείς μου για την αμέριστη στήριξη στην μέχρι τώρα πορεία μου καθώς επίσης και τους καθηγητές μου για την καθοδήγηση που μου παρείχαν. Το παρόν πόνημα το αφιερώνω στον αγαπητό θείο μου Θανάση που δε βρίσκεται πλέον μαζί μας.

Περίληψη

Εισαγωγή: Το κάταγμα του ισχίου αποτελεί μια σοβαρή κάκωση που είναι συχνότερο στους ηλικιωμένους στους οποίους απαιτεί συνήθως μικρή βία για να συμβεί κυρίως λόγω της συνυπάρχουσας οστεοπόρωσης. Στους ηλικιωμένους επίσης αποτελεί και παράγοντα αύξησης νοσηρότητας και θνητότητας λόγω της απορρύθμισης των συννοσηροτήτων τους αλλά και των μετεγχειρητικών επιπλοκών που επιβαρύνουν εύκολα έναν γερασμένο οργανισμό. Μια πολύ σοβαρή αλλά αναστρέψιμη ευτυχώς εξ αυτών των επιπλοκών είναι η φλεβοθρομβοεμβολική νόσος που έχει αυξημένη επίπτωση σε αυτού του τύπου το κάταγμα που αυξάνεται ακόμη περισσότερο επί χειρουργικής αποκατάστασης αυτού. Δεδομένης λοιπόν της ευθραυστότητας της υγείας του ηλικιωμένου και των πολλών φαρμάκων που μπορεί να λαμβάνει θα πρέπει η αντιθρομβωτική αγωγή να είναι όχι μόνο αποτελεσματική αλλά ασφαλής, ευχρίστη και με λίγες φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις.

Μέθοδοι: Για τη σύνθεση της παρούσας ανασκόπησης έγινε αναζήτηση στο PubMed, Medline, Scopus, Cochrane Library, μελετών πάνω στην χρήση των DOAC στη θρομβοπροφύλαξη ασθενών με χειρουργηθέν κάταγμα ισχίου και τη σύγκριση τους με την εγκεκριμένη θρομβοπροφύλαξη με LMWH ως προς την αποτελεσματικότητα, την ασφάλεια, το κόστος, τη συμμόρφωση και την ευκολία χρήσης. Η χρονική περίοδος αναζήτησης ήταν από το 2010 έως το 2024 δεδομένου ότι το πρώτο DOAC που πήρε έγκριση κυκλοφορίας ήταν το Dabigatran το 2010.

Αποτελέσματα: Συνολικά βρέθηκαν 356 μελέτες εκ των οποίων 6 ανταποκρίνονταν στα κριτήρια ένταξης. Συνολικά μελετήθηκαν 9.352 ασθενείς ενώ υπήρχε τουλάχιστον μια μελέτη για κάθε ένα από τα τέσσερα DOAC που έχουν άδεια κυκλοφορίας. Σε γενικό πλαίσιο τα DOAC έδειξαν εφάμιλλο προφίλ αποτελεσματικότητας και ασφάλειας ως προς τις LMWH στη θρομβοπροφύλαξη ασθενών με χειρουργηθέν κάταγμα ισχίου αν και δεν υπήρχε σε όλα τα αποτελέσματα στατιστική σημαντικότητα.

Συμπέρασμα: Δεδομένου του μικρότερου κόστους και της μεγαλύτερης ευκολίας χρήσης των DOAC σε σχέση με τις LMWH ως φαρμακευτικό σκεύασμα είναι σημαντικό να γίνουν περισσότερες μελέτες με στατιστικώς σημαντικά αποτελέσματα ώστε να γίνουν τα DOAC αποδεκτά από τις διεθνείς οδηγίες θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς με κατάγματα.

Λέξεις- Κλειδιά: Κάταγμα Ισχίου, Φλεβοθρόμβωση, Πνευμονική εμβολή, Θρομβοπροφύλαξη, Αντιπηκτικά, Ηπαρίνη, DOAC, LMWH

Abstract

Introduction: Hip fracture is a serious injury with negative consequences for the elderly frail patient on whom it is more frequent regarding the coexisting osteoporosis. In the elderly population it is also condition that increases morbidity and mortality because it often causes dysregulation of the many comorbidities that accompany this age group which might also respond poorly to the complications that may follow the operative repair of this fracture. A very serious and of increased but thankfully reversible complication is thromboembolic disease that has increased incidence in this type of fracture which increases even more after surgical repair of this fracture. So, considering the frailty of the elderly patients and the many medications they might be receiving for them the antithrombotic regimen should be not only effective but also safe easy to use and with minimal drug interactions.

Methods: For the purposes of the present review study search was performed on online databases PubMed, Medline, Scopus, Cochrane Library, on the use of DOAC in the thromboprophylaxis of patients with surgical repair of hip fracture and their comparison with the approved thromboprophylaxis with LMWH regarding efficacy, safety, cost of treatment, patient adherence and usage simplicity. Related studies were searched between 2010 and 2024 regarding the fact that the first DOAC that received drug license was Dabigatran in 2010.

Results: In total 356 studies were found of which only 6 adhered to the inclusion criteria. A total of 9.352 patients were studied and at least one study existed for each of the four different types of DOAC that have drug license. In general, DOAC showed similar safety and efficacy as compared to LMWH in the thromboprophylaxis patients with operated hip fracture although not all of the study results were statistically significant.

Conclusion: Considering the lower cost and the greater simplicity in usage of DOAC in relation to LMWH as a drug product it is important more studies with statistically significant results be performed so that DOAC can become an acceptable from international guidelines thromboprophylaxis in fracture patients.

Key words: Hip fracture, Venous thrombosis, Pulmonary embolism, Thromboprophylaxis, Anticoagulants, Heparin, DOAC, LMWH

Πίνακας Περιεχομένων

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή	8-16
1.1 Κατάγματα Ισχίου: Αιτιολογία και αντιμετώπιση	8-11
1.2 Αναγκαιότητα θρομβοπροφύλαξης.....	11-13
1.3 Αντίπηκτικά χρησιμοποιούμενα σε ορθοπαιδικές επεμβάσεις.....	14-16

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

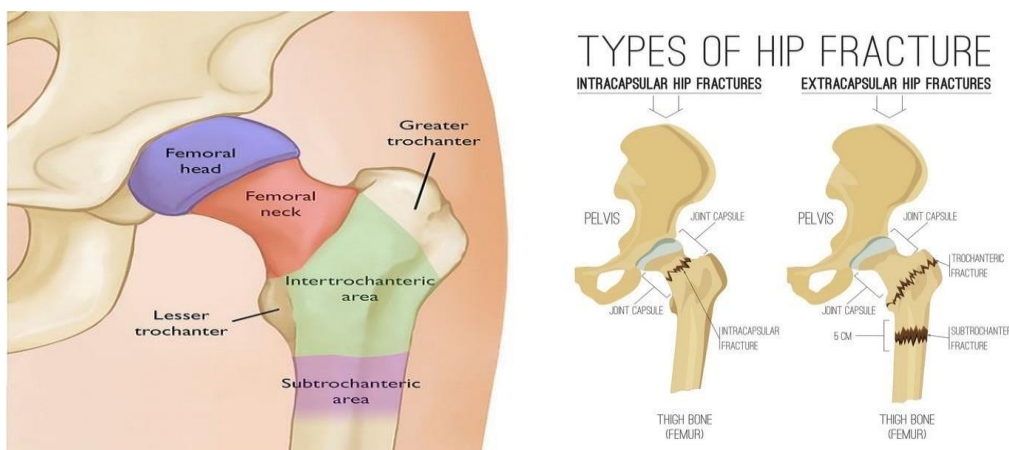
Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία.....	16-18
2.1 Στόχος μελέτης.....	16
2.2 Στρατηγική αναζήτησης ή περιγραφή μεθοδολογίας μελέτης.....	17
2.3 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού.....	17-18
2.4 Εξαγωγή δεδομένων.....	18
Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα.....	19-26
3.1 Επιλογή μελετών	19-21
3.2 Περιγραφή χαρακτηριστικών ασθενών	22
3.3 Σύνθεση αποτελεσμάτων	22-26
Κεφάλαιο 4 Συζήτηση... ..	27-28
Κεφάλαιο 5 Συμπεράσματα	29
Βιβλιογραφία	29-35

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή

1. Περιγραφή νόσου-θέματος

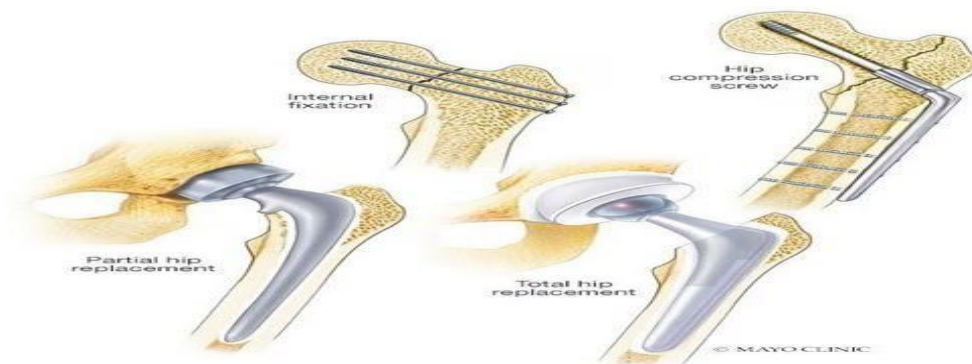
1.1 Κατάγματα Ισχίου: Αιτιολογία, παθοφυσιολογία και αντιμετώπιση

Το κατάγμα του ισχίου είναι μια από τις συχνότερες κλινικές οντότητες που καλείται να αντιμετωπίσει η ειδικότητα της ορθοπδικής στον τομέα της τραυματολογίας. Το κατάγμα αυτό ταξινομείται σε υποκεφαλικό που εντοπίζεται στον αυχένα του μηριαίου και στο διατροχαντήριο που εντοπίζεται στην περιοχή γύρω από τους τροχαντήρες του μηριαίου μέχρι και 5 εκατοστά κάτωθεν του ελάσσονα τροχαντήρα όπου χαρακτηρίζεται ως υποτροχαντήριο.



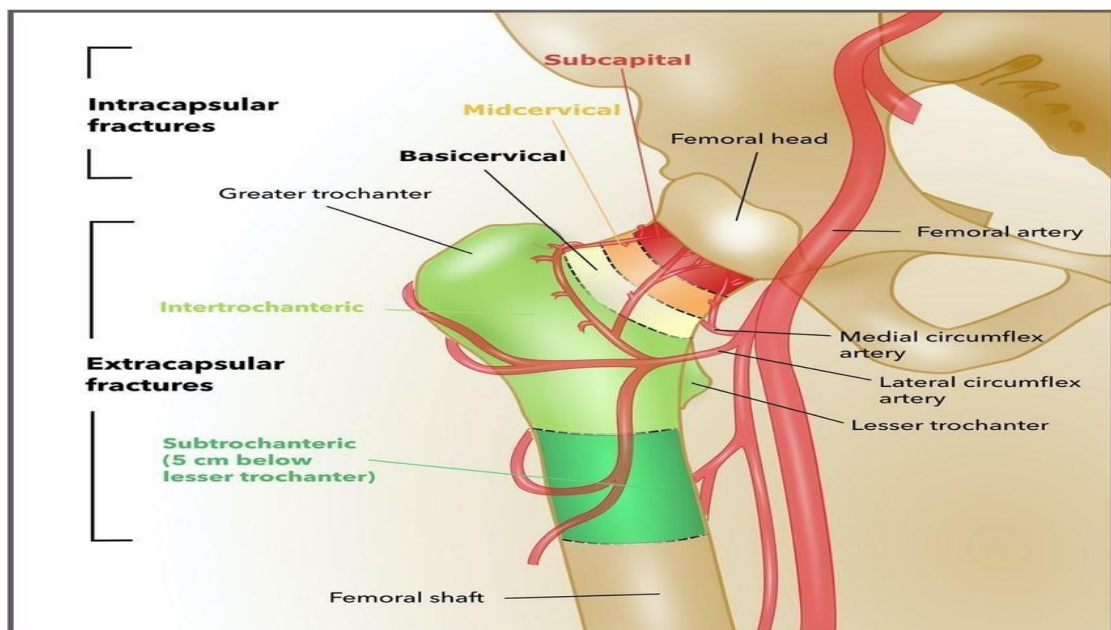
1. Θέσεις εντόπισης καταγμάτων ισχίου. (Πηγές Hip Fractures Orthoinfo AAOS & Encompass Health)

Το πρώτο αντιμετωπίζεται ημιολική αρθροπλαστική σε ηλικιωμένους ενώ στους νεότερους με διαυχενικούς κοχλίες αν δεν έχει μεγάλη παρεκτόπιση (Garden I ή II) ή ολική αρθροπλαστική σε μεγαλύτερες παρεκτοπίσεις (Garden III ή IV) ενώ το δεύτερο αντιμετωπίζεται με οστεοσύνθεση με ενδομυελική ήλωση ή πλάκα με δυναμικό κοχλία συμπίεσης^[1].

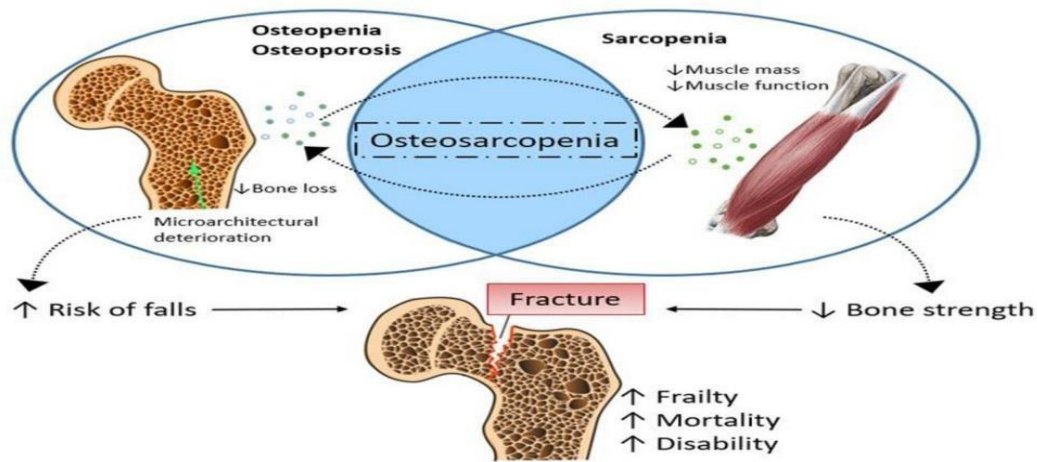


2. Μέθοδοι αντιμετώπισης καταγμάτων ισχίου (Πηγή Mayo Clinic)

Ο λόγος διαφοροποίησης της αντιμετώπισης μεταξύ των δυο τύπων κατάγματος ισχίου σχετίζεται άμεσα με την αιμάτωση του εγγύς μηριαίου αλλά και το πώς η εντόπιση του κατάγματος επηρεάζει την αιμάτωση και κατ' επέκταση την πόρωση του κατάγματος. Πιο συγκεκριμένα η κεφαλή του μηριαίου λαμβάνει την κύρια αιμάτωση της από τροφοφόρους κλάδους της έσω και έξω περισπώμενης αρτηρίας οι οποίοι καταλήγουν παλίνδρομα από τον αυχένα προς την κεφαλή ενώ αντίθετα η ορθόδρομη αιμάτωση από την αρτηρία του στρογγύλου συνδέσμου είναι κατά πολύ μικρότερη και μη επαρκής^[1]. Επομένως σε ένα κάταγμα αυχένα του μηριαίου ιδιαίτερα αυτά μεγαλύτερης παρεκτόπισης (Garden III, IV) ή σε ηλικιωμένους που η μικροκυκλοφορία είναι επηρεασμένη η κυρίως αιμάτωση της κεφαλής του μηριαίου αποκόπτεται με αποτέλεσμα να μην παρατηρείται επιτυχής πόρωση των καταγμάτων αυτών αλλά άσηπτη νέκρωση και ψευδάρθρωση σε αντίθεση με τα περιτροχαντήρια κατάγματα όπου λόγω καλής αιμάτωσης παρατηρούνται μεγάλα ποσοστά επιτυχούς πόρωσης με οστεοσύνθεση. Γι αυτό το λόγο η αντικατάσταση της άρθρωσης μερική ή ολική, αναλόγως και των λειτουργικών απαιτήσεων του ασθενή, αποτελεί πιο ασφαλή και αποτελεσματική επιλογή στα κατάγματα του αυχένα του μηριαίου.

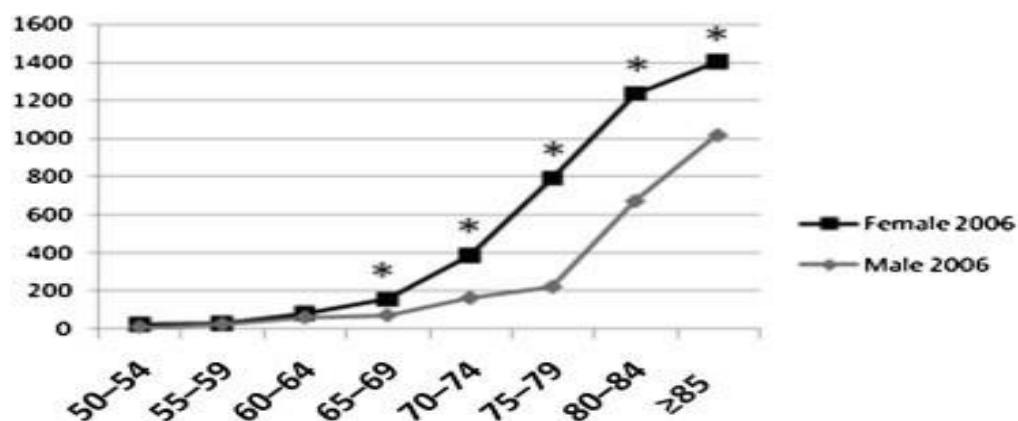


Ο επιπολασμός αυξάνει με την αύξηση της ηλικίας με κορύφωση της συχνότητας στην Τρίτη ηλικία καθώς εκεί αυξάνει ο επιπολασμός της οστεοπόρωσης και των πτώσεων εξ ιδίου ύψους^[2] καθώς οι ηλικιωμένοι παρουσιάζουν συχνά αστάθεια είτε λόγω νευρολογικών συννοσηροτήτων (Νόσος Parkinsons, Άνοια) είτε λόγω έκπτωσης μυϊκής μάζας (Σαρκοπενία).



3. Μεταβολές του μυοσκελετικού συστήματος σε ηλικιωμένους (Πηγή Life 2023)

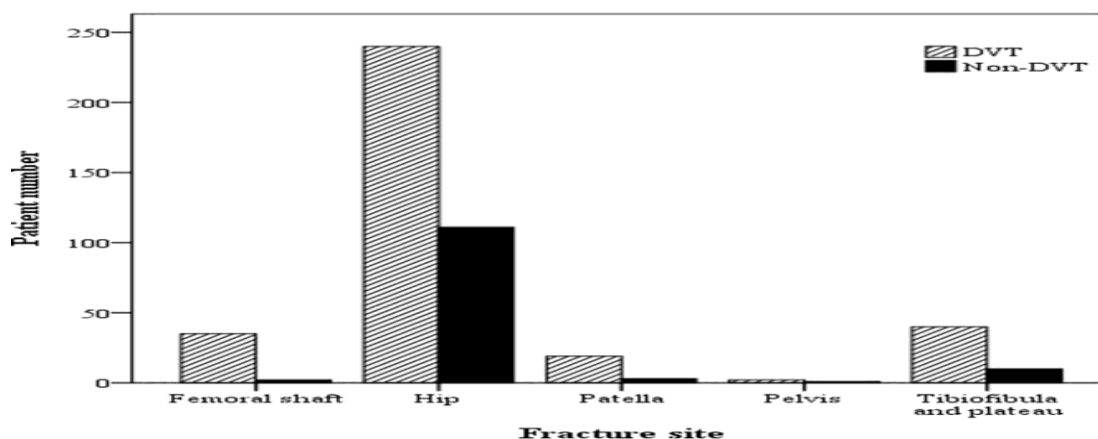
Αντιθέτως στους νέους αποτελεί σπανιότερο κάταγμα που σχετίζεται συνήθως με υψηλής ενέργειας κακώσεις όπως τροχαία ατυχήματα ή πτώσεις από μεγάλο ύψος. Όπως προαναφέρθηκε υπάρχει άμεση συσχέτιση του κατάγματος αυτού με την οστεοπόρωση η οποία είναι αποτέλεσμα της αρνητικής ισορροπίας οστικής αναδόμησης όπου επικρατεί η οστική απορρόφηση έναντι του οστικού σχηματισμού λόγω της έκπτωσης των φυλετικών ορμονών που συνοδεύει τη γήρανση^[3].



Επίπτωση καταγμάτων ισχίου σε σχέση με ηλικία και φύλο (Πηγή: Journal of Clinical Densitometry 2013)

Επομένως είναι συχνό κάταγμα σε ηλικιωμένους οστεοπορωτικούς ασθενείς διότι εντοπίζεται σε μια ανατομική περιοχή του οστού την επίφυση όπου το οστόν είναι σπογγώδες και στην οστεοπόρωση παρατηρείται διαταραχή της μικροαρχιτεκτονικής του σπογγώδους οστού^[4] που προοδευτικά χάνει τις εγκάρσιες δοκίδες του. Επίσης η μικρότερη κορυφαία οστική πυκνότητα των γυναικών σε σχέση με τους άνδρες κάνει αυτό το κάταγμα συχνότερο στο γυναικείο φύλο^[5]. Έτσι σε συνδυασμό με την απώλεια οστικής πυκνότητας που επιφέρει η οστεοπόρωση το οστόν σε αυτή την περιοχή εξασθενεί.

Γι αυτό το λόγο γίνεται έλεγχος οστικής πυκνότητας ιδιαίτερα σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες αλλά και σε ηλικιωμένους ιδιαίτερα αν έχουν ιστορικό κάποιου οστεοπορωτικού κατάγματος (ισχίου, περιφερικής κερκίδας, κεφαλής βραχιονίου, σώματος σπονδύλου) και αναλόγως των ευρημάτων (z score) μιλάμε για οστεοπενία αν z έως -1 και για οστεοπόρωση αν z από -2.5 και κάτω οπότε και λαμβάνεται η απόφαση για χορήγηση αντιοστεοπορωτικής αγωγής συνήθως με διφωσφονικά που αναστέλουν την οστεοκλαστική δραστηριότητα σε συνδυασμο με συμπληρώματα ασβεστίου-βιταμίνης D στα πλαίσια πρόληψης των καταγμάτων αυτών^[6]. Ωστόσο παρόμοια μορφολογία έχουν και οι επιφύσεις άλλων οστών όπως η κεφαλή του βραχιονίου και η άπω επίφυση της κερκίδας όμως το άνω άκρο έχει σημαντικά μικρότερη επίπτωση φλεβοθρόμβωσης μετά από κάκωση ή χειρουργική επέμβαση^[7] σε σχέση με το κάτω άκρο και επίσης τα οστεοπορωτικά κατάγματα άνω άκρου σε ηλικιωμένους χειρουργούνται σπανιότερα. Συνεπώς δεν υπάρχει ίδια αναγκαιότητα αντιθρομβωτικής κάλυψης σε αυτά τα κατάγματα όπως συμβαίνει με αυτά των κάτω άκρων. Αντιθέτως τα κατάγματα ισχίου είναι τα αυτά με τη μεγαλύτερη επίπτωση εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης σε σχέση με κατάγματα άλλων εντοπίσεων στο κάτω άκρο.



Κατανομή συχνότητας DVT σε σχέση με την εντόπιση του κατάγματος (Πηγή: BMJ Open 2019)

1.2 Αναγκαιότητα θρομβοπροφύλαξης

Αξίζει να τονισθεί ότι στα κατάγματα πληρούνται σε διαφορετικό βαθμό και οι τρεις προϋποθέσεις της τριάδας Virchow και συγκεκριμένα η υπερπηκτικότητα και η βλάβη του ενδοθηλίου που επιφέρει ένας τραυματισμός σε συνδυασμό με τη στάση αίματος λόγω της ακινητοποίησης του άσθενους που επιφέρει ένα κάταγμα κάτω άκρου. Εφόσον λοιπόν υπάρχει σημαντικά μεγαλύτερη επίπτωση

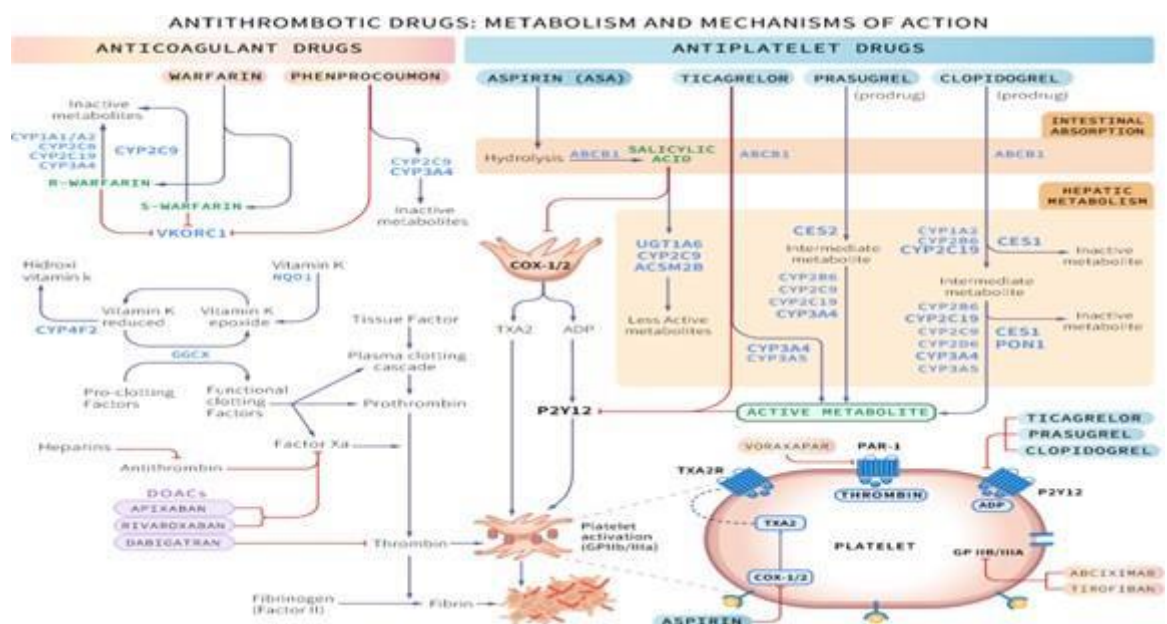
φλεβοθρόμβωσης στα κατάγματα και την χειρουργική αποκατάσταση των κάτω άκρων[16] και ιδιαίτερα του ισχίου[17] είναι συνεπώς αναγκαία και η θρομβοπροφύλαξη σε αυτή την ομάδα των ασθενών. Επιπλέον οι ηλικιωμένοι που είναι η ηλικιακή ομάδα με τη μεγαλύτερη επίπτωση καταγμάτων ισχίου έχουν λόγω ηλικίας αλλά και συννοσηροτήτων ταυτόχρονα αυξημένο θρομβωτικό και αιμορραγικό κίνδυνο όπως διαφαίνεται από τα κριτήρια των CHA₂DS₂VASC και HASBLED score αντίστοιχα επομένως είναι σημαντικό η αντιθρομβωτική αγωγή που λαμβάνουν να είναι υψηλής αποτελεσματικότητας αλλά επίσης όσο το δυνατόν ασφαλέστερη ως προς τον αιμορραγικό κίνδυνο. Επιπροσθέτως είναι σημαντικό να υπάρχει ευκολία χορήγησης μειώνοντας έτσι την αναγκαιότητα ιατρονοσηλευτικής υποστήριξης επί αδυναμίας λήψης φαρμάκου ή ελέγχου δραστηριότητας αυτού και αυξάνοντας τη συμμόρφωση του ασθενούς στη θεραπεία. Ειδικά για τους ηλικιωμένους ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν αρκετά φάρμακα λόγω των συννοσηροτήτων τους θα ήταν ωφέλιμο τα χορηγούμενα αντιπηκτικά να μην έχουν πολλές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις. Τέλος η μείωση του κόστους της φαρμακευτικής αγωγής μπορεί να αποβεί σημαντική όχι μόνο για τον ασθενή αλλά και για το σύστημα υγείας.

CHA ₂ DS ₂ -VASC	Score	HAS-BLED	Score
Congestive heart failure	1	Hypertension (systolic blood pressure >160 mm Hg)	1
Hypertension	1	Abnormal renal and liver function* (1 point each)	1 or 2
Age ≥75 y	2	Stroke	1
Diabetes mellitus	1	Bleeding tendency/predisposition*	1
Stroke/TIA/TE	2	Labile INRs (if on warfarin)*	1
Vascular disease (prior MI, PAD, or aortic plaque)	1	Elderly (eg, age >65 y)	1
Aged 65 to 74 y	1	Drugs or alcohol (1 point each)*	1 or 2
Sex category (ie, female sex)	1		
Maximum score	9	Maximum score	9

CHA₂DS₂VASC & HASBLED scores (Πηγή: Circulation 2012)

Όλες οι μέχρι τώρα κατευθυντηριες οδηγίες (ACCP, AAOS, NICE, SIGN) συστήνουν τη χαμηλού μοριακού βαρους ηπαρίνη ως τη βέλτιστη θρομβοπροφύλαξη για τα κατάγματα του κάτω άκρου και τη χειρουργική αποκατάσταση αυτών[17]. Αντιθέτως η ασπιρίνη παρόλο που έχει δείξει ενθαρυντικά αποτελέσματα σε όρισμενες μελέτες[18,19] δε συστήνεται ως μόνοθεραπεία από τις κατευθυντήριες οδηγίες λόγω μη τεκμηριωμένης αποτελεσματικότητας στη φλεβοθρόμβωση[17] ενώ τα κουμαρινικά αν και έχουν φανεί αποτελεσματικά δεν παρουσίασαν υπεροχή στην αποτελεσματικότητα και

την ασφάλεια έναντι των ΗΧΜΒ στη θρομβοπροφύλαξη ορθοπαιδικών ασθενών[12]. Επιλέον στα κουμαρινικά το δύσκολο προφίλ χορήγησης η ανάγκη συχνού ελέγχου INR και οι αρκετές αλληλεπιδράσεις με φάρμακα και τροφές την έχουν καταστήσει μη συστηνόμενη από τις οδηγίες θρομβοπροφύλαξης[17]. Η χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη ενώ αποτελεί μια πολύ καλή μορφή θρομβοπροφύλαξης με σχετικά καλό προφίλ ασφάλειας[10,20] ιδιαίτερα σε ασθενείς με ακράια σωματικά βάρη ή τελικού σταδίου χρόνια νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να παρουσιάσει κάποια μειονεκτήματα. Σε αυτά περιλαμβάνονται κυρίως η οδός χορήγησης που είναι παρεντερική και μπορεί να δυσκολεύει κάποιους ασθενείς ο κίνδυνος εμφάνισης HIT που αν και μικρότερος σε σχέση με την μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη συνεχίζει να υπάρχει και με τις ΗΧΜΒ καθώς και το γεγονός ότι αποτελεί ένα ακριβότερο φάρμακο σε σχέση με τα από του στόματος αντιπηκτικά[20]. Αντιθέτως τα από του στόματος αντιπηκτικά έχουν παρουσιάσει μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα επί της φλεβοθρόμβωσης σε ορισμένες ομάδες ασθενών στις οποίες έχουν μελετηθεί εκτενέστερα όπως οι ηλικιωμένοι και οι καρκινοπαθείς[21,22]. Στους ορθοπαιδικούς ασθενείς τα από του στόματος αντιπηκτικά χρησιμοποιούνται με επίσημες ενδείξεις ως θρομβοπροφύλαξη σε προγραμματισμένα χειρουργεία ολικών αρθροπλαστικών[23] με εφάμιλη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια με αυτή των ΗΧΜΒ[24]. Αντιθέτως δεν υπάρχει επίσημη ένδειξη για θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς με κατάγματα ενώ οι δημοσιευμένες μελέτες παρόλο που παρουσιάζουν ενθαρυντικά αποτελέσματα δεν είναι αρκετές για να υποστηρίξουν χορήγηση τους σε αυτή την ομάδα ασθενών.



Μηχανισμοί δράσης αντιθρομβωτικών φαρμάκων (Πηγή Molecular Diagnosis & Therapy)

1.3 Αντιπηκτικά χρησιμοποιούμενα σε ορθοπαιδικές επεμβάσεις

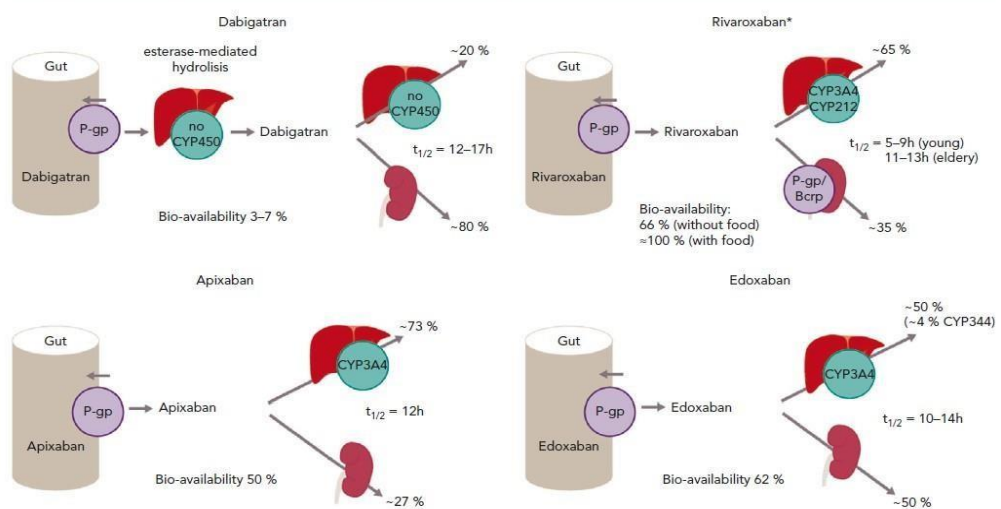
Παρακάτω αναλύονται οι κατηγορίες των αντιπηκτικών που χρησιμοποιούνται στην καθ' ημέρα κλινική πράξη, οι φαρμακολογικές τους ιδιότητες καθώς επίσης και οι ενδείξεις τους στους ορθοπαιδικούς ασθενείς. Κάποιες από αυτές είχαν μελετηθεί και χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν στην ορθοπαιδική, άλλα δεν έχουν κάποια επίσημη ένδειξη για χορήγηση σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ορθοπαιδική επέμβαση είτε τακτική είτε έκτακτη.

- Μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH): Είναι παρεντερικώς χορηγούμενος έμμεσος αναστολέας του παράγοντα Χα ενώ έχει επίσης και ανασταλτική δράση επί της θρομβίνης. Η έλευση των LMWH και εν συνεχεία του Fondaparinux έχει σχεδόν εξαλήψει τη χρήση της στους ορθοπαιδικούς ασθενείς δεδομένου ότι έχει μεγάλο κίνδυνο εμφάνισης HIT και αιμορραγίας καθώς έχει και αντιθρομβινική δράση^[8]. Επίσης μια άλλη σημαντική παρενέργεια που επιρρεάζει άμεσα τα οστά είναι η οστεοπόρωση μέσω της επαγωγής της οστεοπρωτογερίνης^[9].
- Ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (HXMΒ/LMWH): Είναι μακράν η πιο διαδεδομένη και ευρέως χρησιμοποιούμενη κατηγορία για θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς είτε για προγραμματισμένη (αρθροπλαστικές) είτε για έκτακτη επέμβαση (κατάγματα)^[10]. Είναι αποτελεσματικές και ασφαλείς στη χρήση τους στη μετεγχειρητική θρομβοπροφύλαξη^[11]. Ο μηχανισμός δράσης του περιλαμβάνει την έμμεση αναστολή σε συνέργεια με την αντιθρομβίνη ΙΙΙ του παράγοντα Χ. Έχουν κυρίως νεφρικό μεταβολισμό, είναι φάρμακα παρεντερικώς χορηγούμενα και σε αντίθεση με την μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη έχουν μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης HIT^[10] και οστεοπόρωσης.
- Fondaparinux: Είναι συνθετικός παρεντερικώς χορηγούμενος πεντασακχαρίτης. Δρα ως έμμεσος σε συνέργεια με την αντιθρομβίνη ΙΙΙ αναστολέας του παράγοντα Χα όπως οι HXMΒ ενώ χρησιμοποιείται συχνά ως εναλλακτική επιλογή επί εμφάνισης παρενεργειών των HXMΒ καθώς δεν παρουσιάζει καθόλου τις επιπλοκές των ηπαρινών HIT και οστεοπόρωση. Έχει ένδειξη ως θρομβοπροφύλαξη σε χειρουργική αποκατάσταση καταγμάτων και σε ολικές αρθροπλαστικές με παρόμοιο προφίλ ασφάλειας και αποτελεσματικότητας με τις HXMΒ^[12]. Ο καθ'

υπεροχίν νεφρικός μεταβολισμός της καθιστά απαγορευτική τη χρήση της σε προχωρημένου σταδίου νεφροπαθείς.

- Άμεσα δρώντα από του στόματος αντιπηκτικά (DOACS): Έχουν ευρεία χρήση με ενδείξεις για τη μετεγχειρητική θρομβοπροφύλαξη σε προγραμματισμένα χειρουργεία ολικών αρθροπλαστικών^[13]. Εδώ ανήκουν δυο κατηγορίες φαρμάκων. Η πρώτη περιλαμβάνει μια ουσία την Dabigatran η οποία δρά άμεσα ως αναστολέας της θρομβίνης (Factor II) και η δεύτερη περιλαμβάνει τρεις ουσίες Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban, οι οποίες δρουν ως άμεσοι αναστολείς του παράγοντα Xa. Είναι όλα από του στόματος χορηγούμενα 1 φορά ημερησίως για Rivaroxaban, Edoxaban και 2 φορές ημερησίως για Dabigatran, Apixaban. Έχουν γρήγορη έναρξη δράσης και ο μεταβολισμός είναι κυρίως νεφρικός για την Dabigatran και κυρίως ηπατικός για Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban. Τα φάρμακα αυτά έχουν δείξει καλύτερο προφίλ αποτελεσματικότητας μικρότερο αιμορραγικό κίνδυνο και μείωση κόστους φαρμάκου-νοσηλείας σε σχέση με τις LMWH σε ασθενείς με ολική αρθροπλαστική^[11].

Figure 2: Absorption and Metabolism of Direct Oral Anticoagulants



* these rivaroxaban figures are valid only for doses exceeding 20 mg.

Adapted from: Heidebuehl, et al., 2015.²⁸

Ο μεταβολισμός των DOAC (Πηγή: Arrhythmia & Electrophysiology Review 2018)

- Κουμαρινικά αντιπηκτικά: Δρουν ανταγωνιζόμενα τη γ-καρβοξυλίωση, από τη βιταμίνη K, των παραγόντων II, VII, IX, X κατά τη βιοσύνθεση τους στο ήπαρ. Ο μεταβολισμός επομένως των φαρμάκων αυτών είναι ηπατικός. Η δραστηρότητα τους εξαρτάται άμεσα από την τιμή του INR γι αυτό ο ασθενής που τα λαμβάνει πρέπει να ελέγχεται τακτικά. Επίσης η δραστηρότητα τους επηρεάζεται σημαντικά από συγχρηγούμενα

φάρμακα και προσλαμβανόμενες τροφές υψηλής περιεκτικότητας σε βιταμίνη Κ. Οι προαναφερθείσες δυσκολίες που παρουσιάζουν στη χρήση τους έχουν περιορίσει με την έλευση των DOAC την εφαρμογή τους σε ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και μεταλλικές καρδιακές βαλβίδες. Στους ορθοπαιδικούς ασθενείς αν και αποτελεσματικά ως θρομβοπροφύλαξη σε ορισμένες μελέτες δεν έχουν καταφέρει να δείξουν υπεροχή ούτε στην αποτελεσματικότητα ως αντιθρομβωτικά ούτε στην ασφάλεια αναφορικά με τον αιμορραγικό κίνδυνο^[14] σε σχέση με τις LMWH γι αυτό και δεν έχουν ένδειξη χρήσης.

- Ασπιρίνη: Είναι αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο που δρά αναστολέας της κυκλοοξυγενάσης του αραχιδονικού οξέος και αναστέλει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων παρεμποδίζοντας τη βιοσύνθεση της θρομβοξανθής. Είναι από του στόματος χορηγούμενο φάρμακο. Είναι αποτελεσματικό στην πρόληψη και την αντιμετώπιση αρτηριακής θρόμβωσης δεν έχει δείξει υπεροχή γενικά στην πρόληψη της φλεβοθρόμβωσης^[15] γι αυτό και η χρήση της στους ορθοπαιδικούς ασθενείς είναι περιορισμένη και συνήθως σε συνδυασμό με κάποιο αντιπηκτικό η μηχανική θρομβοπροφύλαξη^[15].

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ (ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ)

Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία/Methods

2.1 Σκοπός

Ο σκοπός αυτής της ανασκόπησης είναι να αναδείξει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των από του στόματος αντιπηκτικών στη θρομβοπροφύλαξη ασθενών που υποβάλλονται σε χειρουργική αποκατάσταση καταγμάτων ισχίου. Επιπροσθέτως θα γίνει μια προσπάθεια να διακριθούν τα πλεονεκτήματα που παρουσιάζουν αναφορικά με την ευκολία στον τρόπο χορήγησης, η οποία συνήθως αυξάνει και τη συμμόρφωση στην αγωγή, όπως επίσης και το μικρότερο κόστος τους σε σχέση με την ενδεδειγμένη αγωγή έναν παράγοντα ωφέλιμο για τον ασθενή αλλά και το σύστημα υγείας.

3.2 Στρατηγική αναζήτησης

Για την ανεύρεση των σχετικών επί του θέματος αυτού μελετών αναζητήθηκαν στις βάσεις δεδομένων διεθνούς βιβλιογραφίας PubMed, Scopus, Cochrane, μελέτες σε ασθενείς με κάταγμα ισχίου οι οποίοι υποβλήθηκαν σε χειρουργική αποκατάσταση αυτού και στους οποίους έγινε σύγκριση της χορηγούμενης περι- και μετεγχειρητικής αντιπηκτικής αγωγής. Οι όροι που χρησιμοποιήθηκαν για την αναζήτηση στις προαναφερθείσες βάσεις δεδομένων ήταν «Hip Fracture» or «Surgery» or «Thromboprophylaxis» or «Oral Anticoagulant» or «Heparin» or «DOAC». Πιο συγκεκριμένα στις μελέτες αυτές έγινε σύγκριση ανάμεσα σε HXMB με DOAC, ως προς την αποτελεσματικότητα στην προφύλαξη έναντι φλεβικής θρομβοεμβολής, στην επίπτωση της μετεγχειρητικής αιμορραγίας, τη συμμόρφωση των ασθενών, την ευκολία χορήγησης, το κόστος φαρμάκου, τη διάρκεια νοσηλείας.

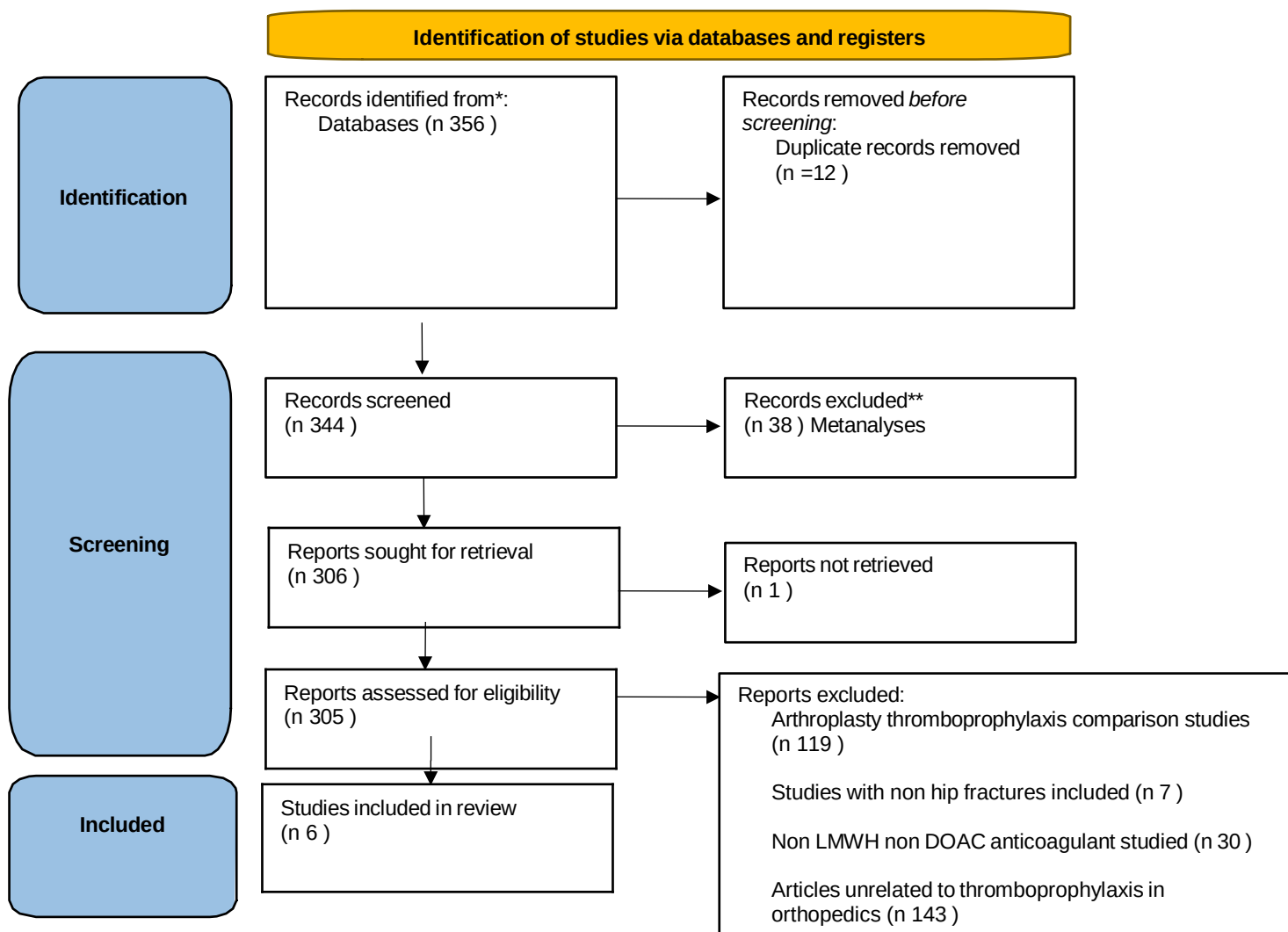
2.3 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού

Στην παρούσα ανασκόπηση συμπεριλήφθηκαν μελέτες σε ασθενείς οι οποίοι: είχαν κάταγμα ισχίου, υπεβλήθησαν σε χειρουργική αποκατάσταση αυτού, έλαβαν δυο ή περισσότερα διαφορετικά είδη αντιθρομβωτικής αγωγής στα οποία συμπεριλαμβάνονταν οπωσδήποτε οι HXMB και τα DOAC, έγινε σύγκριση μεταξύ των εκάστοτε χρησιμοποιούμενων τύπων αντιπηκτικών ως προς αποτελεσματικότητα θρομβοπροφύλαξης, αιμορραγικό κίνδυνο, συμμόρφωση ασθενούς, κόστος θεραπείας. Αντιθέτως εξαιρέθηκαν μελέτες σε ασθενείς οι οποίοι: υπεβλήθησαν σε ολική αρθροπλαστική ισχίου-γόνατος και έγινε σύγκριση μεταξύ διαφορετικών χορηγούμενων αντιπηκτικών συμπεριλαμβανομένων τουλάχιστον των HXMB και DOAC, είχαν χειρουργηθέν κάταγμα ισχίου και συγκρίθηκαν ως προς την προσλαμβανόμενη θρομβοπροφύλαξη αλλά δεν αφορούσαν αποκλειστικά τη σύγκριση των HXMB με τα DOAC είτε συμπεριλάμβαναν επιπλέον κάποιο από τα μη ενδεδειγμένα αντιπηκτικά όπως ασπιρίνη ή κουμαρινικά είτε συνέκριναν μόνο ένα εκ των HXMB ή DOAC με κάποιο μη εγκεκριμένο αντιθρομβωτικό, συγκρίθηκαν ως προς τη θρομβοπροφύλαξη μεταξύ HXMB, DOAC αλλά την έλαβαν για χειρουργική αποκατάσταση άλλων καταγμάτων εκτός του ισχίου. Κριτήρια αποκλεισμού δεν

αποτελέσαν ο τύπος της μελέτης (προοπτική, αναδρομική, πολυκεντρική), η ύπαρξη ή μη τυχαιοποίησης, το μέγεθος του δείγματος, η ύπαρξη ή μη στατιστικώς σημαντικών αποτελεσμάτων μεταξύ των μελετούμενων παραμέτρων.

2.4 Εξαγωγή δεδομένων και αξιολόγηση ποιότητας

Τα δεδομένα που εξήχθισαν από τις μελέτες περιλαμβάνουν τη χρονολογία, τον τύπο της μελέτης(αναδρομική, προοπτική), τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών, το είδος και τη δραστική ουσία των αντιπηκτικών φαρμάκων που συγκρίθηκαν και ειδικότερα για κάθε φαρμακευτική ουσία: η αποτελεσματικότητα της στη μετεγχειρητική θρομβοπροφύλαξη, η ασφάλεια σχετικά με την επίπτωση μετεγχειρητικών αιμορραγιών, η συμμόρφωση των ασθενών αναλόγως της φαρμακευτικής ουσίας, και το κόστος κάθε αγωγής.



3.1 Επίλογή μελετών

Οι μελέτες που επιλέχθηκαν μετά την αναζήτηση και τον αποκλεισμό διπλοεγγραφών, μεταναλύσεων, μελετών που περιλάμβαναν αρθροπλαστικές, άλλους τύπους καταγμάτων εκτός του ισχίου, άλλα αντιθρομβωτικά πλήν των LMWH και DOAC καθώς και αυτών με θεματολογία άσχετη προς τη θρομβοπροφύλαξη στην ορθοπαιδική ήταν 6. Μια εκ των μελετών αυτών συμπεριέλαβε εκτός του DOAC και της LMWH και ένα κουμαρινικό αντιπηκτικό ωστόσο δεν αποκλείστηκε από την παρούσα ανασκόπηση η μελέτη αυτή εξ ολοκλήρου αλλά μόνο η ομάδα των ασθενών που έλαβε το κουμαρινικό. Άναμεσα στις μελέτες που αποκλείστηκαν λόγω των συγκρινόμενων φαρμακευτικών ουσιών υπάρχουν κάποιες που αξίζει να αναφερθούν. Αυτές είναι μελέτες που αφορούσαν το Fondaparinux^[25,26] το οποίο αποτελεί και αυτό ενδεδειγμένη από τις οδηγίες θρομβοπροφύλαξη στα κατάγματα ισχίου^[10] με μάλιστα μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα από τις LMWH^[25,26] και παρόμοιο προφίλ ασφάλειας^[26,27]. Ωστόσο δε βρέθηκε καμία μελέτη σύγκρισης του Fondaparinux με τα DOAC στη θρομβοπροφύλαξη ασθενών με χειρουργηθέντα κατάγματα ισχίου η οποία δυνητικά θα μπορούσε να συμπεριληφθεί στην παρούσα ανασκόπηση. Μια μελέτη του 2017 από τους Campbell et al^[28] πάνω στη σύγκριση αντιπηκτικών σε ασθενείς με χειρουργηθέν κάταγμα ισχίου αποκλείστηκε γιατί ενώ περιελάμβανε στη σύγκριση τις LMWH και τους αναστολείς Χα όπως επίσης και τη βαρφαρίνη δε διευκρινίζει ποιους ακριβώς αναστολείς Χα μελετά με αποτέλεσμα να μην μπορεί να βγει συμπέρασμα για το αν αναφέρεται μόνο στο Fondaparinux ή μόνο σε κάποια εκ των anti Χα DOAC (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban) ή αν περιλαμβάνει και τις δυο κατηγορίες ουσιών μαζί. Ειδικότερα δε διευκρινιζόταν ούτε αν οι anti Χα αναστολείς που μελετώνται είναι άμεσοι από του στόματος ή έμμεσοι παρεντερικώς χορηγούμενοι. Μια άλλη μελέτη του 2019 από τους Qiang et al^[29] που περιελάμβανε LMWH, τη Rivaroxaban και την ασπιρίνη αποκλείστηκε γιατί συνέκρινε μόνο την ασπιρίνη που δεν είναι ενδεδειγμένη θρομβοπροφύλαξη σε ορθοπαιδικούς ασθενείς με τη Rivaroxaban ενώ η LMWH χρησιμοποιήθηκε μόνο ως αρχική θρομβοπροφύλαξη τις πρώτες πέντε μετεγχειρητικές ημέρες σε όλους τους ασθενείς και μετά διακόπηκε. Ανάμεσα στις μελέτες που τελικά συμπεριλήφθηκαν βρέθηκαν μελέτες και για τα 4 DOAC που έχουν άδεια κυκλοφορίας και συγκεκριμένα δυο για

το Rivaroxaban^[30,31] από μια για τα Dabigatran^[32], Apixaban^[33], Edoxaban^[34] και μια μελέτη περιελάμβανε τρία DOAC (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban)^[35] σε μια κοινή ομάδα ασθενών. Από τις μελέτες αυτές δυο πραγματοποιήθηκαν στην Κίνα^[30,31] μία στην Ιαπωνία^[34] μία στις ΗΠΑ^[33] μία στην Αργεντινή^[32] και μια στο Ηνωμένο Βασίλειο^[35]. Επίσης οι τρεις εξ αυτών ήταν προοπτικές τυχαιοποιημένες^[31,32,34] εκ των οποίων η μια πολυκεντρική^[34] και οι άλλες τρεις ήταν αναδρομικές κοορτής^[30,33,35]. Σε όλες τις μελέτες συγκρίνονταν η αποτελεσματικότητα στη θρομβοπροφύλαξη και η ασφάλεια ως προς την εμφάνιση μετεγχειρητικών επιπλοκών των DOAC σε σχέση τις LMWH που είναι η ενδεδειγμένη προφύλακτική αγωγή. Επιπλέον των δυο προαναφερθέντων παραγόντων σε μια από τις πέντε μελέτες συγκρίθηκε ο αριθμός των ημερών παραμονής στο νοσοκομείο και η συμμόρφωση των ασθενών στη θεραπεία ενώ έγινε απλή αναφορά στη μείωση κόστους και στη βελτίωση ποιότητας ζωής^[31]. Σε τρεις μελέτες έγινε μόνο αναφορά στη συμμόρφωση στην αγωγή, στη μείωση κόστους, στη βελτίωση ποιότητας ζωής και στην αύξηση συμμόρφωσης^[30,32,34]. Σε μία μελέτη εξετάστηκε η θνητότητα από θρομβοεμβολή και αιμορραγία^[35]. Σε τέσσερις μελέτες συγκρίθηκε ένα DOAC με μια LMWH^[30,31,32,34] ενώ σε μια μελέτη εκτός από ένα DOAC και μια LMWH συμπεριλήφθηκε επιπλέον στη σύγκριση ένα κουμαρινικό αντιπηκτικό και αυτή ήταν η μελέτη που αφορούσε το Apixaban^[33]. Σε μια μελέτη συγκρίθηκαν τρία DOAC με μια LMWH όχι όμως ξεχωριστά το καθένα αλλά ως μια ενιαία φαρμακευτική ομάδα^[35]. Οι πέντε από τις έξι μελέτες αφορούσαν όλους τους τύπους καταγμάτων ισχίου (υποκεφαλικό, περιτροχαντήριο)^[31,32,33,34,35] ενώ μια μελέτη που ήταν και μια εκ των δυο μελετών πάνω στη Rivaroxaban αφορούσε μόνο κατάγματα αυχένα μηριαίου^[30]. Σε πέντε μελέτες διευκρινιζόταν η μέθοδος αντιμετώπισης σε μια ήταν εσωτερική οστεοσύνθεση (ενδομυελικός ήλος, πλάκα βίδες, κοχλίες)^[31], σε τρεις εσωτερική οστεοσύνθεση ή ημιαρθροπλαστική ή ολική αρθροπλαστική^[32,33,35] ενώ σε αυτή που αφορούσε μόνο ασθενείς με κατάγματα αυχένα μηριαίου ήταν μόνο ολική αρθροπλαστική ισχίου^[30]. Σε τέσσερις μελέτες υποδιαίρεθηκαν οι ασθενείς σε δυο ομάδες μια εκ των οποίων έλαβε LMWH και μια DOAC^[30,32,34,35] σε μια μελέτη^[33] υπήρχε μια τρίτη ομάδα που έλαβε το κουμαρινικό αντιπηκτικό Coumadin η οποία αποκλείστηκε από την παρούσα ανασκόπηση, ενώ μια μελέτη η οποία ήταν η μια εκ των δυο μελετών για το Rivaroxaban περιελάμβανε μια τρίτη ομάδα ασθενών που έλαβε συνδυασμό φαρμάκων αρχικά μόνο με LMWH και εν συνεχεία διακοπή LMWH και συνέχιση με Rivaroxaban^[31]. Σε τέσσερις από τις έξι μελέτες η LMWH που χρησιμοποιήθηκε ήταν η Enoxaparin^[31,32,33,34], σε μια η Nadroparin^[29] και σε μια η

Dalteparin^[35]. Στον παρακάτω πίνακα παρατίθενται στοιχεία για τις προαναφερθείσες μελέτες καθώς και τα χαρακτηριστικά τους.

ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ	ΤΥΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ	ΣΥΓΚΡΙΝΟΜΕΝΑ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ	ΧΩΡΑ ΔΙΕΞΑΓΩΓΗΣ	ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ ΚΑΙ ΕΤΟΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗΣ
Chi Zhang [30]	Αναδρομική Κοορτής n=399	Rivaroxaban vs Nadroparin	Κίνα	Journal of International Medical Research 2018
Yilun Tang et al [31]	Προοπτική Τυχαιοποιημένη n=287	Rivaroxaban vs Enoxaparin	Κίνα	Biomedicine & Pharmacotherapy 2017
Ricardo Jose Jauregui [32]	Προοπτική Τυχαιοποιημένη n=330	Dabigatran vs Enoxaparin	Αργεντινή	SM J Orthop. 2016
Peter Y. Joo et al [33]	Αναδρομική Κοορτής n=11.384	Apixaban vs Enoxaparin vs Coumadin	Η.Π.Α.	Journal of the AAOS Global Research & Reviews 2022
Takeshi Fuji et al [34]	Προοπτική Τυχαιοποιημένη Πολυκεντρική n=92	Edoxaban vs Enoxaparin	Ιαπωνία	Thrombosis Research 2014
En Lin Goh et al [35]	Αναδρομική κοορτής n=321	Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban vs Dalteparin	Ηνωμένο Βασίλειο	Geriatric Orthopaedic Surgery & Rehabilitation 2020

3.2 Επιλογή ασθενών

Σε όλες τις μελέτες συμμετείχαν ασθενείς με κάταγμα ισχίου το οποίο αντιμετωπίστηκε χειρουργικά είτε με εσωτερική οστεοσύνθεση είτε με ημιαρθροπλαστική είτε με ολική αρθροπλαστική. Σε τέσσερις από τις έξι μελέτες υπήρχαν δυο ομάδες σύγκρισης ασθενών μια για DOAC και μια για LMWH. Σε μια μελέτη υπήρχε και μια τρίτη ομάδα που έλαβε διαδοχική θεραπεία πρώτα με LMWH και μετά συνέχιση με DOAC και σε μια μελέτη υπήρχε και μια τρίτη ομάδα που έλαβε Coumadin και οι 3.457 που αποτέλεσαν αυτή την ομάδα θα εξαιρεθούν από το σύνολο των ασθενών της παρούσας ανασκόπησης. Το σύνολο των συμμετεχόντων από όλες τις μελέτες ήταν 9.352 από αυτούς 2.739 ήταν άνδρες και 6.613 γυναίκες. Η μέση ηλικία των συμμετεχόντων από όλες τις μελέτες ήταν τα 74 έτη. DOAC έλαβαν συνολικά 1.666, LMWH έλαβαν συνολικά 7.590, διαδοχική θεραπεία έλαβαν 96 ασθενείς και Coumadin έλαβαν 3457 ασθενείς οι οποίοι όμως εξαιρέθηκαν από τη μελέτη. Ειδικότερα για το είδος του DOAC 401 ασθενείς έλαβαν Rivaroxaban, 167 ασθενείς έλαβαν Dabigatran, 59 ασθενείς έλαβαν Edoxaban 1135 ασθενείς έλαβαν Apixaban και 54 έλαβαν ένα εκ των Apixaban, Rivaroxaban, Dabigatran χωρίς να διευκρινίζεται και για το είδους της LMWH 7124 έλαβαν Enoxaparin, 199 έλαβαν Nadroparin και 267 έλαβαν Dalteparin. Η μέση διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών ήταν 45 ημέρες.

3.3 Σύθεση αποτελεσμάτων

Τα αποτελέσματα των μελετών διακρίνονται στα σχετιζόμενα με την αποτελεσματικότητα τους στην πρόληψη της μετεγχειρητικής φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου και την ασφάλεια τους ως προς την εμφάνιση μετεγχειρητικής αιμορραγίας, επιπλοκών χειρουργικού τραύματος (αιμάτωμα, λοίμωξη, εκκρόη), ενώ σε μια μελέτη εξετάστηκε η συμμόρφωση των ασθενών στην αγωγή και σε μια άλλη η θνητότητα. Σε γενικό πλαίσιο τα DOAC αποδείχθηκαν εφάμιλλα των LMWH και στη θρομβοπροφύλαξη και στην εμφάνιση μετεγχειρητικών επιπλοκών. Ειδικότερα στη μελέτη από τους Zhang et al^[30] όπου συγκρίθηκε το Rivaroxaban σε σχέση με τη Nadroparin υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ($P=0.01$) στη συχνότητα εμφάνισης DVT στο πρώτο δεκαπενθήμερο μετά το χειρουργείο με περισσότερους ασθενείς στην ομάδα της Nadroparin (18,3%) να παρουσιάζουν DVT σε σχέση με τους ασθενείς στην ομάδα της Rivaroxaban (6.4%) η οποία όμως διαφορά δε συνέχισε να υπάρχει με την ολοκλήρωση του της

παρακολούθησης των ασθενών. Επίσης υπήρχε στατιστικώς σημαντική διαφορά ($P=0.0001$) στο μέσο χρόνο εμφάνισης της DVT μετεγχειρητικά που ήταν συντομότερος για την ομάδα της Nadroparin (5 μέρες μετά την επέμβαση) σε σχέση με την ομάδα της Rivaroxaban (12 μέρες μετά την επέμβαση). Αντιθέτως δε βρέθηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές στις μείζονες αιμορραγικές επιπλοκές. Στη μελέτη από τους Tang et al^[31] συγκρίθηκε το Rivaroxaban με την Enoxaparin ξεχωριστά το καθένα άλλα και σε συνδυασμένη διαδοχική θεραπεία τις πρώτες επτά μετεγχειρητικές ημέρες Enoxaparin και στη συνέχεια Rivaroxaban υπήρχαν επομένως τρεις ομάδες ασθενών. Η ομάδα που έλαβε εξ αρχής μόνο Rivaroxaban είχε λιγότερες DVT (5,21%) και πνευμονικές εμβολές (1,04%) σε σχέση με την ομάδα που έλαβε διαδοχική θεραπεία (9,38% DVT) με (2,08% PE) και την ομάδα που έλαβε μόνο Enoxaparin (12,63% DVT) με (3,16% PE) η οποία είχε και τις περισσότερες θρομβοεμβολές. Ωστόσο η διαφορά αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($P=0.201$ για DVT) και ($P=0.593$ για PE). Όσον αφορά την ασφάλεια δεν παρατηρήθηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές στην πτώση της αιμοσφαιρίνης (15.6% Rivaroxaban, 11.6% Διαδοχική θεραπεία, 12.5% Enoxaparin $P=0.688$) την ανάγκη για μετάγγιση (4.2% Rivaroxaban, 7.4% Διαδοχική θεραπεία, 6.3% Enoxaparin $P=0.636$) και άλλα αιμορραγικά συμβάντα (29.2% Rivaroxaban, 29.5% Διαδοχική θεραπεία, 24.0% Enoxaparin $P=0.630$). Αντιθέτως στατιστικώς σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε στις επιπλοκές του χειρουργικού τραύματος (εκκρόση, αιμάτωμα, λοίμωξη, διάσπαση) όπου εδώ παρουσίασε στατιστικώς σημαντική υπεροχή η ομάδα που έλαβε διαδοχική θεραπεία (14.6% Rivaroxaban, 4.2% Διαδοχική θεραπεία 6.3% Enoxaparin $P=0.023$). Η μελέτη αυτή εξέτασε επίσης την διάρκεια της παραμονής στο νοσοκομείο και της συμμόρφωσης των ασθενών στη θεραπεία. Έδω ή ομάδα της διαδοχικής θεραπείας είχε στατιστικώς σημαντική υπεροχή και στους δυο ανωτέρω παράγοντες που εξετάστηκαν δηλαδή τη διάρκεια νοσηλείας (12 μέρες Rivaroxaban, 15 μέρες Enoxaparin, 11 μέρες Διαδοχική θεραπεία $P = 0.007$) και τη συμμόρφωση στη θεραπεία όπου τη διαδοχική θεραπεία ακολούθησε κατά σειρά το Rivaroxaban με την Enoxaparin να έρχεται τελευταία ($P = 0.011$). Στην επόμενη μελέτη από τους Jauregui et al^[32] συγκρίθηκε το Dabigatran με την Enoxaparin φάνηκε να υπάρχει υπεροχή του Dabigatran σε σχέση με την Enoxaparin ως προς την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια ωστόσο οι συγκρίσεις των παραγόντων δεν είχαν στατιστικώς σημαντικά αποτελέσματα. Ειδικότερα ως προς την αποτελεσματικότητα η ομάδα που έλαβε Dabigatran δεν είχε DVT ούτε PE τις 5 πρώτες μετεγχειρητικές ημέρες σε αντίθεση με την Enoxaparin με δυο DVT και μια

PE ($P=0,498$ για DVT στις 5 ημέρες και $P=1$ για PE στις 5 ημέρες). Στον ένα μήνα η Dabigatran είχε 5 DVT και καμία PE ενώ η Enoxaparin είχε 11 DVT και καμία PE ($P=0.199$ για DVT στον μήνα και $P=1$ για PE στο μήνα). Σχετικά με την ασφάλεια και εδώ υπήρχε υπεροχή του Dabigatran στις παραμέτρους που αναλύθηκαν, δηλαδή επιπλοκές χειρουργικού τραύματος (λοίμωξη, αιμάτωμα) και μείζονα αιμορραγία, αλλά και πάλι οι διαφορές ήταν στατιστικώς μη σημαντικές ($P=0,499$ για μείζονες αιμορραγίες, $P=1$ για λοιμώξεις τραύματος, $P=1$ για αιματώματα τραύματος). Πιο συγκεκριμένα με το Dabigatran εμφανίστηκε μια λοίμωξη και ένα αιμάτωμα χειρουργικού τραύματος ενώ δεν υπήρξε καμία μείζονα αιμορραγία. Αντίθετα με την Enoxaparin εμφανίστηκαν δυο λοιμώξεις και τρία αιματώματα χειρουργικού τραύματος και 2 μείζονες αιμορραγίες. Στη μελέτη από τους Joo et al^[33] συγκρίθηκε το Apixaban με την Enoxaparin αλλά υπήρχε και ένα τρίτο φάρμακο το Coumadin το οποίο δεν αποτελεί ενεδεδειγμένη από τις κατευθυντήριες οδηγίες θρομβοπροφύλαξη σε ορθοπαιδικούς ασθενείς γι αυτό τα αποτελέσματα σύγκρισης αυτού του φαρμάκου δε θα αναλυθούν στην παρούσα ανασκόπηση απλώς θα αναφερθεί ότι στη συγκεκριμένη μελέτη η ομάδα του Coumadin είχε και περισσότερα θρομβοεμβολικά επεισόδια και περισσότερες αιμορραγίες σε σχέση με τα άλλα δυο συγκρινόμενα φάρμακα γεγονός που επιβεβαιώνει τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες θρομβοπροφύλαξης στους ορθοπαιδικούς ασθενείς που ορίζουν τα κουμαρινικά αντιπηκτικά ως αναποτελεσματική θρομβοπροφύλαξη σε ορθοπεδικά χειρουργεία. Σχετικά με την αποτελεσματικότητα το Apixaban δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντικές διαφορές σε σχέση με την Enoxaparin ούτε στην εμφάνιση DVT (2.7% Enoxaparin, 2.5% Apixaban $P=0.571$) ούτε στην εμφάνιση PE (0.9% Enoxaparin, 1.4% Apixaban $P=0.408$). Κάποιες στατιστικά σημαντικές διαφορές φάνηκαν στην ασφάλεια όχι όμως σε όλες τις παραμέτρους και πιο συγκεκριμένα δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στις μετεγχειρητικές αιμορραγίες (16,8% Enoxaparin 19.1% Apixaban $P=0.657$) ενώ παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά στην ανάγκη για μετάγγιση που ήταν μικρότερη για την ομάδα του Apixaban (3.4% Enoxaparin, 2,3% Apixaban $P=0.005$) αλλά και στην εμφάνιση λοίμωξης χειρουργικού τραύματος που επίσης ήταν μικρότερη στην ομάδα του Apixaban (2.9% Enoxaparin, 1,4% Apixaban $P=0.011$). Στη μελέτη των Fuji et al^[34] συγκρίθηκε το Edoxaban σε σχέση με την Enoxaparin με λίγες και ως επί το πλείστον στατιστικώς μη σημαντικές διαφορές ως προς την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα. Αναφορικά με την αποτελεσματικότητα εδώ είχε υπεροχή η Enoxaparin καθώς η ομάδα που έλαβε Edoxaban παρουσίασε τρεις DVT στατιστικώς σημαντικές (6.5%

[2.2 to 17.5] 95%CI) σε αντίθεση με τη ομάδα που έλαβε Enoxaparin και παρουσίασε μια DVT στατιστικώς μη σημαντική (3.7% [0.7–18.3] 95% CI) ενώ PE δεν παρουσιάστηκαν σε καμία ομάδα. Σχετικά με την ασφάλεια εδώ παρουσίασε στατιστικά σημαντική υπεροχή υπεροχή η Enoxaparin αλλά μόνο στις ελάσσονες αιμορραγίες (22.0% Edoxaban [13.4 to 34.1] 95% CI, 10.3% Enoxaparin [3.6 to 26.4] 95% CI) ενώ οι μείζονες και κλινικά σημαντικές αιμορραγίες δεν είχαν καμία διαφορά. Τέλος στη μελέτη των Goh et al^[35] η ομάδα που έλαβε DOAC έλαβε τρία διαφορετικά είδη DOAC και συγκεκριμένα σε ποσοστά 80% Apixaban, 16% Rivaroxaban και 4% Dabigatran τα οποία δεν τυχαιοποιήθηκαν ούτε συγκρίθηκαν το καθένα ξεχωριστά αλλά ως μια ενιαία ομάδα φαρμάκων σε σχέση με τη Dalteparin. Σε αυτή τη μελέτη φάνηκε υπεροχή των DOAC ως προς την ασφάλεια στη θρομβοπροφύλαξη σε σχέση με τη Dalteparin χωρίς ωστόσο στατιστική σημαντικότητα και για την DVT (0,4% Dalteparin, 0% DOAC P=0,77) και για την PE (3% Dalteparin, 0% DOAC P=0,39). Αντιθέτως στις περισσότερες παραμέτρους που μελετήθηκαν ως προς την ασφάλεια υπερίχε η Dalteparin έναντι των DOAC κι εδώ όμως χωρίς στατιστική σημαντικότητα στις μείζονες αιμορραγίες (3% Dalteparin, 7,4% DOAC, P=0,13) και στα αιματώματα χειρουργικού τραύματος (1,1% Dalteparin, 1,9% DOAC, P=0,66). Μόνο σε μια παράμετρο ασφάλειας υπερίχαν τα DOAC σε σχέση με τη Dalteparin αυτή της ανάγκης για μετάγγιση επίσης χωρίς στατιστική σημαντικότητα (23,6% Dalteparin, 20,4% DOAC, P=0,61). Σε αυτή τη μελέτη συγκρίθηκε και η μετεγχειρητική θνητότητα από θρομβοεμβολική νόσο (παράμετρος αποτελεσματικότητας) και αιμορραγία (παράμετρος ασφάλειας) ανάμεσα στους δυο τύπους αντιθρομβωτικών. Εδώ τα αποτελέσματα ήταν στατιστικώς μη σημαντικά με μεγαλύτερη θνητότητα από θρομβοεμβολή στην ομάδα της Dalteparin (0,7% Dalteparin, 0% DOAC, P=0,99) και μεγαλύτερη θνητότητα από αιμορραγία στην ομάδα των DOAC (0,7% Dalteparin, 1,9% DOAC, P=0,46). Στη συνολική θνητότητα υπερείχε μη στατιστικώς σημαντικά η Dalteparin (3,4% Dalteparin, 7,4% DOAC, P=0,46).

	Chi Zhang	Yilun Tang et al	Ricardo Jose Jauregui	Peter Y. Joo et al	Takeshi Fuji et al	En Lin Goh et al
Αποτελεσματικότερο έναντι DVT	DOAC P=0.01	DOAC P=0.201	DOAC P=0.498	Χωρίς αξιόλογες διαφορές P=0,571	LMWH 6.5% [2.2 to 17.5] 95%CI	DOAC P=0,77
Αποτελεσματικότερο έναντι PE	Δεν υπήρχαν PE	DOAC P=0.593	DOAC P=1	Χωρίς αξιόλογες διαφορές P=0,408	Δεν υπήρχαν PE	DOAC P=0,39
Μικρότερη ανάγκη μετάγγισης	Δεν εξετάστηκε	Χωρίς διαφορες	Δεν εξετάστηκε	DOAC P=0.005	Δεν εξετάστηκε	DOAC P=0,61
Μικρότερη πτώση αιμοσφαιρίνης	Δεν εξετάστηκε	Χωρίς διαφορές	Δεν εξετάστηκε	Δεν εξετάστηκε	Δεν εξετάστηκε	Χωρίς διαφορές
Ασφαλέστερο σε άλλα μείζονα αιμορραγικά συμβάντα	Χωρίς αξιόλογες διαφορές	Χωρίς διαφορές	DOAC P=0.499	Χωρίς αξιόλογες διαφορές P=0.657	Χωρίς αξιόλογες διαφορές	LMWH P=0,13
Ασφαλέστερο σε επιπλοκές χειρουργικού τραύματος	Δεν εξετάστηκε	Διαδοχική θεραπεία P=0.023	DOAC P=1	DOAC P=0.011	LMWH (στις ελάχιστον αιμορραγίες χειρουργικού τραύματος [3.6 to 26.4] 95% CI)	LMWH P=0,66
Μείωση διάρκειας νοσηλείας	Δεν εξετάστηκε	Διαδοχική θεραπεία P=0.007	Δεν εξετάστηκε	Δεν εξετάστηκε	Δεν εξετάστηκε	Δεν εξετάστηκε
Αύξηση συμμόρφωσης στη θεραπεία	Δεν εξετάστηκε	Διαδοχική θεραπεία P=0.011	Δεν εξετάστηκε	Δεν εξετάστηκε	Δεν εξετάστηκε	Δεν εξετάστηκε

Κεφάλαιο 4 Συζήτηση

Τα DOAC είναι μια κατηγορία αντιπηκτικών που κατάφερε να αντικαταστήσει σε πολλές παθήσεις όπως, κολπική μαρμαρυγή, φλεβική θρομβοεμβολή, κληρονιμικές και επίκτητες θρομβοφιλίες τα παλαιότερα αντιπηκτικά όπως ηπαρίνες, κουμαρινικά, χάρη στην ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα που έχουν επιδείξει σε αυτές τις παθήσεις όπως επίσης στην ευκολία στη χρήση, το μειωμένο κόστος, τις λίγες σχετικά αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα παράγοντες που αυξάνουν και τη συμμόρφωση στην αγωγή^[36,37,38]. Αυτό έχει τα έχει κάνει να περιορίσουν σημαντικά τη χρήση των παλαιότερων αντιπηκτικών σε συγκεκριμένες παθήσεις όπως το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και οι ασθενείς με μεταλλικές καρδιακές βαλβίδες. Κατά παρόμοιο τρόπο κατάφεραν να αντικαστήσουν επιτυχώς σε ένα βαθμό τη συμβατική θρομβοπροφύλαξη και στην ορθοπαιδική στον τομέα των αρθροπλαστικών^[39,40]. Δεν συμβαίνει όμως το ίδιο και στη θρομβοπροφύλαξη στο ορθοπαιδικό τραύμα και δη στο κάταγμα του ισχίου το οποίο έχει μεγαλύτερη επίπτωση θρομβοεμβολής σε σχέση με άλλα κατάγματα^[41]. Όπως φάνηκε στην παρούσα ανασκόπηση στη μέχρι σήμερα βιβλιογραφία έχουν διενεργηθεί έως τώρα μελέτες σύγκρισης αποτελεσματικότητας και ασφάλειας στη θρομβοπροφύλαξη ασθενών με χειρουργηθέντα κατάγματα ισχίου σε σχέση με την ενδεδειγμένη από τις διεθνείς οδηγίες LMWH και για τα τέσσερα χρησιμοποιούμενα DOAC (Rivaroxaban, Dabigatran, Apixaban, Edoxaban) αναδεικνύοντας τα ως εφάμιλλη εναλλακτική θρομβοπροφύλαξης με τις LMWH. Οι μελέτες αυτές ωστόσο δεν είναι αρκετές σε αριθμό, δεν έχουν όλες ικανό μέγεθος δείγματος και τα αποτελέσματα τα οποία προκύπτουν για τις παραμέτρους που μελετήθηκαν σε αυτές αν και ενθαρυντικά υπέρ της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας των DOAC στη θρομβοπροφύλαξη των ασθενών με χειρουργηθέντα κατάγματα ισχίου δεν είναι όλα στατιστικώς σημαντικά. Επίσης υπάρχουν σημαντικές παράμετροι υπεροχής των DOAC γενικώς ως φάρμακα σε σχέση με τις LMWH οι οποίες δεν έχουν μελετηθεί εκτενώς σε ασθενείς με κατάγματα. Ειδικότερα από τις μελέτες που ανέδειξαν υπεροχή των DOAC στην αποτελεσματικότητα μόνο σε μια τα ευρήματα ήταν στατιστικώς σημαντικά^[30] ενώ σχετικά με την ασφάλεια μόνο σε μια μελέτη βρέθηκε στατιστικώς σημαντική υπεροχή των DOAC σε μείζονα επιπλοκή^[33], και σε μια μελέτη βρέθηκε στατιστικά σημαντική υπεροχή των LMWH σε ελάσσονα επιπλοκή^[34]. Επιπροσθέτως μόνο σε μία από τις παραπάνω μελέτες^[30] αναλύθηκαν στατιστικώς περαιτέρω πλεονεκτήματα των DOAC όπως η ευκολία χορήγησης, το μειωμένο κόστος και η αυξημένη συμμόρφωση των ασθενών τα οποία είναι εμφανή σε μελέτες σε άλλες ομάδες

ασθενών όπως οι καρκινοπαθείς^[42]. Επίσης οι LMWH ενέχουν τον κίνδυνο αν και σε πολύ μικρότερο βαθμό σε σχέση με την UFH για πρόκληση HIT^[43] μια ιδιαίτερος επικίνδυνη επιπλοκή ιδιαίτερα για ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή κατ' οίκον διότι δεν μπορεί να γίνει άμεσα και εύκολα εργαστηριακός έλεγχος αιμοπεταλίων. Αυτός ο κίνδυνος είναι σημαντικό να περιορισθεί καθώς οι ασθενείς με κάταγμα ισχίου αποδεσμεύονται από το νοσοκομείο με οδηγίες συνέχισης αντιθρομβωτικής αγωγής κατ' οίκον για διάστημα περίπου ενός μηνός λόγω αυξημένου θρομβωτικού κινδύνου την άμεση μετεγχειρητική περίοδο^[44]. Τα DOAC στερούνται αυτής της σοβαρής παρενέργειας η οποία θα ήταν σημαντικό να αναλυθεί σε μελέτες σύγκρισης αντιπηκτικών σε ασθενείς με κατάγματα. Αναφορικά με άλλο ένα πλεονέκτημα των DOAC έχει φανεί σε πειραματικές μελέτες σε ζωικά μοντέλα in vivo^[45] και σε ανθρώπινους οστεοβλάστες in vitro^[46] ότι οι LMWH μπορεί να επιρρεάζουν αρνητικά την οστική βιολογία αυξάνοντας τον κίνδυνο οστεοπόρωσης και επιβραδύνοντας την διαδικασία της πόρωσης των καταγμάτων^[45,46]. Αντίθετα συγκριτικές μελέτες μεταξύ DOAC και LMWH σε μεσεγχυματικά κυττάρα in vitro έδειξαν ότι σε αντίθεση με τις LMWH τα DOAC δεν επιρρεάζουν καθόλου τη κυτταρική διαφοροποίηση των οστεοβλαστών και απότερα τη διαδικασία της πόρωσης^[47] με αποτέλεσμα να αποδεικνύονται ασφαλέστερα για την οστική ευρωστία ως φάρμακα^[48]. Φαίνεται λοιπόν ότι η ηπαρίνες έχουν και άλλες αρνητικές επιπτώσεις στα οστά εκτός από την οστεοπόρωση. Ακολουθώς υπάρχουν και άλλα κατάγματα στα οποία έχουν συγκρίθει τα DOAC με τις LMWH με εφάμιλη αποτελεσματικότητα όπως αυτά της ποδοκνημικής^[49] του μηριαίου, της κνήμης^[50] και της πυέλου^[51] οι οποίες ενισχύουν την άποψη ότι τα DOAC θα μπορούσαν να αποτελέσουν στο μέλλον ενδεδειγμένη θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς με κάταγμα. Τέλος θα ήταν σημαντικό τα DOAC να συγκριθούν και με μια άλλη ενδεδειγμένη από τις διεθνείς οδηγίες θρομβοπροφύλαξη για σε πληθυσμούς ασθενών με κατάγματα τη Fondaparinux η οποία αν και αναστέλει αποκλειστικά τον παράγοντα Χα όπως και κάποια εκ των DOAC (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban) παρουσιάζει διαφορές ως προς αυτά όπως ο έμμεσος μηχανισμός αναστολής και η παρεντερική χορήγηση αλλά και ομοιότητες όπως η απουσία πρόκλησης HIT και οστεοπόρωσης^[52].

Κεφάλαιο 5 Συμπεράσματα

Συμπερασματικά τα DOAC θα μπορούσαν να αποτελέσουν μια αποτελεσματική και ασφαλή εναλλακτική αγωγή θρομβοπροφύλαξης σε σχέση με τις LMWH σε ασθενείς με κατάγματα ισχίου. Τα πλεονεκτήματα τους δυνητικά δε θα περιορίζονταν μόνο στην αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια τους αλλά επίσης στο χαμηλό τους κόστος και την ευκολία χορήγησης τους, παράμετρους δηλαδή που επιρρεάζουν εκτός από την ενδονοσοκομειακή και την εξωνοσοκομειακή πορεία των ασθενών. Για να γίνουν απόδεκτη μέθοδος θρομβοπροφύλαξης σε ασθενείς με κατάγμα θα πρέπει να γίνει μεγαλύτερος αριθμός μελετών οι οποίες να έχουν μεγάλο αριθμό δείγματος και τυχαιοποίηση τα οποία θα οδηγήσουν σε στατιστικώς σημαντικά αποτελέσματα. Τέλος είναι σημαντικό να μελετηθεί μεγάλος αριθμός παραμέτρων ως προς τα χαρακτηριστικά των φαρμάκων αυτών πέραν της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας ώστε να αναδειχθούν καλύτερα τα οφέλη της χρήσης των DOAC και στους ασθενείς με κατάγμα.

Βιβλιογραφία

- [1] Young Lu, MD and Harmeeth S. Uppal, MD, MS, FACS Hip Fractures: Relevant Anatomy Classification, and Biomechanics of Fracture and Fixation Geriatric Orthopaedic Surgery & Rehabilitation Volume 10: 1-10
- [2] Dinesh K Dhanwal, Elaine M Dennison, Nick C Harvey, and Cyrus Cooper Epidemiology of hip fracture: Worldwide geographic variation Indian J Orthop. 2011 Jan-Mar; 45(1): 15–22.
- [3] Chu-Han Cheng, Li-Ru Chen, and Kuo-Hu Chen Osteoporosis Due to Hormone Imbalance: An Overview of the Effects of Estrogen Deficiency and Glucocorticoid Overuse on Bone Turnover Int J Mol Sci. 2022 Feb; 23(3): 1376.
- [4] R Rizzoli, J P Bonjour, S L Ferrari Osteoporosis, genetics and hormones J Mol Endocrinol. 2001 Apr;26(2):79-94.
- [5] Khaled A. Alswat Gender Disparities in Osteoporosis J Clin Med Res. 2017 May; 9(5): 382–387.
- [6] Anna M. Sawka, MD PhD FRCPC Hip fracture prevention strategies in long-term care Can Fam Physician. 2010 Nov; 56(11): e392–e397.

- [7] Aruna Kommareddy, Michael H. Zaroukian, Houria I. Hassouna Upper Extremity Deep Venous Thrombosis *Semin Thromb Hemost* 2002; 28(1): 89-100
- [8] Donglin Fu, Li Li, Yifan Li, Xiaofei Liu, Hongkang Chen, Naitian Wu & Guangfeng Sun Fondaparinux sodium and low molecular weight heparin for venous thromboembolism prophylaxis in Chinese patients with major orthopedic surgery or trauma: a real-world study *BMC Surgery* volume 22, Article number: 243 (2022)
- [9] Anders Vik, Ellen Brodin, Baldur Sveinbjörnsson, John-Bjarne Hansen Heparin induces mobilization of osteoprotegerin into the circulation *Thromb Haemost* 2007; 98(01): 148-154
- [10] Dimitrios A. Flevas Panayiotis D. Megaloikonomos Leonidas Dimopoulos Evanthia Mitsiokapa Panayiotis Koulouvaris Andreas F. Mavrogenis Thromboembolism prophylaxis in orthopaedics: an update *EOB* | volume 3 | April 2018
- [11] Arpita Saxena, Apurva Mittal, S. K. Arya, Deepak Malviya, and Uma Srivastava Safety and efficacy of low-molecular-weight heparins in prophylaxis of deep vein thrombosis in postoperative/ICU patients: A comparative study *J Nat Sci Biol Med.* 2013 Jan-Jun; 4(1): 197–200.
- [12] Alison H Tran and Garvin Lee Fondaparinux for Prevention of Venous Thromboembolism in Major Orthopedic Surgery *Annals of Pharmacotherapy* Volume 37, Issue 11
- [13] Patrick Blina, Charles-Marc Samama, Alain Sautet, Jacques Benichoud, Séverine Lignot-Maleyrana, Stéphanie Lamarque, Simon Lorrain, Régis Lassalle, Cécile Droz-Perroteau, Patrick Mismetti, Nicholas Moore, Comparative effectiveness of direct oral anticoagulants versus low molecular weight heparins for the prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement: A nationwide database cohort study *Pharmacological Research* 141 (2019) 201–207
- [14] P Mismetti, S Laporte, P Zufferey, M Epinat, H Decousus, M Cucherat Prevention of venous thromboembolism in orthopedic surgery with vitamin K antagonists: a meta-analysis *J Thromb Haemost* 2004 Jul;2(7):1058-70.

- [15] M.M.C. Hovens, J.D. Snoep, J.D. Tamsma, M.V. Huisman Aspirin in the prevention and treatment of venous thromboembolism *J Thromb Haemost.* 2004 Jul;2(7):1058-70.
- [16] Bo Lv, Lv B Feng Xue, Yu-Chun Shen, Fang-Bao Hu, and Ming-Mang Pan Pulmonary thromboembolism after distal ulna and radius fractures surgery: A case report and a literature review *World J Clin Cases.* 2021 Jan 6; 9(1): 197–203.
- [17] William M. Ricci, MD, Henry Broekhuysen, MD, FRCS(C), John F. Keating, FRCSE David C. Teague, MD, and Timothy O. White, MD, FRCS Thromboprophylaxis an update of current practice *OTA Int.* 2019 Dec; 2(4): e027.
- [18] Emanuele Chisari, Timothy L Tan, Roshan Shah, Matthew Levitsky, Nicolas Piuzzi, Carlos Higuera, Daniel Santana, Syona Satwah, Javad Parvizi Aspirin Is an Effective Prophylaxis for Venous Thromboembolism in Ambulatory Patients with Femoral Neck Fracture Undergoing Hip Arthroplasty *J Bone Joint Surg Am* 2022 Apr 6;104(7):603-609.
- [19] I. Azboy R. Barrack A. M. Thomas F. S. Haddad J. Parvizi Aspirin and the prevention of venous thromboembolism following total joint arthroplasty *The Bone & Joint Journal* 99-B No.11 | Pages 1420 - 1430
- [20] Hui-Qin Yang, Man-Cang Liu, Wen-Jun Yin, Ling-Yun Zhou, Xiao-Cong Zuo Safety and Efficacy of Low Molecular Weight Heparin for Thromboprophylaxis in the Elderly: A Network Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials *Front Pharmacol* 2021 Dec 10;12:783104.
- [21] Kaidireyahan Wumaier, Wenqian Li, Naifei Chen, and Jiuwei Cui Direct oral anticoagulants versus low molecular weight heparins for the treatment of cancer-associated thrombosis: a cost-effectiveness analysis *Thromb J.* 2021; 19: 68
- [22] Irbaz Bin Riaz, MD, PhD Harry Fuentes, MD Yihong Deng, PhD et al Comparative Effectiveness of Anticoagulants in Patients With Cancer-Associated Thrombosis *JAMA Netw Open.* 2023;6(7):e2325283
- [23] Ola E. Dahl, Andreas A. Kurth, Nadia Rosencher, Herbert Noack, Andreas Clemens, and Bengt I. Eriksson Thromboprophylaxis with dabigatran etexilate in

patients over seventy-five years of age with moderate renal impairment undergoing or knee replacement Int Orthop. 2012 Apr; 36(4): 741–748

- [24] Forster R, Stewart M. Anticoagulants (extended duration) for prevention of venous thromboembolism following total hip or knee replacement or hip fracture repair. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 3. Art. No.: CD004179.
- [25] B I Eriksson 1 , K A Bauer, M R Lassen, A G Turpie; Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery N Engl J Med. 2001 Nov 1;345(18):1298-304
- [26] Sasaki S, Miyakoshi N, Matsuura H, Saito H, Nakanishi T, Kudo Y, et al. Prospective study on the efficacies of fondaparinux and enoxaparin in preventing venous thromboembolism after hip fracture surgery. J Orthop Sci 2011;16(1):64–70.
- [27] Bob L. Lobo, Pharm.D Emerging Options for Thromboprophylaxis After Orthopedic Surgery: A Review of Clinical Data Pharmacotherapy 2004 Jul;24(7 Pt 2):66S-72S.
- [28] Sean T. Campbell, Abiram Bala, Sam Y. Jiang, Michael J. Gardner, Julius A. Bishop Are factor Xa inhibitors effective thromboprophylaxis following hip fracture surgery? A large national database study Injury, Int. J. Care Injured 48 (2017) 2768–2772
- [29] Qiang Huang PHD, Shu-xing Xing MD, Yi Zeng MD, Hai-bo Si MD, Zong-ke Zhou MD, Bin Shen MD Comparison of the Efficacy and Safety of Aspirin and Rivaroxaban Following Enoxaparin Treatment for Prevention of Venous Thromboembolism after Hip Fracture Surgery Orthopaedic Surgery 2019;11:886–894
- [30] Chi Zhang, Bo Xu, Guanzhao Liang, Xianshang Zeng, Chen Yang, Fan Zhang, Zi Wan, Weiguang Yu, Deng Chen, Zhe Ge, and Xinchao Zhang Rivaroxaban versus nadroparin for preventing deep venous thrombosis after total hip arthroplasty following femoral neck fractures: A retrospective comparative study Journal of International Medical Research 2018, Vol. 46(5) 1936–1946.

- [31] Yilun Tang, Kunzheng Wang, Zhibin Shi, Pei Yang, Xiaoqian Dang 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 *Biomedicine & Pharmacotherapy* 92 (2017) 982–988
- [32] Ricardo Jose Jauregui, Daniel Godoy Monzón, Kenneth Iserson, Carlos Guido Musso, Alberto Cid Casteulani and Santiago Schvarztein Thromboprophylaxis Following Hip Fracture: A Multicenter Comparative Study of Dabigatran Versus Enoxaparin *SM J Orthop.* 2016; 2(5): 1046.
- [33] Peter Y. Joo, MD, MPH Maxwell Modrak, MD Nancy Park, BS Jordan Brand, MD Lee E. Rubin, MD Jonathan N. Grauer, MD Jenna A. Bernstein, MD Comparing Venous Thromboembolism Prophylactic Agents After Hip Fracture Surgery: A National Database Study *Journal of the AAOS Global Research & Reviews* December 2022, Vol 6, No 12.
- [34] Takeshi Fuji, Satoru Fujita, Yohko Kawai, Mashio Nakamura, Tetsuya Kimura, Yuichi Kiuchi, Kenji Abe, Shintaro Tachibana Safety and efficacy of edoxaban in patients undergoing hip fracture surgery *Thrombosis Research* 133 (2014) 1016–1022.
- [35] En Lin Goh, BSc, MBBS, MRCS, Pratha Kumari Gurung, MBBCh, Shaocheng Ma, MEng, PhD, Timothy Pilpel, BSc, MBBCh, James Henderson Dale, BSc, MBBS, Angela Kannan, FRCP, MBChB, and Sambandam Anand, FRCS (T&O)2 Direct Oral Anticoagulants in the Prevention of Venous Thromboembolism Following Surgery for Hip Fracture in Older Adults: A Population-Based Cohort Study *Geriatric Orthopaedic Surgery & Rehabilitation* Volume 11: 1-5 2020
- [36] Shan Zeng, Yuxiang Zheng, Jingzhou Jiang, Jianyong Ma, Wengen Zhu, Xingming Cai Effectiveness and Safety of DOACs vs. Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation and Frailty: A Systematic Review and Meta-Analysis *Front Cardiovasc Med* 2022 Jun 24;9:907197
- [37] Corinne Frere, Dominique Farge, Deborah Schrag, Pedro H. Prata & 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 *Journal of Hematology & Oncology* volume 15, Article number: 69 (2022).

- [38] Sikorska Julia and Uprichard James Direct Oral Anticoagulants: A Quick Guide *Eur Cardiol.* 2017 Aug; 12(1): 40–45.
- [39] Han Naung Tun,¹ May Thu Kyaw,² Erik Rafflenbeul,³ and Xiuhtlaulli López Suástegui Role of Direct Oral Anticoagulants for Post-operative Venous Thromboembolism Prophylaxis *Eur Cardiol.* 2022 Feb; 17: e11.
- [40] Alan J Highcock, Mohammed As-Sultany, Rosemary Finley, Nigel J Donnachie A Prospective Cohort Comparative Study of Rivaroxaban, Dabigatran, and Apixaban Oral Thromboprophylaxis in 2431 Hip and Knee Arthroplasty Patients: Primary Efficacy Outcomes and Safety Profile *J Arthroplasty* 2020 Nov;35(11):3093-3098.
- [41] Wenjuan Zhang, Ying Huai, Wei Wang, Kaiyue Xue, Lei Chen, Chu Chen, Airong Qian A Retrospective cohort study on the risk factors of deep vein thrombosis (DVT) for patients with traumatic fracture at Honghui Hospital *BMJ Open* 2019;9:e024247.
- [42] Jordan K Schaefer, Mengbing Li, Zhenke Wu, Tanima Basu, Michael P Dorsch, Geoffrey D Barnes, Marc Carrier, Jennifer J Griggs, Suman L Sood Anticoagulant medication adherence for cancer-associated thrombosis: A comparison of LMWH to DOACs *J Thromb Haemost.* 2021 Jan;19(1):212-220.
- [43] Leping Liu Leping Liu Hong Zheng Hong Zheng Shanshan Chen Shanshan Chen Shengfeng Wang, Shengfeng Wang Minghua Yang, Minghua Yang Heparin-induced thrombocytopenia associated with low-molecular-weight heparin: clinical feature analysis of cases and pharmacovigilance assessment of the FAERS database *Front. Pharmacol.*, 20 September 2023 Sec. Cardiovascular and Smooth Muscle Pharmacology Volume 14 – 2023
- [44] Bengt I. Eriksson, MD, PhD; Michael R. Lassen, MD Duration of Prophylaxis Against Venous Thromboembolism with Fondaparinux After Hip Fracture Surgery *Arch Intern Med.* 2003;163(11):1265-1266.

- [45] Joanna Folwarczna Waldemar Janiec Leszek Śliwiński Effects of heparin and low-molecular-weight heparins on bone mechanical properties in rats *Thromb Haemost* 2004; 92(05): 940-946
- [46] A E Handschin, O A Trentz, S P Hoerstrup, H J Kock, G A Wanner, O Trentz Effect of low molecular weight heparin (dalteparin) and fondaparinux (Arixtra) on human osteoblasts in vitro *Br J Surg.* 2005 Feb;92(2):177-83.
- [47] Hakan Pilge, Julia Fröbel, Silvia J Mrotzek, Johannes C Fischer, Peter M Prodinger, Christoph Zilkens, Bernd Bittersohl, Rüdiger Krauspe Effects of thromboprophylaxis on mesenchymal stromal cells during osteogenic differentiation: an in-vitro study comparing enoxaparin with rivaroxaban *BMC Musculoskelet Disord.*2016 Mar 1:17:108.
- [48] Salvatore Santo Signorelli, Salvatore Scuto, Elisa Marino, Michele Giusti, Anastasia Xourafa, and Agostino Gaudio Anticoagulants and Osteoporosis *Int J Mol Sci.* 2019 Nov; 20(21): 5275.
- [49] S. Haque, M.B. Davies Oral thromboprophylaxis in patients with ankle fractures immobilized in a below the knee cast *Foot and Ankle Surgery* 21 (2015) 266–268.
- [50] Charlie J. Nederpelt, BSc, Kerry A. Breen, BS, Majed W. el Hechi, MD, Pieta Krijnen, PhD, Menno V. Huisman, MD, PhD, Inger B. Schipper, MD, PhD, Haytham M.A. Kaafarani, MD, MPH and Martin G. Rosenthal, MD Direct Oral Anticoagulants Are a Potential Alternative to Low-Molecular-Weight Heparin for Thromboprophylaxis in Trauma Patients Sustaining Lower Extremity Fractures *journal of surgical research* February 2021 (258) 324-331
- [51] Mohammad Hamidi, Muhammad Zeeshan, Joseph V Sakran, Narong Kulvatunyou, Terence O'Keeffe, Ashley Northcutt, El Rasheid Zakaria, Andrew Tang, Bellal Joseph Direct Oral Anticoagulants vs Low-Molecular-Weight Heparin for Thromboprophylaxis in Nonoperative Pelvic Fractures *J Am Coll Surg.* 2019 Jan;228(1):89-97.
- [52] Qiang Zhu, Shenghua Zhou, and Zhenguang Liu Fondaparinux and Direct Oral Anticoagulants: Promising Anticoagulant for Management of Heparin-Induced Thrombocytopenia *J Am Coll Cardiol.* 2018 Apr, 71 (15) 1710