



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



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**"Θρομβοπροφύλαξη με νεότερα από του
στόματος αντιπηκτικά σε ασθενείς με
χειρουργική αποκατάσταση κατάγματος ισχίου"**

υπό

ΜΑΝΩΛΗ ΑΜΠΑΤΖΗ-ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΥ

Ειδικευόμενου Αγγειοχειρουργικής

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης

«Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή»

Λάρισα, 2020

Επιβλέπων:

Δρ. Μιλτιάδης Ματσάγκας, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας - (Επιβλέπων)

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. *Δρ. Μιλτιάδης Ματσάγκας, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας - (Επιβλέπων)*
2. *Δρ. Αθανάσιος Γιαννούκας, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*
3. *Δρ. Γεώργιος Κούβελος, Επίκουρος Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

“Thromboprophylaxis with novel oral anticoagulants in patients with surgical treatment of hip fracture.”

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Πρώτα απ' όλα, θέλω να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα της διατριβής μου, κ. Ματσάγκα Μιλτιάδη, Καθηγητή Αγγειοχειρουργικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, και την κα. Χριστίνα Αρναούτογλου, Επιμελήτρια Α' της Ορθοπαιδικής Κλινικής και Μυοσκελετικού Τραύματος του Γενικού Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας για την πολύτιμη βοήθεια και καθοδήγησή τους κατά τη διάρκεια της διπλωματικής μου εργασίας. Επίσης, είμαι ευγνώμων στα υπόλοιπα μέλη της εξεταστικής επιτροπής της διατριβής μου για την προσεκτική ανάγνωση της εργασίας μου και για τις πολύτιμες υποδείξεις τους. Οφείλω ευχαριστίες στη φίλη και μελλοντική συνάδελφο Ολυμπία Κωστοπούλου, φοιτήτρια της Ιατρικής Σχολής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης για την ανιδιοτελή βοήθειά της στη δημιουργία των εικόνων και των πινάκων/διαγραμμάτων που συνοδεύουν το κείμενο της παρούσας εργασίας, στην διάταξη της τελικής δομής του κειμένου και για τη συνεχή ηθική υποστήριξή της σε ολόκληρη την προσπάθειά μου. Ευχαριστώ τους φίλους(ες) μου Βαρβάρα και Μελίνα Δαβιτίδου, Γεώργιο Γιολτσίδα και Βαγγέλη Κακαγιάννη για την ειλικρινή συμπαράστασή τους όλο αυτό το χρονικό διάστημα. Πάνω απ' όλα, είμαι ευγνώμων στους γονείς μου, Θεοδόσιο Αμπατζή και Μαρία Παπαδοπούλου, αλλά και στον ευρύτερο οικογενειακό κύκλο μου για την ολόψυχη αγάπη και υποστήριξή τους όλα αυτά τα χρόνια.

Αμπατζής-Παπαδόπουλος Μανώλης

Περίληψη

Εισαγωγή. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των μελετών που αναφέρονται στη χρήση των νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών ως φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική αποκατάσταση κατάγματος ισχίου και η σύγκριση της αποτελεσματικότητας, της ασφάλειας και της θνητότητας αυτών των φαρμάκων με τα παρεντερικά χορηγούμενα αντιπηκτικά.

Μέθοδος. Στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων έγινε αναζήτηση μελετών που συμπεριλαμβάνουν ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική αποκατάσταση κατάγματος ισχίου και έλαβαν νεότερο από του στόματος αντιπηκτικό ως φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη και αντίστοιχους ασθενείς που έλαβαν παρεντερικά χορηγούμενο αντιπηκτικό προς σύγκριση της αποτελεσματικότητας, της ασφάλειας και της θνητότητας των φαρμάκων. Οι μελέτες που ανευρέθηκαν διαχωρίστηκαν σε δυο ομάδες: τις τυχαιοποιημένες που πληρούσαν τα κριτήρια επιλογής και το σύνολο των μελετών που πληρούσαν τα κριτήρια επιλογής. Διενεργήθηκε στατιστική ανάλυση για κάθε ομάδα μελετών ξεχωριστά.

Αποτελέσματα. Από την αναζήτηση προέκυψαν 3 τυχαιοποιημένες μελέτες και 2 αναδρομικές μελέτες κοόρτης που πληρούσαν τα κριτήρια επιλογής και συμπεριελάμβαναν 1041 ασθενείς συνολικά. Από την ανάλυση στην ομάδα των τυχαιοποιημένων μελετών διαπιστώθηκε ότι δεν υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά στην εκδήλωση φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου γενικά, εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής ειδικότερα, οποιασδήποτε αιμορραγίας γενικά, μικροαιμορραγιών και μείζονος αιμορραγίας ειδικότερα και στην θνητότητα μεταξύ των ασθενών που έλαβαν νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν παρεντερικά χορηγούμενα αντιπηκτικά. Από την ανάλυση στην ομάδα του συνόλου των μελετών που πληρούσαν τα κριτήρια επιλογής διαπιστώθηκε ότι υπάρχει στατιστικώς μικρότερος κίνδυνος στην εκδήλωση φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου και εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης στους ασθενείς που έλαβαν νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν παρεντερικά χορηγούμενα αντιπηκτικά αλλά δεν υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά στην εκδήλωση πνευμονικής εμβολής ειδικότερα, οποιασδήποτε αιμορραγίας γενικά, μικροαιμορραγιών και μείζονος αιμορραγίας ειδικότερα και στην θνητότητα μεταξύ των ίδιων υποομάδων των ασθενών.

Συμπέρασμα. Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική αποκατάσταση ισχίου τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά είναι μη κατώτερα ως προς την εκδήλωση θρομβοεμβολικών και αιμορραγικών επιπλοκών και τη θνητότητα σε σχέση με τα παρεντερικά χορηγούμενα αντιπηκτικά. Περισσότερες μελέτες με μεγαλύτερα δείγματα ασθενών απαιτούνται στο μέλλον για την εξαγωγή ασφαλέστερων αποτελεσμάτων και συμπερασμάτων.

Λέξεις-κλειδιά: anticoagulants; dabigatran; rivaroxaban; apixaban; edoxaban; thromboprophylaxis; hip fracture; femoral fracture

Abstract

Introduction. The aim of this study is the systematic review and meta-analysis of studies regarding the use of novel oral anticoagulants as pharmacological thromboprophylaxis in patients subjected to surgical repair of hip fracture and to compare the efficacy, safety and mortality of these agents with parenterally administered anticoagulants.

Methods. We searched electronic databases for studies including patients who were subjected to surgical repair of hip fracture and prescribed novel oral anticoagulants as pharmacological thromboprophylaxis and patients prescribed parenterally administered anticoagulants in order to compare the efficacy, safety and mortality of these agents. Eligible studies were separated into two groups: the group of randomised studies fulfilling the inclusion criteria and the group including all studies fulfilling the inclusion criteria. Statistical analysis was conducted for each group separately.

Results. We selected 3 randomised and 2 retrospective cohort studies in this review including 1041 patients totally. The first analysis including the 3 randomised studies found no statistically significant difference between patients prescribed novel oral anticoagulants and patients prescribed parenteral anticoagulants presenting venous thromboembolism in general, deep vein thrombosis and pulmonary embolism specifically, any bleeding in general, minor bleeding and major bleeding specifically and mortality. The latter analysis including all studies fulfilling the inclusion criteria found statistically lower relative risk of venous thromboembolism and deep vein thrombosis occurrence for patients prescribed novel oral anticoagulants compared to patients prescribed parenteral anticoagulants, but no statistically significant difference was found between these patient groups presenting pulmonary embolism specifically, any bleeding in general, minor bleeding and major bleeding specifically and mortality.

Conclusion. Novel oral anticoagulants are not inferior compared to parenterally administered anticoagulants regarding their efficacy, safety and mortality in patients subjected to surgical repair of hip fracture. Further studies with larger patient samples should be conducted in the future, so that more reliable results and conclusions could be reached.

Key words: anticoagulants; dabigatran; rivaroxaban; apixaban; edoxaban; thromboprophylaxis; hip fracture; femoral fracture

Πίνακας περιεχομένων

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή.....	11
Κεφάλαιο 2 Μέθοδος.....	13
2.1 Νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά.....	13
2.2 Κατάγματα του ισχίου.....	13
2.3 Κριτήρια επιλογής.....	14
2.4 Μέθοδος βιβλιογραφικής αναζήτησης.....	15
2.5 Συλλογή δεδομένων.....	15
2.6 Σύθεση των δεδομένων και στατιστική ανάλυση.....	18
Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα.....	19
3.1 Ροή ανεύρεσης των μελετών.....	19
3.2 Αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης.....	21
3.2.1 Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών σε σύγκριση με τα παρεντερικά χορηγούμενα αντιπηκτικά ως φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς με κατάγματα ισχίου που υποβάλλονται σε χειρουργική αποκατάσταση (αποτέλεσμα από την ανάλυση των τυχαιοποιημένων μελετών)	
3.2.2 Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών σε σύγκριση με τα παρεντερικά χορηγούμενα αντιπηκτικά ως φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς με κατάγματα ισχίου που υποβάλλονται σε χειρουργική αποκατάσταση (αποτέλεσμα από την ανάλυση όλων των μελετών που πληρούν τα κριτήρια επιλογής)	
Κεφάλαιο 4 Συζήτηση.....	31
Κεφάλαιο 5 Σύνοψη διπλωματικής εργασίας.....	35
Βιβλιογραφία.....	37

Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή

Σύμφωνα με την μελέτη των Kannus P. et al, υπολογίζεται με επιδημιολογικά δεδομένα ότι ο αριθμός των καταγμάτων των ισχίων το 2050 θα αυξηθεί σε 6,26 εκατομμύρια παγκοσμίως. Αυτή η αύξηση αποδίδεται στην αύξηση του πληθυσμού των ηλικιωμένων μελλοντικά, αφού το προσδόκιμο επιβίωσης του πληθυσμού αυξάνεται επίσης. [1] Παρόλα αυτά, χάρη στη φαρμακευτική αγωγή που οι ασθενείς λαμβάνουν για την πρόληψη και τη θεραπεία της οστεοπόρωσης και των λοιπών μεταβολικών νοσημάτων των οστών, αλλά και στα προγράμματα πρόληψης των πτώσεων των ηλικιωμένων, ο αριθμός των καταγμάτων των κάτω άκρων παρουσιάζει μείωση κατά τα τελευταία χρόνια σε ορισμένες χώρες. [2]

Οι ασθενείς με κάταγμα του κάτω άκρου πληρούν και τα τρία σκέλη της τριάδας των παραγόντων που περιγράφηκαν από τον Virchow και που αυτοί σχετίζονται με την εκδήλωση φλεβικής θρομβοεμβολής. [3] Παρουσιάζουν μειωμένη ροή στις φλέβες λόγω ακινητοποίησης, κλινοστατισμού και επίδεση του κάτω άκρου, βλάβες του ενδοθηλίου λόγω των διαφόρων χειρουργικών χειρισμών και κατάσταση υπερπηκτικότητας λόγω της υποβολής τους σε χειρουργείο και χρήση ξένων σωμάτων. Σύμφωνα με το Caprini σκορ ασθενείς με κάταγμα κάτω άκρου αξιολογούνται με 5 μονάδες. Άρα αυτοί οι ασθενείς, ακόμη και αν δεν έχουν καμία άλλη συνοσηρότητα, έχουν κίνδυνο να εμφανίσουν εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση 40-80% και θνητότητα 1-5% αν δε λάβουν κάποιου είδους θρομβοπροφύλαξη. [4] Η χρήση θρομβοπροφύλαξης μειώνει αισθητά τον κίνδυνο εμφάνισης φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων. [5]

Οι κατευθυντήριες οδηγίες του American College of Chest Physicians (ACCP) συστήνουν φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη για παρατεταμένο χρονικό διάστημα 28 έως 35 ημερών σε συνδυασμό με μηχανική θρομβοπροφύλαξη (συσκευές διαλείπουσας συμπίεσης άκρων) κατά τη νοσηλεία για ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζονες ορθοπαιδικές επεμβάσεις. Για ασθενείς που υποβάλλονται σε ολική αρθροπλαστική ισχίου και γόνατος συστήνεται η χορήγηση ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους (HXMB) κατά προτίμηση και εναλλακτικά χαμηλή δόση κλασικής ηπαρίνης, ανταγωνιστές βιταμίνης K, fondaparinux, νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά, ασπιρίνη. Για ασθενείς με κατάγματα ισχίου που υποβάλλονται σε χειρουργείο συστήνεται η χορήγηση HXMB κατά προτίμηση και εναλλακτικά χαμηλή δόση κλασικής ηπαρίνης, ανταγωνιστές βιταμίνης K, fondaparinux, ασπιρίνη. [5, 6]

Οι κατευθυντήριες οδηγίες του ACCP λαμβάνοντας υπόψη τα αποτελέσματα μεγάλων τυχαιοποιημένων μελετών εισήγαγαν τη χρήση των νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών ως εναλλακτική φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη της ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ολική αρθροπλαστική ισχίου και γόνατος, ενώ δεν ενέκριναν τη χρήση αυτών ως εναλλακτική φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς με κατάγματα ισχίου που υποβάλλονται σε χειρουργείο. [5, 6]

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση μελετών που περιγράφουν τη χρήση των νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών ως φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς με κατάγματα ισχίου. Η παρούσα μελέτη εστιάζει σε ασθενείς με κατάγματα ισχίου που υποβάλλονται σε χειρουργική αποκατάσταση και λαμβάνουν θρομβοπροφύλαξη μετεγχειρητικά με νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά.

Κεφάλαιο 2: Μέθοδος

2.1 Νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά

Τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά που έχουν λάβει έγκριση και χορηγούνται για διάφορες παθήσεις είναι τα: dabigatran, rivaroxaban, apixaban και edoxaban. [10]

Dabigatran (Pradaxa®): Το dabigatran είναι ένας άμεσος αναστολέας της θρομβίνης (παράγοντας II). Αναστέλλει τόσο την ελεύθερη όσο και τη δεσμευμένη θρομβίνη. Χορηγείται από του στόματος με τη μορφή προφαρμάκου και έχει βιοδιαθεσιμότητα 3-7%. Το φάρμακο χορηγείται δυο φορές ημερησίως. Ο χρόνος ημίσειας ζωής του φαρμάκου είναι 12-17 ώρες και απεκκρίνεται από τους νεφρούς κατά 80%. [7, 8]

Rivaroxaban (Xarelto®): Το rivaroxaban είναι ένας άμεσος αναστολέας του παράγοντα Χα. Αναστέλλει τόσο τον ελεύθερο παράγοντα Χα όσο και το δεσμευμένο παράγοντα Χα στο σύμπλεγμα της προθρομβινάσης και στο ινώδες. Χορηγείται από του στόματος με τη μορφή έτοιμου προς δράση φαρμάκου και έχει βιοδιαθεσιμότητα 80-100% όταν λαμβάνεται με το γεύμα και 66% όταν λαμβάνεται χωρίς φαγητό. Το φάρμακο χορηγείται μια φορά ημερησίως. Ο χρόνος ημίσειας ζωής του φαρμάκου είναι 5-9 ώρες σε νεότερης ηλικίας ασθενείς και 11-13 ώρες στους ηλικιωμένους ασθενείς και απεκκρίνεται από τους νεφρούς κατά 35%. Η μεγαλύτερη ποσότητα του φαρμάκου υπόκειται σε ηπατικό μεταβολισμό και απεκκρίνεται μέσω της οδού των χοληφόρων. [7, 9, 10]

Apixaban (Eliquis®): Το apixaban είναι ένας άμεσος αναστολέας του παράγοντα Χα. Αναστέλλει τόσο τον ελεύθερο παράγοντα Χα όσο και το δεσμευμένο παράγοντα Χα στο σύμπλεγμα της προθρομβινάσης και στο ινώδες. Χορηγείται από του στόματος με τη μορφή έτοιμου προς δράση φαρμάκου και έχει βιοδιαθεσιμότητα 50%. Το φάρμακο χορηγείται δυο φορές ημερησίως. Ο χρόνος ημίσειας ζωής του φαρμάκου είναι 12 ώρες και απεκκρίνεται από τους νεφρούς κατά 27%. Η μεγαλύτερη ποσότητα του φαρμάκου υπόκειται σε ηπατικό μεταβολισμό. [7, 11]

Edoxaban (Savaysa®): Το edoxaban είναι ένας άμεσος αναστολέας του παράγοντα Χα. Αναστέλλει τόσο τον ελεύθερο παράγοντα Χα όσο και το δεσμευμένο παράγοντα Χα στο σύμπλεγμα της προθρομβινάσης και στο ινώδες. Χορηγείται από του στόματος με τη μορφή έτοιμου προς δράση φαρμάκου και έχει βιοδιαθεσιμότητα 62% και η απορρόφηση του φαρμάκου αυξάνεται κατά 6-22%, όταν αυτό λαμβάνεται με το γεύμα. Το φάρμακο χορηγείται μια φορά ημερησίως. Ο χρόνος ημίσειας ζωής του φαρμάκου είναι 10-14 ώρες και απεκκρίνεται από τους νεφρούς κατά 50%. Ένα μέρος του φαρμάκου υπόκειται σε ηπατικό μεταβολισμό. [7, 12]

2.2 Κατάγματα του ισχίου

Η συντριπτική πλειοψηφία των καταγμάτων του ισχίου είναι συνέπεια πτώσης του ασθενούς εξ ιδίου ύψους και αφορούν ηλικιωμένους ασθενείς. Ο κίνδυνος κατάγματος του ισχίου αυξάνεται αναλογικά με την αύξηση της ηλικίας. Πάνω από το 90% των καταγμάτων του ισχίου είναι κατάγματα χαμηλής ενέργειας και αφορούν ασθενείς άνω των 70 ετών. [1, 13] Τα κατάγματα του ισχίου σε νέους ασθενείς είναι σχετικά σπάνια και αποδίδονται σε κακώσεις υψηλής ενέργειας με σύνοδες κακώσεις

ή σε επαναλαμβανόμενους μικροτραυματισμούς. [14] Πέρα από την ηλικία άλλοι παράγοντες κινδύνου για τα κατάγματα του ισχίου είναι η οστεοπόρωση και άλλα μεταβολικά νοσήματα των οστών, συνοσηρότητες που είναι πολύ κοινές σε ηλικιωμένους ασθενείς και ιδιαίτερα στις εμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Με την εμφάνιση οστεοπόρωσης σχετίζεται και το κάπνισμα, η υπέρμετρη κατανάλωση αλκοόλ και η πολυφαρμακία, καθώς συγκεκριμένοι φαρμακευτικοί παράγοντες έχουν συσχετισθεί με μείωση της οστικής πυκνότητας. [13] Άλλοι παράγοντες κινδύνου για τα κατάγματα του ισχίου είναι οι νεοπλασίες, είτε πρωτοπαθείς όγκοι είτε μεταστατικές εστίες στο ισχίο, αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης στο πλάσμα και τυχόν οστεομυελίτιδα ή άλλες λοιμώξεις των οστών της ανατομικής περιοχής του ισχίου. [15, 16] Επίσης στους ηλικιωμένους μια σειρά από άλλες συνοσηρότητες που δε σχετίζονται άμεσα με την επίδρασή τους στην οστική πυκνότητα, αλλά με τον αυξημένο κίνδυνο για πτώσεις είναι παρούσες. Ασθενείς με νοητική έκπτωση, μειωμένη οπτική οξύτητα, νευρομυικές παθήσεις και οστεοαρθρίτιδα έχουν αυξημένο κίνδυνο να υποστούν πτώση. Τέλος, ο κίνδυνος για κατάγματα ισχίου επηρεάζεται και από τη φυλή, καθώς διαπιστώνεται ότι αυτός είναι αυξημένος σε ανθρώπους της λευκής φυλής σε σχέση με τους καυκάσιους και τους έγχρωμους, στους οποίους η μείωση της οστικής πυκνότητας είναι μικρότερη με τη γήρανση. [13]

Τα κατάγματα του ισχίου διακρίνονται σε ενδοαρθρικά και εξωαρθρικά. Τα ενδοαρθρικά αφορούν είτε την κεφαλή του μηριαίου οστού, που ταξινομούνται με την ταξινόμηση του Pipkin, είτε τον αυχένα του μηριαίου οστού και διακρίνονται σε υποκεφαλικά, διαυχενικά και βασηοαυχενικά σύμφωνα με την ταξινόμηση του Garden, αν και υπάρχουν κι άλλες σχετικές ταξινομήσεις. [17, 18] Τα εξωαρθρικά κατάγματα του ισχίου διακρίνονται σε διατροχαντήρια και υποτροχαντήρια λαμβάνοντας υπόψη διάφορες ταξινομήσεις. Η προτιμότερη και συνηθέστερη αντιμετώπιση αυτών των καταγμάτων είναι χειρουργική. [19]

Οι περισσότεροι ασθενείς με κατάγματα ισχίου αντιμετωπίζονται χειρουργικά. Σε ορισμένους ασθενείς αποφασίζεται η συντηρητική αντιμετώπιση λαμβάνοντας υπόψη διάφορους παράγοντες, όπως την αντένδειξη για χειρουργική αποκατάσταση λόγω ύπαρξης συνοσηροτήτων, μειωμένης νοητικής κατάστασης και συνεργασίας και αδυναμία αυτοεξυπηρέτησης. [20] Η χειρουργική αποκατάσταση των καταγμάτων του ισχίου μπορεί να γίνει με εσωτερική οστεοσύνθεση με τη χρήση διαφόρων ήλων και πλάκων, με ημιολική πρόθεση με αντικατάσταση της κεφαλής του μηριαίου οστού ή με ολική αρθροπλαστική του ισχίου. Η επιλογή της μεθόδου εξαρτάται από διάφορους παράγοντες, όπως η ανατομική θέση του κατάγματος (κεφαλή, αυχένος, τροχαντήρες), ο βαθμός του κατάγματος (ταξινομήσεις, παρεκτόπιση), η ηλικία και η βιολογική κατάσταση του ασθενούς και οι συνοσηρότητες αυτού. [21, 22]

2.3 Κριτήρια επιλογής

Στην ανασκόπηση συμπεριλάβαμε μελέτες στις οποίες μελετάται η θρομβοπροφύλαξη με χρήση νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών σε ασθενείς με κατάγματα ισχίου. Πιο συγκεκριμένα, επιλέχθηκαν οι μελέτες στις οποίες συγκρίνεται η μετεγχειρητική χρήση των νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών με τα παρεντερικά χορηγούμενα αντιπηκτικά (HXMΒ, fondaparinux, κλασική ηπαρίνη) ως φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική αποκατάσταση κατάγματος ισχίου.

Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν: μελέτες οι οποίες αναφέρονται σε νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά που χρησιμοποιήθηκαν ως φαρμακευτική

θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική αποκατάσταση κατάγματος ισχίου και τα οποία είτε δεν έλαβαν έγκριση για ευρεία χρήση είτε αποσύρθηκαν, μελέτες στις οποίες οι ασθενείς ελάμβαναν τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά κατά τον προεγχειρητικό χρόνο, μελέτες που δεν συγκρίνουν τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά με τα παρεντερικά χορηγούμενα αντιπηκτικά και μελέτες που δεν αναφέρουν σαφώς τον αριθμό των ασθενών που έλαβαν το νεότερο από του στόματος αντιπηκτικό και τα παρεντερικά χορηγούμενα αντιπηκτικά ή τον αριθμό των ασθενών που εμφάνισε φλεβική θρομβοεμβολική νόσο ή αιμορραγικές επιπλοκές.

2.4 Μέθοδος βιβλιογραφικής αναζήτησης

Οι λέξεις-κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν στην αναζήτηση των μελετών για αυτή την ανασκόπηση ήταν anticoagulants, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban, thromboprophylaxis, hip fracture, femoral fracture. Η αναζήτηση μελετών έγινε στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων του PubMed, Medline, Cochrane, Scopus. Η τελευταία αναζήτηση πραγματοποιήθηκε στις 31 Μαρτίου 2020. Οι βιβλιογραφίες των μελετών που πληρούσαν τα κριτήρια αλλά και σχετικών με το θέμα συστηματικών ανασκοπήσεων και μετα-αναλύσεων διερευνήθηκαν προς ανεύρεση επιπλέον μελετών που δεν εντοπίστηκαν στην αρχική αναζήτηση. Η αρχική αναζήτηση έγινε με βάση των τίτλο και την περίληψη των μελετών και στις μελέτες που πληρούσαν τα κριτήρια αναζήτησης ανασύρθηκε το πλήρες κείμενό τους. Έπειτα, δημιουργήθηκε ένας πίνακας (πίνακας 1) με τα άρθρα που επιλέχθηκαν προκειμένου να συγκεντρωθούν τα αποτελέσματα που αφορούσαν την παρούσα ανασκόπηση.

2.5 Συλλογή δεδομένων

Ο συγκεντρωτικός πίνακας με τα άρθρα που πληρούσαν τα κριτήρια επιλογής και αφορούσαν την παρούσα ανασκόπηση (πίνακας 1) συμπεριλαμβάνει τα εξής στοιχεία: το όνομα του πρώτου συγγραφέα, το έτος δημοσίευσης της κάθε μελέτης, το είδος της κάθε μελέτης, τον αριθμό των ασθενών που έλαβαν νεότερο από του στόματος αντιπηκτικό και τον αριθμό αυτών που έλαβαν τα παρεντερικά χορηγούμενα αντιπηκτικά σε κάθε μελέτη, την ηλικία και το φύλο των ασθενών για κάθε ομάδα που μελετήθηκε.

Σε ένα δεύτερο πίνακα (πίνακας 2) παρουσιάζεται η αποτελεσματικότητα των αντιπηκτικών κάθε μελέτης. Πιο συγκεκριμένα, αναφέρεται ο αριθμός των ασθενών που έλαβαν νεότερο από του στόματος αντιπηκτικό και τον αριθμό αυτών που έλαβαν τα παρεντερικά χορηγούμενα αντιπηκτικά σε κάθε μελέτη, ο αριθμός των ασθενών που παρουσίασαν φλεβική θρομβοεμβολική νόσο γενικώς, αλλά και εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση κάτω άκρου και πνευμονική εμβολή ειδικότερα. Στις μελέτες που πληρούσαν τα κριτήρια της επιλογής η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος είτε ως εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση των κάτω άκρων είτε ως πνευμονική εμβολή διαπιστώνεται με απεικονιστικό έλεγχο.

Σε ένα τρίτο πίνακα (πίνακας 3) παρουσιάζεται η ασφάλεια των αντιπηκτικών της κάθε μελέτης. Πιο συγκεκριμένα, αναφέρεται ο αριθμός των ασθενών που έλαβαν νεότερο από του στόματος αντιπηκτικό και τον αριθμό αυτών που έλαβαν τα

παρεντερικά χορηγούμενα αντιπηκτικά σε κάθε μελέτη, ο αριθμός των ασθενών που εμφάνισαν αιμορραγικές επιπλοκές γενικώς, αλλά και μικρές και μείζονες αιμορραγίες ειδικότερα. Ως μείζων αιμορραγία ορίζεται η αιμορραγία η οποία προκαλεί θάνατο ασθενούς, πτώση της αιμοσφαιρίνης κατά 20 g/L, ανάγκη για μετάγγιση του ασθενούς με περισσότερες από 2 μονάδες αίματος και η αιμορραγία η οποία συμβαίνει σε ζωτικής σημασίας όργανο ή κλειστή κοιλότητα, όπως η ενδοκράνια, ενδονωτιαία ή ενδοφθάλμια αιμορραγία σύμφωνα με τα κριτήρια του Anderson και τη International Association of Thrombosis and Hemostasis Scientific Committee. [23, 24]

Τέλος, σε ένα τέταρτο πίνακα (πίνακας 4) παρουσιάζεται η θνητότητα των ασθενών που έλαβαν νεότερο από του στόματος αντιπηκτικό και αυτών που έλαβαν τα παρεντερικά χορηγούμενα αντιπηκτικά σε κάθε μελέτη ανεξάρτητα από την αιτία που την προκάλεσε.

Όνομα πρώτου συγγραφέα	Περιοδικό	Έτος δημοσίευσης	Είδος μελέτης	Ηλικία ασθενών υπό NOAC	Ηλικία ασθενών υπό ενέσιμα αντιπηκτικά (injectable)	Φύλο ασθενών υπό NOAC	Φύλο ασθενών υπό ενέσιμα αντιπηκτικά (injectable)
Tang Y.	Biomed Pharmacother.	2017	Τυχαιοποιημένη	72±14	68±17	A: 34 Θ: 62	A: 40 Θ: 55
Fuji T.	Thromb J.	2015	Τυχαιοποιημένη	86,5±4,3	85,7±8,9	A: 3 Θ: 19	A: 0 Θ: 20
Fuji T.	Thromb Res.	2014	Τυχαιοποιημένη	76,5±11	75,6±12	A: 11 Θ: 48	A: 7 Θ: 22
Goh EL.	Geriatr Orthop Surg Rehabil.	2020	Ανάδρομη κοόρτης	84,6±8,3	86,5±13,7	A: 19 Θ: 35	A: 85 Θ: 182
Zhang C.	J Int Med Res.	2018	Ανάδρομη κοόρτης	70,2±9,16	69,9±8,87	A: 113 Θ: 87	A: 110 Θ: 89

Πίνακας 1. Παρουσίαση των μελετών που πληρούν τα κριτήρια επιλογής με τα βασικά δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών των ομάδων που μελετήθηκαν. (NOAC: νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά, injectable: ενέσιμα αντιπηκτικά, A: άρρεν, Θ: Θήλυ)

Όνομα πρώτου συγγραφέα	Αριθμός ασθενών υπό NOAC	Αριθμός ασθενών υπό ενέσιμα αντιπηκτικά (injectable)	VTE (NOAC)	VTE (injectable)	DVT (NOAC)	DVT (injectable)	PE (NOAC)	PE (injectable)
Tang Y.	96	95	5	14	5	12	1	3
Fuji T.	22	20	0	0	0	0	0	0
Fuji T.	46	27	3	1	3	1	0	0
Goh EL.	54	267	0	9	0	1	0	8
Zhang C.	200	199	13	36	13	36	ΔΑ	ΔΑ
Σύνολο	418	608	21	60	21	50	1	11

Πίνακας 2. Αποτελεσματικότητα των αντιπηκτικών στις μελέτες που πληρούν τα κριτήρια επιλογής (NOAC: νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά, injectable: ενέσιμα αντιπηκτικά, VTE: φλεβική θρομβοεμβολική νόσος, DVT: εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, PE: πνευμονική εμβολή, ΔΑ: δεν αναφέρεται)

Όνομα πρώτου συγγραφέα	Αριθμός ασθενών υπό NOAC	Αριθμός ασθενών υπό ενέσιμα αντιπηκτικά (injectable)	Any bleeding (NOAC)	Any bleeding (injectable)	Minor bleeding (NOAC)	Minor bleeding (injectable)	Major bleeding (NOAC)	Major bleeding (injectable)
Tang Y.	96	95	47	46	28	28	19	18
Fuji T.	22	20	5	8	4	7	1	1
Fuji T.	59	29	15	5	13	3	1	1
Goh EL.	54	267	4	8	ΔΑ	ΔΑ	4	8
Zhang C.	200	199	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ
Σύνολο	431	610	71	67	45	38	25	28

Πίνακας 3. Ασφάλεια των αντιπηκτικών στις μελέτες που πληρούν τα κριτήρια επιλογής (NOAC: νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά, injectable: ενέσιμα αντιπηκτικά, Any bleeding: οποιαδήποτε αιμορραγία, Minor bleeding: Μικροαιμορραγία, Major bleeding: Μείζον αιμορραγία, ΔΑ: δεν αναφέρεται)

Όνομα πρώτου συγγραφέα	Αριθμός ασθενών υπό NOAC	Αριθμός ασθενών υπό ενέσιμα αντιπηκτικά (injectable)	Mortality (NOAC)	Mortality (injectable)
Tang Y.	96	95	0	1
Fuji T.	22	20	2	0
Fuji T.	59	29	0	0
Goh EL.	54	267	4	9
Zhang C.	200	199	35	37
Σύνολο	431	610	41	47

Πίνακας 4. Θνητότητα στις μελέτες που πληρούν τα κριτήρια επιλογής (NOAC: νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά, injectable: ενέσιμα αντιπηκτικά, Mortality: Θνητότητα)

2.6 Σύνθεση των δεδομένων και στατιστική ανάλυση

Για τη διενέργεια της στατιστικής ανάλυσης της παρούσας ανασκόπησης χρησιμοποιήθηκε η έκδοση 19.2.1 του MedCalc για Windows (λογισμικό MedCalc, Οστάνδη, Βέλγιο). Αρχικά διενεργήθηκε ανάλυση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας των από του στόματος αντιπηκτικών σε σύγκριση με τα παρεντερικά χορηγούμενα αντιπηκτικά από τα δεδομένα που προκύπτουν από τις τυχαιοποιημένες μελέτες. Στη συνέχεια διενεργήθηκε ανάλυση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας των από του στόματος αντιπηκτικών σε σύγκριση με τα παρεντερικά χορηγούμενα αντιπηκτικά από τα δεδομένα που προκύπτουν από το σύνολο των μελετών που πληρούσαν τα κριτήρια επιλογής ανεξάρτητα από το αν αυτές είναι τυχαιοποιημένες ή όχι. Με τον ίδιο τρόπο έγινε και ανάλυση της θνητότητας. Επίσης, διενεργήθηκε το student 's t-test για να διαπιστωθεί τυχόν στατιστικώς σημαντική διαφορά στην ηλικία των ασθενών που έλαβαν νεότερο από του στόματος αντιπηκτικό με τους ασθενείς της υποομάδας που έλαβαν παρεντερικά χορηγούμενο αντιπηκτικό. Η δοκιμασία διενεργήθηκε τόσο για την ανάλυση των τυχαιοποιημένων μελετών όσο και για το σύνολο των μελετών που πληρούν τα κριτήρια επιλογής. Αντίστοιχα για να διαπιστωθεί αν υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά ως προς το φύλο των ασθενών σε κάθε μελετώμενη υποομάδα διενεργήθηκε το Mann-Whitney U test. Σε όλες τις δοκιμασίες και την ανάλυση ως στατιστικώς σημαντική διαφορά ορίζεται το αποτέλεσμα που έχει $p < 0.05$. Τέλος, υπολογίστηκαν τα διαστήματα εμπιστοσύνης 95% σε όλες τις περιπτώσεις.

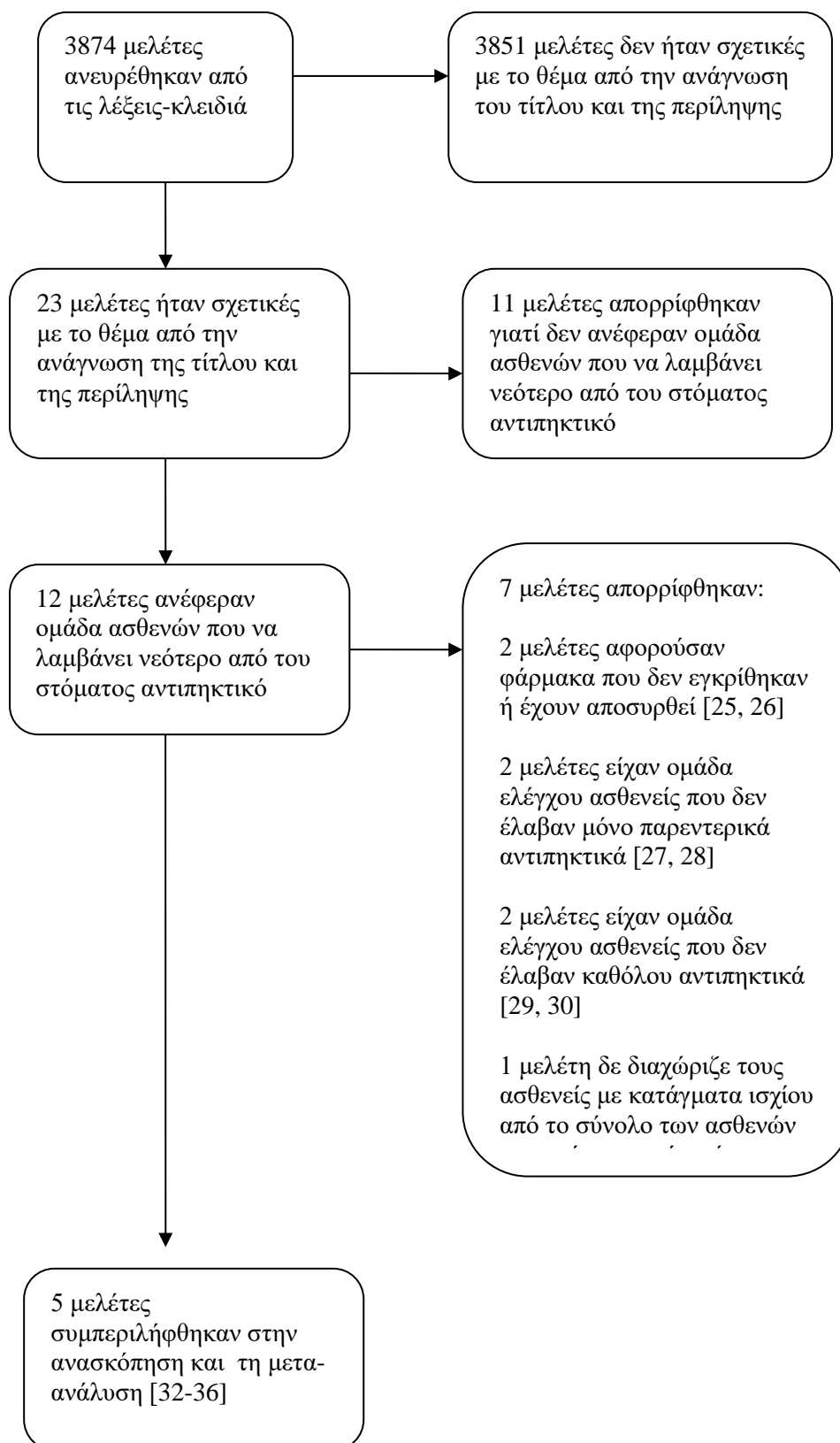
Κεφάλαιο 3: Αποτελέσματα

3.1 Ροή ανεύρεσης των μελετών

Από την αρχική αναζήτηση με τις λέξεις-κλειδιά προέκυψαν 3874 μελέτες στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων. Από την ανάγνωση των τίτλων και των περιλήψεων εντοπίστηκαν 23 μελέτες σχετικές με το θέμα. Από αυτές τις μελέτες, οι 12 περιέγραφαν σε μια τουλάχιστον από τις ομάδες των ασθενών που μελετούσαν την αποκλειστική χορήγηση νεότερου από το στόματος αντιπηκτικού ως φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική αποκατάσταση καταγμάτων του ισχίου. [25-36]

Από αυτές τις 12 μελέτες, απορρίφθηκαν 8 μελέτες για διάφορους λόγους. Πιο συγκεκριμένα, η μελέτη των Agnelli G. et al μελετούσε τη χρήση του ximelgatran, ενός άμεσου αναστολέα της θρομβίνης (παράγοντα II), που αποσύρθηκε λόγω της ηπατοτοξικότητας που προκαλούσε, ενώ η μελέτη των Eriksson BI. et al μελετούσε τη χρήση του TTP889, ενός αναστολέα του παράγοντα IXa, δεν πήρε τελικά έγκριση για ευρεία χρήση, καθώς η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου δεν ήταν η αναμενόμενη. [25, 26] Οι μελέτες των Lassen MR. et al και Hoffmeyer P. et al αφορούν σε υποομάδες ασθενών που είχαν συμπεριληφθεί στην μελέτη XAMOS και η ομάδα ελέγχου περιλαμβάνει ασθενείς που ελάμβαναν ως φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη μετεγχειρητικά όχι μόνο παρεντερικά χορηγούμενα αντιπηκτικά αλλά και ασπιρίνη καθώς και dabigatran (νεότερο από το στόματος αντιπηκτικό), καθώς η μελέτη XAMOS συνέκρινε τη χρήση του rivaroxaban με διάφορα άλλα αντιπηκτικά συμπεριλαμβανομένου και του dabigatran και δεν αναφέρεται ξεκάθαρα αν η υποομάδα ασθενών με κατάγματα ισχίου που αποτέλεσε την ομάδα ελέγχου για την υποομάδα των ασθενών που μας ενδιαφέρει ποια αντιπηκτικά έλαβε. [27, 28, 37] Στη μελέτη των Franklin NA. et al και των Zhang YM. et al η ομάδα ελέγχου ήταν ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε χειρουργική αποκατάσταση και δεν έλαβαν καθόλου φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη και η ομάδα μελέτης ήταν ασθενείς που έλαβαν αντιπηκτικό και κατά την προεγχειρητική περίοδο, με αποτέλεσμα να μην μπορούν να συγκριθεί η αποτελεσματικότητα των νεότερων από το στόματος αντιπηκτικών με τα παρεντερικά χορηγούμενα αντιπηκτικά. [29, 30] Η μελέτη των Long A. et al αναφέρει την εμφάνιση θρομβοεμβολικής νόσου και αιμορραγικών επιπλοκών στο σύνολο των ασθενών που μελετά η μελέτη χωρίς να διαχωρίζει τους ασθενείς με τα κατάγματα του ισχίου που εμφάνισαν αυτές τις επιπλοκές από το σύνολο των ασθενών με τα κατάγματα του κάτω άκρου. [31]

Οι υπόλοιπες πέντε μελέτες είναι αυτές που πληρούν τα κριτήρια επιλογής και συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυσή μας (Εικόνα 1). Οι τρεις από τις πέντε μελέτες που πληρούν τα κριτήρια επιλογής είναι τυχαίοποιημένες με σύνολο 321 ασθενών. Η μελέτη των Tang Y. et al συγκρίνει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του rivaroxaban με το enoxaparin, και δυο μελέτες των Fuji T. et al συγκρίνουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του edoxaban με το fondaparinux σε ασθενείς με νεφρική νόσο και την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του edoxaban με το enoxaparin. [32-34] Στη μελέτη με τους ασθενείς με τη νεφρική νόσο συμπεριλήφθηκε στην ανάλυσή μας η υποομάδα των ασθενών που είχε ίδιου σταδίου νεφρική νόσο με τους ασθενείς της ομάδας ελέγχου κι όχι το σύνολο των ασθενών. [33] Οι υπόλοιπες δυο μελέτες που πληρούν τα κριτήρια επιλογής είναι αναδρομικές μελέτες κοόρτης με σύνολο 720 ασθενών. Η μελέτη των Goh EL. et al συγκρίνει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των dabigatran, rivaroxaban, apixaban με το



Εικόνα 1: Διάγραμμα ροής ανεύρεσης μελετών

dalteparin και η μελέτη των Zhang C. et al συγκρίνει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του rivaroxaban με το nadroparin. [35, 36] Οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν συνολικά στην ανάλυσή μας είναι 1041.

Οι πέντε μελέτες που πληρούν τα κριτήρια επιλογής αφορούν ασθενείς με κατάγματα ισχίου. Ελέγχθηκε και αποκλείστηκε το ενδεχόμενο στην ανάλυσή μας να συμπεριληφθούν πληθυσμοί ίδιων ασθενών που μελετώνται σε δυο διαφορετικές μελέτες. Στους πίνακες 1 έως 4 παρουσιάζονται συνοπτικά οι μελέτες και οι υποομάδες των ασθενών που μελετήθηκαν σε κάθε μελέτη με τα αποτελέσματα κάθε μελέτης συνοπτικά ως προς την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των νεότερων από του στόματος χορηγούμενων αντιπηκτικών καθώς και των παρεντερικά χορηγούμενων αντιπηκτικών.

3.2 Αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης

3.2.1 Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών σε σύγκριση με τα παρεντερικά χορηγούμενα αντιπηκτικά ως φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς με κατάγματα ισχίου που υποβάλλονται σε χειρουργική αποκατάσταση (αποτέλεσμα από την ανάλυση των τυχαιοποιημένων μελετών)

Από τη διενέργεια του student 's t-test διαπιστώνεται ότι δεν υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά ως προς την ηλικία των ασθενών που έλαβαν νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά σε σχέση με αυτούς που έλαβαν παρεντερικά χορηγούμενα αντιπηκτικά ως φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη κατόπιν της χειρουργικής αποκατάστασης του κατάγματος του ισχίου (95% CI -2.62 με 6.42, $t_{(2)}=1.8$, $p=0.21$). Από τη διενέργεια του Mann-Whitney U test διαπιστώνεται ότι δεν υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά ως προς το φύλο των ασθενών που έλαβαν νεότερο από του στόματος αντιπηκτικό ($p=0.2$) και των ασθενών που έλαβαν παρεντερικά χορηγούμενο αντιπηκτικό ($p=0.4$).

Αποτελεσματικότητα. Οι κλινικές εκδηλώσεις που συμπεριλάβαμε στην ανάλυσή μας είναι η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος γενικά και η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και η πνευμονική εμβολή ειδικότερα. Από τις τρεις τυχαιοποιημένες μελέτες, οι δυο μελέτες των Fuji T. et al αναφέρουν ότι δεν υπήρχαν καθόλου επεισόδια πνευμονικής εμβολής και στη μια μελέτη αναφέρεται ότι δεν υπήρχαν καθόλου θρομβοεμβολικά επεισόδια. [33, 34] Στις μελέτες αυτές όπου δεν υπάρχει η αντίστοιχη κλινική εκδήλωση σε κανέναν ασθενή από τις δυο υποομάδες που μελετώνται δεν μπορεί να υπολογιστεί ο σχετικός κίνδυνος και επομένως η εκάστοτε μελέτη δεν μπορεί να συμπεριληφθεί στην στατιστική ανάλυση για τη συγκεκριμένη κλινική εκδήλωση.

Φλεβική θρομβοεμβολική νόσος. Δυο από τις τρεις τυχαιοποιημένες μελέτες με σύνολο 264 ασθενών αναφέρουν ασθενείς που εκδήλωσαν φλεβική θρομβοεμβολική νόσο. [32, 34] Δεν υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών που έλαβαν νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά και αυτών που έλαβαν παρεντερικά χορηγούμενα αντιπηκτικά (95% CI 0.2 με 1.1, RR=0.47, $p=0.08$). (Διάγραμμα 1)

Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση. Δυο από τις τρεις τυχαιοποιημένες μελέτες με σύνολο 264 ασθενών αναφέρουν ασθενείς που εκδήλωσαν εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση. [32, 34] Δεν υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών που έλαβαν νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά και αυτών που έλαβαν

παρεντερικά χορηγούμενα αντιπηκτικά (95% CI 0.22 με 1.3, RR=0.54, p=0.17). (Διάγραμμα 2)

Πνευμονική εμβολή. Μια από τις τρεις τυχαιοποιημένες μελέτες με σύνολο 191 ασθενών αναφέρει ασθενείς που εκδήλωσαν πνευμονική εμβολή. [32] Δεν υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών που έλαβαν νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά και αυτών που έλαβαν παρεντερικά χορηγούμενα αντιπηκτικά (95% CI 0.04 με 3.18, RR=0.34, p=0.34). (Διάγραμμα 3)

Ασφάλεια. Οι κλινικές εκδηλώσεις που συμπεριλάβαμε στην ανάλυσή μας είναι η οποιασδήποτε αιμορραγία γενικά και η μικροαιμορραγία και η μείζων αιμορραγία ειδικότερα. Και οι τρεις τυχαιοποιημένες μελέτες αναφέρουν εμφάνιση αιμορραγιών γενικά, αλλά και μικροαιμορραγιών και μειζόνων αιμορραγιών ειδικότερα. [32-34] Άρα και οι τρεις τυχαιοποιημένες μελέτες με σύνολο 1041 ασθενών συμμετέχουν στην ανάλυση των επιμέρους κλινικών εκδηλώσεων που σχετίζονται με την ασφάλεια των αντιπηκτικών.

Οποιαδήποτε αιμορραγία. Δεν υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών που έλαβαν νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά και αυτών που έλαβαν παρεντερικά χορηγούμενα αντιπηκτικά (95% CI 0.77 με 1.31, RR=1.00, p=0.99). (Διάγραμμα 4)

Μικροαιμορραγία. Δεν υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών που έλαβαν νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά και αυτών που έλαβαν παρεντερικά χορηγούμενα αντιπηκτικά (95% CI 0.70 με 1.50, RR=1.01, p=0.93). (Διάγραμμα 5)

Μείζων αιμορραγία. Δεν υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών που έλαβαν νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά και αυτών που έλαβαν παρεντερικά χορηγούμενα αντιπηκτικά (95% CI 0.58 με 1.74, RR=1.00, p=0.99). (Διάγραμμα 6)

Θνητότητα. Από τις τρεις τυχαιοποιημένες μελέτες, η μια μελέτη των Fujii T. et al αναφέρει ότι δεν υπήρχαν θάνατοι ασθενών σε καμιά από τις δυο μελετώμενες υποομάδες. [34] Στη μελέτη αυτή δεν μπορεί να υπολογιστεί ο σχετικός κίνδυνος και επομένως η μελέτη δεν μπορεί να συμπεριληφθεί στην στατιστική ανάλυση για τη θνητότητα. Οι υπόλοιπες δυο τυχαιοποιημένες μελέτες με σύνολο 233 ασθενών αναφέρουν ασθενείς που απεβίωσαν [33, 34] Δεν υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών που έλαβαν νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά και αυτών που έλαβαν παρεντερικά χορηγούμενα αντιπηκτικά (95% CI 0.24 με 8.48, RR=1.42, p=0.7). (Διάγραμμα 7)

3.2.2 Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών σε σύγκριση με τα παρεντερικά χορηγούμενα αντιπηκτικά ως φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς με κατάγματα ισχίου που υποβάλλονται σε χειρουργική αποκατάσταση (αποτέλεσμα από την ανάλυση όλων των μελετών που πληρούν τα κριτήρια επιλογής)

Από τη διενέργεια του student 's t-test διαπιστώνεται ότι δεν υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά ως προς την ηλικία των ασθενών που έλαβαν νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά σε σχέση με αυτούς που έλαβαν παρεντερικά χορηγούμενα αντιπηκτικά ως φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη κατόπιν της χειρουργικής αποκατάστασης του κατάγματος του ισχίου (95% CI -1.80 με 3.44, $t_{(4)}=0.87$, p=0.43). Από τη διενέργεια του Mann-Whitney U test διαπιστώνεται ότι δεν υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά ως προς το φύλο των ασθενών που έλαβαν

νεότερο από του στόματος αντιπηκτικό ($p=0.21$) και των ασθενών που έλαβαν παρεντερικά χορηγούμενο αντιπηκτικό ($p=0.55$).

Αποτελεσματικότητα. Οι κλινικές εκδηλώσεις που συμπεριλάβαμε στην ανάλυσή μας είναι η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος γενικά και η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και η πνευμονική εμβολή ειδικότερα. Από τις πέντε μελέτες που πληρούν τα κριτήρια επιλογής, οι δυο μελέτες των Fujii T. et al αναφέρουν ότι δεν υπήρχαν καθόλου επεισόδια πνευμονικής εμβολής και στη μια μελέτη αναφέρεται ότι δεν υπήρχαν καθόλου θρομβοεμβολικά επεισόδια. [33, 34] Επίσης, στη μελέτη των Zhang C. et al δεν αναφέρεται αν οι ασθενείς εμφάνισαν επεισόδια πνευμονικής εμβολής. [36] Στις μελέτες αυτές όπου δεν υπάρχει η αντίστοιχη κλινική εκδήλωση σε κανέναν ασθενή από τις δυο υποομάδες που μελετώνται ή δεν αναφέρεται πόσοι ασθενείς μπορεί να εμφάνισαν κάποια κλινική εκδήλωση δεν μπορεί να υπολογιστεί ο σχετικός κίνδυνος και επομένως η εκάστοτε μελέτη δεν μπορεί να συμπεριληφθεί στην στατιστική ανάλυση για τη συγκεκριμένη κλινική εκδήλωση.

Φλεβική θρομβοεμβολική νόσος. Τέσσερις από τις πέντε μελέτες που πληρούν τα κριτήρια επιλογής με σύνολο 984 ασθενών αναφέρουν ασθενείς που εκδήλωσαν φλεβική θρομβοεμβολική νόσο. [32, 34-36] Υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά υπέρ των ασθενών που έλαβαν νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά έναντι αυτών που έλαβαν παρεντερικά χορηγούμενα αντιπηκτικά (95% CI 0.24 με 0.63, RR=0.38, $p<0.001$). (Διάγραμμα 8)

Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση. Τέσσερις από τις πέντε μελέτες που πληρούν τα κριτήρια επιλογής με σύνολο 984 ασθενών αναφέρουν ασθενείς που εκδήλωσαν εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση. [32, 34-36] Υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά υπέρ των ασθενών που έλαβαν νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά έναντι αυτών που έλαβαν παρεντερικά χορηγούμενα αντιπηκτικά (95% CI 0.26 με 0.68, RR=0.42, $p<0.001$). (Διάγραμμα 9)

Πνευμονική εμβολή. Δυο από τις τρεις μελέτες που πληρούν τα κριτήρια επιλογής με σύνολο 512 ασθενών αναφέρουν ασθενείς που εκδήλωσαν πνευμονική εμβολή [32, 35] Δεν υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών που έλαβαν νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά και αυτών που έλαβαν παρεντερικά χορηγούμενα αντιπηκτικά (95% CI 0.05 με 1.85, RR=0.31, $p=0.2$). (Διάγραμμα 10)

Ασφάλεια. Οι κλινικές εκδηλώσεις που συμπεριλάβαμε στην ανάλυσή μας είναι η οποιασδήποτε αιμορραγία γενικά και η μικροαιμορραγία και η μείζων αιμορραγία ειδικότερα. Από τις πέντε μελέτες που πληρούν τα κριτήρια επιλογής, η μελέτη των Zhang C. et al αναφέρει ότι δεν βρέθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά για τις μείζονες αιμορραγίες, αλλά δεν αναφέρει τον αριθμό των ασθενών για καμία αιμορραγική επιπλοκή. [36] Επίσης, η μελέτη των Goh EL. et al δεν αναφέρει αριθμό ασθενών που εμφάνισαν μικροαιμορραγία, άρα όσον αφορά την μικροαιμορραγία, για την ανάλυσή μας απέμειναν οι τρεις τυχαιοποιημένες μελέτες και τα αποτελέσματα αναφέρθηκαν παραπάνω. [35] Στις μελέτες αυτές όπου δεν αναφέρεται πόσοι ασθενείς μπορεί να εμφάνισαν κάποια κλινική εκδήλωση δεν μπορεί να υπολογιστεί ο σχετικός κίνδυνος και επομένως η εκάστοτε μελέτη δεν μπορεί να συμπεριληφθεί στην στατιστική ανάλυση για τη συγκεκριμένη κλινική εκδήλωση.

Οποιαδήποτε αιμορραγία. Τέσσερις από τις πέντε μελέτες που πληρούν τα κριτήρια επιλογής με σύνολο 642 ασθενών αναφέρουν ασθενείς που εκδήλωσαν αιμορραγία. [32-35] Δεν υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά υπέρ των ασθενών που έλαβαν νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά έναντι αυτών που έλαβαν παρεντερικά χορηγούμενα αντιπηκτικά (95% CI 0.82 με 1.38, RR=1.06, $p=0.65$). (Διάγραμμα 11)

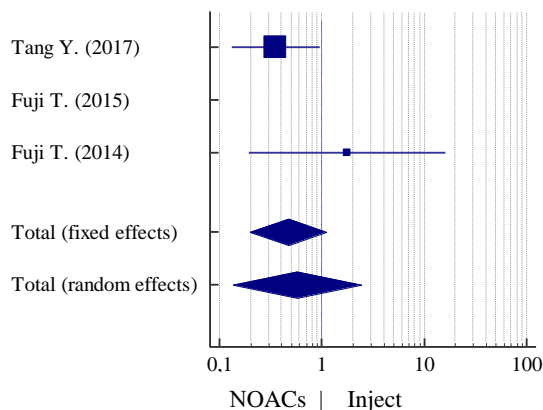
Μικροαιμορραγία. Οι μελέτες των Zhang C. et al και Goh EL. et al δεν αναφέρουν τον αριθμό των ασθενών που μπορεί να εμφάνισαν μικροαιμορραγία, άρα οι μελέτες που απομένουν για την ανάλυση είναι οι τρεις τυχαιοποιημένες μελέτες και τα αποτελέσματα αναφέρονται στο υποκεφάλαιο 3.2.1, παράγραφο «Ασφάλεια», υποπαράγραφο «Μικροαιμορραγία» [32-36] (Διάγραμμα 5)

Μείζων αιμορραγία. Τέσσερις από τις πέντε μελέτες που πληρούν τα κριτήρια επιλογής με σύνολο 642 ασθενών αναφέρουν ασθενείς που εκδήλωσαν μείζων αιμορραγία. [32-35] Δεν υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά υπέρ των ασθενών που έλαβαν νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά έναντι αυτών που έλαβαν παρεντερικά χορηγούμενα αντιπηκτικά (95% CI 0.72 με 1.92, RR=1.17, p=0.53). (Διάγραμμα 12)

Θνητότητα. Από τις πέντε μελέτες που πληρούν τα κριτήρια επιλογής, η μια μελέτη των Fuji T. et al αναφέρει ότι δεν υπήρχαν θάνατοι ασθενών σε καμιά από τις δυο μελετώμενες υποομάδες. [34] Στη μελέτη αυτή δεν μπορεί να υπολογιστεί ο σχετικός κίνδυνος και επομένως η μελέτη δεν μπορεί να συμπεριληφθεί στην στατιστική ανάλυση για τη θνητότητα. Οι υπόλοιπες τέσσερις μελέτες με σύνολο 953 ασθενών αναφέρουν ασθενείς που απεβίωσαν [32, 33, 35, 36] Δεν υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών που έλαβαν νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά και αυτών που έλαβαν παρεντερικά χορηγούμενα αντιπηκτικά (95% CI 0.72 με 1.54, RR=1.05, p=0.79). (Διάγραμμα 13)

Στην ανάλυσή μας δε διενεργήθηκε διάγραμμα funnel plot, επειδή ο αριθμός των μελετών είναι μικρός. Συνοψίζοντας τα αποτελέσματα, από την ανάλυση των τριών τυχαιοποιημένων μελετών δεν υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά στα θρομβοεμβολικά και αιμορραγικά επεισόδια και στην θνητότητα των ασθενών με κατάγματα ισχίου που έλαβαν φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη με νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά σε σχέση με τους αντίστοιχους ασθενείς που έλαβαν παρεντερικά χορηγούμενα αντιπηκτικά. Εισάγοντας στην ανάλυση και δυο αναδρομικές μελέτες κοόρτης που πληρούν τα κριτήρια επιλογής, διαπιστώνεται στατιστικώς σημαντικά μικρότερος κίνδυνος εμφάνισης φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου γενικά, αλλά και εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης στους ασθενείς με κατάγματα ισχίου που έλαβαν φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη με νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά σε σχέση με τους αντίστοιχους ασθενείς που έλαβαν παρεντερικά χορηγούμενα αντιπηκτικά. Όμως, συνεχίζει να μην υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά στην εμφάνιση πνευμονικής εμβολής και αιμορραγικών επιπλοκών και στη θνητότητα συγκρίνοντας τις ίδιες υποομάδες.

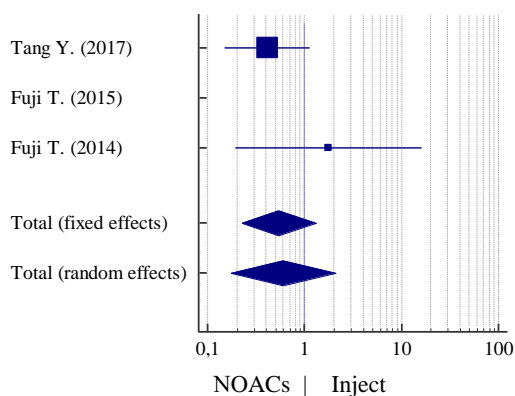
Η ύπαρξη στατιστικώς σημαντικής διαφοράς μεταξύ των μελετώμενων υποομάδων ασθενών της δεύτερης ανάλυσης που συμπεριλαμβάνει και τις αναδρομικές μελέτες κοόρτης στην εμφάνιση φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου και εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης αποδίδεται στη μελέτη των Zhang C. et al που περιλάμβανε και μεγάλο αριθμό ασθενών βαραινοντας περισσότερο από τις υπόλοιπες μελέτες στη στατιστική σημαντικότητα της διαφοράς των μελετώμενων υποομάδων. [36] Βέβαια και η μελέτη των Tang Y. et al εντοπίζει στατιστικώς σημαντική διαφορά στην εμφάνιση φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου, η οποία δεν υπάρχει για την εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, ενώ η στατιστικώς σημαντική διαφορά για τη φλεβική θρομβοεμβολική νόσο δεν υπάρχει κατά την πρώτη ανάλυση των τριών τυχαιοποιημένων μελετών μόνο, καθώς στην ανάλυση συμμετέχει και η μελέτη των Fuji T. et al που δεν εντοπίζει στατιστικώς σημαντική διαφορά όσον αφορά τη φλεβική θρομβοεμβολική νόσο. [32, 34]



Μελέτη	NOACs	Inject	RR	95% CI	P	Weight (%)	
						Fixed	Random
Tang Y. (2017)	5/96	14/95	0,35	0,13 to 0,94		83,58	69,83
Fuji T. (2015)	0/22	0/20	-				
Fuji T. (2014)	3/46	1/27	1,76	0,19 to 16,1		16,42	30,17
Total (fixed)	8/164	15/142	0,47	0,2 to 1,11	0,08	100,00	100,00
Total (random)	8/164	15/142	0,57	0,14 to 2,44	0,45	100,00	100,00

Ετερογένεια I^2 : 40,93% Q: 1,69 P=0,19

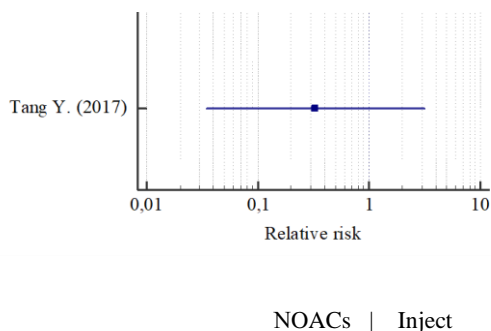
Διάγραμμα 1. Σχετικός κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου (NOACs: νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά, Inject: παρεντερικά χορηγούμενα αντιπηκτικά, RR-Relative risk: σχετικός κίνδυνος, CI: όρια εμπιστοσύνης, Weight: βαρύτητα)



Μελέτη	NOACs	Inject	RR	95% CI	P	Weight (%)	
						Fixed	Random
Tang Y. (2017)	5/96	12/95	0,41	0,15 to 1,13		82,93	73,97
Fuji T. (2015)	0/22	0/20	-				
Fuji T. (2014)	3/46	1/27	1,76	0,19 to 16,1		17,07	26,03
Total (fixed)	8/164	13/142	0,54	0,22 to 1,3	0,17	100,00	100,00
Total (random)	8/164	13/142	0,60	0,17 to 2,1	0,43	100,00	100,00

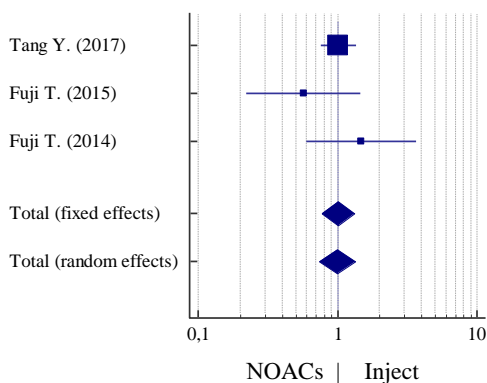
Ετερογένεια I^2 : 27,19% Q: 1,37 P=0,24

Διάγραμμα 2. Σχετικός κίνδυνος εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (NOACs: νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά, Inject: παρεντερικά χορηγούμενα αντιπηκτικά, RR-Relative risk: σχετικός κίνδυνος, CI: όρια εμπιστοσύνης, Weight: βαρύτητα)



Μελέτη	NOACs	Inject	RR	95% CI	P
Tang Y. (2017)	1/96	3/95	0,34	0,04 to 3,18	0,34

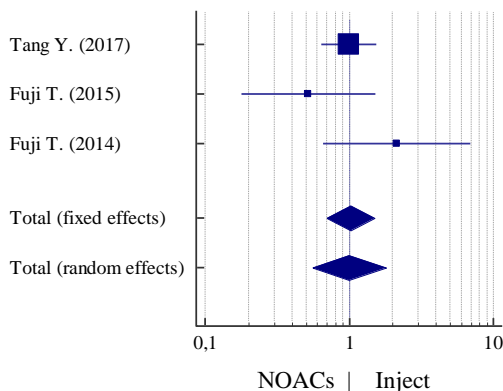
Διάγραμμα 3. Σχετικός κίνδυνος πνευμονικής εμβολής (NOACs: νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά, Inject: παρεντερικά χορηγούμενα αντιπηκτικά, RR-Relative risk: σχετικός κίνδυνος, CI: όρια εμπιστοσύνης, Weight: βαρύτητα)



Μελέτες	NOACs	Inject	RR	95% CI	P	Weight (%)	
						Fixed	Random
Tang Y. (2017)	47/96	46/95	1,01	0,76 to 1,35		83,42	80,11
Fuji T. (2015)	5/22	8/20	0,57	0,22 to 1,45		8,02	9,63
Fuji T. (2014)	15/59	5/29	1,48	0,59 to 3,66		8,56	10,25
Total (fixed effects)	67/177	59/144	1,00	0,77 to 1,31	0,99	100,00	100,00
Total (random effects)	67/177	59/144	0,99	0,74 to 1,34	0,97	100,00	100,00

Ετερογένεια I²: 4,72% Q: 2,1 P=0,35

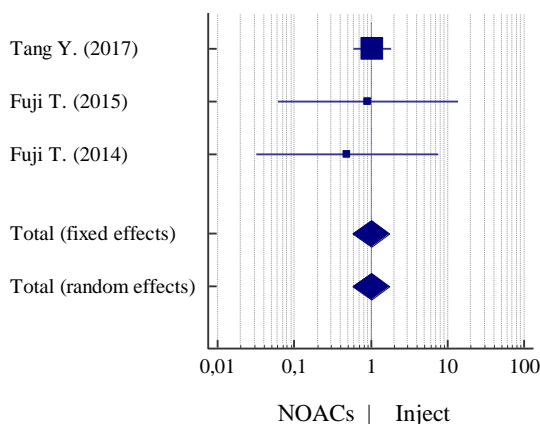
Διάγραμμα 4. Σχετικός κίνδυνος οποιασδήποτε αιμορραγίας (NOACs: νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά, Inject: παρεντερικά χορηγούμενα αντιπηκτικά, RR-Relative risk: σχετικός κίνδυνος, CI: όρια εμπιστοσύνης, Weight: βαρύτητα)



Μελέτες	NOACs	Inject	RR	95% CI	P	Weight (%)	
						Fixed	Random
Tang Y. (2017)	28/96	28/95	0,99	0,64 to 1,54		76,31	58,12
Fuji T. (2015)	4/22	7/20	0,52	0,18 to 1,51		12,95	22,42
Fuji T. (2014)	13/59	3/29	2,13	0,66 to 6,89		10,74	19,45
Total (fixed effects)	45/177	38/144	1,02	0,7 to 1,49	0,93	100,00	100,00
Total (random effects)	45/177	38/144	0,99	0,55 to 1,79	0,98	100,00	100,00

Ετερογένεια I²: 34,58% Q: 3,06 P=0,22

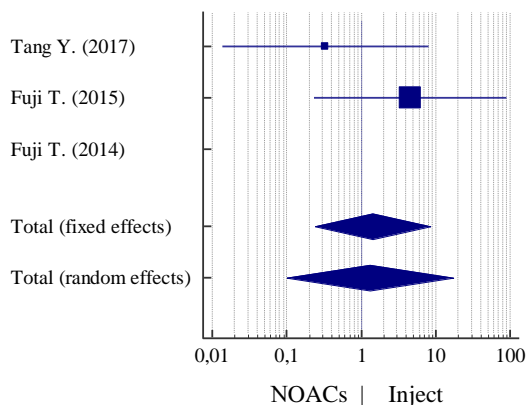
Διάγραμμα 5. Σχετικός κίνδυνος μικροαιμορραγίας (NOACs: νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά, Inject: παρεντερικά χορηγούμενα αντιπηκτικά, RR-Relative risk: σχετικός κίνδυνος, CI: όρια εμπιστοσύνης, Weight: βαρύτητα)



Μελέτες	NOACs	Inject	RR	95% CI	P	Weight (%)	
						Fixed	Random
Tang Y. (2017)	19/96	18/95	1,05	0,59 to 1,86		91,69	91,69
Fuji T. (2015)	1/22	1/20	0,91	0,06 to 13,59		4,20	4,20
Fuji T. (2014)	1/59	1/29	0,49	0,03 to 7,58		4,11	4,11
Total (fixed effects)	21/177	20/144	1,00	0,58 to 1,74	1,00	100,00	100,00
Total (random effects)	21/177	20/144	1,01	0,58 to 1,75	0,98	100,00	100,00

Ετερογένεια I²: 0% Q: 0,29 P=0,87

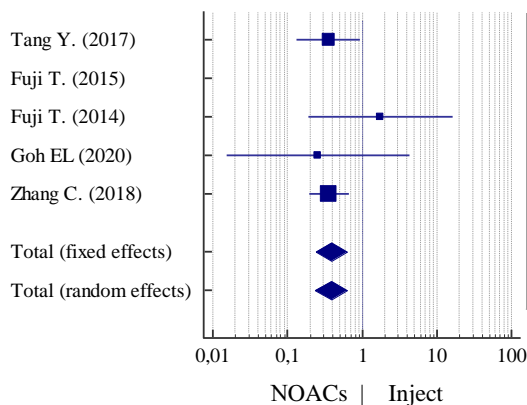
Διάγραμμα 6. Σχετικός κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας (NOACs: νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά, Inject: παρεντερικά χορηγούμενα αντιπηκτικά, RR-Relative risk: σχετικός κίνδυνος, CI: όρια εμπιστοσύνης, Weight: βαρύτητα)



Μελέτες	NOACs	Inject	RR	95% CI	P	Weight (%)	
						Fixed	Random
Tang Y. (2017)	0/96	1/95	0,33	0,01 to 8,0		46,60	47,56
Fuji T. (2015)	2/22	0/20	4,57	0,23 to 89,72		53,40	52,44
Fuji T. (2014)	0/59	0/29	-				
Total (fixed effects)	2/177	1/144	1,42	0,24 to 8,48	0,70	100,00	100,00
Total (random effects)	2/177	1/144	1,31	0,1 to 17,17	0,84	100,00	100,00

Ετερογένεια I²: 28,36% Q: 1,40 P=0,24

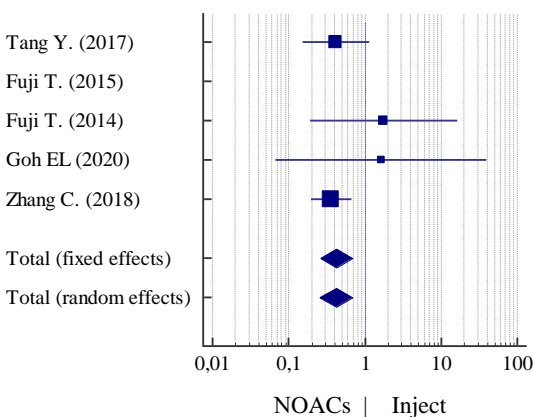
Διάγραμμα 7. Σχετικός κίνδυνος θνητότητας (NOACs: νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά, Inject: παρεντερικά χορηγούμενα αντιπηκτικά, RR-Relative risk: σχετικός κίνδυνος, CI: όρια εμπιστοσύνης, Weight: βαρύτητα)



Μελέτες	NOACs	Inject	RR	95% CI	P	Weight (%)	
						Fixed	Random
Tang Y. (2017)	5/96	14/95	0,35	0,13 to 0,94		25,24	25,24
Fuji T. (2015)	0/22	0/20	-				
Fuji T. (2014)	3/46	1/27	1,76	0,19 to 16,1		4,96	4,96
Goh EL (2020)	0/54	9/267	0,26	0,02 to 4,34		3,03	3,03
Zhang C. (2018)	13/200	36/199	0,36	0,2 to 0,66		66,77	66,77
Total (fixed effects)	21/418	60/608	0,38	0,27 to 0,63	<0,001	100,00	100,00
Total (random effects)	21/418	60/608	0,38	0,23 to 0,63	<0,001	100,00	100,00

Ετερογένεια I²: 0% Q: 1,97 P=0,58

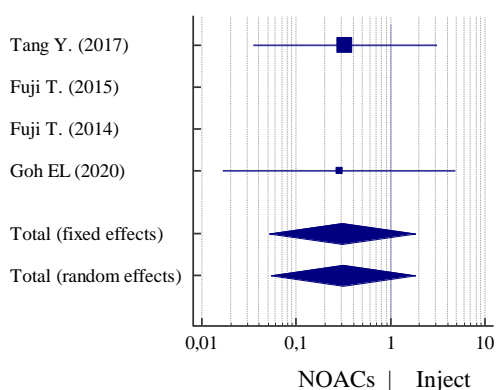
Διάγραμμα 8. Σχετικός κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου (NOACs: νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά, Inject: παρεντερικά χορηγούμενα αντιπηκτικά, RR-Relative risk: σχετικός κίνδυνος, CI: όρια εμπιστοσύνης, Weight: βαρύτητα)



Μελέτες	NOACs	Inject	RR	95% CI	P	Weight (%)	
						Fixed	Random
Tang Y. (2017)	5/96	12/95	0,41	0,15 to 1,13		24,53	24,53
Fuji T. (2015)	0/22	0/20	-				
Fuji T. (2014)	3/46	1/27	1,76	0,19 to 16,1		5,05	5,05
Goh EL (2020)	0/54	1/267	1,62	0,07 to 39,35		2,43	2,43
Zhang C. (2018)	13/200	36/199	0,36	0,2 to 0,66		67,99	67,99
Total (fixed effects)	21/418	50/608	0,42	0,26 to 0,68	<0,001	100,00	100,00
Total (random effects)	21/418	50/608	0,42	0,25 to 0,69	0,001	100,00	100,00

Ετερογένεια I²: 0% Q: 2,56 P=0,46

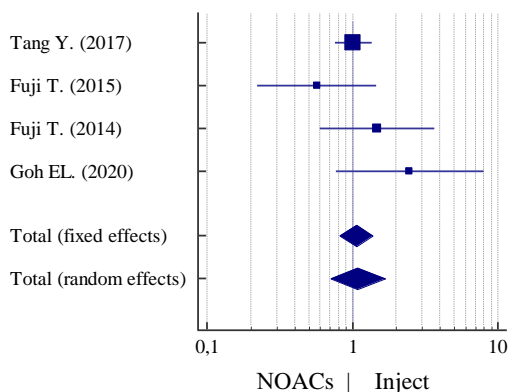
Διάγραμμα 9. Σχετικός κίνδυνος εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (NOACs: νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά, Inject: παρεντερικά χορηγούμενα αντιπηκτικά, RR-Relative risk: σχετικός κίνδυνος, CI: όρια εμπιστοσύνης, Weight: βαρύτητα)



Μελέτες	NOACs	Inject	RR	95% CI	P	Weight (%)	
						Fixed	Random
Tang Y. (2017)	1/96	3/95	0,330	0,03 to 3,12		61,49	61,49
Fuji T. (2015)	0/22	0/20	-				
Fuji T. (2014)	0/46	0/27	-				
Goh EL (2020)	0/54	8/267	0,287	0,02 to 4,89		38,51	38,51
Total (fixed)	1/218	11/409	0,309	0,05 to 1,85	0,2	100,00	100,00
Total (random)	1/218	11/409	0,312	0,05 to 1,82	0,2	100,00	100,00

Ετερογένεια I²: 0% Q: 0,01 P=0,94

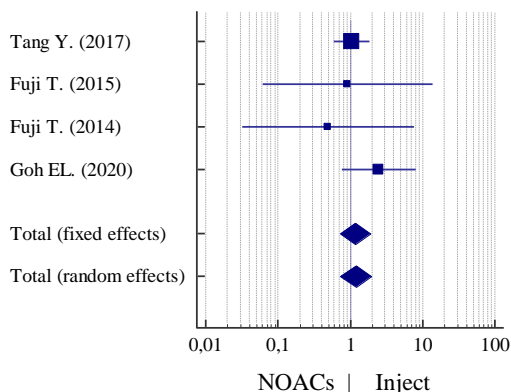
Διάγραμμα 10. Σχετικός κίνδυνος πνευμονικής εμβολής (NOACs: νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά, Inject: παρεντερικά χορηγούμενα αντιπηκτικά, RR-Relative risk: σχετικός κίνδυνος, CI: όρια εμπιστοσύνης, Weight: βαρύτητα)



Μελέτες	NOACs	Inject	RR	95% CI	P	Weight (%)	
						Fixed	Random
Tang Y. (2017)	47/96	46/95	1,01	0,76 to 1,35		79,28	54,94
Fuji T. (2015)	5/22	8/20	0,57	0,22 to 1,45		7,62	16,35
Fuji T. (2014)	15/59	5/29	1,48	0,59 to 3,66		8,13	17,18
Goh EL. (2020)	4/54	8/267	2,47	0,77 to 7,92		4,96	11,53
Total (fixed)	71/231	67/411	1,06	0,82 to 1,38	0,65	100,00	100,00
Total (random)	71/231	67/411	1,09	0,71 to 1,67	0,70	100,00	100,00

Ετερογένεια I²: 30,88% Q: 4,34 P=0,23

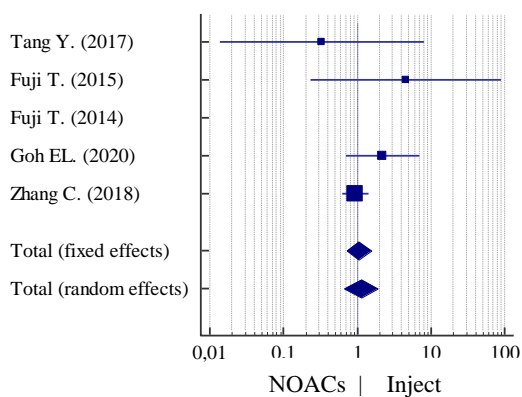
Διάγραμμα 11. Σχετικός κίνδυνος οποιασδήποτε αιμορραγίας (NOACs: νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά, Inject: παρεντερικά χορηγούμενα αντιπηκτικά, RR-Relative risk: σχετικός κίνδυνος, CI: όρια εμπιστοσύνης, Weight: βαρύτητα)



Μελέτες	NOACs	Inject	RR	95% CI	P	Weight (%)	
						Fixed	Random
Tang Y. (2017)	19/96	18/95	1,05	0,59 to 1,86		74,74	74,74
Fuji T. (2015)	1/22	1/20	0,91	0,06 to 13,59		3,42	3,42
Fuji T. (2014)	1/59	1/29	0,49	0,03 to 7,58		3,35	3,35
Goh EL. (2020)	4/54	8/267	2,47	0,77 to 7,92		18,49	18,49
Total (fixed)	25/231	28/411	1,17	0,72 to 1,92	0,53	100,00	100,00
Total (random)	25/231	28/411	1,19	0,72 to 1,96	0,5	100,00	100,00

Ετερογένεια I²: 0% Q: 2,15 P=0,54

Διάγραμμα 12. Σχετικός κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας (NOACs: νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά, Inject: παρεντερικά χορηγούμενα αντιπηκτικά, RR-Relative risk: σχετικός κίνδυνος, CI: όρια εμπιστοσύνης, Weight: βαρύτητα)



Μελέτες	NOACs	Inject	RR	95% CI	P	Weight (%)	
						Fixed	Random
Tang Y. (2017)	0/96	1/95	0,33	0,01 to 8,0		1,47	2,63
Fuji T. (2015)	2/22	0/20	4,57	0,23 to 89,72		1,68	3,01
Fuji T. (2014)	0/59	0/29	-				
Goh EL. (2020)	4/54	9/267	2,2	0,7 to 6,88		11,48	18,33
Zhang C. (2018)	35/200	37/199	0,94	0,62 to 1,43		85,36	76,04
Total (fixed)	41/431	47/610	1,06	0,72 to 1,54	0,79	100,00	100,00
Total (random)	41/431	47/610	1,12	0,67 to 1,89	0,67	100,00	100,00

Ετερογένεια I²: 9,5% Q: 3,31 P=0,35

Διάγραμμα 13. Σχετικός κίνδυνος θνητότητας (NOACs: νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά, Inject: παρεντερικά χορηγούμενα αντιπηκτικά, RR-Relative risk: σχετικός κίνδυνος, CI: όρια εμπιστοσύνης, Weight: βαρύτητα)

Κεφάλαιο 4: Συζήτηση

Στη βιβλιογραφία υπάρχει μια σειρά μελετών που εξετάζουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών ως φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ολική αρθροπλαστική ισχίου ή γόνατος και βάσει αυτών των μελετών τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά έχουν εγκριθεί και συμπεριληφθεί από τις κατευθυντήριες οδηγίες ως φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ολική αρθροπλαστική ισχίου ή γόνατος. [5, 6] Κάτι ανάλογο δεν έχει συμβεί και για τους ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική αποκατάσταση κατάγματος ισχίου, καθώς οι μελέτες που εξετάζουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών ως φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική αποκατάσταση κατάγματος ισχίου είναι λίγες και με σχετικά μικρό αριθμό ασθενών. Από τη βιβλιογραφική αναζήτηση δεν προέκυψε κάποια μετα-ανάλυση που να συγκρίνει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των νεότερων χορηγούμενων από του στόματος αντιπηκτικών με τα παρεντερικά χορηγούμενα αντιπηκτικά ως φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική αποκατάσταση κατάγματος ισχίου. Σκοπός αυτής της μελέτης είναι η συστηματική ανασκόπηση και η διενέργεια μετα-ανάλυσης αυτών των μελετών, ώστε να προκύψει ένα μεγαλύτερο δείγμα ασθενών που υποβλήθηκαν σε χειρουργική αποκατάσταση κατάγματος ισχίου και έλαβαν νεότερο από του στόματος αντιπηκτικό ως φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη.

Στη μελέτη μας διενεργήθηκαν δυο ξεχωριστές αναλύσεις: η πρώτη αφορούσε τυχαιοποιημένες μελέτες που πληρούσαν τα κριτήρια επιλογής και η δεύτερη το σύνολο των μελετών που πληρούσαν τα κριτήρια επιλογής, οπότε και ανευρεθήκαν επιπλέον δυο αναδρομικές μελέτες κόορτης. Στην πρώτη ανάλυση διαπιστώθηκε ότι δεν υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά στην αποτελεσματικότητα, την ασφάλεια και τη θνητότητα μεταξύ των ασθενών που έλαβαν νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά σε σχέση με αυτούς που έλαβαν παρεντερικά χορηγούμενα αντιπηκτικά. Στη δεύτερη ανάλυση διαπιστώθηκε ότι υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά με μικρότερο σχετικό κίνδυνο εμφάνισης φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου και εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης στους ασθενείς που έλαβαν νεότερο από του στόματος αντιπηκτικό, ενώ δεν υπήρχε στατιστικώς σημαντική διαφορά στην εκδήλωση πνευμονικής εμβολής, αιμορραγικών επιπλοκών και στη θνητότητα.

Από τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης διαπιστώνεται σε κάθε περίπτωση μη κατωτερότητα των νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών ως φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική αποκατάσταση κατάγματος ισχίου σε σχέση με τα παρεντερικά χορηγούμενα αντιπηκτικά στην εμφάνιση θρομβοεμβολικών και αιμορραγικών επιπλοκών και στη θνητότητα. Μάλιστα στο δεύτερο σκέλος της ανάλυσης, που συμπεριλαμβάνονται όλες οι μελέτες που πληρούν τα κριτήρια επιλογής πέρα των τυχαιοποιημένων μελετών και το δείγμα των ασθενών αυξάνεται, αποδεικνύεται ανωτερότητα των νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών στην εμφάνιση φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου και εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης σε σχέση με τα παρεντερικά χορηγούμενα αντιπηκτικά, αφού σε αυτές τις κλινικές εκδηλώσεις προκύπτει στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των μελετώμενων υποομάδων των ασθενών.

Λαμβάνοντας υπόψη τα αποτελέσματα των μελετών που συμπεριλαμβάνονται στην παρούσα μελέτη αλλά και άλλων μελετών, όπως η ΧΑΜΟΣ, διάφορες χώρες έχουν ξεκινήσει τη χρήση των νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών ως

φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική αποκατάσταση κατάγματος ισχίου, όπως για παράδειγμα η Ελβετία και η Κολομβία. [27, 28] Παρόμοια αποτελέσματα υποστηρίζουν και δυο μελέτες ασθενών-μαρτύρων. Η μελέτη των Zhang YM. et al με ένα δείγμα 236 ασθενών συγκρίνει δυο ομάδες ασθενών αποτελούμενες από 118 ασθενείς η καθεμιά, που στη μεν μια ομάδα χορηγήθηκε το rivanoxaban ενώ στην άλλη όχι, και οι ασθενείς έλαβαν μόνο υγρό potoginseng και ταμπλέτα Qushang. Υπήρχε στατιστικώς λιγότεροι ασθενείς που εμφάνισαν εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, αλλά δεν υπήρχε στατιστικώς σημαντική διαφορά στην εκδήλωση πνευμονικής εμβολής και αιμορραγικών επιπλοκών. [30] Η μελέτη των Franklin NA. et al συγκρίνει ασθενείς που έλαβαν νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά και ασθενείς που δεν έλαβαν φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη και υποβλήθηκαν σε χειρουργική αποκατάσταση κατάγματος ισχίου. Σε αυτή τη μελέτη δεν βρέθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των δυο ομάδων ασθενών ως προς τα θρομβοεμβολικά και αιμορραγικά επεισόδια. Σε αυτή τη μελέτη οι ασθενείς λάμβαναν τα αντιπηκτικά και προεγχειρητικά. [29] Σε αυτές τις μελέτες η ομάδα των ασθενών που αποτελούσαν την ομάδα ελέγχου δεν έλαβαν καθόλου φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη και για αυτό δεν συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυσή μας.

Επειδή οι κατευθυντήριες οδηγίες της ευρωπαϊκής καρδιολογικής εταιρείας συνιστούν τη χρήση των νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, έχουν προκύψει ερωτήματα, όπως αυτό της επίδρασης των νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών στο μεταβολισμό των οστών από την άποψη αν τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά αυξάνουν την οστεοπόρωση οδηγώντας σε περισσότερους ασθενείς που πάσχουν κατάγματα ισχίου και αν η λήψη αυτών των αντιπηκτικών καθυστερεί την αντιμετώπιση των ασθενών με κατάγματα ισχίου με αποτέλεσμα τη χειρότερη έκβαση αυτών. [7] Όσον αφορά το πρώτο ζήτημα οι περισσότερες μελέτες συμφωνούν ότι τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά σχετίζονται με μικρότερο κίνδυνο καταγμάτων σε σχέση με τα κουμαρινικά αντιπηκτικά. [38, 39] Για το δεύτερο ζήτημα φαίνεται πως δεν υπάρχει συμφωνία μεταξύ των μελετών. Υπάρχουν μελέτες, όπως αυτή των Cafaro T. et al που υποστηρίζουν ότι η λήψη των νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών καθυστερεί την αντιμετώπιση των ασθενών με κατάγματα ισχίου με αποτέλεσμα αυτοί να έχουν χειρότερη έκβαση. [40] Όμως, αρκετές μελέτες πλέον, όπως αυτή των Schuetze K. et al, υποστηρίζουν ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά μπορούν να αντιμετωπιστούν εγκαίρως, αποφεύγοντας την παράταση της ενδοοσσοκομειακής νοσηλείας, με καλή έκβαση. [41]

Η μετεγχειρητική πώρωση των καταγμάτων δεν επηρεάζεται ιδιαίτερα από τη χρήση των νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών. Σύμφωνα με τη μελέτη των Pelaez-Damy P. et al σε ένα δείγμα 32 ασθενών δεν διαπιστώθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά στο χρόνο πώρωσης των καταγμάτων των κάτω άκρων σε ασθενείς που έλαβαν rivanoxaban σε σχέση με ασθενείς που έλαβαν HXMB. [42] Σε παρόμοια αποτελέσματα καταλήγουν και μελέτες που διενεργήθηκαν σε ζώα και πιο συγκεκριμένα σε μύες. Η μελέτη των Demirtas A. et al που διενεργήθηκε σε μύες με συνολικό αριθμό 32 μυών διαπιστώνει ότι η χρήση του rivanoxaban δεν προκαλεί σημαντική διαφορά στην πώρωση των καταγμάτων βραχυπρόθεσμα. Στην ίδια μελέτη με το δείγμα των μυών-ελέγχου συγκρίθηκαν και μύες που έλαβαν θρομβοπροφύλαξη με fondaparinux και enoxaparin, όπου επίσης δεν διαπιστώθηκε διαφορά στην πώρωση των καταγμάτων βραχυπρόθεσμα. [43]

Όσον αφορά τη χρήση άλλων νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών σε ασθενείς με κατάγματα κάτω άκρων υπάρχουν δυο μελέτες για ασθενείς που

υποβλήθηκαν σε χειρουργική αποκατάσταση κατάγματος ισχίου. Οι Agnelli G. et al στη μελέτη τους, που ήταν μια διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη, εξέτασαν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του ximelgatran, ενός άμεσου αναστολέα της θρομβίνης (παράγοντα II). Όμως λόγω των ευρημάτων που συνηγορούσαν με αυξημένο κίνδυνο ηπατοτοξικότητας, αν και αρχικά το φάρμακο κυκλοφόρησε σε ορισμένες χώρες, τελικά αποσύρθηκε. [25] Η μελέτη των Eriksson BI. et al μελετούσε τη χρήση του TTP889, ενός αναστολέα του παράγοντα IXa και ήταν επίσης μια διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη. Σε αυτή τη μελέτη όλοι οι ασθενείς έλαβαν ΗΧΜΒ ή κλασική ηπαρίνη για 5 έως 9 ημέρες μετεγχειρητικά ως κλασική φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη και έπειτα οι ασθενείς τυχαιοποιούνταν σε δυο ομάδες: αυτοί που συνέχισαν με τη λήψη του TTP889 και αυτοί που συνέχισαν με placebo. Δεν υπήρχε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των δυο υποομάδων των ασθενών ως προς την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του φαρμάκου. Τα απογοητευτικά αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου οδήγησαν στην εγκατάλειψή του. [26] Τα darexaban, eribaxaban και letaxaban είναι νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά που έχουν μελετηθεί σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε ολική αρθροπλαστική ισχίου ή/και γόνατος με ικανοποιητικά ευρήματα όσον αφορά την αποτελεσματικότητα και την ασφάλειά τους και μελέτες βρίσκονται υπό εξέλιξη. Αντιθέτως, για άλλα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά, όπως τα odiparcil και LY517717 που έχουν μελετηθεί σε παρόμοιους ασθενείς, δεν έχουν ανευρεθεί περαιτέρω εξελίξεις μετά από κάποιες αρχικές μελέτες. Το odiparcil παρουσίασε απογοητευτικά αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητά του και για αυτό κάποιες μελέτες με αυτό το φάρμακο τερματίστηκαν πρόωρα. Το LY517717 παρουσίασε ενθαρρυντικά αποτελέσματα στην αρχική μελέτη ως προς την αποτελεσματικότητα και την ασφάλειά του, αλλά αυτή τη στιγμή δεν διεξάγονται μελέτες με αυτόν τον παράγοντα. [44] Επίσης τα τελευταία χρόνια έχουν αναπτυχθεί και οι αναστολείς των παραγόντων XI και XII, προκειμένου να διαπιστωθεί αν είναι αποτελεσματικά αντιπηκτικά σε διάφορες ομάδες ασθενών. Στη μελέτη των Buller HR. et al μελετήθηκε η αποτελεσματικότητα του παράγοντα FXI-ASO, ο οποίος είναι ένα ολιγονουκλεοτίδιο που εκλεκτικά μειώνει τα επίπεδα του παράγοντα XI, σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ολική αρθροπλαστική γόνατος με τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης να είναι ενθαρρυντικά. [45, 46]

Υπάρχουν περιορισμοί που αφορούν την παρούσα μελέτη. Ο αριθμός των ασθενών των τυχαιοποιημένων μελετών που συμμετέχουν στην πρώτη μετα-ανάλυση είναι μικρός. Προσθέτοντας και τους ασθενείς όλων των μελετών που πληρούν τα κριτήρια επιλογής, οι οποίες είναι δυο αναδρομικές μελέτες κοόρτης, αυξάνεται σχετικά ο αριθμός των ασθενών που συμμετέχουν στη δεύτερη ανάλυση ως δείγμα, αλλά οι εξαγόμενες αναλύσεις, αποτελέσματα και συμπεράσματα βασίζονται σε μελέτες που δεν είναι αποκλειστικά τυχαιοποιημένες και μειώνεται έτσι η αξιοπιστία τους έστω και σε μικρό βαθμό, αφού οι μελέτες κοόρτης είναι δεύτερες σε αξιοπιστία αποτελεσμάτων και συμπερασμάτων μετά τις τυχαιοποιημένες μελέτες. Επίσης, ο αριθμός των μελετών που πληρούσαν τα κριτήρια επιλογής είναι σχετικά μικρός κι έτσι δεν υπάρχει δυνατότητα διενέργειας διαγράμματος funnel plot και πολυπαραγοντικής ανάλυσης. Διαπιστώνεται η ανάγκη διενέργειας περισσότερων τυχαιοποιημένων μελετών με μεγαλύτερο δείγμα ασθενών που να λαμβάνουν νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά ως φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική αποκατάσταση ισχίου. Επιπροσθέτως, οι μελέτες που πληρούσαν τα κριτήρια επιλογής χρησιμοποιούσαν στο δείγμα ασθενών που μελετούσαν διαφορετικές φαρμακευτικές ουσίες των νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών. Οι φαρμακευτικές ουσίες αυτές, αν και παρουσιάζουν παρόμοια

δράση, δεν παύουν να είναι ουσίες με διαφορετικές φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες. Διαπιστώνεται λοιπόν η ανάγκη για τη διενέργεια περισσότερων μελετών στο μέλλον για κάθε νεότερο από του στόματος αντιπηκτικό για τη διεξαγωγή ασφαλέστερων αποτελεσμάτων και συμπερασμάτων.

Κεφάλαιο 5: Σύνοψη διπλωματικής εργασίας

Στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση μελετήσαμε την χρήση των νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών ως φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική αποκατάσταση κατάγματος ισχίου. Αναλύοντας τα δεδομένα από τυχαιοποιημένες μελέτες που πληρούν τα κριτήρια επιλογής, διαπιστώνουμε ότι δεν υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά στην αποτελεσματικότητα, την ασφάλεια και τη θνητότητα από τη χρήση των νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών σε σχέση με τα παρεντερικά χορηγούμενα αντιπηκτικά ως φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική αποκατάσταση κατάγματος ισχίου. Αναλύοντας τα δεδομένα από το σύνολο των εργασιών που πληρούν τα κριτήρια επιλογής, διαπιστώνουμε ότι υπάρχει στατιστικώς μικρότερος κίνδυνος στην εκδήλωση φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου και εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης στους ασθενείς που λαμβάνουν νεότερο από του στόματος αντιπηκτικό σε σχέση με του ασθενείς που λαμβάνουν τα παρεντερικά χορηγούμενα αντιπηκτικά ως φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη σε χειρουργική αποκατάσταση κατάγματος ισχίου, ενώ δεν υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά στην εκδήλωση πνευμονικής εμβολής, στην ασφάλεια και τη θνητότητα μεταξύ αυτών των υποομάδων των ασθενών που υποβάλλονται σε χειρουργική αποκατάσταση κατάγματος ισχίου. Στο μέλλον θα πρέπει να διεξαχθούν περισσότερες τυχαιοποιημένες μελέτες με μεγαλύτερο δείγμα ασθενών που να εξετάζουν την αποτελεσματικότητα, την ασφάλεια και τη θνητότητα των νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών ως φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική αποκατάσταση κατάγματος ισχίου και μελέτες στις οποίες θα διερευνώνται ξεχωριστά τα διαφορετικά από του στόματος νεότερα αντιπηκτικά στους ίδιους ασθενείς, καθώς κάθε παράγοντας που ανήκει στην ομάδα των νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών έχει διαφορετικές φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες, ώστε να εξαχθούν ασφαλέστερα αποτελέσματα και συμπεράσματα.

Βιβλιογραφία

- [1] **Kannus P, Parkkari J, Sievänen H, Heinonen A, Vuori I, Järvinen M.** “Epidemiology of hip fractures.” *Bone*. 1996 Jan;18(1 Suppl):57S-63S.
- [2] **Kannus P, Niemi S, Parkkari J, Sievänen H.** “Continuously declining incidence of hip fracture in Finland: Analysis of nationwide database in 1970-2016.” *Arch Gerontol Geriatr*. 2018 Jul - Aug;77:64-67.
- [3] **Bagot CN, Arya R.** “Virchow and his triad: a question of attribution.” *Br J Haematol*. 2008 Oct;143(2):180-90.
- [4] **Caprini JA.** “Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care.” *Dis Mon*. 2005 Feb-Mar;51(2-3):70-8.
- [5] **Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S et al.** “Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines.” *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e278S-e325S.
- [6] **Fleivas DA, Megaloikonomos PD, Dimopoulos L, Mitsiokapa E, Koulouvaris P, Mavrogenis AF.** “Thromboembolism prophylaxis in orthopaedics: an update.” *EFORT Open Rev*. 2018 Apr 27;3(4):136-148.
- [7] **Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L et al.** “The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation.” *Eur Heart J*. 2018 Apr 21;39(16):1330-1393.
- [8] **Stangier J, Rathgen K, Stähle H, Gansser D, Roth W.** “The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects.” *Br J Clin Pharmacol*. 2007 Sep;64(3):292-303.
- [9] **Mueck W, Lensing AW, Agnelli G, Decousus H, Prandoni P, Misselwitz F.** “Rivaroxaban: population pharmacokinetic analyses in patients treated for acute deep-vein thrombosis and exposure simulations in patients with atrial fibrillation treated for stroke prevention.” *Clin Pharmacokinet*. 2011 Oct;50(10):675-86.
- [10] **Kubitza D, Becka M, Voith B, Zuehlsdorf M, Wensing G.** “Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59-7939, an oral, direct factor Xa inhibitor.” *Clin Pharmacol Ther*. 2005 Oct;78(4):412-21.
- [11] **Raghavan N, Frost CE, Yu Z, He K, Zhang H, Humphreys WG et al.** “Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans.” *Drug Metab Dispos*. 2009 Jan;37(1):74-81.

- [12] **Ogata K, Mendell-Harary J, Tachibana M, Masumoto H, Oguma T, Kojima M et al.** “Clinical safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the novel factor Xa inhibitor edoxaban in healthy volunteers.” *J Clin Pharmacol*. 2010 Jul;50(7):743-53.
- [13] **Cumming RG, Nevitt MC, Cummings SR.** “Epidemiology of hip fractures.” *Epidemiol Rev*. 1997;19(2):244-57.
- [14] **Arisumi S, Mawatari T, Ikemura S, Matsui G, Iguchi T, Mitsuyasu H.** “Spontaneous bilateral femoral neck fractures in a young male adult: a case report and literature review.” *BMC Musculoskelet Disord*. 2019 Oct 15;20(1):449.
- [15] **Zhu Y, Shen J, Cheng Q, Fan Y, Lin W.** “Plasma homocysteine level is a risk factor for osteoporotic fractures in elderly patients.” *Clin Interv Aging*. 2016 Aug 18;11:1117-21.
- [16] **Shrader MW, Schwab JH, Shaughnessy WJ, Jacofsky DJ.** “Pathologic femoral neck fractures in children.” *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 2009 Feb;38(2):83-6; discussion 86.
- [17] **Romeo NM, Firoozabadi R.** “Classifications in Brief: The Pipkin Classification of Femoral Head Fractures.” *Clin Orthop Relat Res*. 2018 May;476(5):1114-1119.
- [18] **Caviglia HA, Osorio PQ, Comando D.** “Classification and diagnosis of intracapsular fractures of the proximal femur.” *Clin Orthop Relat Res*. 2002 Jun;(399):17-27.
- [19] **Jensen JS.** “Classification of trochanteric fractures.” *Acta Orthop Scand*. 1980 Oct;51(5):803-10.
- [20] **Sarwark JF, Rosemont I.** “Essentials of musculoskeletal care.” *American Academy of Orthopaedic Surgeons* (2010).
- [21] **Dolatowski FC, Frihagen F, Bartels S, Opland V, Šaltytė Benth J, Talsnes O, Hoelsbrekken SE, Utvåg SE.** “Screw Fixation Versus Hemiarthroplasty for Nondisplaced Femoral Neck Fractures in Elderly Patients: A Multicenter Randomized Controlled Trial.” *J Bone Joint Surg Am*. 2019 Jan 16;101(2):136-144.
- [22] **Metcalf D, Judge A, Perry DC, Gabbe B, Zogg CK, Costa ML.** “Total hip arthroplasty versus hemiarthroplasty for independently mobile older adults with intracapsular hip fractures.” *BMC Musculoskelet Disord*. 2019 May 17;20(1):226.
- [23] **Anderson DR, Dunbar MJ, Bohm ER, Belzile E, Kahn SR, Zukor D et al.** “Aspirin versus low-molecular-weight heparin for extended venous thromboembolism prophylaxis after total hip arthroplasty: a randomized trial.” *Ann Intern Med*. 2013 Jun 4;158(11):800-6.

- [24] **Schulman S, Angerås U, Bergqvist D, Eriksson B, Lassen MR, Fisher W.** “Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients.” *J Thromb Haemost.* 2010 Jan;8(1):202-4.
- [25] **Agnelli G, Eriksson BI, Cohen AT, Bergqvist D, Dahl OE, Lassen MR et al.** “Safety assessment of new antithrombotic agents: lessons from the EXTEND study on ximelagatran.” *Thromb Res.* 2009;123(3):488-97.
- [26] **Eriksson BI, Dahl OE, Lassen MR, Ward DP, Rothlein R, Davis G et al.** “Partial factor IXa inhibition with TTP889 for prevention of venous thromboembolism: an exploratory study.” *J Thromb Haemost.* 2008 Mar;6(3):457-63.
- [27] **Lassen MR, Haas S, Kreutz R, Mantovani LG, Holberg G, Turpie AG.** “Rivaroxaban for Thromboprophylaxis After Fracture-Related Orthopedic Surgery in Routine Clinical Practice.” *Clin Appl Thromb Hemost.* 2016 Mar;22(2):138-46.
- [28] **Hoffmeyer P, Simmen H, Jakob M, Sommer C, Platz A, Ilchmann T et al.** “Rivaroxaban for Thromboprophylaxis After Nonelective Orthopedic Trauma Surgery in Switzerland.” *Orthopedics.* 2017 Mar 1;40(2):109-116.
- [29] **Franklin NA, Ali AH, Hurley RK, Mir HR, Beltran MJ.** “Outcomes of Early Surgical Intervention in Geriatric Proximal Femur Fractures Among Patients Receiving Direct Oral Anticoagulation.” *J Orthop Trauma.* 2018 Jun;32(6):269-273.
- [30] **Zhang YM, Jiang X, Sun YS.** “Effect of rivaroxaban on preventing deep vein thrombosis in aged diabetics with femoral neck fractures after hip replacement.” *Biosci Rep.* 2017 Jun 21;37(3).
- [31] **Long A, Zhang L, Zhang Y, Jiang B, Mao Z, Li H et al.** “Efficacy and safety of rivaroxaban versus low-molecular-weight heparin therapy in patients with lower limb fractures.” *J Thromb Thrombolysis.* 2014 Oct;38(3):299-305.
- [32] **Tang Y, Wang K, Shi Z, Yang P, Dang X.** “A RCT study of Rivaroxaban, low-molecular-weight heparin, and sequential medication regimens for the prevention of venous thrombosis after internal fixation of hip fracture.” *Biomed Pharmacother.* 2017 Aug;92:982-988.
- [33] **Fuji T, Fujita S, Kawai Y, Abe Y, Kimura T, Fukuzawa M et al.** “A randomized, open-label trial of edoxaban in Japanese patients with severe renal impairment undergoing lower-limb orthopedic surgery.” *Thromb J.* 2015 Jan 30;13(1):6.
- [34] **Fuji T, Fujita S, Kawai Y, Nakamura M, Kimura T, Kiuchi Y et al.** “Safety and efficacy of edoxaban in patients undergoing hip fracture surgery.” *Thromb Res.* 2014 Jun;133(6):1016-22.
- [35] **Goh EL, Gurung PK, Ma S, Pilpel T, Dale JH, Kannan A et al.** “Direct Oral Anticoagulants in the Prevention of Venous

Thromboembolism Following Surgery for Hip Fracture in Older Adults: A Population-Based Cohort Study.” *Geriatr Orthop Surg Rehabil.* 2020 Jan 13;11:2151459319897520.

[36] **Zhang C, Xu B, Liang G, Zeng X, Yang C, Zhang F et al.** “Rivaroxaban versus nadroparin for preventing deep venous thrombosis after total hip arthroplasty following femoral neck fractures: A retrospective comparative study.” *J Int Med Res.* 2018 May;46(5):1936-1946.

[37] **Turpie AG, Haas S, Kreutz R, Mantovani LG, Pattanayak CW, Holberg G et al.** “A non-interventional comparison of rivaroxaban with standard of care for thromboprophylaxis after major orthopaedic surgery in 17,701 patients with propensity score adjustment.” *Thromb Haemost.* 2014 Jan;111(1):94-102.

[38] **Lutsey PL, Norby FL, Ensrud KE, MacLehose RF, Diem SJ, Chen LY et al.** “Association of Anticoagulant Therapy With Risk of Fracture Among Patients With Atrial Fibrillation.” *JAMA Intern Med.* 2019 Nov 25.

[39] **Lau WC, Chan EW, Cheung CL, Sing CW, Man KK, Lip GY et al.** “Association Between Dabigatran vs Warfarin and Risk of Osteoporotic Fractures Among Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation.” *JAMA.* 2017 Mar 21;317(11):1151-1158.

[40] **Cafaro T, Simard C, Tagalakis V, Koolian M.** “Delayed time to emergency hip surgery in patients taking oral anticoagulants.” *Thromb Res.* 2019 Dec;184:110-114.

[41] **Schuetze K, Eickhoff A, Dehner C, Gebhard F, Richter PH.** “Impact of oral anticoagulation on proximal femur fractures treated within 24 h - A retrospective chart review.” *Injury.* 2019 Nov;50(11):2040-2044.

[42] **Peláez-Damy P, Torres-Gómez A, Mas-Celis F, Martínez-Villalobos M.** “A comparative study in patients with fractures of the lower limbs between rivaroxaban versus enoxaparin and its impact on bone healing time.” *Acta Ortop Mex.* 2017 Jul-Aug;31(4):177-181.

[43] **Demirtas A, Azboy I, Bulut M, Ucar BY, Alabalik U, Necmioglu NS.** “Investigation of the effects of Enoxaparin, Fondaparinux, and Rivaroxaban used in thromboembolism prophylaxis on fracture healing in rats.” *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013 Jul;17(14):1850-6.

[44] **Lippi G, Gosselin R, Favaloro EJ.** “Current and Emerging Direct Oral Anticoagulants: State-of-the-Art.” *Semin Thromb Hemost.* 2019 Jul;45(5):490-501.

[45] **Weitz JI, Fredenburgh JC.** “Factors XI and XII as Targets for New Anticoagulants.” *Front Med (Lausanne).* 2017 Feb 24;4:19.

[46] **Büller HR, Bethune C, Bhanot S, Gailani D, Monia BP, Raskob GE et al.** “Factor XI antisense oligonucleotide for prevention of venous thrombosis.” *N Engl J Med.* 2015 Jan 15;372(3):232-40.