



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**«ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΦΛΕΒΙΚΗΣ ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΗΣ
ΝΟΣΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΚΟΗΘΕΙΕΣ»**

υπό

Άννα Φ. Βαρουκτσή

Παθολόγος

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

Λάρισα, 2020

Επιβλέπουσα:

Σταυρούλα Τσιάρα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας, *Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων*

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. Σταυρούλα Τσιάρα
2. Μιλτιάδης Ματσάγκας
3. Γεώργιος Κούβελος

Αναπληρωματικό Μέλος:

Ελένη Αρναούτογλου

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

«Treatment of venous thromboembolic disease in patients with cancer»

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία πραγματοποιήθηκε για το Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών «Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή» του τμήματος Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Θέλω να απευθύνω τις ευχαριστίες μου σε όσους βοήθησαν στην εκπόνησή της και στην ολοκλήρωση των μεταπτυχιακών μου σπουδών.

Επιθυμώ να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα καθηγήτρια, κα Σταυρούλα Τσιάρα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας, του τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων και Πρόεδρο του Ιατρικού Συλλόγου Ιωαννίνων. Η καθοδήγηση, η υποστήριξη και οι συμβουλές που μου προσέφερε, βοήθησαν στην εκπόνηση αυτής της διπλωματικής εργασίας.

Επιπρόσθετα, θα ήθελα να αναγνωρίσω τη συνεισφορά και των υπολοίπων μελών της τριμελούς επιτροπής στην περάτωση αυτής της εργασίας.

Θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στους διδάσκοντες, για την υψηλού επιπέδου διδασκαλία, το κλίμα συνεργασίας και, συνεπώς, για τις γνώσεις που απέκτησα μέσω των μαθημάτων τους. Παράλληλα, θέλω να εκδηλώσω τις ευχαριστίες μου στη γραμματεία και όλους τους συντελεστές του Μεταπτυχιακού Προγράμματος, οι οποίοι συνέβαλαν στην άριστη οργάνωσή του, με συνεχή υποστήριξη των μεταπτυχιακών φοιτητών.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους συμφοιτητές μου, με τους οποίους συνεργαστήκαμε αυτό το χρονικό διάστημα και τα μέλη της οικογένειάς μου, που με υποστήριζαν στην προσπάθεια που κατέβαλα.

Άννα Βαρουκτσή

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος (ΦΘΕΝ) αποτελεί συχνή επιπλοκή σε ασθενείς που πάσχουν από κακοήθεια. Περίπου 20% του συνόλου των επεισοδίων ΦΘΕΝ διαγιγνώσκεται σε ογκολογικούς ασθενείς. Οι ασθενείς με νεοπλασία αποτελούν έναν ετερογενή πληθυσμό με πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση θρόμβωσης. Επιπρόσθετα, οι ασθενείς με νεοπλασία εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο υποτροπής της ΦΘΕΝ, ακόμη και όταν χορηγείται κατάλληλη θεραπεία. Παράλληλα, οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγικών επιπλοκών, που σχετίζονται με την αντιπηκτική αγωγή. Τόσο οι θρομβωτικές όσο και οι αιμορραγικές επιπλοκές έχουν αρνητική επίδραση στην έκβασή τους και προκαλούν σημαντική βράχυνση στο προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών αυτών.

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η ανασκόπηση των διαθέσιμων θεραπευτικών επιλογών για την αντιμετώπιση της ΦΘΕΝ σε ασθενείς με κακοήθη νόσο, αξιολογώντας την αποτελεσματικότητα και την ασφάλειά τους.

Για τη διενέργεια της παρούσας μελέτης, συγκεντρώθηκαν δεδομένα από κλινικές μελέτες και μετα-αναλύσεις, που αφορούν στη θεραπεία της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου σε ασθενείς με νεοπλασία. Επίσης, ανασκοπήθηκαν οι διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία της ΦΘΕΝ σε νεοπλασματικούς ασθενείς.

Η αντιπηκτική αγωγή αποτελεί τον κύριο άξονα της θεραπείας για τους ασθενείς με κακοήθεια. Οι κύριες θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνουν τις μικρού μοριακού βάρους ηπαρίνες (MMBH), τα κουμαρινικά αντιπηκτικά (ABK) και τα άμεσα δρώντα, από του στόματος αντιπηκτικά (DOACs). Οι MMBH χορηγούνται ευρέως στους ασθενείς με νεοπλασματικά νοσήματα και ΦΘΕΝ και χρησιμοποιούνται ως θεραπεία εκλογής για τους ασθενείς αυτούς. Η χορήγηση MMBH σχετίζεται με μικρότερο κίνδυνο υποτροπής της ΦΘΕΝ, χωρίς σημαντική αύξηση των αιμορραγικών επιπλοκών, σε σχέση με τις ABK. Τα αμέσως δρώντα, από του στόματος αντιπηκτικά, που αναστέλλουν ένα μοναδικό παράγοντα, τα DOACs, φαίνεται ότι είναι εξίσου αποτελεσματικά με τις ABK και τις MMBH. Έτσι, τα φάρμακα αυτά αποτελούν σημαντική εναλλακτική επιλογή για τη θεραπεία των ασθενών με νεοπλασία και θρόμβωση. Ωστόσο, η χορήγησή τους συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο αιμορραγικών ανεπιθύμητων ενεργειών, κυρίως από το γαστρεντερικό και το ουροποιητικό σύστημα. Αυτές οι επιπλοκές παρατηρούνται πιο συχνά σε ασθενείς με νεοπλασίες εντοπιζόμενες σε αυτά τα συστήματα. Έτσι, προτείνεται η αποφυγή χορήγησής τους σε αυτές τις ομάδες ασθενών.

Επομένως, οι επιλογές που σήμερα είναι διαθέσιμες για την αντιμετώπιση της ΦΘΕΝ σε ασθενείς με νεοπλασία, περιλαμβάνουν, τις MMBH, τα άμεσα δρώντα από του στόματος αντιπηκτικά, τα DOACs, και ακολούθως, τις ABK. Η επιλογή της ιδανικής για τον κάθε ασθενή θεραπείας, πρέπει να βασίζεται στην εξατομίκευση και την προσεκτική, περιοδική αξιολόγηση του κάθε ασθενούς, των χαρακτηριστικών της νεοπλασίας, της συγχορηγούμενης αντινεοπλασματικής θεραπείας, των ενδεχομένων φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων και των επιλογών του ίδιου του ασθενούς.

Λέξεις-κλειδιά:

Φλεβική θρομβεμβολική νόσος, θρόμβωση, κακοήθεια, μικρού μοριακού βάρους ηπαρίνες, άμεσα δρώντα από του στόματος αντιπηκτικά, ανταγωνιστές βιταμίνης Κ

Abstract

Venous thromboembolic disease (VTE) is a frequent complication in patients with malignancy. Approximately, 20% of all VTE cases are being diagnosed in oncologic patients. Similarly, these patients exert a higher risk of VTE recurrence, along with an increased risk of bleeding complications.

The aim of this study is the analysis of the available therapeutic options for the management of VTE in patients with malignant disease, evaluating their efficacy and safety.

Clinical trials, meta-analysis and current guidelines concerning the treatment of VTE in patients with cancer, have been searched in electronic databases and literature.

Anticoagulant therapy with LMWH, vitamin K antagonists and direct oral anticoagulants consist the treatment of choice for patients with cancer. LMWH are widely used in patients with active malignancy and are recommended as the treatment of choice in the majority of patients with cancer. It seems that their administration is associated with lower risk of VTE recurrence without significant increase in bleeding complications. Direct oral anticoagulants (DOACs) probably result in better efficacy, comparing to vitamin K antagonists, with similar or even better safety profile. DOACs administration compared with low-molecular-weight heparins and vitamin K antagonists seems that exert an advantage regarding their efficacy in prevention of VTE recurrence, considering them as a safe and effective alternative in patients with neoplasia. Nevertheless, their administration is associated with an increased risk of bleeding complications especially originating from the gastrointestinal and genitourinary system. These complications more often occur in patients suffering from neoplasms located in both the gastrointestinal and the genitourinary system. Consequently, direct oral anticoagulants administration should be avoided in patients with VTE and gastrointestinal neoplasms.

In conclusion, therapeutic options, currently available for the management of VTE in oncologic patients are LMWHs and alternatively DOACs, along with vitamin K antagonists. The selection of the ideal treatment should be personalized and periodically being assessed, according to the patient needs, the location and histologic type of the malignancy and the chemotherapy regimen. The hemorrhagic risk should be considered regularly.

Key words: venous thromboembolism; thrombosis; cancer; low-molecular-weight heparins; direct oral anticoagulants; vitamin K antagonists;

Πίνακας Περιεχομένων

| | |
|--|--------|
| Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή | σελ.8 |
| 1.1 Φλεβική Θρομβοεμβολική Νόσος: Ορισμοί-Επιδημιολογία..... | σελ.8 |
| 1.2 Κακοήθεια και εμφάνιση Φλεβικής Θρομβοεμβολικής Νόσου..... | σελ.9 |
| 1.3 Πρόγνωση, επιβίωση κι επιπλοκές ογκολογικών ασθενών..... | σελ.15 |
| 1.4 Καρκίνος και ΦΘΕ: Σύγχρονη αντιμετώπιση..... | σελ.18 |
| Κεφάλαιο 2 | σελ.20 |
| 2.1 Στόχος..... | σελ.20 |
| 2.2 Μέθοδοι..... | σελ.21 |
| 2.2.1 Στρατηγική αναζήτησης..... | σελ.21 |
| 2.2.2 Επιλογή και αποκλεισμός μελετών..... | σελ.22 |
| Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα | σελ.23 |
| 3.1 Αρχική θεραπεία..... | σελ.23 |
| 3.2 Μακροχρόνια θεραπεία..... | σελ.29 |
| 3.2.1 MMBH και ανταγωνιστές βιταμίνης Κ..... | σελ.29 |
| 3.2.2 Άμεσα δρώντα από του στόματος αντιπηκτικά (DOAC)..... | σελ.35 |
| 3.3 Παρατεταμένη θεραπεία..... | σελ.44 |
| 3.4 Θεραπεία Υποτροπής Φλεβικής Θρομβοεμβολικής Νόσου..... | σελ.47 |
| Κεφάλαιο 4 Συζήτηση | σελ.50 |
| Κεφάλαιο 5 Συμπεράσματα | σελ.55 |
| Κεφάλαιο 6 Βιβλιογραφία | σελ.57 |

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Φλεβική Θρομβοεμβολική Νόσος: Ορισμοί-Επιδημιολογία

Η Φλεβική Θρομβοεμβολική Νόσος (ΦΘΕΝ), αποτελεί σημαντικό αίτιο νοσηρότητας και θνητότητας στο γενικό πληθυσμό, με πολυπαραγοντική αιτιολογία.

Στο φάσμα των κλινικών εκδηλώσεων της ΦΘΕΝ περιλαμβάνεται η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (ΕΒΦΘ), που αφορά κυρίως το φλεβικό δίκτυο των κάτω άκρων και της πυέλου, ή πιο σπάνια τα άνω άκρα και τα σπλαγχνικά αγγεία, και η πνευμονική εμβολή (ΠΕ), δηλαδή η μερική ή και η ολική απόφραξη κλάδου ή κλάδων της πνευμονικής αρτηρίας από θρόμβο, ο οποίος έχει αποκολληθεί, κυκλοφορεί στο φλεβικό δίκτυο και ενσφηνώνεται στην πνευμονική αρτηρία ή σε κλάδους αυτής. Σπανιότερα, η ΠΕ οφείλεται στη δημιουργία θρόμβων τοπικά στην αγγειακή κοίτη των πνευμόνων.

Η ΦΘΕΝ είναι μια σχετικά συχνή νόσος, με ετήσια επίπτωση περίπου 1/1000 άτομα. Έχει υπολογιστεί ότι τουλάχιστον 201.000 νέες περιπτώσεις αναφέρονται στις ΗΠΑ/έτος. Η ετήσια επίπτωση της ΦΘΕΝ είναι 117/ 100.000 πληθυσμού, και αντίστοιχα, 48/ 100.000 πληθυσμού για την ΕΒΦΘ και 69/ 100.000 για την ΠΕ, όπως υπολογίστηκε από μια καταγραφή κοόρτης κατά το χρονικό διάστημα 1966-1990 [1] [2]. Στον ευρωπαϊκό πληθυσμό, η ΦΘΕΝ εμφανίζει αυξημένη συχνότητα, καθώς εκτιμάται ότι η ετήσια επίπτωση είναι 104-183/ 100.000 πληθυσμού (29-78/ 100.000 πληθυσμού για την ΠΕ και 45-117/ 100.000 πληθυσμού για την ΕΒΦΘ, αντίστοιχα) [3]. Πιο πρόσφατα, όπως αναφέρεται στις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (European Society of Cardiology) για την αντιμετώπιση της ΠΕ, η ετήσια επίπτωσή της κυμαίνεται από 39-115/ 100.000 πληθυσμού, ενώ της ΕΒΦΘ από 53-162/ 100.000 πληθυσμού [4].

Η ΦΘΕΝ συχνά υποδιαγιγνώσκεται στην καθημερινή κλινική πράξη, με την ΠΕ να αποτελεί ένα από τα πιο κοινά διαγνωστικά λάθη, το οποίο, μαζί με τις ανεπιθύμητες ενέργειες και την υπερδοσολογία φαρμάκων, διαλανθάνει συχνά της προσοχής των ιατρών [5]. Το γεγονός αυτό, συνδυαστικά με το υψηλό ποσοστό σχετιζόμενων θανάτων, που εμφανίζει η νόσος [6], καθιστά αναγκαστική την ενδελεχή διαγνωστική προσέγγιση, μέσω διαγνωστικών αλγορίθμων και εργαστηριακών και απεικονιστικών εξετάσεων, βάσει των κατευθυντήριων οδηγιών, καθώς και την εκτίμηση των παραγόντων κινδύνου του κάθε ασθενούς για την εμφάνιση της νόσου.

1.2 Κακοήθεια και εμφάνιση Φλεβικής Θρομβεμβολικής Νόσου

Η συσχέτιση μεταξύ της ΦΘΕΝ και των νεοπλασιών είναι ευρέως γνωστή από ετών, καθώς η παρουσία ενεργού καρκίνου αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση θρόμβωσης.

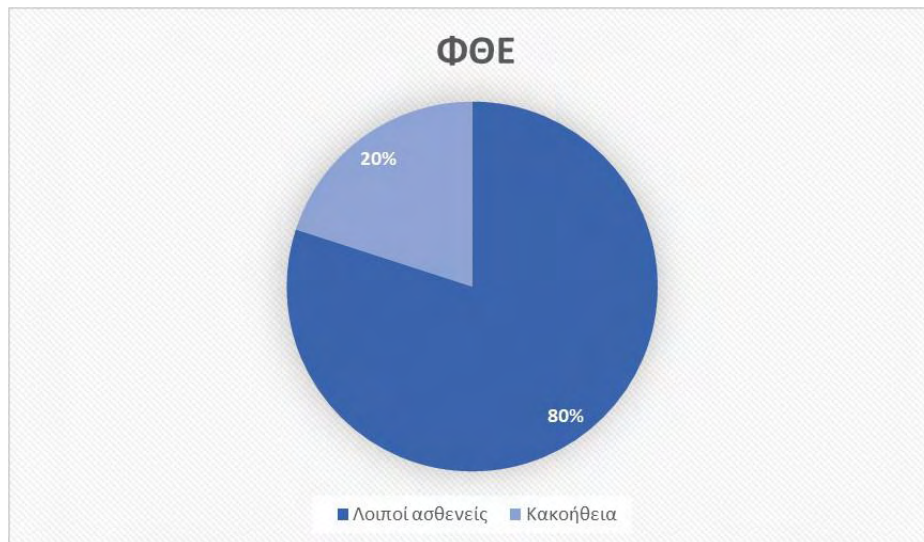
Οι βασικοί μηχανισμοί που υπεισέρχονται στην παθοφυσιολογία της ΦΘΕΝ έχουν περιγραφεί εδώ και έναν αιώνα (1856), από τον Rudolf Virchow, ο οποίος συσχέτισε την εμφάνιση θρόμβωσης και της παρουσίας υπερπηκτικότητας, φλεβικής στάσης και αγγειακού/ ενδοθηλιακού τραυματισμού (τριάδα του Virchow) [7].

Η παρουσία κακοήθειας, επηρεάζει και τους τρεις παραπάνω μηχανισμούς, δημιουργώντας μια θρομβωτική, υπερπηκτική κατάσταση, η οποία, υπό ορισμένες συνθήκες μπορεί να οδηγήσει στην εκδήλωση θρόμβωσης. Η παρουσία του όγκου, μπορεί να προκαλέσει τοπικά φλεβική στάση και να εμποδίσει τη ροή του αίματος, λόγω μηχανικής πίεσης αγγείων. Παράλληλα, φλεβική στάση μπορεί να προκληθεί και από παρατεταμένη ακινησία, ή και κλινοστατισμό λόγω κακής λειτουργικότητας των ασθενών ή και εξαιτίας πολλαπλών και παρατεταμένων νοσηλείων στο πλαίσιο θεραπείας ή αντιμετώπισης επιπλοκών της νόσου. Επιπρόσθετα, μπορεί να παρατηρηθεί βλάβη του ενδοθηλίου και του τοιχώματος των αγγείων λόγω διήθησης αγγείων από τον ίδιο τον όγκο, χρήσης ενδαγγειακών κεντρικών φλεβικών καθετήρων και λόγω χορήγησης αντινεοπλασματικής θεραπείας, όπως αντιαγγειογενετικοί ή και χημειοθεραπευτικοί παράγοντες.

Η κακοήθεια θεωρείται υπερπηκτική κατάσταση, καθώς έχουν αναγνωριστεί, σε κυτταρικό και μοριακό επίπεδο, πολλαπλοί μηχανισμοί, οι οποίοι αλληλεπιδρούν με κλινικούς παράγοντες και μπορεί να συμβάλλουν στη δημιουργία θρόμβου [8] [9].

Τα νεοπλασματικά κύτταρα, έχουν τη δυνατότητα να ενεργοποιούν άμεσα κι έμμεσα το μηχανισμό πήξης και τα αιμοπετάλια, και να αλληλεπιδρούν με τα κύτταρα του οργανισμού (αιμοπετάλια, λευκοκύτταρα και ενδοθηλιακά κύτταρα), μέσω της έκφρασης και απελευθέρωσης ιστικού παράγοντα (tissue factor, TF), μικροσωματιδίων (microparticles), φλεγμονωδών κυτταροκινών (TNF- α , IL-1 β), αγγειογενετικών παραγόντων και αυξητικών παραγόντων (VEGF), βλεννίνης, ουσιών με προπηκτική δράση (cancer procoagulant-CP), μορίων προσκόλλησης, αναστολέα του ενεργοποιητή πλασμινογόνου-1 (Plasminogen Activator Inhibitor-1, PAI-1), καθώς και μέσω διαταραχών του συστήματος ινωδόλυσης. Γενετικοί παράγοντες και έκφραση ογκογονιδίων, μπορούν να οδηγήσουν σε προθρομβωτική κατάσταση στους ασθενείς αυτούς [9] [10] [11].

Τα κακοήθη νεοπλάσματα, αποτελούν σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση συμπτωματικής ή ασυμπτωματικής θρόμβωσης, καθώς έχει φανεί ότι αφορούν στο 19.8% όλων των περιπτώσεων ΦΘΕΝ (Εικόνα 1) [12]. Ο κίνδυνος εμφάνισης ΦΘΕΝ εξαπλασιάζεται όταν οι ογκολογικοί ασθενείς λαμβάνουν χημειοθεραπεία [13]. Σε μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων, όπου συμπεριλήφθηκαν περισσότεροι από 3.000 ασθενείς, υπολογίστηκε ότι οι ασθενείς με κακοήθεια εμφάνιζαν τετραπλάσιο, έως και επταπλάσιο κίνδυνο να παρουσιάσουν θρόμβωση, ο οποίος ήταν ακόμη υψηλότερος κατά τη διάρκεια των πρώτων μηνών μετά από τη διάγνωση της νεοπλασίας, ενώ υπήρχε συσχέτιση και με τα χαρακτηριστικά της νόσου [14].



Εικόνα 1. Συχνότητα κακοήθειας στη ΦΘΕΝ [12]

Αξίζει να αναφερθεί, ότι η συχνότητα θρόμβωσης ποικίλλει ευρέως, ακόμη και μεταξύ διαφορετικών υποομάδων ογκολογικών ασθενών, αναλόγως των χαρακτηριστικών της νόσου. Οι διαφορές που εμφανίζονται σχετίζονται με παράγοντες που αφορούν στην κακοήθεια και τα χαρακτηριστικά της, στο είδος της θεραπείας, τα χαρακτηριστικά των ασθενών αλλά και με πιθανούς βιοδείκτες και εργαστηριακές παραμέτρους (Εικόνα 2) [15].

| Table 1 Selected Clinical Risk Factors for Cancer-Associated Thrombosis |
|---|
| Patient-Associated Risk Factors |
| Older age |
| Race |
| Gender |
| Medical comorbidities |
| Obesity |
| History of thrombosis |
| Cancer-Associated Risk Factors |
| Primary site |
| Stage |
| Cancer histology (higher for adenocarcinoma than squamous cell) |
| Time after initial diagnosis (highest in first 3–6 months) |
| Treatment-Associated Risk Factors |
| Chemotherapy |
| Antiangiogenic agents (thalidomide, lenalidomide) |
| Hormonal therapy |
| Erythropoiesis-stimulating agents |
| Transfusions |
| Indwelling venous access devices |
| Radiation |
| Surgery |

Εικόνα 2. Παράγοντες κινδύνου εμφάνισης θρόμβωσης, σχετιζόμενης με κακοήθεια [15]

Το στάδιο της νόσου και κυρίως η παρουσία, ή όχι απομακρυσμένων μεταστάσεων έχει αποδεδειγμένα συσχετισθεί με την πιθανότητα εμφάνισης ΦΘΕΝ. Η ύπαρξη απομακρυσμένων δευτεροπαθών εντοπίσεων σε σχέση με την απουσία μεταστάσεων, αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης θρόμβωσης (OR:19.8;95%CI:2.6-149.1), σύμφωνα με τους Blom et al [14]. Ομοίως, σύμφωνα με μια τριετή συλλογή δεδομένων από τη βάση δεδομένων της Καλιφόρνια (California Cancer Registry), μεταξύ 235.149 ογκολογικών ασθενών, η παρουσία μεταστάσεων κατά τον χρόνο της διάγνωσης σχετίζεται με σημαντική αύξηση του κινδύνου (1.4-21.5) για φλεβική θρομβοεμβολή, συγκριτικά με την εντοπισμένη νόσο [16].

Ο αυξημένος κίνδυνος χαρακτηρίζει και τον πληθυσμό των χειρουργικών ογκολογικών ασθενών, καθώς το στάδιο αποτελεί μείζονα παράγοντα κινδύνου και για αυτή την ομάδα ασθενών [15]. Επιπρόσθετα, πιθανή επίδραση έχει προταθεί και για τον ιστολογικό υπότυπο της κακοήθειας, με συνέπεια σε μερικά είδη συμπαγών όγκων να εμφανίζονται συχνότερα θρομβοεμβολικές επιπλοκές [9].

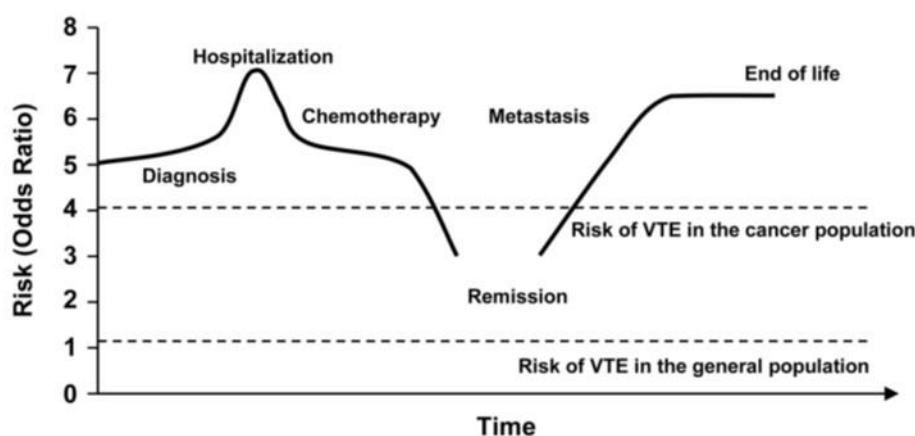
Μεγάλη ετερογένεια υπάρχει μεταξύ της εντόπισης της νεοπλασίας και της εμφάνισης ΦΘΕΝ. Έτσι, κακοήθειες παγκρέατος, στομάχου και άλλων ενδοκοιλιακών οργάνων, όπως ωοθηκών, πνεύμονα, νεφρών, ΚΝΣ και αιματολογικές κακοήθειες αποτελούν και τις πλέον θρομβογόνες [15] [17].

Στη μελέτη ασθενών-μαρτύρων των Blom et al, οι ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες ήταν πιο πιθανό να αναπτύξουν θρόμβωση, όπως επίσης και ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα και του γαστρεντερικού συστήματος [14]. Το 2018 οι Lyman et al, δημοσίευσαν δεδομένα παρατήρησης από περισσότερους από 3.000.000 ογκολογικούς ασθενείς κατά το χρονικό διάστημα 1995-2012, οπότε διαπιστώθηκε ότι τα υψηλότερα ποσοστά ΦΘΕΝ παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με παγκρεατικό καρκίνο (10.2%), γαστρικό (7.1%) ή άλλων ενδοκοιλιακών οργάνων, ωοθηκών (7.1%), πνεύμονα (6.8%) και οισοφάγου (6.3%) [18]. Σύμφωνα με τους Khorana et al, οι νεοπλασίες στομάχου και παγκρέατος θεωρούνται πολύ υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση ΦΘΕΝ, ενώ ως υψηλού κινδύνου χαρακτηρίζονται οι κακοήθειες του πνεύμονα, οι γυναικολογικές νεοπλασίες, τα νεοπλάσματα της ουροδόχου κύστεως, των όρχεων και τα λεμφώματα [19].

Πολλοί ογκολογικοί ασθενείς θα χρειαστεί να υποβληθούν σε θεραπεία, συστηματική, υποστηρικτική ή και χειρουργική, με αρκετά σημαντικό ποσοστό αυτών να χρήζει νοσοκομειακής περίθαλψης, είτε για τη χορήγηση θεραπείας, είτε για την αντιμετώπιση επιπλοκών της νόσου ή της θεραπείας, με αποτέλεσμα μεγαλύτερη αύξηση του κινδύνου εμφάνισης θρόμβωσης. Η χορήγηση χημειοθεραπείας μπορεί να αυξήσει τον σχετιζόμενο με τη νεοπλασία κίνδυνο για ΦΘΕΝ κατά 6 περίπου φορές, ενώ φαίνεται, ότι υπάρχει συσχέτιση και με το είδος του αντινεοπλασματικού παράγοντα που χρησιμοποιείται. Έχει αναφερθεί συσχέτιση της εμφάνισης ΦΘΕΝ με τη χορήγηση αναλόγων πλατίνας, καθώς και άλλων παραγόντων, όπως οι ανθρακυκλίνες και οι νιτροζουρίες [13] [20]. Ομοίως, η χορήγηση των αντιαγγειογενετικών παραγόντων θαλιδομίδης ή λεναλιδομίδης για την αντιμετώπιση του πολλαπλού μυελώματος, φάνηκε ότι αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης ΦΘΕΝ, ενώ η χρήση bevacizumab, ενός άλλου αντιαγγειογενετικού παράγοντα, συνδέεται επίσης με φλεβικές, αλλά και αρτηριακές θρομβώσεις [9] [15] [21]. Είναι αξιοσημείωτο, ότι τα περισσότερα επεισόδια ΦΘΕΝ, συμβαίνουν κατά τη διάρκεια χορήγησης των πρώτων κύκλων χημειοθεραπείας, καθιστώντας τους ασθενείς πιο ευάλωτους κατά την αρχική αυτή περίοδο [19].

Εκτός της αντινεοπλασματικής θεραπείας, οι ογκολογικοί ασθενείς, συχνά χρήζουν εφαρμογής υποστηρικτικών μέτρων, όπως η χορήγηση παραγόντων-διεγερτικών ερυθροποίησης, όπως τα ανάλογα της ερυθροποιητίνης, ή ακόμα και μεταγγίσεις, τα οποία έχουν σχετισθεί με αυξημένη συχνότητα θρόμβωσης σε ογκολογικούς ασθενείς, ενώ η συχνή χρήση ενδαγγειακών καθετήρων για τη χορήγηση θεραπειών έχει, επίσης, συσχετιστεί με τη δημιουργία θρόμβου, αναλόγως των συνθηκών τοποθέτησης και χρήσης τους. Η θεραπευτική αντιμετώπιση των νεοπλασμάτων, περιλαμβάνει, σε μεγάλο ποσοστό ασθενών, τη διενέργεια εκτεταμένων χειρουργικών επεμβάσεων, για την εξαίρεση των νεοπλασματικών εστιών, καθιστώντας αναγκαία τη χορήγηση θρομβοπροφύλαξης σε αυτή την ομάδα ασθενών [15].

Ο κίνδυνος για ΦΘΕΝ, φαίνεται ότι σχετίζεται και με τη χρονική περίοδο που έχει περάσει από τη διάγνωση της κακοήθειας, καθώς φαίνεται, ότι υπάρχει αυξημένη επίπτωση θρομβοεμβολής κατά το πρώτο έτος παρακολούθησης, ενώ, ιδιαίτερη αύξηση παρατηρείται τους πρώτους τρεις μήνες, δηλαδή σχετικά άμεσα μετά τη διάγνωση (OR: 53.5;95%CI, 8.6-334.3) [14] [16]. Κατά την πορεία της κακοήθους νόσου, ο κίνδυνος εμφάνισης ΦΘΕΝ μεταβάλλεται συνεχώς, εξαρτώμενος από τις διαφορετικές παραμέτρους και συνθήκες που επικρατούν σε κάθε χρονική περίοδο (Εικόνα 3) [21].



Εικόνα 3. Κίνδυνος εμφάνισης ΦΘΕΝ κατά τη φυσική ιστορία της κακοήθειας. Lyman et al. [21]

Επιπρόσθετα με τα ανωτέρω, με την πάροδο των ετών, έχουν αναγνωρισθεί πολλαπλοί παράγοντες κινδύνου, οι οποίοι σχετίζονται με τα χαρακτηριστικά και το ιστορικό του ασθενούς. Ηλικία > 65 έτη, θήλυ φύλο, η εθνικότητα, η μαύρη φυλή, καθώς και η παρουσία συννοσηροτήτων, όπως η πνευμονική ή νεφρική νόσος, η αναιμία, η τυχόν παρουσία λοίμωξης, η παχυσαρκία και γενικά η κακή λειτουργική κατάσταση του ασθενούς, έχει φανεί να επηρεάζουν τη συχνότητα εμφάνισης ΦΘΕΝ στους ογκολογικούς ασθενείς [15] [17]. Επιπλέον, εκτός της ίδιας της νεοπλασίας, λοιμώδεις επιπλοκές, όπως η σήψη, οι συστηματικές μυκητιάσεις, η πνευμονία και οι λοιμώξεις των ενδοφλέβιων γραμμών, αποτελούν επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου εμφάνισης ΦΘΕΝ [18]. Παράλληλα, το ιστορικό προηγηθείσας ΦΘΕΝ και η ύπαρξη θετικού οικογενειακού ιστορικού, έχουν αναγνωρισθεί ως μείζονες παράγοντες

κινδύνου στους ασθενείς με κακοήθειες, όπως συμβαίνει και με το γενικό πληθυσμό [15] [20]. Παρόμοιος είναι και ο κίνδυνος για την εμφάνιση ΦΘΕΝ σε ασθενείς με παρουσία κληρονομικών προθρομβωτικών μεταλλάξεων, όπως αυτές που αφορούν στον παράγοντα FV-Leiden (διπλάσιος κίνδυνος με την παρουσία της μετάλλαξης σε ογκολογικούς ασθενείς), ή και μετάλλαξης στο γονίδιο προθρομβίνης [14].

Η χρήση εργαστηριακών παραμέτρων που μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως βιοδείκτες πρόβλεψης για την πιθανότητα εμφάνισης ΦΘΕΝ, έχει διερευνηθεί επίσης. Ο υψηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων, προ της έναρξης χημειοθεραπείας, αλλά και τα αυξημένα επίπεδα CRP, υποδεικνύουν υψηλότερο κίνδυνο για την εκδήλωση ΦΘΕΝ. Παρόμοια αποτελέσματα έχουν παρατηρηθεί για την υψηλή έκφραση ιστικού παράγοντα (TF), d-διμερών, καθώς και p-selectin σε ασθενείς με καρκίνο [15] [20].

Με βάση τις παραπάνω παρατηρήσεις, έχουν αναπτυχθεί διάφορα κλινικά μοντέλα πρόβλεψης για την εκτίμηση του κινδύνου για θρόμβωση, συνδεδεμένη με κακοήθη νόσο. Το 2008 οι Khorana et al. ανέπτυξαν ένα μοντέλο πρόβλεψης ΦΘΕΝ, σχετιζόμενης με τη λήψη χημειοθεραπείας, το οποίο περιλαμβάνει πέντε κλινικές και εργαστηριακές παραμέτρους, το οποίο χρησιμοποιείται πλέον ευρέως για την αξιολόγηση του κινδύνου στην περίπτωση ασθενών με νεοπλασία (Khorana Risk Score) (Εικόνα 4) [19].

| Table 3 Predictive Model for Chemotherapy-Associated Venous Thromboembolic Disease | |
|---|--------------------|
| Patient Characteristics | Risk Score* |
| Site of cancer | |
| Very high risk (stomach, pancreas) | 2 |
| High risk (lung, lymphoma, gynecologic, bladder, testicular) | 1 |
| Prechemotherapy platelet count $\geq 350,000/\text{mm}^3$ | 1 |
| Hemoglobin level $< 100 \text{ g/L}$ or use of red cell growth factors | 1 |
| Prechemotherapy leukocyte count $> 11,000/\text{mm}^3$ | 1 |
| Body mass index $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ | 1 |

*High-risk score ≥ 3 ; intermediate-risk score = 1–2; low-risk score = 0.

Adapted from Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, et al.

Εικόνα 4. Khorana Risk Score-Μοντέλο πρόβλεψης κινδύνου ΦΘΕΝ σε ασθενείς υπό χημειοθεραπεία. Khorana et al. [19]

Συνεπώς, γίνεται αντιληπτό ότι η ομάδα των νεοπλασματικών ασθενών μπορεί να εκτεθεί σε σημαντικά αυξημένο κίνδυνο για θρόμβωση, καθώς πολλοί από τους προαναφερθέντες παράγοντες, μπορεί να συνυπάρχουν στον ίδιο ασθενή. Απαιτείται επαγρύπνηση και προσεκτική αξιολόγηση των ασθενών, ώστε να είναι δυνατή η προφύλαξη, εφόσον ενδείκνυται, ή και η έγκαιρη και αποτελεσματική αντιμετώπιση σε περίπτωση εκδήλωσης φλεβικής θρομβοεμβολής.

1.3 Πρόγνωση, επιβίωση κι επιπλοκές ογκολογικών ασθενών

Η εμφάνιση θρόμβωσης μπορεί να επηρεάσει δυσμενώς την επιβίωση των ασθενών με ενεργό καρκίνο. Η θνητότητα αυξάνεται ιδιαίτερα με την εμφάνιση θρομβοεμβολής, ανεξαρτήτως της πρωτοπαθούς εντόπισης της κακοήθειας, και ειδικά κατά τον πρώτο χρόνο παρακολούθησης, με τον κίνδυνο να κυμαίνεται από 1.6 έως 4.2 [16].

Το ποσοστό των θανάτων αυξάνεται με την παρουσία θρόμβωσης στην ομάδα των νοσηλευόμενων ογκολογικών ασθενών, σε σύγκριση με την απουσία θρόμβωσης (16,3% και 6,3%, αντίστοιχα, $p < 0.0001$), ενώ ο κίνδυνος είναι υψηλότερος επί εμφάνισης ΠΕ, όπως παρατηρήθηκε σε μια ανάλυση 1.015.598 ασθενών με κακοήθεια, οι οποίοι νοσηλεύτηκαν την περίοδο 1995-2003, στις ΗΠΑ [17]. Ομοίως, σε μια αναδρομική μελέτη των Lyman et al, η θνητότητα των νοσηλευόμενων ογκολογικών ασθενών χωρίς φλεβική θρομβοεμβολική νόσο, ήταν χαμηλότερη, συγκριτικά με αυτούς που εμφάνισαν θρόμβωση (5,5% και 15% αντίστοιχα) [18]. Η θνητότητα φαίνεται να είναι η ίδια, είτε πρόκειται για συμπτωματική ΦΘΕΝ και ιδιαίτερα ΠΕ, είτε διαγιγνώσκεται, ως τυχαίο εύρημα, στο πλαίσιο πραγματοποίησης απεικονιστικού ελέγχου για άλλους λόγους [22]. Η πιο συχνή αιτία θανάτου στους ασθενείς με νεοπλασίες και θρόμβωση είναι η εξέλιξη της ίδιας της κακοήθειας (70,9%). Ωστόσο, η θρομβοεμβολή παραμένει, μαζί με τις λοιμώξεις, η δεύτερη αιτία θανάτου σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών (9,2%), γεγονός που αναδεικνύει τη σημασία της προφύλαξης και σωστής αντιμετώπισης [23].

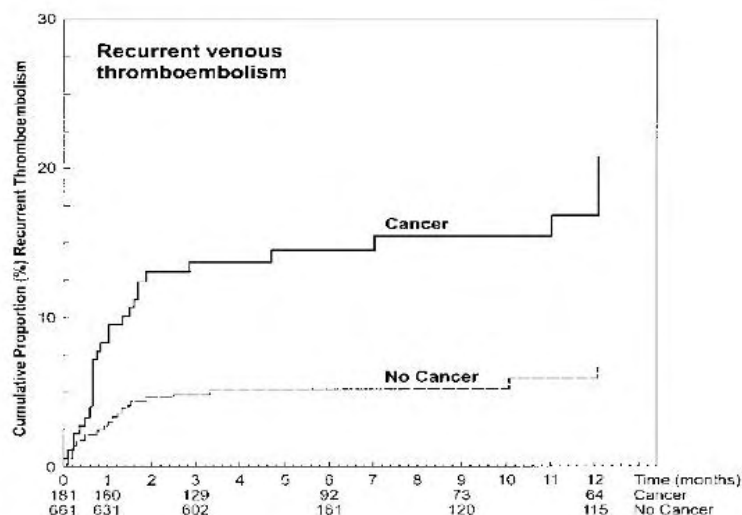
Η θρόμβωση δε σχετίζεται μόνο με τον άμεσο κίνδυνο θανάτου, αλλά έχει φανερό ότι επηρεάζει και τη μακροχρόνια πρόγνωση των ασθενών αυτών. Οι ασθενείς υψηλού κινδύνου, σύμφωνα με το Khorana risk model, παρουσιάζουν, εκτός από αυξημένη θνητότητα και υψηλότερα ποσοστά επιδείνωσης της κακοήθειας. Έτσι, πιθανολογείται ότι υπάρχει συσχέτιση της θρόμβωσης με τη βιολογική συμπεριφορά του όγκου. Η επιθετική αντινεοπλασματική θεραπεία, που χορηγείται σε αυτούς τους ασθενείς πιθανά να επηρεάζει την πρόγνωση, ενώ η εκδήλωση θρόμβωσης απαιτεί την προσωρινή διακοπή της θεραπείας, και οδηγεί σε επιδείνωση της νεοπλασίας [24].

Η ποιότητα ζωής των ασθενών με νεοπλασία και ΦΘΕΝ διαταράσσεται, καθώς επιπρόσθετα στη νοσηρότητα και τις νοσηλείες, εμφανίζονται και επιπλοκές της ΦΘΕΝ, όπως είναι το μεταθρομβωτικό σύνδρομο, η χρόνια θρομβοεμβολική νόσος των πνευμόνων και η πνευμονική υπέρταση θρομβοεμβολικής αιτιολογίας, ενώ συχνές είναι οι υποτροπές της φλεβικής θρομβοεμβολής και οι αιμορραγικές επιπλοκές λόγω της αντιπηκτικής θεραπείας, με ακόμα δυσμενέστερη επίδραση στην έκβαση [11].

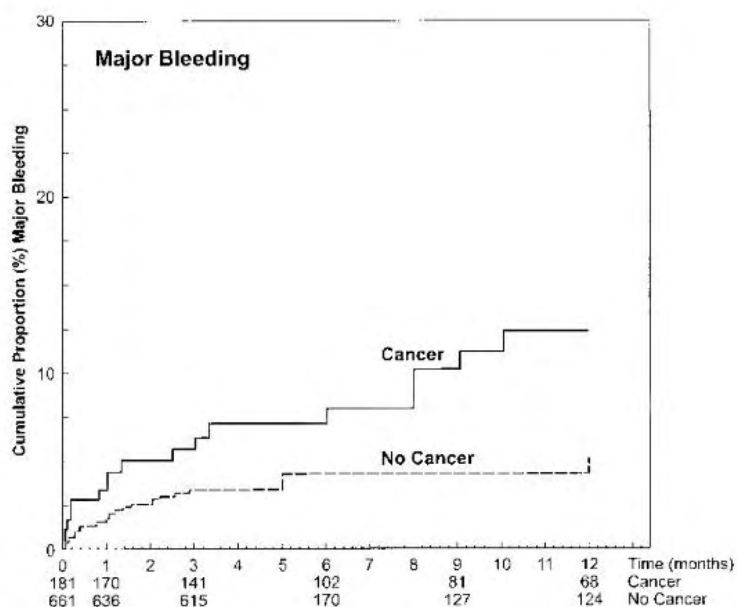
Έχει παρατηρηθεί πως οι ογκολογικοί ασθενείς εμφανίζουν περισσότερες υποτροπές ΦΘΕΝ, ακόμη κι όταν βρίσκονται υπό θεραπευτική αντιπηκτική αγωγή, ενώ, παράλληλα, παρουσιάζουν και υψηλότερο ποσοστό αιμορραγικών επιπλοκών από τη θεραπεία, συγκριτικά με ασθενείς, που έχουν υποστεί θρόμβωση αλλά δεν πάσχουν από κακοήθεια. Σε μια προοπτική μελέτη κοόρτης, που δημοσιεύτηκε το 2002, οι Prandoni et al, διαπίστωσαν πως οι ασθενείς με κακοήθεια εμφάνιζαν πιο υψηλά ποσοστά υποτροπής ΦΘΕΝ, σε σύγκριση με αυτούς που δεν είχαν ενεργό καρκίνο. Οι ασθενείς βρίσκονταν σε αντιπηκτική αγωγή με βαρφαρίνη και παρά το γεγονός, ότι είχαν θεραπευτικό ή υπερθεραπευτικό INR (International Normalized Ratio) σε μεγαλύτερη αναλογία συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς κακοήθεια, εμφάνιζαν περίπου τριπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης υποτροπής της θρόμβωσης (HR: 3,2; 95%CI, 1,9-5,4). Παράλληλα, περισσότερες μείζονες αιμορραγίες παρατηρήθηκαν στους

ογκολογικούς ασθενείς (HR: 2,2; 95% CI, 1,2-4,1), ιδιαίτερα τον πρώτο μήνα θεραπείας (Εικόνα 5) [25].

Παρόμοια ευρήματα αναφέρονται και από τους Hutten et al. Διαπιστώθηκε, ότι οι ασθενείς με κακοήθεια υπό θεραπευτική αντιπηκτική αγωγή εμφάνισαν τριπλάσιο, έως και εξαπλάσιο κίνδυνο για εμφάνιση νέας θρόμβωσης ή αιμορραγιών, σε σύγκριση με μη νεοπλασματικούς ασθενείς [26].



Cumulative incidence of recurrent VTE during anticoagulant therapy.



Cumulative incidence of clinically important bleeding during anticoagulant therapy in DVT patients with and without cancer.

Εικόνα 5. Αθροιστική επίπτωση υποτροπής ΦΘΕΝ και μειζόνων αιμορραγιών σε ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή με και χωρίς κακοήθεια. Prandoni et al. 2002 [25]

Οι ασθενείς που εμφανίζουν δευτεροπαθείς εντοπίσεις της κακοήθους νόσου είναι πιο πιθανό να εμφανίσουν υποτροπή της ΦΘΕΝ, συγκριτικά με αυτούς με εντοπισμένη νόσο [27]. Οι Chee et al χρησιμοποίησαν τα δεδομένα από τη μελέτη κούρτης της κομητείας Olmsted, στη Μινεσότα, που περιελάμβανε ασθενείς με ΦΘΕΝ,

και διαπίστωσαν πως η υποτροπή της θρομβοεμβολής συσχετίζεται θετικά με την παρουσία παγκρεατικού καρκίνου σταδίου IV, καρκίνου ωθηκών, πνεύμονα, Κ.Ν.Σ. (κεντρικού νευρικού συστήματος), μυελούπερπλαστικών ή μυελοδυσπλαστικών διαταραχών, καρκίνο σταδίου IV (μη παγκρεατικό), ή νευρολογικές διαταραχές με συνοδό πάρεση των κάτω άκρων. Παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς που τελικά υποτροπίασαν, εμφάνιζαν σχεδόν τριπλάσιο κίνδυνο θανάτου, ενώ αυτοί που εμφάνισαν μείζονες και μη αιμορραγικές επιπλοκές, διπλάσιο κίνδυνο. [28].

Επομένως, οι επιπλοκές της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου και της θεραπείας της, δρουν αθροιστικά με την ίδια την κακοήθεια, επηρεάζοντας περισσότερο την ήδη αρνητική έκβαση των ασθενών αυτών. Η αντιμετώπισή τους οφείλει να είναι πολύπλευρη, με προσεκτική αξιολόγηση και διατήρηση ισορροπίας μεταξύ του κινδύνου που ενέχει η αντιπηκτική θεραπεία και του οφέλους, που αυτή παρέχει.

1.4 Καρκίνος και ΦΘΕ: Σύγχρονη αντιμετώπιση

Η διαχείριση των ογκολογικών ασθενών, που εμφανίζουν ή βρίσκονται σε κίνδυνο να αναπτύξουν θρόμβωση, αποτελεί μια πρόκληση για τον θεράποντα ιατρό, καθώς πρέπει να αξιολογούνται πολλαπλές παράμετροι για την επιλογή της σωστής θεραπείας, τυχόν ανάγκη για προφυλακτική χορήγηση αγωγής, αλλά και τη διάρκεια της. Παράγοντες που αφορούν στο είδος της κακοήθειας, την αντινεοπλασματική θεραπεία και πιθανές αλληλεπιδράσεις, τα χαρακτηριστικά του ασθενούς, όπως η παρουσία συννοσηροτήτων, η λειτουργική κατάσταση, το προσδόκιμο επιβίωσης και ο κίνδυνος εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, πρέπει να εκτιμώνται, για την επιλογή της θεραπείας ή και της προφύλαξης που θα χορηγηθεί, πάντοτε όμως πρέπει να αξιολογούνται οι επιθυμίες και οι ανάγκες των ασθενών, ώστε να διασφαλίζεται αποδεκτή ποιότητα ζωής.

Η αντιπηκτική αγωγή αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της θεραπείας και της προφύλαξης της ΦΘΕΝ τόσο στο γενικό πληθυσμό, όσο και στους ασθενείς με κακοήθειες. Η προφυλακτική αγωγή και η θεραπεία της ΦΘΕΝ στηρίζεται στην υποδόρια χορήγηση μικρού μοριακού βάρους ηπαρινών (MMBH), στην υποδόρια ή την ενδοφλέβια χορήγηση κλασικής μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης (UFH). Επίσης, μπορεί να χορηγηθεί υποδοριώς το fondaparinux, που είναι συνθετικός και εκλεκτικός αναστολέας του παράγοντα FXa. Από του στόματος, σε μακροχρόνια ένδειξη χορήγησης αντιπηκτικής αγωγής, μπορεί να χορηγηθούν οι ανταγωνιστές της βιταμίνης K (ABK, VKAs), κυρίως η βαρφαρίνη, η ασενοκουμαρόλη και η φαινπροκουμόνη, με ταυτόχρονη αρχική παρεντερική χορήγηση UFH ή MMBH ή fondaparinux, έως ότου να επιτευχθεί το επιθυμητό INR που πρέπει να κυμαίνεται από 2-3 για όλες σχεδόν τις ενδείξεις. Μέχρι πρότινος, οι κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούσαν τις MMBH, ως πρώτη επιλογή για την προφύλαξη και τη θεραπεία ΦΘΕΝ σε ογκολογικούς ασθενείς, καθώς φαίνεται ότι προσφέρουν μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα ως προς την εμφάνιση πρώτου επεισοδίου ή υποτροπής ΦΘΕΝ, με ίδιο ή και καλύτερο προφίλ ασφάλειας [29] [30] [31] [32] [33].

Ωστόσο, τα τελευταία έτη, μια νέα ομάδα αντιπηκτικών φαρμάκων, έχει προστεθεί στην φαρέτρα των κλινικών ιατρών. Αυτή η ομάδα περιγράφεται ως άμεσα δρώντα από του στόματος αντιπηκτικά φάρμακα (Direct Oral Anticoagulants, DOACs) και περιλαμβάνει τους άμεσους αναστολείς του παράγοντα Xa (edoxaban, rivaroxaban, apixaban) και τον άμεσο αναστολέα της θρομβίνης dabigatran etexilate. Τα φάρμακα αυτά, έχουν πάρει έγκριση και χρησιμοποιούνται ως πρώτη επιλογή για τη θεραπεία της ΦΘΕΝ στο γενικό πληθυσμό, εφόσον δεν υπάρχουν αντενδείξεις για τη χορήγησή τους [34] [4]. Η από του στόματος χορήγηση, είναι εύκολη και λιγότερο επώδυνη έναντι της παρεντερικής, προτιμάται από τους ασθενείς, και επιτυγχάνει καλύτερη συμμόρφωση στη θεραπεία. Παράλληλα, τα DOACs παρουσιάζουν ταχεία έναρξη δράσης, έχουν προβλέψιμη φαρμακοκινητική και λιγότερες αλληλεπιδράσεις συγκριτικά με τις ABK, οι οποίες αποτελούν την εναλλακτική από του στόματος θεραπεία της ΦΘΕΝ. Τα DOACs αποτελούν μια ιδιαίτερα ελκυστική επιλογή και για τους ασθενείς με κακοήθεια, οι οποίοι συχνά λαμβάνουν ήδη πολύπλοκες θεραπείες και βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως οι αιμορραγίες ή η θρομβοπενία τύπου II που σχετίζεται με την ηπαρίνη (HIT II). Παρ' όλα αυτά, οι μεγάλες μελέτες φάσης III, που οδήγησαν στην έγκριση των DOACs και την ένταξή τους στις κατευθυντήριες οδηγίες, δεν ήταν σχεδιασμένες ειδικά για ασθενείς με κακοήθειες και δεν περιελάμβαναν μεγάλο ποσοστό ογκολογικών ασθενών [35] [36] [37] [38] [39] [40].

Την τελευταία πενταετία, σχεδιάστηκαν και πραγματοποιήθηκαν μελέτες, οι οποίες αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των DOACs σε ασθενείς με κακοήθειες και τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν με τις συνηθισμένες θεραπευτικές προσεγγίσεις, όπως οι MMBH και οι ABK. Τα DOACs φαίνεται ότι εμφανίζουν παρόμοια αποτελεσματικότητα, με την συνήθη αγωγή, ωστόσο, η χρήση τους σε ογκολογικούς ασθενείς, πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά, λόγω της πιθανότητας εμφάνισης αιμορραγικών επιπλοκών, της ενδεχόμενης πτωχής απορρόφησης σε περίπτωση ναυτίας ή εμέτων, που συνοδεύουν συχνά κυτταροτοξικές θεραπείες, της εντόπισης της νεοπλασίας στο γαστρεντερικό σύστημα και των πιθανών αλληλεπιδράσεων με τη χορηγούμενη αντινεοπλασματική θεραπεία. Οι κατευθυντήριες οδηγίες επιστημονικών εταιρειών, έχουν ήδη εντάξει στις συστάσεις τους το edoxaban, το rivaroxaban και το apixaban για τη θεραπεία της φλεβικής θρόμβωσης σε ασθενείς με κακοήθειες, υπό συγκεκριμένες προϋποθέσεις [4] [34] [41] [42] [43].

Τα τελευταία έτη η έρευνα έχει συμβάλλει αποτελεσματικά στην καλύτερη διαχείριση των ογκολογικών ασθενών με ΦΘΕΝ. Έχουν βελτιωθεί σημαντικά η πρόγνωση, η εμφάνιση σχετιζόμενων με τη θεραπεία ανεπιθύμητων ενεργειών και εν τέλει και η επιβίωση. Η έγκριση των DOACs οδηγεί σε νέα εποχή την θεραπευτική προσέγγιση της ΦΘΕΝ, με συνέπεια ο θεράπων ιατρός να είναι σε θέση να αντιμετωπίσει πιο αποτελεσματικά την ΦΘΕΝ στους ογκολογικούς ασθενείς. Στόχος της παρούσας μελέτης, είναι η αναδρομή στην υπάρχουσα βιβλιογραφία και η αξιολόγηση των διαθέσιμων θεραπευτικών επιλογών για την αντιμετώπιση της ΦΘΕΝ στην ομάδα των ασθενών με κακοήθεια.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

2.1 Στόχος

Η ύπαρξη νεοπλασιών συνδέεται με αυξημένη επίπτωση ΦΘΕΝ, η οποία αποτελεί σημαντική αιτία θανάτου στους ασθενείς αυτούς [23]. Η εμφάνιση θρόμβωσης στους ασθενείς αυτούς είναι πολυπαραγοντική και σχετίζεται με παράγοντες που αφορούν στους ασθενείς, στην ίδια την κακοήθεια, αλλά και στο είδος της θεραπείας που θα χορηγηθεί [15].

Η θεραπεία της ΦΘΕΝ στους ασθενείς με κακοήθειες, είναι περισσότερο πολύπλοκη, σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, διότι οι ασθενείς αυτοί έχουν κακή λειτουργικότητα, πολλαπλές συννοσηροτήτες, αλληλεπιδράσεις με αντινεοπλασματικά φάρμακα, ανάγκη για συχνές νοσηλείες, και επεμβατικές ιατρικές πράξεις, όπως και επηρεασμένες εργαστηριακές εξετάσεις λόγω της ίδιας της κακοήθειας ή και της επίδρασης της αντινεοπλασματικής θεραπείας.

Οι θεραπευτικές εξελίξεις και η παρουσία εναλλακτικών επιλογών, όπως είναι οι ΜΜΒΗ και τα DOACs, προσφέρουν περισσότερες δυνατότητες αντιμετώπισης στους ιατρούς και τους ασθενείς τους.

Ωστόσο, χρειάζεται προσοχή στη ρύθμιση της δοσολογίας του κάθε φαρμάκου, στις ενδείξεις του, στις αντενδείξεις του, αλλά και στις πιθανές αλληλεπιδράσεις με την χορηγούμενη αντινεοπλασματική θεραπεία. Με αυτό τον τρόπο, επιτυγχάνεται βέλτιστη θεραπεία, ικανοποιητική ποιότητα ζωής και καλή πρόγνωση των ασθενών με κακοήθειες [44].

Σκοπός της παρούσας εργασίας, είναι η διερεύνηση των διαθέσιμων θεραπευτικών επιλογών για την αντιμετώπιση της ΦΘΕΝ, σε ασθενείς με κακοήθειες, αξιολογώντας την υπάρχουσα βιβλιογραφία, που περιγράφει κι ερευνά τη χρήση τους, τα αποτελέσματα και τις επιπλοκές.

2.2 Μέθοδοι

2.2.1 Στρατηγική αναζήτησης

Τα τελευταία έτη, υπάρχει πληθώρα πληροφοριών σχετικά με τη ΦΘΕΝ σε ασθενείς με κακοήθειες. Η ομάδα αυτή των ασθενών έχει αυξημένη επίπτωση ΦΘΕΝ, εμφανίζει πολλές ιδιαιτερότητες, όσον αφορά στη διαχείριση της αγωγής και την εμφάνιση επιπλοκών, και θεωρείται σκόπιμη η ανασκόπηση των διαθέσιμων δεδομένων.

Η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας για την παρούσα μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία, πραγματοποιήθηκε με αναζήτηση μελετών στις βάσεις δεδομένων Pubmed, Medline και Cochrane (Cochrane Library/ Cochrane Database of Systematic Reviews). Στις βάσεις δεδομένων Pubmed και Medline, χρησιμοποιήθηκαν οι όροι αναζήτησης “Treatment, venous thromboembolism and cancer”. Αναζητήθηκαν άρθρα, που αφορούσαν ανθρώπους, στην αγγλική γλώσσα. Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση για κλινικές μελέτες από το 2000, έως και σήμερα, η οποία απέδωσε 276 αποτελέσματα, και για μετα-αναλύσεις των τελευταίων 10 ετών, η οποία οδήγησε στην εύρεση 144 πιθανών μελετών. Επιπρόσθετα, έγινε αναζήτηση μέσω του όρου αναζήτησης “Cancer, vena cava filters” για συστηματικές ανασκοπήσεις τα τελευταία 10 έτη, η οποία απέδωσε 9 μελέτες. Παράλληλα, στη βάση δεδομένων Cochrane, αναζητήθηκαν ανασκοπήσεις των τελευταίων 10 ετών, βάσει τίτλου-περίληψης-λέξεων κλειδιά, με τον όρο αναζήτησης “treatment of venous thromboembolism in cancer” και προέκυψαν 20 ανασκοπήσεις. Επιπρόσθετα, πραγματοποιήθηκε χειροκίνητη ηλεκτρονική αναζήτηση των κατευθυντήριων οδηγιών των εξής εταιρειών: του Αμερικανικού Κολλεγίου Ιατρών Θώρακα (American College of Chest Physicians, ACCP), της Αμερικανικής Εταιρείας Κλινικής Ογκολογίας (American Society of Clinical Oncology, ASCO), της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Καρδιολογίας (European Society of Cardiology, ESC), της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Ιατρικής Ογκολογίας (European Society of Medical Oncology, ESMO), του Εθνικού Δίκτυου Καρκίνου (National Comprehensive Cancer Network, NCCN), της Διεθνούς Εταιρείας για τη Θρόμβωση και την Αιμόσταση (International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH), της Διεθνούς Πρωτοβουλίας για τη Θρόμβωση και τον Καρκίνο (International Initiative for Thrombosis and Cancer, ITAC) και της Αμερικανικής Εταιρείας Αιματολογίας (American Society of Hematology, ASH). Τέλος, πραγματοποιήθηκε επιπρόσθετη αναζήτηση των συμπεριλαμβανόμενων στις μελέτες βιβλιογραφικών αναφορών για εύρεση περαιτέρω μελετών ή ανασκοπήσεων.

2.2.2 Επιλογή και αποκλεισμός μελετών

Από τα αποτελέσματα αναζήτησης στις βάσεις δεδομένων, έγινε αποκλεισμός μελετών που δεν ήταν στην αγγλική γλώσσα, που αφορούσαν σε παιδιατρικό πληθυσμό και μελέτες που δεν περιλάμβαναν καθόλου ογκολογικούς ασθενείς. Παράλληλα, δεν συμπεριλήφθηκαν μελέτες που αφορούσαν αποκλειστικά στην προφύλαξη της ΦΘΕΝ, και όχι στη θεραπεία, και μελέτες που αξιολόγησαν τη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής χωρίς σαφή ένδειξη. Επιπρόσθετα, αποκλείστηκαν μελέτες, που περιλάμβαναν ομάδα ασθενών με συγκεκριμένο τύπο κακοήθειας π.χ. μόνο ασθενείς με μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα, καθώς και μελέτες που συμπεριλάμβαναν ασθενείς με συγκεκριμένο τύπο αντινεοπλασματικής θεραπείας. Τέλος, δεν συμπεριλήφθηκαν μελέτες που αφορούσαν μεμονωμένα στη διάγνωση, σε παράγοντες κινδύνου και προγνωστικά μοντέλα ή και στο οικονομικό κόστος της θεραπείας.

Μετά τον αποκλεισμό των ανωτέρω μελετών, ουσιαστικά παρέμειναν πέντε συστηματικές ανασκοπήσεις της βάσης δεδομένων Cochrane, 23 μετα-αναλύσεις, εκ των οποίων οι 5 συμπεριλαμβάνονταν στην Cochrane, 40 κλινικές μελέτες από την αναζήτηση στις προαναφερθείσες βάσεις δεδομένων με τον όρο αναζήτησης “Treatment, venous thromboembolism and cancer” και 2 συστηματικές ανασκοπήσεις για τον όρο “Cancer, vena cava filters”.

Όλες οι μελέτες αφορούσαν στη θεραπεία της ΦΘΕΝ σε ογκολογικούς ασθενείς και αξιολογήθηκαν περαιτέρω για τη σύνταξη της παρούσας εργασίας.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1 Αρχική θεραπεία

Η δομή της θεραπευτικής αγωγής στη ΦΘΕΝ στηρίζεται σε τρία σκέλη, αναλόγως του χρονικού διαστήματος από τη διάγνωση και την έναρξη της θεραπευτικής αντιπηκτικής αγωγής (Εικόνα 6) [31] :

- Αρχική θεραπεία (initial treatment): διάρκεια μέχρι 7 ημέρες.
- Μακροχρόνια θεραπεία (long-term treatment): από την 7^η ημέρα έως και τον 3^ο μήνα.
- Παρατεταμένη θεραπεία (extended treatment): από τον 3^ο μήνα και μετέπειτα.

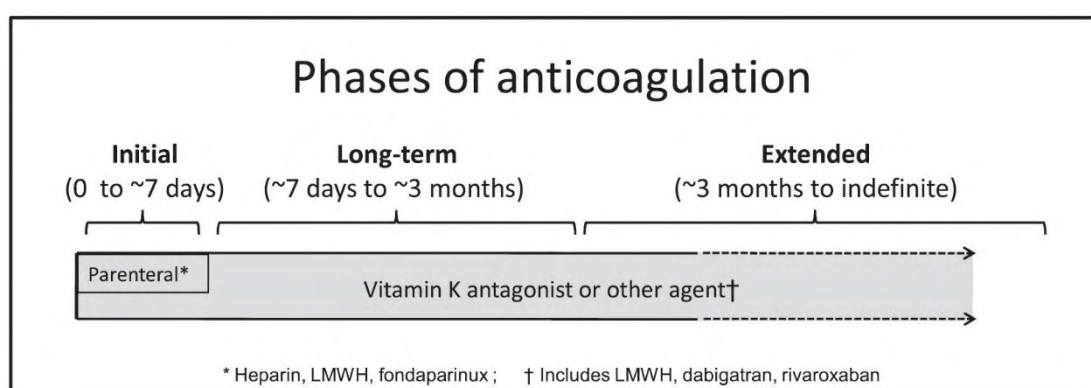


FIGURE 1. Phases of anticoagulation. LMWH = low-molecular-weight heparin.

Εικόνα 6. Φάσεις αντιπηκτικής θεραπείας στη ΦΘΕΝ. Kearon et al, ACCP 2012, 9th edition [31]

Το χρονικό διάστημα της αρχικής θεραπείας της ΦΘΕΝ αφορά περίπου στην πρώτη εβδομάδα θεραπείας (περίπου 5-10 ημέρες), και εφαρμόζεται και για τη θεραπεία ασθενών με συνυπάρχουσα νεοπλασία.

Η θεραπεία που πρέπει να χορηγηθεί άμεσα μετά την αρχική διάγνωση για την πρώτη εβδομάδα, μπορεί να είναι ενδοφλεβίως ή υποδορίως (ΥΔ), χορηγούμενη UFH, ΜΜΒΗ ΥΔ, fondaparinux ΥΔ, ή θρομβολυτική θεραπεία σε συγκεκριμένες, απόλυτες ενδείξεις. Σε ασθενείς με σοβαρή και εκτεταμένη ΠΕ που συνοδεύεται από καταπληξία και υπόταση συνιστάται να γίνεται θρομβόλυση με τα ινωδολυτικά φάρμακα streptokinase, urokinase και alteplase ή reteplase και να ακολουθεί αντιπηκτική αγωγή. Χειρουργική εμβολεκτομή ή διακαθετηριακή θρομβόλυση, αποτελούν εναλλακτικές θεραπείες της ενδοφλέβιας θρομβόλυσης, ενώ ενδαγγειακή θρομβεκτομή μπορεί να γίνει σε περίπτωση ΕΒΦΘ. Η χρήση φίλτρων κάτω κοίλης φλέβας, έχει ένδειξη

χρησιμοποίησης σε συγκεκριμένες περιπτώσεις όπου υπάρχει αντένδειξη χορήγησης αντιπηκτικής αγωγής.

Η κλασική ηπαρίνη ή UFH είναι ένα πολυμερές, που αποτελείται από ετερογενείς πολυσακχαριδικές αλληλουχίες που συνδέονται μεταξύ τους με σουλφυδριλικές ομάδες και αποτελεί αντιπηκτικό παράγοντα, που δρα έμμεσα αναστέλλοντας τη θρομβίνη και τον παράγοντα FXa, αλλά και τους παράγοντες FIXa, FXIa, FXIIa. Η UFH μπορεί να χορηγηθεί ενδοφλέβια, με σχήμα που περιλαμβάνει δόση εφόδου 80 μονάδων/ κιλό βάρους σώματος (ΒΣ) και στη συνέχεια 18 μονάδες/ κιλό/ ώρα σε συνεχή στάγδην ενδοφλέβια έγχυση. Η χορήγηση UFH πρέπει να παρακολουθείται συνεχώς με τον προσδιορισμό του ενεργοποιημένου χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT), επειδή η δράση της δεν είναι προβλέψιμη λόγω της ετερογένειας που χαρακτηρίζει το μόριο της.

Η θεραπευτική τιμή «στόχος» του aPTT είναι 1,5-2,5 φορές μεγαλύτερη από αυτή του μάρτυρα, δηλαδή κυμαίνεται περίπου στα 46-70 sec, με ρύθμιση της δόσης της χορηγούμενης ηπαρίνης, αναλόγως της τιμής αυτής και με βάση ειδικά νομογράμματα (Εικόνα 7).

Η δόση της ηπαρίνης, σε περίπτωση υποδόριας χορήγησης, είναι 250 μονάδες/ κιλό ΒΣ, δυο φορές την ημέρα, αφού προηγηθεί όμως δόση εφόδου 5000 μονάδων ενδοφλεβίως ή 333 μονάδες/ κιλό ΒΣ υποδορίως, με παρόμοιες επιθυμητές τιμές aPTT.

Η μακροχρόνια χορήγηση UFH συνδέεται με πιθανότητα θρομβοπενίας εξ' ηπαρίνης και οστεοπόρωσης και, ίσως, αποτελεί μια πιο «δύσχρονη» επιλογή λόγω της συνεχούς εργαστηριακής παρακολούθησης, που απαιτείται. Ωστόσο, η χρήση της είναι επιβεβλημένη σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, ιδιαίτερα όταν τα επίπεδα κάθαρσης κρεατινίνης είναι μικρότερα του 30ml/min, ή ο ασθενής ευρίσκεται σε εξωνεφρική κάθαρση, οπότε και υπάρχει αντένδειξη χορήγησης MMBH ή fondaparinux ή ενδεχομένως και DOACs [45].

Table 3—Example of a Heparin Dose Adjustment Nomogram

| | |
|----------------------------|--|
| Initial dose | 80 units/kg bolus, then 18 units/kg/h |
| aPTT, < 35 s | 80 units/kg bolus, then increase 4 units/kg/h |
| aPTT, 35-45 s | 40 units/kg bolus, then increase 2 units/kg/h |
| aPTT, 46-70 s ^a | No change |
| aPTT, 71-90 s | Decrease infusion rate by 2 units/kg/h |
| aPTT, > 90 s | Hold infusion 1 h, then decrease infusion rate by 3 units/kg/h |

aPTT = activated partial thromboplastin time. (Adapted with permission from Raschke et al.⁶⁵)

^aTherapeutic aPTT range of 46-70 s corresponded to anti-Xa activity of 0.3-0.7 units/mL. The target aPTT range in a particular institution should reflect what is known about the local reagents and equipment used to perform the assay.

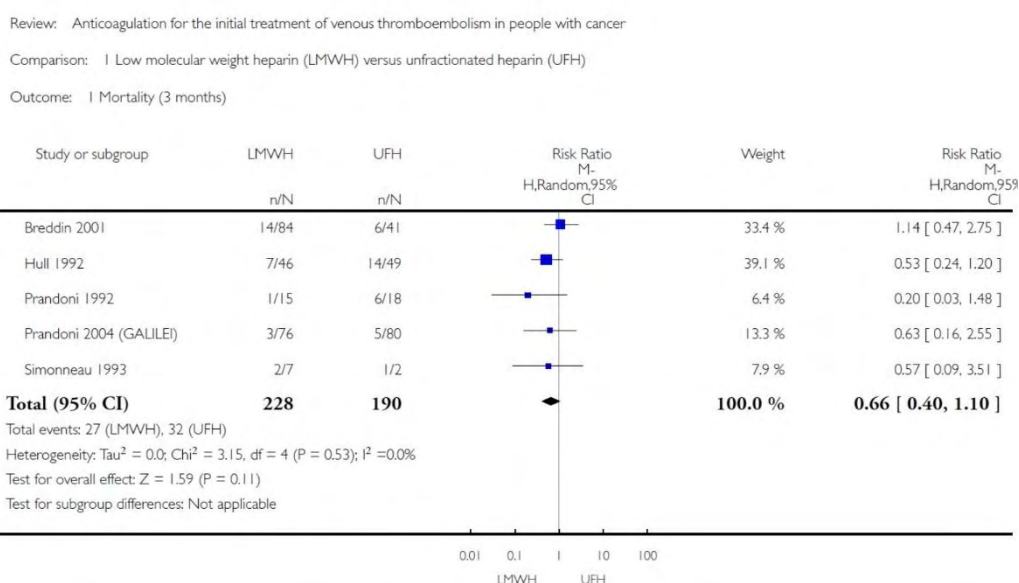
Εικόνα 7. Δοσολογία ενδοφλέβιας κλασικής ηπαρίνης στη θεραπεία της ΦΘΕΝ. Garcia et al. [45]

Οι MMBH προέρχονται από τον ενζυμικό πολυμερισμό της κλασικής ηπαρίνης, περιέχουν και αυτές τον ενεργό πεντασακχαρίτη και δρουν έμμεσα, μέσω της σύνδεσής τους με την αντιθρομβίνη III, αναστέλλοντας κυρίως τον παράγοντα FXa και λιγότερο τη θρομβίνη. Έχουν μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής και πιο σταθερό

φαρμακοκινητικό προφίλ, συγκριτικά με την UFH, χορηγούνται με βάση το βάρος και δεν είναι αναγκαία η τακτική εργαστηριακή παρακολούθηση και ρύθμιση της δόσης. Χορηγούνται υποδορίως, μία ή δύο φορές ημερησίως ανάλογα με το ιδιοσκεύασμα. Οι MMBH παρουσιάζουν χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης θρομβοπενίας και οστεοπόρωσης σε σχέση με την UFH. Αντίστοιχα πλεονεκτήματα έναντι της UFH, παρουσιάζει και το fondaparinux, ένα συνθετικό μόριο πεντασακχαρίτη, που συνδέεται με την αντιθρομβίνη III και έχει εκλεκτική, έμμεση, ανασταλτική δράση για τον FXa. Χορηγείται υποδορίως, μια φορά ημερησίως.

Οι MMBH, θεωρείται, ότι έχουν ευνοϊκό προφίλ, όσον αφορά τη θνητότητα των ασθενών, όταν χορηγούνται ως αρχική θεραπεία, συγκριτικά με την κλασική ηπαρίνη. Μια μετα-ανάλυση των Robertson et al, η οποία συνέκρινε τη χορήγηση MMBH με UFH ως αρχική θεραπεία σε ασθενείς που είχαν υποστεί ΦΘΕΝ σε γενικό πληθυσμό, ανέδειξε μικρότερο κίνδυνο υποτροπής της ΦΘΕΝ και λιγότερες μείζονες αιμορραγίες με τη χρήση MMBH ως αρχική θεραπεία, χωρίς όμως στατιστικά σημαντικές διαφορές, όσον αφορά στη συνολική θνητότητα στους τρεις μήνες. Ωστόσο, στην ανάλυση που αφορούσε στους ασθενείς με νεοπλασία (6 μελέτες με συνολικά 446 ασθενείς με κακοήθεια), αναδείχθηκε ότι η χρήση MMBH συσχετίστηκε με χαμηλότερη συνολική θνητότητα στους τρεις μήνες (OR:0,53, 95%CI, 0,33-0,85, p=0,009) [46]. Σε μια άλλη μετα-ανάλυση, που αφορούσε μόνο ασθενείς με νεοπλασία, η χρήση των MMBH ως αρχική θεραπεία, οδήγησε σε μια τάση μείωσης της ολικής θνητότητας στους τρεις μήνες, συγκριτικά με την κλασική ηπαρίνη, χωρίς όμως στατιστικά σημαντικά ευρήματα (RR: 0,66; 95% CI: 0,4-1,1) και χωρίς στατιστικά σημαντικές διαφορές στην επανεμφάνιση της ΦΘΕΝ (Εικόνα 8). Ομοίως, η μελέτη της χορήγησης του fondaparinux, δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές σε σχέση με τις MMBH [47].

Analysis I.1. Comparison I Low molecular weight heparin (LMWH) versus unfractionated heparin (UFH), Outcome I Mortality (3 months).



Εικόνα 8. Σύγκριση MMBH και κλασικής ηπαρίνης, αναφορικά με τη θνητότητα. Hakoum et al. [47]

Βάσει των ανωτέρω, οι MMBH προτιμώνται ως η αρχική παρεντερική θεραπεία, σε σχέση με τις υπόλοιπες θεραπευτικές επιλογές, δηλαδή την UFH ή το fondaparinux, οπότε η χορήγησή τους συνιστάται από τις κατευθυντήριες οδηγίες για την αρχική παρεντερική θεραπεία της ΦΘΕΝ σε ασθενείς με κακοήθειες κι εφόσον η κάθαρση κρεατινίνης είναι μεγαλύτερη των 30ml/min [41] [42].

Την αρχική θεραπεία ακολουθεί μακροχρόνια συνέχιση της αγωγής με κάποιο από τα αρχικά χορηγούμενα παρεντερικά φάρμακα, είτε με από του στόματος αντιπηκτικά, όπως οι ABK, είτε με τα άμεσα από του στόματος χορηγούμενα αντιπηκτικά (DOACs), edoxaban, rivaroxaban, apixaban και dabigatran για τουλάχιστον τρεις μήνες. Τα rivaroxaban και apixaban μπορούν να χορηγηθούν και ως αρχική θεραπεία για τη ΦΘΕΝ σύμφωνα με τις μελέτες EINSTEIN DVT, EINSTEIN PE και AMPLIFY [35] [36] [37].

Όταν η από του στόματος χορήγηση αντιπηκτικής θεραπείας, περιλαμβάνει τις ABK, η αποτελεσματικότητα της αγωγής και η συμμόρφωση, παρακολουθείται μέσω του προσδιορισμού του INR ανά τακτά χρονικά διαστήματα και για όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Το INR θεωρείται ότι ευρίσκεται σε θεραπευτικό εύρος, όταν κυμαίνεται από 2-3 [31].

Σχετικά πρόσφατα εισήχθησαν στη θεραπευτική τα DOACs (edoxaban, rivaroxaban, apixaban και dabigatran etexilate). Από μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες συνιστώνται ως αποτελεσματική θεραπεία στο γενικό πληθυσμό για τη θεραπεία της ΦΘΕΝ. Τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες συνέκριναν τα φάρμακα αυτά με τις MMBH, σε ασθενείς με νεοπλασία. Το rivaroxaban και το edoxaban συνιστώνται ως εναλλακτική επιλογή στη θεραπεία της ΦΘΕΝ σε ασθενείς με κακοήθεια. Η χορήγηση πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά σε ασθενείς που λαμβάνουν αντινεοπλασματική θεραπεία, που ενδεχομένως εμφανίζει αλληλεπιδράσεις με τα DOACs. Ομοίως, αυτοί οι αντιπηκτικοί παράγοντες πρέπει να χορηγούνται με περίσκεψη σε ασθενείς με νεοπλασίες του ουροποιητικού και του γαστρεντερικού, διότι υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας από αυτά τα οργανικά συστήματα [4] [41] [42] [43].

Το rivaroxaban χορηγείται και ως αρχική θεραπεία για την ΦΘΕΝ χωρίς να παρεμβάλλεται η χορήγηση παρεντερικής αγωγής με UFH, MMBH ή fondaparinux. Στην αρχική φάση της θεραπείας χορηγείται σε δόση 15 mg, δυο φορές ημερησίως για 21 ημέρες, και στη συνέχεια 20 mg, άπαξ ημερησίως [48]. Όταν πρόκειται να χορηγηθεί το edoxaban, πρέπει να προηγηθεί η χορήγηση παρεντερικής θεραπείας με MMBH ή άλλο ταχέως δρών αντιπηκτικό φάρμακο για τουλάχιστον 5 ημέρες. Ακολουθώς, χορηγείται το edoxaban, σε δόση 60 mg, 1x1. Μειωμένη δόση 30 mg, 1x1, χορηγείται αν το σωματικό βάρος είναι μικρό (≤ 60 κιλά), η κάθαρση κρεατινίνης, $CrCl \leq 50$ ml/min και ο ασθενής λαμβάνει φάρμακα που δρουν ως αναστολείς της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης [38].

Σε ασθενείς με υψηλού κινδύνου πνευμονική εμβολή, δηλαδή σε αυτούς με αιμοδυναμική αστάθεια, χορηγείται θεραπεία με θρομβολυτικά, όπως η streptokinase, urokinase, alteplase και reteplase. Η ενδοφλέβια θρομβόλυση συνιστάται ως θεραπεία εκλογής από τις κατευθυντήριες οδηγίες της ESC, έναντι των άλλων εναλλακτικών μεθόδων, δηλαδή της χειρουργικής εμβολεκτομής και της διακαθετηριακής αναρρόφησης, οι οποίες χρησιμοποιούνται στην περίπτωση που η θρομβόλυση αντενδείκνυται ή έχει αποτύχει, εφόσον αυτές είναι διαθέσιμες [4] [34]. Όμως, στην περίπτωση των ασθενών με νεοπλασματικά νοσήματα, τα δεδομένα που αναφέρονται στις μεθόδους αυτές είναι ελάχιστα.

Ο κίνδυνος αιμορραγίας από την ενδοφλέβια χορήγηση θρομβολυτικού παράγοντα, πρέπει να αξιολογείται σχολαστικά. Οι ασθενείς με κακοήθη νοσήματα,

εμφανίζουν υψηλότερο αιμορραγικό κίνδυνο όταν έχουν πολλαπλές συννοσηροτήτες, όταν η νεοπλασία εντοπίζεται στο γαστρεντερικό, ή υπάρχουν δευτεροπαθείς εντοπίσεις στο Κ.Ν.Σ. Στην παρούσα φάση, οι κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν η χορήγηση ενδοφλέβιας θρομβόλυσης να χορηγείται σε σοβαρή πνευμονική εμβολή υψηλού κινδύνου σύμφωνα με το PESI score και όταν υπάρχει δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας στο διαθωρακικό υπερηχογράφημα καρδιάς. Επίσης, μπορεί να χορηγηθεί σε επιλεγμένους ασθενείς με μαζική λαγονομηριαία θρόμβωση, όταν υπάρχει κίνδυνος για το σκέλος [33].

Άλλη θεραπευτική επιλογή, αποτελούν τα φίλτρα κάτω κοίλης φλέβας (inferior vena cava filters-IVC filters), μόνιμα ή προσωρινά, τα οποία τοποθετούνται στην κάτω κοίλη φλέβα κι εμποδίζουν μηχανικά τη μετανάστευση των θρόμβων που σχηματίζονται στο φλεβικό σύστημα των κάτω άκρων στην πνευμονική κυκλοφορία. Οι ενδείξεις τοποθέτησης είναι περιορισμένες και αφορούν ασθενείς με αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο, στους οποίους δεν είναι δυνατό να χορηγηθεί αντιπηκτική αγωγή. Τα φίλτρα πρέπει να αφαιρούνται μετά τη μείωση του αιμορραγικού κινδύνου. Πιθανές επιπλοκές, οι οποίες μπορεί να παρατηρηθούν κατά την τοποθέτηση IVC φίλτρου, είναι λανθασμένη τοποθέτηση, αιμορραγία, εμφάνιση λοίμωξης και θρόμβωση στην περιοχή του φίλτρου.

Στη μελέτη PREPIC αξιολογήθηκε η προσθήκη ή όχι μόνιμου IVC φίλτρου στην αντιπηκτική θεραπεία ασθενών με ΦΘΕΝ. Από τα ευρήματα φάνηκε ότι υπήρχε μείωση στην επίπτωση της ΠΕ, ωστόσο, δεν υπήρχε όφελος στην επιβίωση των ασθενών, ενώ, παράλληλα, αυξήθηκε σημαντικά η επίπτωση της ΕΒΦΘ μετά την προσθήκη του φίλτρου. Υπήρξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση της εμφάνισης ΕΒΦΘ με την ύπαρξη κακοήθειας [49].

Οι ογκολογικοί ασθενείς με συμπαγείς όγκους, φαίνεται ότι εμφάνισαν μείωση στη θνητότητα με τη χρήση IVC φίλτρων, ειδικά σε ηλικίες μεγαλύτερες των 60 ετών, χωρίς όμως να υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τη χρήση αντιπηκτικής αγωγής [50]. Η πλειοψηφία των μελετών που αφορούν τη χρήση των IVC φίλτρων σε ασθενείς με νεοπλασίες, δείχνουν ότι η χρήση των IVC φίλτρων δεν μεταβάλλει την επιβίωση των ασθενών, ενώ ανευρέθη αύξηση στην επίπτωση της ΕΒΦΘ [51] [52].

Οι κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν τη χρήση των IVC φίλτρων στην περίπτωση υποτροπής ΦΘΕΝ, σε περίπτωση υψηλού αιμορραγικού κινδύνου και όταν υπάρχει αντένδειξη για τη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής στην οξεία φάση της ΕΒΦΘ (Εικόνα 9). Τα IVC φίλτρα πρέπει να μπορούν να αφαιρεθούν όταν ο αιμορραγικός κίνδυνος μειωθεί [34] [41] [42].

| Αντενδείξεις χορήγησης θεραπευτικής αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με κακοήθεια |
|---|
| Απόλυτες αντενδείξεις |
| DOACs και λουπή αντιπηκτική αγωγή |
| Ενεργός, μείζονα, σοβαρή, ή πιθανώς απειλητική για τη ζωή αιμορραγία, μη αναστρέψιμη με φαρμακευτική ή χειρουργική παρέμβαση, ενεργός αιμορραγία σε κρίσιμη περιοχή ή όργανο (π.χ. ενδοκρανιακή, περικαρδιακή, οπισθοπεριτοναϊκή, ενδοφθάλμια, ενδομυϊκή με σύνδρομο διαμερίσματος, ενδορραχιαία) |
| Σοβαρή, μη ελεγχόμενη κακοήθης υπέρταση |
| Σοβαρή, μη αντιρροπούμενη διαταραχή ηπατικού μηχανισμού (π.χ. ηπατική ανεπάρκεια) |
| Σοβαρή διαταραχή λειτουργικότητας αιμοπεταλίων ή κληρονομούμενη διαταραχή πήξης |
| Επίμονη, σοβαρή θρομβοπενία (<20.000/μL) |
| Επεμβατική ιατρική πράξη υψηλού κινδύνου σε κρίσιμη περιοχή (όπως οσφυονωτιαία παρακέντηση, ραχιαία αναισθησία, τοποθέτηση επισκληρίδιου καθετήρα) |
| Ειδικές για τα DOACs |
| Συγχορήγηση αναστολέων ή επαγωγέων της P-γλυκοπρωτεΐνης ή του CYP3A4 |
| Σχετικές αντενδείξεις |
| DOACs και λουπή αντιπηκτική αγωγή |
| Ενδοκράνια ή ενδορραχιαία βλάβη με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας |
| Ενεργό έλκος γαστρεντερικού με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας |
| Ενεργός αλλά μη απειλητική για τη ζωή αιμορραγία (π.χ. μικροσκοπική αιματοουρία) |
| Ενδοκράνια ή αιμορραγία ΚΝΣ εντός των τελευταίων 4 εβδομάδων |
| Πρόσφατη, υψηλού κινδύνου χειρουργική επέμβαση ή αιμορραγικό συμβάν |
| Επίμονη θρομβοπενία (<50.000/μL) |
| Ασθενείς, στους οποίους η αντιπηκτική αγωγή έχει αβέβαιο όφελος |
| Ασθενεί που λαμβάνουν περίθαλψη τελικού σταδίου |
| Μειωμένο προσδόκιμο επιβίωσης, χωρίς όφελος στην παρηγορητική φροντίδα ή στην ανακούφιση συμπτωμάτων |
| Ασυμπτωματική ΦΘΕΝ με συνοδό υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο |
| Χαρακτηριστικά και αξίες ασθενούς |
| Επιθυμία ή άρνηση |
| Μη συμμόρφωση στο δοσολογικό σχήμα, στον τακτικό έλεγχο ή την παρακολούθηση |

Εικόνα 9. Αντενδείξεις χορήγησης θεραπευτικής αντιπηκτικής αγωγής, ASCO guidelines 2019[41]

Όταν η ΠΕ συνοδεύεται από αιμοδυναμική αστάθεια και δυσλειτουργία ή ανεπάρκεια της δεξιάς κοιλίας, πρέπει να γίνεται προσεκτική αναπλήρωση του όγκου με ενδοφλεβίως χορηγούμενα κρυσταλλοειδή διαλύματα, να χορηγούνται αγγειοσυσπαστικά και ινóτροπα φάρμακα, και μηχανική υποστήριξη της κυκλοφορίας [4].

Επομένως, η αρχική αντιπηκτική θεραπεία της ΦΘΕΝ, σε ασθενείς με κακοήθη νόσο, περιλαμβάνει τις MMBH, το fondaparinux, την UFH και το rivaroxaban. Το edoxaban, όταν αυτό είναι διαθέσιμο, μπορεί να χορηγηθεί μετά την πέμπτη ημέρα θεραπείας, μετά τη χορήγηση MMBH ή άλλου ταχέως δρώντος παρεντερικά χορηγούμενου αντιπηκτικού. Οι ABK αποτελούν εναλλακτική θεραπευτική προσέγγιση με συγκεκριμένες ενδείξεις. Οι MMBH, συνιστώνται από την πλειοψηφία των κατευθυντήριων οδηγιών, καθώς φαίνεται ότι παρουσιάζουν καλύτερο συνδυασμό αποτελεσματικότητας και ασφάλειας για αυτή την ομάδα των ασθενών.

3.2 Μακροχρόνια θεραπεία

Η μακροχρόνια θεραπεία (long-term treatment) αφορά το επόμενο σκέλος της θεραπείας, από την έβδομη περίπου ημέρα, έως και τον τρίτο (ως και έκτο) μήνα.

3.2.1. MMBH και ανταγωνιστές βιταμίνης K

Οι ογκολογικοί ασθενείς, συχνά εμφανίζουν αιμορραγικές επιπλοκές σχετιζόμενες με την αντιπηκτική αγωγή, αλλά και με τη χορηγούμενη αντινεοπλασματική θεραπεία ή χρειάζονται προσωρινή διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής λόγω διενέργειας επεμβατικών ιατρικών πράξεων. Επιπλέον, συχνά υπάρχουν γαστρεντερικά ενοχλήματα, όπως η ναυτία και έμετοι, λόγω της ίδιας της κακοήθειας ή και της χορηγούμενης χημειοθεραπείας, με αποτέλεσμα η από του στόματος χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής να είναι δυσχερής και το θεραπευτικό της αποτέλεσμα να επηρεάζεται από τις αλληλεπιδράσεις με τα φάρμακα και τις τροφές.

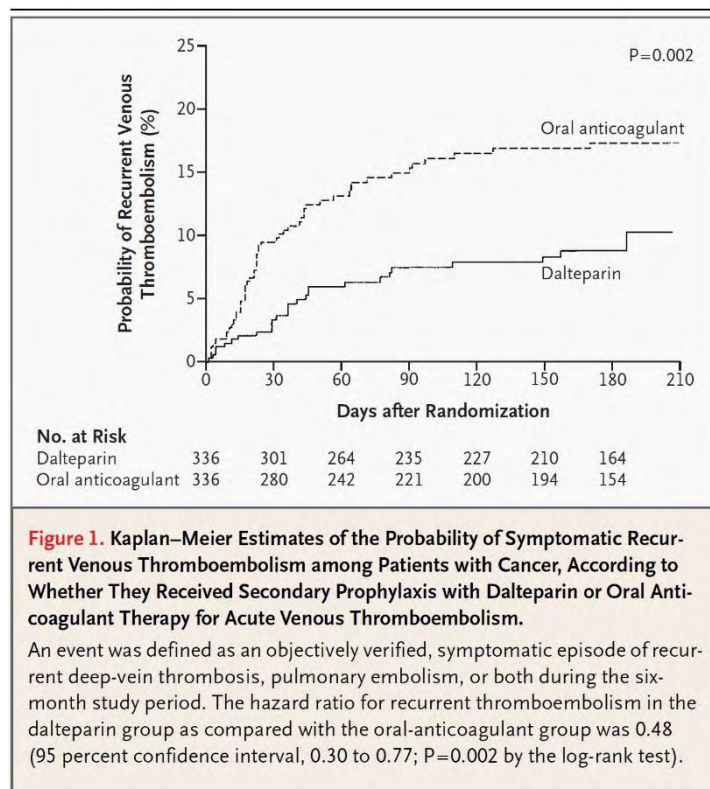
Οι MMBH αποτελούν ελκυστικούς παράγοντες και συνιστούν τους παράγοντες εκλογής για τη θεραπεία της ΦΘΕΝ σε ασθενείς με κακοήθειες, επειδή χορηγούνται υποδόρια, μια φορά ημερησίως, ή το πολύ δύο, ανάλογα με το ιδιοσκεύασμα, με βάση το σωματικό βάρος και συνήθως δεν χρειάζεται έλεγχος της δραστηριότητάς τους και τιτλοποίηση της δόσης τους. Ως προς την αποτελεσματικότητα, οι ασθενείς που θεραπεύονται με τη χορήγηση MMBH, εμφανίζουν λιγότερες υποτροπές ΦΘΕΝ. Σε περίπτωση που απαιτείται διακοπή των MMBH, η αιμοστατική λειτουργία αποκαθίσταται σύντομα, ανάλογα και με τα επίπεδα της νεφρικής λειτουργίας, συνήθως εντός 24 ωρών [53].

Για τους ασθενείς που θα επιλεγεί η χορήγηση ABK, απαιτείται τακτική εργαστηριακή παρακολούθηση και τιτλοποίηση της δόσης με τη ρύθμιση του INR σε επίπεδα από 2-3 και σε περίπτωση που απαιτείται διακοπή των ABK, χρειάζεται χρονικό διάστημα 3-4 ημερών για την επάνοδο των αιμοστατικών παραμέτρων στο φυσιολογικό [53].

Οι μελέτες που αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των MMBH, σε σχέση με τις ABK ήταν αρκετές. Στη μελέτη CANTHANOX, οι Meyer et al, συνέκριναν τη χορήγηση ενοξαπαρίνης σε θεραπευτική δόση, 1,5 mg/kg άπαξ ημερησίως με τιτλοποιημένες δόσεις βαρφαρίνης. Η διάρκεια θεραπείας ήταν τρεις μήνες και η μελέτη περιλάμβανε 146 ασθενείς με ΦΘΕΝ και κακοήθεια. Από τα αποτελέσματα φάνηκε ότι η ενοξαπαρίνη ήταν το ίδιο αποτελεσματική με τη βαρφαρίνη. Στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν ενοξαπαρίνη παρατηρήθηκαν λιγότερες μείζονες αιμορραγίες (7% στην ομάδα της ενοξαπαρίνης και 16% στην ομάδα της βαρφαρίνης, $p=0,09$), ενώ δεν παρατηρήθηκαν θανατηφόρες αιμορραγίες, αντίθετα με την ομάδα της βαρφαρίνης ($p=0,03$) [54].

Ακολούθησε η μελέτη CLOT, που περιλάμβανε 336 ογκολογικούς ασθενείς που έλαβαν δαλτεπαρίνη (200 IU/Kg ημερησίως, υποδορίως για ένα μήνα, και στη συνέχεια 150 IU/Kg ημερησίως, υποδορίως). Την ομάδα σύγκρισης αποτέλεσαν 336 ασθενείς που έλαβαν βαρφαρίνη, για 6 μήνες σε τιτλοποιημένες δόσεις. Από αυτούς τους ασθενείς, το 78% λάμβανε αντινεοπλασματική θεραπεία, ενώ το 67% σε κάθε ομάδα είχε δευτεροπαθείς εντοπίσεις κατά την τυχαιοποίηση, ήταν δηλαδή υψηλού κινδύνου ασθενείς. Συνολικά, 27/336 ασθενείς εμφάνισαν νέο επεισόδιο ΦΘΕΝ στην ομάδα της δαλτεπαρίνης, συγκριτικά με 53/336 ασθενείς που έλαβαν ανταγωνιστή της βιταμίνης K (HR=0,48; $p=0,002$). Συνεπώς, η χρήση δαλτεπαρίνης ήταν πιο αποτελεσματική συγκριτικά με τη βαρφαρίνη και συνδέθηκε με 52% μείωση του

κινδύνου για υποτροπή της ΦΘΕΝ, ενώ δεν παρουσιάστηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στα επεισόδια αιμορραγίας και στη θνητότητα (Εικόνα 10) [55]. Μεγαλύτερο όφελος από τη χορήγηση δαλτεπαρίνης παρατηρήθηκε και στους ασθενείς υψηλού κινδύνου για υποτροπές και αιμορραγικά συμβάματα, δηλαδή στους ασθενείς που λάμβαναν χημειοθεραπεία ή είχαν μεταστατική νόσο, όπως φάνηκε και σε υπο-ανάλυση της CLOT [56].



Εικόνα 10. Πιθανότητα επανεμφάνισης ΦΘΕΝ με MMBH και ABK. Lee et al. CLOT study [55]

Στη μελέτη ONCENOX, περιλήφθηκε μικρός αριθμός ασθενών. Οι ασθενείς έλαβαν ενοξαπαρίνη και έγινε σύγκριση με την βαρφαρίνη. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η θεραπεία με ενοξαπαρίνη ήταν αποτελεσματική και καλώς ανεκτή για την αντιμετώπιση της ΦΘΕΝ σε ασθενείς με νεοπλασία [57].

Στη μελέτη Main-LITE, αξιολογήθηκε η χορήγηση τινζαπαρίνης 175 U/ κιλό άπαξ ημερησίως, και συγκρίθηκε με τη χορήγηση βαρφαρίνης. Η διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής ήταν τρεις μήνες. Η μελέτη περιλάμβανε ασθενείς με κακοήθεια και συμπτωματική εγγύς ΕΒΦΘ. Παρατηρήθηκε ότι η χορήγηση τινζαπαρίνης σχετίστηκε με λιγότερες υποτροπές ΦΘΕΝ σε σύγκριση με τη χορήγηση βαρφαρίνης (7% και 16%, αντίστοιχα, p=0,44), για το χρονικό διάστημα παρακολούθησης των ασθενών, που ήταν 12 μήνες. Δεν υπήρχαν διαφορές στις αιμορραγικές επιπλοκές και στη θνητότητα [58].

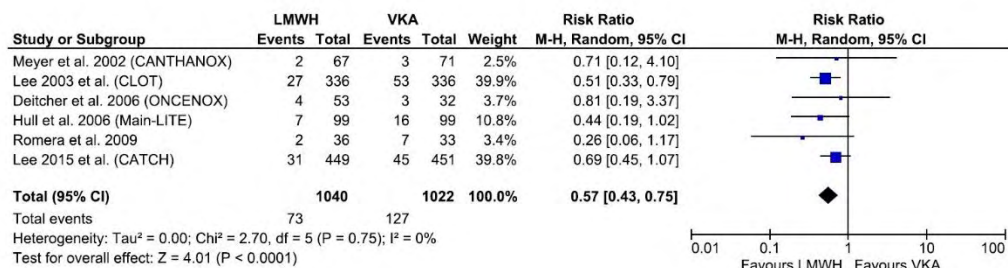
Σε μια άλλη μελέτη αξιολογήθηκαν 249 ασθενείς με ΕΒΦΘ των κάτω άκρων, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν τινζαπαρίνη ή ασενοκουμαρόλη. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά, στις υποτροπές της θρόμβωσης, ενώ η τινζαπαρίνη είχε ευνοϊκότερη επίδραση στην επανασηραγγοποίηση του αυλού. Η μελέτη αυτή συμπεριλάμβανε ασθενείς με κακοήθεια και γενικό πληθυσμό. Στην υπο-ομάδα των ασθενών με νεοπλασία, που περιλάμβανε 69 ασθενείς που έλαβαν

τινζαπαρίνη, παρατηρήθηκε μια τάση μείωσης των υποτροπών ΦΘΕΝ (5,5% συγκριτικά με 21,2%, στην ομάδα της ασενοκουμαρόλης, $p=0,06$) [59].

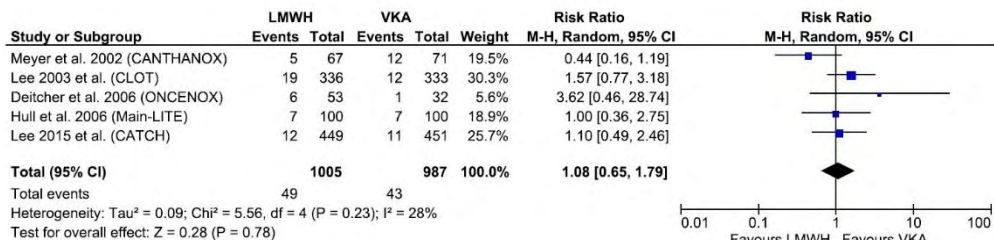
Στη μελέτη CATCH συγκρίθηκε η χορήγηση MMBH και βαρφαρίνης σε ασθενείς με νεοπλασία και οξεία ΕΒΦΘ. Συμπεριλήφθηκαν 900 ασθενείς, εκ των οποίων το 55% σε κάθε ομάδα είχε προχωρημένη νόσο με μεταστάσεις, ενώ το 42% λάμβανε συστηματική χημειοθεραπεία. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε τινζαπαρίνη υποδορίως σε θεραπευτική δόση, είτε βαρφαρίνη για έξι μήνες. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στους θανάτους, τις μείζονες αιμορραγίες και τα νέα επεισόδια ΦΘΕΝ μεταξύ των δυο ομάδων ασθενών. Ωστόσο, οι ασθενείς που έλαβαν τινζαπαρίνη εμφάνισαν λιγότερες μη μείζονες αιμορραγίες (HR: 0,58, 95% CI: 0,4-0,84, $p=0,004$) [60].

Σε μια υπο-ανάλυση της μελέτης CATCH, φάνηκε ότι η πιθανότητα εμφάνισης τουλάχιστον ενός επεισοδίου μείζονος ή μη αιμορραγίας, που έρχοζε ιατρικής παρέμβασης, ήταν χαμηλότερη στους ασθενείς που λάμβαναν τινζαπαρίνη ($p=0,009$), ενώ η παρουσία ενδοκράνιας κακοήθειας και ηλικίας μεγαλύτερης των 75 ετών, αύξανε σημαντικά την πιθανότητα εμφάνισης αιμορραγίας [61]. Η παρουσία διαταραχής της νεφρικής λειτουργίας στους ασθενείς της μελέτης, εμφάνισε σημαντική συσχέτιση με την υποτροπή της ΦΘΕΝ και των μείζονων αιμορραγιών συγκριτικά με τους ασθενείς που είχαν φυσιολογική νεφρική κάθαρση [62].

Σε μια ανασκόπηση έξι μελετών σύγκρισης των MMBH και της κλασικής αγωγής με ABK αναφέρεται μείωση του κινδύνου για επανεμφάνιση θρόμβωσης 43% με τη χορήγηση των MMBH σε σύγκριση με τις ABK, ενώ στις μείζονες αιμορραγίες δεν παρατηρήθηκε διαφορά (Εικόνα 11 α, β) [63].

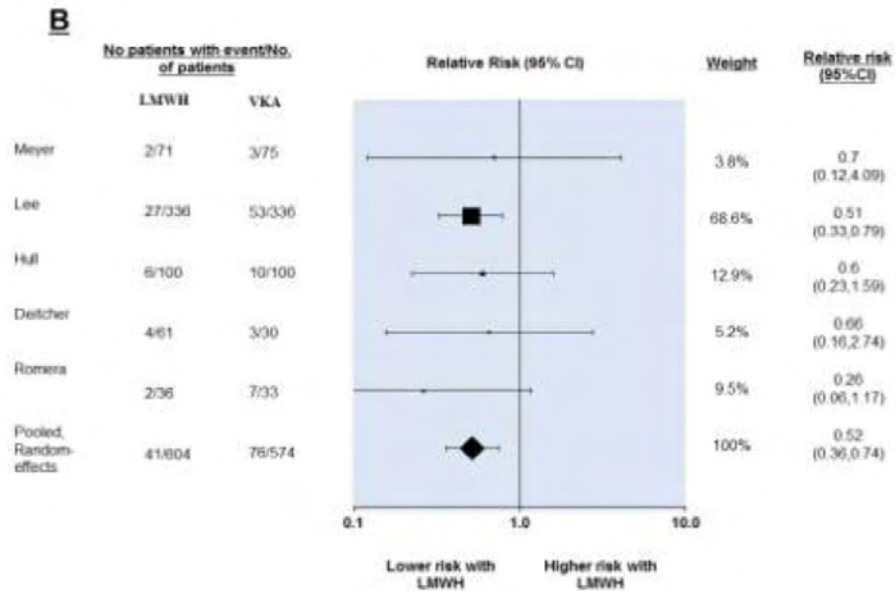


Εικόνα 11α. Σύγκριση MMBH-ABK στη θεραπεία ΦΘΕΝ σε ασθενείς με ενεργό κακοήθεια: υποτροπή ΦΘΕΝ. N van Es et al. 2015 [63]

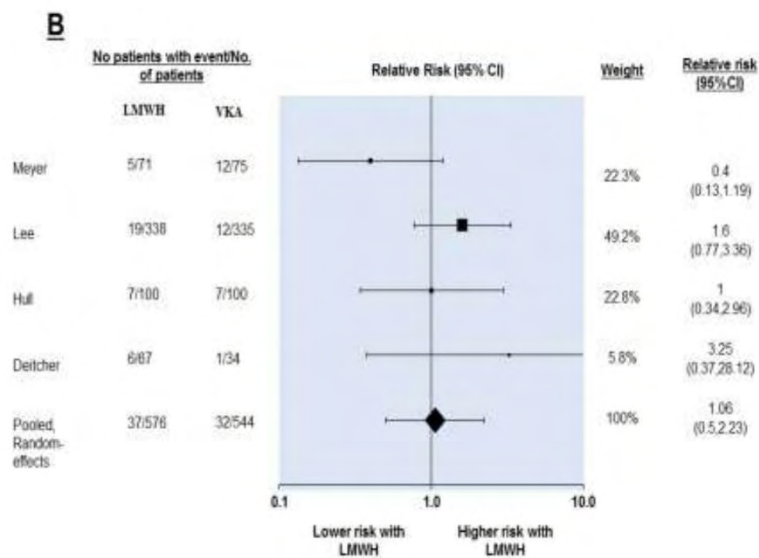


Εικόνα 11β. Σύγκριση MMBH-ABK στη θεραπεία ΦΘΕΝ σε ασθενείς με ενεργό κακοήθεια: μείζονες αιμορραγίες. N van E et al. 2015 [63]

Επομένως, φαίνεται ότι οι ΜΜΒΗ πλεονεκτούν έναντι των κουμαρινικών αντιπηκτικών καθώς, βάσει των ανωτέρω μελετών, η χορήγησή τους σε νεοπλασματικούς ασθενείς που έχουν υποστεί θρόμβωση, μειώνει τον κίνδυνο υποτροπής ΦΘΕΝ (RR: 0,52;95% CI: 0,36-0,74), χωρίς να αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο μειζόνων αιμορραγιών (RR: 1,06, 95% CI: 0,5-2,23) (Εικόνα 12 α, β) [64].



Εικόνα 12α. Σχετικός κίνδυνος υποτροπής ΦΘΕΝ-σύγκριση ΜΜΒΗ-ΑΒΚ. Carrier et al. 2014 [64]



Εικόνα 12β. Σχετικός κίνδυνος μειζόνων αιμορραγιών-σύγκριση ΜΜΒΗ-ΑΒΚ. Carrier et al. 2014 [64]

Με βάση τις παραπάνω μελέτες (Πίνακας 1), οι MMBH αποτελούν φάρμακα εκλογής για τη θεραπεία ασθενών με κακοήθειες και ΦΘΕΝ. Η τινζαπαρίνη, η δαλτεπαρίνη και η ενοξαπαρίνη έχουν ερευνηθεί περισσότερο.

| Μελέτες | Αριθμός ασθενών | Φαρμακευτικοί παράγοντες | Μέτρα έκφρασης | Πρωτογενές καταληκτικό σημείο, αριθμός ασθενών (%) | Μειζονες αιμορραγίες, αριθμός ασθενών (%) |
|---------------------------|---------------------------|---|---|--|---|
| Meyer et al. 2002 [54] | 146 | -ενοξαπαρίνη 1,5 mg/κλ.ό ΒΣ, 1x1 για 3 μήνες -ενοξαπαρίνη 1,5 mg/κλ.ό ΒΣ για τουλάχιστον 4 ημέρες και βαρφαρίνη | Συνδυαστικό: Υποτροπή ΦΘΕΝ ή μειζών αιμορραγία | ομάδα ενοξαπαρίνης: 7/71 (10.5%) ομάδα βαρφαρίνης: 15/75 (21.1%) p=.09 | ομάδα ενοξαπαρίνης: 5/71 (7%) ομάδα βαρφαρίνης: 12/75 (16%) p=.09 |
| Lee et al. 2003 [55] | 676 | -δαλτεπαρίνη 200 IU/κλ.ό ΒΣ, 1x1 για ένα μήνα, ακολούθως 150 IU/κλ.ό ΒΣ για συνολικά 6 μήνες -δαλτεπαρίνη 200 IU/κλ.ό ΒΣ, 1x1x5-7 ημέρες και ABK για 6 μήνες | Συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕΝ | ομάδα δαλτεπαρίνης: 27/336 ομάδα ABK: 53/336 p=0.002 | ομάδα δαλτεπαρίνης: 19/338 (6%) ομάδα ABK: 12/335 (4%) p=0.27 |
| Deitcher et al. 2006 [57] | 91 | ενοξαπαρίνη 1 mg/κλ.ό ΒΣ δις ημερησίως για 5 ημέρες και κατόπιν: -ενοξαπαρίνη 1mg/κλ.ό ΒΣ, 1x1 για 175 ημέρες -ενοξαπαρίνη 1,5 mg/κλ.ό ΒΣ, 1x1 για 175 ημέρες -βαρφαρίνη | Υποτροπή ΦΘΕΝ ή επέκταση θρόμβωσης | ομάδα ενοξαπαρίνης 1mg/κλ.ό ΒΣ: 2/29 (6.9%) ομάδα ενοξαπαρίνης 1.5mg/ κλ.ό ΒΣ: 2/32 (6.3%) ομάδα βαρφαρίνης: 3/30 (10%) | ομάδα ενοξαπαρίνης 1mg/κλ.ό ΒΣ: 2/31 (6.5%) ομάδα ενοξαπαρίνης 1.5mg/ κλ.ό ΒΣ: 4/36 (11.1%) ομάδα βαρφαρίνης: 1/34 (2.9%) |
| Hull et al. 2006 [58] | 200 | -τινζαπαρίνη 175 U/κλ.ό ΒΣ, 1x1 για 3 μήνες -UFH για 6 ημέρες και βαρφαρίνη | Υποτροπή ΦΘΕΝ στους 3 και 12 μήνες ή θάνατος | Υποτροπή ΦΘΕΝ (12 μήνες): -ομάδα τινζαπαρίνης: 7/100 (7%) -ομάδα βαρφαρίνης: 16/100 (16%) p=.044 Θάνατος (12 μήνες): -ομάδα τινζαπαρίνης: 47/100 (47%) -ομάδα βαρφαρίνης: 47/100 (47%) | ομάδα τινζαπαρίνης: 7/100 (7%) ομάδα βαρφαρίνης: 7/100 (7%) |
| Romera et al. 2009 [59] | 69 (ανάλυση υποπληθυσμού) | -τινζαπαρίνη 175 U/κλ.ό ΒΣ, 1x1 για 6 μήνες -τινζαπαρίνη 175 U/κλ.ό ΒΣ και ακολούθως, ασενοκουμαρόλη | Συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕΝ στους 6 και 12 μήνες | Υποτροπή ΦΘΕΝ (12 μήνες): -ομάδα τινζαπαρίνης: 2/33 (5.5%) -ομάδα ασενοκουμαρόλης: 7/36 (21.2%) p=0.06 | δεν αναφέρονται για τον υποπληθυσμό των ογκολογικών ασθενών |
| Lee et al. 2015 [60] | 900 | -τινζαπαρίνη 175 U/κλ.ό ΒΣ, 1x1 για 6 μήνες -τινζαπαρίνη 175 U/κλ.ό ΒΣ για 5-10 ημέρες και βαρφαρίνη | Συμπτωματική ή μη υποτροπή ΦΘΕΝ | ομάδα τινζαπαρίνης: 31/449 (7.2%) ομάδα βαρφαρίνης: 45/451 (10.5%) p=.07 | ομάδα τινζαπαρίνης: 12/449 ομάδα βαρφαρίνης: 12/451 p=.77 |

Πίνακας 1. Τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες σύγκρισης MMBH-ABK

Ομοίως, θετικά αποτελέσματα σχετικά με τη λύση του θρόμβου και την καλή ανοχή, αναφέρθηκαν και με τη χρήση bemiparin, σε μια αναδρομική μελέτη παρατήρησης, που έλαβε μέρος στην Τουρκία [65].

Οι κατευθυντήριες οδηγίες του ACCP, της ESC, της ESMO, το NCCN και το International Initiative for Thrombosis and Cancer (ITAC), συνιστούν τη χορήγηση των ΜΜΒΗ ως θεραπεία πρώτης εκλογής για την αντιμετώπιση της ΦΘΕΝ σε ασθενείς με νεοπλασίες [4] [33] [34] [42] [66]. Η χρήση των ΑΒΚ αποτελεί ασφαλή εναλλακτική επιλογή [67].

3.2.2 Αμέσως δρώντα από το στόμα αντιπηκτικά (DOACs)

Τα DOACs είναι μια ομάδα φαρμάκων που χορηγούνται από το στόμα και δρουν αναστέλλοντας ένα μοναδικό παράγοντα πήξης. Στην ομάδα αυτή, περιλαμβάνονται τα φάρμακα dabigatran etexilate, edoxaban, rivaroxaban και apixaban (Εικόνα 13) [68].

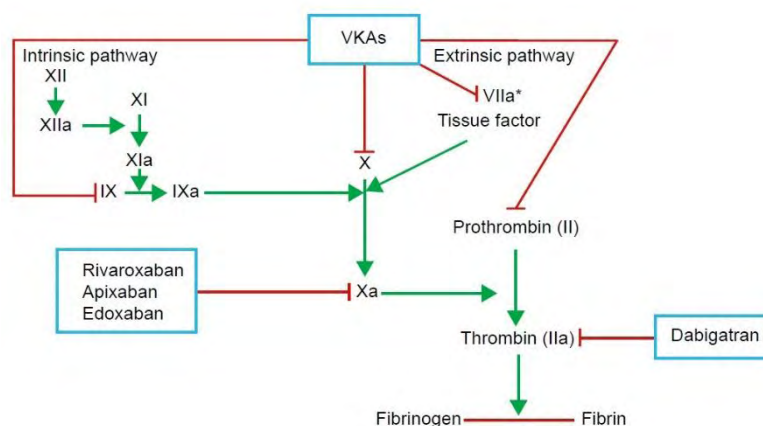


Figure 1 Mechanism of anticoagulants effect of indirect (VKAs) and direct anti-IIa and anti-Xa anticoagulants (NOACs).
Note: *VKA does not inhibit FVIIa, but prevents their synthesis, like other vitamin K-dependent factors (eg. II, IX, and X).
Abbreviations: NOACs, non-vitamin K antagonist oral anticoagulants; VKAs, vitamin K antagonists; FVIIa, activated factor VII.

Εικόνα 13. Μηχανισμός δράσης DOACs. Mekaj et al. 2015 [68]

Τα φάρμακα αυτά έχουν εγκριθεί για την προφύλαξη από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο σε ασθενείς με μη βαλβιδικής αιτιολογίας κολπική μαρμαρυγή, για την πρωτογενή πρόληψη της μετεγχειρητικής ΦΘΕΝ και για τη θεραπεία και τη δευτερογενή πρόληψη της ΦΘΕΝ. Το rivaroxaban χορηγείται, επίσης για την πρόληψη αθηροθρομβωτικών επεισοδίων μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο με παράλληλη χορήγηση αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων. Η χορήγησή τους αντενδείκνυται σε ενεργό αιμορραγία, διαταραχές της αιμόστασης, σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, στην κύηση και στο θηλασμό, σε ασθενείς με προσθετικές μεταλλικές καρδιακές βαλβίδες, καθώς και σε ασθενείς με σοβαρή χρόνια νεφρική νόσο, που ευρίσκονται σε εξωνεφρική κάθαρση. Σε ασθενείς με μέτρια επηρεασμένη νεφρική λειτουργία, αναλόγως του εκτιμώμενου ρυθμού σπειραματικής διήθησης πρέπει να τροποποιείται η δόση του παράγοντα που χορηγείται.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες των DOACs περιλαμβάνουν την εκδήλωση αιμορραγιών, αναιμίας, σημεία από το γαστρεντερικό σύστημα, όπως δυσπεψία, η οποία απαντάται συχνότερα με τη χορήγηση dabigatran. Κνησμός, περιφερικά οίδημα, δερματικά εξανθήματα και αύξηση τρανσαμινασών αφορούν κυρίως στη χρήση του rivaroxaban και εμφανίζονται σπανιότερα. Προσοχή κατά τη χορήγησή τους, απαιτείται όταν χορηγούνται παράλληλα με άλλα αντιθρομβωτικά φάρμακα ή σκευάσματα που αναστέλλουν το κυτόχρωμα P450-3A4 (CYP3A4) ή την p-γλυκοπρωτεΐνη, τα οποία μπορεί να επηρεάσουν τη συγκέντρωσή τους στο πλάσμα, και τα οποία συχνά λαμβάνονται από ασθενείς με κακοήθειες (Εικόνα 14) [69].

Table 1. Common drug–drug interactions with direct-acting oral anticoagulants.¹⁴

| | Dabigatran | Rivaroxaban | Apixaban | Edoxaban |
|---|---|---|---|---|
| Interaction effect | P-glycoprotein | P-glycoprotein CYP3A4 | P-glycoprotein CYP3A4 | P-glycoprotein |
| Increases DOAC plasma levels^a | | Dasatinib Imatinib | Dasatinib Imatinib | |
| | Lapatinib Nilotinib Sunitinib Tamoxifen | Lapatinib Nilotinib Sunitinib Tamoxifen | Lapatinib Nilotinib Sunitinib Tamoxifen | Lapatinib Nilotinib Sunitinib Tamoxifen |
| Reduces DOAC plasma levels^b | Dexamethasone Doxorubicin Enzalutamide Vinblastine | Dexamethasone Doxorubicin Enzalutamide Vinblastine | Dexamethasone Doxorubicin Enzalutamide Vinblastine | Dexamethasone Doxorubicin Enzalutamide Vinblastine |

DOAC = direct-acting oral anticoagulants.

a = Drugs that inhibit P-glycoprotein or CYP3A4 can increase DOAC levels

b = Drugs that induce P-glycoprotein or CYP3A4 can lower DOAC levels.

Εικόνα 14. Αλληλεπιδράσεις DOACs. Noble S. 2019 [69]

Το dabigatran etexilate είναι ένας άμεσος αναστολέας της θρομβίνης, τόσο της ελεύθερης, όσο και της δεσμευμένης, χορηγείται ως προφάρμακο, μεταβολίζεται από τις εστεράσες του ήπατος και μετατρέπεται στην ενεργό μορφή του. Έχει χρόνο ημίσειας ζωής 12-17 ώρες, ενώ απεκκρίνεται κυρίως (σε ποσοστό 80%) από τους νεφρούς. Έτσι, αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρά διαταραγμένη νεφρική λειτουργία (CrCl<30 ml/min).

Το dabigatran συγκρίθηκε με τη βαρφαρίνη σε 2.500 ασθενείς με ΦΘΕΝ. Η διάρκεια της μελέτης ήταν έξι μήνες (μελέτη RE-COVER). Η αρχική θεραπεία μετά την διάγνωση περιλάμβανε έναν από τους γνωστούς αντιπηκτικούς παράγοντες (MMBH, UFH, fondaparinux) για τουλάχιστον πέντε ημέρες (η μέση διάρκεια χορήγησης ήταν εννέα ημέρες) και στη συνέχεια, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε βαρφαρίνη σε τιτλοποιημένες δόσεις, είτε dabigatran, σε δοσολογία 150 mg, δυο φορές ημερησίως.

Η μελέτη αυτή έδειξε ότι το dabigatran ήταν μη κατώτερο της βαρφαρίνης όσον αφορά την αποτελεσματικότητα, δηλαδή την πιθανότητα νέας εμφάνισης ΦΘΕΝ, δεν είχε στατιστικά σημαντικές διαφορές στις μείζονες αιμορραγίες, ενώ τα επεισόδια αιμορραγιών ήταν λιγότερα στην ομάδα του dabigatran [39].

Στη μελέτη RE-COVER II, η οποία ακολούθησε, χρησιμοποιήθηκε πάλι το ίδιο θεραπευτικό σχήμα. Η μελέτη έδειξε ότι το dabigatran ήταν εξίσου αποτελεσματικό με τη βαρφαρίνη, οι διαφορές στις μείζονες αιμορραγίες δεν ήταν στατιστικά σημαντικές, ενώ οι συνολικές αιμορραγίες ήταν λιγότερες με το dabigatran, οπότε το 2014, το φάρμακο πήρε έγκριση για συνέχιση της θεραπείας της ΦΘΕΝ μετά την αρχική παρεντερική αγωγή, στο γενικό πληθυσμό [40].

Σε αυτές τις δυο μελέτες συμπεριλήφθηκαν 335 ασθενείς με ενεργό κακοήθεια, η οποία ήταν ήδη γνωστή κατά την τυχαιοποίηση ή διεγνώσθη κατά τη διάρκεια της μελέτης. Σε υπο-ανάλυση αυτών των ασθενών, αποδείχθηκε ότι το dabigatran και η βαρφαρίνη είχαν παρόμοια αποτελεσματικότητα και ασφάλεια, χωρίς σημαντικές διαφορές μεταξύ των δυο μορφών θεραπείας [70].

Το rivaroxaban είναι άμεσος αναστολέας του παράγοντα πήξης FXa, ο οποίος είναι ελεύθερος, δεσμευμένος στο ινώδες ή στο σύμπλεγμα της προθρομβινάσης. Έχει

προβλέψιμη φαρμακοκινητική, γρήγορη έναρξη δράσης, χρόνο ημίσειας ζωής 7-11 ώρες και απεκκρίνεται κατά 33% αναλλοίωτο από τους νεφρούς, ενώ η υπόλοιπη ποσότητα έχει ηπατική απέκκριση.

Οι μελέτες φάσης ΙΙΙ που αξιολόγησαν τη χορήγηση του rivaroxaban στη θεραπεία της ΦΘΕΝ, τόσο της ΕΒΦΘ, όσο και της ΠΕ, δημοσιεύθηκαν το 2010 (EINSTEIN-DVT) και το 2012 (EINSTEIN-PE), αντίστοιχα.

Το rivaroxaban χορηγήθηκε σε δοσολογία 15mg, δυο φορές ημερησίως για 21 ημέρες, ως αρχική θεραπεία, και ακολούθως 20mg, μια φορά την ημέρα, χωρίς ανάγκη αρχικής συγχορήγησης παρεντερικής θεραπείας. Η σύγκριση έγινε με την κλασική θεραπευτική αγωγή (αρχική χορήγηση παρεντερικής θεραπείας και ακολούθως βαρφαρίνη σε τιτλοποιημένες δόσεις).

Στις μελέτες αυτές, αναδείχθηκε η μη-κατωτερότητα του rivaroxaban σε σχέση με τη βαρφαρίνη για τη θεραπεία της ΕΒΦΘ και της ΠΕ, όσον αφορά στη συμπτωματική επανεμφάνιση θρόμβωσης, ενώ τα αιμορραγικά συμβατάματα ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες.

Ειδικότερα, στη μελέτη EINSTEIN-PE, παρατηρήθηκαν λιγότερα επεισόδια μείζονων αιμορραγιών στους ασθενείς που λάμβαναν rivaroxaban (HR: 0,49, 95% CI: 0,31-0,79, $p=0,003$) και, κυρίως, μικρότερος αριθμός ενδοκράνιων αιμορραγιών συγκριτικά με αυτούς που θεραπεύονταν με βαρφαρίνη [36] [37].

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του rivaroxaban επιβεβαιώθηκαν και για την παρατεταμένη θεραπεία της ΦΘΕΝ, μετά τους έξι μήνες. Το rivaroxaban χορηγήθηκε σε δόση 10mg, άπαξ ημερησίως, μετά τους έξι πρώτους μήνες αγωγής [37] [71].

Ο αριθμός των ογκολογικών ασθενών που συμπεριλήφθηκαν και σε αυτές τις μελέτες ήταν μικρός, αφού μόνο περίπου το 8% των ασθενών (655 ασθενείς) είχε ενεργό καρκίνο κατά τον χρόνο ένταξης στη μελέτη, ή διεγνώσθη κατά τη διάρκειά της. Και σε αυτούς τους ασθενείς με ενεργό καρκίνο, η χορήγηση του rivaroxaban ήταν εξίσου αποτελεσματική με τη βαρφαρίνη, με παρόμοια ποσοστά εμφάνισης αιμορραγιών και μικρή διαφορά στις μείζονες αιμορραγίες (HR: 0,42;95% CI: 0,18-0,99, $p=0,047$) [72].

Ένας άλλος εκλεκτικός αναστολέας του παράγοντα FXa, το apixaban παρουσιάζει ταχεία απορρόφηση, έχει χρόνο ημιζωής περίπου 12 ώρες (8-15 ώρες), ενώ έχει τη μικρότερη νεφρική απέκκριση συγκριτικά με τα άλλα DOACs, αφού απεκκρίνεται κατά 27% από τη νεφρική οδό.

Στη μελέτη AMPLIFY, συγκρίθηκε με τη βαρφαρίνη για τη θεραπεία της φλεβικής θρομβοεμβολής, χορηγούμενο σε δοσολογία 10 mg, δυο φορές ημερησίως για 7 ημέρες και, κατόπιν 5mg, δυο φορές ημερησίως.

Το apixaban αποδείχθηκε εξίσου αποτελεσματικό με τη συνήθη θεραπεία, δηλαδή τα κουμαρινικά αντιπηκτικά, στο γενικό πληθυσμό, ενώ φάνηκε ότι είναι πιο ασφαλές. Οι αιμορραγίες, μείζονες και μη, ήταν στατιστικά σημαντικά λιγότερες, (RR: 0,31;95% CI: 0,17-0,55, $p<0,001$) και (RR: 0,44;95% CI: 0,36-0,55, $p<0,001$), αντίστοιχα [35]. Παράλληλα, το apixaban φάνηκε ότι ήταν εξίσου αποτελεσματικό, στη δόση των 5mg, δις ημερησίως ως μακροχρόνια θεραπεία, είτε στη δόση 2,5 mg, δις ημερησίως, κατά την παρατεταμένη θεραπεία, πέραν των έξι μηνών. Η μικρότερη δόση ήταν περισσότερο ασφαλής ως προς τις αιμορραγίες [73].

Από τους ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη AMPLIFY, μόνο το 3,1% (169 ασθενείς) είχε ενεργό καρκίνο κατά την είσοδο στη μελέτη, και από αυτούς περίπου το 1/3 είχε μεταστατική νόσο, ενώ το 6,8% (365 ασθενείς) είχε ιστορικό κακοήθειας, χωρίς ενεργό καρκίνο. Ωστόσο, στο μικρό αυτό αριθμό των ασθενών με

ενεργό κακοήθεια, το arixaban εμφάνισε παρόμοια αποτελεσματικότητα, ενώ στους ασθενείς με ενεργό καρκίνο συσχετίστηκε με λιγότερα αιμορραγικά συμβάματα, συγκριτικά με τη βαρφαρίνη [74].

Το edoxaban αναστέλλει τον παράγοντα FXa και έχει ταχεία έναρξη δράσης. Έχει χρόνο ημίσειας ζωής 10-14 ώρες, ενώ έχει κυρίως νεφρική απέκκριση. Χορηγείται σε δόση 60mg, 1x1, ωστόσο, χρειάζεται μείωση της δοσολογίας στα 30mg ημερησίως σε περίπτωση μέτριας διαταραχής της νεφρικής λειτουργίας (CrCl: 30-50 ml/min), χαμηλού βάρους σώματος (≤ 60 κιλά) ή σε συγχορήγηση αναστολέων της p-γλυκοπρωτεΐνης.

Κατά τη θεραπεία της ΦΘΕΝ, πρέπει να προηγείται της χορήγησής του, παρεντερική θεραπεία για τουλάχιστον 5 ημέρες.

Στη μελέτη φάσης III, HOKUSAI-VTE, το edoxaban αποδείχθηκε μη-κατώτερο των κουμαρινικών αντιπηκτικών στην πρόληψη υποτροπής ΦΘΕΝ ή, σχετιζόμενου με αυτήν θανάτου, ενώ ήταν περισσότερο ασφαλές, αφού παρατηρήθηκαν σημαντικά λιγότερα μείζονα και μη, κλινικά εμφανή αιμορραγικά συμβάματα (HR: 0,81;95% CI: 0,71-0,94, $p=0,004$), με λιγότερες αριθμητικά ενδοκράνιες αιμορραγίες, συγκριτικά με τη βαρφαρίνη [38].

Από τους ασθενείς αυτούς, περίπου το 9%, έπασχε από κακοήθη νόσο, ενώ από αυτούς το 6% είχε συνοδές μεταστάσεις. Η αποτελεσματικότητα ήταν παρόμοια και στους ασθενείς με ενεργό νεοπλασία που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, με λιγότερες κλινικά εμφανείς αιμορραγίες (κυρίως οι μη μείζονες) (HR: 0,64;95% CI: 0,45-0,92, $p=0,017$) [75].

Τα αποτελέσματα των μελετών με τα DOACs, οδήγησαν στην σύσταση των φαρμάκων αυτών ως πρώτη θεραπευτική επιλογή στο γενικό πληθυσμό.

Τα αποτελέσματά τους στην ομάδα των νεοπλασματικών ασθενών, ήταν ενθαρρυντικά, παρότι ο υποπληθυσμός των ασθενών που συμπεριλήφθηκε ήταν μικρός, ετερογενής και οι μελέτες δεν είχαν σχεδιαστεί για τους ασθενείς αυτούς. Τέλος, τα DOACs συγκρίθηκαν κυρίως με τη βαρφαρίνη σε αυτές τις μελέτες, και όχι με τις MMBH, που αποτελούν τη θεραπεία εκλογής σε ασθενείς με κακοήθεια και ΦΘΕΝ.

Ακολούθησαν διάφορες συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις, που επιχειρήσαν να αξιολογήσουν την αποτελεσματικότητα των DOACs σε ογκολογικούς ασθενείς, λαμβάνοντας υπ' όψιν τις υποομάδες ασθενών με κακοήθεια, που περιλαμβάνονταν σε αυτές τις μελέτες φάσης III.

Οι di Minno et al, ανέδειξαν ότι η χρήση των DOACs σε ασθενείς με ενεργό κακοήθεια, μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο υποτροπής της θρόμβωσης συγκριτικά με τις ABK, ενώ συνολικά δεν παρατηρούνται σημαντικές διαφορές στην εμφάνιση αιμορραγιών ή θανάτων. Τα δεδομένα αυτά συμφωνούν και με μια παλαιότερη μετα-ανάλυση των Nick van Es et al [76] [77]. Σχεδόν στην πλειοψηφία τους, οι περισσότερες μετα-αναλύσεις δεν βρήκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ χορήγησης DOACs και βαρφαρίνης σε ασθενείς με νεοπλασία, όσον αφορά στην επανεμφάνιση ΦΘΕΝ και στην εμφάνιση αιμορραγικών συμβαμάτων, με αποτέλεσμα τα DOACs, να φαίνονται αποτελεσματικά και ασφαλή για τους ασθενείς με κακοήθεια [60] [78] [79] [80].

Σε μια μετα-ανάλυση των Vedovati et al, τα DOACs, φάνηκε ότι συσχετίζονται με μη στατιστικά σημαντική μείωση των υποτροπών της ΦΘΕΝ και των αιμορραγιών, μειζόνων και μη, συγκριτικά με τη συνήθη θεραπεία σε ασθενείς με κακοήθειες (Εικόνα 15) [81].

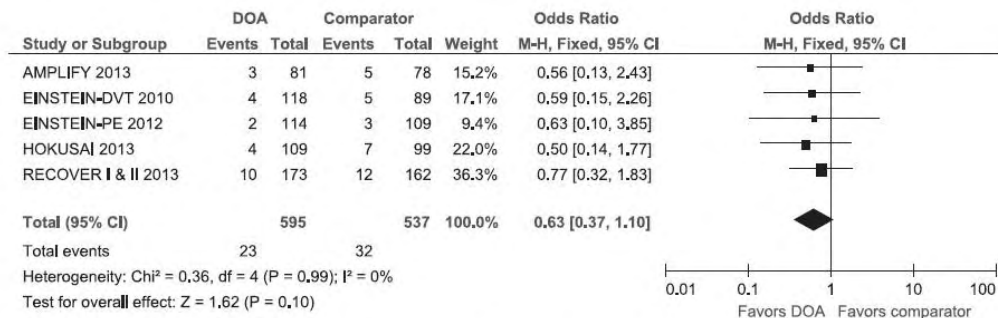


Figure 2 - Use of DOA and VTE recurrence in patients with cancer. *df* = degrees of freedom; DOA = direct oral anticoagulant; M-H = Mantel-Haenszel method.

Εικόνα 15. Χρήση DOACs και υποτροπή ΦΘΕΝ σε ασθενείς με κακοήθεια. Vedovati et al.2015 [81]

Οι Posch et al, δημοσίευσαν μια άλλη μετα-ανάλυση, η οποία ανέλυσε 10 μελέτες που συνέκριναν τις ΜΜΒΗ με τις ΑΒΚ και τα DOACs με τη βαρφαρίνη στη θεραπεία της ΦΘΕΝ σε ασθενείς με κακοήθειες, με παρόμοια αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των DOACs.

Αυτή η μετα-ανάλυση συνέκρινε, επιπρόσθετα, έμμεσα τα DOACs με τη θεραπεία εκλογής, δηλαδή τις ΜΜΒΗ, οπότε φάνηκε ότι οι δυο θεραπευτικές επιλογές, είναι πιθανώς ομοίως αποτελεσματικές στη μείωση των υποτροπών της ΦΘΕΝ και ότι τα DOACs, εμφανίζουν μια τάση για μη σημαντική μείωση του κινδύνου για τα μείζονα αιμορραγικά επεισόδια, (RR: 1,08, 95% CI:0,59-1,95, p=0,81) και (RR: 0,67, 95% CI:0,31-1,46, p=0,31), αντίστοιχα [29].

Ωστόσο, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των DOACs δεν είναι δυνατό να αξιολογηθεί βάσει αυτών των μελετών και μετα-αναλύσεων, καθώς δεν σχεδιάστηκαν ειδικά για ασθενείς με ενεργό κακοήθεια και δεν συγκρίθηκαν με την θεραπεία εκλογής για αυτούς τους ασθενείς, δηλαδή τις ΜΜΒΗ, αλλά με τις ΑΒΚ. Έτσι, σχεδιάστηκαν οι πρώτες τυχαιοποιημένες μελέτες σύγκρισης των DOACs με τη χορήγηση ΜΜΒΗ σε ασθενείς με κακοήθειες και ΦΘΕΝ.

Ο πρώτος παράγοντας που ελέγχθηκε ήταν το edoxaban στη μελέτη HOKUSAI-VTE-Cancer. Συνολικά 1046 ασθενείς με ενεργό ή διαγνωσμένη εντός της τελευταίας διετίας κακοήθεια και οξεία συμπτωματική ή ασυμπτωματική ΦΘΕΝ, τυχαιοποιήθηκαν και συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, ώστε να λάβουν edoxaban 60mg, άπαξ ημερησίως, ή 30mg, άπαξ ημερησίως επί διαταραγμένης νεφρικής λειτουργίας. Όλοι οι ασθενείς είχαν λάβει παρεντερικά χορηγούμενα φάρμακα ως αρχική θεραπεία για τουλάχιστον 5 ημέρες.

Το edoxaban συγκρίθηκε με την υποδορίως χορηγούμενη δαλτεπαρίνη 200 IU/ Kg άπαξ ημερησίως για ένα μήνα, και στη συνέχεια 150 IU/ Kg άπαξ ημερησίως για τουλάχιστον 6 έως και 12 μήνες.

Το edoxaban αποδείχθηκε μη κατώτερο της δαλτεπαρίνης, όσον αφορά στην εμφάνιση υποτροπής της ΦΘΕΝ ή μείζονος αιμορραγίας.

Η επανεμφάνιση ΦΘΕΝ δεν παρουσίαζε στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δυο ομάδων, αν και αριθμητικά ήταν χαμηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν edoxaban (7,9% και 11,3%, αντίστοιχα, HR:0,71, 95% CI: 0,48-1,06, p=0,09).

Οι ασθενείς που έλαβαν edoxaban εμφάνισαν μεγαλύτερο ποσοστό μειζόνων αιμορραγιών (6,9% και 4%, αντίστοιχα, HR:1,77, 95% CI: 1,03-3,04, p=0,04) και, μάλιστα, αυτός ο κίνδυνος αιμορραγίας φαίνεται να συσχετίζεται σημαντικά με την παρουσία κακοήθειας στο γαστρεντερικό σύστημα (p=0,02) [82].

Η επόμενη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη που δημοσιεύτηκε, ήταν η SELECT-D, που συνέκρινε τη χορήγηση δαλτεπαρίνης υποδορίως με τη χορήγηση rivaroxaban, σε αρχική δόση 15mg, δις ημερησίως για 3 εβδομάδες και κατόπιν, 20mg, άπαξ ημερησίως για 6 μήνες, σε 406 ασθενείς με ενεργό κακοήθεια και συμπτωματική ή ασυμπτωματική ΦΘΕΝ.

Στους ασθενείς που έλαβαν rivaroxaban παρατηρήθηκε μικρότερος κίνδυνος υποτροπής της θρόμβωσης στους 6 μήνες, 11% για την ομάδα της δαλτεπαρίνης και 4% για την ομάδα του rivaroxaban (HR:0,43, 95% CI: 0,19-0,99). Οι διαφορές στην εμφάνιση μειζόνων αιμορραγιών δεν ήταν στατιστικά σημαντικές μεταξύ των δυο ομάδων, ωστόσο, οι κλινικά εμφανείς μη μείζονες αιμορραγίες, παρατηρήθηκαν με τριπλάσια περίπτωση συχνότητα στους ασθενείς, που έλαβαν rivaroxaban σε σχέση με τη δαλτεπαρίνη (13% και 4%, αντίστοιχα, HR:3,76, 95% CI: 1,63-8,69), με κύρια εντόπιση το γαστρεντερικό και το ουροποιητικό σύστημα. Η χρήση rivaroxaban, επομένως, ήταν αποτελεσματική στους ασθενείς με νεοπλασία, με παράλληλη αύξηση μη μείζονων αιμορραγικών συμβαμάτων, κυρίως από το γαστρεντερικό και το ουροποιητικό [48].

Βάσει αυτών των δυο μελετών, οι κατευθυντήριες οδηγίες, οι οποίες μέχρι πρόσφάτως συνιστούσαν τη χρήση MMBH ή, εναλλακτικά, κουμαρινικών αντιπηκτικών, για τη μακροχρόνια θεραπεία της ΦΘΕΝ τροποποιήθηκαν, και συμπεριλαμβάνουν πλέον, τα edoxaban και rivaroxaban σε ασθενείς με κακοήθεια και ΦΘΕΝ, ως θεραπευτική επιλογή, με την προτροπή να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με νεοπλασίες του γαστρεντερικού σωλήνα ή κακοήθειας του ουροποιητικού, λόγω αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας.

Οι οδηγίες της ESC συνιστούν τα edoxaban και rivaroxaban, ως εναλλακτική θεραπεία των MMBH, ενώ οι οδηγίες της ASCO και της ITAC συνιστούν τη χρήση MMBH ή rivaroxaban ή edoxaban για τους πρώτους έξι μήνες θεραπείας. Η ISTH συνιστά τη χορήγηση edoxaban ή rivaroxaban για τη θεραπεία ασθενών με κακοήθεια και χαμηλό αιμορραγικό κίνδυνο, απουσία φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων, ενώ προτείνει τις MMBH ως εναλλακτική θεραπεία στην περίπτωση υψηλού αιμορραγικού κινδύνου [4][41][42][43].

Στο πλαίσιο αυτό, ερευνήθηκε και η χρήση του arixaban στους ασθενείς με νεοπλασία και ΦΘΕΝ, με τη μελέτη ADAM-VTE. Το arixaban χορηγήθηκε σε δόση 10mg, δυο φορές ημερησίως για επτά ημέρες και στη συνέχεια, μειώθηκε στα 5mg, δυο φορές ημερησίως, σε σύγκριση με την υποδορίως χορηγούμενη δαλτεπαρίνη. Η μελέτη περιλάμβανε 287 ασθενείς και η θεραπεία χορηγήθηκε για έξι μήνες. Σημαντικό ποσοστό (65-66%) σε κάθε ομάδα είχε συνοδές δευτεροπαθείς εντοπίσεις και περισσότερο από το 70%, αντίστοιχα, λάμβανε συστηματική αντινεοπλασματική θεραπεία.

Μείζονες αιμορραγίες δεν παρατηρήθηκαν σε κανένα ασθενή στην ομάδα του arixaban, συγκριτικά με 2 ασθενείς στην ομάδα που λάμβανε δαλτεπαρίνη, ενώ για τις κλινικά εμφανείς, μείζονες ή μη αιμορραγίες, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των ασθενών (HR:0,931, 95% CI:0,43-2,02). Η συχνότητα υποτροπών ΦΘΕΝ ήταν χαμηλότερη για τους ασθενείς που έλαβαν arixaban σε σχέση με τους ασθενείς στην ομάδα της δαλτεπαρίνης (0,7% και 6,3%, αντίστοιχα, HR:0,099, 95% CI: 0,013-0,780, p=0,0281) [83].

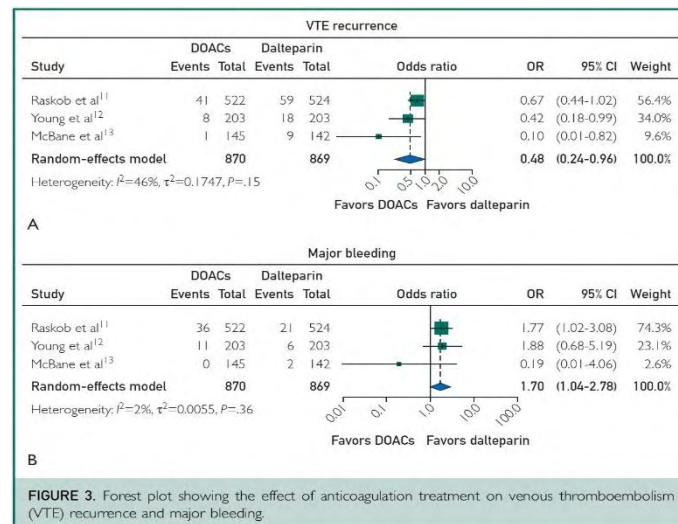
Το αrixaban σε αυτή τη μελέτη φάνηκε να έχει ευνοϊκά αποτελέσματα, όσον αφορά στην αποτελεσματικότητα, όσο και στην ασφάλεια, αφού δεν παρατηρήθηκαν μείζονες αιμορραγίες.

Πρόσφατα, δημοσιεύτηκε η μελέτη Caravaggio, η οποία αξιολόγησε το αrixaban, χορηγούμενο στο ίδιο δοσολογικό σχήμα, σε σύγκριση με υποδόρια δαλτεπαρίνη για έξι μήνες. Η δαλτεπαρίνη χορηγήθηκε σε δοσολογία 200 IU/κιλό ΒΣ, άπαξ ημερησίως για ένα μήνα, και στη συνέχεια 150 IU/κιλό ΒΣ, μια φορά ημερησίως. Συμπεριλήφθηκαν 1.155 ασθενείς με νεοπλασία και συμπτωματική ή ασυμπτωματική ΕΒΦΘ ή ΠΕ. Περίπου το 68% των ασθενών είχε μεταστατική νόσο, παραπάνω από το 60% των ασθενών λάμβανε αντινεοπλασματική θεραπεία και το 1/3 των ασθενών έπασχε από κακοήθεια του γαστρεντερικού συστήματος.

Το αrixaban αποδείχθηκε μη κατώτερο της δαλτεπαρίνης, όσον αφορά την επανεμφάνιση ΦΘΕΝ σε αυτούς τους ασθενείς. Παράλληλα, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στην εμφάνιση μείζονων αιμορραγιών μεταξύ των δυο ομάδων ασθενών, ακόμη και όταν αυτές αφορούσαν το γαστρεντερικό σύστημα.

Σύμφωνα με τα νέα δεδομένα, το αrixaban είναι αποτελεσματικό για τη θεραπεία της ΦΘΕΝ στους ογκολογικούς ασθενείς, ενώ, παράλληλα, προσφέρει ικανοποιητική ασφάλεια [84].

Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση των τριών τυχαιοποιημένων μελετών σύγκρισης των DOACs με τις ΜΜΒΗ σε ασθενείς με κακοήθεια, φάνηκε ότι τα DOACs, έχουν ευνοϊκή επίδραση όσον αφορά στην επανεμφάνιση ΦΘΕΝ, χωρίς να παρατηρηθούν σημαντικές διαφορές στις μείζονες αιμορραγίες [85]. Παρόμοια αποτελέσματα με τη χρήση των DOACs, όσον αφορά την υποτροπή της ΦΘΕΝ, παρατήρησαν και οι Fuentes et al, με οριακή αύξηση στις μείζονες αιμορραγίες (Εικόνα 16) [86].



Εικόνα 16. Σύγκριση DOACs-δαλτεπαρίνης σε ασθενείς με κακοήθεια και ΦΘΕΝ. Α: υποτροπή ΦΘΕΝ, Β: μείζονες αιμορραγίες. Fuentes et al. 2019 [86]

Τα δεδομένα των πρόσφατων μελετών προσφέρουν περισσότερες επιλογές στη θεραπεία των ογκολογικών ασθενών (Πίνακας 2).

| Μελέτες | Αριθμός ασθενών | Φαρμακευτικοί παράγοντες | Υποτροπή ΦΘΕΝ, αριθμός ασθενών (%) | Μειζονες αιμορραγίες, αριθμός ασθενών (%) |
|---------------------------|--|--|---|--|
| Prins et al. 2014 [72] | 655 (ανάλυση υποπληθυσμού των EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE) | -nivaroxaban 15mg x 2 για 21 ημέρες και ακολούθως, 20mg, 1x1 -ενοξαπαρίνη 1mg/καλό ΒΣ x 2 για τουλάχιστον 5 ημέρες και βαρφαρίνη ή ασενοκουμαρόλη | ομάδα nivaroxaban: 16/354 (5%) ομάδα ABK: 20/301 (7%) p=0.24 | ομάδα nivaroxaban: 8/353 (2%) ομάδα ABK: 15/298 (5%) p=0.047 |
| Schulman et al. 2015 [70] | 335 (ανάλυση υποπληθυσμού των RE-COVER, RE-COVER II) | Αρχικά MMBH, UFH ή fondaparinux και: -μετά από τουλάχιστον 5 ημέρες, διακοπή και έναρξη dabigatran 150 mg x 2 -βαρφαρίνη για 6 μήνες | ομάδα dabigatran: 9/173 (5.2%) ομάδα βαρφαρίνης: 12/162 (7.4%) μη στατιστικά σημαντικές διαφορές | ομάδα dabigatran: 6/159 (3.7%) ομάδα βαρφαρίνης: 7/152 (4.6%) μη στατιστικά σημαντικές διαφορές |
| Agnelli et al. 2015 [74] | 169 (ανάλυση υποπληθυσμού της AMPLIFY) | -apixaban 10mg x 2 για 7 ημέρες και ακολούθως, 5mg x 2 -ενοξαπαρίνη 1mg/καλό ΒΣ x 2 για τουλάχιστον 5 ημέρες και βαρφαρίνη για 6 μήνες | ομάδα apixaban: 3/81 (3.7%) ομάδα βαρφαρίνης: 5/78 (6.4%) RR:0.56;95%CI, 0.13-2.37 | ομάδα apixaban: 2/87 (2.3%) ομάδα βαρφαρίνης: 4/80 (5%) RR:0.45;95%CI, 0.08-2.46 |
| Raskob et al. 2016 [75] | 771 (ανάλυση υποπληθυσμού της Hokusai-VTE) | Αρχικά ενοξαπαρίνη ή UFH για τουλάχιστον 5 ημέρες και: -ακολούθως, διακοπή και έναρξη edoxaban 60mg, 1x1 (ή 30mg, 1x1 αν ΒΣ<60 κιά, CrCl:30-50 ml/min ή συγχρόνηση P-pp αναστολέων) -βαρφαρίνη | ομάδα edoxaban: 14/378 (4%) ομάδα βαρφαρίνης: 28/393 (7%) p=0.0007-μη κατωτερότητα | ομάδα edoxaban: 10/378 (3%) ομάδα βαρφαρίνης: 13/393 (3%) HR: 0.8;95%CI,0.35-1.83 |
| Raskob et al. 2018 [82] | 1046 | -edoxaban 60mg, 1x1 (ή 30mg, 1x1 αν ΒΣ<60 κιά, CrCl:30-50 ml/min ή συγχρόνηση P-pp αναστολέων), μετά από προηγηθείσα χορήγηση MMBH για 5 ημέρες -δαλτεπαρίνη 200 IU/καλό ΒΣ, 1x1 για ένα μήνα, και ακολούθως 150 IU/καλό ΒΣ, 1x1 για 6-12 μήνες | ομάδα edoxaban: 41/522 (7.9%) ομάδα δαλτεπαρίνης: 59/524 (11.3%) p=0.09 | ομάδα edoxaban: 36/522 (6.9%) ομάδα δαλτεπαρίνης: 21/524 (4%) p=0.04 |
| Young et al. 2018 [48] | 406 | -nivaroxaban 15mg x 2 για 21 ημέρες και, ακολούθως 20 mg, 1x1 για 6 μήνες -δαλτεπαρίνη 200 IU/καλό ΒΣ, 1x1 για 30 ημέρες και ακολούθως 150 IU/καλό ΒΣ, 1x1 για 5 μήνες | ομάδα nivaroxaban: 8/203 ομάδα δαλτεπαρίνης: 18/203 Κίνδυνος υποτροπής ΦΘΕΝ στους 6 μήνες: 4% και 11%, αντίστοιχα, HR: 0.43;95%CI, 0.19-0.99 | ομάδα nivaroxaban: 11/203 ομάδα δαλτεπαρίνης: 6/203 Κίνδυνος εμφάνισης μειζόνων αιμορραγιών στους 6 μήνες: 6% και 4%, αντίστοιχα, HR: 1.83;95%CI, 0.68-4.96 |
| McBane et al. 2017 [83] | 287 | -apixaban 10mg x 2 για 7 ημέρες και ακολούθως, 5mg x 2 για 6 μήνες - δαλτεπαρίνη 200IU/καλό ΒΣ, 1x1 για ένα μήνα και ακολούθως, 150 IU/καλό ΒΣ, 1x1 για 5 μήνες | ομάδα apixaban: 1/145 (0.7%) ομάδα δαλτεπαρίνης: 9/142 (6.3%) p=0.0281 | ομάδα apixaban: 0/145 (0%) ομάδα δαλτεπαρίνης: 2/142 (1.4%) p=0.138 |
| Agnelli et al. 2020 [84] | 1155 | -apixaban 10mg x 2 για 7 ημέρες και ακολούθως, 5mg x 2 για 6 μήνες - δαλτεπαρίνη 200IU/καλό ΒΣ, 1x1 για ένα μήνα και ακολούθως, 150 IU/καλό ΒΣ, 1x1 για 5 μήνες | ομάδα apixaban: 32/576 (5.6%) ομάδα δαλτεπαρίνης: 46/579 (7.9%) p<0.001, μη κατωτερότητα | ομάδα apixaban: 22/576 (3.8%) ομάδα δαλτεπαρίνης: 23/579 (4%) p=0.60 |

Πίνακας 2. Κλινικές μελέτες σύγκρισης DOACs και ABK ή MMBH σε ασθενείς με κακοήθεια.

Τα αποτελέσματα, όσον αφορά στην αποτελεσματικότητα, είναι θεαματικά, εγείρονται όμως ερωτήματα για την ασφάλεια τους, όσον αφορά τις αιμορραγίες, επειδή οι ασθενείς αυτοί έχουν συνοδές παθήσεις, δευτεροπαθείς εντοπίσεις και συγχορήγηση πολλών φαρμάκων με εν πολλοίς άγνωστες αλληλεπιδράσεις.

Συνεπώς, η επιλογή των DOACs ως θεραπεία, πρέπει να γίνεται με σύνεση και προσεκτική αξιολόγηση των χαρακτηριστικών της νεοπλασίας και κυρίως την εντόπισή της στο γαστρεντερικό ή ουροποιητικό σύστημα ή τυχόν συγχορήγηση αντινεοπλασματικής φαρμακευτικής αγωγής, που αλληλεπιδρά με αυτούς τους παράγοντες. Ο κλινικός ιατρός, οφείλει να λαμβάνει υπ'όψιν όλους αυτούς τους παράγοντες και τις επιθυμίες του ασθενούς, ώστε η αντιμετώπιση της ΦΘΕΝ σε αυτούς τους ασθενείς να είναι ασφαλής και αποτελεσματική.

3.3 Παρατεταμένη θεραπεία

Η θεραπεία της θρόμβωσης σε ασθενείς με νεοπλασία για τους πρώτους 3 έως 6 μήνες μετά την εκδήλωσή της (long-term treatment), έχει πλέον εδραιωθεί, και η διάρθρωσή της βασίζεται σε υψηλής ποιότητας δεδομένα, αφού, υπάρχει πληθώρα μελετών στη διεθνή βιβλιογραφία, που παρέχουν επαρκείς πληροφορίες για τη σωστή χρήση της αντιπηκτικής θεραπείας για αυτό το χρονικό διάστημα.

Η χορήγηση θεραπείας για το χρονικό διάστημα πέραν των 3-6 μηνών, δηλαδή την παρατεταμένη θεραπεία (extended treatment), εγείρει πολλά ερωτήματα ιδιαιτέρως στην ευάλωτη ομάδα των ογκολογικών ασθενών.

Είναι γεγονός, πως στην πλειοψηφία των τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών, οι οποίες ερευνήσαν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της αντιπηκτικής θεραπείας σε αυτούς τους ασθενείς, η διάρκεια χορήγησης θεραπείας περιοριζόταν στους 6 μήνες. Συνεπώς, δεν είναι δυνατόν να εξαχθούν αξιόπιστα και ασφαλή συμπεράσματα για την παράταση της θεραπείας για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα.

Ωστόσο, οι ασθενείς με κακοήθεια εμφανίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο υποτροπής της ΦΘΕΝ, συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό, ακόμη και όταν βρίσκονται υπό θεραπεία. Ειδικότερα, ορισμένες ομάδες ασθενών με παρουσία δευτεροπαθών εντοπίσεων ή με συγχορήγηση χημειοθεραπείας ή ανάγκη νοσηλείας, αποτελούν ομάδες υψηλού κινδύνου υποτροπής της ΦΘΕΝ, αλλά και εμφάνισης αιμορραγικών επιπλοκών. Ο αιμορραγικός κίνδυνος καθίσταται μεγαλύτερος όσο περισσότερο παρατείνεται χρονικά η αντιπηκτική αγωγή.

Η μελέτη DALTECAN αξιολόγησε την ασφάλεια της θεραπευτικής χορήγησης δαλτεπαρίνης σε ασθενείς με ενεργό νεοπλασία και συμπτωματική ΦΘΕΝ πέραν του διαστήματος των 6 μηνών.

Η επίπτωση των μειζόνων αιμορραγιών μετά το πρώτο εξάμηνο θεραπείας, δηλαδή τους μήνες 7-12, ήταν 0,7%, συγκριτικά με 1,1% από τον 2ο-6ο μήνα και 3,6% τον πρώτο μήνα θεραπείας. Παράλληλα, τα ποσοστά υποτροπής της ΦΘΕΝ ήταν 4,1% από τον 7ο-12ο μήνα σε σύγκριση με 3,4% τον 2ο-6ο μήνα και 5,7% τον πρώτο μήνα θεραπείας, οδηγώντας στο συμπέρασμα, πως η παρατεταμένη χρήση δαλτεπαρίνης υποδορίως ήταν ασφαλής, αφού τα μείζονα αιμορραγικά συμβάματα δεν αυξήθηκαν μετά την πάροδο των έξι μηνών, χωρίς να παρατηρείται αύξηση στην εμφάνιση υποτροπής της θρόμβωσης [87].

Επίσης, αξιολογήθηκε η τινζαπαρίνη, στη μελέτη TiCAT, όπου, η παρατεταμένη χορήγησή της για 12 μήνες μπορεί να είναι ασφαλής για την ομάδα των ογκολογικών ασθενών, καθώς η συχνότητα των κλινικά εμφανών, μειζόνων ή μη, αιμορραγιών ήταν 0,9% ανά ασθενείς-μήνες το πρώτο εξάμηνο θεραπείας συγκριτικά με 0,6%, το δεύτερο εξάμηνο. Παράλληλα, η επίπτωση της ΦΘΕΝ ήταν 4,5% συγκριτικά με 1,1%, για τα αντίστοιχα χρονικά διαστήματα ($p=0,08$) [88].

Πιθανώς, σε ασθενείς με ΕΒΦΘ κάτω άκρων, η διενέργεια επαναληπτικού υπερήχου με δοκιμασία συμπίεσης, κατά την ολοκλήρωση των πρώτων έξι μηνών θεραπείας και η εύρεση υπολειπόμενης φλεβικής θρόμβωσης, μπορεί να διαχωρίσει τους ασθενείς που βρίσκονται ή όχι σε αυξημένο κίνδυνο υποτροπής, επιτυγχάνοντας καλύτερη διαστρωμάτωση του κινδύνου.

Με αυτό τον τρόπο, σε ασθενείς που δεν παρουσιάζουν υπολειμματικά σημεία θρόμβωσης στα κάτω άκρα μετά από έξι μήνες θεραπείας, η χορήγηση παρατεταμένης θεραπείας δεν προσφέρει επιπρόσθετο πλεονέκτημα, καθώς αυτή η ομάδα μάλλον βρίσκεται σε χαμηλότερο κίνδυνο υποτροπής, όπως προτάθηκε από τη μελέτη DACUS [89].

Στις μελέτες των DOACs για τους ογκολογικούς ασθενείς, πραγματοποιήθηκε μια προσπάθεια αξιολόγησης της παρατεταμένης χορήγησης αγωγής.

Στους ασθενείς της μελέτης SELECT-D είχε προγραμματισθεί η εκ νέου τυχαιοποίηση μετά από 6 μήνες θεραπείας, με συνέχιση της θεραπείας και σύγκριση με το εικονικό φάρμακο για τους ασθενείς που παρουσίαζαν ΠΕ κατά την αρχική τυχαιοποίηση και για αυτούς που εμφάνιζαν υπολειπόμενη θρόμβωση στο triplex που διενεργήθηκε μετά τους 5 1/2 μήνες θεραπείας. Ο αριθμός των ασθενών κατά τη δεύτερη τυχαιοποίηση ήταν 92 ασθενείς. Σε αυτό το δείγμα ασθενών, το ποσοστό υποτροπής ΦΘΕΝ ήταν μικρότερο για τους ασθενείς υπό rivaroxaban (4% συγκριτικά με 14%, HR:0,32, 95% CI: 0,06-1,58), με ποσοστά μειζόνων και κλινικά εμφανών αιμορραγιών 5% και 4%, αντίστοιχα, έναντι μηδενικών αιμορραγιών στους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Οι διαφορές αυτές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές, λόγω του μικρού αριθμού ασθενών [90].

Παρομοίως, στόχος της μελέτης HOKUSAI-VTE Cancer, ήταν οι 12 μήνες θεραπείας, με την απόφαση για παράταση πέραν των έξι μηνών να βασίζεται στις επιθυμίες των ασθενών και την κρίση του θεράποντος ιατρού, ανάλογα με τις συστάσεις των κατευθυντήριων οδηγιών. Η μέση διάρκεια θεραπείας με edoxaban ήταν 211 ημέρες, ενώ με δαλτεπαρίνη 184 ημέρες. Συνολικά περίπου το 38% των ασθενών που έλαβαν edoxaban και το 29% των ασθενών που έλαβαν δαλτεπαρίνη ολοκλήρωσαν τη θεραπευτική αγωγή των 12 μηνών ή μέχρι το πέρας της μελέτης, ενώ περίπου 50-55% των ασθενών της κάθε ομάδας (293 ασθενείς υπό edoxaban και 273 ασθενείς υπό δαλτεπαρίνη) έλαβε θεραπεία για περισσότερο από έξι μήνες. Οι υποτροπές της ΦΘΕΝ ή οι μειζονες αιμορραγίες δεν παρουσίασαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ασθενών που έλαβαν edoxaban σε σχέση με αυτούς που έλαβαν δαλτεπαρίνη για το χρονικό διάστημα 6-12 μήνες (2,4% και 2,2%, αντίστοιχα, HR: 1.05, 95% CI: 0.36-3.05).

Επομένως, η παρατεταμένη αντιπηκτική θεραπεία με edoxaban για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των έξι μηνών παρέχει την ίδια αποτελεσματικότητα και ασφάλεια με τη χορήγηση MMBH στους ασθενείς με νεοπλασία.

Αξίζει να αναφερθεί ότι στους ασθενείς με κακοήθεια του γαστρεντερικού συστήματος, που έλαβαν edoxaban και MMBH, τα αιμορραγικά επεισόδια, παρατηρήθηκαν σε 5 και 3 ασθενείς, αντίστοιχα (HR: 1.68, 95% CI: 0.40-7.10) [91].

Όμως οι μελέτες αυτές παρέχουν ελλιπή δεδομένα για την χορήγηση αντιπηκτικής θεραπείας για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των έξι μηνών σε ασθενείς με νεοπλασία, που έχουν υποστεί επεισόδιο θρομβοεμβολής. Συνεπώς, και οι συστάσεις των κατευθυντήριων οδηγιών δεν είναι πολύ ισχυρές ή βασίζονται στη γνώμη ειδικών. Πολλαπλοί παράγοντες θρομβωτικού κινδύνου, όπως η ενεργότητα της κακοήθειας, η ύπαρξη μεταστάσεων, η συγχορήγηση αντινεοπλασματικής θεραπείας, η εντόπιση της νεοπλασίας και η λειτουργική κατάσταση και οι επιθυμίες του ασθενούς, πρέπει να αξιολογούνται κατά τη λήψη αποφάσεων για τη συνέχιση της αντιπηκτικής θεραπείας. Άλλοι παράγοντες που πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν για τη συνέχιση της αγωγής είναι η ύπαρξη θρομβοπενίας, ηπατοπάθειας ή νεφρικής νόσου, που φαίνεται ότι αυξάνουν τον αιμορραγικό κίνδυνο αυτών των ασθενών. Η χορήγηση αντιπηκτικής θεραπείας πέραν των έξι μηνών, πρέπει να παρατείνεται σε επιλεγμένους ασθενείς με ενεργό κακοήθεια, και μετά από συχνή αξιολόγηση του κινδύνου υποτροπής της θρόμβωσης και εμφάνισης της αιμορραγίας [4] [41] [42] [66] [92]. Σύμφωνα με τις οδηγίες από το ACCP, «σε ασθενείς με ΕΒΦΘ των κάτω άκρων ή ΠΕ και ενεργό καρκίνο (θρόμβωση-σχετιζόμενη με καρκίνο), που δεν έχουν αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο, συνιστάται παρατεταμένη αντιπηκτική θεραπεία (μη προγραμματισμένη να διακοπεί), συγκριτικά με τους 3 μήνες θεραπείας (1B). Ασθενείς

με αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο, προτείνεται να λαμβάνουν παρατεταμένη αντιπηκτική θεραπεία (μη προγραμματισμένη να διακοπεί), συγκριτικά με τους 3 μήνες θεραπείας (2B)» [34].

Σε περίπτωση ενεργού κακοήθειας και ειδικά, επί παρουσίας δευτεροπαθών εντοπίσεων, συγχορήγησης αντινεοπλασματικής θεραπείας ή όταν η νεοπλασία έχει εντόπιση ή ιστολογικό τύπο που προδιαθέτει σε θρομβώσεις (π.χ. στο πάγκρεας, γαστρεντερικό σύστημα, ΚΝΣ, πνεύμονα, ωθήκες ή αιμοποιητικό σύστημα κ.α.), η παράταση της αντιπηκτικής θεραπείας για διάστημα μεγαλύτερο των 3-6 μηνών προτείνεται να ακολουθείται, σύμφωνα και με τις επιθυμίες του ασθενούς.

Ωστόσο, πρέπει να διενεργείται προσεκτική και περιοδική αξιολόγηση για την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών και παραμέτρων που αυξάνουν τον αιμορραγικό κίνδυνο, μέχρι την πλήρη ύφεση της κακοήθειας, η οποία θα επιτρέψει και τη διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής.

3.4 Θεραπεία Υποτροπής Φλεβικής Θρομβοεμβολικής Νόσου

Η αντιμετώπιση της ΦΘΕΝ σε ασθενείς με νεοπλασία συνεχίζει να αποτελεί πρόκληση, παρά τις πολλαπλές θεραπευτικές επιλογές, που είναι πλέον διαθέσιμες στους κλινικούς ιατρούς, καθώς αυτή η ομάδα των ασθενών εμφανίζει αρκετές ιδιαιτερότητες. Παρά τη χορήγηση της κατάλληλης αντιπηκτικής θεραπείας, ο κίνδυνος εμφάνισης υποτροπής του επεισοδίου ΦΘΕΝ είναι τριπλάσιος σε σύγκριση με τους μη πάσχοντες από κακοήθεια.

Παράλληλα, οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν σημαντικά αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο όταν η αντιπηκτική αγωγή παρατείνεται επί μακρόν [25] [26]. Ένα πιθανό νέο επεισόδιο θρόμβωσης, καθιστά την αντιμετώπιση των ασθενών αυτών, ακόμη πιο πολύπλοκη, ενώ τα δεδομένα που υπάρχουν στη βιβλιογραφία, για την αντιμετώπιση των υποτροπών της ΦΘΕΝ είναι περιορισμένα.

Σε μια αναδρομική μελέτη κοόρτης 70 ογκολογικών ασθενών, οι οποίοι εμφάνισαν επεισόδιο υποτροπής της φλεβικής θρόμβωσης, ενώ βρίσκονταν ήδη υπό αντιπηκτική αγωγή (67% MMBH και 33% κουμαρινικό αντιπηκτικό), έγινε τροποποίηση της αγωγής από ABK σε MMBH, ενώ αν λάμβαναν ήδη MMBH, αυξήθηκε η δοσολογία κατά 20-25%, αν η χορηγούμενη δόση ήταν θεραπευτική, ή αυξήθηκε σε θεραπευτικά επίπεδα, αν χορηγούνταν δόση προφύλαξης (75-80% της θεραπευτικής) ή χαμηλή δόση (<75% της θεραπευτικής), για ένα μήνα με συνέχιση σε δόση συντήρησης. Κατόπιν αυτών των τροποποιήσεων στη θεραπεία, δεύτερο επεισόδιο υποτροπής εμφανίστηκε στο 8,6% των ασθενών. Παράλληλα, αιμορραγικά επεισόδια εμφανίστηκαν στο 4,3% των ασθενών, οδηγώντας τους ερευνητές στο συμπέρασμα, ότι αυτή η εντατικοποίηση της θεραπείας με MMBH, ή η αντικατάσταση των κουμαρινικών αντιπηκτικών με MMBH μπορεί και να είναι αποτελεσματική στην περίπτωση υποτροπής της ΦΘΕΝ σε ασθενείς με νεοπλασία [93].

Στο ίδιο πλαίσιο, μια άλλη αναδρομική μελέτη κοόρτης εξέτασε 55 ασθενείς, οι οποίοι λάμβαναν MMBH (89%) ή κουμαρινικό αντιπηκτικό (11%) για τη θεραπεία πρώτου επεισοδίου ΦΘΕΝ και εμφάνισαν νέο επεισόδιο, ενώ βρίσκονταν υπό αυτή την αγωγή. Και σε αυτή την περίπτωση, φάνηκε ότι παρόμοιες τροποποιήσεις της θεραπευτικής αγωγής ήταν αποτελεσματικές και ασφαλείς, καθώς δεύτερη υποτροπή εμφανίστηκε σε 4 ασθενείς (7,3%), ενώ μείζονες αιμορραγίες σε 3 ασθενείς (5,5%) [94].

Όντως, σύμφωνα με δεδομένα από 212 ασθενείς μιας διεθνούς καταγραφής, όπου αξιολογήθηκε η διαχείριση της αντιπηκτικής αγωγής μετά από επεισόδιο υποτροπής θρομβοεμβολής σε ασθενείς με κακοήθεια, οι MMBH πιθανώς να είναι πιο αποτελεσματικές συγκρινόμενες με τα κουμαρινικά αντιπηκτικά, όσον αφορά την εμφάνιση υποτροπής. Νέα υποτροπή θρόμβωσης παρατηρήθηκε σε 11% των ασθενών, ενώ μείζονες αιμορραγίες στο 8%. Το δεύτερο επεισόδιο υποτροπής ήταν λιγότερο σύνηθες σε ασθενείς που ελαμβάναν MMBH, συγκριτικά με ABK (9% και 29%, αντίστοιχα, HR: 0.28, 95% CI: 0.11–0.70), ενώ φάνηκε ότι δεν παρατηρούνται σημαντικές διαφορές μεταξύ συνέχισης ίδιας δοσολογίας και αύξησής της (HR: 1.09, 95% CI: 0.45–2.63) [95].

Τα διαθέσιμα δεδομένα, όπως φαίνεται, αφορούν μικρούς αριθμούς ασθενών, παρά το γεγονός ότι η ανεπιτυχής αντιμετώπιση της φλεβικής θρομβοεμβολής σε ασθενείς με κακοήθεια δεν είναι σπάνια. Οι Lee et al. δημοσίευσαν έναν αλγόριθμο διαχείρισης τέτοιων περιπτώσεων, ο οποίος βρίσκεται σε συμφωνία και με τις συστάσεις των περισσότερων κατευθυντήριων οδηγιών (Εικόνα 17). Σε κάθε νέο επεισόδιο υποτροπής θρόμβωσης, αρχικά θα πρέπει να ελέγχεται η περίπτωση της μη

συμμόρφωσης με τη θεραπεία καθώς και η πιθανή παρουσία θρομβοπενίας σχετιζόμενης με την ηπαρίνη (heparin induced thrombocytopenia-HIT II), η οποία θα μπορούσε να προκαλέσει νέα θρομβωτικά επεισόδια, ως ανεπιθύμητη ενέργεια της λήψης σκευασμάτων ηπαρίνης. Σε ασθενείς με λήψη ABK και χαμηλότερο του επιθυμητού INR, μπορεί να χορηγηθεί επιπρόσθετα ηπαρίνη ή MMBH, με συνέχιση του κουμαρινικού, έως την επίτευξη του ιδανικού INR-στόχου, ή, ιδανικά, να χορηγηθεί θεραπεία με MMBH. Στην περίπτωση χορήγησης MMBH, προτείνεται η αύξηση της δοσολογίας κατά 20-25% ή σε θεραπευτικά επίπεδα, αν ο ασθενής λαμβάνει θεραπευτική ή υποθεραπευτική δόση, αντίστοιχα. Η συχνή αξιολόγηση του ασθενούς είναι απαραίτητη, ενώ σε κάποιες περιπτώσεις μπορεί να είναι χρήσιμη και η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας των MMBH μέσω μέτρησης των anti-Xa επιπέδων, τα οποία, πρέπει να κυμαίνονται εντός συγκεκριμένου εύρους, εάν ο ασθενής λαμβάνει ικανοποιητική αντιπηξία [96].

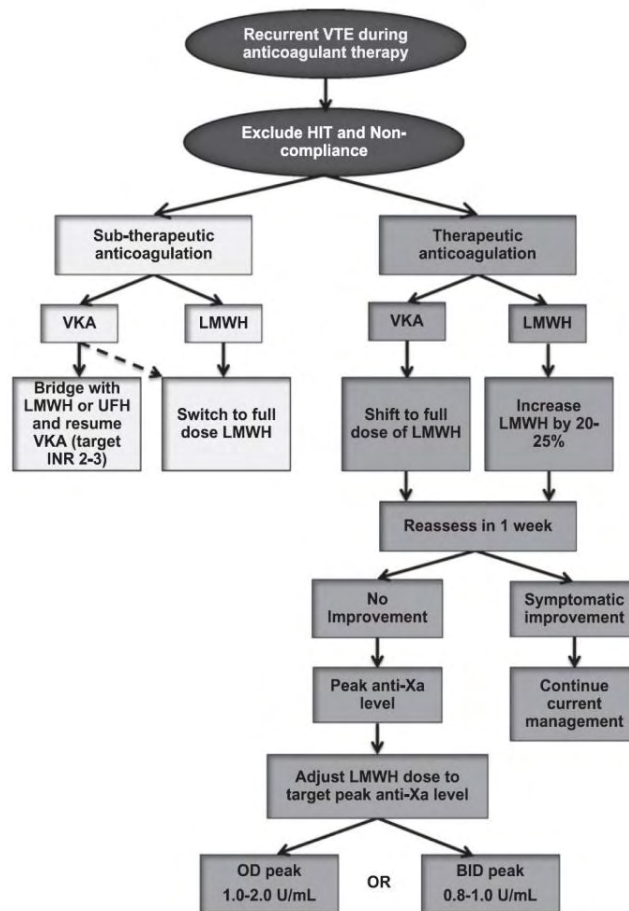


Figure 2. Management algorithm of recurrent VTE in patients with cancer. BID, twice-daily dosing; INR, international normalized ratio; OD, once-daily dosing.

Εικόνα 17. Αλγόριθμος διαχείρισης υποτροπής ΦΘΕΝ σε ασθενείς με κακοήθεια. Lee et al. 2013 [96]

Οι συστάσεις των διεθνών κατευθυντήριων οδηγιών, επί αποτυχίας της θεραπείας με αντιπηκτική αγωγή, συνιστούν αρχικά να γίνεται έλεγχος της συμμόρφωσης στη θεραπεία, αποκλεισμός της θρομβοπενίας από ηπαρίνη ή και το ενδεχόμενο νέας θρόμβωσης λόγω πίεσης τοπικά από τον ίδιο τον όγκο ή λόγω εξέλιξης της κακοήθειας [33] [41]. Στη συνέχεια, επί χορήγησης MMBH, συνιστάται η αύξηση της δοσολογίας κατά 25% , ενώ αν ο ασθενής λαμβάνει DOACs συνιστάται

η αντικατάσταση από MMBH και αν λαμβάνει ABK, η αντικατάστασή του με DOACs, ή σύμφωνα με τις περισσότερες οδηγίες με MMBH [33] [34] [41] [42] [92]. Η χρήση των IVC φίλτρων, λόγω των επιπλοκών, από τις οποίες συνοδεύονται, δεν προτείνεται, παρά μόνο ως λύση ανάγκης, κυρίως εάν ο ασθενής δεν μπορεί να λάβει αντιπηκτική θεραπεία ή δε μπορεί να γίνει αύξηση της δόσης λόγω αυξημένου αιμορραγικού κινδύνου [33] [34] [41] [42].

Οι υποτροπές της ΦΘΕΝ σε ασθενείς με νεοπλασία είναι περίπλοκες. Η διαχείριση των ασθενών με κακοήθεια, και πολλαπλές υποτροπές επηρεάζουν την πρόγνωση και την ποιότητα ζωής των ασθενών αυτών. Η αντιμετώπιση ενός νέου επεισοδίου θρόμβωσης απαιτεί προσεκτική αξιολόγηση και πιθανές αλλαγές στη θεραπευτική στρατηγική με περιοδική επανεκτίμηση για την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών και κυρίως αιμορραγικών συμβαμάτων.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

Συζήτηση

Στην παρούσα εργασία επιχειρήθηκε η ανάλυση της θεραπείας της ΦΘΕΝ σε μια ομάδα ασθενών με πολλές ιδιαιτερότητες, τους ασθενείς που πάσχουν από κακοήθεια. Έγινε προσπάθεια έκθεσης των δεδομένων που υπάρχουν στη βιβλιογραφία σχετικά με τις κύριες επιλογές θεραπευτικής αντιμετώπισης, επικεντρώνοντας κυρίως στις κλινικές μελέτες που οδήγησαν στην εδραίωση των αντιπηκτικών φαρμάκων στη βασική θεραπευτική διαχείριση των ασθενών με νεοπλασία και θρόμβωση, με παράλληλη αναφορά στις συστάσεις από τις υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες.

Οι ΜΜΒΗ αποτελούν τη θεραπεία εκλογής στους ασθενείς με κακοήθεια και ΦΘΕΝ. Η αποτελεσματικότητά τους φαίνεται ότι υπερτερεί σε σχέση με τις ΑΒΚ, αφού η χορήγησή τους συνοδεύεται από λιγότερες υποτροπές επεισοδίων θρόμβωσης. Πράγματι, σε μια μετα-ανάλυση των Kirkilesis et al, η οποία συμπεριέλαβε 11 μελέτες με 2.777 ασθενείς, οι οποίες συνέκριναν τις ΜΜΒΗ με τις ΑΒΚ, η εμφάνιση νέου επεισοδίου ΦΘΕΝ φάνηκε να είναι λιγότερη συχνή σε ασθενείς που ελάμβαναν ΜΜΒΗ (RR: 0,58, 95%CI: 0,45-0,75, I²=0%) και ειδικά στην περίπτωση της ΕΒΦΘ [97].

Παρόμοια ευρήματα δημοσίευσαν σε αντίστοιχες μετα-αναλύσεις, που συμπεριέλαβαν 7 και 5 μελέτες αντίστοιχα, οι Rossel et al, και οι Kahale et al. [98] [99]. Ομοίως, οι Vedovati et al, σε αντίστοιχη ανάλυση 6 κλινικών μελετών, κατέληξαν ότι η χρήση των ΑΒΚ συνδέθηκε με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής ΦΘΕΝ, σε σύγκριση με τη λήψη ΜΜΒΗ, τόσο κατά την άμεση σύγκριση, όσο και κατά τη μετα-ανάλυση [(RR: 1.6, 95% CI: 1.1-2.3) και (RR:1.5, 95% CI: 1.1-2.0), αντίστοιχα] [100]. Η ασφάλεια των ΜΜΒΗ, είναι εφάμιλλη με αυτή των ΑΒΚ, αφού συνολικά δεν παρουσιάζονται σημαντικές διαφορές, αναφορικά με τις μείζονες αιμορραγίες μεταξύ των δυο αυτών θεραπευτικών επιλογών [97] [98] [99] [100].

Οι ΜΜΒΗ, παράλληλα με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια που τις χαρακτηρίζει, προσφέρουν ευελιξία στον κλινικό ιατρό, καθώς φαίνεται, ότι παρουσιάζουν λιγότερες αλληλεπιδράσεις με τα χορηγούμενα χημειοθεραπευτικά σχήματα ή και άλλες αντινεοπλασματικές θεραπείες. Επιπρόσθετα, οι ασθενείς με νεοπλασία συχνά χρήζουν επεμβατικών ιατρικών πράξεων, όπως τοποθέτηση κεντρικών φλεβικών καθετήρων ή χορήγηση ενδοφλέβιας ή ενδορραχιαίας κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας έως και μείζονα χειρουργεία εξαίρεσης όγκου. Οι ΜΜΒΗ αποτελούν ελκυστική επιλογή, καθώς η περιεπεμβατική διαχείρισή τους, είναι σχετικά εύκολη, δεδομένου του προβλέψιμου φαρμακοκινητικού προφίλ τους. Επιπλέον, η παρεντερική χορήγηση θεραπείας, συχνά αποτελεί και τη μόνη επιλογή για κάποιους ασθενείς με νεοπλασία, καθώς η απορρόφησή τους είναι εξασφαλισμένη, ακόμη και σε ασθενείς με συχνή εμφάνιση γαστρεντερικών συμπτωμάτων, όπως η ναυτία και οι έμετοι. Ωστόσο, αυτή η παρεντερική οδός χορήγησης, συχνά προκαλεί ενόχληση στον ίδιο τον ασθενή, με αποτέλεσμα να επηρεάζεται η συμμόρφωση στη θεραπεία. Πράγματι, φαίνεται ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν ΜΜΒΗ τείνουν να συνεχίζουν με τον ίδιο παράγοντα θεραπείας για λιγότερο χρονικό διάστημα συγκριτικά με τους από του στόματος φαρμακευτικούς παράγοντες και είναι πιο πιθανό να αλλάξουν φαρμακευτική αγωγή [101].

Τα προβλήματα αυτά στη συμμόρφωση, το σημαντικό κόστος και η επίδραση στην ποιότητα ζωής, αποτελούν και τα σημαντικότερα προβλήματα, που συνοδεύουν τη χορήγηση των MMBH στους ασθενείς με κακοήθεια.

Τα DOACs χρησιμοποιούνται ευρέως, ως πρώτη επιλογή, για τη θεραπεία της ΦΘΕΝ στο γενικό πληθυσμό, αφού φαίνεται ότι υπερτερούν συγκριτικά με τις ABK. Αντίστοιχο πλεονέκτημα, φαίνεται ότι παρουσιάζουν και κατά τη χορήγηση τους σε ασθενείς με νεοπλασία συγκριτικά με τη λήψη ABK, μέσω ανάλυσης του υποπληθυσμού των ασθενών με κακοήθεια από τις τυχαιοποιημένες μελέτες φάσης III στη ΦΘΕΝ στο γενικό πληθυσμό. Σύμφωνα με τους Kahale et al, οι οποίοι ανέλυσαν 5 μελέτες, φαίνεται ότι τα DOACs δεν εμφανίζουν στατιστικά σημαντικές διαφορές συγκριτικά με τη βαρφαρίνη, όσον αφορά στην αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια [99].

Ωστόσο, σε αρκετές μετα-αναλύσεις των τελευταίων ετών, φαίνεται ότι τα DOACs σχετίζονται με μικρότερο κίνδυνο επανεμφάνισης ΦΘΕΝ, όταν χορηγούνται σε ασθενείς με ενεργό κακοήθεια, σε σχέση με τη χορήγηση βαρφαρίνης.

Οι Vedovati et al υποστήριζαν πως ο κίνδυνος νέου επεισοδίου είναι περίπου διπλάσιος με τις ABK συγκριτικά με τα DOACs (RR:2,0, 95% CI:1,3-3,0) σε μια ανάλυση 4 μελετών. Ομοίως, οι Di Minno et al. και Rossel et al. διαπίστωσαν σημαντική μείωση του κινδύνου θρόμβωσης με τη χορήγηση DOACs σε αυτούς τους ασθενείς [76] [98] [100].

Σε όλες τις ανωτέρω μετα-αναλύσεις, τα DOACs, εκτός από αποτελεσματικά, φαίνεται ότι είναι εξίσου ασφαλή, αφού δεν διαφέρουν σημαντικά όσον αφορά τις μείζονες αιμορραγίες, που μπορεί να εμφανίσουν οι ασθενείς σε σύγκριση με άλλα φάρμακα όπως οι MMBH και οι ABK [76] [98] [99] [100].

Αξίζει να αναφερθεί, ότι οι Kirkilesis et al. σύμφωνα με τα δεδομένα των μελετών φάσης III των DOACs, για ασθενείς με κακοήθεια, διαπίστωσαν ότι η χορήγηση των DOACs, όχι μόνο μειώνει την συχνότητα υποτροπής ΦΘΕΝ, συγκριτικά με τη βαρφαρίνη (RR:0,65, 95% CI:0,45-0,95, $I^2=0\%$), αλλά και την εμφάνιση επεισοδίων μειζόνων αιμορραγιών (RR: 0,58, 95% CI: 0,35-0,99, $I^2=11\%$), ευρήματα που φαίνονται να είναι στατιστικά σημαντικά, ιδιαίτερα με τη χορήγηση arixaban και rivaroxaban ($p=.04$) [97].

Τα ευρήματα αυτά αφορούσαν μικρό σχετικά αριθμό ασθενών, αφού οι ασθενείς με κακοήθεια αποτελούσαν μέρος μόνο του πληθυσμού αυτών των μελετών, και, επιπλέον, συγκρίθηκαν με ABK, που δεν αποτελούν θεραπεία εκλογής της ΦΘΕΝ σε ασθενείς με νεοπλασία.

Περαιτέρω αξιολόγηση της χορήγησης DOACs στην ομάδα των ασθενών με νεοπλασία έγινε με τις μελέτες HOKUSAI-VTE-Cancer και SELECT-D, ενώ πολύτιμα δεδομένα προσφέρουν και οι πρόσφατα δημοσιευμένες μελέτες ADAM-VTE και Caravaggio.

Μέσω αυτών των μελετών αλλά και μετα-αναλύσεων που συμπεριέλαβαν τις HOKUSAI-VTE-Cancer και SELECT-D, φαίνεται ότι συνολικά τα DOACs, συσχετίζονται με μικρότερη συχνότητα υποτροπής ΦΘΕΝ, συγκριτικά με τη δαλτεπαρίνη, με κόστος όμως την αυξημένη εμφάνιση μειζόνων αιμορραγιών [97] [98] [99].

Σύμφωνα με τους Fuentes et al, και Brunetti et al. οι οποίοι συμπεριέλαβαν στις μετα-αναλύσεις τους και τις 3 τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, φαίνεται ότι η χορήγηση των DOACs, οδηγεί σε μικρότερα ποσοστά εμφάνισης νέου επεισοδίου θρόμβωσης, (OR: 0.48, 95% CI: 0.24-0.96, $I^2=46\%$) και (RR: 0.56, 95%CI:0.40–0.79, $p<0.001$), αντίστοιχα. Τα επεισόδια μειζόνων αιμορραγιών, όμως, σε αυτή την ομάδα,

ήταν συχνότερα συγκριτικά με τους ασθενείς που θεραπεύονταν με δαλτεπαρίνη, με στατιστικά σημαντικά διαφορές, να εμφανίζονται μόνο στη μετα-ανάλυση των Fuentes et al. (OR: 1.70, 95% CI: 1.04-2.78) [85][86].

Οι Dong et al. ανέλυσαν δεδομένα από τις μελέτες HOKUSAI-VTE-Cancer και SELECT-D, και από 9 μελέτες παρατήρησης, που αντανακλούν και δεδομένα από τον πραγματικό κόσμο και την καθημερινή κλινική πρακτική, αφού οι ασθενείς που συμπεριλαμβάνονται, δεν είναι πάντα τόσο αυστηρά επιλεγμένοι, όπως συμβαίνει στις τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες.

Στη συνολική ανάλυση τα DOACs, ήταν πιο αποτελεσματικά συγκριτικά με τις MMBH σε 4.509 ασθενείς (RR: 0.72, 95% CI, 0.60–0.85, $p < 0.001$), με παρόμοια ευρήματα και μεμονωμένα από τις μελέτες παρατήρησης ή τις τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες. Στην ανάλυση των SELECT-D και HOKUSAI-VTE-Cancer οι ασθενείς υπό DOACs εμφάνισαν περισσότερες μείζονες αιμορραγίες σε σχέση με αυτούς που έλαβαν MMBH (RR: 1.78, 95% CI, 1.11-2.87, $p=0.017$, $I^2=0\%$). Ωστόσο, μετά την ανάλυση των μελετών παρατήρησης και τη συνολική ανάλυση, δεν αναδείχθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ($p=0,789$ και $p=0,143$, αντίστοιχα) [102].

Ομοίως, οι Ang Li et al, συνέκριναν δεδομένα από τις δυο τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, εννέα αναδρομικές μελέτες παρατήρησης και 2 αναδρομικές μελέτες βάσεων δεδομένων που συμπεριέλαβαν περισσότερους από 5.000 ασθενείς. Διαπιστώθηκε η υπεροχή των DOACs, όσον αφορά την πρόληψη των υποτροπών ΦΘΕΝ (RR: 0.65, 95% CI: 0.42–1.01; I^2 : 17%), με αύξηση όμως, των μειζόνων (RR: 1.74, 95% CI: 1.05–2.88; I^2 : 0%) και των κλινικά εμφανών μη μειζόνων αιμορραγιών, συγκριτικά με τις MMBH (RR: 2.31, 95% CI; 0.85–6.28; I^2 : 78%) [103].

Η χορήγηση DOACs πιθανώς να είναι πιο αποτελεσματική συγκριτικά με τις MMBH για τη θεραπεία της ΦΘΕΝ σε ογκολογικούς ασθενείς. Ωστόσο, η αυξημένη τάση για αιμορραγικά συμβάματα, εγείρει ερωτηματικά σε σχέση με την ασφάλειά τους σε αυτή την ομάδα ασθενών, κυρίως, μάλιστα, σε εκείνους στους οποίους η νεοπλασία εντοπίζεται στο γαστρεντερικό ή στο ουροποιητικό.

Πράγματι, στη μελέτη SELECT-D, στην οποία οι 177 (43,9%) και οι 52 εκ των συνολικά 403 ασθενών, έπασχαν από κακοήθεια του γαστρεντερικού και ουροποιητικού αντίστοιχα, οι στατιστικά σημαντικά περισσότερες, κλινικά εμφανείς μη μείζονες αιμορραγίες εμφανίζονταν κυρίως ως αιμορραγία ανώτερου ή κατώτερου γαστρεντερικού ή ορθοπρωκτική αιμορραγία ή αιματουρία.

Ομοίως, τα περισσότερα επεισόδια μείζονων αιμορραγιών αφορούσαν και αυτά στο γαστρεντερικό σύστημα και, μάλιστα, οι ασθενείς με γαστροοισοφαγικό και καρκίνο του οισοφάγου, είχαν μια τάση για μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης μείζονος αιμορραγίας με τη χορήγηση του rivaroxaban. Κατόπιν δε σύστασης της επιτροπής παρακολούθησης δεδομένων και ασφάλειας (Data and Safety Monitoring Committee-DSMC), διεκόπη η περαιτέρω στρατολόγηση ασθενών με γαστροοισοφαγικό καρκίνο για λόγους ασφάλειας κατά τη δεύτερη τυχαιοποίηση μετά τους 6 μήνες θεραπείας [48].

Ομοίως, κατά τη σύγκριση της χορήγησης edoxaban και δαλτεπαρίνης σε ογκολογικούς ασθενείς, ο κίνδυνος εμφάνισης μείζονος αιμορραγίας με τη χρήση DOACs, είναι σχεδόν διπλάσιος, γεγονός που αντανακλά κυρίως την αυξημένη συχνότητα αιμορραγιών ανώτερου γαστρεντερικού [82].

Στη μελέτη HOKUSAI-VTE-Cancer το 1/3 περίπου των ασθενών (305/1046 ασθενείς-29,2%) έπασχαν από κακοήθη νόσο του γαστρεντερικού συστήματος, δηλαδή νεοπλασία του ανώτερου γαστρεντερικού, παχέος εντέρου, ορθοπρωκτικού σωλήνα,

παγκρέατος ή ηπατοχολικού συστήματος. Σε περαιτέρω ανάλυση αυτής της μελέτης, φαίνεται ότι οι ασθενείς που πάσχουν από τα ανωτέρω είδη νεοπλασίας, έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα αιμορραγικών συμβαμάτων όταν λαμβάνουν edoxaban, συγκριτικά με τη δαλτεπαρίνη (12,7% και 3,6%, αντίστοιχα, HR:4.0, 95% CI:1,5-10,6, p=0,005).

Η πλειοψηφία των επεισοδίων μείζονος αιμορραγίας με τη χορήγηση DOAC, αφορούσαν στο ανώτερο γαστρεντερικό σύστημα (71,4%) και κυρίως εμφανίζονταν σε ασθενείς με κακοήγη όγκο του γαστρεντερικού συστήματος.

Πιθανώς, αυτή η συσχέτιση μεταξύ edoxaban και εμφάνισης αιμορραγικών επιπλοκών, να σχετίζεται με αιμορραγία από τον ίδιο τον όγκο, από το σημείο αναστόμωσης, σε περίπτωση χειρουργικής εξαίρεσης της νεοπλασίας, ή και με την χορηγούμενη κυτταροτοξική θεραπεία που χορηγείται σε κακοήθειες με αυτή την εντόπιση ή και τοξικών επιπλοκών της στο γαστρεντερικό βλεννογόνο [104].

Σε ανάλυση ασθενών αναλόγως του τύπου της νεοπλασίας, φαίνεται ότι οι ασθενείς με γαστρεντερική κακοήθεια, παρά την απόλυτη μείωση του κινδύνου για υποτροπή θρομβοεμβολής 3,9%, παρουσιάζουν μεγαλύτερο κίνδυνο μείζονων αιμορραγικών επιπλοκών κατά τη διάρκεια θεραπείας με το edoxaban σε σχέση με τη δαλτεπαρίνη, με μια απόλυτη διαφορά κινδύνου 9,2%, και, μάλιστα, με κύρια εντόπιση της αιμορραγίας στο γαστρεντερικό αυλό.

Σε άλλους τύπους νεοπλασίας, όπως πνεύμονα, μαστού, γενετικού συστήματος, αιματολογικών νοσημάτων, ακόμη και ουροποιητικού, φαίνεται ότι το edoxaban αποτελεί μια σχετικά ασφαλή και αποτελεσματική επιλογή για τη θεραπεία της ΦΘΕΝ [105].

Οι μετα-αναλύσεις των τυχαιοποιημένων μελετών σύγκρισης των DOACs και MMBH επισημαίνουν την αυξημένη πιθανότητα αιμορραγικών επιπλοκών με τη χορήγηση αναστολέων του παράγοντα FXa, γεγονός που συσχετίζεται με το σχετικά υψηλό ποσοστό των ασθενών με γαστρεντερική νεοπλασία [98] [102] [103]. Πιθανώς, η χορήγηση δαλτεπαρίνης να αποτελεί πιο ασφαλή επιλογή αντιμετώπισης της ΦΘΕΝ σε ασθενείς με κακοήθειες του γαστρεντερικού και του ουροποιητικού συστήματος [86].

Οι άμεσοι από του στόματος αναστολείς του FXa, αποτελούν μια αποτελεσματική επιλογή θεραπείας σε ασθενείς με θρόμβωση και νεοπλασία. Ωστόσο, πρέπει να γίνεται προσεκτική διαστρωμάτωση του κινδύνου του κάθε ασθενούς, όσον αφορά στην ασφάλεια χορήγησης και κυρίως αναφορικά με τον κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγικών επιπλοκών.

Ιδιαίτερη αξιολόγηση απαιτείται σε ασθενείς με κακοήθειες του γαστρεντερικού και του ουροποιητικού συστήματος, στους οποίους η χορήγησή τους δεν συνιστάται σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες. Παράλληλα, πρέπει να αξιολογείται η συγχορηγούμενη κυτταροτοξική θεραπεία, τόσο για πιθανές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις με τα DOACs, όσο και για πιθανές επιπλοκές, όπως έμετοι, ναυτία, που επηρεάζουν την από του στόματος απορρόφηση των παραγόντων αυτών.

Παρά τους πιθανούς προβληματισμούς που δημιουργούνται, τα DOACs ενδείκνυνται και χορηγούνται πλέον για τη θεραπεία της ΦΘΕΝ σε ογκολογικούς ασθενείς.

Στην Ελλάδα, ο άμεσος από του στόματος αναστολέας που συνιστάται, είναι το rivaroxaban, καθώς το edoxaban δεν υπάρχει διαθέσιμο στην κυκλοφορία. Σε δεδομένα από τις τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές αλλά και από μελέτες παρατήρησης, φαίνεται ότι το rivaroxaban, χορηγείται σε ογκολογικούς ασθενείς, με ικανοποιητική

αποτελεσματικότητα συγκριτικά με τις MMBH, χωρίς σημαντικές διαφορές στις μείζονες αιμορραγικές επιπλοκές [102].

Συνεπώς, η επιλογή της αντιπηκτικής θεραπείας σε ασθενείς με κακοήθεια απαιτεί εξατομίκευση και προσεκτική αξιολόγηση του κάθε ασθενούς ξεχωριστά. Οι MMBH αποτελούν τη θεραπεία εκλογής, ωστόσο, τα DOACs και συγκεκριμένα, στην Ελλάδα, το rivaroxaban, αποτελούν μια νέα, πολλά υποσχόμενη για αυτούς τους ασθενείς εναλλακτική επιλογή.

Τα ευρήματα της ADAM-VTE και της πρόσφατα δημοσιευμένης μελέτης Caravaggio για τη χορήγηση του arixaban, φαίνονται ιδιαίτερα ευνοϊκά. Αυτές οι δυο μελέτες προσφέρουν περισσότερα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του arixaban στους ασθενείς με νεοπλασία [83] [84].

Παράλληλα, αναμένονται τυχαιοποιημένες μελέτες, που θα αξιολογήσουν, την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του rivaroxaban συγκριτικά με τη δαλτεπαρίνη (μελέτη CASTA-DIVA), την ικανοποίηση των ασθενών κατά τη λήψη rivaroxaban συγκριτικά με τις MMBH (μελέτη CONKO) και την αποτελεσματικότητα των DOACs συγκριτικά με τη χορήγηση MMBH ή fondaparinux, μεμονωμένα ή με ABK (μελέτη CANVAS) [106] [107] [108]. Η δημοσίευση νέων δεδομένων αναμένεται να προσφέρει επιπρόσθετες πληροφορίες για τη χορήγηση των DOACs σε ασθενείς με ΦΘΕΝ και ενεργό κακοήθεια, βελτιώνοντας τη διαχείριση των ασθενών αυτών.

Η παρούσα εργασία συμπεριέλαβε μεγάλο αριθμό βιβλιογραφικών αναφορών, που αφορούν στους αντιπηκτικούς παράγοντες που χορηγούνται στους ασθενείς με θρομβοεμβολή και κακοήθη νόσο και εξέτασε τα κύρια ζητήματα και προβληματισμούς που χαρακτηρίζουν την αντιμετώπιση αυτής της ομάδας ασθενών.

Ωστόσο, έναν από τους περιορισμούς της, αποτελεί το γεγονός, ότι αναφέρθηκαν κυρίως τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες και όχι μελέτες παρατήρησης ασθενών, οι οποίες πιθανώς θα αντανακλούσαν περισσότερο την πραγματικότητα στην καθημερινή κλινική πρακτική, αφού περιλαμβάνουν ασθενείς με ποικίλα χαρακτηριστικά, χωρίς τα πιο αυστηρά κριτήρια που εφαρμόζονται στο πλαίσιο διεξαγωγής των κλινικών μελετών.

Επιπρόσθετα, δεν αξιολογήθηκαν μελέτες που περιλαμβάνουν τις επιδράσεις της αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με συγκεκριμένη εντόπιση κακοήθειας ή υπό συγκεκριμένα είδη κυτταροτοξικής θεραπείας. Πιθανώς, μέσω αυτών των μελετών θα μπορούσαν να αντληθούν περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της αντιπηκτικής αγωγής σε συγκεκριμένες ομάδες ασθενών με νεοπλασία, ενώ, παράλληλα, θα παρέχονταν δεδομένα σχετικά με ειδικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις που εμφανίζονται μεταξύ αντιπηκτικών και χημειοθεραπευτικών παραγόντων.

Τέλος, τα περισσότερα δεδομένα που αφορούν στη χρήση των DOACs σε ασθενείς με κακοήθεια και ειδικά τη σύγκριση τους με τη θεραπεία εκλογής, τις MMBH, αντλήθηκαν από τέσσερις κυρίως τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, και από έμμεσα δεδομένα.

Η δημοσίευση νέων μελετών στο προσεχές μέλλον, αλλά και η ολοένα μεγαλύτερη κλινική εμπειρία που αποκτάται με τη χρήση των νέων φαρμακευτικών παραγόντων, θα συνδράμουν σημαντικά στα ήδη υπάρχοντα δεδομένα, βελτιστοποιώντας τη θεραπευτική αντιμετώπιση και συνεπώς, την ποιότητα ζωής, την προσωπική ικανοποίηση και την πρόγνωση των ασθενών με ΦΘΕΝ και ενεργό κακοήθεια.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

Συμπεράσματα

Η ΦΘΕΝ εμφανίζει ιδιαίτερη συσχέτιση με την παρουσία κακοήθειας. Οι ασθενείς με νεοπλασία βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης φλεβικής θρόμβωσης, καθώς και των επακόλουθων επιπλοκών της, ακόμη και όταν βρίσκονται υπό αντιπηκτική θεραπεία, γεγονός που επηρεάζει την πρόγνωση, την ποιότητα ζωής και την επιβίωση τους.

Η αντιμετώπιση της ΦΘΕΝ επί παρουσίας κακοήθους νόσου, απαιτεί προσεκτική αξιολόγηση πολλών χαρακτηριστικών, τόσο των ίδιων των ασθενών, όσο και της φύσεως της κακοήθειας και της συγχορηγούμενης θεραπείας, συστηματικής ή επεμβατικής, παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν το είδος του αντιπηκτικού παράγοντα που χρησιμοποιείται, τη δοσολογία και τη διάρκεια χορήγησής του.

Επιχειρήθηκε η ανασκόπηση των βιβλιογραφικών δεδομένων των τελευταίων ετών, αναφορικά με τη θεραπεία της ΦΘΕΝ σε ασθενείς με νεοπλασία, με επίκεντρο την ανάλυση των θεραπευτικών επιλογών της αντιπηκτικής αγωγής, που δύναται να χορηγηθεί σε αυτούς τους ασθενείς.

Οι ΜΜΒΗ αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο της θεραπείας στον πληθυσμό των ογκολογικών ασθενών, αφού χαρακτηρίζονται από αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια, ειδικά σε σύγκριση με τις ΑΒΚ, με αποτέλεσμα να συνιστώνται από τις κατευθυντήριες οδηγίες πολλών διεθνών εταιρειών.

Αν και φαίνεται ότι προσφέρουν ευελιξία διαχείρισης της θεραπείας στον κλινικό ιατρό, ο παρεντερικός τρόπος χορήγησής τους, δυσχεραίνει την καθημερινότητα των ασθενών, επηρεάζοντας την ποιότητα ζωής τους και σε κάποιες περιπτώσεις, τη συμμόρφωση στη θεραπεία, γεγονός που επιδρά αρνητικά στην επανεμφάνιση υποτροπών της θρομβοεμβολής και, συνεπώς, και στην έκβαση.

Τα DOACs, ιδίως δε οι άμεσοι αναστολείς του FXα, rivaroxaban και edoxaban, συνιστώνται πλέον ως διαφορετική θεραπευτική επιλογή σε ασθενείς με νεοπλασματική νόσο. Αυτοί οι παράγοντες, πιθανώς προσφέρουν πιο αποτελεσματική πρόληψη ως προς την υποτροπή της ΦΘΕΝ σε αυτούς τους ασθενείς.

Ωστόσο, η χρήση τους σε ογκολογικούς ασθενείς πρέπει να γίνεται με προσοχή διότι σχετίζονται με την εμφάνιση αιμορραγικών επεισοδίων, κυρίως από το γαστρεντερικό σύστημα. Τα αιμορραγικά επεισόδια εμφανίζονται με αυξημένη συχνότητα συγκριτικά με τους ασθενείς που λαμβάνουν ΜΜΒΗ.

Επιπλέον, συνιστάται να γίνεται προσεκτική χρήση σε περίπτωση ύπαρξης πιθανών φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων με χημειοθεραπευτικούς παράγοντες, λόγω του μεταβολισμού μέσω της p-γλυκοπρωτεΐνης ή του κυτοχρώματος P450-CYP3A4, τα οποία μπορεί να επηρεάσουν τα επίπεδα των αντιπηκτικών φαρμάκων στο πλάσμα. Παράλληλα, η χορήγησή τους δεν συνιστάται σε ασθενείς με κακοήθεια, εντοπιζόμενη στο γαστρεντερικό σύστημα, λόγω του υψηλού κινδύνου αιμορραγικών επιπλοκών σε αυτή την κατηγορία των ασθενών.

Παρά τα ανωτέρω, τα DOACs αποτελούν μια ελκυστική επιλογή, τόσο για τον ίδιο τον ασθενή, λόγω της ευκολίας λήψης τους, όσο και για τον κλινικό ιατρό, λόγω του προβλέψιμου φαρμακοκινητικού προφίλ και της ικανοποιητικής αποτελεσματικότητάς τους.

Οι νέες τυχαιοποιημένες μελέτες που αναμένεται να δημοσιευτούν θα προσφέρουν επιπρόσθετες πληροφορίες για την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της χορήγησής τους.

Ήδη χρησιμοποιούνται τα edoxaban (στην Ελλάδα δεν είναι προς το παρόν διαθέσιμο) και rivaroxaban, αλλά και ο άλλος αναστολέας του FXa, το apixaban, το οποίο φαίνεται ότι έχει ευνοϊκό προφίλ, κατά τη χρήση του σε ασθενείς με ΦΘΕΝ και κακοήθεια.

Παράλληλα, η διενέργεια μελετών παρατήρησης, που θα περιλαμβάνουν τη χρήση των DOACs σε ασθενείς με νεοπλασία, θα μπορούσαν να συμβάλλουν στην ήδη υπάρχουσα γνώση, προσφέροντας ευρήματα από την καθημερινή κλινική πρακτική.

Επομένως, τα τελευταία έτη, οι δυνατότητες της θεραπείας της ΦΘΕΝ σε ασθενείς με κακοήθεια έχουν διευρυνθεί, με κύριους εκπροσώπους, τις MMBH, τα DOACs, και κατόπιν, τα κουμαρινικά αντιπηκτικά. Η επιλογή της ιδανικής θεραπείας, πρέπει πάντα να εξατομικεύεται, με σεβασμό τόσο στις ανάγκες, αλλά και στις επιθυμίες του κάθε ασθενούς, με περιοδική αξιολόγηση του αιμορραγικού κινδύνου.

Η περαιτέρω ερευνητική προσπάθεια σε αυτό τον τομέα, θα συμβάλλει στη βελτιστοποίηση της αντιμετώπισης της ΦΘΕΝ σε ασθενείς που πάσχουν από κακοήθεια.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: Βιβλιογραφία

1. Lim W, Le Gal G, Bates SM, Righini M, Haramati LB, Lang E, Kline JA, Chasteen S, Snyder M, Patel P, Bhatt M, Patel P, Braun C, Begum H, Wiercioch W, Schünemann HJ, Mustafa RA. “American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: diagnosis of venous thromboembolism.” *Blood Adv.* 2018 Nov 27;2(22):3226-3256. doi:10.1182/bloodadvances.2018024828.
2. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O’Fallon WM, Melton LJ 3rd. “Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study.” *Arch Intern Med.* 1998 Mar 23;158(6):585-93. PMID: 9521222
3. Heit JA. “Epidemiology of venous thromboembolism.” *Nat. Rev Cardiol.* 2015 Aug;12(8):464-74. doi:10.1038/nrcardio.2015.83.
4. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, Huisman MV, Humbert M, Jennings CS, Jiménez D, Kucher N, Lang IM, Lankeit M, Lorusso R, Mazzolai L, Meneveau N, Áinle FN, Prandoni P, Pruszczyk P, Righini M, Torbicki A, Van Belle E, Zamorano JL; The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* (2020) 41, 543-603. doi:10.1093/eurheartj/ehz405
5. Schiff GD, Hasan O, Kim S, Abrams R, Cosby K, Lambert BL, Elstein AS, Hasler S, Kabongo ML, Krosnjar N, Odwazny R, Wisniewski MF, McNutt RA. Diagnostic error in medicine: analysis of 583 physician-reported errors. *Arch Intern Med.* 2009 Nov 9;169(20):1881-7. doi:10.1001/archinternmed.2009.333
6. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, Greer IA, Heit JA, Hutchinson JL, Kakkar AK, Mottier D, Oger E, Samama MM, Spannagl M; VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). Venous Thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007 Oct;98(4):756-64. PMID: 17938798
7. Myers DD, Jr. Pathophysiology of venous thrombosis. *Phlebology* 2015 Vol.30(I S) 7-13. doi:10.1177/0268355515569424
8. Donnellan E, Khorana AA. Cancer and Venous Thromboembolic Disease: A Review. *Oncologist.* 2017 Feb;22(2):199-207. doi:10.1634/theoncologist.2016-0214.
9. Razak Abdol NB, Jones G, Bhandari M, Berndt MC, Metharom P. Cancer-Associated Thrombosis: An Overview of Mechanisms, Risk Factors, and Treatment. *Cancers* 2018, 10, 380; doi:10.3390/cancers10100380
10. Zwicker JI, Furie BC, Furie B. Cancer-associated thrombosis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2007 May;62(2):126-36. Epub 2007 Feb 12. Review. PMID:17293122
11. Noble S, Pasi J. Epidemiology and pathophysiology of cancer-associated-thrombosis. *Br J Cancer.* 2010 Apr 13;102 Suppl 1:S2-9. doi:10.1038/sj.bjc.6605599

12. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, Mohr DN, Melton LJ 3rd. Relative Impact of Risk Factors for Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: a population-based study. *Arch Intern Med.* 2002 Jun 10;162(11):1245-8. DOI:10.1001/archinte.162.11.1245
13. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med.* 2000 Mar 27;160(6):809-15. DOI: 10.1001/archinte.160.6.809
14. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA.* 2005 Feb 9;293(6):715-22. DOI: 10.1001/jama. 293.6.715.
15. Khorana AA, Connolly GC. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. *J Clin Oncol.* 2009 Oct 10;27(29):4839-47. doi: 10.1200/JCO.2009.22.3271.
16. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med.* 2006 Feb 27;166(4):458-64. DOI:10.1001/archinte.166.4.458
17. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer.* 2007 Nov 15;110(10):2339-46. DOI:10.1002/cncr.23062
18. Lyman GH, Culakova E, Poniewierski MS, Kuderer NM. Morbidity, mortality and costs associated with venous thromboembolism in hospitalized patients with cancer. *Thromb Res.* 2018 Apr;164 Suppl 1: S112-S118. doi:10.1016/j.thromres.2018.01.028.
19. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood.* 2008 May 15;111(10):4902-7. doi:10.1182/blood-2007-10-116327.
20. Kröger K, Weiland D, Ose C, Neumann N, Weiss S, Hirsch C, Urbanski K, Seeber S, Scheulen ME. Risk factors for venous thromboembolic events in cancer patients. *Ann Oncol.* 2006 Feb;17(2):297-303. DOI:10.1093/annonc/mdj068
21. Lyman GH. Venous thromboembolism in the patient with cancer: focus on burden of disease and benefits of thromboprophylaxis. *Cancer.* 2011 Apr 1;117(7):1334-49. doi: 10.1002/cncr.25714.
22. den Exter PL, Hooijer J, Dekkers OM, Huisman MV. Risk of recurrent venous thromboembolism and mortality in patients with cancer incidentally diagnosed with pulmonary embolism: a comparison with symptomatic patients. *J Clin Oncol.* 2011 Jun 10;29(17):2405-9. doi: 10.1200/JCO.2010.34.0984.
23. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost.* 2007 Mar;5(3):632-4. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2007.02374.x
24. Khorana AA. Venous thromboembolism and prognosis in cancer. *Thromb Res.* 2010 Jun;125(6):490-3. doi:10.1016/j.thromres.2009.12.023.

25. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, Marchiori A, Sabbion P, Prins MH, Noventa F, Girolami A. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood*. 2002 Nov 15;100(10):3484-8. DOI:10.1182/blood-2002-01-0108
26. Hutten BA, Prins MH, Gent M, Ginsberg J, Tijssen JG, Büller HR. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. *J Clin Oncol*. 2000 Sep;18(17):3078-83. DOI:10.1200/JCO.2000.18.17.3078
27. Louzada ML, Majeed H, Dao V, Wells PS. Risk of recurrent venous thromboembolism according to malignancy characteristics in patients with cancer-associated thrombosis: a systematic review of observational and intervention studies. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2011 Mar;22(2):86-91. doi: 10.1097/MBC.0b013e328341f030.
28. Chee CE, Ashrani AA, Marks RS, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ 3rd, Heit JA. Predictors of venous thromboembolism recurrence and bleeding among active cancer patients: a population-based cohort study. *Blood*. 2014 Jun 19;123(25):3972-8. doi: 10.1182/blood-2014-01-549733.
29. Posch F, Königsbrugge O, Zielinski C, Pabinger I, Ay C. Treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: a network meta-analysis comparing efficacy and safety of anticoagulants. *Thromb Res* 2015;136:582_589. doi: 10.1016/j.thromres.2015.07.011.
30. Farge D, Bounameaux H, Brenner B, Cajfinger F, Debourdeau P, Khorana AA, Pabinger I, Solymoss S, Douketis J, Kakkar A. International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulant in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2016 Oct;17(10):e452-e466. doi:10.1016/S1470-2045(16)30369-2.
31. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, Nelson ME, Wells PS, Gould MK, Dentali F, Crowther M, Kahn SR. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e419S-e496S. doi: 10.1378/chest.11-2301.
32. Lyman, G.H.; Bohlke, K.; Khorana, A.A.; Kuderer, N.M.; Lee, A.Y.; Arcelus, J.I.; Balaban, E.P.; Clarke, J.M.; Flowers, C.R.; Francis, C.W.; et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline update 2014. *J. Clin. Oncol*. 2015, 33, 654–656 DOI:10.1200/JCO.2014.59.7351
33. Mandalà M, Falanga A, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2011 Sep;22 Suppl 6:vi85-92. doi:10.1093/annonc/mdr392

34. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, Huisman M, King CS, Morris TA, Sood N, Stevens SM, Vintch JRE, Wells P, Woller SC, Moores L. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016 Feb;149(2):315-352. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.026.
35. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Masiukiewicz U, Pak R, Thompson J, Raskob GE, Weitz JI. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:799_808. DOI:10.1056/NEJMoa1302507
36. Buller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, Chlumsky J, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Cohen A, Berkowitz SD, Bounameaux H, Davidson BL, Misselwitz F, Gallus AS, Raskob GE, Schellong S, Segers A. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366:1287_1297. DOI:10.1056/NEJMoa1113572
37. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, Lensing AW, Misselwitz F, Prins MH, Raskob GE, Segers A, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Bounameaux H, Cohen A, Davidson BL, Piovella F, Schellong S. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010 Dec 23;363(26):2499-510. doi: 10.1056/NEJMoa1007903.
38. Hokusai-VTE Investigators, Büller HR, Décousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH, Raskob GE, Schellong SM, Schwocho L, Segers A, Shi M, Verhamme P, Wells P. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013 Oct 10;369(15):1406-15. doi: 10.1056/NEJMoa1306638.
39. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Schnee J, Goldhaber SZ; RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009 Dec 10;361(24):2342-52. doi: 10.1056/NEJMoa0906598.
40. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, Christiansen AV, Friedman J, Le Maulf F, Peter N, Kearon C; RE-COVER II Trial Investigators. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation*. 2014 Feb 18;129(7):764-72. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004450.
41. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JJ, Wong SL, Balaban EP, Flowers CR, Francis CW, Gates LE, Kakkar AK, Levine MN, Liebman HA, Tempero MA, Lyman GH, Falanga A. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2020 Feb 10;38(5):496-520. doi: 10.1200/JCO.19.01461.

42. Farge D, Frere C, Connors JM, Ay C, Khorana AA, Munoz A, Brenner B, Kakkar A, Rafii H, Solymoss S, Brilhante D, Monreal M, Bounameaux H, Pabinger I, Douketis J; International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC) advisory panel. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2019 Oct;20(10):e566-e581. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30336-5.
43. Khorana AA, Noble S, Lee AYY, Soff G, Meyer G, O'Connell C, Carrier M. Role of direct oral anticoagulants in treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2018 Sep;16(9):1891-1894. doi: 10.1111/jth.14219.
44. Frere C, Benzidia I, Marjanovic Z, Farge D. Recent Advances in the Management of Cancer-Associated Thrombosis: New Hopes but New Challenges. *Cancers (Basel)*. 2019 Jan 10;11(1). pii: E71. doi:10.3390/cancers11010071.
45. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e24S-e43S. doi: 10.1378/chest.11-2291.
46. Robertson L, Jones LE. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for the initial treatment of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Feb 9;2:CD001100. doi: 10.1002/14651858.CD001100.pub4.
47. Hakoum MB, Kahale LA, Tsoiakian IG, Matar CF, Yosucio VE, Terrenato I, Sperati F, Barba M, Schünemann H, Akl EA. Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jan 24;1:CD006649. doi: 10.1002/14651858.CD006649.pub7.
48. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C, Hale D, Dunn JA, Lyman GH, Hutchinson C, MacCallum P, Kakkar A, Hobbs FDR, Petrou S, Dale J, Poole CJ, Maraveyas A, Levine M. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol* 2018; 36: 2017–23. doi: 10.1200/JCO.2018.78.8034.
49. PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. *Circulation*. 2005 Jul 19;112(3):416-22. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.512834
50. Stein PD, Matta F, Lawrence FR, Hughes MJ. Inferior Vena Cava Filters in Patients with Acute Pulmonary Embolism and Cancer. *Am J Med*. 2018 Apr;131(4):442.e9-442.e12. doi:10.1016/j.amjmed.2017.10.039.
51. Brunson A, Ho G, White R, Wun T. Inferior vena cava filters in patients with cancer and venous thromboembolism (VTE) does not improve clinical outcomes: a population-based study. *Thromb Res*. 2017 May;153:57-64. doi:10.1016/j.thromres.2017.03.012.

52. Rojas-Hernandez CM, Zapata-Copete JA, García-Perdomo HA. Role of vena cava filters for the management of cancer-related venous thromboembolism: Systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018 Oct;130:44-50. doi: 10.1016/j.critrevonc.2018.07.005.
53. Carrier M, Lee AYY. Prophylactic and therapeutic anticoagulation for thrombosis-major issues in oncology. *Nat Clin Pract Oncol*. 2009;6(2):74-84. Doi:10.1038/ncponc1244
54. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, Lorcerie B, Gruel Y, Solal-Celigny P, Le Maignan C, Extra JM, Cottu P, Farge D. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med*. 2002;162(15):1729-1735. Doi:10.1001/archinte.162.15.1729
55. Lee AYY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, Rickles FR, Julian JA, Math M, Haley S, Kovaks MJ, Gent M. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Eng J Med*. 2003;349(2):146-153. Doi:10.1056/NEJMoa025313
56. Woodruff S, Lee AYY, Carrier M, Feugere G, Abreu P, Heissler J. Low-molecular-weight heparin versus a coumadin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in high- and low- risk patients with active cancer: a post hoc analysis of the CLOT study. *J Thromb Thrombolysis*. 2019;47(4):495-504. Doi:10.1007/s11239-019-01833-w33
57. Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, Rigas JR, Lyons RM, Fareed J. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2006;12(4):389-396. Doi:10.1177/1076029606293692
58. Hull RD, Pineo GF, Brant RF, Mah AF, Burke N, Dear R, Wong T, Cook R, Solymoss S, Poon MC, Raskob G. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med*. 2006;119(12):1062-1072. Doi:10.1016/j.amjmed.2006.02.022
59. Romera A, Cairols MA, Vila-Coll R, Marti X, Colome E, Bonell A, Lapiedra O. A randomized open-label trial comparing long-term sub-cutaneous low-molecular-weight heparin compared with oral-anticoagulant therapy in the treatment of deep venous thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;37(3):349-356. doi:10.1016/j.ejvs.2008.11.030
60. Lee AYY, Kamphuisen PW, Meyer G, Bauersachs R, Janas MS, Jarner MF, Khorana AA. Tinzaparin vs warfarin for treatment of acute venous thromboembolism in patients with active cancer: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;314(7):677-686. Doi:10.1001/jama.2015.9243
61. Kamphuisen PW, Lee AYY, Meyer G, Bauersachs R, Janas MS, Jarner MF, Khorana AA. Clinically relevant bleeding in cancer patients treated for venous thromboembolism from the CATCH study. *J Thromb Haemost*. 2018;16(6):1069-1077. Doi:10.1111/jth.14007

62. Bauersachs R, Lee AYY, Kamphuisen PW, Meyer G, Janas MS, Jarner MF, Khorana AA. Renal Impairment, Recurrent Venous Thromboembolism and Bleeding in Cancer Patients with Acute Venous Thromboembolism-Analysis of the CATCH study. *Thromb Haemost.* 2018;118(5):914-921. Doi:10.1055/s-0038-1641150
63. van Es N, Bleker SM, Wilts IT, Porreca E, Di Nisio M. Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism in Patients with Cancer: Focus on Drug Therapy. *Drugs.* 2016 Mar;76(3):331-41. doi:10.1007/s40265-015-0526-3.
64. Carrier M, Cameron C, Delluc A, Castellucci L, Khorana AA, Lee AYY, Efficacy and safety of anticoagulant therapy for the treatment of acute cancer-associated thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2014;134(6):1214-1219. Doi:10.1016/j.thromres.2014.09.039
65. Ozaslan E, Ozkan M, Cicin I, Benekli M, Kocer M, Uysal M, Oksuzoglu B, Isikdogan A, Cubukcu E, Elkiran ET, Dane F, Aliustaoglu M, Sevinc A, Karaoglu A, Ulas A, Gokoz-Dogru, G. Effectiveness and Safety of LMWH Treatment in Patients with Cancer Diagnosed with Non-High-Risk Venous Thromboembolism: Turkish Observational Study (TREBECA). *Clin Appl Thromb Hemost.* 2018;24(6):973-979. Doi:10.1177/1076029617753538
66. Streiff MB, Holmstrom B, Angelini D, Ashrani A, Bockenstedt PL, Chesney C, Fanikos J, Fenninger RB, Fogerty AE, Gao S, Goldhaber SZ, Gundabolu K, Hendrie P, Lee AI, Lee JT, Mann J, McMahon B, Millenson MM, Morton C, Ortel TL, Ozair S, Paschal R, Shattil S, Siddiqi T, Smock KJ, Soff G, Wang TF, Williams E, Zakarija A, Hammond L, Dwyer MA, Engh AM. NCCN Guidelines Insights: Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease, Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018 Nov;16(11):1289-1303. doi: 10.6004/jnccn.2018.0084.
67. Marshall AL, Campigotto F, Neuberg D, Rowe B, Connors JM. Recurrence of venous thromboembolism in patients with cancer treated with warfarin. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2015;21(7):632-638. Doi:10.1177/1076029615579099
68. Mekaj YH, Mekaj AY, Duci SB, Miftari EI. New oral anticoagulants: their advantages and disadvantages compared with vitamin K antagonists in the prevention and treatment of patients with thromboembolic events. *Ther Clin Risk Manag.* 2015 Jun 24;11:967-77. doi: 10.2147/TCRM.S84210.
69. Noble S. Venous thromboembolism and palliative care. *Clin Med (Lond).* 2019 Jul;19(4):315-318. doi: 10.7861/clinmedicine.19-4-315.
70. Schulman S, Goldhaber SZ, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Hantel S, Feuring M, Kreuzer J. Treatment with dabigatran or warfarin in patients with venous thromboembolism and cancer. *Thromb Haemost.* 2015 Jul;114(1):150-7. doi: 10.1160/TH14-11-0977.
71. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, Bounameaux H, Brighton TA, Cohen AT, Davidson BL, Decousus H, Freitas MCS, Holberg G, Kakkar AK, Haskell L, van Bellen B, Pap AF, Berkowitz SD, Verhamme P, Wells PS, Prandoni P; EINSTEIN CHOICE Investigators. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2017 Mar 30;376(13):1211-1222. doi: 10.1056/NEJMoa1700518.

72. Prins MH, Lensing AW, Brighton TA, Lyons RM, Rehm J, Trajanovic M, Davidson BL, Beyer-Westendorf J, Pap ÁF, Berkowitz SD, Cohen AT, Kovacs MJ, Wells PS, Prandoni P. Oral rivaroxaban versus enoxaparin with vitamin K antagonist for the treatment of symptomatic venous thromboembolism in patients with cancer (EINSTEIN-DVT and EINSTEIN-PE): a pooled subgroup analysis of two randomised controlled trials. *Lancet Haematol.* 2014 Oct;1(1):e37-46. doi: 10.1016/S2352-3026(14)70018-3.
73. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Porcari A, Raskob GE, Weitz JI; AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013 Feb 21;368(8):699-708. doi: 10.1056/NEJMoa1207541.
74. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Gallus AS, Lee TC, Pak R, Raskob GE, Weitz JI, Yamabe T. Oral apixaban for the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: results from the AMPLIFY trial. *J Thromb Haemost.* 2015 Dec;13(12):2187-91. doi:10.1111/jth.13153.
75. Raskob GE, van Es N, Segers A, et al. Edoxaban for venous thromboembolism in patients with cancer: results from a non-inferiority subgroup analysis of the Hokusai-VTE randomised, double-blind, double-dummy trial. *Lancet Haematol.* 2016;3(8):e379-e387. doi:10.1016/S2352-3026(16)30057-6
76. Di Minno MND, Ageno W, Lupoli R, et al. Direct oral anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism in patients with cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Respir J* 2017; 50: 1701097 (<https://doi.org/10.1183/13993003.01097-2017>).
77. van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Büller HR. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood.* 2014 Sep 18;124(12):1968-75. doi:10.1182/blood-2014-04-571232
78. van der Hulle T, den Exter PL, Kooiman J, van der Hoeven JJ, Huisman MV, Klok FA. Meta-analysis of the efficacy and safety of new oral anticoagulants in patients with cancer-associated acute venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2014 Jul;12(7):1116-20. doi:10.1111/jth.12605.
79. Gómez-Outes A, Terleira-Fernández AI, Lecumberri R, Suárez-Gea ML, Vargas-Castrillón E. Direct oral anticoagulants in the treatment of acute venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2014 Oct;134(4):774-82. doi:10.1016/j.thromres.2014.06.020.
80. Larsen TB, Nielsen PB, Skjøth F, Rasmussen LH, Lip GY. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: a semi systematic review and meta-analysis of safety and efficacy outcomes. *PLoS One.* 2014 Dec 5;9(12):e114445. doi:10.1371/journal.pone.0114445.
81. Vedovati MC, Germini F, Agnelli G, Becattini C. Direct oral anticoagulants in patients with VTE and cancer: a systematic review and meta-analysis. *Chest.* 2015 Feb;147(2):475-483. doi:10.1378/chest.14-0402.

82. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, Grosso MA, Kakkar AK, Kovacs MJ, Mercuri MF, Meyer G, Segers A, Shi M, Wang TF, Yeo E, Zhang G, Zwicker JI, Weitz JI, Büller HR; Hokusai VTE Cancer Investigators. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2018 Feb 15;378(7):615-624. doi: 10.1056/NEJMoa1711948
83. McBane II R, Loprinzi CL, Ashrani A, Perez-Botero J, Leon Ferre RA, Henkin S, Lenz CJ, Le-Rademacher JG, Wysokinski WE. Apixaban and dalteparin in active malignancy associated venous thromboembolism. The ADAM VTE Trial. *Thromb Haemost.* 2017 Oct 5;117(10):1952-1961. doi: 10.1160/TH17-03-0193.
84. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1599-1607. doi:10.1056/NEJMoa1915103
85. Brunetti ND, Tricarico L, Correale M, De Gennaro L, Santoro F, Ieva R, Di Biase M. Direct oral anticoagulants more effective than low-molecular-weight heparin for venous thrombo-embolism in cancer: an updated meta-analysis of randomized trials. *J Thromb Thrombolysis.* 2019 Oct 25. doi: 10.1007/s11239-019-01974-y.
86. Fuentes HE, McBane RD 2nd, Wysokinski WE, Tafur AJ, Loprinzi CL, Murad MH, Riaz IB. Direct Oral Factor Xa Inhibitors for the Treatment of Acute Cancer-Associated Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2019 Dec;94(12):2444-2454. doi:10.1016/j.mayocp.2019.05.035
87. Francis CW, Kessler CM, Goldhaber SZ, Kovacs MJ, Monreal M, Huisman MV, Bergqvist D, Turpie AG, Ortel TL, Spyropoulos AC, Pabinger I, Kakkar AK. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients with dalteparin for up to 12 months: the DALTECAN Study. *J Thromb Haemost.* 2015 Jun;13(6):1028-35. doi: 10.1111/jth.12923
88. Jara-Palomares L, Solier-Lopez A, Elias-Hernandez T, Asensio-Cruz M, Blasco-Esquivias I, Marin-Barrera L, de la Borbolla-Artacho MR, Praena-Fernandez JM, Montero-Romero E, Navarro-Herrero S, Serrano-Gotarredona MP, Sánchez-Díaz JM, Palacios C, Otero R. Tinzaparin in cancer associated thrombosis beyond 6months: TiCAT study. *Thromb Res.* 2017 Sep;157:90-96. doi: 10.1016/j.thromres.2017.07.004
89. Napolitano M, Saccullo G, Malato A, Sprini D, Ageno W, Imberti D, Mascheroni D, Bucherini E, Gallucci P, D'Alessio A, Prantera T, Spadaro P, Rotondo S, Di Micco P, Oriana V, Urbano O, Recchia F, Ghirarduzzi A, Lo Coco L, Mancuso S, Casuccio A, Rini GB, Siragusa S. Optimal duration of low molecular weight heparin for the treatment of cancer-related deep vein thrombosis: the Cancer-DACUS Study. *J Clin Oncol.* 2014 Nov 10;32(32):3607-12. doi:10.1200/JCO.2013.51.7433.
90. Marshall A, Levine M, Hill C, Hale D, Thirlwall J, Wilkie V, French K, Kakkar A, Lokare A, Maraveyas A, Chapman O, Arif A, Petrou S, Maredza M, Hobbs R, Dunn JA, Young AM. Treatment of cancer-associated venous thromboembolism: 12-month outcomes of the placebo versus rivaroxaban randomization of the SELECT-D Trial (SELECT-D: 12m). *J Thromb Haemost.* 2020 Apr;18(4):905-915. doi:10.1111/jth.14752.

91. Di Nisio M, van Es N, Carrier M, Wang TF, Garcia D, Segers A, Weitz J, Buller H, Raskob G. Extended treatment with edoxaban in cancer patients with venous thromboembolism: A post-hoc analysis of the Hokusai-VTE Cancer study. *J Thromb Haemost.* 2019 Nov;17(11):1866-1874. doi:10.1111/jth.14561.
92. Watson HG, Keeling DM, Laffan M, Tait RC, Makris M; British Committee for Standards in Haematology. Guideline on aspects of cancer-related venous thrombosis. *Br J Haematol.* 2015 Sep;170(5):640-8. doi:10.1111/bjh.13556.
93. Carrier M, Le Gal G, Cho R, Tierney S, Rodger M, Lee AY. Dose escalation of low molecular weight heparin to manage recurrent venous thromboembolic events despite systemic anticoagulation in cancer patients. *J Thromb Haemost.* 2009 May;7(5):760-5. doi:10.1111/j.1538-7836.2009.03326.x.
94. Ihaddadene R, Le Gal G, Delluc A, Carrier M. Dose escalation of low molecular weight heparin in patients with recurrent cancer-associated thrombosis. *Thromb Res.* 2014 Jul;134(1):93-5. doi:10.1016/j.thromres.2014.04.028.
95. Schulman S, Zondag M, Linkins L, et al. Recurrent venous thromboembolism in anticoagulated patients with cancer: management and short-term prognosis. *J Thromb Haemost.* 2015;13(6):1010-1018. doi:10.1111/jth.12955
96. Lee AY, Peterson EA. Treatment of cancer-associated thrombosis. *Blood.* 2013 Oct 3;122(14):2310-7. doi:10.1182/blood-2013-04-460162.
97. Kirkilesis GI, Kakkos SK, Tsolakis IA. Editor's Choice - A Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy and Safety of Anticoagulation in the Treatment of Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2019 May;57(5):685-701. doi:10.1016/j.ejvs.2018.11.004.
98. Rossel A, Robert-Ebadi H, Combescure C, Grosgrurin O, Stirnemann J, Addeo A, Garin N, Agoritsas T, Reny JL, Marti C. Anticoagulant therapy for acute venous thromboembolism in cancer patients: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS One.* 2019 Mar 21;14(3):e0213940. doi:10.1371/journal.pone.0213940.
99. Kahale LA, Hakoum MB, Tsolakian IG, Matar CF, Terrenato I, Sperati F, Barba M, Yosunico VE, Schünemann H, Akl EA. Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Jun 19;6:CD006650. doi:10.1002/14651858.CD006650.pub5.
100. Vedovati MC, Giustozzi M, Bonitta G, Agnelli G, Becattini C. Efficacy and safety of anticoagulant agents in patients with venous thromboembolism and cancer: A network meta-analysis. *Thromb Res.* 2018 Oct;170:175-180. doi:10.1016/j.thromres.2018.08.023.
101. Khorana AA, McCrae KR, Milentijevic D, Fortier J, Nelson WW, Laliberté F, Crivera C, Lefebvre P, Yannicelli D, Schein J. Current practice patterns and patient persistence with anticoagulant treatments for cancer-associated thrombosis. *Res Pract Thromb Haemost.* 2017 May 30;1(1):14-22. doi:10.1002/rth2.12002.
102. Dong Y, Wang Y, Ma RL, Liu M, Gao JZ, Su WY, Yan L, Sun JJ. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants versus low-molecular-weight heparin in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis.* 2019 Oct;48(3):400-412. doi:10.1007/s11239-019-01871-4.

103. Li A, Garcia DA, Lyman GH, Carrier M. Direct oral anticoagulant (DOAC) versus low-molecular-weight heparin (LMWH) for treatment of cancer associated thrombosis (CAT): A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2019 Jan;173:158-163. doi:10.1016/j.thromres.2018.02.144
104. Kraaijpoel N, Di Nisio M, Mulder FI, van Es N, Beyer-Westendorf J, Carrier M, Garcia D, Grosso M, Kakkar AK, Mercuri MF, Middeldorp S, Hernandez CR, Santamaria A, Schwocho L, Segers A, Verhamme P, Wang TF, Weitz JI, Zhang G, Zwicker JI, Büller HR, Raskob GE. Clinical Impact of Bleeding in Cancer Associated Venous Thromboembolism: Results from the Hokusai VTE Cancer Study. *Thromb Haemost.* 2018 Aug;118(8):1439-1449. doi:10.1055/s-0038-1667001
105. Mulder FI, van Es N, Kraaijpoel N, Di Nisio M, Carrier M, Duggal A, Gaddh M, Garcia D, Grosso MA, Kakkar AK, Mercuri MF, Middeldorp S, Royle G, Segers A, Shivakumar S, Verhamme P, Wang T, Weitz JI, Zhang G, Büller HR, Raskob G. Edoxaban for treatment of venous thromboembolism in patient groups with different types of cancer: Results from the Hokusai VTE Cancer study. *Thromb Res.* 2020 Jan;185:13-19. doi:10.1016/j.thromres.2019.11.007.
106. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02746185>
107. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02583191>
108. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02744092>