



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



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

*"Νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά και αιμορραγίες σε
ειδικές κατηγορίες"*

υπό

ΑΛΕΞΑΝΔΡΑΣ Χ. ΡΑΜΝΑΛΗ

Τχη (ΥΝ), Υπεύθυνης MTN 424 ΓΣΝΕ

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

Λάρισα, Ιούνιος 2020

Επιβλέπων:

Αλέξανδρος Τσελέπης, Καθηγητής Βιοχημείας-Κλινικής Χημείας, Πανεπιστήμιο
Ιωαννίνων

(Ελευθερία Λευκού, Αιματολόγος, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας)

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. Αλέξανδρος Τσελέπης, Καθηγητής Βιοχημείας-Κλινικής Χημείας, Πανεπιστήμιο
Ιωαννίνων,
2. Ελένη Αρναούτογλου, Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, Ιατρική Σχολή,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. Σταυρούλα Τσιάρα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας, Ιατρική Σχολή,
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Αναπληρωματικό μέλος:

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

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

***“Direct oral anticoagulants and bleeding in special
populations”***

Ευχαριστίες

Ολοκληρώνοντας τη Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία μου, θεωρώ ηθική μου υποχρέωση να ευχαριστήσω όλους εκείνους τους ανθρώπους που με βοήθησαν σε αυτή μου την προσπάθεια.

Πρωτίστως θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την κ. Ελευθερία Λευκού, αιματολόγο, για την πολύτιμη καθοδήγησή της και τις συμβουλές της.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω ακόμα τον κ. Μιλτιάδη Ματσάγκα, Καθηγητή Αγγειοχειρουργικής και υπεύθυνο του προγράμματος, τον κ. Αλέξανδρο Τσελέπη, επιβλέπων της εργασίας μου, καθώς και όλους τους διδάσκοντες για τις πολύτιμες γνώσεις που μου πρόσφεραν κατά τη διάρκεια του Μεταπτυχιακού αυτού Προγράμματος.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω στη μητέρα μου Αδαμαντία και την αδερφή μου Εύη που με στήριξαν στην απόφασή μου να παρακολουθήσω το Μεταπτυχιακό, αλλά και σε όλες τις έως τώρα επιλογές μου.

Φυσικά, να ευχαριστήσω και τον πεθερό μου Χρήστο και την πεθερά μου Λίντα που με φιλοξενούσαν και με στήριζαν τις ημέρες που έπρεπε να παρευρίσκομαι στη Λάρισα.

Ξεχωριστό ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ οφείλω στον πατέρα μου Χρήστο, που σίγουρα χαμογελά περήφανος από ψηλά και που ποτέ δε σταμάτησε να πιστεύει σε εμένα. Τέλος, θα ήθελα να πω ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ και ΣΑΣ ΑΓΑΠΩ στον σύζυγό μου Δημήτρη και τον γιο μου Χρήστο για τη μεγάλη ενθάρρυνση και υποστήριξη που μου παρείχαν, αλλά και για την υπομονή τους.

Αλεξάνδρα Ράμναλη

Περίληψη

Για περισσότερα από 60 χρόνια, οι κυριότερες επιλογές αντιπηκτικών για ασθενείς με μη-βαλβιδική κοιλική μαρμαρυγή (Non-Valvular Atrial Fibrillation; NVAF) και φλεβικά θρομβωτικά επεισόδια (Venous Thromboembolism; VTE) υπήρξαν οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH) και, κατά κύριο λόγο, οι ανταγωνιστές της βιταμίνης K (VKA), με την βαρφαρίνη να αποτελεί την πιο διαδεδομένη επιλογή. Η εμφάνιση την τελευταία δεκαετία των άμεσα δρώντων από του στόματος αντιπηκτικών (Direct Oral Anticoagulants; DOACs) έχει αλλάξει *το status quo* στα θεραπευτικά πρωτόκολλα. Ένας μεγάλος αριθμός κλινικών μελετών, ανασκοπήσεων και συστηματικών μετα-αναλύσεων έχει δείξει ότι τα DOACs προσφέρουν αντίστοιχη, και σε πολλές περιπτώσεις μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα, έναντι των VKA όσον αφορά στη θνησιμότητα, τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου και τον κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας, χωρίς παράλληλα να απαιτούνται στενή παρακολούθηση της θεραπευτικής δόσης, αυστηροί περιορισμοί ή αλλαγές στη διατροφή, μεγάλο χρονικό διάστημα για έναρξη της δραστηρότητάς τους και έλεγχος του φαρμακολογικού προφίλ. Παρά τα ουσιαστικά πλεονεκτήματά τους συγκριτικά με τους VKA, τα DOACs παρουσιάζουν με τη σειρά τους ορισμένα σημαντικά μειονεκτήματα, σημαντικότερο εκ των οποίων είναι οι αιμορραγίες. Μάλιστα, συγκεκριμένες κατηγορίες ασθενών απαιτούν ιδιαίτερη μεταχείριση και γι' αυτό χαρακτηρίζονται στη βιβλιογραφία και ως «ειδικές κατηγορίες». Τέτοιες κατηγορίες είναι τα άτομα τρίτης ηλικίας, οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, οι νεφροπαθείς, οι ηπατοπαθείς, οι ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (ΑΦΣ), τα άτομα με ακραίες τιμές βάρους και τα παιδιά. Με βάση την ανασκόπηση της σχετικής βιβλιογραφίας στα πλαίσια της παρούσας μεταπτυχιακής διατριβής, συμπεραίνεται ότι τα DOACs στα άτομα τρίτης ηλικίας εμφανίζουν μειωμένα επίπεδα κινδύνου για μείζονες αιμορραγίες και αιμορραγίες του

εγκεφάλου, ενώ εξαίρεση μπορεί να αποτελέσουν οι αιμορραγίες του γαστρεντερικού συστήματος. Όσον αφορά στις γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία, τα DOACs πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή και συνιστάται, υπό προϋποθέσεις, ο συνδυασμός τους με άλλες επιλογές όπως είναι οι VKA. Είναι ζωτικής σημασίας η σωστή ενημέρωση των γυναικών αυτών από τον θεράποντα ιατρό όταν πρόκειται να ξεκινήσουν θεραπεία με DOAC, ειδικά αν προσβλέπουν σε μια άμεση μελλοντική εγκυμοσύνη. Σχετικά με τις υπόλοιπες ειδικές κατηγορίες ασθενών, τα δεδομένα στη βιβλιογραφία είναι ελάχιστα και δεν επιτρέπουν σαφείς οδηγίες. Ωστόσο, φαίνεται ότι οι πιθανές αιμορραγικές επιπλοκές εμφανίζονται κυρίως στις ακραίες περιπτώσεις κάθε υποκατηγορίας, όπως είναι οι class II και άνω παχύσαρκοι ασθενείς, οι ασθενείς με βαριά νεφρική ανεπάρκεια και οι ασθενείς με ΑΦΣ που εμφανίζουν τριπλή θετικότητα αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων.

Λέξεις-Κλειδιά: αντιπηκτικά, αναπαραγωγική ηλικία, ειδικές κατηγορίες, τρίτη ηλικία, DOAC

Abstract

For more than 60 years, the main option for anticoagulation therapy in patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation (NVAF) and Venous Thromboembolism (VTE) were the low molecular weight heparins and predominantly the vitamin K antagonists (VKA), with warfarin serving as the most well-established choice. The development of the Direct Oral Anticoagulants (DOACs) during the last decade has changed the *status quo* in the existing therapeutic protocols. A large number of clinical trials, reviews and systematic meta-analyses have shown that DOACs provide comparable or even better effectiveness compared to VKA in relation to mortality, stroke risk and major bleeding risk, while DOACs do not require close monitoring of the therapeutic dose, strict restrictions or changes in diet, long time to exert their activity and control of the pharmacological profile. Despite these advantages compared to VKA, DOACs in turn exhibit some key drawbacks, the most important being bleeding episodes. Noteworthy, some patients, termed in the literature as “special populations”, deserve special management during therapy with DOACs. Such patients are older individuals, women in reproductive age, patients with renal or liver diseases, patients with antiphospholipid syndrome (APS), subjects with extreme body weights and children. According to the review of the available literature in the context of the present thesis, it could be concluded that older individuals exhibit lower risk for major and intra-cranial bleeding, whereas gastrointestinal bleeding episodes may increase after DOAC treatment in this cohort. Regarding women in reproductive age, caution should be given and, in specific circumstances, combination with other anticoagulant therapeutic options is recommended. It is of utmost importance to properly inform these women when they are about to start treatment with a DOAC, especially if they are planning a pregnancy. Regarding the other special populations mentioned above, the existing literature is

scarce and no definite conclusions could be drawn. In general, it seems that the potential bleeding side-effects are mainly observed in the most high-risk patients of each category, such as the class II and higher obese individuals, patients with severe renal impairment and the triple-positive APS patients.

Key words: ageing, anticoagulants, DOAC, reproductive age, special populations

Πίνακας Περιεχομένων

Ευχαριστίες.....	iii
Περίληψη.....	iv
Abstract.....	vi
Πίνακας Περιεχομένων.....	viii
Συντομογραφίες.....	x
Κατάλογος Πινάκων.....	xi
Κατάλογος Εικόνων.....	xii
Κατάλογος Σχημάτων.....	xiii
Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή.....	11
1.1. Θεωρητικό υπόβαθρο.....	11
1.2. Σκοπός της έρευνας.....	15
1.3. Περιορισμοί και οριοθετήσεις της έρευνας.....	16
Κεφάλαιο 2: Άμεσα δρώντα από του στόματος αντιπηκτικά.....	18
2.1. Ονοματολογία.....	18
2.2. Φαρμακολογικό προφίλ, ενδείξεις και πρωτόκολλα χορήγησης.....	18
2.2.1. Δαμπιγκατράνη (Dabigatran Etxilate – Pradaxa®).....	19
2.2.2. Ριβαροξαμπάνη (Rivaroxaban – Xarelto®).....	21
2.2.3. Απιξαμπάνη (Apixaban – Elixquis®).....	23
2.2.4. Εδοξαμπάνη (Edoxaban – Savaysa® & Lixiana®).....	25
2.2.5. Μπετριξαμπάνη (Betrixaban – Bevyxxa®).....	26
2.2.6. Περαιτέρω έρευνα.....	27
2.3. Έλεγχος αντιπηκτικής δραστηριότητας.....	29
2.3.1. Δαμπιγκατράνη.....	30
2.3.2. Ριβαροξαμπάνη.....	30
2.3.3. Απιξαμπάνη.....	31
2.3.4. Εδοξαμπάνη.....	31
2.3.5. Μπετριξαμπάνη.....	31
2.4. Σύγκριση με ανταγωνιστές βιταμίνης Κ.....	32
2.4.1. Συγκριτική αποτελεσματικότητα.....	32
2.4.2. Συγκριτικό κόστος και σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας.....	34

2.5. Αλλαγή αντιπηκτικής αγωγής.....	36
Κεφάλαιο 3: Μεθοδολογία	39
Κεφάλαιο 4: DOACs και αιμορραγίες	41
4.1. Γενικά.....	41
4.2. Αντίδοτα των DOACs.....	45
4.2.1. Μη-ειδικά αντίδοτα.....	46
4.2.2. Ειδικά αντίδοτα.....	47
4.3. DOACs και αιμορραγίες σε ηλικιωμένους	50
4.4. DOACs και αιμορραγίες σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας	55
4.5. DOACs και αιμορραγίες σε ασθενείς με ακραίες τιμές βάρους.....	61
4.6. DOACs και αιμορραγίες σε νεφροπαθείς και ηπατοπαθείς ασθενείς.....	63
4.7. DOACs και αιμορραγίες σε παιδιατρικούς ασθενείς.....	64
4.8. DOACs και αιμορραγίες σε ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο	65
Κεφάλαιο 5: Συζήτηση	67
Κεφάλαιο 6: Συμπεράσματα	71
6.1. Γενικά.....	71
6.2. Ειδικά.....	71
Βιβλιογραφία	73

Συντομογραφίες

aPTT	Activated partial thromboplastin time	Χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης
BRCP	Breast cancer resistance protein	Πρωτεΐνη αντοχής στον καρκίνο του μαστού
CrCl	Creatinine clearance	Κάθαρση κρεατινίνης
DOAC	Direct oral anticoagulants	Άμεσα από του στόματος αντιπηκτικά
DVT	Deep Venous thrombosis	Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση
ECT	Ecarin clotting time	Χρόνος πήξεως εκαρίνης
FFP	Fresh frozen plasma	Πρόσφατα κατεψυγμένο πλάσμα
INR	International Normalized Ratio	Διεθνής κανονικοποιημένος λόγος
LMWH	Low molecular weight heparin	Ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους
NVAF	Non-Valvular Atrial Fibrillation	Μη-βαλβιδική κοιλιακή μαρμαρυγή
PCC	Prothrombin complex concentrates	Συμπυκνωμένα συμπλέγματα προθρομβίνης
P-gp	P-glycoprotein	P-γλυκοπρωτεΐνη
PE	Pulmonary Embolism	Πνευμονική εμβολή
PT	Prothrombin time	Χρόνος προθρομβίνης
rFVIIa	recombinant activated factor VII	Ανασυνδρασμένος ενεργοποιημένος παράγοντας πήξης VII
VKA	Vitamin K antagonists	Ανταγωνιστές της βιταμίνης K
VTE	Venous Thromboembolism	Φλεβικός θρομβοεμβολισμός
TT	Thrombin time	Χρόνος θρομβίνης

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1.

Φαρμακοκινητικό και φαρμακοδυναμικό προφίλ των DOACs 28

Πίνακας 2.

Επίδραση των DOACs στις δοκιμασίες πήξης 32

Πίνακας 3.

Τυχαιοποιημένες δοκιμές και συστηματικές ανασκοπήσεις σχετικά με την κλινική αποτελεσματικότητα των DOACs έναντι των VKA 34

Πίνακας 4.

Παράμετροι και score του εργαλείου HAS-BLED 44

Πίνακας 5.

Παράμετροι και score του εργαλείου IMPROVE..... 45

Πίνακας 6.

Βασικά χαρακτηριστικά των 3 ειδικών antidotων για τα DOACs 49

Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 1.

Χημική δομή δαμπιγκατράνης..... 21

Εικόνα 2.

Χημική δομή ριβαροξαμπάνης 23

Εικόνα 3.

Χημική δομή απιξαμπάνης. 24

Εικόνα 4.

Χημική δομή εδοξαμπάνης..... 26

Εικόνα 5.

Χημική δομή μπετριξαμπάνης 27

Εικόνα 6.

To Pictorial Blood Assessment Chart..... 57

Εικόνα 7.

Προτεινόμενες στρατηγικές διαχείρισης μεγάλης εμμηνορροϊκής αιμορραγίας
οφειλόμενης στα DOACs 60

Κατάλογος Σχημάτων

Σχήμα 1.

Αντιπηκτικοί μηχανισμοί δράσης των VKA και των DOACs 19

Σχήμα 2.

Διάγραμμα ροής της διαδικασίας επιλογής της βιβλιογραφίας 40

Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή

1.1. Θεωρητικό υπόβαθρο

Οι καρδιαγγειακές παθήσεις, συμπεριλαμβανομένης της μη-βαλβιδικής κοιλιακής μαρμαρυγής (Non-Valvular Atrial Fibrillation; NVAF) και των φλεβικών θρομβωτικών επεισοδίων (Venous Thromboembolism; VTE), αποτελούν δυο από τις συχνότερες ιατρικές διαγνώσεις στην καθημερινή κλινική πρακτική και, από στατιστικής απόψεως, δυο από τις κυριότερες αιτίες θανάτου [1]. Η μείωση της παγκόσμιας κλινικής και οικονομικής επιβάρυνσης που προκύπτει από επεισόδια NVAF και VTE, και περιλαμβάνει την οξεία και μακροχρόνια θεραπεία τους καθώς και την αντιμετώπιση των επιπλοκών τους (π.χ. ισχαιμικά επεισόδια), αποτελεί μια από τις μεγαλύτερες προκλήσεις της ερευνητικής και κλινικής κοινότητας.

Η NVAF αποτελεί τη συνηθέστερη καρδιακή αρρυθμία παγκοσμίως με τον αριθμό των ασθενών να εκτιμάται κοντά στα 33,5 εκατομμύρια παγκοσμίως [2]. Χωρίς τη χορήγηση αντιπηκτικής θεραπείας, ο κίνδυνος αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε αυτή την κατηγορία ασθενών είναι κατά μέσο όρο 5% ετησίως, αλλά το ποσοστό αυτό μπορεί να αυξηθεί και να φτάσει έως 10% ανάλογα με i) την ύπαρξη ή μη άλλων επιβαρυντικών παραγόντων (π.χ. υποκείμενες νόσοι) [3], ii) τον γεωγραφικό εντοπισμό των περιστατικών (π.χ. μεγαλύτερη συχνότητα στην Αφρικανική ήπειρο) [4], και iii) το οικονομικό υπόβαθρο της χώρας (π.χ. μεγαλύτερη συχνότητα σε χώρες με χαμηλό και μεσαίο εισόδημα) [5]. Όσον αφορά στο οικονομικό σκέλος, η απουσία προφυλακτικής θεραπείας σχεδόν διπλασιάζει το ήδη τεράστιο κόστος (~3,1 δις δολάρια) θεραπείας των επιπλοκών της NVAF [6].

Τα VTE, τα οποία περιλαμβάνουν τόσο την εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (Deep Venous thrombosis; DVT) όσο και την πνευμονική εμβολή (Pulmonary Embolism; PE), επηρεάζουν περισσότερους από 1 εκατομμύριο ασθενείς κάθε χρόνο παγκοσμίως. Η συχνότητά τους εξαρτάται και πάλι από γεωγραφικούς παράγοντες όπως και για την NVAF [7], ενώ αυξάνεται σημαντικά και με το γήρας (από ~0,2-2,7/1000 ενήλικες ασθενείς σε ~4,3-5,6/1000 ασθενείς άνω των 70 ετών) [8]. Η οικονομική επιβάρυνση στα συστήματα υγείας αυτής της ασθένειας υπολογίζεται ότι είναι μεγαλύτερη από 1,5 δις δολάρια ετησίως μόνο στις Ηνωμένες Πολιτείες [9].

Η χρήση αντιπηκτικών φαρμάκων αποτελεί την πιο αποτελεσματική προσέγγιση για την πρόληψη εγκεφαλικών επεισοδίων σε άτομα με NVAF και επανεμφάνιση θρόμβωσης σε άτομα με VTE. Για παράδειγμα, η μείωση του σχετικού κινδύνου που επιτυγχάνεται με την αντιπηκτική αγωγή είναι 64% στην NVAF (95% CI: 49%, 74%) [10] και 80% στα VTE (95% CI: 62%, 89%) [11]. Για δεκαετίες (περισσότερο από 60 χρόνια), οι μόνες διαθέσιμες επιλογές αντιπηκτικών για τις περιπτώσεις αυτές υπήρξαν οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH) και, κατά κύριο λόγο, οι ανταγωνιστές της βιταμίνης K (VKA), με την βαρφαρίνη να αποτελεί την πιο διαδεδομένη επιλογή για την πλειοψηφία των περιστατικών [12].

Ωστόσο, οι VKA χαρακτηρίζονται από μια σειρά σημαντικών μειονεκτημάτων, όπως η αργή έναρξη δράσης, η ανάγκη για συγχορήγηση με κάποια παρεντερική ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (Low-molecular-weight heparin; LMWH) τις πρώτες ημέρες έως ότου επιτευχθεί η απαιτούμενη τιμή INR, ο στενός θεραπευτικός δείκτης (ειδικά για την κουμαρίνη) και το θεραπευτικό παράθυρο, η αλληλεπίδραση με τροφές και άλλα φάρμακα, η διατομική μεταβλητή φαρμακοκινητική τους λόγω ετερογένειας στη λειτουργικότητα των ηπατικών ενζύμων, η απαίτηση για αυστηρό και τακτικό

έλεγχο του INR και, ως εκ τούτου, η στενή κλινική παρακολούθηση των ασθενών [13, 14]. Πρακτικά, αυτό είχε ως αποτέλεσμα ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών της κοινότητας να λαμβάνουν ουσιαστικά μια μη αυστηρά ελεγχόμενη αντιπηκτική αγωγή. Ενδεικτικά, τα ποσοστά αυτών των ασθενών κυμαίνονται από 34,6% έως 55,8% σε χώρες της Ευρώπης [15] και από 78% έως 83% στη Λατινική Αμερική και την Ασία [16].

Λόγω των παραπάνω περιορισμών, η προφυλακτική θεραπευτική προσέγγιση στους ασθενείς με NVAF και VTE την τελευταία δεκαετία έχει αλλάξει ριζικά. Πιο συγκεκριμένα, η εμφάνιση των άμεσα δρώντων από του στόματος αντιπηκτικών (Direct Oral Anticoagulants; DOACs) άλλαξε το *status quo* στα θεραπευτικά πρωτόκολλα. Χαρακτηριστικό παράδειγμα της αλλαγής είναι το παράδειγμα της Γερμανίας όπου, ενώ οι ασθενείς με NVAF που άρχισαν αντιπηκτική αγωγή για την πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου αυξήθηκαν από 57,4% σε 71,1%, η χρήση των VKA μειώθηκε από 83,4% σε 50,6% και την ίδια στιγμή η χρήση των DOACs αυξήθηκε από 4,1% 37,0% [17]. Που οφείλεται όμως αυτή η αλλαγή; Ένας μεγάλος αριθμός κλινικών μελετών, ανασκοπήσεων και συστηματικών μετα-αναλύσεων έχει δείξει ότι τα DOACs προσφέρουν αντίστοιχη, και σε πολλές περιπτώσεις μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα, έναντι των VKA όσον αφορά στη θνησιμότητα, τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου και τον κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας, χωρίς παράλληλα να απαιτείται στενή παρακολούθηση της θεραπευτικής δόσης, αυστηροί περιορισμοί ή αλλαγές στη διατροφή, μεγάλο χρονικό διάστημα για έναρξη της δραστηκότητάς τους και έλεγχος του φαρμακολογικού προφίλ [18-23]. Στο πλαίσιο αυτό, διάφορα εθνικά προγράμματα κατευθυντήριων οδηγιών, αλλά και σχετιζόμενες επαγγελματικές ενώσεις, προτείνουν συγκεκριμένα DOACs έναντι των VKA, όχι ως εναλλακτική προσέγγιση, αλλά ως προτιμώμενη θεραπεία τόσο για NVAF όσο και για VTE [24-27].

Παρά τα ουσιαστικά πλεονεκτήματά τους συγκριτικά με τους VKA, τα DOACs παρουσιάζουν με τη σειρά τους ορισμένα σημαντικά μειονεκτήματα. Αυτά τα μειονεκτήματα περιλαμβάνουν το αυξημένο κόστος σε σχέση με τους VKA, τον μικρό χρόνο ημίσειας ζωής που θέτει σε κίνδυνο την ασφάλεια του ασθενούς σε περίπτωση απώλειας μιας δόσης και την έλλειψη αξιόπιστων αναλυτικών εργαλείων για τον προσδιορισμό και τον αυστηρό έλεγχο της αντιπηκτικής τους ικανότητας [28, 29]. Ωστόσο, με διαφορά το σημαντικότερο μειονέκτημα είναι ο υψηλός κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας (ίσως και μεγαλύτερος συγκριτικά με τους VKA για τις αιμορραγίες του γαστρεντερικού συστήματος) που γίνεται πολυπλοκότερος λόγω των περιορισμένων επιλογών στοχευμένων αντιδότητων [30-33].

Μεταξύ των ασθενών που λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή, υπάρχουν και ορισμένες κατηγορίες ασθενών για τους οποίους απαιτείται ειδική διαχείριση στη χορήγηση. Αυτή η ειδική διαχείριση αφορά κατά κύριο λόγο τη δοσολογία (ως εφάπαξ ποσότητα ή ως κατάλληλα προσαρμοσμένες επιμέρους δόσεις κατά τη διάρκεια της ημέρας). Αυτό μπορεί να οφείλεται είτε σε διαφορετικό μεταβολισμό (συνήθως διαταραγμένο) σε σχέση με έναν τυπικό ασθενή που λαμβάνει αντιπηκτική αγωγή, το οποίο μπορεί να επηρεάσει τη φαρμακοκινητική και βιοδιαθεσιμότητα του σχήματος είτε σε συνύπαρξη συννοσηροτήτων (μειωμένη ηπατική και νεφρική λειτουργία) ή μπορεί ακόμα να οφείλεται σε αυξημένη προδιάθεση για επιπλοκές (μείζων αιμορραγία).

Τέτοιες ειδικές κατηγορίες ασθενών είναι τα άτομα τρίτης ηλικίας, οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, οι νεφροπαθείς, οι ηπατοπαθείς, οι ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, τα άτομα με ακραίες τιμές βάρους και τα παιδιά. Κάθε μια κατηγορία ασθενών από τις προαναφερθείσες έχει χαρακτηριστικές ανάγκες και

απαιτεί ιδιαίτερη διαχείριση στην χορήγηση αντιπηκτικών. Για παράδειγμα, οι δύο πρώτες ειδικές κατηγορίες (άτομα τρίτης ηλικίας και οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία) εμφανίζουν αυξημένες πιθανότητες απειλητικών για τη ζωή επιπλοκών όπως η μείζων αιμορραγία κατά τη λήψη αντιπηκτικής αγωγής. Όσον αφορά στα άτομα τρίτης ηλικίας, η παρουσία συνοδών νοσημάτων, η πολυφαρμακία και η παρεκκλίνουσα φαρμακοκινητική λόγω διαταραγμένης ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας αυξάνουν την πιθανότητα αιμορραγίας κατά τη λήψη αντιπηκτικής αγωγής [34-38]. Ωστόσο, η πλειοψηφία αυτών των δεδομένων στην βιβλιογραφία προέρχονται από έρευνες με VKA και LMWH. Σχετικά με τις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή, τα DOACs απαιτούν ιδιαίτερη διαχείριση και ενδεχόμενο συνδυασμό θεραπευτικών σχημάτων με άλλα αντιπηκτικά λόγω της ιδιότητάς τους να διασχίζουν τον πλακούντα και να προκαλούν ενδεχομένως τοξικότητα και βλάβες στο έμβryo ή και αιμορραγίες του αναπαραγωγικού συστήματος [39, 40]. Συνεπώς, συνδυασμός θεραπευτικών προσεγγίσεων, κυρίως με LMWH και VKA θεωρείται σήμερα η καταλληλότερη επιλογή για γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία ή και εγκυμονούσες για την αποφυγή επιπλοκών, όπως η μείζων αιμορραγία.

1.2. Σκοπός της έρευνας

Σκοπός της παρούσας μεταπτυχιακής διατριβής είναι να ανασκοπήσει και να παρουσιάσει τα τελευταία ερευνητικά δεδομένα σχετικά με τα DOACs. Πιο συγκεκριμένα, έχει ως στόχους: 1) να συνοψίσει τα πλεονεκτήματά τους σε σχέση με τους VKA, 2) να περιγράψει την κυριότερη επιπλοκή από τη χρήση τους που είναι η μείζων αιμορραγία και 3) να παρουσιάσει τα ερευνητικά δεδομένα από ειδικές κατηγορίες ασθενών (νεφροπαθείς, ηπατοπαθείς, ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικό

σύνδρομο, άτομα με ακραίες τιμές βάρους και παιδιά) εστιάζοντας κυρίως στις κατηγορίες των ατόμων τρίτης ηλικίας και των γυναικών σε αναπαραγωγική ηλικία.

1.3. Περιορισμοί και οριοθετήσεις της έρευνας

i) Η κατηγορία των DOACs είναι μια σχετικά καινούργια κατηγορία αντιπηκτικών σε σχέση με τους VKA και τις LMWH. Συνεπώς, η βιβλιογραφία είναι περιορισμένη και πιο συγκεκριμένα, όσον αφορά στις επιπλοκές από τη χορήγηση τους (π.χ. μείζων αιμορραγία), ένα σημαντικό κομμάτι της πληροφορίας προέρχεται από μεμονωμένες αναφορές γιατρών σε επιστημονικές ή ιατρικές βάσεις δεδομένων. Η μη συστηματική καταγραφή των περιπτώσεων αυτών, σε συνδυασμό με την ανομοιογένεια μεταξύ των κλινικών μελετών και την επιστημονική τεκμηρίωση των επιπλοκών από τις ίδιες τις εταιρείες που παράγουν τα αντίστοιχα φάρμακα, δυσχεραίνει την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων.

ii) Σε συνέχεια των παραπάνω, τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τις αιμορραγίες που προκαλούνται από τη χορήγηση των DOACs συγκεκριμένα σε ειδικές κατηγορίες ασθενών, όπως οι ηλικιωμένοι, οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, οι νεφροπαθείς, οι ηπατοπαθείς, οι ασθενείς με αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο, τα άτομα με ακραίες τιμές βάρους και τα παιδιά, είναι ακόμα πιο περιορισμένα.

iii) Σε ορισμένες περιπτώσεις, οι ανασκοπήσεις και οι μετα-αναλύσεις της σχετικής βιβλιογραφίας περιλαμβάνουν και δεδομένα από τους παραγωγούς των φαρμάκων, γεγονός που μπορεί να υπονομεύει ενδεχομένως την ερμηνεία των αποτελεσμάτων.

ΜΕΡΟΣ Α – ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

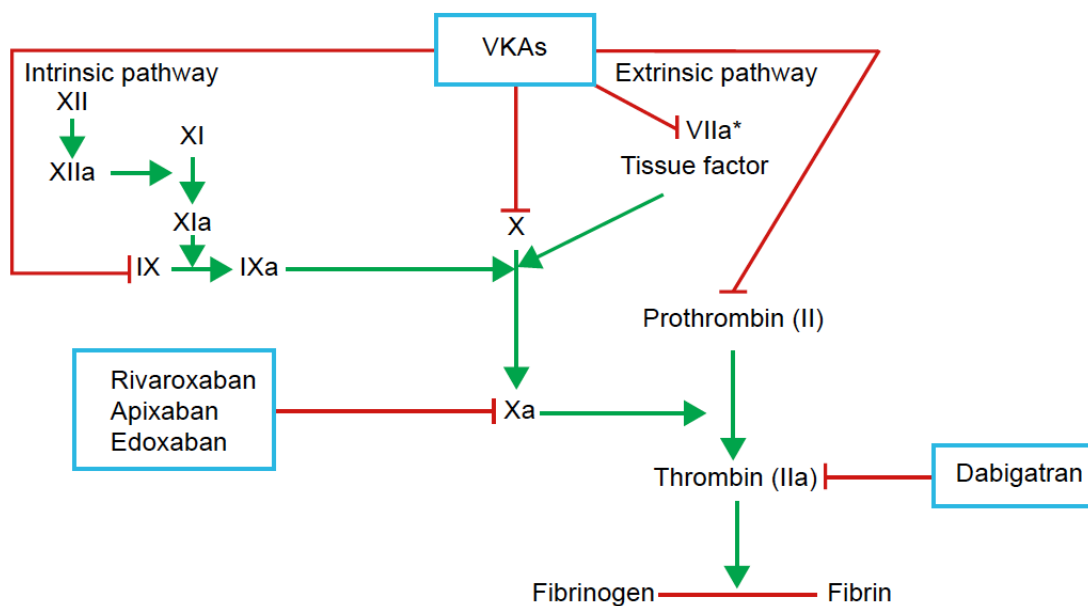
Κεφάλαιο 2: Άμεσα δρώντα από του στόματος αντιπηκτικά

2.1. Ονοματολογία

Η εμφάνιση των άμεσων από του στόματος αντιπηκτικών συνοδεύτηκε από μια σειρά ονομάτων για την αποτελεσματικότερη περιγραφή της κατηγορίας αυτών των φαρμάκων. Οι τρεις πιο γνωστές ονομασίες που χρησιμοποιήθηκαν ήταν “novel/new oral anticoagulants” ή “non-VKA oral anticoagulants” (NOAC), “direct oral anticoagulants” (DOAC) και “target-specific oral anticoagulants” (TSOAC). Ωστόσο, η χρήση πολλαπλών ονομασιών και συντομογραφιών οδήγησε σε σύγχυση μεταξύ παραγωγών, παρόχων και ασθενών. Παρόλο λοιπόν που ο όρος NOAC χρησιμοποιήθηκε αρχικά για μεγάλο χρονικό διάστημα, σήμερα ο όρος DOAC με την αντίστοιχη περιγραφή έχει καθιερωθεί ευρύτερα [41].

2.2. Φαρμακολογικό προφίλ, ενδείξεις και πρωτόκολλα χορήγησης

Ο τρόπος δράσης των VKA είναι μέσω της μείωσης της σύνθεσης των λειτουργικών ενζύμων πήξης που εξαρτώνται από την βιταμίνη K (αναστολή δραστηριότητας των παραγόντων II, VII, IX, X, καθώς και των πρωτεϊνών C και S), παρεμβαίνοντας με αυτόν τον τρόπο ουσιαστικά στον οξειδοαναγωγικό κύκλο της βιταμίνης K. Αντίθετα, τα DOACs στοχεύουν στην αναστολή συγκεκριμένων ενεργοποιημένων παραγόντων πήξης [factor II (θρομβίνη, FIIa) και factor Xa (FXa)], επιτυγχάνοντας την ίδια αποτελεσματικότητα με λιγότερες επιπλοκές ή αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα ή τροφές (Σχήμα 1).



Σχήμα 1. Αντιπηκτικοί μηχανισμοί δράσης των VKA και των DOACs [42].

Ακολουθεί μια περιγραφή κάθε επιμέρους DOAC, ενώ ο Πίνακας 1 παρουσιάζει συνοπτικά το φαρμακοκινητικό και φαρμακοδυναμικό προφίλ τους.

2.2.1. Δαμπιγκατράνη (Dabigatran Etexilate – Pradaxa®)

Το Dabigatran Etexilate είναι ο πιο μελετημένος άμεσος μη πεπτιδικός θρομβινικός αναστολέας με μοριακό βάρος 630Da και το πρώτο φάρμακο της κατηγορίας αυτής που πήρε επίσημα έγκριση για χορήγηση το 2010 [43]. Απορροφάται σε όξινο pH στομάχου και αποτελεί ουσιαστικά προ-φάρμακο, που γρήγορα μετατρέπεται στη δραστική ουσία δαμπιγκατράνη από μικροσωμικές καρβοξυλεστεράσες του ήπατος. Η επίδραση του φαρμάκου κορυφώνεται στις 2-3 ώρες μετά τη χορήγηση, έχει χρόνο ημίσειας ζωής τις 12-17 ώρες, αλλά εμφανίζει μικρή βιοδιαθεσιμότητα της τάξεως του 6% και, για τον λόγο αυτό, απαιτούνται υψηλές δόσεις ώστε να επιτευχθεί το απαιτούμενο αντιπηκτικό αποτέλεσμα [44]. Επίσης, αποβάλλεται σε ένα βαθμό 80% από τα νεφρά (το υπόλοιπο μεταβολίζεται στο ήπαρ) και, συνεπώς, δεν συνιστάται σε

ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια [45]. Δεδομένου ότι η δαμπιγκατράνη αποτελεί υπόστρωμα του συστήματος μεταφοράς της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp), η χρήση της αντενδείκνυται μαζί με φάρμακα που ασκούν έντονη αγωνιστική επίδραση σε αυτό, όπως η ριφαμπικίνη [46]. Παράλληλα, αντενδείκνυται η συγχορήγηση με άλλα DOACs, με VKA και φάρμακα όπως η σουλφινπυραζόνη και η ουροκινάση.

Ενδείξεις χορήγησης:

i) Θεραπεία εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτικά παρεντερικώς για 5-10 ημέρες.

ii) Προφυλακτική θεραπεία για μείωση κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου και θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς με NVAF.

iii) Μείωση του κινδύνου επανεμφάνισης της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε αντιπηκτική θεραπεία.

iv) Πρόληψη εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αντικατάσταση ισχίου.

Δοσολογίες:

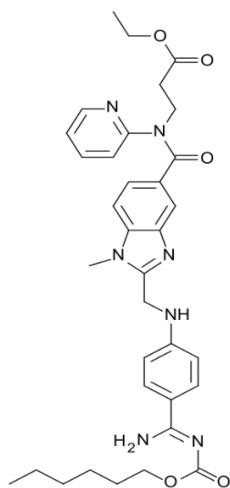
i) Σε NVAF

Ασθενείς με CrCl > 50 mL/min: 150 mg από του στόματος, δυο φορές την ημέρα.

Ασθενείς με CrCl = 30-50 mL/min: 110 mg ή 150 mg από του στόματος, δυο φορές την ημέρα.

ii) Σε VTE

Ασθενείς με CrCl > 30 mL/min: 150 mg από του στόματος, δυο φορές την ημέρα μετά από 5-10 ημέρες χορήγησης παρεντερικής αντιπηκτικής αγωγής.



Εικόνα 1. Χημική δομή δαμπιγκατράνης

2.2.2. Ριβαροξαμπάνη (Rivaroxaban – Xarelto®)

Η ριβαροξαμπάνη είναι ο πρώτος μη πεπτιδικός άμεσος αναστολέας του παράγοντα Χα που αναπτύχθηκε, έχει μοριακό βάρος 436Da και αποτελεί το δεύτερο φάρμακο της κατηγορίας των DOACs που έλαβε έγκριση για χορήγηση το 2011 [47]. Μετά την από του στόματος χορήγηση, επιτυγχάνεται ταχύτατη απορρόφηση από το γαστρεντερικό σύστημα, με τα μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα να εμφανίζονται εντός 2-4 ωρών. Το φάρμακο δεσμεύεται επιλεκτικά και ισχυρά (>90%) με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, ενώ ο χρόνος ημισείας ζωής του κυμαίνεται από 5 έως 11 ώρες. Μεταβολίζεται με οξειδωτική αποικοδόμηση κατά τα δύο τρίτα από τα κυτοχρώματα CYP3A4 και CYP2J2, ενώ το υπόλοιπο ένα τρίτο αποβάλλεται από τους νεφρούς αυτούσιο [48]. Βάσει αυτού, απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγησή του σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης (CrCl) 15-30ml/min, ενώ η χορήγηση του αντενδείκνυται σε ασθενείς με CrCl<15ml/min. Η ριβαροξαμπάνη αποτελεί υπόστρωμα της P-gr και της πρωτεΐνης

αντοχής στον καρκίνο του μαστού (breast cancer resistance protein; BRCP). Συνεπώς, η δράση της επηρεάζεται από φάρμακα που σχετίζονται με αυτά τα δυο μόρια, όπως είναι οι «επαγωγείς» ριφαμπικίνη και φαινυτοΐνη, αλλά και οι «αναστολείς» δρονεδαρόνη και κετοκοναζόλη. Τέλος, πρέπει να αποφεύγεται η συγχορήγηση με άλλα DOACs και VKA, με επαγωγείς και αναστολείς του CYP3A4 καθώς και με μifeπριστόνη, ομακεταξίνη, βαλσαμόχορτο και ουροκινάση.

Ενδείξεις χορήγησης:

- i) Θεραπεία εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής.
- ii) Μείωση του κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου και εμβολής σε ασθενείς με NVAF.
- iii) Πρόληψη εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αντικατάσταση ισχίου ή γόνατος.

Δοσολογίες:

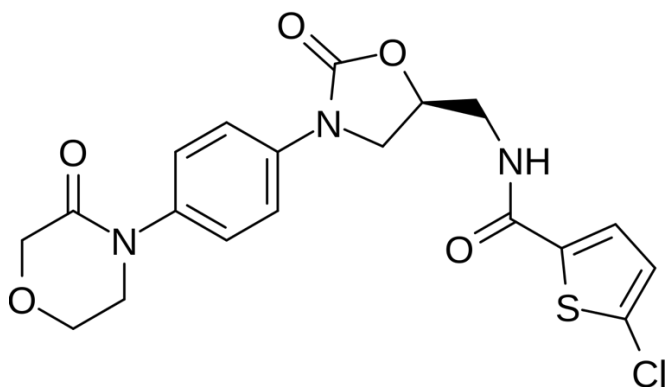
i) Σε NVAF

Ασθενείς με CrCl > 50 mL/min: 20 mg από του στόματος, μια φορά την ημέρα.

Ασθενείς με CrCl = 15-50 mL/min: 15 mg από του στόματος, μια φορά την ημέρα.

ii) Σε VTE

15 mg από του στόματος, δύο φορές την ημέρα για τις πρώτες 21 ημέρες και μετά 20 mg μια φορά την ημέρα.



Εικόνα 2. Χημική δομή ριβαροξαμπάνης

2.2.3. Απιξαμπάνη (Arixaban – Eliquis®)

Η απιξαμπάνη είναι και αυτή ένας εξαιρετικά επιλεκτικός και αναστρέψιμος αναστολέας του παράγοντα Xa, με μοριακό βάρος 460Da και αποτελεί το τρίτο φάρμακο της κατηγορίας των DOACs που έλαβε έγκριση για χορήγηση το 2012 [49]. Απορροφάται εξίσου τάχιστα με τη ριβαροξαμπάνη από το γαστρεντερικό σύστημα μετά από του στόματος χορήγηση, επιτυγχάνοντας μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα εντός 3-4 ωρών, με το χρόνο ημισείας ζωής του να φτάνει τις 10-15 ώρες. Η απιξαμπάνη μεταβολίζεται στο ηπατικό κυτόχρωμα CYP3A4 κατά 75%, ενώ το υπόλοιπο 25% αποβάλλεται από τους νεφρούς [50]. Η δέσμευσή του με πρωτεΐνες του πλάσματος αγγίζει το 87%, η βιοδιαθεσιμότητά του δεν επηρεάζεται από τη διατροφή, ενώ οι αλληλεπιδράσεις του με άλλα φάρμακα είναι ελάχιστες. Ιδιαίτερο χαρακτηριστικό του είναι ότι η συσσώρευση του στο πλάσμα είναι μεγαλύτερη σε ηλικιωμένους και γυναίκες [51]. Ομοίως με τη ριβαροξαμπάνη, η δράση της απιξαμπάνης επηρεάζεται από επαγωγείς και αναστολείς του CYP3A4 και της P-gp, ενώ πρέπει να αποφεύγεται η συγχορήγηση με άλλα DOACs και VKA, καθώς και με μφεπριστόνη, ομακεταξίνη και ουροκινάση [50].

Ενδείξεις χορήγησης:

i) Πρόληψη εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αντικατάσταση ισχίου ή γόνατος.

ii) Μείωση κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με NVAF.

Δοσολογίες:

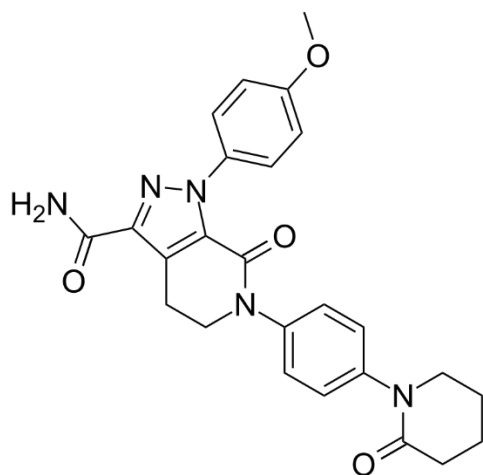
i) Σε NVAF

Η προτεινόμενη δόση είναι 5 mg από του στόματος δυο φορές την ημέρα. Ωστόσο, σε ασθενείς με το λιγότερο 2 από τα επόμενα χαρακτηριστικά, η δοσολογία μειώνεται σε 2,5 mg δυο φορές την ημέρα.

[Ηλικία > 80 χρόνων, σωματικό βάρος < 60 kg, κρεατινίνη ορού > 1,5 mg/dL].

ii) Σε VTE

Η προτεινόμενη δόση είναι 10 mg από του στόματος δυο φορές την ημέρα για 7 ημέρες και στη συνέχεια 5 mg δυο φορές την ημέρα.



Εικόνα 3. Χημική δομή απιξαμπάνης

2.2.4. Εδοξαμπάνη (Edoxaban – Savaysa® & Lixiana®)

Η εδοξαμπάνη είναι ο τρίτος επιλεκτικός από του στόματος μη πεπτιδικός αναστολέας του παράγοντα Xa με MW 548Da και έλαβε έγκριση για κλινική χρήση το 2015. Χορηγείται άπαξ ημερησίως και επιτυγχάνει μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα εντός 1-2 ωρών, με χρόνο ημίσειας ζωής 9-10 ώρες. Μετά τη χορήγηση διασπάται σε διάφορους επιμέρους μεταβολίτες, με τη βιοδιαθεσιμότητα της εδοξαμπάνης να φτάνει περίπου το 62%, ενώ κατά 40-45% αποβάλλεται από τους νεφρούς [52]. Η δέσμευσή της με πρωτεΐνες του πλάσματος κυμαίνεται από 40 έως 60%, η διατροφή δεν επηρεάζει την απορρόφησή της, ενώ οι αλληλεπιδράσεις της με συγχορηγούμενα φάρμακα είναι ελάχιστες. Όπως και οι υπόλοιποι αναστολείς του FXa, αποτελεί υπόστρωμα για P-gp and CYP3A4 και, ως εκ τούτου, φάρμακα που σχετίζονται με αυτούς τους παράγοντες πρέπει να αποφεύγονται. Είναι προτιμότερο να αποφεύγεται επίσης η χορήγηση σε ασθενείς με νεφρικής δυσλειτουργία και επεισόδια αιμορραγιών. Τέλος, πρέπει να αποφεύγεται η συγχορήγηση με άλλα DOACs και VKA, καθώς και με ριφαμπικίνη, μιφεπριστόνη, ομακεταξίνη και ουροκινάση.

Ενδείξεις χορήγησης:

- i) Μείωση του κινδύνου εγκεφαλικού επεισόδιο σε ασθενείς με ιστορικό NVAf.
- ii) Θεραπεία εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής μετά από 5-10 μέρες θεραπείας με παρεντερικώς χορηγούμενο αντιπηκτικό.

Δοσολογίες:

- i) Σε NVAf

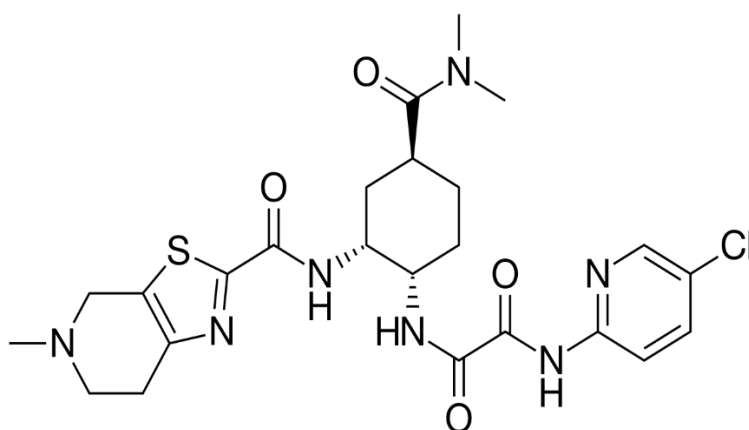
Ασθενείς με CrCl > 50 έως 95 mL/min: 60 mg από του στόματος, μια φορά την ημέρα.

Ασθενείς με CrCl = 15-50 mL/min: 30 mg από του στόματος, μια φορά την ημέρα.

ii) Σε VTE

Ασθενείς με CrCl > 50 mL/min: 60 mg από του στόματος, μια φορά την ημέρα.

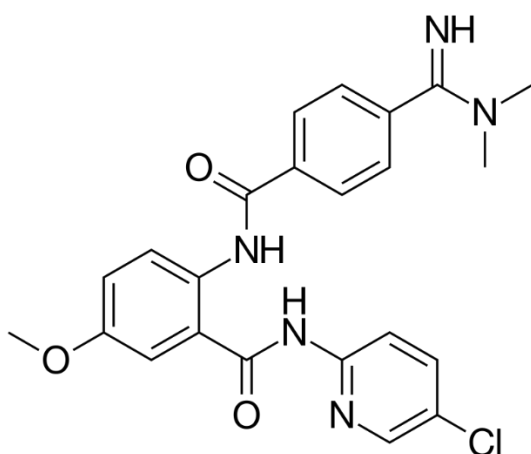
Ασθενείς με CrCl = 15-50 mL/min, ασθενείς με σωματικό βάρος κάτω των 60 kg και ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς της P-gr: 30 mg από του στόματος, μια φορά την ημέρα.



Εικόνα 4. Χημική δομή εδοξαμπάνης

2.2.5. Μπετριξαμπάνη (Betrixaban – Βενγχα®)

Η μπετριξαμπάνη είναι το πιο πρόσφατο εγκεκριμένο προς χορήγηση DOAC, με χρονολογία έγκρισης το 2017. Δεν απαιτείται η χορήγηση κάποιου συμπαραγόνα (π.χ. αντιθρομβίνη ΙΙΙ), ο μεταβολισμός της λαμβάνει χώρα χωρίς την εμπλοκή του CYP3A4 και διασπάται σε 2 επιμέρους μεταβολίτες [29]. Αποβάλλεται κυρίως μέσω των κοπράνων, και μόνο ένα μικρό ποσοστό (~17%) αποβάλλεται μέσω των νεφρών, το οποίο αποτελεί μια σημαντική διαφορά σε σχέση με τα υπόλοιπα DOACs [53]. Επίσης, εμφανίζει έναν αποτελεσματικό χρόνο ημίσειας ζωής διάρκειας 19-27 ωρών, γεγονός που σημαίνει ότι ακόμα και μια δόση ημερησίως μπορεί να καλύψει έναν ασθενή για ένα ολόκληρο 24ωρο [54].



Εικόνα 5. Χημική δομή μπετριξαμπάνης

2.2.6. Περαιτέρω έρευνα

Αυτή τη στιγμή πραγματοποιούνται έρευνες για την ανάπτυξη επιπλέον DOACs, τα οποία θα είναι εξίσου αποτελεσματικά και με λιγότερες παρενέργειες (π.χ. αιμορραγίες) και κλινικούς περιορισμούς (π.χ. νεφρική και ηπατική λειτουργία). Οι παράγοντες IXa, XIa και VIII φαίνεται ότι αποτελούν τους κύριους στόχους των φαρμάκων που είναι αυτή τη στιγμή υπό έρευνα. Δύο χαρακτηριστικά παραδείγματα είναι το αντίσωμα με κωδικό TB-402, που δοκιμάζεται ως αναστολέας του παράγοντα VIII και φαίνεται ότι έχει μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής ικανό να καλύψει έναν ασθενή για διάρκεια μιας έως δύο εβδομάδων με μια μόνο δόση, και ο παράγοντας EP217609 που μελετάται ως «διπλός» αναστολέας της θρομβίνης και του παράγοντα XIa.

Πίνακας 1. Φαρμακοκινητικό και φαρμακοδυναμικό προφίλ των DOACs

	Δαμπιγκατράνη	Ριβαροξαμπάνη	Απιξαμπάνη	Εδοξαμπάνη	Μπετριξαμπάνη
Μόριο “στόχος”	FIIa	FXa	FXa	FXa	FXa
Έναρξη δράσης	0,5-2h	2-4h	1-3h	1-2h	2-3h
Χρόνος ημίσειας ζωής	12-17h	7-13h	8-15h	10-14h	19-27h
Χρόνος μέγιστης συγκέντρωσης	1-2h	2-4h	1-3h	2-3h	3-4h
Μέγιστη συγκέντρωση	110 ng/mL	141-173 ng/mL	470 ng/mL	NA	36 ng/mL
Νεφρική κάθαρση	80%	66%	27%	35-50%	17%
Βιοδιαθεσιμότητα	6%	80%	50%	62%	34%
Αλληλεπίδραση με τροφές	Ναι	Ναι	Όχι	Όχι	Ναι
Αλληλεπίδραση με φάρμακα	P-gp Ριφαμπικίνη Ουροκινάση	CYP3A4 / P-gp Μιφεπριστόνη Ομακεταξίνη Ουροκινάση	CYP3A4 / P-gp Μιφεπριστόνη Ομακεταξίνη Ουροκινάση	P-gp / Ριφαμπικίνη Μιφεπριστόνη, Ομακεταξίνη Ουροκινάση	Ριφαμπικίνη Μιφεπριστόνη Ομακεταξίνη Ουροκινάση
Αντίδοτο	Idarucizumab	Andexanet alfa	Andexanet alfa	Andexanet alfa	NA
Έγκριση κυκλοφορίας					
Ευρώπη	2011	2011	2012	2015	2017
Καναδάς	2010	2012	2012	2015	2017
Ηνωμένες Πολιτείες	2010	2011	2012	2015	2017
Σύνδεση με πρωτεΐνες	35%	95%	87%	40-60%	60%

2.3. Έλεγχος αντιπηκτικής δραστηριότητας

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, ένα από τα μεγαλύτερα πλεονεκτήματα της χρήσης DOACs σε σχέση με τους VKA είναι το γεγονός ότι δεν απαιτείται αυστηρή παρακολούθηση των τιμών INR και άρα δεν χρειάζεται συχνή επαναπροσαρμογή των χορηγούμενων δοσολογιών. Ωστόσο, υπάρχουν ορισμένες ειδικές κλινικές περιπτώσεις που κάτι τέτοιο είναι απαραίτητο. Τέτοιες περιπτώσεις είναι ασθενείς με οξεία νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια, ασθενείς που εμφάνισαν αλληλεπιδράσεις από τη συγχορήγηση άλλων φαρμάκων, που μπορεί να έλαβαν εκ παραδρομής υπερβολική δόση του φαρμάκου ή καταστάσεις έκτακτης ανάγκης, όπως είναι μια επείγουσα χειρουργική επέμβαση σε ασθενή που λαμβάνει DOACs ή ένα σοβαρό αιμορραγικό ή θρομβωτικό σύμβαμα [55-57]. Για τον λόγο αυτό, συνηθίζεται πριν την έναρξη θεραπείας με DOACs να αξιολογούνται τα αρχικά επίπεδα αιμοσφαιρίνης, ο αριθμός αιμοπεταλίων, ο χρόνος προθρομβίνης (PT) και ο χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT).

Κατά κανόνα, τα DOACs επηρεάζουν τα αποτελέσματα των αναλυτικών εργαλείων που χρησιμοποιούνται για τον ποσοτικό προσδιορισμό της πήξης, ανάλογα πάντα και με το τελικό σημείο ανάγνωσης. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι οι τιμές των τεστ PT και INR, που θεωρούνται αναξιόπιστες κατά την περίοδο χορήγησης DOAC [46]. Μάλιστα, η επίδραση αυτή εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη συγκέντρωση των DOACs στο πλάσμα και, ως εκ τούτου, το αποτέλεσμα της μέτρησης θα πρέπει πάντα να εκτιμάται και να ερμηνεύεται αφού ληφθεί υπόψη το διάστημα μεταξύ της δειγματοληψίας και της τελευταίας χορήγησης του παράγοντα DOAC [58]. Ακολουθεί μια περιγραφή της αντιπηκτικής παρακολούθησης κάθε επιμέρους DOAC, ενώ ο Πίνακας 2 συνοψίζει τα κυριότερα δεδομένα.

2.3.1. Δαμπιγκατράνη

Εάν απαιτείται εκτίμηση της δραστηριότητας της δαμπιγκατράνης, η μέτρηση aPTT και ο χρόνος πήξεως εκαρίνης (ecarin clotting time; ECT) είναι οι καταλληλότερες επιλογές [59, 60]. Η μέτρηση TT (thrombin time) είναι επίσης μια καλή επιλογή, με τη “diluted” έκδοσή της (dTT), που έχει αναπτυχθεί και καλιμπραριστεί συγκεκριμένα για τη δαμπιγκατράνη, να αποτελεί μια εξαιρετικά καλή επιλογή για όλο το φάσμα δοσολογίας της [61]. Εν συντομία, η επίδραση της δαμπιγκατράνης χαρακτηρίζεται από παρατεταμένο χρόνο πήξης στις μετρήσεις aPTT, ECT, and dTT.

2.3.2. Ριβαροξαμπάνη

Η επιλογή εκλογής για την παρακολούθηση της αντιπηκτικής δραστηριότητας της ριβαροξαμπάνης, όπως και για τους υπόλοιπους αναστολείς του παράγοντα Xa, είναι οι τεχνικές anti-FXa [62]. Υπάρχουν ωστόσο δύο σημεία που αξίζει να επισημανθούν. Πρώτον, υπάρχει μια μεγάλη γκάμα από εμπορικά διαθέσιμα anti-FXa kits. Κάθε ένα από αυτά τα τεστ πρέπει να τροποποιηθεί και να ρυθμιστεί με βάση το DOAC που εξετάζεται σε κάθε περίπτωση, έτσι ώστε τα αποτελέσματα της μέτρησης να μπορούν να ερμηνευτούν σωστά, από τη στιγμή κιόλας που δεν υπάρχουν θεσπισμένες τιμές αυτών που να «δηλώνουν» ξεκάθαρο κίνδυνο για επιπλοκή [63]. Δεύτερον, τα kits αυτά δεν είναι διαθέσιμα ανά πάσα στιγμή σε κάθε νοσοκομειακό εργαστήριο. Αν η κατάσταση του ασθενούς δεν επιτρέπει καθυστέρηση στην εκτίμηση της αντιπηκτικής αγωγής (π.χ. μείζων αιμορραγία ή επείγον χειρουργείο), τότε η μόνη εναλλακτική επιλογή είναι η μέτρηση PT [64]. INR και aPTT δεν πρέπει χρησιμοποιούνται διότι είναι μη ευαίσθητες και με μεγάλη διακύμανση μετρήσεις μετά από χορήγηση ριβαροξαμπάνης [65].

2.3.3. Απιξαμπάνη

Και για την περίπτωση της απιξαμπάνης, οι τεχνικές anti-FXa είναι οι αποτελεσματικότερες για την αξιολόγηση και παρακολούθηση της αντιπηκτικής δραστηριότητας. Η χορήγηση απιξαμπάνης σε γενικές γραμμές προκαλεί μια παράταση στις τιμές PT, aPTT και INR. Ωστόσο, η μεν PT δεν επιτρέπεται να χρησιμοποιηθεί λόγω της μη-γραμμικής συσχέτισης με τη συγκέντρωση της απιξαμπάνης στο πλάσμα, αλλά και της πολύ μεγάλης διακύμανσης της τιμής της. Οι δε aPTT και INR, παρότι εμφανίζουν παράταση, δεν προσφέρουν καθόλου αξιόπιστες τιμές για το DOAC αυτό [66].

2.3.4. Εδοξαμπάνη

Όπως και για τα προηγούμενα DOACs, έτσι και για την εδοξαμπάνη, τα anti-FXa assays είναι η επιλογή εκλογής για την αξιολόγηση της αντιπηκτικής δραστηριότητάς τους. Όμως, για την περίπτωση της εδοξαμπάνης, η μέτρηση του white blood clotting time (WBCT) αποτελεί μια ακόμα χρήσιμη επιλογή στο κλινικό περιβάλλον, λόγω της μικρής διακύμανσης και της υψηλής συσχέτισης που εμφανίζει με την αντιπηκτική δραστηριότητα της εδοξαμπάνης. Όσον αφορά στα υπόλοιπα τεστ, η εδοξαμπάνη παρατείνει τις τιμές PT και (λιγότερο την) aPTT, ανάλογα και με τη συγκέντρωσή της στο πλάσμα [67].

2.3.5. Μπετριξαμπάνη

Ελάχιστα είναι τα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότερη μέθοδο παρακολούθησης της αντιπηκτικής δραστηριότητας της μπετριξαμπάνης λόγω της πολύ μικρής διάρκειας κυκλοφορίας της στην αγορά. Ωστόσο, δεδομένου ότι αποτελεί έναν

ακόμα αναστολέα του παράγοντα Xa, είναι εύλογο να υποθέσουμε ότι και για αυτό το DOAC, η επιλογή εκλογής για την παρακολούθηση θα είναι κάποια μέθοδος που θα αξιολογεί την anti-FXa δραστικότητα.

Πίνακας 2. Επίδραση των DOACs στις δοκιμασίες πήξης

	Δαμπιγκατράνη	Ριβαροξαμπάνη	Απιξαμπάνη	Εδοξαμπάνη	Μπετριξαμπάνη
dTT	Q	NA	NA	NA	NA
aPTT	++	+	0	+	NA
INR	NS/NR	++	++	++	NA
PT	+	++	++	++	NA
FXa	0	Q	Q	Q	Q

Q: αξιολογήσιμη, NA: μη διαθέσιμη πληροφορία, NS/NR: μη ευαίσθητη/αναξιόπιστη μέτρηση, 0: καμία επίδραση, +: παράταση του χρόνου.

2.4. Σύγκριση με ανταγωνιστές βιταμίνης K

Στην ενότητα αυτή θα παρουσιαστούν τα συγκριτικά δεδομένα μεταξύ DOACs και VKA σχετικά με την κλινική τους αποτελεσματικότητα και την οικονομική επιβάρυνση που επιφέρουν στους ασθενείς.

2.4.1. Συγκριτική αποτελεσματικότητα

Όσον αφορά την NVAf, εντοπίστηκαν 13 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές [43, 49, 68-78] που περιλάμβαναν συνολικά περισσότερους από 75.500 ασθενείς και 8 συστηματικές ανασκοπήσεις [79-86] (Πίνακας 3). Οι συμμετέχοντες στις τυχαιοποιημένες δοκιμές έπασχαν από κολπική μαρμαρυγή, ενώ είχαν τουλάχιστον έναν ακόμα επιβαρυντικό παράγοντα, όπως είναι η ηλικία άνω των 70 ετών, η καρδιακή ανεπάρκεια, η υπέρταση ή ο σακχαρώδης διαβήτης. Έλαβαν είτε κάποιο DOAC είτε βαρφαρίνη (ως η επιλογή εκλογής από τη κατηγορία των VKA) και αξιολογήθηκαν για 2 με 3 χρόνια. Τα δύο κριτήρια αποκλεισμού από τις έρευνες ήταν CrCl < 30 ml/min

και ο υψηλός κίνδυνος αιμορραγίας. Συνοπτικά, η πλειοψηφία των ερευνών έδειξε ότι οι ασθενείς που έλαβαν DOACs εμφάνισαν μικρότερη θνησιμότητα και μικρότερο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου σε σχέση με τους ασθενείς που λάμβαναν VKA. Παράλληλα, φαίνεται ότι παρουσιάζουν μικρότερη πιθανότητα συστηματικής εμβολής και μείζονος αιμορραγίας. Μια αναλυτική περιγραφή των επιμέρους κλινικών μελετών Φάσης III (ENGAGE-AF-TIMI, ARISTOTLE, ROCKET-AF, RE-LY) σχετικά με την αποτελεσματικότητα των DOACs για τη θεραπεία της NVAf έχει πραγματοποιηθεί από τον Almarshad και τους συνεργάτες του το 2018 [18].

Όσον αφορά την VTE, εντοπίστηκαν 12 τυχαιοποιημένες δοκιμές [87-98] που περιλάμβαναν συνολικά περισσότερους από 28.870 ασθενείς και 23 συστηματικές ανασκοπήσεις [79, 99-120] (Πίνακας 3). Οι συμμετέχοντες στις τυχαιοποιημένες δοκιμές έπασχαν είτε από εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση είτε από πνευμονική εμβολή. Έλαβαν είτε κάποιο DOAC είτε θεραπεία που αποτελείτο αρχικά από LMWH (5 με 10 μέρες) και στη συνέχεια από βαρφαρίνη (στόχος τιμή INR μεταξύ 2-3) και αξιολογήθηκαν για διάστημα 3 έως 12 μηνών. Από τα DOACs, μόνο η δαμπιγκατράνη χορηγήθηκε μετά από μια αρχική δόση εφόδου 5-10 ημερών με παρεντερική LMWH. Και σε αυτή την περίπτωση τα δύο κριτήρια αποκλεισμού από τις έρευνες ήταν CrCl < 30 ml/min και ο υψηλός κίνδυνος αιμορραγίας. Συνοπτικά, η πλειοψηφία των ερευνών έδειξε ότι οι ασθενείς που έλαβαν DOACs εμφάνισαν παρόμοια θνησιμότητα και κίνδυνο για μελλοντική πνευμονική εμβολή σε σχέση με τους ασθενείς που λάμβαναν VKA. Ωστόσο, τα DOACs φαίνεται ότι μειώνουν το ρίσκο για μελλοντική εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση και μείζων αιμορραγία. Μια αναλυτική περιγραφή των επιμέρους κλινικών μελετών Φάσης III σχετικά με την αποτελεσματικότητα των DOACs για τη θεραπεία (RE-COVER I, RE-COVER II, AMPLIFY, HOKUSAI-VTE, EINSTEIN-PE, EINSTEIN-DVT) και τη μακροχρόνια προφυλακτική αγωγή (AMPLIFY-EXT,

RE-MEDY, RE-SONATE, EINSTEIN-EXT) για την VTE έχει πραγματοποιηθεί από τον Almarshad και τους συνεργάτες του το 2018 [18].

Πίνακας 3. Τυχαιοποιημένες δοκιμές και συστηματικές ανασκοπήσεις σχετικά με την κλινική αποτελεσματικότητα των DOACs έναντι των VKA.

NVAF		VTE	
Randomized trials	Systematic reviews	Randomized trials	Systematic reviews
Chung et al. 2011	Almutairi et al. 2017	Agnelli et al. 2007	Adam et al. 2012
Connolly et al. 2009	Bajaj et al. 2016	Agnelli et al. 2013	Almutairi et al. 2017
Ezekowitz et al. 2007	Bruins et al. 2018	Bauersachs et al. 2010	Castellucci et al. 2014
Giugliano et al. 2013	Cohen et al. 2018	Buller et al. 2008	Cohen et al. 2015
Granger et al. 2011	Lowenstern et al. 2018	Buller et al. 2008b	Dentali et al. 2015
Hori et al. 2012	Ntaios et al. 2017	Buller et al. 2012	Di Minno et al. 2015
NCT00973245*	Sterne et al. 2017	Buller et al. 2013	Fox et al. 2012
NCT00973323*	Tawfik et al. 2016	Nakamura et al. 2015	Ganji et al. 2016
NCT01136408*		Piazza et al. 2014	Gómez-Outes et al. 2014
Ogawa et al. 2011		Schulman et al. 2014	Gómez-Outes et al. 2014b
Patel et al. 2011		Schulman et al. 2009	Hirschl et al. 2014
Weitz et al. 2010		Yamada et al. 2015	Kakkos et al. 2014
Yamashita et al. 2012			Kang et al. 2014
			Loffredo et al. 2015
			Mumoli et al. 2015
			Petrov et al. 2016
			Robertson et al. 2015
			Robertson et al. 2015b
			Senoo et al. 2017
			Tahir et al. 2013
			van der Hulle et al. 2014
			Van Es N et al. 2014
			Vedovati et al. 2014

* Τα αποτελέσματα από τις έρευνες αυτές είναι διαθέσιμα στο site των εταιρειών που πραγματοποίησαν τις κλινικές δοκιμές (Bayer και Boehringer Ingelheim).

2.4.2. Συγκριτικό κόστος και σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας

Ένα από τα βασικά μειονεκτήματα των DOACs έναντι των VKA είναι το υψηλότερο κόστος/επιβάρυνση για τους ασθενείς. Για παράδειγμα, στην Ευρώπη, και πιο συγκεκριμένα στο Ηνωμένο Βασίλειο, το μηνιαίο κόστος για έναν ασθενή για τα DOACs ανέρχεται στα £68,8 ενώ στις Ηνωμένες Πολιτείες φτάνει τα \$436. Την ίδια στιγμή, το αντίστοιχο κόστος της βαρφαρίνης κυμαίνεται σε υποπολλαπλάσια ποσοστά αυτής της τιμής (π.χ. \$18.66/μηνιαίως). Συνεπώς, έχει παρατηρηθεί σε κοινωνίες ή κράτη με χαμηλό κατά κεφαλήν εισόδημα να υπάρχει μεγαλύτερη κατανάλωση VKA,

ενώ στις χώρες με υψηλότερο εισόδημα να υπάρχει συχνότερη χρήση DOAC. Επίσης, εγείρονται και ορισμένα ερωτηματικά σχετικά με τις διακρίσεις που μπορεί να λάβουν χώρα στα πλαίσια μιας κοινωνίας, με τα άτομα που έχουν χαμηλότερο εισόδημα να λαμβάνουν, λόγω κόστους, όχι την ιδανική θεραπεία.

Όσον αφορά την NVAF, δύο συστηματικές ανασκοπήσεις εντοπίστηκαν. Η πρώτη αφορούσε οικονομικά συγκριτικά δεδομένα για δαμιπικατράνη, ριβαροξαμπάνη και απιξαμπάνη σε σχέση με τη βαρφαρίνη [121]. Περιλάμβανε 18 άρθρα, εκ των οποίων τα 13 μελετούσαν τη σύγκριση δαμιπικατράνης-βαρφαρίνης, 4 μελετούσαν τη σύγκριση ριβαροξαμπάνης-βαρφαρίνης και 4 τη σύγκριση απιξαμπάνης-βαρφαρίνης. Συνοπτικά, η πλειοψηφία των ερευνών έδειξε ότι τα DOACS ήταν εξίσου ή και περισσότερο οικονομικώς αποδοτικά σε σχέση με τη βαρφαρίνη. Αυτό πιθανότατα οφείλεται στο μεγάλο κόστος παρακολούθησης της αντιπηκτικής δραστηριότητας της βαρφαρίνης κατά τη θεραπεία. Η δεύτερη συστηματική ανασκόπηση αφορούσε οικονομικά συγκριτικά δεδομένα μεταξύ απιξαμπάνης και βαρφαρίνης και περιελάμβανε συνολικά 26 πρωτότυπες εργασίες [122]. Συνοπτικά, η πλειοψηφία των δεδομένων έδειξε ότι η απιξαμπάνη είναι εξίσου αποδοτική από οικονομικής απόψεως σε σχέση με τη βαρφαρίνη.

Όσον αφορά τα VTE, 5 εργασίες διερεύνησαν την αποτελεσματικότητα των DOACs έναντι των VKA ως προς την εξοικονόμηση κόστους [123-127]. Οι τέσσερις από αυτές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα DOACs είναι πιο αποτελεσματικά από τη βαρφαρίνη, ενώ μια εργασία βρήκε παρόμοια εξοικονόμηση μεταξύ των δύο. Παράλληλα, 14 εργασίες διερεύνησαν την παράμετρο κόστος-αποτελεσματικότητα και όλες υποστήριξαν την ανωτερότητα των DOACs έναντι των VKA [124, 128-140]

Συμπερασματικά, παρατηρούμε ότι, ενώ τα εμπορικά διαθέσιμα σκευάσματα των DOACs είναι ακριβότερα από τα σκευάσματα των VKA, σε μακροχρόνιο επίπεδο τόσο η μειωμένη αποτελεσματικότητα όσο και η απαραίτητη συνεχής παρακολούθηση της δραστηκότητάς τους (που απαιτεί συχνές αιμοληψίες και κοστοβόρες εργαστηριακές εξετάσεις) αυξάνουν σημαντικά το κόστος των VKA. Ως εκ τούτου, τόσο η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας όσο και η εξοικονόμηση κόστους σαν απόλυτη τιμή είναι υπέρ των DOACs.

2.5. Αλλαγή αντιπηκτικής αγωγής

Η αλλαγή μεταξύ φαρμάκων με ίδιο φαρμακοκινητικό προφίλ είναι τυπικά ευκολότερη σε σχέση με την αλλαγή μεταξύ φαρμάκων με διαφορετικά προφίλ. Βάσει αυτού, και δεδομένου ότι οι LMWH έχουν παρόμοιο φαρμακοκινητικό προφίλ με τα DOACs, όταν ένας ασθενής περνάει από αγωγή με LMWH σε αγωγή με DOACs (και αντίστροφο), η πρώτη δόση DOAC θα πραγματοποιηθεί την ίδια ώρα ακριβώς που ήταν προγραμματισμένο να ληφθεί η δόση LMWH (και το αντίστροφο) [66].

Όταν ένας ασθενής περνάει από αγωγή με μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη σε αγωγή με DOACs, αυτά πρέπει να χορηγηθούν αφού πρώτα διακοπεί η έγχυση της μη κλασματωμένης ηπαρίνης [141]. Στην αντίστροφη περίπτωση, το παρεντερικό αντιπηκτικό πρέπει να αρχίσει να χορηγείται την ώρα που ήταν προγραμματισμένη η επόμενη δόση του υπό διακοπή DOAC.

Όταν ένας ασθενής πρόκειται να περάσει από αγωγή με VKA σε αγωγή με DOACs, ο VKA διακόπτεται και η δαμπιγκατράνη ή η απιξαμπάνη μπορούν να χορηγηθούν όταν η τιμή INR είναι μικρότερη από 2, ενώ για τις ριβαροξαμπάνη και εδοξαμπάνη η

θεραπεία μπορεί να ξεκινήσει και όταν η τιμή INR είναι μικρότερη από 2,5 [47]. Κατά την αντίστροφη διαδικασία, οι VKA μπορούν να χορηγηθούν παράλληλα μέχρι να επιτευχθούν οι απαιτούμενες τιμές INR. Είναι ωστόσο σημαντικό οι τιμές INR να ελεγχθούν ακριβώς πριν τη θεωρητικά επόμενη δόση DOAC και μετά από 24 ώρες από την τελευταία χορήγηση ώστε να αποφευχθεί η οξεία επίδραση της χορήγησης στις αναλυτικές μετρήσεις. Μια εναλλακτική προσέγγιση είναι να ξεκινήσουμε χορήγηση παρεντερικής αντιπηκτικής θεραπείας ως «γέφυρα» μέχρι την έναρξη χορήγησης των VKA.

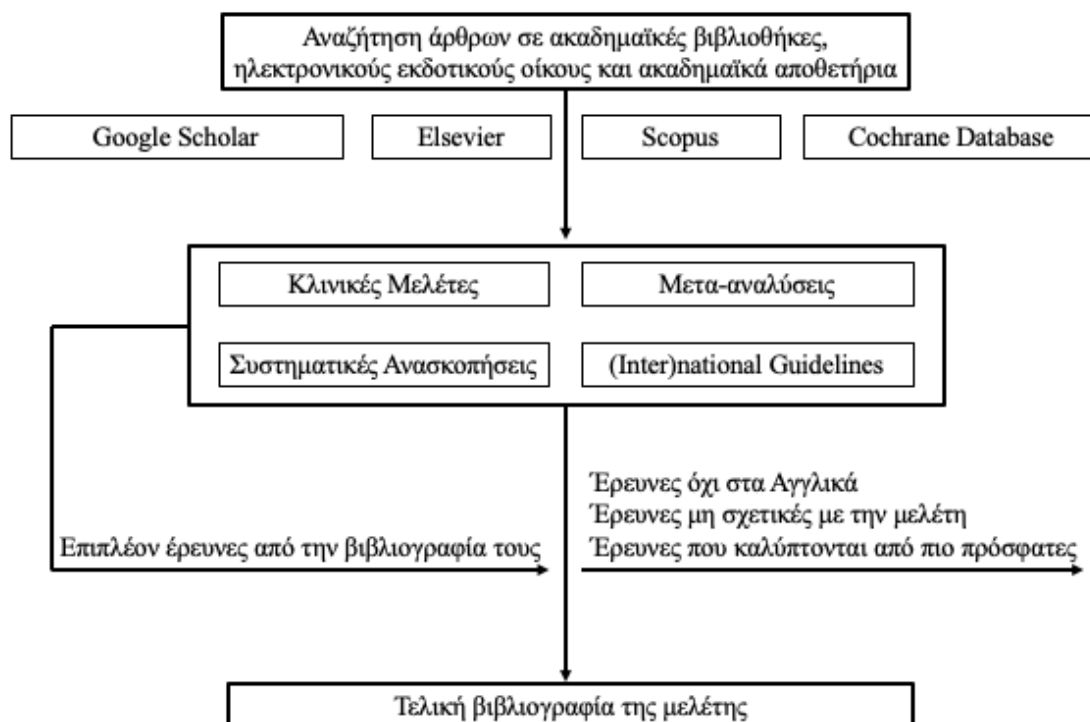
ΜΕΡΟΣ Β – ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 3: Μεθοδολογία

Η παρούσα μεταπτυχιακή διατριβή αποτελεί μια βιβλιογραφική ανασκόπηση. Η αναζήτηση των σχετικών άρθρων πραγματοποιήθηκε σε ακαδημαϊκές βιβλιοθήκες, ηλεκτρονικούς εκδοτικούς οίκους και ακαδημαϊκά αποθετήρια όπως είναι τα Elsevier, Google Scholar, ScienceDirect, SpringerLink, Taylor and Francis, Cochrane Database και Scopus.

Οι λέξεις-κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν κατά την αναζήτηση των άρθρων περιλάμβαναν μεμονωμένα ή σε συνδυασμό τους όρους: “ageing”, “women”, “Andexanet alfa”, “anticoagulation”, “Apixaban”, “Aripazine”, “Betrixaban”, “bleeding”, “Dabigatran”, “direct oral anticoagulants”, “DOAC”, “Edoxaban”, “Factor IIa”, “Factor Xa”, “Idarucizumab”, “low molecular weight heparin”, “NOAC”, “non-valvular atrial fibrillation”, “pregnancy”, “reproductive age”, “Rivaroxaban”, “venous thromboembolism”, “VKA”, “children”, “extreme body weights”.

Κλινικές μελέτες, συστηματικές ανασκοπήσεις, μετα-αναλύσεις και άρθρα-Κατευθυντήριες Οδηγίες Κρατικών, Διεθνών ή επιστημονικών φορέων εντοπίστηκαν και συλλέχθηκαν για περαιτέρω ανάλυση και διαχωρισμό. Από τα άρθρα αυτά, χρησιμοποιήθηκαν εκείνα που ήταν γραμμένα εις την Αγγλική γλώσσα. Στη συνέχεια, μελετήθηκαν και έγινε αποδελτίωση με βάση το κατά πόσο συνδέονταν άμεσα με το θέμα της παρούσας διατριβής, ενώ έγινε και αναζήτηση στη βιβλιογραφία αυτών των άρθρων για εντοπισμό επιπλέον μελετών που μπορεί να μην εντοπίστηκαν κατά την αρχική αναζήτηση. Σε περίπτωση που δύο ή περισσότερα άρθρα πραγματεύονταν το ίδιο ζήτημα (π.χ. Guidelines χορήγησης DOAC σε NVAF), το πιο πρόσφατο από αυτά χρησιμοποιήθηκε προς αύξηση της αξιοπιστίας της μελέτης.



Σχήμα 2. Διάγραμμα ροής της διαδικασίας επιλογής της βιβλιογραφίας

Κεφάλαιο 4: DOACs και αιμορραγίες

4.1. Γενικά

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, τα DOACs φαίνεται ότι προσφέρουν εξίσου αποτελεσματική θεραπεία σε σχέση με τους VKA και αυτό επιτυγχάνεται μάλιστα με μικρότερο αριθμό επιπλοκών, όπως είναι οι (εν δυνάμει θανατηφόρες) μείζονες αιμορραγίες (ταχεία πτώση αιμοσφαιρίνης >2g/dL) και οι αιμορραγίες του εγκεφάλου και του γαστρεντερικού συστήματος. Πιο συγκεκριμένα, μια μετα-ανάλυση των 6 κλινικών μελετών Φάσης III σχετικά με τη χρήση των DOACs για την πρόληψη και την οξεία αντιμετώπιση των VTE (RE-COVER I, RE-COVER II, AMPLIFY, HOKUSAI-VTE, EINSTEIN-PE, EINSTEIN-DVT), έδειξε ότι τα DOACs μειώνουν σημαντικά τα επεισόδια μείζονος αιμορραγίας σε σχέση με τη βαρφαρίνη [109]. Παρόμοια είναι και τα ευρήματα από τις κλινικές μελέτες σχετικά με τα αιμορραγικά επεισόδια που μπορεί να προκληθούν από τη χρήση DOACs και τους VKA κατά τη μακροχρόνια θεραπεία των VTE (RE-MEDY, RE-SONATE, EINSTEIN-EXT, AMPLIFY-EXT). Όσον αφορά στη NVAF, και σε αυτή την κατηγορία, 2 μετα-αναλύσεις των διαθέσιμων κλινικών δοκιμών Φάσης III (ENGAGE-AF-TIMI, ARISTOTLE, ROCKET-AF, RE-LY), έδειξαν ότι τα DOACs μειώνουν τον κίνδυνο αιμορραγιών (μεταξύ αυτών και της εγκεφαλικής αιμορραγίας) [19, 142], ωστόσο παραμένει ανοιχτό το ενδεχόμενο μεγαλύτερης αιμορραγίας κατά τη λήψη DOACs σε σχέση με τους VKA σε NVAF για τις αιμορραγίες του γαστρεντερικού συστήματος [143]. Εκτός από τις 2 αυτές μετά-αναλύσεις, μια συστηματική ανασκόπηση 28 επιμέρους μελετών παρατήρησης κατέληξε σε παρόμοια ευρήματα, με τα DOACs να παρουσιάζουν μικρότερο ποσοστό γενικών και εγκεφαλικών αιμορραγιών (ειδικά η απιξαμπάνη), αλλά μεγαλύτερο ποσοστό αιμορραγιών από το γαστρεντερικό σύστημα (ειδικά δαμπιγκατράνη και ριβαροξαμπάνη) [144]. Συνεπώς, οι αιμορραγίες του

γαστρεντερικού συστήματος φαίνεται ότι αποτελούν έως και σήμερα το μεγαλύτερο «αγκάθι» στη χρήση των DOACs.

Εκτός από το μειονέκτημα των DOACs για πιθανές αιμορραγίες του γαστρεντερικού συστήματος, υπάρχει και ένα μεθοδολογικό «ερωτηματικό» που προκύπτει από τις διαθέσιμες κλινικές μελέτες Φάσης III. Πιο συγκεκριμένα, οι μελέτες αυτές προκειμένου να έχουν μια όσο το δυνατόν πιο καθαρή εικόνα της επίδρασης των φαρμάκων, χρησιμοποιούν ορισμένα αυστηρά κριτήρια ένταξης για τους ασθενείς που θα συμμετάσχουν σε αυτές. Βάσει αυτού, έχουν αποκλειστεί από τις έρευνες ασθενείς με πολύ κοινές συννοσηρότητες καθώς και ασθενείς που λάμβαναν άλλες φαρμακευτικές αγωγές που επηρεάζουν τη λειτουργία των αιμοπεταλίων. Παρότι αυτό είναι αναγκαίο σε ένα καθαρά ερευνητικό επίπεδο, από την άλλη πλευρά περιορίζει αρκετά τη γενίκευση των αποτελεσμάτων στον πραγματικό κόσμο, όπου η πλειοψηφία αυτών των ασθενών μπορεί να πάσχει από άλλες ασθένειες ή να χαρακτηρίζεται από πολυφαρμακία. Συνεπώς, οι μελέτες παρατήρησης από το πραγματικό κλινικό περιβάλλον θα μπορέσουν μελλοντικά να προσφέρουν επιπλέον σημαντικά δεδομένα σχετικά με τις επιπλοκές χορήγησης των DOACs, όπως είναι οι μείζονες αιμορραγίες.

Μια τέτοια μελέτη είναι αυτή των Abraham και των συνεργατών του, οι οποίοι έδειξαν ότι οι γαστρεντερικές αιμορραγίες συμβαίνουν συχνότερα κατά τη λήψη δαμπιγκατράνης και ριβαροξαμπάνης και λιγότερο συχνά κατά τη λήψη απιξαμπάνης. Μάλιστα, αυτό το πλεονέκτημα της απιξαμπάνης φαίνεται ότι εξακολουθεί και υπάρχει ακόμα και σε περιπτώσεις ασθενών με αυξημένες πιθανότητες αιμορραγιών, όπως είναι τα άτομα τρίτης ηλικίας [145]. Εκτός από τις μελέτες παρατήρησης που θα προσφέρουν επιπλέον πληροφορίες για την κλινική επίδραση και τις επιπλοκές των DOACs από τον πραγματικό κόσμο, εξίσου σημαντικές (αλλά δυστυχώς ελάχιστες προς το παρόν) είναι

οι κλινικές μελέτες [146] και μετα-αναλύσεις [32] που θα συγκρίνουν μεταξύ τους τα 5 διαφορετικά DOACs σε ένα κλινικό περιβάλλον ως προς την αποτελεσματικότητα και τις επιπλοκές τους. Τέτοιου είδους συγκριτικές μελέτες μεταξύ των DOACs θα επιτρέψουν να εξαχθούν συμπεράσματα σε δύο διαφορετικά επίπεδα. Πρώτον, στην περίπτωση που η αποτελεσματικότητα των DOACs είναι ίδια σε μια συγκεκριμένη κατηγορία ασθενών, τότε πιθανότατα η ασφάλεια (safety profile) του κάθε DOAC σε αυτή την κατηγορία ασθενών να καθορίζει την τελική επιλογή της αγωγής. Δεύτερον, αν γίνει εφικτό να συνδυαστούν δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας των DOACs για διάφορες επιμέρους κατηγορίες (π.χ. άτομα τρίτης ηλικίας, γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία), θα πλησιάσουμε ένα βήμα πιο κοντά στο ιδεατό σενάριο που χαρακτηρίζεται στη βιβλιογραφία ως «εξατομικευμένη ιατρική» (personalized medicine) και «ιατρική ακριβείας» (precision medicine).

Για την αξιολόγηση του κινδύνου αιμορραγίας σε άτομα που λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή έχουν αναπτυχθεί στη βιβλιογραφία διάφορα μοντέλα αξιολόγησης με κωδικοποιημένες ή μη ονομασίες. Τα πιο γνωστά από αυτά είναι τα Outpatient Bleeding Risk Index (OBRI) και η τροποποιημένη (modified) εκδοχή του (mOBRI) [147, 148], το HEMORR2HAGES [149], το πρωτόκολλο του Shireman και των συνεργατών του [150], το IMPROVE [151], το RIETE Risk Scheme [152], το VTE-BLEED [153], το HAS-BLED score [154] και το ATRIA Risk Score [155]. Μερικά από αυτά τα πρωτόκολλα (π.χ. mOBRI) αναπτύχθηκαν με βάση ασθενείς που λάμβαναν VKA (βαρφαρίνη) και μπορεί να μην είναι εφαρμόσιμα σε ασθενείς που λαμβάνουν DOACs και άλλα πρωτόκολλα (π.χ. RIETE) αναπτύχθηκαν σε ασθενείς με VTE και δεν είναι εφαρμόσιμα με πλήρη ασφάλεια σε ασθενείς με NVAf (HAS-BLED).

Το πιο γνωστό από αυτά τα πρωτόκολλα για NVAF είναι το HAS-BLED, το οποίο πήρε την ονομασία του από τα αρχικά των λέξεων **H**ypertension (υπέρταση), **A**bnormal renal and liver function (μη φυσιολογική νεφρική και ηπατική λειτουργία), **S**troke (ιστορικό εγκεφαλικού), **B**leeding (ιστορικό αιμορραγίας), **L**abile INR (ασταθές/υψηλό INR – αξιολογείται στην περίπτωση λήψης VKA, αλλιώς ισούται με 0), **E**lderly (αν είναι άτομο τρίτης ηλικίας, >65), **D**rugs or alcohol (λήψη άλλης φαρμακευτικής αγωγής που μπορεί να οδηγήσει σε αιμορραγία ή αλκοόλ). Η αξιολόγηση των παραμέτρων φαίνεται στον πίνακα 4. Η κλίμακα του HAS-BLED score θεωρητικά κυμαίνεται από 0 έως 9, αλλά ένας ασθενής με score μεγαλύτερο ή ίσο του 3 θεωρείται υψηλού κινδύνου. Μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετά-ανάλυση έδειξε ότι, όσον αφορά την NVAF, το HAS-BLED score θεωρείται καλύτερο εργαλείο σε σχέση με τα HEMORR2HAGES και ATRIA για την κλινική αξιολόγηση των αιμορραγιών [156].

Πίνακας 4. Παράμετροι και score του εργαλείου HAS-BLED

Παράμετρος	Score
Υπέρταση	+1
Μη φυσιολογική νεφρική λειτουργία	+1
Μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία	+1
Ιστορικό εγκεφαλικού	+1
Ιστορικό αιμορραγίας	+1
Ασταθές/Υψηλό INR	+1
Ηλικία >65	+1
Λήψη φαρμάκων που μπορεί να προκαλέσουν αιμορραγία	+1
Κατανάλωση αλκοόλ	+1

Score 0-2 υποδηλώνει ασθενή χαμηλού κινδύνου, score \geq 3 υποδηλώνει ασθενή υψηλού κινδύνου

Όσον αφορά στους ασθενείς με VTE, το IMPROVE score θεωρείται σήμερα το πιο πλήρες και αξιόπιστο εργαλείο αξιολόγησης του αιμορραγικού κινδύνου σε άτομα με VTE. Η ονομασία του αποτελεί συντομογραφία που προέρχεται από τα γράμματα των

λέξεων **I**nternational **M**edical **P**revention **R**egistry **O**n Venous Thrombo**E**mbolism.

Η αξιολόγηση των παραμέτρων φαίνεται στον πίνακα 5. Στην κλίμακα του IMPROVE tool ένας ασθενής με score μεγαλύτερο ή ίσο του 7 θεωρείται υψηλού κινδύνου.

Πίνακας 5. Παράμετροι και score του εργαλείου IMPROVE

Παράμετρος	Score
Μέτρια πτώση νεφρικής λειτουργίας (CrCl 30-50 ml/min)	+1
Άνδρας	+1
Ηλικία 40-84	+1,5
Ενεργός καρκίνος	+2
Ρευματοειδή πάθηση	+2
Κεντρικό Φλεβικό Καθετήρα	+2
Εισαγωγή σε ΜΕΘ	+2,5
Σοβαρή πτώση νεφρικής λειτουργίας (CrCl < 30 ml/min)	+2,5
Ηπατική δυσλειτουργία	+2,5
Ηλικία >85	+3,5
Θρομβοκυτταροπενία (< 50 x 10 ⁹ cell/L)	+4
Πρόσφατη αιμορραγία (στο προηγούμενο τρίμηνο)	+4
Ενεργό γαστρεντερικό έλκος	+4,5

Score =>7 υποδηλώνει ασθενή υψηλού κινδύνου

4.2. Αντίδοτα των DOACs

Με βάση την παραπάνω ενότητα γίνεται σαφές ότι η διάθεση και κατάλληλη χρήση των απαραίτητων αντιδωτών έναντι της δράσης των DOACs είναι εκ των ων ουκ άνευ για τη λειτουργία ενός νοσοκομείου. Στο ίδιο πλαίσιο, απαιτείται από τους θεράποντες ιατρούς, που συνταγογραφούν αυτά τα φάρμακα, να μπορούν να εκτιμήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας ενός ασθενούς που είναι υπό αγωγή με DOAC, με τη χρήση των κατάλληλων συστημάτων αξιολόγησης κινδύνου (π.χ. HAS-BLED score). Τυπικές κλινικές περιπτώσεις που μπορεί να απαιτηθεί χορήγηση ενός αντιδωτού είναι μια επείγουσα χειρουργική επέμβαση, μια μείζων αιμορραγία, ή/και μια αιμορραγία σε ασθενή με σημαντική νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια. Τα αντίδοτα των DOACs μπορούν αδρά να διακριθούν σε 2 βασικές κατηγορίες: τα μη-ειδικά και τα ειδικά αντίδοτα.

4.2.1. Μη-ειδικά αντίδοτα

Μια πρώτη επιλογή είναι η χρήση ενεργού άνθρακα, καθώς έχει βρεθεί (in vitro) ότι ο ενεργός άνθρακας μπορεί να απορροφήσει σχεδόν όλη την ποσότητα δαμπιγκατράνης. Ωστόσο, η χρήση ενεργού άνθρακα φαίνεται ότι είναι αποτελεσματική μόνο κατά τις 2 πρώτες ώρες μετά τη λήψη δαμπιγκατράνης, οπότε ουσιαστικά είναι χρήσιμο μόνο για περιπτώσεις οξείας δηλητηρίασης [33].

Τα συμπυκνωμένα συμπλέγματα προθρομβίνης (prothrombin complex concentrates; PCCs) είναι ένα μείγμα των παραγόντων II, IX, X και VII στην αδρανή τους μορφή και αποτελούν μια ακόμα μη-ειδική επιλογή σε δοσολογία ίση με 25-50 U / kg και επιπλέον 25 U / kg αν κριθεί κλινικά αναγκαίο. Ωστόσο, τα αποτελέσματα των ερευνών σχετικά με την αποτελεσματικότητα των PCCs είναι αντικρουόμενα [157-159]. Αντιθέτως, τα ενεργοποιημένα PCCs (active PCCs ή APCCs), τα οποία περιέχουν μια μικρή ποσότητα των παραπάνω παραγόντων στην ενεργή τους μορφή φαίνεται ότι είναι περισσότερο αποτελεσματικά με δοσολογία των 50 U / kg (μέγιστο δόση 200 U / kg / ημέρα) [160, 161]. Παρά τη μεγαλύτερη αποτελεσματικότητά τους, τα APCCs με τη σειρά τους δεν είναι άνευ μειονεκτημάτων. Για παράδειγμα, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη χρήση τους για τυχόν εμφάνιση θρομβοεμβολικών επεισοδίων [162].

Ο ανασυνδυασμένος ενεργοποιημένος παράγοντας πήξης VII (recombinant activated factor VII; rFVIIa), ο οποίος αναπτύχθηκε αρχικά για την αντιμετώπιση της αιμορροφιλίας και των αντισωμάτων έναντι του FVIII [163], χρησιμοποιήθηκε σε ορισμένες κλινικές περιπτώσεις (case reports) και σαν αντίδοτο στην αιμορραγία από δαμπιγκατράνη. Τα αποτελέσματα παρόλα αυτά ήταν αντικρουόμενα και, ως εκ

τούτου, η χρήση του για τέτοιου είδους αιμορραγία δεν συνιστάται από την πλειοψηφία της βιβλιογραφίας [161, 164, 165].

Τέλος, μια επιλογή που έχει προταθεί στη βιβλιογραφία, λόγω της λιπόφιλης φύσης και του μικρού ποσοστού δέσμευσης της δαμπιγκατράνης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (~35%), είναι η αιμοκάθαρση. Έτσι, σε περιπτώσεις υπερ-δοσολογίας ή οξείας χειρουργικής επέμβασης, η αιμοκάθαρση θα μπορούσε υπό προϋποθέσεις (εφόσον δηλαδή μπορεί να υπάρξει αγγειακή πρόσβαση με καθετήρα αιμοκάθαρσης) να αποτελέσει μια επιλογή [166-169].

Όπως είναι λογικό με βάση τον μηχανισμό δράσης των DOACs, ούτε το πρόσφατα κατεψυγμένο πλάσμα (fresh frozen plasma; FFP) ούτε η βιταμίνη Κ μπορούν να χορηγηθούν ως αντίδοτα [61, 170].

4.2.2. Ειδικά αντίδοτα

Αυτή τη στιγμή υπάρχουν 3 αντίδοτα που χαρακτηρίζονται ως «ειδικά» έναντι των DOACs, η ιδαρουσιζουμάμπη (idarucizumab), το andexanet alfa και το aripazine. Από αυτά, το πρώτο, το οποίο είναι θραύσμα μονοκλωνικού αντισώματος και χρησιμοποιείται ενάντια στη δαμπιγκατράνη, έχει πάρει έγκριση για κλινική χρήση από το 2015 (PraxBind®). Το andexanet alfa είναι ένα ανασυνδυασμένο μιμητικό του ανθρώπινου παράγοντα Χα, το οποίο συνδέεται με τους αναστολείς του παράγοντα Χα και αναστέλλει την αντιπηκτική τους δράση (DOACs πλην δαμπιγκατράνης), ενώ έχει πάρει έγκριση για χορήγηση στις Ηνωμένες Πολιτείες το 2018 (Andexxa®) και στην Ευρώπη το 2019 (Ondexxa®). Το aripazine είναι ένα συνθετικό μόριο, το οποίο συνδέεται με τους αναστολείς των παραγόντων Χα και FII και, ως εκ τούτου, θεωρείται

ένα αντίδοτο ειδικό για όλα τα DOACs. Ωστόσο, μέχρι στιγμής δεν έχει πάρει έγκριση για κλινική χρήση. Ο Πίνακας 6 παρουσιάζει συνοπτικά τα κυριότερα χαρακτηριστικά των 3 ειδικών αντιδωτων για τα DOACs.

Η δράση της ιδαρουσιζουμάμπης βασίζεται στην ιδιότητά της να δεσμεύεται με τη δαμπιγκατράνη με περίπου 350 φορές μεγαλύτερη συγγένεια από το ότι η τελευταία με τη θρομβίνη [171]. Αυτό ουσιαστικά σημαίνει ότι δημιουργούν από κοινού ένα εξαιρετικά ισχυρό και μη αναστρέψιμο σύμπλοκο (με 1:1 στοιχειομετρική σχέση), το οποίο αδρανοποιεί τις αντιπηκτικές επιδράσεις της δαμπιγκατράνης, και υφίσταται νεφρική αποβολή [172, 173]. Ένα επιπλέον θετικό χαρακτηριστικό της ιδαρουσιζουμάμπης είναι ότι η δράση της δεν επηρεάζεται από τη συγχορήγηση άλλων «μη-ειδικών» αντιδωτων. Έχουν πραγματοποιηθεί τρεις κλινικές δοκιμές Φάσης I (NCT01955720, NCT01688830 και NCT02028780) και μια κλινική δοκιμή Φάσης III (NCT02104947) για την ιδαρουσιζουμάμπη με την κωδική ονομασία RE-VERSE AD, η οποία έδειξε ότι πάνω από το 98% των 503 ασθενών που συμμετείχαν στην έρευνα, με μέσο όρο ηλικίας τα 76,5 έτη, έφθασε το 100% στην αντιστροφή της δραστηριότητας της δαμπιγκατράνης μέσα σε λίγα λεπτά [174].

Το andexanet alfa είναι ένας παράγοντας που μπορεί να εξουδετερώσει τη δράση τόσο των άμεσων όσο και των έμμεσων αναστολέων του παράγοντα Xa, με τους οποίους συνδέεται με στοιχειομετρική αναλογία 1:1 [175]. Αυτή η σύνδεση ουσιαστικά μειώνει την αντιπηκτική δράση των φαρμάκων επιτρέποντας στον ενδογενή παράγοντα Xa να επιτελέσει τον βιολογικό του ρόλο [176]. Έχει πραγματοποιηθεί μια κλινική δοκιμή Φάσης II (NCT01758432), δύο κλινικές δοκιμές Φάσης III (NCT02220725 και NCT02207725) και μια κλινική δοκιμή Φάσης IV για το andexanet alfa με την κωδική

ονομασία ANNEXA-4, η οποία έδειξε ότι το 79% από 47 ασθενείς, με μέσο όρο ηλικίας τα 77 έτη, πέτυχε αποτελεσματική θεραπεία [176].

Το aripazine (επίσης γνωστό ως PER977 ή ciraparantag) είναι ένα μικρό συνθετικό υδρόφιλο μόριο το οποίο έχει σχεδιαστεί για να συνδέεται με διάφορα είδη ηπαρίνης και με τους αναστολείς της θρομβίνης και του παράγοντα Xa. Το γεγονός ότι έχει το μεγάλο εύρος δέσμευσης με άλλα μόρια αποτελεί σημαντικό πλεονέκτημα σε σχέση με τα άλλα ειδικά αντίδοτα διότι καλύπτει όλες τις μορφές αντιπηκτικών. Επιπλέον, έχει ένα πολύ σύντομο χρόνο δράσης, περίπου ίσο με 10 λεπτά, και καλύπτει τον ασθενή για ένα ολόκληρο 24ωρο. Τέλος, είναι αποτελεσματικό με μία μόνο δόση και δεν απαιτεί συνεχή έγχυση για να διατηρηθεί η δραστηκότητά του [177]. Έχουν πραγματοποιηθεί τρεις κλινικές δοκιμές Φάσης I (NCT02205905, NCT02206100 και NCT01826266) και μια κλινική δοκιμή Φάσης II (NCT02207257) για το aripazine, ενώ είναι προγραμματισμένη και μια κλινική δοκιμή Φάσης III [178].

Πίνακας 6. Βασικά χαρακτηριστικά των 3 ειδικών αντίδοτων για τα DOACs.

	Idarucizumab	Andexanet alfa	Aripazine
Χημική δομή	Θραύσμα μονοκλωνικού αντισώματος	Ανασυνδυασμένο μιμητικό του ανθρώπινου παράγοντα Xa	Μικρό συνθετικό υδρόφιλο κατιόν
Μηχανισμός δράσης	Δέσμευση με τη δαμπιγκατράνη	Εξουδετέρωση της δράσης των άμεσων και των έμμεσων αναστολέων του παράγοντα Xa	Συνδέεται και αναστέλλει όλα τα αντιπηκτικά
Παραγωγός	Boehringer Ingelheim	Portola pharmaceuticals	Perosphere Inc
Μόριο-α στόχος	Δαμπιγκατράνη	LMWH Ριβαροξαμπάνη Απιξαμπάνη Εδοξαμπάνη Μπετριξαμπάνη	Δαμπιγκατράνη LMWH Ριβαροξαμπάνη Απιξαμπάνη Εδοξαμπάνη Μπετριξαμπάνη

Δοσολογία	5 g ενδοφλεβίως	210–420 mg ενδοφλεβίως και μετά συνεχή	100–400 mg ενδοφλεβίως
Κλινική δοκιμή Φάσης III	REVERSE-AD	ANNEXA-4	-

4.3. DOACs και αιμορραγίες σε ηλικιωμένους

Τα άτομα τρίτης ηλικίας αποτελούν μια ιδιαίτερη κατηγορία ασθενών λόγω του ότι χαρακτηρίζονται από συννοσηρότητες, πολυφαρμακία και διαφορετικό φαρμακοκινητικό μοτίβο μετά τη λήψη φαρμάκων (πιθανότατα οφειλόμενο στη μειωμένη νεφρική και ηπατική λειτουργία). Όσον αφορά στο θέμα της παρούσας διατριβής, η αυξημένη ηλικία αποτελεί ένα σημαντικό παράγοντα για NVAF και VTE [179, 180]. Για παράδειγμα, ο επιπολασμός της NVAF σε άτομα κάτω των 55 ετών είναι μικρότερος από 1-2%, αλλά αυξάνεται στο 9% για άτομα άνω των 65 και περίπου στο 10-15% σε άτομα άνω των 80 [181-184]. Επιπλέον, οι ηλικιωμένοι ασθενείς με NVAF έχουν 5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για εγκεφαλικό, ενώ οι σχετιζόμενοι με την VTE κίνδυνοι σχεδόν διπλασιάζονται κάθε δεκαετία μετά την ηλικία των 40 [185, 186].

Με βάση τα παραπάνω επιδημιολογικά στοιχεία, γίνεται κατανοητό ότι και η λήψη αντιπηκτικών (VKA και DOACs) αυξάνεται στην τρίτη ηλικία είτε για προληπτικούς είτε για θεραπευτικούς σκοπούς [187]. Μαζί όμως με τα αδιαμφισβήτητα οφέλη από τη λήψη των DOACs, αναπόφευκτα υπάρχουν και αυξημένες επιπλοκές στον πληθυσμό αυτόν, με σημαντικότερη επιπλοκή τις αιμορραγίες [24, 38]. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι εκτός από τις κλασικές αιμορραγίες που μπορεί να παρατηρηθούν σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή, όπως είναι οι ενδοκράνιες και γαστρεντερικές αιμορραγίες, στα άτομα τρίτης ηλικίας υπάρχει και

ακόμα ένα σύνηθες φαινόμενο που μπορεί να οδηγήσει σε μείζων αιμορραγία, που είναι οι πτώσεις εξ ιδίου ύψους [188, 189].

Τα περισσότερα από τα δεδομένα σχετικά με τις αιμορραγίες σε άτομα τρίτης ηλικίας μετά τη λήψη DOAC προέρχονται είτε από *a posteriori* μετα-αναλύσεις ερευνών που πραγματοποιήθηκαν στον γενικό πληθυσμό και περιλάμβαναν άτομα όλων των ηλικιών είτε από μελέτες παρατήρησης σε πραγματικό κλινικό περιβάλλον. Μερικές μελέτες ανέλυσαν τα δεδομένα σε άτομα άνω των 65 ετών [190], άλλες σε άτομα άνω των 75 [191] και άλλες σε άτομα άνω και των 80, δημιουργώντας επιμέρους υποκατηγορίες [192, 193]. Η συντριπτική πλειοψηφία των μελετών σύγκρινε τις αιμορραγικές επιπλοκές από τη λήψη DOAC χρησιμοποιώντας ως «παρέμβαση ελέγχου» τη χορήγηση βαρφαρίνης σε άτομα τρίτης ηλικίας, ενώ πολύ λιγότερα είναι τα αντίστοιχα δεδομένα για τη σύγκριση μεταξύ των DOACs [145, 194]. Επιπλέον, όσες στατιστικές προσπάθειες έγιναν για να γίνει σύγκριση μεταξύ βαρφαρίνης και όλων των DOACs μαζί (pooled data), αυτό δεν κατέστη δυνατόν λόγω των πολύ διαφορετικών CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc risk scores των ασθενών των πρωτότυπων ερευνών. Συνεπώς, η ανάλυση έγινε πάντα για κάθε DOAC ξεχωριστά έναντι της βαρφαρίνης.

Τα επεισόδια μείζονος αιμορραγίας που χρησιμοποιήθηκαν στις άνωθεν μελέτες καθορίστηκαν κατά κανόνα με βάση τα κριτήρια του International Society on Thrombosis and Hemostasis [195] και διακρίνονται σε:

- i) θανατηφόρες αιμορραγίες
- ii) συμπτωματικές αιμορραγίες σε ζωτική περιοχή ή όργανο, όπως η ενδοκράνια, ενδοφθάλμια, οπισθοπεριτοναϊκή, ενδοαρθρική, περικαρδιακή, ή ενδομυϊκή αιμορραγία με σύνδρομο διαμερίσματος και

iii) κλινικώς εμφανείς αιμορραγίες συνοδευόμενες από πτώση της αιμοσφαιρίνης τουλάχιστον κατά 2 g / dl ή περιπτώσεις που απαιτήθηκε μετάγγιση τουλάχιστον 2 μονάδων ερυθροκυττάρων.

Μια πολύ πρόσφατη σχετική μετα-ανάλυση μελετών με ασθενείς άνω των 65 ετών περιέλαβε 6 εργασίες: 4 από αυτές σύγκριναν κάθε DOAC με τη βαρφαρίνη, 1 σύγκρινε κάθε DOAC με τη βαρφαρίνη, αλλά και μεταξύ τους και 1 έρευνα σύγκρινε τα DOACs μεταξύ τους ως προς τις αιμορραγικές επιπλοκές σε άτομα τρίτης ηλικίας άνω των 65 ετών [190]. Ως προς τις μείζονες αιμορραγίες, η απιξαμπάνη παρουσίασε μικρότερο κίνδυνο αιμορραγίας σε σχέση με τη βαρφαρίνη, αλλά και σε σχέση με τις δαμπιγκατράνη και ριβαροξαμπάνη. Η ανάλυση έδειξε ότι η απιξαμπάνη μειώνει τον κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας κατά 40% στα άτομα άνω των 65 ετών. Η δαμπιγκατράνη, αν και παρουσίασε μεγαλύτερο κίνδυνο αιμορραγίας σε σχέση με την απιξαμπάνη, ήταν λιγότερο επικίνδυνη σε σχέση με τη βαρφαρίνη. Η ανάλυση έδειξε ότι η δαμπιγκατράνη μειώνει τον κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας κατά 21% στα άτομα τρίτης ηλικίας άνω των 65 ετών σε σχέση με τη βαρφαρίνη. Τέλος η ριβαροξαμπάνη παρουσιάζει παρόμοια ποσοστά κινδύνου για μείζων αιμορραγία σε σχέση με τη βαρφαρίνη και τη δαμπιγκατράνη, αλλά πολύ μεγαλύτερο ποσοστό (82%) σε σχέση με την απιξαμπάνη [190].

Περαιτέρω ανάλυση των γαστρεντερικών αιμορραγιών έδειξε ότι η απιξαμπάνη μειώνει το κίνδυνο τέτοιων αιμορραγιών σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη, τη δαμπιγκατράνη και τη ριβαροξαμπάνη κατά 38%, 61% και 67%, αντίστοιχα. Δαμπιγκατράνη και ριβαροξαμπάνη δεν διέφεραν μεταξύ τους, ωστόσο και οι δυο εμφάνισαν μεγαλύτερο κίνδυνο σε σχέση με τη βαρφαρίνη (αν και μόνο η ριβαροξαμπάνη παρουσίασε στατιστικώς σημαντική διαφορά). Ως προς την

ενδοκράνια αιμορραγία, απιξαμπάνη, δαμπιγκατράνη και ριβαροξαμπάνη παρουσίασαν και οι τρεις μείωση του κινδύνου αιμορραγίας σε άτομα άνω των 65 ετών σε σχέση με τη βαρφαρίνη, με τη μείωση να κυμαίνεται μεταξύ 36% και 62%. Ωστόσο, καμία έρευνα από αυτές που συμπεριελήφθησαν δεν σύγκρινε μεταξύ τους τα DOACs. Η ίδια μετα-ανάλυση [190] έκανε και μια επιμέρους ανάλυση μόνο για τα άτομα άνω των 80 ετών και έδειξε ότι η απιξαμπάνη οδήγησε σε μια μη στατιστικώς σημαντική πτώση κατά 15% του κινδύνου για μείζων αιμορραγία, αλλά η ριβαροξαμπάνη εμφάνισε μια σημαντική αύξηση της τάξεως του 28%.

Μια μετα-ανάλυση που περιλάμβανε ασθενείς 75 ετών και άνω [191] έδειξε ότι η απιξαμπάνη και η εδοξαμπάνη (σε δοσολογίες 30 και 60 mg) μειώνουν τον κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας σε σχέση με τη βαρφαρίνη. Η δαμπιγκατράνη παρουσίασε μια στατιστικώς μη σημαντική αύξηση του κινδύνου σε σχέση με τη βαρφαρίνη σε δοσολογία 150 mg και ίδια με τη βαρφαρίνη στα 110 mg. Όσον αφορά στις γαστρεντερικές αιμορραγίες, επαρκή δεδομένα υπήρξαν μόνο για την δαμπιγκατράνη, η οποία παρουσίασε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγιών σε σχέση με τη βαρφαρίνη τόσο στα 150 mg όσο και στα 110 mg. Για τις ενδοκράνιες αιμορραγίες, τόσο η απιξαμπάνη όσο και η δαμπιγκατράνη (στα 150 mg όσο και στα 110 mg) παρουσίασαν πτώση του κινδύνου σε σχέση με τη βαρφαρίνη. Η ριβαροξαμπάνη παρουσίασε μια μη στατιστικώς σημαντική μείωση του κινδύνου, ενώ για την εδοξαμπάνη δεν υπήρξαν επαρκή δεδομένα για ανάλυση στα άτομα άνω των 75 ετών για ενδοκράνιες αιμορραγίες. Τέλος όσον αφορά στις κλινικώς σχετιζόμενες αιμορραγίες και τις θανατηφόρες αιμορραγίες σε άτομα άνω των 75 ετών, τα DOACs δεν παρουσίασαν διαφορά στον κίνδυνο σε σχέση με τη βαρφαρίνη, με μοναδική εξαίρεση σε ορισμένες μόνο περιπτώσεις την απιξαμπάνη, η οποία εμφάνισε μικρότερα ποσοστά σε σχέση με τη βαρφαρίνη. Συμπερασματικά, φαίνεται ότι η δαμπιγκατράνη, ειδικά στη δοσολογία

των 150 mg, απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή όταν συνταγογραφείται σε άτομα άνω των 75 ετών, γεγονός που επιβεβαιώνεται και από μια μελέτη με δεδομένα από το «πραγματικό» κλινικό περιβάλλον [196].

Τέλος, μια προοπτική μελέτη, με δεδομένα ατόμων τρίτης ηλικίας από το κλινικό περιβάλλον, ανέλυσε τους παράγοντες που μπορεί να επηρεάζουν αρνητικά την εμφάνιση αιμορραγικών επιπλοκών κατά τη λήψη DOAC και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η ηλικία άνω των 85 ετών πρωτίστως, και το ιστορικό αιμορραγικής διάθεσης δευτερευόντως αποτελούν τους δύο πιο επιβαρυντικούς παράγοντες [193]. Το γεγονός αυτό φαίνεται ότι έχει γίνει αντιληπτό από τους επαγγελματίες υγείας και είναι εξαιρετικά σύνηθες να συνταγογραφούν σε ασθενείς άνω των 80 ετών δοσολογίες που είναι μικρότερες από αυτές των επίσημων guidelines, χωρίς αυτό να προτείνεται από τους παραγωγούς του φαρμάκου. Για παράδειγμα, οι συγγραφείς αναφέρουν ότι περίπου μισοί ασθενείς μεταξύ 80 και 84 ετών λαμβάνουν μειωμένη δόση DOAC, ενώ το ποσοστό αυξάνεται στο 73% για ασθενείς ≥ 85 ετών. Παράλληλα, και άλλες έρευνες αναφέρουν μειωμένη δόση DOAC σε άτομα τρίτης ηλικίας σε ποσοστό 20%-34% [197, 198].

Συμπερασματικά, φαίνεται ότι τα DOACs σε σχέση με τη βαρφαρίνη στα άτομα τρίτης ηλικίας εμφανίζουν μειωμένα ή, στη χειρότερη περίπτωση, παρόμοια επίπεδα κινδύνου για μείζονες αιμορραγίες και πιο συγκεκριμένα για ενδοκράνιες και κλινικώς σχετιζόμενες αιμορραγίες. Η μοναδική περίπτωση που συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή από τους επαγγελματίες υγείας είναι οι αιμορραγίες του γαστρεντερικού συστήματος, όπου ειδικά η δαμπιγκατράνη σε δοσολογία των 150 mg αυξάνει το κίνδυνο σε σχέση με τη βαρφαρίνη. Τέλος, αν και είναι ελάχιστα τα δεδομένα σε συγκριτικό επίπεδο μεταξύ των DOACs (ειδικά για την πολύ πρόσφατη εδοξαμπάνη), φαίνεται ότι η

απιξαμπάνη είναι αυτή που συνοδεύεται από τις λιγότερες αιμορραγικές επιπλοκές, με παράλληλη υψηλή αποτελεσματικότητα στα άτομα τρίτης ηλικίας.

4.4. DOACs και αιμορραγίες σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας

Η εγκυμοσύνη, υπό συγκεκριμένες προϋποθέσεις, μπορεί να αποτελέσει έναν σημαντικό παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και πνευμονική εμβολής, ενώ οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, με κάποια υποκείμενη καρδιακή νόσο, μπορεί να εμφανίσουν NVAF [199]. Ως εκ τούτου, είναι συχνή η χρήση αντιπηκτικής αγωγής στις γυναίκες αυτές.

Οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας απαιτούν ιδιαίτερη διαχείριση κατά τη λήψη αντιπηκτικής αγωγής για δύο κυρίως λόγους. Πρώτον, γιατί μπορεί να επηρεαστούν σε σημαντικό βαθμό η γονιμότητά τους, μια εξελισσόμενη εγκυμοσύνη και η περίοδος γαλουχίας. Δεύτερον, μπορεί να υπάρξει αυξημένος κίνδυνος αιμορραγικών επεισοδίων από τα όργανα του αναπαραγωγικού συστήματος, όπως κολπική αιμορραγία, μητρορραγία, αιμορραγία των γεννητικών οργάνων και βαριά εμμηνορροϊκή αιμορραγία.

Όσον αφορά στην πρώτη παράμετρο, δηλαδή την ασφάλεια των DOACs σε εγκυμονούσες ή γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, τα διαθέσιμα ερευνητικά δεδομένα είναι ελάχιστα λόγω του ότι η εγκυμοσύνη αποτέλεσε πάντα κριτήριο «αποκλεισμού» στις έρευνες Φάσης III που διερεύνησαν την αποτελεσματικότητα των DOACs έναντι των VKA (συνήθως βαρφαρίνη). Συνεπώς, όσα γνωρίζουμε σήμερα για την αποτελεσματικότητα των DOACs στις εγκυμονούσες γυναίκες προέρχονται από μελέτες παρατήρησης, αναφορές περιπτώσεως και in vitro μοντέλα ή εργασίες σε

πειραματόζωα που μελέτησαν παραμέτρους που σχετίζονται με την ασφάλεια των DOACs, όπως το εάν διαπερνούν τον πλακούντα και μπορούν να προκαλέσουν τοξικότητα στο βρέφος (π.χ. τερατογένεση) ή το αν επηρεάζουν μόρια που μεταβάλλονται κατά την εγκυμοσύνη, όπως η θρομβίνη [200-204].







Παρότι ορισμένες έρευνες έχουν επισημάνει το γεγονός πως δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για να θεωρήσουμε ότι τα DOACs είναι αποκλειστικά υπεύθυνα για τις αρνητικές εξελίξεις σε ορισμένες περιπτώσεις γυναικών που εγκυμονούσαν, σήμερα οι κατευθυντήριες οδηγίες του International Society of Thrombosis and Haemostasis και του American Society of Hematology συνιστούν η χρήση τους να πραγματοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή σε αυτή τη κατηγορία γυναικών [39, 205]. Εν συντομία, συνιστούν:

- i) οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να λαμβάνουν τεκμηριωμένες συμβουλές πριν από την έναρξη των DOACs.
- ii) εφόσον επιθυμεί η γυναίκα να κυοφορήσει, η αντιπηκτική αγωγή είναι καλό να αλλάξει από DOACs σε άλλες επιλογές, όπως είναι οι LMWH και τα VKA.
- iii) όταν προκύψει μια απρογραμμάτιστη εγκυμοσύνη, η χορήγηση των DOACs θα πρέπει να διακοπεί και να αντικατασταθούν από LMWH.
- iv) εάν μια γυναίκα έχει λάβει DOACs πριν μάθει για την εγκυμοσύνη της, αυτό δεν αποτελεί λόγο για διακοπή της εγκυμοσύνης.
- v) μια γυναίκα που κυοφόρησε κατά τη λήψη DOACs και συνεχίσει κανονικά με την εγκυμοσύνη της, θα πρέπει να λαμβάνει στενή μαιευτική επισκόπηση και εμβρυϊκή παρακολούθηση.
- vi) γυναίκες που θηλάζουν θα πρέπει να σταματήσουν τη λήψη DOACs.

To International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Menstrual Disorders Working Group θέσπισε το 2011 κάποια συγκεκριμένα κριτήρια για την ταξινόμηση

των μη φυσιολογικών αιμορραγιών της μήτρας [206]. Ωστόσο, ορισμένες μετρήσεις που είναι απαραίτητες για αυτή την ταξινόμηση απαιτούν πολύ ιδιαίτερο εργαστηριακό εξοπλισμό ή μπορεί να μην παρέχουν απαραίτητα σημαντικές πληροφορίες από βιολογικής σκοπιάς (π.χ. η απώλεια άνω των 80 mL αίματος δεν συνεπάγεται πάντα μείωση της ποιότητας υγείας). Συνεπώς, το Pictorial Blood Assessment Chart που προτάθηκε από τον Higham και τους συνεργάτες του αποτελεί σήμερα ένα εύκολο κλινικό εργαλείο για την αξιολόγηση της αιμορραγίας κατά τον μηνιαίο κύκλο μιας γυναίκας [207] (εικόνα 6).

Pictorial Blood Loss Assessment Chart

DAY	DAY1	DAY2	DAY3	DAY4	DAY5	DAY6	DAY7	DAY8	DAY9	DAY10	TOTAL TALLIES	MULTIPLYING FACTOR	ROW TOTAL
												X1	
												X5	
												X20	
												X1	
												X5	
												X10	
Small blood clots (= Dime)												X1	
Large blood clots (≥ Quarter)												X5	
Menstrual accidents												X5	
Total Score (Sum of rows)													

How to use the Pictorial Blood Assessment Chart:






- Record the number of tampons and sanitary pads used each day during your period by placing a tally mark under the day next to the box representing the amount of bleeding noted each time you change your pads or tampon (see example at right)
- Record clots by indicating whether they are the size of a dime or a quarter coin in the small and in the large blood clot row under the relevant day.
- Record any incidences of flooding (accidents) by placing a tally mark in the menstrual accident row.

Scoring the Chart:

At the end of your period tabulate a "Total Score" by multiplying the total number of tallies in each row by the "Multiplying Factor" at the end of the row. Then sum the "Row Totals" to obtain the final "Total Score"

Example:

Ms. Smith in the first day of her period, she used 7 pads (5 lightly stained, 1 moderately and 1 heavily stained). She also used 1 moderately stained tampon and had 3 blood clots 1 small and 2 large. She also had one incidence of flooding.

Days	D1	D2	D3	D4
	###			
	I			
	I			
	I			
				
Small blood clots (= Dime)	I			
Large blood clots (≥ Quarter)	II			
Menstrual accidents	I			
Total Score:				

Εικόνα 6. Το Pictorial Blood Assessment Chart. (εικόνα από [208])

Όσον αφορά στην επίδραση της λήψη αντιπηκτικής αγωγής στις αιμορραγίες γυναικών σε αναπαραγωγική ηλικία, δύο διαφορετικές έρευνες (με χρήση ερωτηματολογίων) στους VKA έδειξαν ότι η χρήση τους οδηγεί σε αύξηση των επεισοδίων βαριάς εμμηνορροϊκής αιμορραγίας κατά 40% έως 70%, μερικές εκ των οποίων χρειάστηκαν και συντηρητική θεραπεία (περίπου το 30% των επεισοδίων), ενώ αυξήθηκε και η διάρκεια του κύκλου σε ημέρες [209, 210].

Τα DOACs λόγω των πλεονεκτημάτων τους σε σχέση με τους VKA στον γενικό πληθυσμό (παρόμοια αποτελεσματικότητα και λιγότερα επεισόδια αιμορραγιών), όπως ήταν αναμενόμενο επιστρατεύτηκαν και στις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία. Παρόλο που κάποια περιορισμένα δεδομένα μπορούν να εξαχθούν από τις μεγάλες κλινικές μελέτες Φάσης III σχετικά με αιμορραγίες στον γυναικείο πληθυσμό (π.χ. RECOVER I + II, AMPLIFY, REMEDY), οι οποίες κυμαίνονταν μεταξύ 0,3% και 1,4%, σαφή και ασφαλή συμπεράσματα δεν μπορούν να προκύψουν. Ωστόσο, μια σειρά από αναφορές για αυξημένη αιμορραγία από το αναπαραγωγικό σύστημα κατά τη λήψη DOACs έχει εγείρει ανησυχίες στην επιστημονική και κλινική κοινότητα [211-215].

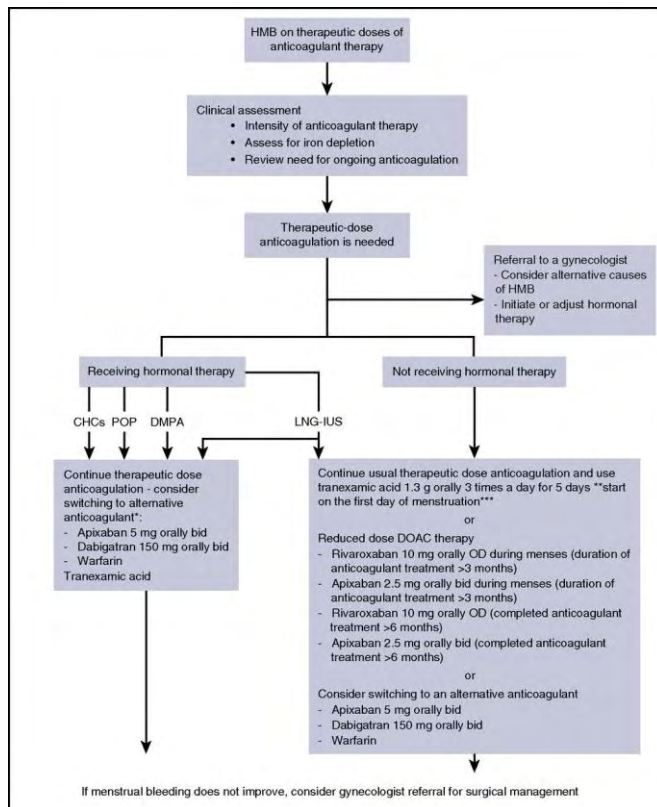
Οι περισσότερες από αυτές τις αναφορές σχετίζονται με τη ριβαροξαμπάνη, ενώ πολύ λιγότερα είναι τα δεδομένα για τις απιξαμπάνη, εδοξαμπάνη και δαμπιγκατράνη. Για τη ριβαροξαμπάνη, τα δεδομένα από τις περισσότερες έρευνες αναφέρουν ένα ποσοστό εμμηνορροϊκών αιμορραγιών σε ~25% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας, με περισσότερες από τις μισές από αυτές (~55%) να κατηγοριοποιούνται ως κλινικά ελάσσονες αιμορραγίες και ένα ποσοστό μικρότερο του 10% ως μείζονες με βάση το International Society on Thrombosis and Haemostasis [211, 216]. Παρότι η εδοξαμπάνη εμφανίζει λιγότερες επιπλοκές από τη ριβαροξαμπάνη, σε γυναίκες κάτω των 50 ετών, τα αιμορραγικά επεισόδια εξακολουθούν να είναι περισσότερα σε σχέση με τις «κλασικές» θεραπευτικές προσεγγίσεις με βαρφαρίνη [217].

Η συντριπτική πλειοψηφία αυτών των αιμορραγιών αντιμετωπίστηκε συντηρητικά στο νοσοκομείο με τη λογική να αντιμετωπίζεται σε κάθε περίπτωση η εκάστοτε συμπτωματολογία. Συνήθεις παρεμβάσεις που έγιναν ήταν η μείωση στο μισό της

δόσης του ληφθέντος DOAC, η προσωρινή διακοπή του ή η πλήρης αντικατάστασή του από άλλο αντιπηκτικό (VKA ή LMWH) [218]. Άλλες φαρμακολογικές, σαφώς πιο παρεμβατικές, προσεγγίσεις περιλάμβαναν κατά κύριο λόγο ορμονοθεραπεία αποτελούμενη από ενδομήτριο εξάρτημα απελευθέρωσης λεβονοργεστρέλης, συνδυαστική θεραπεία με από του στόματος αντισυλληπτικά, χορήγηση νορεθιστερόνης ή/και τρανεξαμικού οξέος [219-221]. Αξίζει να αναφερθεί ότι ένα ποσοστό μεταξύ 10%-25% των γυναικών σε αναπαραγωγική ηλικία που εμφανίζουν αυξημένη αιμορραγία εμφανίζουν και δεύτερο επεισόδιο, με τις ανατομικές ανωμαλίες του αναπαραγωγικού συστήματος να λογίζεται ως ο κύριος παράγοντας επιβάρυνσης για αυτό.

Συνοπτικά, όσον αφορά τη χρήση DOACs στην ειδική αυτή κατηγορία ασθενών προτείνονται τα παρακάτω, ενώ στην εικόνα 7 φαίνεται ένας σχετικός αλγόριθμος αντιμετώπισης της βαριάς εμμηνορροϊκής αιμορραγίας υπό DOAC:

- i) εάν η γυναίκα δεν χαρακτηρίζεται ως «υψηλού κινδύνου» για επαναθρόμβωση, διακοπή των DOACs τις ημέρες της εμμήνου ρύσεως (τις 2-3 που υπάρχει μεγάλη μηνορραγία).
- ii) εάν η γυναίκα χαρακτηρίζεται ως «υψηλού κινδύνου» για επαναθρόμβωση, αντικατάσταση των DOACs με LMWH σε προφυλακτική δόση τις ίδιες ημέρες.
- iii) στην παραπάνω περίπτωση προτείνεται από μερικούς ερευνητές απλή μείωση της δόσης του ληφθέντος DOAC εκείνες τις ημέρες.
- iv) χορήγηση τρανεξαμικού οξέος τις ημέρες της σοβαρής μηνορραγίας.



Εικόνα 7. Προτεινόμενες στρατηγικές διαχείρισης μεγάλης εμμηνορροϊκής αιμορραγίας οφειλόμενης στα DOACs (εικόνα από [222])

Συμπερασματικά, φαίνεται ότι τα DOACs στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας και τις εγκυμονούσες πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή και υπό προϋποθέσεις σε συνδυασμό με άλλες επιλογές, όπως η βαρφαρίνη. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι μπορούν να διαπεράσουν εντός του πλακούντα και να επηρεάσουν αρνητικά την ανάπτυξη του εμβρύου ή και την υγεία της μητέρας, οδηγώντας ακόμα και σε διακοπή της εγκυμοσύνης. Επιπλέον, στις γυναίκες αναπαραγωγική ηλικίας που δεν είναι εγκυμονούσες ή δεν προσβλέπουν σε μια άμεση εγκυμοσύνη, φαίνεται ότι η χορήγηση DOAC μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για αιμορραγίες από το αναπαραγωγικό σύστημα σε σχέση με τις αντίστοιχες επιπλοκές που μπορεί να προκαλέσουν οι VKA (βαρφαρίνη). Συνεπώς, η κατάλληλη ενημέρωση πριν την έναρξη χορήγησης DOAC σε αυτή την κατηγορία ασθενών κρίνεται ως ζωτικής σημασίας.

4.5. DOACs και αιμορραγίες σε ασθενείς με ακραίες τιμές βάρους

Οι παχύσαρκοι ασθενείς αποτελούν μια κατηγορία που απαιτεί ειδική διαχείριση λόγω ιδιαιτεροτήτων στο μεταβολισμό διαφόρων φαρμάκων, μεταξύ των οποίων ενδεχομένως να ανήκουν και τα αντιπηκτικά, καθώς επίσης και λόγω ενδεχόμενων αυξημένων επιπλοκών [223]. Παρά τις υπάρχουσες αυτές ιδιαιτερότητες, οι ασθενείς αυτοί υπο-εκπροσωπούνται στην βιβλιογραφία, ενώ οι κλινικές μελέτες συγκεκριμένα στοχευμένες σε αυτόν τον πληθυσμό είναι ελάχιστες. Με τον όρο «παχύσαρκο» χαρακτηρίζεται στην βιβλιογραφία των αντιπηκτικών ένα άτομο που έχει Δείκτη Μάζας Σώματος (Body Mass Index; BMI) $>40 \text{ kg/m}^2$ ή σωματικό βάρος $>120 \text{ kg}$.

Δυο πολύ πρόσφατες συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις (παρότι συμπεριέλαβαν μικρό αριθμό πρωτότυπων ερευνών) έδειξαν ότι τα DOACs μπορούν να χρησιμοποιηθούν κανονικά σε παχύσαρκα άτομα που πάσχουν από NVAf, επιφέροντας ισάξια ή και καλύτερα αποτελέσματα σε σχέση με τους VKA όσον αφορά σε επιπλοκές όπως οι μείζονες αιμορραγίες, το εγκεφαλικό επεισόδιο ή η συστηματική εμβολή [224, 225]. Ωστόσο, σε μια άλλη ανασκόπησή της, η μια από τις δυο ομάδες που πραγματοποίησαν τις παραπάνω μετα-αναλύσεις υπήρξε πιο επιφυλακτική με τη χρήση των DOACs σε παχύσαρκα άτομα που πάσχουν από VTE, αιτιολογώντας ως ένα βαθμό τις κατευθυντήριες οδηγίες του International Society on Thrombosis and Haemostasis [226].

Τα ευρήματα των επιμέρους ερευνών είναι ανάμικτα και δεν οδηγούν σε ξεκάθαρα αποτελέσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των DOACs σε υπέρβαρα άτομα. Ίσως έτσι δικαιολογείται και η απουσία των DOACs από τις σχετικές διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες. Για παράδειγμα, η μεγαλύτερη σχετική κλινική

μελέτη έδειξε ότι τα DOACs μπορούν κάλλιστα να χρησιμοποιηθούν σε αυτή την ιδιαίτερη κατηγορία ασθενών, χωρίς να προκαλούν αυξημένο αριθμό αιμορραγικών επεισοδίων [227]. Αντιθέτως, μια άλλη εργασία έδειξε ότι τα άτομα με κατηγοριοποίηση παχυσαρκίας class II και άνω, κινδυνεύουν περισσότερο από αιμορραγικές επιπλοκές όταν λαμβάνουν DOACs [228]. Προσθέτοντας ακόμα μεγαλύτερη πολυπλοκότητα σε αυτά τα δεδομένα, δυο άλλες έρευνες έδειξαν ανάμεικτα αποτελέσματα ανάλογα με την επιπλοκή ενδιαφέροντος της κάθε έρευνας, οι οποίες ωστόσο σε πολλές περιπτώσεις δεν εμφάνισαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές [229, 230]. Συνοψίζοντας, παρατηρούμε ότι το θέμα της χορήγησης DOACs σε παχύσαρκα άτομα παραμένει ακόμα ένα ανοιχτό ζήτημα στη βιβλιογραφία και στην κλινική εφαρμογή. Σαν γενική όμως ιδέα, φαίνεται ότι το DOACs μπορούν να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε παχύσαρκα άτομα στις συγκεκριμένες δοσολογίες της βιβλιογραφίας και όχι προσαρμοσμένα όπως συμβαίνει για παράδειγμα με τις LMWH [231].

Όσον αφορά στα άτομα με πολύ χαμηλό σωματικό βάρος (μικρότερο από 50 ή 60 kg ανάλογα με τα κριτήρια της κάθε έρευνας), η πρόσφατη μετα-ανάλυση του Zhou και των συνεργατών του, που αναφέρθηκε και παραπάνω, έδειξε ότι τα DOACs οδήγησαν σε καλύτερα αποτελέσματα σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη σχετικά με την αποτελεσματικότητα και τις πιθανές αιμορραγικές επιπλοκές [225]. Αυτό όμως που σίγουρα αξίζει ξεχωριστής αναφοράς για τα άτομα αυτά είναι η ενδεχόμενη προσαρμογή της δοσολογίας.

Πιο συγκεκριμένα, στις συνταγογραφικές πληροφορίες της απιξαμπάνης [Eliquis prescribing information. Princeton, New Jersey: Bristol-Myers Squibb Company and Pfizer, Inc; 2019] και της εδοξαμπάνης [Savaysa prescribing information. Basking

Ridge, New Jersey: Daiichi Sankyo, Inc; 2019] υπάρχουν προτεινόμενες προσαρμοσμένες δοσολογίες, οι οποίες αναφέρουν για την μεν απιξαμπάνη μείωση της δόσης σε NVAF από 5 mg δύο φορές την ημέρα σε 2,5 mg δυο φορές την ημέρα όταν πληρούνται 2 από τα τρία παρακάτω κριτήρια: i) ηλικία άνω των 80 ετών, ii) σωματικό βάρος 60 kg ή και λιγότερο και iii) κρεατινίνη ορού 1,5 mg/dL ή περισσότερο. Για τη δε εδοξαμπάνη η δόση σε VTE σε άτομα με σωματικό 60 kg ή και λιγότερο μειώνεται σε 30 mg μια φορά ημερησίως. Λίγα μόνο χρόνια νωρίτερα, το 2016, μια ομάδα ερευνητών είχε θέσει στα πλαίσια ενός συνεδρίου ορισμένα σχετικά χαρακτηριστικά ερωτήματα, επισημαίνοντας την περίπτωση να πραγματοποιείται υπερδοσολογία DOACs στα άτομα με πολύ χαμηλό σωματικό βάρος [232].

4.6. DOACs και αιμορραγίες σε νεφροπαθείς και ηπατοπαθείς ασθενείς

Οι νεφροπαθείς και ηπατοπαθείς ασθενείς αποτελούν μια σημαντική κατηγορία ασθενών λόγω του ότι τα αντιπηκτικά φάρμακα αφενός εμφανίζουν επιλεκτική και ισχυρή δέσμευση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και αφετέρου ο μεταβολισμός και η κάθαρσή τους πραγματοποιείται από τους νεφρούς και το ήπαρ.

Όσον αφορά στους νεφροπαθείς, τα δεδομένα της βιβλιογραφίας προέρχονται κυρίως από post-hoc αναλύσεις, αναδρομικές μελέτες και μετα-αναλύσεις και δείχνουν ότι τα οφέλη από τη χρήση των DOACs έναντι των VKA και των LMWH, τόσο ως προς την αποτελεσματικότητά τους όσο και ως προς τις μειωμένες αιμορραγικές επιπλοκές, επεκτείνονται και σε ασθενείς με νεφρική νόσο, εφαρμόζοντας φυσικά τις προσαρμοσμένες δοσολογίες για αυτούς τους ασθενείς με βάση το CrCl (ενότητα 2.2) [233-237]. Μια ξεχωριστή αναφορά αξίζει ίσως να γίνει σε μια έρευνα σχετικά με τη χορήγηση DOACs σε νεφρολογικούς ασθενείς, που υποστήριξε ότι τα DOACs

μπορούν κάλλιστα να χρησιμοποιηθούν σε αυτούς τους ασθενείς όταν πάσχουν από NVAF, ωστόσο, αυτό φαίνεται ότι ισχύει για μικρή ή μέτρια νεφρική βλάβη ή για χρόνια νεφρική νόσο που δεν απαιτεί συνεδρίες αιμοκάθαρσης. Για τελικού σταδίου αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, τα δεδομένα είναι πολύ λίγα για να οδηγήσουν σε ασφαλή συμπεράσματα και κλινικές εφαρμογές [238].

Όσον αφορά στους ηπατοπαθείς ασθενείς, μια πρόσφατη κλινική μελέτη [239], αλλά και μια ανασκόπηση 6 επιμέρους κλινικών μελετών με χορήγηση DOACs σε άτομα με χρόνια ηπατική νόσο μικρής ή μέτριας βαρύτητας [240], έδειξαν ότι τα DOACs προκαλούν παρόμοια αιμορραγικά επεισόδια σε αριθμό και ένταση σε σχέση με τη βαρφαρίνη. Συνεπώς, σε αυτούς τους ασθενείς τα DOACs φαίνεται ότι αποτελούν μια χρήσιμη θεραπευτική επιλογή, λαμβάνοντας πάντοτε υπόψιν τους σχετικούς περιορισμούς.

4.7. DOACs και αιμορραγίες σε παιδιατρικούς ασθενείς

Δυστυχώς τα δεδομένα σήμερα για τους παιδιατρικούς ασθενείς είναι από ελάχιστα έως μηδαμινά. Ένα χαρακτηριστικό αυτής της κατηγορίας είναι ότι σε χρόνιους ασθενείς, οι κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες αποτελούν μια πολύ συνηθισμένη επιλογή για χορήγηση ενδοφλέβιας αγωγής. Αυτό όμως αυτομάτως καθιστά τους παιδιατρικούς ασθενείς ευάλωτους σε επεισόδια εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης.

Όλα τα πρωτόκολλα που χρησιμοποιούνται σήμερα στην κλινική πράξη για τέτοιες περιπτώσεις προέρχονται ουσιαστικά από μελέτες με ενήλικες ασθενείς. Συνεπώς, υπάρχει μεγάλη ανάγκη για ελεγχόμενες κλινικές μελέτες που θα αφορούν στη

χορήγηση DOACs σε παιδιατρικούς ασθενείς, την αποτελεσματικότητά τους και τις πιθανές επιπλοκές, όπως οι αιμορραγίες.

Τα περιορισμένα δεδομένα που γνωρίζουμε σήμερα για αυτούς τους ασθενείς προέρχονται από μελέτες περιπτώσεως [241] αλλά και από άρθρα – απόψεις ερευνητών διακεκριμένων στο χώρο (expert opinions) [242]. Αυτή τη στιγμή βρίσκεται σε εξέλιξη μια μεγάλη, διεθνής, πολυκεντρική μελέτη με την κωδική ονομασία SAXOPHONE για τη χρήση απιξαμπάνης σε παιδιατρικούς ασθενείς ως μέσο για την αποφυγή θρομβοεμβολικών επεισοδίων [243]. Γενικότερα, οι προκλήσεις και ευκαιρίες που σχετίζονται με τη χρήση DOACs σε παιδιατρικούς ασθενείς έχουν πρόσφατα περιγραφεί από τον Goldenberg και τους συνεργάτες του [244].

4.8. DOACs και αιμορραγίες σε ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο

Όσον αφορά στους ασθενείς που πάσχουν από αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (ΑΦΣ), οι κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν τη προσεκτική χορήγηση DOACs ως αντιπηκτική θεραπεία. Πρόκειται για μια κατηγορία ασθενών αρκετά ετερογενή [245], με τις περιπτώσεις να εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από τα εργαστηριακά τεστ θετικότητας αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων.

Διάφορες έρευνες [246], κριτικά σχόλια στις υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες [247] αλλά και Position Statements από διάφορα Societies [248] έχουν υποστηρίξει ή και αποδείξει ερευνητικά ότι τα DOACs μπορούν να χρησιμοποιηθούν κανονικά αλλά με προσοχή σε ασθενείς με ΑΦΣ [249], εκτός από την περίπτωση ύπαρξης τριπλής θετικότητας αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων (αντιπηκτικού του λύκου, αντικαρδιολιπινικά αντισώματα, και αντισώματα β2-γλυκοπρωτεΐνης).

Δύο πρόσφατες συστηματικές ανασκοπήσεις και μετά-αναλύσεις, προς επιβεβαίωση των παραπάνω απόψεων και οδηγιών, έδειξαν ότι τα DOACs μπορούν να αποτελέσουν αποτελεσματική θεραπευτική προσέγγιση με παρόμοιες επιπλοκές με τα VKA σε άτομα με ΑΦΣ χαμηλού ή μέτριου ρίσκου, ενώ σε ασθενείς υψηλού ρίσκου τα δεδομένα δεν συνηγορούν υπέρ της χρήσης των DOACs και συνεπώς οι VKA φαίνεται ότι ακόμα αποτελούν την θεραπεία που προτιμάται [250, 251].

Κεφάλαιο 5: Συζήτηση

Την τελευταία δεκαετία τα DOACs έχουν αντικαταστήσει σε μεγάλο βαθμό τους VKA λόγω των πλεονεκτημάτων που έχουν σε σχέση με αυτά. Πιο συγκεκριμένα, εμφανίζουν μεγαλύτερη ή, το λιγότερο, ισάξια αποτελεσματικότητα συγκριτικά με τους VKA, αλλά την ίδια στιγμή χαρακτηρίζονται από λιγότερες επιπλοκές (π.χ. αιμορραγίες), πιο προβλέψιμη φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική σχέση, δεν απαιτείται συνεχής εργαστηριακός έλεγχος πήκτικότητας και στενή κλινική παρακολούθηση του ασθενούς. Ένα σημαντικό μειονέκτημά τους σε σχέση με τους VKA είναι πιθανότατα το υψηλότερο άμεσο κόστος (αντιθέτως οι VKA έχουν υψηλό έμμεσο κόστος λόγω των απαραίτητων εργαστηριακών μετρήσεων του INR κατά τη θεραπεία).

Παρόλο που τα αιμορραγικά επεισόδια είναι κατά κανόνα λιγότερα κατά τη θεραπεία με DOACs σε σχέση με τους VKA, με εξαίρεση κάποιες συγκεκριμένες περιπτώσεις γαστρεντερικών επιπλοκών μετά τη λήψη δαμπιγκατράνης ή ριβαροξαμπάνης, οι μείζονες αιμορραγίες εξακολουθούν να αποτελούν το σημαντικότερο «αγκάθι» σε αυτή την κατηγορία φαρμάκων. Και αν για τον γενικό πληθυσμό αυτό μπορεί να είναι ευκολότερα διαχειρίσιμο, για ειδικές κατηγορίες ασθενών όπως είναι τα άτομα τρίτης ηλικίας και οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που αποτέλεσαν και τις κατηγορίες στις οποίες εστίασε κατά κύριο λόγο η παρούσα μεταπτυχιακή διατριβή, απαιτείται ειδική διαχείριση προκειμένου να αποφευχθούν σενάρια όπως μεγάλη εμμηνορροϊκή αιμορραγία, θάνατος, διακοπή εγκυμοσύνης ή φαινόμενα τερατογένεσης.

Η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με τις αιμορραγίες μετά τη λήψη DOAC σε αυτές τις δυο ειδικές κατηγορίες ασθενών παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Εν

συντομία, τα DOACs στα άτομα τρίτης ηλικίας εμφανίζουν, σε γενικές γραμμές, μειωμένα επίπεδα κινδύνου για κλινικές μείζονες αιμορραγίες και αιμορραγίες του εγκεφάλου. Ωστόσο, εφίσταται η προσοχή για αιμορραγίες του γαστρεντερικού συστήματος, όπου ειδικά η δαμπιγκατράνη σε δοσολογία των 150 mg αυξάνει το κίνδυνο σε σχέση με τη βαρφαρίνη. Η απιξαμπάνη φαίνεται ότι αποτελεί μάλλον την επιλογή με τις λιγότερες επιπλοκές, με αυξημένη μάλιστα αποτελεσματικότητα στα άτομα τρίτης ηλικίας. Σχετικά με τις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας και τις εγκυμονούσες, τα DOACs σύμφωνα με το International Society of Thrombosis and Haemostasis και το American Society of Hematology είναι καλό να χρησιμοποιούνται με προσοχή και σε συνδυασμό κατά περίπτωση με τις LMWH και τους VKA. Επιπλέον, φαίνεται ότι η χορήγηση DOAC (ειδικά της ριβαροξαμπάνης) αυξάνει τον κίνδυνο για αιμορραγίες από το αναπαραγωγικό σύστημα σε σχέση με τις αντίστοιχες επιπλοκές που μπορεί να προκαλέσουν οι VKA (π.χ. μητρορραγία και βαριά εμμηνορροϊκή αιμορραγία).

Παρότι υπάρχουν σχετικές κατευθυντήριες οδηγίες και για τις δύο ιδιαίτερες προαναφερθείσες κατηγορίες ασθενών, η κατάσταση κάθε άλλο παρά ξεκάθαρη μπορεί να χαρακτηριστεί. Πρώτον, τα δεδομένα για την εδοξαμπάνη και τη μπετριξαμπάνη, που πήραν άδεια κυκλοφορίας το 2015 και 2017, αντίστοιχα, είναι ελάχιστα από το πραγματικό κλινικό περιβάλλον, ακόμα και για τον γενικό πληθυσμό (πόσο μάλλον για ιδιαίτερες κατηγορίες). Αν συνυπολογίσουμε ότι νέα DOACs που αναπτύσσονται τώρα θα είναι ακόμα πιο εξελιγμένα από μηχανιστικής απόψεως (π.χ. ο παράγοντας EP217609 που μελετάται ως «διπλός» αναστολέας της θρομβίνης και του παράγοντα Χα), θεωρείται βέβαιο ότι η επόμενη δεκαετία θα αποτελέσει ορόσημο για την πορεία της αντιπηκτικής αγωγής. Δεύτερον, λαμβάνοντας υπόψη ότι τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες σε εγκυμονούσες είναι σχεδόν ανέφικτο να πραγματοποιηθούν από ηθικής

απόψεως, όλα τα δεδομένα που έχουμε σήμερα προέρχονται είτε από μελέτες παρατήρησης είτε από case reports. Χωρίς να μειώνεται ούτε στο ελάχιστο η αξία αυτών των μελετών, πολλές φορές είναι αδύνατο να υπάρχει αυστηρός έλεγχος της κατάστασης υπό την οποία παρατηρήθηκαν διάφορες επιπλοκές. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η τοποθέτηση των Sessa και των συνεργατών του [202] ότι στην ανάλυση των Beyer-Westendorf και των συνεργατών [203] μπορεί να έχει γίνει υπερεκτίμηση των επιπλοκών από τα DOACs, λόγω άλλων παράλληλων υποκειμένων καταστάσεων (π.χ. συννοσηρότητες και πολυφαρμακία). Τρίτον, το γεγονός ότι η επίσημη αναφορά ορισμένων μεμονωμένων περιπτώσεων στους σχετικούς φορείς εξαρτάται καθαρά από την επαγγελματική ευθιξία του εκάστοτε θεράποντα ιατρού, σε συνδυασμό με μια πιθανή μειωμένη δήλωση επιπλοκών από τις εταιρείες-παραγωγούς, μπορεί να οδηγήσει σε υποεκτίμηση των πραγματικών περιστατικών.

Βάσει των παραπάνω, υπάρχει μια σειρά από προτάσεις που θα μπορούσαν να γίνουν για μελλοντικές έρευνες προκειμένου να αποκτήσουμε μια πιο σαφή εικόνα σχετικά με την αποτελεσματικότητα και τις επιπλοκές των DOACs σε άτομα τρίτης ηλικίας και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Μερικές προτάσεις καταγράφονται παρακάτω:

- i) οι μελλοντικές κλινικές μελέτες είναι σημαντικό να πραγματοποιούν κατάλληλη στατιστική ανάλυση και σε επιμέρους υπο-κατηγορίες ασθενών, με βάση το φύλο, την ηλικία ή και τα δύο.
- ii) περισσότερες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες και μελέτες παρατήρησης είναι απαραίτητες, ειδικά για τα πιο σύγχρονα DOACs, όπως είναι η εδοξαμπάνη και η μπετριξαμπάνη.
- iii) έρευνες για την εξέλιξη και δημιουργία εργαστηριακών εργαλείων για άμεσο και αυστηρό έλεγχο της δραστηριότητας των DOACs σε έκτακτες περιπτώσεις, όπως μια επείγουσα χειρουργική επέμβαση ή μια αθρόα αιμορραγία είναι εξίσου απαραίτητες.

- iv) περισσότερες έρευνες για τα «ειδικά» αντίδοτα των DOACs θα προσφέρουν μεγαλύτερη ασφάλεια για μελλοντική τους χρήση σε ευάλωτα σε αιμορραγίες άτομα, όπως οι ηλικιωμένοι και οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία.
- v) μηχανιστικές μελέτες προκειμένου να εντοπιστεί η αιτία για τον αυξημένο κίνδυνο αιμορραγιών από το γαστρεντερικό σύστημα στους ηλικιωμένους μετά τη λήψη DOAC.
- vi) μηχανιστικές μελέτες προκειμένου να εντοπιστεί η αιτία για τον αυξημένο κίνδυνο αιμορραγιών από το αναπαραγωγικό σύστημα στις γυναίκες κάτω των 50 ετών μετά τη λήψη DOAC.
- vii) μηχανιστικές μελέτες προκειμένου να αναπτυχθούν φόρμουλες χορήγησης DOAC, τα οποία δεν θα διαπερνούν τον πλακούντα, μειώνοντας με αυτόν τον τρόπο τις ενδεχόμενες επιπλοκές στην εγκυμοσύνη ή στο έμβρυο.
- viii) συχνότερη και πιο λεπτομερής περιγραφή μεμονωμένων περιστατικών από τους επαγγελματίες υγείας στις αντίστοιχες βάσεις δεδομένων, προκειμένου αυτά τα περιστατικά να μπορούν να συνυπολογιστούν σε μελλοντικές συστηματικές ανασκοπήσεις και μετά-αναλύσεις.

Κεφάλαιο 6: Συμπεράσματα

6.1. Γενικά

- i) Τα DOACs εμφανίζουν μεγαλύτερη ή ισάξια αποτελεσματικότητα συγκριτικά με τους VKA ως θεραπευτική προσέγγιση έναντι των επιπλοκών των NVAf και VTE.
- ii) Τα DOACs παρουσιάζουν λιγότερες επιπλοκές, πιο προβλέψιμο φαρμακοκινητικό και φαρμακοδυναμικό προφίλ και δεν απαιτείται συνεχής εργαστηριακός έλεγχος πηκτικότητας καθώς και στενή κλινική παρακολούθηση του ασθενούς.
- iii) τα αιμορραγικά επεισόδια είναι κατά κανόνα λιγότερα κατά τη θεραπεία με DOACs σε σχέση με τους VKA στον γενικό πληθυσμό.
- iv) εξαιρέση στο παραπάνω αποτελούν, μερικώς, οι αιμορραγίες του γαστρεντερικού συστήματος.

6.2. Ειδικά

- i) τα DOACs στα άτομα τρίτης ηλικίας εμφανίζουν, σε γενικές γραμμές, μειωμένα επίπεδα κινδύνου για μείζονες αιμορραγίες και αιμορραγίες του εγκεφάλου.
- ii) εξαιρέση μπορεί να αποτελέσουν, όπως και στο γενικό πληθυσμό, οι αιμορραγίες του γαστρεντερικού συστήματος, ειδικά κατά τη λήψη δαμπιγκατράνης σε μεγάλες δοσολογίες.
- iii) η απιξαμπάνη αποτελεί την επιλογή με τις λιγότερες επιπλοκές, με αυξημένη μάλιστα αποτελεσματικότητα στα άτομα τρίτης ηλικίας.
- iv) τα DOACs πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή στις γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία και στις εγκυμονούσες, γι' αυτό και συνιστάται υπό προϋποθέσεις ο συνδυασμός τους με άλλες επιλογές όπως είναι οι VKA και οι LMWH.

v) η χορήγηση DOAC (ειδικά της ριβαροξαμπάνης) σε γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία αυξάνει τον κίνδυνο για αιμορραγίες από το αναπαραγωγικό σύστημα (π.χ. μητρορραγία και βαριά εμμηνορροϊκή αιμορραγία).

vi) είναι ζωτικής σημασίας η σωστή ενημέρωση των γυναικών αυτών από τον θεράποντα όταν πρόκειται να ξεκινήσουν θεραπεία με DOAC, ειδικά αν προσβλέπουν σε μια άμεση μελλοντική εγκυμοσύνη (πιθανή η αλλαγή σε VKA ή LMWH).

vii) για τις υπόλοιπες ειδικές κατηγορίες ασθενών, όπως οι ενήλικες με ακραίες τιμές βάρους, τα παιδιά, οι νεφροπαθείς και ηπατοπαθείς και οι ασθενείς με ΑΦΣ, τα δεδομένα στη βιβλιογραφία είναι ελάχιστα και δεν επιτρέπουν σαφείς οδηγίες. Ωστόσο, φαίνεται ότι οι πιθανές αιμορραγικές επιπλοκές εμφανίζονται κυρίως στις ακραίες περιπτώσεις κάθε υποκατηγορίας, όπως είναι οι class II και άνω παχύσαρκοι ασθενείς, οι ασθενείς με βαριά νεφρική ανεπάρκεια και οι ασθενείς με ΑΦΣ που εμφανίζουν τριπλή θετικότητα αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων. Σε αυτές τις περιπτώσεις δεν συνιστάται ή απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή κατά την χορήγηση DOACs.

Βιβλιογραφία

[1] **Roger, V.L., Go, A.S., Lloyd-Jones, D.M. et al.** “American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association”, *Circulation*, 2012;125(1):e2-e220.

[2] **Chugh, S.S., Havmoeller, R., Narayanan, K. et al.** “Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study”, *Circulation*, 2014;129(8):837-847.

[3] **You, J.J., Singer, D.E., Howard, P.A. et al.** “Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines”, *Chest*, 2012;141(2 Suppl):e531S-e575S.

[4] **Healey, J.S., Oldgren, J., Ezekowitz, M. et al.** “Occurrence of death and stroke in patients in 47 countries 1 year after presenting with atrial fibrillation: a cohort study”, *Lancet*, 2016;388(10050):1161-1169.

[5] **Basu, S., Bendavid, E., Sood, N.** “Health and Economic Implications of National Treatment Coverage for Cardiovascular Disease in India: Cost-Effectiveness Analysis”, *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2015;8(6):541-551.

[6] **Caro, J.J.** “An economic model of stroke in atrial fibrillation: the cost of suboptimal oral anticoagulation”, *Am J Manag Care*, 2004;10(14 Suppl):S451-458.

- [7] **Raskob, G.E., Angchaisuksiri, P., Blanco, A.N. et al.** “Thrombosis: a major contributor to global disease burden”. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014;34(11):2363-2371.
- [8] **Silverstein, M.D., Heit, J.A., Mohr, D.N. et al.** “Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study”, *Arch Intern Med*, 1998;158(6):585-593.
- [9] **Dobesh P.P.** “Economic burden of venous thromboembolism in hospitalized patients”, *Pharmacotherapy*, 2009;29(8):943-9053.
- [10] **Hart, R.G., Pearce, L.A., Aguilar, M.I.** “Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation”, *Ann Intern Med*, 2007;146(12):857-867.
- [11] **Middeldorp, S., Prins, M.H., Hutten, B.A.** “Duration of treatment with vitamin K antagonists in symptomatic venous thromboembolism”, *Cochrane Database Syst Rev*, 2014;5(8):CD001367.
- [12] **Gómez-Outes, A., Suárez-Gea, M.L., Calvo-Rojas, G. et al.** “Discovery of anticoagulant drugs: a historical perspective”, *Curr Drug Discov Technol*, 2012;9(2):83-104.
- [13] **Agno, W., Gallus, A.S., Wittkowsky, A. et al.** “Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of

Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines”, *Chest*, 2012;141(2 Suppl):e44S-e88S.

[14] **Ansell, J., Hirsh, J., Hylek, E. et al.** “Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)”, *Chest*, 2008;133(6 Suppl):160S-198S.

[15] **Cotté, F.E., Benhaddi, H., Duprat-Lomon, I. et al.** “Vitamin K antagonist treatment in patients with atrial fibrillation and time in therapeutic range in four European countries”, *Clin Ther*, 2014;36(9):1160-1168.

[16] **Haas, S., Ten Cate, H., Accetta, G. et al.** “Quality of Vitamin K Antagonist Control and 1-Year Outcomes in Patients with Atrial Fibrillation: A Global Perspective from the GARFIELD-AF Registry”, *PLoS One*, 2016;11(10):e0164076.

[17] **Haas, S.** “GARFIELD-AF - First data on healthcare of patients with atrial fibrillation in Germany”, *Dtsch Med Wochenschr*, 2015;140(Suppl 1):S13-14.

[18] **Almarshad, F., Alaklabi, A., Bakhsh, E. et al.** “Use of direct oral anticoagulants in daily practice”, *Am J Blood Res*, 2018;8(4):57-72.

[19] **Gómez-Outes, A., Terleira-Fernández, A.I., Calvo-Rojas, G. et al.** “Dabigatran, Rivaroxaban, or Apixaban versus Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Subgroups”, *Thrombosis*, 2013;2013:640723.

- [20] **Eriksson, B.I., Quinlan, D.J., Weitz, J.I.** “Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor xa inhibitors in development”, *Clin Pharmacokinet*, 2009:48(1):1-22.
- [21] **Fareed, J., Iqbal, O., Cunanan, J. et al.** “Changing trends in anti-coagulant therapies. Are heparins and oral anti-coagulants challenged?”, *Int Angiol*, 2008:27(3):176-192.
- [22] **Kearon, C., Akl, E.A., Ornelas, J. et al.** “Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report”, *Chest*, 2016:149(2):315-352.
- [23] **Chai-Adisaksopha, C., Hillis, C., Isayama, T. et al.** “Mortality outcomes in patients receiving direct oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials”, *J Thromb Haemost*, 2015:13(11):2012-2020.
- [24] **January, C.T., Wann, L.S., Alpert, J.S. et al.** “2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society”, *Circulation*, 2014:130(23):2071-2104.
- [25] **Andrade, J.G., Verma, A., Mitchell, L.B. et al.** “2018 Focused Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation”, *Can J Cardiol*, 2018:34(11):1371-1392.

[26] **Doost, A., Alasady, M., Scott, P.** “National Heart Foundation of Australia and the Cardiac Society of Australia and New Zealand: Australian Clinical Guidelines for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation 2018”, *Heart Lung Circ*, 2019;28(5):e106-e107.

[27] **Schünemann, H.J., Cushman, M., Burnett, A.E. et al.** “American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients”, *Blood Adv*, 2018;2(22):3198-3225.

[28] **Dager, W.E., Gosselin, R.C., Kitchen, S. et al.** “Dabigatran effects on the international normalized ratio, activated partial thromboplastin time, thrombin time, and fibrinogen: a multicenter, in vitro study”, *Ann Pharmacother*, 2012;46(12):1627-1636.

[29] **Rose, D.K., Bar, B.** “Direct Oral Anticoagulant Agents: Pharmacologic Profile, Indications, Coagulation Monitoring, and Reversal Agents”, *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018;27(8):2049-2058.

[30] **Levi, M.** “Management of bleeding in patients treated with direct oral anticoagulants”, *Crit Care*, 2016 20:249.

[31] **Ruff, C.T., Giugliano, R.P., Braunwald, E et al.** “Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials”, *Lancet*, 2014;383(9921):955-962.

- [32] **Bundhun, P.K., Soogund, M.Z., Teeluck, A.R. et al.** “Bleeding outcomes associated with rivaroxaban and dabigatran in patients treated for atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis”, *BMC Cardiovasc Disord*, 2017;17(1):15.
- [33] **Tummala, R., Kavtaradze, A., Gupta, A. et al.** “Specific antidotes against direct oral anticoagulants: A comprehensive review of clinical trials data”, *Int J Cardiol*, 2016;214:292-298.
- [34] **McLean, A.J., Le Couteur, D.G.** “Aging biology and geriatric clinical pharmacology”, *Pharmacol Rev.*, 2004;56(2):163-184.
- [35] **Fang, M.C., Go, A.S., Hylek, E.M. et al.** “Age and the risk of warfarin-associated hemorrhage: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation study”, *J Am Geriatr Soc*, 2006;54(8):1231-1236.
- [36] **Mant, J., Hobbs, F.D., Fletcher, K.** “Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial”, *Lancet*, 2007;370(9586):493-503.
- [37] **Renoux, C., Patenaude, V., Suissa, S.** “Incidence, mortality, and sex differences of non-valvular atrial fibrillation: a population-based study”, *J Am Heart Assoc*, 2014;3(6):e001402.

- [38] **Suárez Fernández, C., Formiga, F., Camafort, M. et al.** “Antithrombotic treatment in elderly patients with atrial fibrillation: a practical approach”, *BMC Cardiovasc Disord*, 2015:15:143.
- [39] **Cohen, H., Arachchillage, D.R., Middeldorp, S. et al.** “Management of direct oral anticoagulants in women of childbearing potential: guidance from the SSC of the ISTH”, *J Thromb Haemost*, 2016:14(8):1673-1676.
- [40] **Lameijer, H., Aalberts, J.J.J., van Veldhuisen, D.J. et al.** “Efficacy and safety of direct oral anticoagulants during pregnancy; a systematic literature review”, *Thromb Res*, 2018:169:123-127.
- [41] **Barnes, G.D., Ageno, W., Ansell, J. et al.** “Recommendation on the nomenclature for oral anticoagulants: communication from the SSC of the ISTH”, *J Thromb Haemost*, 2015:13(6):1154-1156.
- [42] **Mekaj, Y.H., Mekaj, A.Y., Duci, S.B. et al.** “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*, 2015:11:967-977.
- [43] **Connolly, S.J., Ezekowitz, M.D., Yusuf, S. et al.** “Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation”, *N Engl J Med*, 2009:361(12):1139-1151.
- [44] **Weitz, J.I.** “Factor Xa and thrombin as targets for new oral anticoagulants”, *Thromb Res*, 2011:127(Suppl 2):S5-S12.

[45] **Beasley, B.N., Unger, E.F., Temple R.** “Anticoagulant options--why the FDA approved a higher but not a lower dose of dabigatran”, *N Engl J Med*, 2011;364(19):1788-1790.

[46] **Stacy, Z., Richter, S.** “Practical Considerations for the Use of Direct Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation”, *Clin Appl Thromb Hemost*, 2017;23(1):5-19.

[47] **Camm, A.J., Lip, G.Y., De Caterina, R. et al.** “2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association”, *Eur Heart J*, 2012;33(21):2719-2747.

[48] **Harder, S., Graff, J.** “Novel oral anticoagulants: clinical pharmacology, indications and practical considerations”, *Eur J Clin Pharmacol*, 2013;69(9):1617-1633.

[49] **Granger, C.B., Alexander, J.H., McMurray, J.J. et al.** “Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation”, *N Engl J Med*, 2011;365(11):981-992.

[50] **Raghavan, N., Frost, C.E., Yu, Z. et al.** “Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans”, *Drug Metab Dispos*, 2009;37(1):74-81.

- [51] **Frost, C.E., Song, Y., Shenker, A.** “Effects of age and sex on the single-dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of apixaban”, *Clin Pharmacokinet*, 2015;54(6):651-662.
- [52] **Bounameaux, H., Camm, A.J.** “Edoxaban: an update on the new oral direct factor Xa inhibitor”, *Drugs*, 2014;74(11):1209-1231.
- [53] **Chan, N.C., Bhagirath, V., Eikelboom, J.W.** “Profile of betrixaban and its potential in the prevention and treatment of venous thromboembolism”, *Vasc Health Risk Manag*, 2015;11:343-351.
- [54] **Huisman, M.V., Klok, F.A.** “Pharmacological properties of betrixaban”, *Eur Heart J Suppl*, 2018;20(Suppl E):E12-E15.
- [55] **Scridon, A., Şerban, R.C.** “Laboratory Monitoring: A Turning Point in the Use of New Oral Anticoagulants”, *Ther Drug Monit*, 2016;38(1):12-21.
- [56] **Spyropoulos, A.C., Al-Badri, A., Sherwood, M.W. et al.** “Periprocedural management of patients receiving a vitamin K antagonist or a direct oral anticoagulant requiring an elective procedure or surgery”, *J Thromb Haemost*, 2016;14(5):875-885.
- [57] **Pollack, C.V. Jr.** “Coagulation assessment with the new generation of oral anticoagulants”, *Emerg Med J*, 2016;33(6):423-430.
- [58] **Dale, B.J., Chan, N.C., Eikelboom, J.W.** “Laboratory measurement of the direct oral anticoagulants”, *Br J Haematol*, 2016;172(3):315-336.

[59] **Lindahl, T.L., Baghaei, F., Blixter, I.F. et al.** “Effects of the oral, direct thrombin inhibitor dabigatran on five common coagulation assays”, *Thromb Haemost*, 2011:105(2):371-378.

[60] **Douxflis, J., Mullier, F., Robert, S. et al.** “Impact of dabigatran on a large panel of routine or specific coagulation assays. Laboratory recommendations for monitoring of dabigatran etexilate”, *Thromb Haemost*, 2012:107(5):985-997.

[61] **van Ryn, J., Stangier, J., Haertter, S. et al.** “Dabigatran etexilate--a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity”, *Thromb Haemost*, 2010:103(6):1116-1127.

[62] **Samama, M.M.** “Which test to use to measure the anticoagulant effect of rivaroxaban: the anti-factor Xa assay”, *J Thromb Haemost*, 2013:11(4):579-580.

[63] **Barrett, Y.C., Wang, Z., Frost, C.** “Clinical laboratory measurement of direct factor Xa inhibitors: anti-Xa assay is preferable to prothrombin time assay”, *Thromb Haemost*, 2010:104(6):1263-1271.

[64] **Hillarp, A., Baghaei, F., Fagerberg Blixter, I. et al.** “Effects of the oral, direct factor Xa inhibitor rivaroxaban on commonly used coagulation assays”, *J Thromb Haemost*, 2011:9(1):133-139.

[65] **Siegal, D.M., Konkle, B.A.** “What is the effect of rivaroxaban on routine coagulation tests?”, *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2014:2014(1):334-336.

[66] **Heidbuchel, H., Verhamme, P., Alings, M. et al.** “Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation”, *Europace*. 2015:17(10):1467-1507.

[67] **Weitz, J.I., Pollack, C.V. Jr.** “Practical management of bleeding in patients receiving non-vitamin K antagonist oral anticoagulants”, *Thromb Haemost.* 2015:25;114(6):1113-1126.

[68] **Chung, N., Jeon, H.K., Lien, L.M. et al.** “Safety of edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, in Asian patients with non-valvular atrial fibrillation”, *Thromb Haemost.* 2011:105(3):535-544.

[69] **Ezekowitz, M.D., Reilly, P.A., Nehmiz, G. et al.** “Dabigatran with or without concomitant aspirin compared with warfarin alone in patients with nonvalvular atrial fibrillation (PETRO Study)”, *Am J Cardiol*, 2007:100(9):1419-1426.

[70] **Giugliano, R.P., Ruff, C.T., Braunwald, E. et al.** “Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation”, *N Engl J Med*, 2013:369(22):2093-2104.

[71] **Hori, M., Matsumoto, M., Tanahashi, N. et al.** “Rivaroxaban vs. warfarin in Japanese patients with atrial fibrillation – the J-ROCKET AF study –“, *Circ J*, 2012;76(9):2104-2111.

[72] NCT00973245. BAY59-7939 in Atrial Fibrillation Once Daily (OD). 2014.

[73] NCT00973323. BAY59-7939 Japanese in Atrial Fibrillation (2nd). 2014.

[74] NCT01136408. A Dose Response Study of Dabigatran Etexilate (BIBR 1048) in Pharmacodynamics and Safety in Patients With Non-valvular Atrial Fibrillation in Comparison to Warfarin. 2014.

[75] **Ogawa, S., Shinohara, Y., Kanmuri, K.** “Safety and efficacy of the oral direct factor xa inhibitor apixaban in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation. - The ARISTOTLE-J study-“, *Circ J*, 2011;75(8):1852-1859.

[76] **Patel, M.R., Mahaffey, K.W., Garg, J. et al.** “Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation”, *N Engl J Med*, 2011;365(10):883-891.

[77] **Weitz, J.I., Connolly, S.J., Patel, I. et al.** “Randomised, parallel-group, multicentre, multinational phase 2 study comparing edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation”, *Thromb Haemost*, 2010;104(3):633-641.

[78] **Yamashita, T., Koretsune, Y., Yasaka, M. et al.** “Randomized, multicenter, warfarin-controlled phase II study of edoxaban in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation”, *Circ J*, 2012;76(8):1840-1847.

[79] **Almutairi, A.R., Zhou, L., Gellad, W.F. et al.** “Effectiveness and Safety of Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-analyses”, *Clin Ther*, 2017;39(7):1456-1478.

[80] **Bajaj, N.S., Kalra, R., Patel, N. et al.** “Comparison of Approaches for Stroke Prophylaxis in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation: Network Meta-Analyses of Randomized Controlled Trials”, *PLoS One*, 2016;11(10):e0163608.

[81] **Bruins Slot, K.M., Berge, E.** “Factor Xa inhibitors versus vitamin K antagonists for preventing cerebral or systemic embolism in patients with atrial fibrillation”, *Cochrane Database Syst Rev*, 2018 6;3:CD008980.

[82] **Cohen, A.T., Hill, N.R., Luo, X. et al.** “A systematic review of network meta-analyses among patients with nonvalvular atrial fibrillation: A comparison of efficacy and safety following treatment with direct oral anticoagulants”, *Int J Cardiol*, 2018;269:174-181.

[83] **Lowenstern, A., Al-Khatib, S.M., Sharan, L. et al.** “Interventions for Preventing Thromboembolic Events in Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review”, *Ann Intern Med*, 2018;169(11):774-787.

[84] **Ntaios, G., Papavasileiou, V., Diener, H.C. et al.** “Nonvitamin-K-antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials”, *Int J Stroke*, 2017;12(6):589-596.

[85] **Sterne, J.A., Bodalia, P.N., Bryden, P.A. et al.** “Oral anticoagulants for primary prevention, treatment and secondary prevention of venous thromboembolic disease, and for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis”, *Health Technol Assess*, 2017;21(9):1-386.

[86] **Tawfik, A., Bielecki, J.M., Krahn, M. et al.** “Systematic review and network meta-analysis of stroke prevention treatments in patients with atrial fibrillation”, *Clin Pharmacol*, 2016;8:93-107.

[87] **Agnelli, G., Buller, H.R., Cohen, A. et al.** “Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism”, *N Engl J Med*, 2013;369(9):799-808.

[88] **Agnelli, G., Gallus, A., Goldhaber, S.Z. et al.** “Treatment of proximal deep-vein thrombosis with the oral direct factor Xa inhibitor rivaroxaban (BAY 59-7939): the ODIXa-DVT (Oral Direct Factor Xa Inhibitor BAY 59-7939 in Patients With Acute Symptomatic Deep-Vein Thrombosis) study”, *Circulation*, 2007;116(2):180-187.

[89] **Bauersachs, R., Berkowitz, S.D., Brenner, B. et al.** “Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism”, *N Engl J Med*, 2010;363(26):2499-2510.

[90] **Buller, H., Deitchman, D., Prins, M. et al.** “Efficacy and safety of the oral direct factor Xa inhibitor apixaban for symptomatic deep vein thrombosis. The Botticelli DVT dose-ranging study”, *J Thromb Haemost*, 2008;6(8):1313-1318.

[91] **Büller, H.R., Décousus, H., Grosso, M.A. et al.** “Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism”, *N Engl J Med*, 2013;369(15):1406-1415.

[92] **Buller, H.R., Lensing, A.W., Prins, M.H. et al.** “A dose-ranging study evaluating once-daily oral administration of the factor Xa inhibitor rivaroxaban in the treatment of patients with acute symptomatic deep vein thrombosis: the Einstein-DVT Dose-Ranging Study”, *Blood*, 2008;112(6):2242-2247.

[93] **Büller, H.R., Prins, M.H., Lensin, A.W. et al.** “Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism”, *N Engl J Med*, 2012;366(14):1287-1297.

[94] **Nakamura, M., Nishikawa, M., Komuro, I. et al.** “Apixaban for the Treatment of Japanese Subjects With Acute Venous Thromboembolism (AMPLIFY-J Study)”, *Circ J*, 2015;79(6):1230-1236.

[95] **Piazza, G., Venkatesh, M., Grosso, M. et al.** “A randomized, open-label, multicenter study of the efficacy and safety of edoxaban monotherapy versus low-molecular weight heparin/warfarin in patients with symptomatic deep vein thrombosis—edoxaban thrombus reduction imaging study (eTRIS) [abstract], *Circulation*, 2014;130:A12074.

[96] **Schulman, S., Kakkar, A.K., Goldhaber, S.Z. et al.** “Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis”, *Circulation*, 2014;129(7):764-772.

[97] **Schulman, S., Kearon, C., Kakkar, A.K. et al.** “Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism”, *N Engl J Med*, 2009;361(24):2342-2352.

[98] **Yamada, N., Hirayama, A., Maeda, H. et al.** “Oral rivaroxaban for Japanese patients with symptomatic venous thromboembolism - the J-EINSTEIN DVT and PE program”, *Thromb J*, 2015;13:2.

[99] **Adam, S.S., McDuffie, J.R., Ortel, T.L. et al.** “Comparative effectiveness of warfarin and new oral anticoagulants for the management of atrial fibrillation and venous thromboembolism: a systematic review”, *Ann Intern Med*, 2012;157(11):796-807.

[100] **Castellucci, L.A., Cameron, C., Le Gal, G. et al.** “Clinical and safety outcomes associated with treatment of acute venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis”, *JAMA*, 2014;312(11):1122-1135.

[101] **Cohen, A.T., Hamilton, M., Mitchell, S.A. et al.** “Comparison of the Novel Oral Anticoagulants Apixaban, Dabigatran, Edoxaban, and Rivaroxaban in the Initial and Long-Term Treatment and Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Network Meta-Analysis”, *PLoS One*, 2015;10(12):e0144856.

[102] **Dentali, F., Di Minno, M.N., Gianni, M. et al.** “Non-vitamin K oral anticoagulants in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis of the literature”, *Intern Emerg Med*, 2015:10(4):507-514.

[103] **Di Minno, M.N., Ambrosino, P., Lupoli, R. et al.** “Direct oral anticoagulants for the treatment of unprovoked venous thromboembolism: a meta-analysis of randomised controlled trials”, *Blood Transfus*, 2015:13(3):391-395.

[104] **Fox, B.D., Kahn, S.R., Langleben, D.** “Efficacy and safety of novel oral anticoagulants for treatment of acute venous thromboembolism: direct and adjusted indirect meta-analysis of randomised controlled trials”, *BMJ*, 2012:345:e7498.

[105] **Ganji, R., Ala, S., Aarabi, M. et al.** “Comparison of Dabigatran vs. Warfarin in Acute Venous Thromboemboly: Systematic Review”, *Iran J Pharm Res*, 2016:15(2):611-617.

[106] **Gómez-Outes, A., Suárez-Gea, M.L., Lecumberri, R.** “Direct oral anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism, with a focus on patients with pulmonary embolism: an evidence-based review”, *Vasc Health Risk Manag*, 2014:10:627-639.

[107] **Gómez-Outes, A., Terleira-Fernández, A.I., Lecumberri, R. et al.** “Direct oral anticoagulants in the treatment of acute venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis”, *Thromb Res*, 2014:134(4):774-782.

[108] **Hirschl, M., Kundi, M.** “New oral anticoagulants in the treatment of acute venous thromboembolism - a systematic review with indirect comparisons”, *Vasa*, 2014;43(5):353-364.

[109] **Kakkos, S.K., Kirkilesis, G.I., Tsolakis, I.A.** “Editor's Choice - efficacy and safety of the new oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and edoxaban in the treatment and secondary prevention of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of phase III trials”, *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2014;48(5):565-575.

[110] **Kang, N., Sobieraj, D.M.** “Indirect treatment comparison of new oral anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism”, *Thromb Res*, 2014;133(6):1145-1151.

[111] **Loffredo, L., Perri, L., Del Ben, M. et al.** “New oral anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism: are they safer than vitamin K antagonists? A meta-analysis of the interventional trials”, *Intern Emerg Med*, 2015;10(4):499-506.

[112] **Mumoli, N., Cei, M., Pesavento, R.** “Are direct oral anticoagulants equally effective in reducing deep vein thrombosis and pulmonary embolism?”, *Int J Cardiol*, 2015;187:645-647.

[113] **Petrov, V.I., Shatalova, O.V., Gorbatenko, V.S. et al.** “Efficacy and safety of the new oral anticoagulants in the treatment of venous thromboembolic complications: Meta-analysis”, *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*, 2016;12(1):31-39.

[114] **Robertson, L., Kesteven, P., McCaslin, J.E.** “Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors for the treatment of deep vein thrombosis”, *Cochrane Database Syst Rev*, 2015:6(6):CD010956.

[115] **Robertson, L., Kesteven, P., McCaslin, J.E.** “Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors for the treatment of pulmonary embolism”, *Cochrane Database Syst Rev*, 2015:4(12):CD010957.

[116] **Senoo, K., Kondo, Y., Miyazawa, K.** “Safety and efficacy of direct oral anticoagulants over warfarin in Japanese patients with acute venous thromboembolism: A meta-analysis”, *J Cardiol*, 2017:69(5):763-768.

[117] **Tahir, F., Riaz, H., Riaz, T. et al.** “The new oral anti-coagulants and the phase 3 clinical trials - a systematic review of the literature”, *Thromb J* 2013:11(1):18.

[118] **van der Hulle, T., Kooiman, J., den Exter, P.L. et al.** “Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis”, *J Thromb Haemost*, 2014:12(3):320-328.

[119] **Van Es, N., Coppens, M., Schulman, S. et al.** “Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: Evidence from phase 3 trials”, *Blood*, 2014:124(12):1968-1975.

[120] **Vedovati, M.C., Becattini, C., Germini, F. et al.** “Efficacy and safety of direct oral anticoagulants after pulmonary embolism: a meta-analysis”, *Int J Cardiol*, 2014;177(2):601-603.

[121] **Limone, B.L., Baker, W.L., Kluger, J. et al.** “Novel anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: a systematic review of cost-effectiveness models”, *PLoS One*, 2013;8(4):e62183.

[122] **Pinyol, C., Cepeda, J.M., Roldan, I. et al.** “A Systematic Literature Review on the Cost-Effectiveness of Apixaban for Stroke Prevention in Non-valvular Atrial Fibrillation”, *Cardiol Ther*, 2016;5(2):171-186.

[123] **Amin, A., Bruno, A., Trocio, J. et al.** “Real-World Medical Cost Avoidance When New Oral Anticoagulants are Used Versus Warfarin for Venous Thromboembolism in the United States”, *Clin Appl Thromb Hemost*, 2016;22(1):5-11.

[124] **Amin, A., Jing, Y., Trocio, J. et al.** “Evaluation of medical costs associated with use of new oral anticoagulants compared with standard therapy among venous thromboembolism patients”, *J Med Econ*, 2014;17(11):763-770.

[125] **Margolis, J.M., Deitelzweig, S., Kline, J. et al.** “Pulmonary Embolism Inpatients Treated With Rivaroxaban Had Shorter Hospital Stays and Lower Costs Compared With Warfarin”, *Clin Ther*, 2016;38(11):2496-2503.

[126] **Weeda, E.R., Kohn, C.G., Peacock, W.F. et al.** “Rivaroxaban versus Heparin Bridging to Warfarin Therapy: Impact on Hospital Length of Stay and Treatment Costs

for Low-Risk Patients with Pulmonary Embolism”, *Pharmacotherapy*, 2016;36(10):1109-1115.

[127] **Courtney, W., Groarke, E., Conway, J. et al.** “A Direct Oral Anticoagulant as a Cost-Effective Alternative to Warfarin for Treatment of Provoked Venous Thrombosis”, *Ir Med J*, 2016;109(9):466.

[128] **Bamber, L., Muston, D., McLeod, E. et al.** “Cost-effectiveness analysis of treatment of venous thromboembolism with rivaroxaban compared with combined low molecular weight heparin/vitamin K antagonist”. *Thromb J*, 2015;13:20.

[129] **Jimenez, D., Jimenez, S., Martinez-Lopez, I. et al.** “Cost-effectiveness of rivaroxaban in the treatment of venous thromboembolism in Spain”, *Pharmacoeconomics*, 2015;12(4):147-156.

[130] **Jugrin, A.V., Ustyugova, A., Urbich, M. et al.** “The cost-utility of dabigatran etexilate compared with warfarin in treatment and extended anticoagulation of acute VTE in the UK”. *Thromb Haemost.* 2015;114(4):778-792.

[131] **Lanitis, T., Leipold, R., Hamilton, M. et al.** “Cost-effectiveness of Apixaban Versus Other Oral Anticoagulants for the Initial Treatment of Venous Thromboembolism and Prevention of Recurrence”, *Clin Therap*, 2016;38(3):478-493.

[132] **Law, S., Ghag, D., Grafstein, E. et al.** “A pharmacoeconomic study of traditional anticoagulation versus direct oral anticoagulation for the treatment of venous thromboembolism in the emergency department”, *CJEM*, 2016;18(5):340-348.

[133] **Lefebvre, P., Coleman, C., Bookhart, B. et al.** “Cost-effectiveness of rivaroxaban compared with enoxaparin plus a vitamin K antagonist for the treatment of venous thromboembolism”, *J Med Econ*, 2014;17(1):52-64.

[134] **Maervoet, J., Verhamme, P., Hainaut, P. et al.** “Cost effectiveness of Rivaroxaban versus low molecular weight heparin and vitamin K antagonists for the treatment of deep-vein thrombosis in the Belgian healthcare setting”, *Eur J Cardiovasc Med*, 2015;3(1):452-461.

[135] **Preblich, R., Kwong, W.J., White, R.H. et al.** “Cost-effectiveness of edoxaban for the treatment of venous thromboembolism based on the Hokusai-VTE study”, *Hosp Pract (1995)*, 2015;43(5):249-257.

[136] **Quon, P., Le, H.H., Raymond, V. et al.** “Clinical and economic benefits of extended treatment with apixaban for the treatment and prevention of recurrent venous thromboembolism in Canada”, *J Med Econ*, 2016;19(6):557-567.

[137] **Rudakova AV.** “Cost-effectiveness of new oral anticoagulants in the treatment and secondary prevention of venous thromboembolism”. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*, 2015;11(5):496-503.

[138] **Santos, I.F., Pereira, S., McLeod, E. et al.** “Economic analysis of rivaroxaban for the treatment and long-term prevention of venous thromboembolism in Portugal”, *Acta Med Port*, 2014;27(5):615-624.

- [139] **Seaman, C.D., Smith, K.J., Ragni, M.V.** “Cost-effectiveness of rivaroxaban versus warfarin anticoagulation for the prevention of recurrent venous thromboembolism: a U.S. perspective”, *Thromb Res*, 2013:132(6):647-651.
- [140] **Stevanovic, J., De Jong, L.A., Kappelhoff, B.S. et al.** “Dabigatran for the treatment and secondary prevention of venous thromboembolism; a cost-effectiveness analysis for the Netherlands”, *PloS one*, 2016:11(10):e0163550.
- [141] **Heidbuchel, H., Verhamme, P., Alings, M. et al.** European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*, 2013:15(5):625-651.
- [142] **Rong, F., Jia, B., Huang, P. et al.** “Safety of the direct-acting anticoagulants in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis”, *Thromb Res*, 2015:135(6):1117-1123.
- [143] **Sardar, P., Chatterjee, S., Lavie, C.J. et al.** “Risk of major bleeding in different indications for new oral anticoagulants: insights from a meta-analysis of approved dosages from 50 randomized trials”, *Int J Cardiol*, 2015:179:279-287.
- [144] **Ntaios, G., Papavasileiou, V., Makaritsis, K. et al.** “Real-World Setting Comparison of Nonvitamin-K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Vitamin-K Antagonists for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis”, *Stroke*, 2017:48(9):2494-2503.

[145] **Abraham, N.S., Noseworthy, P.A., Yao, X. et al.** “Gastrointestinal Safety of Direct Oral Anticoagulants: A Large Population-Based Study”, *Gastroenterology*, 2017;152(5):1014-1022.

[146] **Noseworthy, P.A., Yao, X., Abraham, N.S. et al.** “Direct Comparison of Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban for Effectiveness and Safety in Nonvalvular Atrial Fibrillation”, *Chest*, 2016;150(6):1302-1312.

[147] **Landefeld, C.S., Goldman, L.** “Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy”, *Am J Med*, 1989;87(2):144-152.

[148] **Beyth, R.J., Quinn, L.M., Landefeld, C.S.** “Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin”, *Am J Med*, 1998;105(2):91-99.

[149] **Gage, B.F., Yan, Y., Milligan, P.E. et al.** “Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF)”, *Am Heart J*, 2006;151(3):713-719.

[150] **Shireman, T.I., Mahnken, J.D., Howard, P.A. et al.** “Development of a contemporary bleeding risk model for elderly warfarin recipients”, *Chest*, 2006;130(5):1390-1396.

[151] **Decousus, H., Tapson, V.F., Bergmann, J.F. et al.** “Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients: findings from the IMPROVE investigators”, *Chest*, 2011:139(1):69-79.

[152] **Ruíz-Giménez, N., Suárez, C., González, R. et al.** “Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry”, *Thromb Haemost*, 2008:100(1):26-31.

[153] **Klok, F.A., Barco, S., Konstantinides, S.V.** “External validation of the VTE-BLEED score for predicting major bleeding in stable anticoagulated patients with venous thromboembolism”, *Thromb Haemost*, 2017:117(6):1164-1170.

[154] **Pisters, R., Lane, D.A., Nieuwlaat, R. et al.** “A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey”, *Chest*, 2010:138(5):1093-1100.

[155] **Fang, M.C., Go, A.S., Chang, Y. et al.** “A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study”, *J Am Coll Cardiol*, 2011:58(4):395-401.

[156] **Zhu, W., He, W., Guo, L. et al.** “The HAS-BLED Score for Predicting Major Bleeding Risk in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis”, *Clin Cardiol*, 2015:38(9):555-561.

[157] **Eerenberg, E.S., Kamphuisen, P.W., Sijpkens, M.K. et al.** “Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects”, *Circulation*, 2011;124(14):1573-1579.

[158] **Levi, M., Moore, K.T., Castillejos, C.F. et al.** “Comparison of three-factor and four-factor prothrombin complex concentrates regarding reversal of the anticoagulant effects of rivaroxaban in healthy volunteers”, *J Thromb Haemost*, 2014;12(9):1428-1436.

[159] **Barco, S., Whitney Cheung, Y., Coppens, M. et al.** “In vivo reversal of the anticoagulant effect of rivaroxaban with four-factor prothrombin complex concentrate”, *Br J Haematol*, 2016;172(2):255-261.

[160] **Elg, M., Carlsson, S., Gustafsson, D.** “Effect of activated prothrombin complex concentrate or recombinant factor VIIa on the bleeding time and thrombus formation during anticoagulation with a direct thrombin inhibitor”, *Thromb Res*, 2001;101(3):145-157.

[161] **Marlu, R., Hodaj, E., Paris, A. et al.** “Effect of non-specific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban: a randomised crossover ex vivo study in healthy volunteers”, *Thromb Haemost*, 2012;108(2):217-224.

[162] **Khoo, T.L., Weatherburn, C., Kershaw, G. et al.** “The use of FEIBA® in the correction of coagulation abnormalities induced by dabigatran”, *Int J Lab Hematol*, 2013;35(2):222-224.

[163] **Hedner, U.** “Mechanism of action of recombinant activated factor VII: an update”, *Semin Hematol*, 2006:43(1 Suppl 1):S105-107.

[164] **Lillo-Le Louët, A., Wolf, M., Soufir, L. et al.** “Life-threatening bleeding in four patients with an unusual excessive response to dabigatran: implications for emergency surgery and resuscitation”, *Thromb Haemost*, 2012:108(3):583-585.

[165] **Levi, M.M., Eerenberg, E., Löwenberg, E. et al.** “Bleeding in patients using new anticoagulants or antiplatelet agents: risk factors and management”, *Neth J Med*, 2010:68(2):68-76.

[166] **Chai-Adisaksopha, C., Hillis, C., Lim, W. et al.** “Hemodialysis for the treatment of dabigatran-associated bleeding: a case report and systematic review”, *J Thromb Haemost*, 2015:13(10):1790-1798.

[167] **Warkentin, T.E., Margetts, P., Connolly, S.J. et al.** “Recombinant factor VIIa (rFVIIa) and hemodialysis to manage massive dabigatran-associated postcardiac surgery bleeding”, *Blood*, 2012:119(9):2172-2174.

[168] **Wanek, M.R., Horn, E.T., Elapavaluru, S. et al.** “Safe use of hemodialysis for dabigatran removal before cardiac surgery”, *Ann Pharmacother*, 2012:46(9):e21.

[169] **Khadzhynov, D., Wagner, F., Formella, S. et al.** “Effective elimination of dabigatran by haemodialysis. A phase I single-centre study in patients with end-stage renal disease”, *Thromb Haemost*, 2013:109(4):596-605.

[170] **Bouillon, K., Bertrand, M., Maura, G. et al.** “Risk of bleeding and arterial thromboembolism in patients with non-valvular atrial fibrillation either maintained on a vitamin K antagonist or switched to a non-vitamin K-antagonist oral anticoagulant: a retrospective, matched-cohort study”, *Lancet Haematol*, 2015:2(4):e150-159.

[171] **Schiele, F., van Ryn, J., Canada, K. et al.** “A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization”, *Blood*, 2013:121(18):3554-3562.

[172] **Pollack, C.V. Jr, Reilly, P.A., Bernstein, R. et al.** “Design and rationale for REVERSE AD: A phase 3 study of idarucizumab, a specific reversal agent for dabigatran”, *Thromb Haemost*, 2015:114(1):198-205.

[173] **Reilly, P.A., van Ryn, J., Grottke, O. et al.** “Idarucizumab, a specific reversal agent for dabigatran: mode of action, pharmacokinetics and pharmacodynamics, and safety and efficacy in phase 1 subjects”, *Am J Emerg Med*, 2016:34(11S):26-32.

[174] **Pollack, C.V. Jr, Reilly, P.A., Eikelboom, J. et al.** “Idarucizumab for Dabigatran Reversal”, *N Engl J Med*, 2015:373(6):511-520.

[175] **Lu, G., DeGuzman, F.R., Hollenbach, S.J. et al.** “A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa”, *Nat Med*, 2013:19(4):446-451.

[176] **Siegal, D.M., Curnutte, J.T., Connolly, S.J. et al.** “Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity”, *N Engl J Med*, 2015:373(25):2413-2424.

[177] **Ansell, J.E., Bakhru, S.H., Laulich, B.E. et al.** “Single-dose ciraparantag safely and completely reverses anticoagulant effects of edoxaban”, *Thromb Haemost*, 2017:117(2):238-245.

[178] **Ansell, J.E., Bakhru, S.H., Laulich, B.E. et al.** “Use of PER977 to reverse the anticoagulant effect of edoxaban”, *N Engl J Med*, 2014:371(22):2141-2142.

[179] **Lloyd-Jones, D.M., Wang, T.J., Leip, E.P. et al.** “Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study”, *Circulation*, 2004:110(9):1042-1046.

[180] **Kyrle, P.A., Eichinger, S.** “Clinical scores to predict recurrence risk of venous thromboembolism”, *Thromb Haemost*, 2012:108(6):1061-1064.

[181] **Go, A.S., Hylek, E.M., Phillips, K.A. et al.** “Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study”, *JAMA*, 2001:285(18):2370-2375.

[182] **Björck, S., Palaszewski, B., Friberg, L. et al.** “Atrial fibrillation, stroke risk, and warfarin therapy revisited: a population-based study”, *Stroke*, 2013:44(11):3103-3108.

[183] **Haim, M., Hoshen, M., Reges, O. et al.** “Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of

patients with incident non-valvular atrial fibrillation”, *J Am Heart Assoc*, 2015;4(1):e001486.

[184] **Mozaffarian, D., Benjamin, E.J., Go, A.S. et al.** “Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association”, *Circulation*, 2015;131(4):e29-322.

[185] **Vidaillet, H., Granada, J.F., Chyou, Po. et al.** “A population-based study of mortality among patients with atrial fibrillation or flutter”, *Am J Med*, 2002;113(5):365-370.

[186] **Goldhaber, S.Z.** “Risk factors for venous thromboembolism”, *J Am Coll Cardio.*, 2010;56(1):1-7.

[187] **Staerk, L., Fosbøl, E.L., Gadsbøll, K. et al.** “Non-vitamin K antagonist oral anticoagulation usage according to age among patients with atrial fibrillation: Temporal trends 2011-2015 in Denmark”, *Sci Rep*, 2016;6:31477.

[188] **Sellers, M.B., Newby, L.K.** “Atrial fibrillation, anticoagulation, fall risk, and outcomes in elderly patients”, *Am Heart J*, 2011;161(2):241-246.

[189] **Boltz, M.M., Podany, A.B., Hollenbeak, C.S. et al.** “Injuries and outcomes associated with traumatic falls in the elderly population on oral anticoagulant therapy”, *Injury*, 2015;46(9):1765-1771.

- [190] **Lobraico-Fernandez, J., Baksh, S., Nemec, E.** “Elderly Bleeding Risk of Direct Oral Anticoagulants in Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies”, *Drugs R D*, 2019:19(3):235-245.
- [191] **Sharma, M., Cornelius, V.R., Patel, J.P. et al.** “Efficacy and Harms of Direct Oral Anticoagulants in the Elderly for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation and Secondary Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Meta-Analysis”, *Circulation*, 2015:132(3):194-204.
- [192] **Min, M., Sibicky, S.** “Concerns for Bleeding in the Elderly with the Use of Direct Oral Anticoagulants”, *Consult Pharm*, 2018:33(5):262-267.
- [193] **Šinigoj, P., Vene, N., Košmelj, K. et al.** “Risk of major bleeding in elderly patients with atrial fibrillation on direct oral anticoagulants: real world experience”, *Int J Clin Pharm*, 2020 Mar 13. doi: 10.1007/s11096-020-01008-1. [Epub ahead of print].
- [194] **Lip, G.Y., Keshishian, A., Kamble, S. et al.** “Real-world comparison of major bleeding risk among non-valvular atrial fibrillation patients initiated on apixaban, dabigatran, rivaroxaban, or warfarin. A propensity score matched analysis”, *Thromb Haemost*, 2016:116(5):975-986.
- [195] **Schulman, S., Kearon, C., Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis.** “Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients”, *J Thromb Haemost*, 2005:3(4):692-694.

[196] **Beyer-Westendorf, J., Gelbricht, V., Förster, K. et al.** “Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: results from the prospective Dresden NOAC registry”, *Eur Heart J*, 2014;35(28):1888-1896.

[197] **Poli, D., Antonucci, E., Ageno, W. et al.** “Oral anticoagulation in very elderly patients with atrial fibrillation: Results from the prospective multicenter START2-REGISTER study”. *PLoS One*, 2019;14(5):e0216831.

[198] **Monelli, M., Molteni, M., Cassetti, G. et al.** “Non-vitamin K oral anticoagulant use in the elderly: a prospective real-world study - data from the REGISTRY of patients on Non-vitamin K oral Anticoagulants (REGINA)”, *Vasc Health Risk Manag*, 2019;15:19-25.

[199] **James, A.H., Jamison, M.G., Brancazio, L.R. et al.** “Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality”, *Am J Obstet Gynecol*, 2006;194(5):1311-1315.

[200] **Königsbrügge, O., Langer, M., Hayde, M. et al.** “Oral anticoagulation with rivaroxaban during pregnancy: a case report”, *Thromb Haemost*, 2014;112(6):1323-1324.

[201] **Hoeltzenbein, M., Beck, E., Meixner, K. et al.** “Pregnancy outcome after exposure to the novel oral anticoagulant rivaroxaban in women at suspected risk for thromboembolic events: a case series from the German Embryotox Pharmacovigilance Centre”, *Clin Res Cardiol*, 2016;105(2):117-126.

- [202] **Sessa, M., Mascolo, A., Callréus, T. et al.** “Direct-acting oral anticoagulants (DOACs) in pregnancy: new insight from VigiBase®”, *Sci Rep*, 2019;9(1):7236.
- [203] **Beyer-Westendorf, J., Michalski, F., Tittl, L. et al.** “Pregnancy outcome in patients exposed to direct oral anticoagulants - and the challenge of event reporting”, *Thromb Haemost*, 2016;116(4):651-658.
- [204] **Ganapathy, V., Prasad, P.D., Ganapathy, M.E. et al.** “Placental transporters relevant to drug distribution across the maternal-fetal interface”, *J Pharmacol Exp Ther*, 2000;294(2):413-420.
- [205] **Bates, S.M., Rajasekhar, A., Middeldorp, S. et al.** “American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy”, *Blood Adv*, 2018;2(22):3317-3359.
- [206] **Critchley, H.O., Munro, M.G., Broder, M. et al.** “A five-year international review process concerning terminologies, definitions, and related issues around abnormal uterine bleeding”, *Semin Reprod Med*, 2011;29(5):377-382.
- [207] **Higham, J.M., O'Brien, P.M., Shaw, R.W.** “Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart”, *Br J Obstet Gynaecol*, 1990;97(8):734-739.
- [208] **El-Nashar, S.A., Shazly, S.A.M., Famuyide, A.O.** “Pictorial blood loss assessment chart for quantification of menstrual blood loss: a systematic review”. *Gynecol Surg*, 2015;12:157-163.

[209] **Själänder, A., Friberg, B., Svensson, P. et al.** “Menorrhagia and minor bleeding symptoms in women on oral anticoagulation”, *J Thromb Thrombolysis*, 2007:24(1):39-41.

[210] **Huq, F.Y., Tvarkova, K., Arafa, A. et al.** “Menstrual problems and contraception in women of reproductive age receiving oral anticoagulation”, *Contraception*, 2011:84(2):128-132.

[211] **Ferreira, M., Barsam, S., Patel, J.P. et al.** “Heavy menstrual bleeding on rivaroxaban”, *Br J Haematol*, 2016:173(2):314-315.

[212] **De Crem, N., Peerlinck, K., Vanassche, T. et al.** “Abnormal uterine bleeding in VTE patients treated with rivaroxaban compared to vitamin K antagonists”, *Thromb Res*, 2015:136(4):749-753.

[213] **Martinelli, I., Lensing, A.W., Middeldorp, S. et al.** “Recurrent venous thromboembolism and abnormal uterine bleeding with anticoagulant and hormone therapy use”, *Blood*, 2016:127(11):1417-1425.

[214] **Beyer-Westendorf, J., Michalski, F., Tittl, L. et al.** “Vaginal bleeding and heavy menstrual bleeding during direct oral anti-Xa inhibitor therapy”, *Thromb Haemost*, 2016:115(6):1234-1236.

[215] **Myers, B., Webster, A.** “Heavy menstrual bleeding on Rivaroxaban - Comparison with Apixaban”, *Br J Haematol*, 2017:176(5):833-835.

[216] **Beyer-Westendorf, J., Michalski, F., Tittl, L. et al.** “Management and outcomes of vaginal bleeding and heavy menstrual bleeding in women of reproductive age on direct oral anti-factor Xa inhibitor therapy: a case series”, *Lancet Haematol*, 2016;3(10):e480-e488.

[217] **Scheres, L., Brekelmans, M., Ageno, W. et al.** “Abnormal vaginal bleeding in women of reproductive age treated with edoxaban or warfarin for venous thromboembolism: a post hoc analysis of the Hokusai-VTE study”, *BJOG*, 2018;125(12):1581-1589.

[218] **Ferreira, M.** “Direct oral anti-Xa inhibitors and vaginal bleeding”, *Lancet Haematol*, 2016;3(10):e451-e452.

[219] **Goshtasebi, A., Moukhah, S., Gandevani, S.B.** “Treatment of heavy menstrual bleeding of endometrial origin: randomized controlled trial of medroxyprogesterone acetate and tranexamic acid”, *Arch Gynecol Obstet*, 2013;288(5):1055-1060.

[220] **Lethaby, A.E., Cooke, I., Rees, M.** “Progesterone/progestogen releasing intrauterine systems versus either placebo or any other medication for heavy menstrual bleeding”, *Cochrane Database Syst Rev*, 2000;(2):CD002126.

[221] **Sundström, A., Seaman, H., Kieler, H. et al.** “The risk of venous thromboembolism associated with the use of tranexamic acid and other drugs used to treat menorrhagia: a case-control study using the General Practice Research Database”, *BJOG*, 2009;116(1):91-97.

[222] **Boonyawat, K., O'Brien, S.H., Bates, S.M.** “How I treat heavy menstrual bleeding associated with anticoagulants”, *Blood*, 2017;130(24):2603-2609.

[223] **Piran, S., Traquair, H., Chan, N. et al.** “Peak plasma concentration of direct oral anticoagulants in obese patients weighing over 120 kilograms: A retrospective study”, *Res Pract Thromb Haemost*, 2018;2(4):684-688.

[224] **Kido, K., Shimizu, M., Shiga, T. et al.** “Meta-Analysis Comparing Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Morbidly Obese Patients With Atrial Fibrillation”. *Am J Cardiol*, 2020 Apr 8. pii: S0002-9149(20)30337-4. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.03.048. [Epub ahead of print].

[225] **Zhou, Y., Ma, J., Zhu, W.** “Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation Across BMI Categories: A Systematic Review and Meta-Analysis”, *Am J Cardiovasc Drugs*, 2020;20(1):51-60.

[226] **Kido, K., Lee, J.C., Hellwig, T. et al.** “Use of Direct Oral Anticoagulants in Morbidly Obese Patients”, *Pharmacotherapy*, 2020;40(1):72-83.

[227] **Coons, J.C., Albert, L., Bejjani, A. et al.** “Effectiveness and Safety of Direct Oral Anticoagulants versus Warfarin in Obese Patients with Acute Venous Thromboembolism”, *Pharmacotherapy*, 2020;40(3):204-210.

[228] **Lucijanic, M., Jurin, I., Jurin, H. et al.** “Patients with higher body mass index treated with direct / novel oral anticoagulants (DOAC / NOAC) for atrial fibrillation experience worse clinical outcomes”, *Int J Cardiol*, 2020:301:90-95.

[229] **Perales, I.J., San Agustin, K., DeAngelo, J. et al.** “Rivaroxaban Versus Warfarin for Stroke Prevention and Venous Thromboembolism Treatment in Extreme Obesity and High Body Weight”, *Ann Pharmacother*, 2020:54(4):344-350.

[230] **Kalani, C., Awudi, E., Alexander, T. et al.** “Evaluation of the efficacy of direct oral anticoagulants (DOACs) in comparison to warfarin in morbidly obese patients”, *Hosp Pract (1995)*, 2019:47(4):181-185.

[231] **Ihaddadene, R., Carrier, M.** “The use of anticoagulants for the treatment and prevention of venous thromboembolism in obese patients: implications for safety”, *Expert Opin Drug Saf*, 2016:15(1):65-74.

[232] **Talamo, L., Maitland, H.S., Palkimas, S. et al.** “Safety of Doacs in Patients of Extreme Weight”, *Blood*, 2016:128(22):1450.

[233] **Jang, S.M., Bahjri, K., Tran, H.** “Safety and Efficacy of Direct Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation in Patients with Renal Impairment”, *Pharmacy (Basel)*, 2020:4;8(1). pii: E30. doi: 10.3390/pharmacy8010030.

[234] **Derebail, V.K., Rheault, M.N., Kerlin, B.A.** “Role of direct oral anticoagulants in patients with kidney disease”, *Kidney Int*, 2020:97(4):664-675.

[235] **Makani, A., Saba, S., Jain, S.K. et al.** “Safety and Efficacy of Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Patients With Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation”, *Am J Cardiol*, 2020;125(2):210-214.

[236] **Bhatia, H.S., Bailey, J., Unlu, O., et al.** “Efficacy and safety of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease”, *Pacing Clin Electrophysiol*, 2019;42(11):1463-1470.

[237] **Godino, C., Melillo, F., Rubino, F., et al.** “Real-world 2-year outcome of atrial fibrillation treatment with dabigatran, apixaban, and rivaroxaban in patients with and without chronic kidney disease”, *Intern Emerg Med*, 2019;14(8):1259-1270.

[238] **Ravera, M., Bussalino, E., Fusaro, M. et al.** “Systematic DOACs oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: the nephrologist's perspective”, *J Nephrol*, 2020 Mar 21. doi: 10.1007/s40620-020-00720-5. [Epub ahead of print].

[239] **Goriacko, P., Veltri, K.T.** “Safety of direct oral anticoagulants vs warfarin in patients with chronic liver disease and atrial fibrillation”, *Eur J Haematol*, 2018;100(5):488-493.

[240] **Steuber, T.D., Howard, M.L., Nisly, S.A.** “Direct Oral Anticoagulants in Chronic Liver Disease”, *Ann Pharmacother*, 2019;53(10):1042-1049.

[241] **Chen, T., Li, J., Xu, Q. et al.** “Antithrombotic Therapy of a Young Adult with Giant Left Main Coronary Artery Aneurysm”, *Int Heart J*, 2020 Apr 29. doi: 10.1536/ihj.19-451. [Epub ahead of print].

[242] **Jaffray, J., Goldenberg, N.** “Current approaches in the treatment of catheter-related deep venous thrombosis in children”, *Expert Rev Hematol*, 2020 Apr 22:1-11. doi: 10.1080/17474086.2020.1756260. [Epub ahead of print].

[243] **Payne, R.M., Burns, K.M., Glatz, A.C. et al.** “A multi-national trial of a direct oral anticoagulant in children with cardiac disease: Design and rationale of the Safety of ApiXaban On Pediatric Heart disease On the preventioN of Embolism (SAXOPHONE) study”, *Am Heart J*, 2019:217:52-63.

[244] **Goldenberg, N.A., Takemoto, C.M., Yee, D.L., et al.** “Improving evidence on anticoagulant therapies for venous thromboembolism in children: key challenges and opportunities”, *Blood*, 2015:126(24):2541-7.

[245] **Cohen, H., Efthymiou, M., Isenberg, D.A.** “Use of direct oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome”, *J Thromb Haemost*, 2018:16(6):1028-1039.

[246] **Peleg, H., Naparstek, Y., Regola, F. et al.** “Can we use NOACS in APS?”, *Autoimmun Rev*, 2019:18(12):102408.

[247] **Arachchillage, D.R.J., Laffan, M.** “What is the appropriate anticoagulation strategy for thrombotic antiphospholipid syndrome?”, *Br J Haematol*, 2020:189(2):216-227.

[248] **Bauersachs, R., Langer, F., Kalka, C. et al.** “Treatment of the antiphospholipid syndrome with direct oral anticoagulants Position statement of German societies”, *Vasa*, 2019;48(6):483-486.

[249] **Kajy, M., Mathew, A., Ramappa, P.** “Treatment Failures of Direct Oral Anticoagulants”, *Am J Ther*, 2019 Oct 9. doi: 10.1097/MJT.0000000000001083. [Epub ahead of print].

[250] **Sanchez-Redondo, J., Espinosa, G., Varillas Delgado, D. et al.** “Recurrent Thrombosis With Direct Oral Anticoagulants in Antiphospholipid Syndrome: A Systematic Literature Review and Meta-analysis”, *Clin Ther*, 2019;41(9):1839-1862.

[251] **Elsebaie, M.A.T., van Es, N., Langston, A. et al.** “Direct oral anticoagulants in patients with venous thromboembolism and thrombophilia: a systematic review and meta-analysis”, *J Thromb Haemost*, 2019;17(4):645-656.