



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**"ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΦΛΕΒΙΚΗΣ ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΚΟΗΘΕΙΕΣ "**

υπό

ΑΝΤΙΓΟΝΗ ΣΙΜΟΥ

Ειδικεύομενης Πνευμονολογίας

Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων

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

Λάρισα, 2022

Επιβλέπων:

Μιλτιάδης Ματσάγκας, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Μιλτιάδης Ματσάγκας, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας- (Επιβλέπων),
2. Σταυρούλα Τσιάρα Καθηγήτρια Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Ιωαννίνων
3. Γεώργιος Κούβελος Επίκουρος Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Αναπληρωματικό μέλος:

Νικόλαος Ρούσας, Αγγειοχειρουργός, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

**TREATMENT OF VENOUS THROMBOEMBOLISM IN
PATIENTS WITH CANCER**

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Τις θερμές μου ευχαριστίες στον επιβλέποντα καθηγητή μου κ. Μιλτιάδη
Ματσάγκα, Καθηγητή Αγγειοχειρουργικής στο Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας, που με την αμέριστη βοήθεια του, έγινε εφικτή η εκπόνηση της
διπλωματικής μου εργασίας.

Περίληψη

Εισαγωγή: Η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος (ΦΘΕΝ) αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα υγείας μεταξύ των ασθενών με καρκίνο. Συγκεκριμένα, ο κίνδυνος για την ανάπτυξη ΦΘΕΝ είναι τετραπλάσιος σε ασθενείς με καρκίνο. Οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (LMWHs) αποτελούν την προβλεπόμενη θεραπεία της φλεβικής θρομβοεμβολής που σχετίζεται με τον καρκίνο. Παρόλα αυτά, σύμφωνα με τα νεότερα δεδομένα τα άμεσα από του στόματος αντιπηκτικά (DOACs) δείχνουν ολόένα και περισσότερο τα πλεονεκτήματά τους στη θεραπεία της θρόμβωσης σε ασθενείς με κακοήθειες.

Στόχοι: Η σύγκριση των DOACs με τα LMWHs σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την υπεροχή όσον αφορά την επανεμφάνιση θρόμβωσης, την εμφάνιση μείζονων αιμορραγιών και τη θνησιμότητα.

Μέθοδος: Η συστηματική ανασκόπηση χρησιμοποιώντας τη βάση αναζήτησης του PUBMED για την ανεύρεση των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών που δημοσιεύτηκαν την τελευταία πενταετία και συνέκριναν τα DOACs με τα LMWHs για τη θεραπεία της θρόμβωσης σε ασθενείς με καρκίνο.

Αποτελέσματα: Συνολικά, 9 μελέτες από 5 κλινικές δοκιμές συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση. Στις συμπεριλαμβανόμενες μελέτες τα DOACs που βρέθηκαν ήταν τα apixaban, edoxaban και rivaroxaban, ενώ τα LMWHs ήταν τα dalteparin και enoxaparin. Τα αποτελέσματα της ανασκόπησης έδειξαν ότι τα DOACs είχαν μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης υποτροπιάζουσας ΦΘΕΝ σε όλες τις μελέτες, με 2 εκ των 5 μελετών να εμφανίζουν και στατιστικά σημαντική υπεροχή. Πιο συγκεκριμένα, το apixaban και το rivaroxaban συσχετίστηκαν με σχετικά χαμηλή υποτροπή ΦΘΕΝ σε σχέση με το dalteparin. Σχετικά με την εμφάνιση μείζονος αιμορραγίας τα DOACs βρέθηκαν να έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο σε 2 από τις 5 μελέτες. Στις υπόλοιπες 3 μελέτες, το apixaban εμφάνισε μικρότερο κίνδυνο σε σύγκριση με το enoxaparin και το dalteparin. Παρόλα αυτά, τα αποτελέσματα σε καμία από τις 5 μελέτες δεν ήταν στατιστικά σημαντικά. Παρομοίως, δε βρέθηκαν σημαντικές διαφορές όσον αφορά τη θνησιμότητα.

Συμπεράσματα: Τα DOACs βρέθηκαν να είναι μη κατώτερα από τα LMWHs στην πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕΝ. Παρόλα αυτά υπάρχει η πιθανότητα εμφάνισης μεγαλύτερου κινδύνου μείζονος αιμορραγίας.

Λέξεις- Κλειδιά: Θρόμβωση, καρκίνος, θεραπεία, συστηματική ανασκόπηση

Abstract

Introduction: Venous thromboembolism (VTE) is a major health problem among cancer patients. In particular, the risk of developing VTE is four times higher in cancer patients. Low molecular weight heparins (LMWHs) are the standard care for the treatment of cancer-related venous thromboembolism. Nevertheless, according to new data, direct oral anticoagulants (DOACs) are increasingly showing the benefits of treating thrombosis in patients with malignancies.

Objectives: The comparison of DOACs with LMWHs for the efficacy and superiority in thrombosis recurrence, major bleeding, and mortality.

Methods: The systematic review using the PUBMED search database to find the randomized clinical trials published over the last five years and which compared DOACs with LMWHs for the treatment of thrombosis in cancer patients.

Results: In total, 9 studies from 5 clinical trials were included in the review. In the included studies the DOACs which were found were apixaban, edoxaban and rivaroxaban, while the LMWHs were dalteparin and enoxaparin. The results of the review showed that DOACs had a lower risk in the VTE recurrence in all studies, with 2 of the 5 studies showing a statistically significant superiority in DOACs. More specifically, apixaban and rivaroxaban were associated with relatively low recurrence of VTE compared to dalteparin. Regarding the occurrence of major bleeding, DOACs had a higher risk in 2 of the 5 studies. In the remaining 3 studies, apixaban had a lower risk than enoxaparin and dalteparin. However, the results in none of the 5 studies were statistically significant regarding major bleeding. Similarly, no significant differences were found in mortality.

Conclusions: DOACs were found to be non inferior to LMWHs in the prevention of recurrent VTE. However, there is a possibility of a greater risk of major bleeding.

Key words: thrombosis, cancer, treatment, systematic review

Πίνακας Περιεχομένων

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή

1.1 Περιγραφή νόσου

1.1.1 Φλεβική θρομβοεμβολική νόσος

1.1.1A Τριάδα του Virchow

1.1.1B Αιτιοπαθογένεια της ΦΘΕΝ

1.1.1Γ Κλινική εικόνα της ΦΘΕΝ

1.1.1Δ Διάγνωση ΦΘΕΝ- Διαστρωμάτωση κινδύνου

1.1.1Ε Θεραπεία ΦΘΕΝ

1.1.2 Κακοήθεια και ΦΘΕΝ

1.1.2Α Παράγοντες κινδύνου θρόμβωσης στον καρκίνο

1.1.2Β Θρομβωτικός και αιμορραγικός κίνδυνος στον καρκίνο

1.1.2Γ Καρκίνος και υπερπηκτικότητα

1.1.2Δ Αιτιοπαθογένεια

1.1.2 Ε Πρόληψη και θεραπεία ΦΘΕΝ στην κακοήθεια

1.2 Κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας ΦΘΕΝ στον καρκίνο

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία

2.1 Στόχος ανασκόπησης

2.2 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού

2.2.1 Κριτήρια ένταξης

2.2.2 Κριτήρια αποκλεισμού

2.3 Στρατηγική αναζήτησης ή περιγραφή μεθοδολογίας μελέτης

2.4 Εξαγωγή δεδομένων

2.5 Ορισμοί

Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα

3.1 Επιλογή μελετών ή περιγραφή χαρακτηριστικών ασθενών

3.2 Σύνοψη αποτελεσμάτων

Κεφάλαιο 4 Συζήτηση

Κεφάλαιο 5 Συμπεράσματα

Σύνοψη Διατριβής

Βιβλιογραφία

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή

1.1 Περιγραφή νόσου

1.1.1 ΦΛΕΒΙΚΗ ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

Ο όρος φλεβική θρόμβωση χρησιμοποιείται για να περιγράψει το σχηματισμό θρόμβου εντός των επιπολής φλεβών (επιπολής θρομβοφλεβίτιδα) ή εν τω βάθει φλεβών (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, ΕΒΦΘ, DVT) και τη φλεγμονώδη διεργασία εντός του αγγειακού τοιχώματος, την οποία πυροδοτεί.¹ Ο φλεβικός θρόμβος αρχικά αποτελείται από αιμοπετάλια και ινική. Στη συνέχεια τα ερυθρά αιμοσφαίρια προσκολλώνται στην ινική και ο θρόμβος τείνει να μετακινηθεί με τη ροή του αίματος. Οι αλλαγές στο αγγειακό τοίχωμα μπορεί να είναι ελάχιστες ή να προκληθεί είσοδος κοκκιοκυττάρων, απώλεια ενδοθηλίου και οίδημα. Οι θρόμβοι μπορούν να εξαλειφθούν ή να αποφράξουν την αιματική ροή ή να προκαλέσουν θρομβοεμβολές.¹

Στην ΕΒΦΘ, ο θρόμβος αναπτύσσεται συχνότερα στις φλέβες της γαστροκνημίας, του μηρού ή της πυέλου, αλλά μπορεί επίσης να εντοπίζεται και σε άλλα σημεία όπως στις φλέβες των άνω άκρων^{2,3}. Η πνευμονική εμβολή συμβαίνει όταν ένας θρόμβος αποκολλάται και μεταναστεύει μέσω της αιματικής ροής στους πνεύμονες, προκαλώντας απόφραξη της πνευμονικής αρτηρίας.^{2,3} Η πλειονότητα των πνευμονικών εμβολών προέρχονται από τις εν τω βάθει φλέβες των κάτω άκρων και ιδίως από θρόμβους στις λαγονομηριαίες.⁴ Η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (ΕΒΦΘ) και η πνευμονική εμβολή (ΠΕ, pulmonary embolism, PE) είναι διαφορετικές εκδηλώσεις της ίδιας παθολογικής διαδικασίας και κατηγοριοποιούνται καλύτερα κάτω από τον όρο φλεβική θρομβοεμβολική νόσος (venous thromboembolism, VTE, ΦΘΕΝ).⁴

1.1.1A Τριάδα του Virchow

Ο Virchow περιέγραψε πρώτος την τριάδα παραγόντων που προδιαθέτει σε ΦΘΕΝ , γνωστή και ως τριάδα του Virchow, η οποία συμπεριλαμβάνει την αγγειακή ενδοθηλιακή βλάβη , την φλεβική στάση και την υπερπηκτικότητα.^{1,11}

Η αγγειακή βλάβη μπορεί να προκληθεί από εξωτερικό τραυματισμό ή από ενδαγγειακούς καθετήρες ,οδηγεί σε απογύμνωση του ενδοθηλίου και έκθεση στο υπενδοθηλιακό κολλαγόνο, το οποίο δρα ως υπόστρωμα για τη δέσμευση του παράγοντα von Willenbrand και των αιμοπεταλίων. Αυτό οδηγεί στην ενεργοποίηση του καταρράκτη της πήξης και οδηγεί στο σχηματισμό του θρόμβου. Λιγότερο σοβαρή ενδαγγειακή βλάβη μπορεί να οδηγήσει σε δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και οδηγεί στη θρόμβωση, καθώς διακόπτεται η παραγωγή αγγειοδιασταλτικών και αντιαιμοπεταλιακών συστατικών (πχ προστακυκλίνη) και αντιθρομβωτικών μορίων (πχ. θρομβομοντουλίνη). Η υπερλιπιδαιμία, ο σακχαρώδης διαβήτης και άλλοι παράγοντες κινδύνου αθηροσκλήρυνσης προδιαθέτουν επίσης σε ΦΘΕΝ. ^{1,11}

Η φλεβική στάση διακόπτει την ενδοαυλική ροή και φέρνει τα αιμοπετάλια σε επαφή με το ενδοθήλιο . Αυτό οδηγεί σε συσσώρευση των παραγόντων πήξης και καθυστερεί την εισροή των αναστολέων πήξης. Παράγοντες που προάγουν την φλεβική στάση είναι η καρδιακή ανεπάρκεια, η παρατεταμένη ακινησία (μετά από χειρουργείο ή μεγάλο ταξίδι) και τα σύνδρομα υπεργλοιότητας (πχ αληθής πολυκυτταραιμία).^{1,11}

Διάφορες καταστάσεις προκαλούν υπερπηκτική προδιάθεση, κάποιες από τις οποίες είναι η εγκυμοσύνη, το κάπνισμα, οι κακοήθειες (πχ του πνεύμονα, του στομάχου, του παγκρέατος, του μαστού και του ουροποιητικού) καθώς και οι κληρονομικές διαταραχές της πήξης (πχ μετάλλαξη του γονιδίου της προθρομβίνης, αντίσταση του παράγοντα V στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C, ανεπάρκεια της αντιθρομβίνης, της πρωτεΐνης C και της πρωτεΐνης S).^{1,11}

1.1.1 B Αιτιοπαθογένεια της ΦΘΕΝ

Η αιτιοπαθογένεια της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου προκύπτει από την αλληλεπίδραση μεταξύ κληρονομικών (κληρονομική θρομβοφιλία) και επίκτητων παραγόντων κινδύνου. Οι συχνότεροι κληρονομικοί παράγοντες κινδύνου είναι η

ανεπάρκεια της πρωτεΐνης C, η ανεπάρκεια της αντιθρομβίνης, η ανεπάρκεια της πρωτεΐνης S, η υπερομοκυστεϊναιμία, τα αυξημένα επίπεδα του παράγοντα VIII, η μετάλλαξη του παράγοντα V Leiden και η αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C. Όσον αφορά τους επίκτητους παράγοντες κινδύνου, αυτοί είναι συχνότεροι σε σχέση με τις κληρονομικές θρομβοφιλίες. Μερικοί από τους οποίους είναι οι χειρουργικές επεμβάσεις και τραυματισμοί, η παρατεταμένη ακινησία, η εγκυμοσύνη και η λοχεία, η παχυσαρκία, η ηλικία, το κάπνισμα, οι ενδαγγειακές συσκευές, οι οξείες φλεγμονώδεις καταστάσεις, το προηγούμενο επεισόδιο φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου, το ΑΦΣ και η κακοήθεια.⁴

1.1.1 Γ Κλινική εικόνα της ΦΘΕΝ

Οι ασθενείς με ΦΘΕΝ μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί, να διαγιγνώσκονται τυχαία κατά τη διάρκεια διαγνωστικών εξετάσεων ή να εμφανίζουν ποικίλα μη ειδικά συμπτώματα. Η ΕΒΦΘ μπορεί να εκδηλωθεί με οίδημα, ερυθρότητα και θερμότητα του εμπλεκόμενου άκρου. Το σημείο Homans δηλαδή το άλγος στην κνήμη που παράγεται κατά την έκταση του πέλματος, είναι ένα άλλο μη ειδικό σημείο της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης.^{1,4,5}

Η πνευμονική εμβολή, όπως και η ΕΒΦΘ συχνά είναι μια σιωπηλή νόσος, δυνητικά θανατηφόρα. Οι ασθενείς με ΠΕ μπορεί να είναι πλήρως ασυμπτωματικοί, ή να έχουν μια σειρά από τυπικά και άτυπα συμπτώματα. Το συχνότερο σύμπτωμα της ΠΕ είναι η δύσπνοια. Άλλα συμπτώματα είναι το πλευριτικό άλγος, η αιμόπτυση, ο βήχας, ο συριγμός, το οπισθοστερνικό άλγος, το οίδημα κάτω άκρων και η συγκοπή. Κατά την κλινική εξέταση σημεία ενδεικτικά πνευμονικής εμβολής είναι η ταχύπνοια, η ταχυκαρδία, ο πυρετός, κατά την ακρόαση του θώρακα μη μουσικοί ρόγχοι, 3^{ος} ή 4^{ος} καρδιακός τόνος και έντονο πνευμονικό στοιχείο του δεύτερου καρδιακού τόνου. Δεν υπάρχουν όμως σημεία και συμπτώματα με ειδικότητα και ευαισθησία πάνω από 80%.^{1,4,5}

1.1.1Δ Διάγνωση ΦΘΕΝ- Διαστρωμάτωση κινδύνου

Συνδυασμός κλινικών, εργαστηριακών και απεικονιστικών εξετάσεων χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση της ΕΒΦΘ. Τα D-dimers είναι προϊόντα αποδόμησης της ινικής και έχουν υψηλή ευαισθησία με υψηλή αρνητική προγνωστική αξία, αλλά χαμηλή ειδικότητα στη διάγνωση της ΕΒΦΘ. Το έγχρωμο duplex φλεβικό υπερηχογράφημα αποτελεί τη μέθοδο εκλογής για τη διάγνωση της ΕΒΦΘ, είναι μια μη επεμβατική τεχνική με 95% ευαισθησία για τη διάγνωση της συμπτωματικής ΕΒΦΘ στις εγγύς φλέβες, αλλά μόνο 75% ευαίσθητη για τη θρόμβωση στις κνημιαίες φλέβες. Άλλες τεχνικές που χρησιμοποιούνται σπάνια περιλαμβάνουν τη φλεβογραφία, η οποία είναι επεμβατική μέθοδος και την αξονική και μαγνητική φλεβογραφία οι οποίες έχουν περιορισμένη διαθεσιμότητα και υψηλό κόστος. Τέλος αξίζει να σημειωθεί η χρήση του γνωστού Wells score για την κατηγοριοποίηση των ασθενών ως χαμηλής, μετρίου και υψηλής κλινικής πιθανότητας για ΕΒΦΘ.^{1,4,5}

Πολλές διαγνωστικές εξετάσεις που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση της ΕΒΦΘ, χρησιμοποιούνται επίσης και για τη διάγνωση της ΠΕ, όπως η μέτρηση των d-dimers στο αίμα, εξέταση που έχει αρνητική προγνωστική αξία. Άλλες χρήσιμες εργαστηριακές εξετάσεις είναι η μέτρηση της τροπονίνης και του BNP στο αίμα, ως δείκτες κακής πρόγνωσης για επιπλοκές της ΠΕ, όπως αιμοδυναμική κατάρρευση και θάνατος. Η λήψη αερίων αρτηριακού αίματος είναι μια συχνή εξέταση, στην οποία συνήθως αναδεικνύεται υποκαπνία, υποξαιμία και αναπνευστική αλκάλωση, ωστόσο έχει χαμηλή ευαισθησία στη διάγνωση της ΠΕ. Το ηλεκτροκαρδιογράφημα είναι ένα χρήσιμο διαγνωστικό εργαλείο, το συχνότερο εύρημα είναι η φλεβοκομβική ταχυκαρδία, ενώ πιο σπάνιο είναι το σημείο McGinn-White (S1Q3T3) και το RBBB. Η ύπαρξη αρνητικών T στις V1-V4 είναι ενδεικτικές strain της δεξιάς κοιλίας.^{1,4,5}

Η ακτινογραφία θώρακος συχνότερα είναι παθολογική στην ΠΕ, αλλά αποτελεί μη διαγνωστική εξέταση. Κάποια χαρακτηριστικά σημεία στην ακτινογραφία θώρακος είναι το westermark sign (εστιακή ολιγαίμια), το humpton's hump (μια περιφερική σφηνοειδής πύκνωση που υποδεικνύει πνευμονικό έμφρακτο), και το palla sign (διάταση της δεξιάς πνευμονικής αρτηρίας στο επίπεδο κάτω από τη δεξιά πύλη). Η εξέταση εκλογής για τη διάγνωση της ΠΕ είναι η CT πνευμονική αγγειογραφία (CTPA) με ανιχνευτές πολλαπλής σειράς, η οποία παρέχει το πλεονέκτημα της

υψηλής ευκρίνειας για την άμεση απεικόνιση του εμβόλου μέχρι και σε υποτμηματικούς κλάδους της πνευμονικής αρτηρίας. Η ευαισθησία της CTPA για τη διάγνωση της ΠΕ είναι 83% και η ειδικότητα είναι 96% με βάση τη μελέτη PIOPED II.¹² Εναλλακτικά της CTPA χρησιμοποιείται το σπινθηρογράφημα αερισμού-αιμάτωσης κυρίως σε ασθενείς με αλλεργία στο σκιαγραφικό ή νεφρική ανεπάρκεια.^{1,4,5}

Άλλες πιο σπάνια χρησιμοποιούμενες απεικονιστικές εξετάσεις αποτελούν η MRA (μαγνητική αγγειογραφία), η οποία έχει υψηλό κόστος και η φλεβογραφία, η οποία είναι μια επεμβατική ιστορική μέθοδος που δεν χρησιμοποιείται πλέον. Το υπερηχοκαρδιογράφημα αν και έχει περιορισμένη χρησιμότητα στη διάγνωση της ΠΕ, καθώς είναι σπάνια ορατός ο θρόμβος, ωστόσο διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διαστρωμάτωση κινδύνου των ασθενών και στην εκτίμηση της λειτουργικότητας της δεξιάς κοιλίας.^{1,4,5}

Η κλινική αξιολόγηση και η διαστρωμάτωση κινδύνου των ασθενών με ΠΕ είναι το πρώτο βήμα στη διάγνωση. Σε υποψία οξείας ΠΕ η ύπαρξη αιμοδυναμικής αστάθειας κατατάσσει τους ασθενείς σε υψηλού κινδύνου και εξέταση εκλογής είναι το υπερηχοκαρδιογράφημα για ανίχνευση σημείων δεξιάς επιβάρυνσης. Αν υπάρχουν σημεία δεξιάς επιβάρυνσης πρέπει να διενεργηθεί άμεσα CTPA εφόσον είναι διαθέσιμη και αν είναι θετική πρέπει να ξεκινήσει άμεσα θεραπεία, καθώς είναι υψηλός ο κίνδυνος θανάτου σε ασθενείς με αιμοδυναμική αστάθεια. Αν δεν υπάρχουν σημεία επιβάρυνσης της δεξιάς κοιλίας ή η CTPA είναι αρνητική για ΠΕ πρέπει να αναζητηθούν άλλες αιτίες καταπληξίας. Σε ασθενείς χωρίς αιμοδυναμική αστάθεια πρέπει να γίνει αξιολόγηση της κλινικής πιθανότητας ΠΕ μέσω της κλινικής κρίσης ή προγνωστικών κανόνων όπως το Well's score και το revised Geneva score. Αυτά διαιρούν τους ασθενείς σε ομάδες με χαμηλή, ενδιάμεση και υψηλή κλινική πιθανότητα για τη διάγνωση της ΠΕ. Σε ασθενείς με υψηλή κλινική πιθανότητα, πρέπει να διενεργηθεί CTPA, η οποία αν επιβεβαιώσει τη διάγνωση πρέπει να ξεκινήσει άμεσα θεραπεία για ΠΕ. Αν η κλινική πιθανότητα για ΠΕ είναι χαμηλή ή ενδιάμεση, πρώτη εξέταση είναι τα d-dimers και αν είναι θετικά ακολουθεί η διενέργεια CTPA η οποία αν επιβεβαιώσει τη διάγνωση της ΠΕ πρέπει να γίνει έναρξη θεραπείας. Αν η CTPA είναι αρνητική για ΠΕ, ή τα d-dimers είναι αρνητικά σε ασθενείς μετρίου ή χαμηλής πιθανότητας δεν θεραπεύουμε για ΠΕ και αναζητούμε άλλες αιτίες.^{5,6}

1.1.1 Ε Θεραπεία ΦΘΕΝ

Ο ακρογωνιαίος λίθος στην προφύλαξη και στη θεραπεία της ΦΘΕΝ είναι τα αντιπηκτικά φάρμακα.⁷ Με τα χρόνια η βασική θεραπευτική προσέγγιση της ΦΘΕΝ δεν έχει αλλάξει, αλλά ολοένα και καινούρια φάρμακα έχουν μπει στη θεραπευτική φαρέτρα με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες.⁴ Τα αντιπηκτικά φάρμακα περιλαμβάνουν την κλασσική μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH), τις χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες (HXMB, LMWH), το fondaparinux, τους άμεσους αναστολείς της θρομβίνης (hirudin, bivalirudin και argatroban), τα κουμαρινικά αντιπηκτικά (VKA) και τα νεότερα αντιπηκτικά φάρμακα (NOACS, DOACS).⁷ Τα αντιπηκτικά αναστέλλουν τη θρομβογένεση και αυτό το επιτυγχάνουν είτε μέσω της αλλαγής σε διάφορα μονοπάτια του καταρράκτη της πήξης, είτε μειώνοντας την παραγωγή θρομβίνης, δρώντας απευθείας στη θρομβίνη. Οι έμμεσοι αναστολείς στοχεύουν σε συμπαράγοντες του πλάσματος (όπως η αντιθρομβίνη), τους δεσμεύουν και έτσι εμποδίζουν την αλληλεπίδραση τους με τα ένζυμα της πήξης.⁷

Η ηπαρίνη είναι μια από τις φυσικές γλυκοζαμινογλυκάνες, δηλαδή ένα μίγμα πολυσακχαριτών που συντίθεται από εναλλασσόμενες δισακχαριδικές μονάδες γλυκοζαμίνης και ουρονικού οξέος.⁵ Η ηπαρίνη συντίθεται από μαστοκύτταρα συνδετικού ιστού εντέρου, πνεύμονα ή ήπατος διαφόρων θηλαστικών. Η εμπορική μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH) παράγεται από τον εντερικό βλεννογόνο του χοίρου. Το μοριακό βάρος των ηπαρινών ποικίλλει από 5.000 έως 30.000 daltons.⁵

Η ηπαρίνη επιτυγχάνει την αντιπηκτική της δράση μέσω της ικανότητας της να κάνει σύμπλοκο με την αντιθρομβίνη και να ενισχύει τη δράση της.^{5,8} Η αντιθρομβίνη είναι ένας φυσικός αναστολέας της σερινικής πρωτεάσης. Έτσι η ηπαρίνη καταλύει την αναστολή όλων των πρωτεασών της σερίνης της ενδογενούς οδού της πήξης όπως οι παράγοντες IXa, XIa, XIIa και επιπλέον το κοινό μονοπάτι του καταρράκτη της πήξης, όπως είναι ο παράγοντας Xa και η θρομβίνη (αντι-Xa: αντι-II = 1:1) ^{5,8}

Η ηπαρίνη (UFH) χορηγείται παρεντερικώς, είτε μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης, είτε μέσω υποδόριας ένεσης. Προτιμάται η ενδοφλέβια οδός χορήγησης της ηπαρίνης από την υποδόρια, λόγω καλύτερης βιοδιαθεσιμότητας.^{5,7} Έχει μικρό χρόνο ημίσειας ζωής (T 1/2 1h), δεν έχει νεφρική απέκκριση. Συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και οδηγεί σε ποικίλη αντιπηκτική απάντηση.⁷ Η αντιπηκτική απάντηση στην ηπαρίνη ελέγχεται εργαστηριακώς με το aPTT (χρόνος ενεργοποιημένης

μερικής θρομβοπλαστίνης), το οποίο πρέπει να μετριέται κάθε 6 ώρες με στόχο 1.5-2 φορές πάνω από τα φυσιολογικά επίπεδα.^{4,7} Η δοσολογία της συνεχούς έγχυσης σχετίζεται με βάση το βάρος του ασθενούς, ώστε να επιτευχθούν ταχέως θεραπευτικά επίπεδα.^{4,7}

Στις επιπλοκές της θεραπείας με ηπαρίνη συγκαταλέγεται η αιμορραγία (μείζον αιμορραγικό επεισόδιο 0-7%, θανάσιμη αιμορραγία 0-3%), η θρομβοκυτταροπενία προκαλούμενη από ηπαρίνη (HIT- 1-5%), ο αυξημένος κίνδυνος οστεοπόρωσης και τα σπονδυλικά κατάγματα. (2%).⁷ Η κλασική ηπαρίνη έχει μικρό χρόνο ημίσειας ζωής και στα περισσότερα αιμορραγικά συμβάματα δεν χρειάζεται αναστροφή της δράσης της. Παρόλα αυτά σε μείζον αιμορραγικό συμβάν χρειάζεται άμεση αναστροφή της, η οποία επιτυγχάνεται μέσω του αντίδοτου της, που είναι η θειική πρωταμίνη, η δοσολογία της οποίας καθορίζεται από το χρόνο που μεσολαβεί από την τελευταία δόση χορήγησης ηπαρίνης.⁷

Οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (XMBH, LMWH) προκύπτουν από ενζυμικό ή χημικό αποπολυμερισμό ή κλασματοποίηση της ηπαρίνης. Οι XMBH έχουν μικρότερη πολυσακχαριδική αλυσίδα και μικρότερο μοριακό βάρος από την UFH , 4.000-6.000 daltons .⁵ Κύρια δράση τους είναι η αντι-Χα και δευτερεύουσα η αντι-II (αντι-Χα > αντι-II), εν αντιθέσει με την UFH (αντι- Χα: αντι-II = 1:1).⁷ Κάποιες από τις συχνά χρησιμοποιούμενες XMBH είναι η τινζαπαρίνη, η ενοξαπαρίνη και η δαλτεπαρίνη.⁸

Είναι πολλά τα πλεονεκτήματα των XMBH σε σχέση με την UFH, έχουν μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής (T1/2 3-6 h), έχουν καλύτερη βιοδιαθεσιμότητα μετά από υποδόρια χορήγηση τους μία ή δύο φορές την ημέρα.^{4,7,8} Η δοσοανταπόκρισή τους είναι πιο προβλέψιμη από αυτή της UFH , χορηγούνται σε καθορισμένες δόσεις με βάση το σωματικό βάρος του ασθενούς και δεν χρειάζεται εργαστηριακή παρακολούθηση της πήξης.^{4,5,7,8} Αυτό επιτρέπει τη δυνατότητα συνέχισης της αγωγής κατ' οίκον και έτσι μειώνεται το κόστος νοσηλείας και αυξάνεται το αίσθημα ασφάλειας των ασθενών.⁴ Σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου ωστόσο, όπως σε εγκυμοσύνη, παχυσαρκία, νεφρική ανεπάρκεια ή σε μη συμμόρφωση στην αγωγή, μπορεί να γίνει παρακολούθηση των αντι-Χα επιπέδων.^{7,8} Επιπλέον οι XMBH έχουν νεφρική κάθαρση, που είναι ανεξάρτητη από τη δόση χορήγησης τους.^{5,7} Η κυριότερη επιπλοκή τους είναι η αιμορραγία, αλλά έχουν

μικρότερα ποσοστά αιμορραγίας συγκριτικά με τη UFH. Σε ασθενείς που λαμβάνουν XMBH το ποσοστό μείζονος αιμορραγίας είναι 0-3% και το ποσοστό θανατηφόρου αιμορραγίας είναι 0-0.8%.⁷ Η θειική πρωταμίνη εν αντιθέσει με την πλήρη αναστροφή της δράσης της ηπαρίνης, αναστρέφει μερικώς τη δράση των XMBH (μπορεί να αναστρέψει το πολύ 60% της αντιπηκτικής δράσης της XMBH)^{7,8} Τέλος οι XMBH πλεονεκτούν σε σχέση με την μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη καθώς προκαλούν λιγότερο συχνά HIT (η επίπτωση του HIT είναι 1/10 χαμηλότερη με XMBH⁷) και εμφανίζεται σπανιότερα οστεοπόρωση.^{4,5,7}

Το fondaparinux είναι ένα έμμεσος αναστολέας του παράγοντα Χα, μέσω της δέσμευσής του στην αντιθρομβίνη, προκαλεί μια αλλαγή διαμόρφωσης της, με αποτέλεσμα την αναστολή του παράγοντα Χα και δεν έχει καμία επίδραση στη θρομβίνη.⁸ Έχει μοριακό βάρος 1728 daltons, χορηγείται υποδορίως μία φορά την ημέρα, εξαιτίας του μεγάλου χρόνου ημίσειας ζωής (T1/2 17-21h).^{4,5,7} Έχει άριστη βιοδιαθεσιμότητα, πλήρη και ταχεία απορρόφηση και προβλέψιμη φαρμακοκινητική.^{5,7,8} Η δόση του προσαρμόζεται με βάση το σωματικό βάρος του ασθενούς και δεν χρειάζεται εργαστηριακή παρακολούθησή του.⁵ Το fondaparinux μεταβολίζεται πλήρως από τους νεφρούς και αντενδεικνύεται στους ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, καθώς η χρήση του σ' αυτούς τους ασθενείς μπορεί να αυξήσει σημαντικά τον κίνδυνο αιμορραγίας.^{4,5,7,8} Επιπλέον δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για την προφύλαξη ΦΘΕΝ σε λιποβαρείς ασθενείς (σωματικό βάρος < 50Kg).⁷ Οι ανεπιθύμητες ενέργειές του επιπλέον συμπεριλαμβάνουν την αιμορραγία και την θρομβοπενία.⁸ Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για το fondaparinux σε περίπτωση σοβαρής αιμορραγίας, μπορούν να χρησιμοποιηθούν είτε το συμπυκνωμένο σύμπλεγμα προθρομβίνης τεσσάρων παραγόντων (4F-PCC) είτε ο ανασυνδυασμένος ενεργοποιημένος παράγοντας VII (rVIIa).^{5,7,8}

Οι παρεντερικώς χορηγούμενοι άμεσοι αναστολείς της θρομβίνης συμπεριλαμβάνουν το argatroban, το hirudin, και τα ανάλογα της ιρουδίνης το bivalirudin και το desirudin.^{4,7,8} Αυτοί ασκούν την αντιπηκτική τους δράση μέσω της άμεσης, εκλεκτικής και αναστρέψιμης δέσμευσής τους στην ενεργό θέση της θρομβίνης, με αποτέλεσμα την αναστολή του σχηματισμού ινώδους και της ενεργοποίησης των παραγόντων πήξης V, VIII, XIII, της πρωτεΐνης C και της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων.⁷ Επιπλέον χρειάζονται εργαστηριακή αξιολόγηση είτε μέσω TT ή ECT ή με hemoclot test, τα οποία δεν είναι ευρέως διαθέσιμα.⁸ Στην

κλινική πράξη η παρακολούθηση γίνεται με το aPTT, με στόχο 1,5-3 φορές του φυσιολογικού για το argatroban και στόχο 1.5-2.5 φορές για το bivalirudin⁷, ενώ για το desirudin δεν απαιτείται παρακολούθηση της πήξης.^{7,8} Βασική ανεπιθύμητη ενέργεια τους, όπως και των περισσότερων αντιπηκτικών είναι η αιμορραγία, όμως δεν υπάρχουν ειδικά αντίδοτα.^{7,8} Οι παράγοντες αυτοί δεν προκαλούν HIT και γι' αυτό το λόγο έχουν ένδειξη στη θεραπεία του HIT και HIT-T. ^{4,7,8}

Τα κουμαρινικά αντιπηκτικά ή ανταγωνιστές της βιταμίνης K (VKAs) ήταν τα μόνα από του στόματος χορηγούμενα αντιπηκτικά, πριν την εμφάνιση των νεότερων αντιπηκτικών, που χρησιμοποιούνταν για πολλά χρόνια ως η βασική αρχική θεραπεία της ΦΘΕΝ.^{4,5} Αυτά περιλαμβάνουν την βαρφαρίνη, την ασενοκουμαρόλη και την φενπροκουμόνη. ⁵ Η αντιπηκτική δράση των VKAs επιτυγχάνεται μέσω της αναστολής της αναγωγής του εποξειδίου της βιταμίνης K, που είναι απαραίτητη για τη μετατροπή της βιταμίνης K στην ενεργό μορφή της (βιταμίνη KH₂) και έτσι αναστέλλονται και οι εξαρτώμενες από τη βιταμίνη K πρωτεΐνες όπως οι παράγοντες πήξης, γιατί απαιτείται η γ-καρβοξυλίωση με βιταμίνη KH₂ για την ενεργοποίησή τους.^{7,8} Αρχικά τα VKAs τις πρώτες 24-48 ώρες ασκούν προθρομβωτική δράση καθώς αναστέλλουν τις πρωτεΐνες C και S και στην συνέχεια προκαλούν μια καθυστερημένη αντιθρομβωτική δράση, μέσω της αναστολής των παραγόντων πήξης II, VII, IX, X. Η αντιπηκτική δράση τους ολοκληρώνεται σε 60-72 ώρες. ⁷ Τα VKAs όταν απαιτείται ταχεία αντιπηξία, όπως στη θεραπεία της οξείας μη μαζικής ΠΕ, συγχρηγούνται με ένα ταχέως δρών παρεντερικό αντιπηκτικό όπως η ηπαρίνη ή και οι XMBH για ένα διάστημα 5 ημερών με ταυτόχρονη μέτρηση του INR, έως ότου επιτευχθούν τα επιθυμητά θεραπευτικά επίπεδα (στόχος INR 2-3) και έπειτα διακόπτεται η ηπαρίνη. ^{4,5,8}

Η βαρφαρίνη που είναι το φάρμακο που έχει μελετηθεί περισσότερο από τα VKAs μεταβολίζεται από το κυτόχρωμα P450, λαμβάνεται από το στόμα και οι συνήθεις δόσεις κυμαίνονται από 5-10 mg την ημέρα, ανάλογα με το INR. ⁸ Συχνά χαμηλότερες δόσεις απαιτούνται σε ηλικιωμένους και σε ασθενείς με συννοσηρότητες. Η σχέση μεταξύ της δόσης και της ανταπόκρισης ποικίλλει μεταξύ των ασθενών και επηρεάζεται από γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες όπως είναι οι διατροφικές συνήθειες και οι φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις, αυτοί επηρεάζουν την απορρόφηση, την φαρμακοκινητική και την φαρμακοδυναμική της

βαρφαρίνης. Ο καθορισμός της δόσης βάσει νομογράμματος είναι ασφαλέστερος και περισσότερο αποτελεσματικός στην επίτευξη των στόχων INR ⁷.

Η κύρια ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η αιμορραγία.^{5,7,8} Ο κίνδυνος μείζονος αιμορραγικού επεισοδίου αυξάνεται κατά 0.3- 0.5 % κάθε έτος και της ενδοκράνιας αιμορραγίας κατά 0.2% ⁷. Τα υψηλά επίπεδα INR > 3 είναι άμεσα συσχετισμένα με αυξημένα ποσοστά αιμορραγίας, οπότε οι ασθενείς με μεγάλο αιμορραγικό κίνδυνο επωφελούνται από χαμηλότερους θεραπευτικούς στόχους⁷. Οι παράγοντες κινδύνου για την αιμορραγία που συσχετίζεται με τη χορήγηση βαρφαρίνης περιλαμβάνουν την αυξημένη ηλικία, τις συννοσηρότητες όπως η χρόνια νεφρική νόσος, η αρτηριακή υπέρταση, η ηπατική δυσλειτουργία, η κατάχρηση αλκοόλ, ο καρκίνος, το προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και η συγχορήγηση αντιαιμοπεταλιακών ή άλλων φαρμάκων.⁸ Το αντίδοτο εκλογής για τα κουμαρινικά αντιπηκτικά είναι η βιταμίνη Κ η οποία μπορεί να χορηγηθεί από το στόμα ή παρεντερικά, πιο άμεσο αποτέλεσμα επιτυγχάνεται με την ενδοφλέβια χορήγηση της.^{7,5} Επιπλέον σε ανάγκη επείγουσας αναστροφής, μπορεί να χορηγηθεί φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα (FFP), το PCC και το rFVIIa.^{5,7,8} Αν δεν υπάρχουν σημεία σημαντικής αιμορραγίας και το INR είναι μεταξύ 4,5 και 10, συστήνεται να μην δίνονται οι επόμενες δόσεις της βαρφαρίνης και να επανεκτιμάται το INR. Όταν το INR είναι πάνω από 10 και χωρίς να υπάρχουν σημεία αιμορραγίας δεν πρέπει να χορηγείται βαρφαρίνη και συστήνεται η χορήγηση της βιταμίνης Κ ως αντίδοτο από του στόματος. Σε απειλητική για τη ζωή αιμορραγία ανεξαρτήτως INR , συστήνεται να μην γίνει χορήγηση βαρφαρίνης και να γίνεται αργή ενδοφλέβια έγχυση βιταμίνης Κ.⁷ Μη αιμορραγικές ανεπιθύμητες εκδηλώσεις περιλαμβάνουν την οξεία δερματική νέκρωση και τη γάγγραινα σκέλους, τα οποία παρατηρούνται την 3^η έως την 8^η ημέρα της θεραπείας ⁷.

Τα νεότερα αντιπηκτικά (NOACS, DOACS) προσφέρουν πολλά πλεονεκτήματα στη θεραπεία , καθώς έχουν ταχεία έναρξη δράσης και πιο προβλέψιμο αντιπηκτικό αποτέλεσμα, χωρίς να χρειάζονται παρακολούθηση της δράσης τους. Αυτά αποτελούν τους άμεσους αναστολείς της θρομβίνης και τους άμεσους αναστολείς του παράγοντα Χα. Τα φάρμακα αυτής της κατηγορίας είναι το dabigatran, το apixaban, το rivaroxaban και το edoxaban.⁷

Το dabigatran είναι ένας άμεσος αναστολέας της θρομβίνης, που χορηγείται από το στόμα ως προφάρμακο (dabigatran etexilate). Μετά την απορρόφηση του φαρμάκου, μη ειδικές εστεράσες στον βλεννογόνο του εντέρου, στο πλάσμα και στο ήπαρ υδρολύουν το τμήμα του etexilate και απελευθερώνουν το ενεργό φάρμακο, το dabigatran.^{5,7} Αυτό αναστέλλει εκλεκτικά και αναστρέψιμα τη θρομβίνη, μέσω της δέσμευσης του στην ενεργό της θέση. Ασκεί επίσης έμμεσα αντιαιμοπεταλιακή δράση μειώνοντας την επίδραση της θρομβίνης στην ενεργοποίηση και συσσώρευση των αιμοπεταλίων.⁷ Η βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου είναι 6%, και έχει 80% νεφρική απέκκριση, ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι 12-17 ώρες και παρατείνεται σημαντικά σε νεφρική ανεπάρκεια.⁷ Η απορρόφησή του μειώνεται κατά τη συγχρήγηση αναστολέων αντλίας πρωτονίων, αλλά όχι κλινικά σημαντικά, επιπλέον μειώνεται και όταν χορηγείται μαζί με γεύματα πλούσια σε λιπαρά, χωρίς όμως να υπάρχουν συγκεκριμένες τροφικές αλληλεπιδράσεις.⁵ Η απορρόφηση του προφαρμάκου του μέσω του γαστρεντερικού επηρεάζεται από αναστολείς της P-γλυκοπρωτεΐνης (βεραπαμίλη) ή επαγωγείς (ριφαμπικίνη), ωστόσο μόλις απορροφηθεί το dabigatran έχει περιορισμένες αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα.⁵ Το dabigatran χορηγείται συνήθως δυο φορές την ημέρα στη δόση των 150mg.⁵ Στην οξεία φάση της ΦΘΕΝ προηγείται της έναρξης του dabigatran, η αρχική χορήγηση τουλάχιστον για 5 ημέρες παρεντερικών φαρμάκων UFH ή XMBH (RE-COVER study^{13,14}).⁵ Σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 15-30 ml/min η δόση του φαρμάκου μειώνεται στα 75 mg δυο φορές την ημέρα, ενώ σε αυτούς με κάθαρση κάτω από 15 ml/min δεν συστήνεται η χρήση του dabigatran.⁷

Οι άμεσοι αναστολείς του παράγοντα X είναι το rivaroxaban, το apixaban και το edoxaban. Αυτά τα φάρμακα συνδέονται άμεσα στην ενεργό θέση του παράγοντα Xα και οδηγούν σε αναστολή τόσο του ελεύθερου όσο και του σχετιζόμενου με το θρόμβο παράγοντα Xα και επιπλέον αναστέλλουν και την ενεργοποίηση της προθρομβινάσης.⁸

Το rivaroxaban χορηγείται από του στόματος, η μέγιστη συγκέντρωσή του στο πλάσμα επιτυγχάνεται σε 2 με 4 ώρες και έχει βιοδιαθεσιμότητα 80%.⁵ Συστήνεται να λαμβάνεται μαζί με το γεύμα, καθώς η τροφή ενισχύει την απορρόφηση του φαρμάκου. Ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι 5-9 ώρες και παρατείνεται έως 13 ώρες στους ηλικιωμένους.^{5,7} Απεκκρίνεται κατά 65% από τους νεφρούς.⁷ Μεταβολίζεται από το CYP3A4 και το CYP2C8 και η P-γλυκοπρωτεΐνη μεσολαβεί στην εντερική

του απορρόφηση. Επομένως φάρμακα που επάγουν ή αναστέλλουν αυτά τα ένζυμα, μπορεί να επηρεάσουν τα επίπεδα του φαρμάκου (όπως η κετοκοναζόλη, η ριφαμπικίνη και η καρβαμαζεπίνη)⁵. Το rivaroxaban έχει εγκριθεί στην θεραπεία οξείας φάσης της VTE και χορηγείται σε δόση 15mg, 2 φορές την ημέρα για 21 ημέρες και έπειτα σε δόση 20mg, 1 φορά την ημέρα. (ENSTEIN DVT-ENSTEIN PE studies^{15,16}). Επιπλέον έχει έγκριση για τη δευτερογενή προφύλαξη της VTE σε δόση 20 mg την ημέρα, μαζί με το φαγητό.^{5,6,7} Στην παρατεταμένη θεραπεία συστήνεται η μείωση του φαρμάκου στη δόση των 10mg την ημέρα.⁶

Το apixaban είναι ένας εξαιρετικά εκλεκτικός αναστολέας του παράγοντα Χα, χορηγείται από του στόματος και φτάνει στη μέγιστη συγκέντρωση του στο πλάσμα σε 3 ώρες.⁵ Η βιοδιαθεσιμότητα του είναι περίπου 50%. Δεσμεύεται σε μεγάλο βαθμό από τις πρωτεΐνες, όπως και το rivaroxaban, οπότε δεν μπορεί να αφαιρεθεί με αιμοκάθαρση.⁵ Έχει χρόνο ημίσειας ζωής 12 ώρες. Μεταβολίζεται μέσω πολλαπλών οδών και απεκκρίνεται μόνο κατά 25% από τους νεφρούς.⁷ Η συνήθης δόση του apixaban είναι τα 5mg, 2 φορές την ημέρα. Η δόση του μειώνεται στα 2.5 mg, 2 φορές την ημέρα, όταν υπάρχουν τουλάχιστον 2 από τα παρακάτω: α) ηλικία >80 έτη, β) σωματικό βάρος <60 kg και γ) τιμή κρεατινίνης ορού >1.5mg/dl.⁷ Δεν αναφέρεται συσχέτισή του με την τροφή, ούτε φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις.^{4,5,7} Απαιτείται όμως προσοχή στη συγχορήγηση apixaban σε ασθενείς που λαμβάνουν ισχυρούς επαγωγείς ή αναστολείς του CYP3A4 και της P-γλυκοπρωτεϊνης.⁵ Στην οξεία φάση της ΦΘΕΝ το apixaban δίνεται σε δόση 10mg, 2 φορές την ημέρα για 7 ημέρες και στη συνέχεια στη δόση των 5 mg, 2 φορές την ημέρα (AMPLIFY study¹⁷)⁵. Κατά την παρατεταμένη θεραπεία μπορεί να δοθεί στη μειωμένη δόση των 2.5mg 2 φορές την ημέρα.⁶

Το edoxaban είναι ένας άμεσος αναστολέας του παράγοντα Χα, χορηγείται από του στόματος μία φορά την ημέρα. Η μέγιστη συγκέντρωσή του στο πλάσμα είναι σε 30 λεπτά έως 2 ώρες και ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι 8 με 10 ώρες. Το 60% του φαρμάκου απορροφάται και το υπόλοιπο αποβάλλεται αμετάβλητο στα κόπρανα. Επιπλέον περίπου το 40% της απορροφούμενης δόσης του, αποβάλλεται αμετάβλητο στα ούρα και το υπόλοιπο μεταβολίζεται ή απεκκρίνεται από το ήπαρ.⁵ Το 40-60% του edoxaban είναι συνδεδεμένο με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Δεν έχουν διερευνηθεί πλήρως οι αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα, όμως έχουν αναφερθεί κάποιες π.χ. με τους αναστολείς της P-γλυκοπρωτεϊνης. Το edoxaban παρατείνει

σημαντικά το aPTT, εκτός από πολύ χαμηλές δόσεις του και επιπλέον το PT/INR με δοσοεξαρτώμενο τρόπο.⁵ Με βάση τη μελέτη HOKUSAI¹⁸ προηγείται η παρεντερική χορήγηση για τουλάχιστον 5 ημέρες UFH ή XMBH και έπειτα ξεκινάει η χορήγηση του edoxaban στη δόση των 60 ή 30 mg μία φορά την ημέρα.⁵

Η θρομβολυτική θεραπεία μπορεί να είναι σωτήρια σε ασθενείς με αιμοδυναμική αστάθεια, γι' αυτό και αποτελεί τη θεραπεία εκλογής σε αυτούς τους ασθενείς.^{5,6} Η αντιθρομβωτική δράση των ινωδολυτικών, τα οποία περιλαμβάνουν τον ενεργοποιητή του πλασμινογόνου των ιστών (tPA) και την ουροκινάση, επιτυγχάνεται με τη μετατροπή του αδρανούς πλασμινογόνου στο ενεργό ένζυμο της πλασμίνης, το οποίο αποδομεί το ινώδες που είναι υπεύθυνο για τη δημιουργία του θρόμβου.⁸ Ως θρομβολυτικά χρησιμοποιούνται η αλτεπλάση, η ρετεπλάση, η τενεκτεπλάση και η στρεπτοκινάση, τα οποία είναι ανασυνδυσμένες μορφές του tPA και της ουροκινάσης.⁸ Η δόση χορήγησης που συστήνεται είναι 100mg rt-PA σε χρόνο 2 ωρών ή λιγότερο.⁵ Ωστόσο η θρομβολυτική θεραπεία σχετίζεται με διπλάσιο κίνδυνο για μείζονα αιμορραγία και πενταπλάσιο έως δεκαπλάσιο κίνδυνο για ενδοκράνια αιμορραγία.⁵ Σε περίπτωση οξείας αιμορραγίας η χορήγηση FFP, PCC και αιμοπεταλίων φαίνεται να έχει φτωχή αποτελεσματικότητα, ενώ έχει προταθεί η χορήγηση τρανεξαμικού οξέος και ε-αμινοκαπροϊκού οξέος, τα οποία αναστέλλουν την ινωδόλυση με την πλήρη αναστολή της ενεργοποίησης του πλασμινογόνου.⁸

Οι απόλυτες αντενδείξεις της θρομβόλυσης είναι η ύπαρξη ενεργού αιμορραγίας, η αιμορραγική διάθεση, το μείζον τραύμα, χειρουργείο ή εγκεφαλικό τραύμα τις προηγούμενες 3 εβδομάδες, το ιστορικό αιμορραγικού εγκεφαλικού ή εγκεφαλικού επεισοδίου αγνώστου προέλευσης, το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο τους προηγούμενους 6 μήνες και η νεοπλασία του ΚΝΣ.^{5,6}

Μερικές από τις σχετικές αντενδείξεις αποτελούν το παροδικό ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο τους προηγούμενους 6 μήνες, η θεραπεία με από του στόματος αντιπηκτικά, η εγκυμοσύνη ή οι πρώτες εβδομάδες μετά τον τοκετό, η σοβαρή ηπατική ή νεφρική νόσος, το ενεργό πεπτικό έλκος, η ανθεκτική αρτηριακή υπέρταση, η λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα, η πρόσφατη παρακέντηση μη συμπίεσιμου αγγείου και η τραυματική αναζωογόνηση.^{5,6}

Σε περίπτωση που αποτύχει η θρομβολυτική θεραπεία να βελτιώσει την αιμοδυναμική αστάθεια ή όπου αντενδείκνυται η θρομβόλυση, έχει ένδειξη η

επείγουσα χειρουργική εμβολεκτομή, η οποία ωστόσο απαιτεί χειρουργική εξειδίκευση.^{6,9} Η μέθοδος αυτή γίνεται σε βαρέως πάσχοντες και αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς και γι' αυτό το λόγο σχετίζεται με υψηλό βαθμό θνητότητας (έως και 30%).⁴ Εναλλακτικά, μπορεί να γίνει διαδερμική θρομβολυτική θεραπεία μέσω καθετήρων.⁶ Άλλη χειρουργική μέθοδος αποτελεί η πνευμονική ενδαρτηρεκτομή, η οποία μπορεί να γίνει σε επιλεγμένους ασθενείς με χρόνια θρομβοεμβολική πνευμονική υπέρταση.⁵

Τα φίλτρα κάτω κοίλης φλέβας θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν στους ασθενείς με οξεία εγγύς ΕΒΦΘ ή ΠΕ που δεν μπορούν να θεραπευτούν με αντιπηκτικά λόγω απόλυτων αντενδείξεων (όπως η αιμορραγία).^{1,4,5,6} Επιπλέον μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε υποτροπή ΠΕ σε ασθενείς που λαμβάνουν πλήρη αντιπηκτική αγωγή για ΦΘΕΝ.^{4,6} Αυτά τοποθετούνται διαδερμικά στην κάτω κοίλη φλέβα και εμποδίζουν μεταγενέστερους θρόμβους να φτάσουν στους πνεύμονες.¹ Η ανάπτυξη αφαιρέσιμων φίλτρων ΚΚΦ αύξησε τον αριθμό των υποψήφιων ασθενών. Τα προσωρινά φίλτρα πρέπει να αφαιρούνται πριν την ενδοθηλιοποίηση, δηλαδή εντός 7-21 ημέρες από την τοποθέτησή τους.⁴ Δεν συστήνεται όμως η χρήση ρουτίνας των φίλτρων ΚΚΦ.⁶

Τα στάδια της θεραπείας είναι η θεραπεία οξείας φάσης που είναι οι πρώτες 5-7 ημέρες, η μακροχρόνια θεραπεία δηλαδή μέχρι τους 3 μήνες και η παρατεταμένη θεραπεία που είναι για διάστημα άνω των 3 μηνών και πιθανόν επ' αόριστον. Σε ασθενείς με ΠΕ ή και ΕΒΦΘ η θεραπεία διαρκεί τουλάχιστον 3 μήνες και μπορεί να παραταθεί αναλόγως του αιτίου ή των παραγόντων κινδύνου υποτροπής ΦΘΕΝ.^{4,6} Παρατεταμένη θεραπεία μετά τους 3 μήνες και πιθανόν επ' αόριστον συστήνεται σε πρώτο επεισόδιο ιδιοπαθούς ΦΘΕΝ, σε πρώτο επεισόδιο που σχετίζεται με υπερπηκτικότητα, όπως στο ΑΦΣ, σε δύο ή περισσότερα επεισόδια ΦΘΕΝ. Επιπλέον σε ασθενείς με ενεργό κακοήθεια συστήνεται επ' αόριστον θεραπεία ή έως ότου ιαθεί η κακοήθεια.^{4,6}

1.1.2 ΚΑΚΟΗΘΕΙΑ ΚΑΙ ΦΘΕΝ

Η σχέση του καρκίνου με την θρόμβωση είναι γνωστή περισσότερο από έναν αιώνα. Η ΦΘΕΝ είναι μία από τις πιο συχνές επιπλοκές του καρκίνου.^{5,9,10} Μπορεί επίσης να αποτελεί την πρώτη εκδήλωση μιας υποκείμενης αδιάγνωστης κακοήθειας, όπως περιγράφηκε από τον Armand Trousseau το 1865.^{5,9} Οι κακοήθειες ευθύνονται για το 20% των περιπτώσεων ΦΘΕΝ στην κοινότητα.⁴ Ο κίνδυνος για την ανάπτυξη ΦΘΕΝ είναι τετραπλάσιος σε ασθενείς με καρκίνο.¹⁰ Η θνητότητα εντός 6 μηνών είναι αυξημένη σε ασθενείς με ΦΘΕΝ λόγω κακοήθειας, σε σχέση με την κακοήθεια χωρίς ΦΘΕΝ.⁴

Είναι γνωστό πλέον ότι η σχέση μεταξύ καρκίνου και πήξης είναι αμφίδρομη, καθώς η κακοήθεια προκαλεί προθρομβωτική τάση στο αιμοστατικό σύστημα του ξενιστή και με τη σειρά τους οι προθρομβωτικοί μηχανισμοί προάγουν την ανάπτυξη και επέκταση του όγκου.⁵ Με βάση πρόσφατες μοριακές μελέτες έχει αποδειχτεί ότι τα ογκογονίδια που είναι υπεύθυνα για τη νεοπλασματική εξαλλαγή, εκφράζουν επίσης αιμοστατικές πρωτεΐνες και οδηγούν στην ενεργοποίηση του συστήματος της πήξης.⁵

Οι ασθενείς με κακοήθειες παρουσιάζουν διαταραχές στις εργαστηριακές εξετάσεις πήξης, γεγονός το οποίο υποδηλώνει μια συνεχιζόμενη υποκλινική υπερπηκτική κατάσταση, ακόμα και χωρίς κλινική εκδήλωση ΦΘΕΝ ή/και αιμορραγίας.^{5,9} Τα αποτελέσματα των εργαστηριακών εξετάσεων αποδεικνύουν ότι η διαδικασία σχηματισμού και αποδόμησης της ινικής είναι παράλληλη με την ανάπτυξη της κακοήθειας. Η ινική ή άλλα προϊόντα πήξης παίζουν ρόλο τόσο στην θρομβογένεση, όσο και στην εξέλιξη του όγκου.⁹

1.1.2Α Παράγοντες κινδύνου θρόμβωσης στον καρκίνο

Οι παράγοντες κινδύνου της θρόμβωσης σε ασθενείς με κακοήθειες περιλαμβάνουν α) δημογραφικούς παράγοντες σχετιζόμενους με τον ασθενή, β) παράγοντες σχετιζόμενους με τη θεραπεία, γ) παράγοντες σχετιζόμενους με τον όγκο και δ) βιολογικούς παράγοντες κινδύνου-βιοδείκτες.⁹

Στους δημογραφικούς παράγοντες συμπεριλαμβάνεται η αυξημένη ηλικία που αυξάνει σημαντικά την πιθανότητα θρόμβωσης,^{5,9,10} το γυναικείο φύλο καθώς επίσης

και η εθνικότητα (υψηλότερη επίπτωση σε Αφροαμερικάνους και μικρότερη σε Ασιάτες).⁹

Παράγοντες σχετιζόμενοι με τη θεραπεία που αυξάνουν τον κίνδυνο αποτελούν το χειρουργείο, η νοσηλεία, οι κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες, οι μεταγγίσεις, οι ερυθροποιητικοί παράγοντες και η ορμονοθεραπεία.^{5,9} Επίσης, στους ασθενείς με κακοήθειες, η χρήση χημειοθεραπευτικών παραγόντων, όπως η ταμοξιφαίνη, η θαλιδομίδη και η L- ασπαραγινάση, αυξάνουν τον κίνδυνο για ΦΘΕΝ.⁴

Παράγοντες κινδύνου σχετιζόμενοι με τον όγκο αποτελούν η θέση και το στάδιο του καρκίνου.^{5,9,10} Ο καρκίνος του παγκρέατος, το λέμφωμα, η λευχαιμία, οι όγκοι του εγκεφάλου, το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, το ορθοκολικό καρκίνωμα και άλλες κακοήθειες του γαστρεντερικού συστήματος σχετίζονται με υψηλότερο κίνδυνο ΦΘΕΝ.⁴ Απ' αυτούς ο καρκίνος του παγκρέατος σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο.¹⁰ Όσον αφορά το στάδιο του καρκίνου ο κίνδυνος είναι αυξημένος σε προχωρημένο στάδιο ή στην αρχική περίοδο από τη διάγνωση του καρκίνου.⁹

Τέλος υπάρχουν συγκεκριμένοι βιοδείκτες που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο, μερικοί από τους οποίους είναι ο αριθμός των αιμοπεταλίων, τα δ-διμερή, ο TF και η CRP.⁹

1.1.2.B Θρομβωτικός και αιμορραγικός κίνδυνος στον καρκίνο

Οι ασθενείς με καρκίνο έχουν αυξημένο θρομβωτικό κίνδυνο. Ο κίνδυνος αυτός όπως ήδη αναφέρθηκε είναι πολυπαραγοντικός και αυξάνεται λόγω κλινοστατισμού, χειρουργείου, αντικαρκινικών θεραπειών και άλλων παραγόντων.^{5,9} Επιπρόσθετα, προθρομβωτικές ιδιότητες των καρκινικών κυττάρων και η επακόλουθη φλεγμονώδης απάντηση αυξάνουν τον κίνδυνο θρόμβωσης σε αυτούς τους ασθενείς.⁹ Η θρόμβωση στους ασθενείς με καρκίνο μπορεί να αφορά τόσο το φλεβικό (φλεβική θρόμβωση), όσο και το αρτηριακό σκέλος (αρτηριακή θρόμβωση). Άλλες θρομβοεμβολικές εκδηλώσεις στον καρκίνο είναι η μη βακτηριακή θρομβωτική ενδοκαρδίτιδα, η θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια και η φλεβο-αποφρακτική νόσος.^{5,9}

Η πιο συχνή έκφανση της ΦΘΕΝ σε αυτούς τους ασθενείς αφορά την ΕΒΦΘ των κάτω άκρων, ακολουθούμενη από την ΕΒΦΘ των άνω άκρων, την ΠΕ, τη θρόμβωση του φλεβώδους κόλπου και τη μεταναστευτική επιπολής θρομβοφλεβίτιδα.⁵ Η

επίπτωση της ΦΘΕΝ είναι από 0.6% έως 7.8% στους ασθενείς με καρκίνο, υπερδιπλάσια από αυτή στους ασθενείς χωρίς καρκίνο και αυτό το μεγάλο εύρος οφείλεται σε διάφορους παράγοντες όπως ο τύπος του καρκίνου.^{5,9}

Οι ασθενείς με ιδιοπαθή ΦΘΕΝ διατρέχουν τον τετραπλάσιο έως εφταπλάσιο κίνδυνο να διαγνωστούν μετεγενέστερα με καρκίνο τον πρώτο χρόνο μετά τη θρόμβωση σε σχέση με τους ασθενείς με ΦΘΕΝ δευτεροπαθή σε γνωστή αιτία όπως π.χ. χειρουργείο.^{5,9} Σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα ΦΘΕΝ και σ' αυτούς που έχουν αμφοτερόπλευρη ΦΘΕΝ, ο κίνδυνος αυξάνεται στο δεκαπλάσιο.⁵

Η αιμορραγία αποτελεί ένα σημαντικό αίτιο θνητότητας στους ασθενείς με καρκίνο και παρατηρείται σε περίπου 10% των ασθενών με συμπαγείς όγκους και σε υψηλότερο ποσοστό σε αυτούς με αιματολογικές κακοήθειες. Η αιμορραγία μπορεί να είναι οξεία καταστροφική, επεισοδιακή μεγάλη αιμορραγία ή μικρότερου βαθμού αιμορραγία. Κάποιες από τις πιθανές αιτίες αιμορραγίας είναι η θρομβοπενία, η από του στόματος θεραπεία με αντιπηκτικά, η ΔΕΠ, η μειωμένη σύνθεση παραγόντων πήξης λόγω ηπατικής δυσλειτουργίας, οι ανεπάρκειες παραγόντων πήξης, η νόσος του von Willebrand και η διάβρωση του αγγειακού τοιχώματος.⁵

1.1.2 Γ Καρκίνος και υπερπηκτικότητα

Οι ασθενείς με καρκίνο εμφανίζουν διάφορες διαταραχές της αιμόστασης, συμπεριλαμβανομένων της έκδηλης αιμορραγίας, της ΔΕΠ και της θρόμβωσης.⁹ Μπορεί σε απουσία κλινικής εκδήλωσης ΦΘΕΝ ή ΔΕΠ ως μόνο εύρημα αιμοστατικών διαταραχών να παρουσιάζονται διαταραχές της αιμόστασης στις εργαστηριακές εξετάσεις και αυτό φανερώνει μια in vivo κατάσταση υπερπηκτικότητας.^{5,9} Αυτές περιλαμβάνουν την αύξηση των παραγόντων πήξης στο πλάσμα (ινωδογόνο, παράγοντες V, VIII, IX, X), των παραπροϊόντων αποδόμησης της ινικής (FDP ή d-dimers) και τη θρομβοκυττάρωση.⁵

Πιο ευαίσθητες εργαστηριακές εξετάσεις για την ανίχνευση της υπερπηκτικής κατάστασης ή της υποκλινικής ΔΕΠ αφορούν την ανίχνευση της ενεργοποίησης της πήξης in vivo και περιλαμβάνουν πεπτίδια που απελευθερώνονται κατά τη διάρκεια της πρωτεολυτικής ενεργοποίησης των προενζύμων σε ενεργά ένζυμα της πήξης, όπως είναι θραύσματα της ενεργοποίησης της πρωτεΐνης C, του παράγοντα IX και X.

Επιπλέον περιλαμβάνουν τη μέτρηση συμπλόκων ανασταλτικών ενζύμων που παράγονται κατά την ενεργοποίηση της πήξης και της ινωδολύσης ((συμπλέγματα θρομβίνης- αντιθρομβίνης (TAT), σύμπλεγμα πλασμίνης- αντιπλασμίνης(PAP)), των προϊόντων αποδόμησης της πήξης (d-dimers) και δεικτών της κυτταρικής μεμβράνης για την ενεργοποίηση των συστατικών της αιμόστασης (όπως αιμοπεταλίων, λευκοκυττάρων και ενδοθηλιακών κυττάρων). Η υπερπηκτική κατάσταση μπορεί να μελετηθεί πιο ευκρινώς με διάφορα τεστ όπως η παραγωγή θρομβίνης, η θρομβοελαστογραφία/ θρομβοελαστομετρία.⁵

Οι τρέχουσες έρευνες εστιάζουν στην ανίχνευση βιοδεικτών σε ασθενείς με καρκίνο που διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για ΦΘΕΝ, οι οποίοι είναι ο αριθμός των αιμοπεταλίων, ο αριθμός των λευκοκυττάρων, τα d-dimers, ο ιστικός παράγοντας (TF), η P- σελεκτίνη και τα μικροσωματίδια του πλάσματος.^{5,9}

Ο συνδυασμός των κλινικών παραγόντων και των εργαστηριακών βιοδεικτών επέτρεψαν την ανάπτυξη του μοντέλου Khorana, με το οποίο υπολογίζεται ο κίνδυνος ανάπτυξης ΦΘΕΝ ειδικά σε ασθενείς με καρκίνο που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία. Το μοντέλο αυτό βασίζεται σε πέντε προγνωστικές μεταβλητές, δηλαδή: 1) την εντόπιση του καρκίνου, 2) τον αριθμό των αιμοπεταλίων $> 350 \times 10^9/L$ προχημειοθεραπευτικά, 3) τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης $< 100g/L$ ή τη χρήση ερυθροποιητικών παραγόντων, 4) τον προχημειοθεραπευτικό αριθμό λευκοκυττάρων πάνω από $11 \times 10^9 /L$ και 5) το BMI άνω των $35 kg/m^2$. Το μοντέλο αυτό προβλέπει με ακρίβεια τον κίνδυνο βραχυπρόθεσμης συμπτωματικής ΦΘΕΝ σε ασθενείς με χημειοθεραπεία. Στη συνέχεια, το Khorana score επεκτάθηκε στη μελέτη CATS με την προσθήκη δύο βιοδεικτών (P- σελεκτίνη και d-dimers) εξασφαλίζοντας ακόμα καλύτερη διαστρωμάτωση θρομβωτικού κινδύνου.^{5,9}

1.1.2 Δ Αιτιοπαθογένεια

Η παθογένεια της υπερπηκτικότητας στον καρκίνο είναι περίπλοκη και περιλαμβάνει κλινικούς και βιολογικούς παράγοντες. Γενικοί μηχανισμοί σχετιζόμενοι με την αντίδραση του ξενιστή στα καρκινικά κύτταρα όπως η αντίδραση οξείας φάσης, η παραγωγή παραπρωτεϊνών, η φλεγμονή, η νέκρωση και αιμοδυναμικές διαταραχές προάγουν την υπερπηκτικότητα. Επίσης μηχανισμοί ενεργοποίησης της θρόμβωσης

που προάγονται από τα καρκινικά κύτταρα, καθώς και οι προθρομβωτικοί παράγοντες που ενεργοποιούνται από τις αντικαρκινικές θεραπείες προάγουν στη δημιουργία θρόμβου.⁵

Στους κλινικούς παράγοντες περιλαμβάνονται τα χαρακτηριστικά του ασθενούς, τα χαρακτηριστικά της κακοήθειας και ο τύπος της αντικαρκινικής θεραπείας, όπως αναλύθηκε προηγουμένως.⁵

Στους βιολογικούς παράγοντες περιλαμβάνονται οι προθρομβωτικοί μηχανισμοί των καρκινικών κυττάρων, τα οποία περιλαμβάνουν: α) την έκφραση προθρομβωτικών πρωτεϊνών (TF, ηπαράνωση, προπηκτικά του καρκίνου/CP), β) την παραγωγή μικροσωματιδίων, γ) την έκφραση ενεργοποιητών του πλασμινογόνου (uPA, t-PA), αναστολέων (PAI-1, PAI-2) και των υποδοχέων (uPAR, αννεξίνη II), δ) την απελευθέρωση φλεγμονωδών κυτοκινών (IL-1β, TNF-α, VEGF, FGF) και ε) την έκφραση προσκολλητικών μορίων στα αγγειακά κύτταρα του ξενιστή (ιντεγκρίνες, σελεκτίνες, ανοσοσφαιρίνες).^{5,9}

1.1.2 Ε Πρόληψη και θεραπεία ΦΘΕΝ στην κακοήθεια

Η θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς με καρκίνο με UFH ή LMWH έδειξε ότι είναι άκρως αποτελεσματική σε υψηλού κινδύνου καταστάσεις όπως νοσηλεία ή περιεγχειρητική περίοδος. Η χειρουργική αντιμετώπιση του καρκίνου εγκυμονεί διπλάσιο έως και τριπλάσιο θρομβωτικό κίνδυνο σε σχέση με χειρουργείο μη σχετιζόμενο με καρκίνο. Η περιεγχειρητική προφύλαξη μπορεί να παραταθεί έως και 1 μήνα. Επίσης νοσηλεία των ασθενών με καρκίνο τους εκθέτει σε αυξημένο κίνδυνο θρομβώσεων λόγω παρατεταμένης ακινησίας ή λόγω χορήγησης χημειοθεραπείας ή ακτινοθεραπείας. Σε αυτούς πρέπει να χορηγούνται προφυλακτικές δόσεις LMWH ή fondaparinux.⁵

Έχουν αναπτυχθεί συγκεκριμένα πρωτόκολλα για την θεραπεία της ΦΘΕΝ στην οξεία φάση, τα οποία έχουν αντικαταστήσει τις παραδοσιακές θεραπείες βασιζόμενες στη χορήγηση UFH, LMWH ή fondaparinux ακολουθούμενο από μακροχρόνια θεραπεία με VKA. Δεδομένα από μελέτες έδειξαν υπεροχή της μονοθεραπείας με LMWH σε σχέση με τη συγχορήγηση LMWH με VKA, ωστόσο είναι αποδεκτή η θεραπεία με VKA όταν επιτυγχάνεται στόχος INR 2-3, εφόσον οι LMWH δεν είναι

διαθέσιμες. Όσον αφορά τη διάρκεια της θεραπείας η χορήγηση αντιπηκτικών παρατείνεται επ' αόριστον σε ασθενείς με ενεργό κακοήθεια, εφόσον ο καρκίνος είναι ισχυρός παράγοντας υποτροπιάζουσας ΦΘΕΝ.⁵

Τα νεότερα αντιπηκτικά από του στόματος φαίνεται να αλλάζουν το θεραπευτικό σενάριο για αυτούς τους ασθενείς, καθώς δεν απαιτείται εργαστηριακός έλεγχος για την εκτίμηση της δράσης τους, έχουν ελάχιστες αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα, χορηγούνται από του στόματος μία ή δύο φορές την ημέρα και είναι ευκολότερη λύση από τις LMWH.⁵

1.2 ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΦΘΕΝ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ

Η θεραπεία της ΦΘΕΝ σε ασθενείς χωρίς κακοήθειες τα τελευταία χρόνια έχει αλλάξει και έχουν ενταχθεί πλέον τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά. Όσον αφορά τη θεραπευτική προσέγγιση της ΦΘΕΝ σε ασθενείς με κακοήθειες, τα πράγματα είναι πιο περίπλοκα και η χρήση των νεότερων αντιπηκτικών για πολλά χρόνια ήταν αμφιλεγόμενη, όπως αντανακλάται και από τις διάφορες συστάσεις των κατευθυντήριων οδηγιών, οι οποίες αναφέρονται παρακάτω.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες της ACCP 2012 για τους ασθενείς με ΕΒΦΘ στα κάτω άκρα και καρκίνο, προτείνουν τη χρήση των LMWH σε σχέση με τα VKA (grade 2B). Σε ασθενείς με ΕΒΦΘ και καρκίνο που δεν θεραπεύονται με LMWH, προτείνουν τα VKA έναντι του dabigatran ή rivaroxaban για τη μακροχρόνια θεραπεία (grade 2B). Όσον αφορά τη διάρκεια θεραπείας σε ασθενείς με ενεργό κακοήθεια, εάν ο κίνδυνος αιμορραγίας δεν είναι υψηλός, συστήνεται παρατεταμένη αντιπηκτική θεραπεία πάνω από 3 μήνες (grade 1B) και εάν υπάρχει υψηλός αιμορραγικός κίνδυνος, προτείνεται η παρατεταμένη αντιπηκτική θεραπεία (grade 2B). Οι ίδιες συστάσεις ισχύουν και για τους ασθενείς με ΠΕ και καρκίνο.¹⁹

Το American College of Chest Physicians (ACCP) αναθεώρησε τις κατευθυντήριες οδηγίες του το 2016. Στους ασθενείς με ΦΘΕΝ χωρίς καρκίνο πλέον προτείνουν τη χρήση των νεότερων αντιπηκτικών έναντι των VKA. Δεν άλλαξε όμως η σύσταση για τους ασθενείς με κακοήθειες, στους οποίους εξακολουθούν να προτείνουν τα LMWH, σε σχέση με τα VKA ή τα νεότερα αντιπηκτικά (apixaban, edoxaban,

rivaroxaban , dabigatran) (grade 2C). Στους ασθενείς όμως που δεν θεραπεύονται με LMWH, δεν υπάρχει προτίμηση ανάμεσα σε NOAC ή VKA. Τέλος δεν άλλαξε η σύσταση για τη διάρκεια θεραπείας σε ασθενείς με κακοήθεια και ΦΘΕΝ.²⁰

Οι κατευθυντήριες οδηγίες του ISTH, το 2018 κάνουν τις ακόλουθες συστάσεις:

- Συνιστώνται θεραπευτικά σχήματα εξατομικευμένα μετά από κοινή λήψη απόφασης με τους ασθενείς.²¹
- Προτείνεται η χρήση συγκεκριμένων DOACs σε ασθενείς με καρκίνο με οξεία διάγνωση ΦΘΕΝ , που έχουν χαμηλό κίνδυνο αιμορραγίας και χωρίς φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις . Τα LMWH είναι μια αποδεκτή εναλλακτική λύση. Τα μόνα DOACs επί του παρόντος, που έχουν συγκριθεί με τα LMWH σε RCTs σε καρκινικούς πληθυσμούς είναι το edoxaban και το rivaroxaban. Η τελική θεραπευτική σύσταση θα πρέπει να γίνει μετά από κοινή λήψη απόφασης με τους ασθενείς, λαμβάνοντας υπόψη την μείωση των υποτροπών, αλλά υψηλότερη αιμορραγία με τα DOACs και τις προτιμήσεις των ασθενών.²¹
- Προτείνεται η χρήση LMWH σε ασθενείς με καρκίνο με οξεία διάγνωση ΦΘΕΝ και υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων ασθενών με καρκίνο του γαστρεντερικού, ασθενών με καρκίνο που έχουν κίνδυνο αιμορραγίας από το ουρογεννητικό, την κύστη ή ασθενών με ενεργές ανωμαλίες του γαστρεντερικού βλεννογόνου, όπως δωδεκαδακτυλικό έλκος. Συγκεκριμένα DOACs (edoxaban και rivaroxaban) είναι αποδεκτές εναλλακτικές, αν δεν υπάρχουν φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις.²¹

Το 2018 οι κατευθυντήριες οδηγίες του NCCN παρέχουν μια λίστα με συνιστώμενα θεραπευτικά σχήματα. Εκτός από τη μονοθεραπεία με LMWH, το edoxaban και το rivaroxaban θεωρούνται προτιμώμενα σχήματα από πολλά μέλη της ομάδας. Η επιλογή μεταξύ των παραγόντων θα πρέπει να βασίζεται στο κλινικό περιβάλλον (εξωτερικός ή νοσηλευόμενος ασθενής), στο κόστος, στην ευκολία χορήγησης, στην παρακολούθηση, στην εκτίμηση του αιμορραγικού κινδύνου και την ικανότητα αναστροφής της αντιπηκτικής αγωγής. Επιπλέον η επιλογή βασίζεται στην εκτίμηση

ειδικών παραγόντων ανά ασθενή και συγκεκριμένη περίπτωση, όπως η νεφρική/ ηπατική λειτουργία, οι φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις, οι κακοήθειες του γαστρεντερικού ή ουρογεννητικού συστήματος και προηγούμενη χειρουργική επέμβαση στο λεπτό έντερο.²²

Το 2019, η ESC (European Society of Cardiology) σε συνεργασία με την ERS (European Respiratory Society) δημοσίευσε τις κατευθυντήριες οδηγίες τους για τη διάγνωση και τη θεραπεία της οξείας πνευμονικής εμβολής. Με βάση αυτές, στους ασθενείς με ΠΕ και καρκίνο, η παρεντερική χορήγηση LMWH προσαρμοσμένη στο βάρος σώματος θα πρέπει να θεωρείται η πρώτη επιλογή θεραπείας σε σχέση με τα VKAs για τους πρώτους 6 μήνες (Class IIa, Level A). Στους ασθενείς χωρίς καρκίνο του γαστρεντερικού, ως εναλλακτική θεραπεία των LMWH θα πρέπει να θεωρείται το edoxaban (IIa, B) ή το rivaroxaban (IIa, C).⁶

Οι κατευθυντήριες οδηγίες της American Society of Clinical Oncology (ASCO) το 2019 παρουσιάζουν τις εξής συστάσεις για την κατάλληλη θεραπεία στους ασθενείς με καρκίνο και ΦΘΕΝ για την πρόληψη υποτροπής:

- Τα LMWH, UFH, fondaparinux ή το Rivaroxaban μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην αρχική φάση της θεραπείας. Για τους ασθενείς που ξεκινούν τη θεραπεία με παρεντερικά αντιπηκτικά τα LMWH προτιμούνται από την UFH για τις πρώτες 5-10 ημέρες στους ασθενείς με καρκίνο και νεοδιαγνωσθείσα ΦΘΕΝ και οι οποίοι δεν έχουν σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (ισχυρή σύσταση).²³
- Στην μακροχρόνια θεραπεία για τουλάχιστον 6 μήνες προτιμούνται τα LMWH, edoxaban ή rivaroxaban, καθώς είναι περισσότερο αποτελεσματικά από τα VKAs. Τα VKAs είναι κατώτερα, αλλά μπορούν να χρησιμοποιηθούν εάν τα LMWH ή τα DOAC δεν είναι διαθέσιμα. Ο κίνδυνος μείζονων αιμορραγιών αυξάνεται με τα DOACs ιδιαίτερα στο γαστρεντερικό και δυνητικά σε κακοήθειες του ουρογεννητικού. Επιπλέον, απαιτείται προσοχή με τα DOACs σ' αυτούς που έχουν υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας από το βλεννογόνο. Πριν από τη χρήση ενός νεότερου αντιπηκτικού θα πρέπει να ελέγχονται πιθανές αλληλεπιδράσεις (ισχυρή σύσταση).²³
- Η αντιπηκτική αγωγή με LMWH, DOACs ή VKAs πέρα από τους 6 μήνες θα πρέπει να δίνεται σε επιλεγμένους ασθενείς με ενεργό καρκίνο, όπως αυτοί με

μεταστατική νόσο ή που λαμβάνουν ΧΜΘ. Επιπλέον θα πρέπει να γίνεται αξιολόγηση σε τακτά διαστήματα της διάρκειας πάνω από 6 μήνες, για να εξασφαλιστεί ένα συνεχές επιθυμητό προφίλ κόστους-οφέλους (ισχύς σύστασης : ασθενής-μέτρια).²³

Οι κατευθυντήριες οδηγίες τείνουν να αλλάξουν με τα χρόνια και από το 2016 και έπειτα ενσωματώνουν στις συστάσεις τους για τη θεραπεία της ΦΘΕΝ στους ασθενείς με κακοήθειες και τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά φάρμακα. Με βάση λοιπόν αυτή την αλλαγή στις κατευθυντήριες οδηγίες επιλέχθηκε να γίνει η παρούσα συστηματική ανασκόπηση για τη θεραπεία της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου σε ασθενείς με κακοήθειες, την τελευταία πενταετία 2016-2021, για να συμπεριληφθούν οι νεότερες μελέτες.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 2. Μεθοδολογία

Σε αυτό το κεφάλαιο παρουσιάζεται η μεθοδολογία της συστηματικής ανασκόπησης. Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τις οδηγίες του PRISMA.²⁴ Συγκεκριμένα, το PRISMA αποτελεί ένα ελάχιστο σύνολο στοιχείων που χρησιμοποιούνται ως κατεύθυνση για την αναφορά των συστηματικών ανασκοπήσεων και μετα-αναλύσεων.

Τα βήματα της συστηματικής ανασκόπησης ήταν τα κάτωθι :

1. Διατύπωση ερευνητικού ερωτήματος/ στόχος μελέτης
2. Καθορισμός κριτηρίων εισόδου και αποκλεισμού
3. Συστηματική αναζήτηση της αντίστοιχης βιβλιογραφίας
4. Εξαγωγή/ καταγραφή των δεδομένων των μελετών

2.1 Στόχος ανασκόπησης

Ο στόχος της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι ο εξής: η συστηματική ανασκόπηση των RCT (τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών) για τη αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και την εκτίμηση της ασφάλειας των DOACs/ NOACs σε

σύγκριση με τα παρεντερικά αντιπηκτικά ή τη βαρφαρίνη για τη θεραπεία της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου που σχετίζεται με τον καρκίνο. Τα κύρια αποτελέσματα για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας είναι η υποτροπή ΦΘΕΝ και για την εκτίμηση της ασφάλειας είναι η μείζονα αιμορραγία και ο θάνατος.

2.2 Κριτήρια ένταξης -αποκλεισμού

2.2.1 Κριτήρια ένταξης

Οι τίτλοι των άρθρων που ανακτήθηκαν από την αναζήτηση στη βάση δεδομένων PUBMED ελέγχθηκαν, με αποτέλεσμα εκείνα που δεν ήταν σχετικά να αποκλειστούν. Τα κριτήρια PICO χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση της ένταξης των προσδιορισμένων μελετών με βάση τον πληθυσμό, τον τύπο των παρεμβάσεων, τα αποτελέσματα και τον τύπο της μελέτης.

Τα άρθρα τα οποία συμπεριλήφθηκαν στην εργασία έπρεπε να πληρούν τα παρακάτω PICO κριτήρια:

Πληθυσμός: Ο κυρίαρχος πληθυσμός ενδιαφέροντος στην παρούσα εργασία ήταν όλοι οι ενήλικες ηλικίας 18 ετών και άνω με καρκίνο/νεοπλασίες και φλεβική θρομβοεμβολική νόσο.

Παρέμβαση: Όλες οι μελέτες που έχουν ως παρέμβαση τα από του στόματος αντιπηκτικά [DOACs (Τα άμεσα από του στόματος αντιπηκτικά) ή αλλιώς NOACs (νεότερης γενιάς από του στόματος αντιπηκτικά)]

Συγκριτική παρέμβαση: Όλες οι μελέτες που αναφέρονται στα παρεντερικά αντιπηκτικά ή στη βαρφαρίνη συμπεριλήφθηκαν στη παρούσα εργασία ως συγκριτικές παρεμβάσεις.

Αποτελέσματα: Συμπεριλήφθηκαν όλες οι μελέτες οι οποίες είχαν ως κύριο κριτήριο αποτελεσματικότητας την υποτροπή ΦΘΕΝ . Επίσης, τα κριτήρια ασφάλειας που συμπεριλήφθηκαν στην εργασία ήταν η μείζονα αιμορραγία και η θνητότητα.

Τύπος μελετών: Όλες οι τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές που αξιολογούσαν την επίδραση των DOAC/ NOAC σε σύγκριση με τα παρεντερικά αντιπηκτικά ή τη

βαρφαρίνη στη θεραπεία της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου σχετιζόμενης με τον καρκίνο.

Τα κριτήρια ένταξης παρουσιάζονται αναλυτικά στον παρακάτω πίνακα (πίνακα 1).

Πίνακας 1. Κριτήρια ένταξης

Population	Adult patients with cancer/neoplasm and venous thromboembolism (VTE)
Intervention(s)	Oral anticoagulants (DOAC,NOAC) <ul style="list-style-type: none"> • apixaban • rivaroxaban • edoxaban • dabigatran
Comparator	Parenteral anticoagulants <ul style="list-style-type: none"> • LMWH • UFH • fondaparinux Oral anticoagulants <ul style="list-style-type: none"> • VKA (warfarin)
Outcome	Primary: Venous Thromboembolism recurrence, Secondary: major bleeding, mortality
Study design	RCT
Publication year	5 years: 1/1/2016-20/12/2021
Languages	English

2.2.2 Κριτήρια αποκλεισμού

Τα κριτήρια αποκλεισμού των μη αποδεκτών μελετών είναι τα κάτωθι:

- Άρθρα των οποίων το πλήρες κείμενο δεν ήταν διαθέσιμο στα Αγγλικά.
- Άρθρα τα οποία δεν κάλυπταν το αποδεκτό εύρος χρονικής περιόδου (2016-2021) .
- Άρθρα των οποίων οι ασθενείς δεν έπασχαν από καρκίνο/ νεοπλασίες.

- Άρθρα που οι ασθενείς δεν είχαν φλεβική θρομβοεμβολική νόσο.
- Άρθρα τα οποία ήταν: συστηματικές ανασκοπήσεις, μετά- αναλύσεις, μελέτες παρατήρησης, letter to the editor.

2.3 Στρατηγική αναζήτησης ή περιγραφή μεθοδολογίας μελέτης

Για την διερεύνηση των κατάλληλων μελετών η συστηματική ανασκόπηση των άρθρων πραγματοποιήθηκε στις 20 Δεκέμβριου 2021 στη μηχανή αναζήτησης του Pubmed. Ο στόχος ήταν η αναζήτηση των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκίμων που συγκρίνουν οποιοδήποτε DOAC με οποιοδήποτε παρεντερικώς χορηγούμενο αντιπηκτικό ή τη βαρφαρίνη για τη θεραπεία της ΦΘΕΝ σε ασθενείς με καρκίνο, χρησιμοποιώντας συγκεκριμένους όρους αναζήτησης. Τα άρθρα που ήταν δημοσιευμένα στα Αγγλικά και πληρούσαν τα παραπάνω κριτήρια συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση.

Η ανάγνωση και αξιολόγηση των τίτλων ή/και της περίληψης (στάδιο 1) των άρθρων πραγματοποιήθηκε από έναν ερευνητή (Αντιγόνη Σίμου). Σε όλα τα έγκυρα άρθρα τα οποία προέκυψαν από το στάδιο 1, το πλήρες κείμενο εκτιμήθηκε με βάση το αν πληρούσε τα κριτήρια ένταξης. Η εξέταση του πλήρους κειμένου των άρθρων (στάδιο 2) πραγματοποιήθηκε από έναν ερευνητή (Αντιγόνη Σίμου). Επιπλέον όλες οι μελέτες ελέγχθηκαν για τη διαβεβαίωση ότι δεν υπάρχει διπλό-εγγραφή του ίδιου άρθρου. Τα άρθρα τα οποία πληρούσαν το στάδιο 2, συμπεριλήφθηκαν στη παρούσα εργασία.

Οι παρακάτω όροι χρησιμοποιήθηκαν για την ανεύρεση των άρθρων: VTE, cancer, RCT, DOACs, LMWH, UFH, fondaparinux, VKA. Οι Boolean logic operations (λογικές πράξεις) που χρησιμοποιήθηκαν ήταν οι εξής: AND, OR. Αναλυτικά οι λέξεις κλειδιά οι οποίες χρησιμοποιήθηκαν για την αναζήτηση είναι οι εξής: (neoplasm* or malignan* or cancer* or tumour* or tumor* or carcinoma*) and (VTE or venous thromboembolism or venous thrombo*) and (Factor Xa inhibitors or apixaban or fondaparinux or dabigatran or rivaroxaban or edoxaban or NOAC or DOAC or low molecular weight heparin or heparin or LMWH or UFH or dalteparin or enoxaparin or tinzaparin or nadroparin or VKA or warfarin). Οι λέξεις με (*), σημαίνει ότι έχουν συμπεριληφθεί οι πληθυντικοί και όλες οι πιθανές καταλήξεις των λέξεων. Μόνο τα άρθρα που ήταν στα αγγλικά συμπεριλήφθηκαν στην αναζήτηση.

Επιπλέον, τα άρθρα περιορίστηκαν σε αυτά που δημοσιεύτηκαν τα τελευταία πέντε χρόνια (2016-2021).

Πίνακας 2. Όροι αναζήτησης βιβλιογραφίας

Θρόμβωση	Αιτιολογικός Παράγοντας	Παρέμβαση
VTE	neoplasm*	Factor Xa inhibitors
Venous thromboembolism	malignan*	apixaban
venous thrombo*	cancer*	fondaparinux
	tumour*	dabigatran
	tumor*	rivaroxaban
	carcinoma*	edoxaban
		NOAC
		DOAC
		low molecular weight heparin
		heparin
		LMWH
		UFH
		dalteparin
		enoxaparin
		tinzaparin
		nadroparin
		VKA
		Warfarin

2.4 Εξαγωγή δεδομένων

Η εξαγωγή δεδομένων πραγματοποιήθηκε ανεξάρτητα από έναν ερευνητή (Αντιγόνη Σίμου), χρησιμοποιώντας πιλοτική φόρμα εξαγωγής δεδομένων του Excel . Τα βασικά στοιχεία δεδομένων που εξήχθησαν περιλαμβάνουν τα εξής: συγγραφέα/έτος μελέτης, όνομα μελέτης/ NCT αριθμός, σχεδιασμός μελέτης, κύριες και συγκριτικές παρεμβάσεις. Επίσης, κύρια χαρακτηριστικά όπως το φύλο, η χώρα, το μέγεθος του δείγματος και η μέση ηλικία του δείγματος της κάθε μελέτης καταγράφηκαν.

Επιπρόσθετα, εξήχθησαν και δεδομένα που αφορούσαν το ποσοστό του δείγματος που είχε ΠΕ, ΕΒΦΘ, ΠΕ και ΕΒΦΘ, το ποσοστό της μεταστατικής νόσου, καθώς και η επικρατέστερη εντόπιση κακοήθειας. Ακόμη, έγινε η καταγραφή των σημαντικότερων αποτελεσμάτων της κάθε μελέτης. Τα πρωτεύοντα αποτελέσματα ενδιαφέροντος περιελάμβαναν την 6μηνη συχνότητα υποτροπής ΦΘΕΝ (συμπτωματική, τυχαία) και μείζονα αιμορραγία. Το δευτερεύον αποτέλεσμα ενδιαφέροντος περιελάμβανε την θνησιμότητα από οποιαδήποτε αιτία.

2.5 Ορισμοί

Τα αποτελέσματα ορίστηκαν σύμφωνα με τους ορισμούς που χρησιμοποιήθηκαν στις πρωτογενείς μελέτες. Κατά την εξαγωγή των δεδομένων στο Excel, οι ορισμοί των αποτελεσμάτων καταγράφηκαν και θα παρουσιαστούν αναλυτικά στο κεφάλαιο 3.

Κεφάλαιο 3. Αποτελέσματα

3.1 Επιλογή μελετών ή περιγραφή χαρακτηριστικών ασθενών

Παρακάτω περιγράφεται αναλυτικά η συνολική διαδικασία που ακολουθήθηκε για την εύρεση των συμβατών άρθρων της μελέτης.

Από την αναζήτηση της βάσης δεδομένων του Pubmed βρέθηκαν συνολικά 74 άρθρα, εκ των οποίων κανένα δεν ήταν διπλοεγγραφή. Μετά το πρώτο στάδιο της αναζήτησης των τίτλων/περιλήψεων, 16 άρθρα συμπεριλήφθηκαν στο δεύτερο στάδιο της αξιολόγησής του πλήρους κειμένου. Από αυτά, 7 άρθρα απορρίφθηκαν διότι

ήταν πρωτόκολλα κλινικών δοκιμών (2 μελέτες), δεν είχαν επιλέξιμη ομάδα σύγκρισης (3 μελέτες) , η παρέμβαση δεν ήταν σχετική (1 μελέτη) , το άρθρο δεν ήταν δημοσιευμένο στα Αγγλικά (1 μελέτη).

Συνολικά 9 μελέτες συμπεριλήφθηκαν στη παρούσα ερευνητική εργασία, οι οποίες αναφέρονται σε 5 μελέτες κλινικών δοκιμών (SELECT-D, Hokusai-VTE Cancer study, Caravaggio, ADAM VTE, NCT04462003). Στον Πίνακα 3 παρουσιάζονται αναλυτικά οι συμπεριλαμβανόμενες μελέτες.

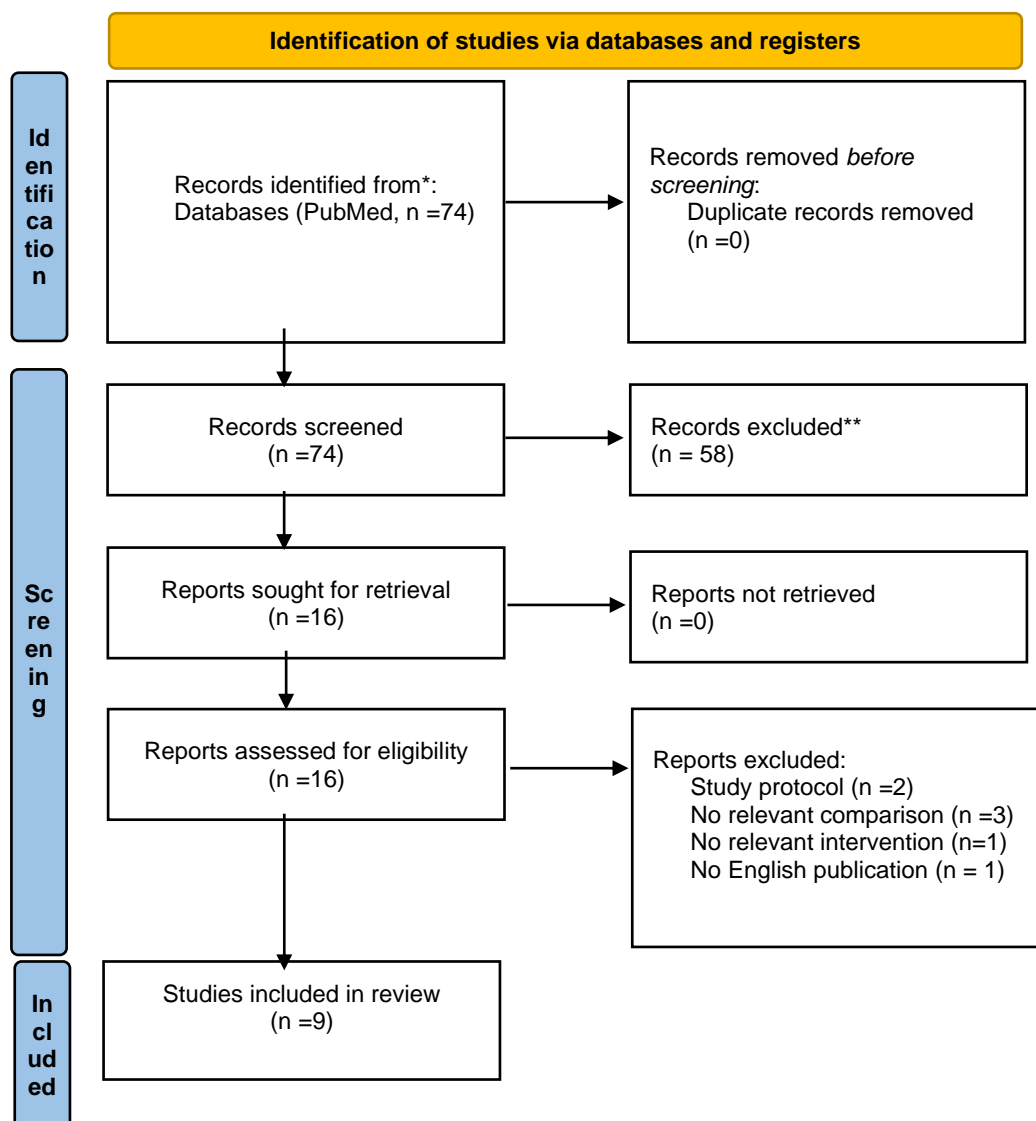


Figure 0-1 PRISMA diagram

Πίνακας 3. Συμπεριλαμβανόμενες μελέτες

Μελέτες ανασκόπησης			
NCT number	Όνομα μελέτης	Πρωτογενής πηγή	Δευτερογενής πηγή
-	SELECT-D	Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D)	

NCT02073682	Hokusai VTE Cancer study	Edoxaban for the Treatment of Cancer- Associated Venous Thromboembolism	Extended treatment with edoxaban in cancer patients with venous thromboembolism: A post-hoc analysis of the Hokusai-VTE Cancer study Clinical Impact of Bleeding in Cancer-Associated Venous Thromboembolism: Results from the Hokusai VTE Cancer Study
NCT03045406	Caravaggio	Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer	Clinical characteristics and outcomes of incidental venous thromboembolism in cancer patients: Insights from the Caravaggio study Bleeding with Apixaban and Dalteparin in Patients with Cancer-Associated Venous Thromboembolism: Results from the Caravaggio Study
NCT04462003	-	Efficacy and safety of apixaban in patients with active malignancy and acute deep venous thrombosis	
NCT02585713	ADAM VTE	Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial	

3.2 Σύνοψη αποτελεσμάτων

Συμπεριλήφθηκαν πέντε τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές που αναφέρουν δεδομένα για 3026 ασθενείς με φλεβική θρομβοεμβολική νόσο που σχετίζεται με τον καρκίνο. Το μέγεθος του δείγματος διέφερε από 100 έως 1170 άτομα. Οι μελέτες διεξήχθησαν σε διάφορες χώρες όπως Αγγλία, ΗΠΑ, Αίγυπτος και 2 μελέτες διεξήχθησαν σε πολλές χώρες. Οι κύριες φαρμακευτικές παρεμβάσεις ήταν το arixaban, το edoxaban και το rivaroxaban, ενώ οι συγκριτικές θεραπευτικές παρεμβάσεις περιελάμβαναν τις ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους όπως η dalteparin και η enoxaparin. Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στις ηλικίες των ασθενών που έλαβαν είτε τις κύριες είτε τις συγκριτικές παρεμβάσεις, με μέση τιμή τα 64.8 και 64.4 έτη αντίστοιχα. (Πίνακας 4)

Η πιο συνηθισμένη εντόπιση της κακοήθειας ήταν στον πνεύμονα, στο παχύ έντερο, στο γαστρεντερικό σύστημα. Από τους ασθενείς που έλαβαν τις κύριες παρεμβάσεις (arixaban, edoxaban, rivaroxaban) το 52.6% ήταν σε μεταστατικό στάδιο της νόσου. Αντίστοιχα, το 54% των ασθενών που έλαβαν συγκριτικές θεραπείες (dalteparin, enoxaparin) είχαν μεταστάσεις. (Πίνακας 5)

Η μείζονα αιμορραγία ορίστηκε σε όλες τις μελέτες σύμφωνα με τα ISTH κριτήρια (The International Society on Thrombosis and Haemostasis). Η θνητότητα στις 4 μελέτες ήταν λόγω οποιασδήποτε αιτίας, ενώ σε 2 μόνο μελέτες ορίστηκε ως αιτία θανάτου η πνευμονική εμβολή. (Πίνακας 6)

Πίνακας 4.Χαρακτηριστικά Μελετών

Συγγραφέας (έτος)	Όνομα μελέτης	Τύπος μελέτης	Παρέμβαση	Συγκριτική παρέμβαση	Μέγεθος του δείγματος/ Πληθυσμός	Χώρα	Μέση ηλικία πληθυσμού	Φύλο-άντρες (%)
Agnelli,2020	Caravaggio	RCT	Apixaban (10 mg twice daily for the first 7 days, followed by 5 mg twice daily)	Dalteparin (200 IU per kilogram of body weight once daily for the first month, followed by 150 IU per kilogram once daily)	1170	Πολυεθνική (9 ευρωπαϊκές χώρες, το Ισραήλ και οι ΗΠΑ)	Apixaban: 67.2 Dalteparin: 67.2	Apixaban: 292 (50.7%) Dalteparin: 276 (47.7%)
McBane, 2019	ADAM-VTE	RCT	Apixaban (10 mg twice daily for seven days followed by 5 mg twice daily for six months)	Dalteparin (200 IU/kg for one month followed by 150 IU/kg once daily)	300	ΗΠΑ	Apixaban: 64.4 Dalteparin: 64	Apixaban: 72 (48%) Dalteparin: 73 (48.7%)

Mokadem,2020	-	RCT	Apixaban (10 mg twice daily dose for seven days followed by apixaban 5mg twice daily)	Enoxaparin (LMWH) (1 mg/kg sc every 12 h)	100	Αίγυπτος	Apixaban: 61.3 Enoxaparin: 59.9	Apixaban: 20 (40%) Enoxaparin: 22 (44%)
Raskob,2018	HOKUSAI VTE Cancer Study	RCT	Edoxaban (60 mg once daily)	Dalteparin 200 IU per kilogram of body weight once daily for 1 month followed by 150 IU per kilogram once daily	1050	Πολυεθνική (13 χώρες)	Edoxaban: 64.3 Dalteparin: 63.7	Edoxaban: 277 (53.1%) Dalteparin: 263 (50.2%)
Young,2018	SELECT-D	RCT	Rivaroxaban: 15mg BID (twice daily) for 3 weeks, then 20 mg once daily for a total of 6 months	Dalteparin: 200 IU/kg OD for first 30 days; 150 IU/kg OD for extra 5 months	406	Αγγλία	Rivaroxaban: 67 Dalteparin: 67	Rivaroxaban: 116 (57%) Dalteparin: 98 (48%)

Πίνακας 5. Βασικά χαρακτηριστικά μελετών

Συγγραφέας (έτος)	Συμπτωματική VTE	Τυχαία VTE	PE (n,%)	DVT (n,%)	PE&DVT (n,%)	Η πιο συνηθισμένη εντόπιση κακοήθειας	Στάδιο της νόσου	Αριθμός αιμοπεταλίων
Agnelli,2020	Apixaban: 460 (79.9%) Dalteparin: 465 (80.3%)	Apixaban: 116 (20.1%) Dalteparin: 114 (19.7%)	-	Apixaban: 272 (47.2%) Dalteparin: 245(42.3%)	-	Colorectal Apixaban: 121 (21%) Dalteparin: 113 (19.5%)	metastatic: Apixaban: 389 (67.5%) Dalteparin: 396 (68.4%)	<100,000 per mm3 Apixaban: 21(3.6%) Dalteparin: 22(3.8%)

McBane, 2019	-	-	Apixaban: 64 (43.5%) Dalteparin: 57 (38.5%)	Apixaban: 54 (36.7%) Dalteparin: 52 (35.1%)	Apixaban: 17 (11.6%) Dalteparin: 18 (12.2%)	Lung Apixaban: 32 (21.8%) Dalteparin: 19 (12.8%)	Metastatic disease was present in 66% of subjects Apixaban: 96 (65.3%) Dalteparin: 97 (66%)	50-100. 000 mm3 Apixaban: 10 (6.7%) Dalteparin: 13 (8.7%)
Mokadem,2020	-	-	-	-	-	Colon cancer: representing 42% of all cases included in the study. Apixaban: 23 (46%) Dalteparin: 19 (38%)	metastatic cancer: Apixaban: 40(20%) Enoxaparin: 44(24%)	-

Raskob,2018	Edoxaban: 355 (68%) Dalteparin: 351 (67%)	Edoxaban:167 (32%) Dalteparin: 173 (33%)	-	Edoxaban: 194 (37.2) Dalteparin: 195 (37.2)	-	Gastrointestinal cancer was present in 305 patients (29.2%). Colorectal Edoxaban: 83 (15.9%) Dalteparin: 79 (15.1%)	Metastatic disease: Edoxaban: 274(52.5%) Dalteparin: 280 (53.4%)	50,000–100,000 per μ l Edoxaban: 32 (6.1) Dalteparin: 23 (4.4)
Young,2018	Rivaroxaban: 95(47%) Dalteparin: 98(48%)	-	Rivaroxaban: 40 (19%) Dalteparin: 38(18%)	Rivaroxaban: 53 (25%) Dalteparin: 57(28%)	Rivaroxaban: 2 (1%) Dalteparin: 2 (1%)	Colorectal Rivaroxaban: 55 (27%) Dalteparin: 47 (23%)	metastatic: Rivaroxaban: 118 (58%) Dalteparin: 118 (58%)	\leq 350,000/mL Rivaroxaban: 168 (83%) Dalteparin: 168 (83%)

Πίνακας 6. Πίνακας αποτελεσμάτων

Συγγραφέας (έτος)	Όνομα μελέτης	Αποτελέσματα	Ορισμός αποτελεσμάτων	Αξιολόγηση αποτελέσματος	Treatment arm	Treatment arm events (n, %)	Reference group	Reference group events (n, %)	HR (95% CI)
Agnelli,2020	Caravaggio	VTE recurrence	Επιβεβαιωμένη υποτροπιάζουσα εγγύς DVT ή PE που εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής περιόδου της μελέτης	6 μήνες	Apixaban	32/576	Dalteparin	46/579	0.63 (0.37-1.07)
		major bleeding	the International Society on Thrombosis and Haemostasis criteria	6 μήνες	Apixaban	22/576	Dalteparin	23/579	0.82 (0.40-1.69)
		Mortality	Θάνατος από οποιαδήποτε αιτία	6 μήνες	Apixaban	135/576	Dalteparin	153/579	0.82 (0.62-1.09)
Giustozzi, 2021	Caravaggio	VTE recurrence in Symptomatic VTE patients		6 μήνες	Apixaban	-	Dalteparin	-	0.73 (0.45-1.19)
		VTE recurrence in incidental VTE patients		6 μήνες	Apixaban	-	Dalteparin	-	0.41(0.11-1.56)
		Major bleeding in symptomatic		6 μήνες	Apixaban	-	Dalteparin	-	0.93(0.47-1.83)

		VTE patients							
		Major bleeding in incidental VTE patients		6 μήνες	Apixaban	-	Dalteparin	-	0.96(0.31-2.96)
McBane, 2019	ADAM-VTE	VTE recurrence	Οποιαδήποτε θρομβοεμβολική υποτροπή συμπεριλαμβανομένης της DVT, της πνευμονικής εμβολής (PE), της θανατηφόρου PE ή της αρτηριακής θρομβοεμβολής.	6 μήνες	Apixaban	1/145	Dalteparin	9/142	0.099(0.013-0.780)
		major bleeding	International Society on Thrombosis and Haemostasis criteria	6 μήνες	Apixaban	0/145	Dalteparin	2/142	-
		Mortality	Θανατηφόρα πνευμονική εμβολή	6 μήνες	Apixaban	23/145	Dalteparin	15/142	-
Mokadem,2020	-	Recurrent DVT incidence	Επιβεβαιωμένη με φλεβικό υπερηχογράφημα Doppler	6 μήνες	Apixaban	3/50	Enoxaparin	5/50	-
		Major bleeding	the International Society on Thrombosis and Haemostasis criteria	6 μήνες	Apixaban	2/50	Enoxaparin	4/50	-

		Mortality	Θνητότητα σχετιζόμενη με μαζική πνευμονική εμβολή	6 μήνες	Apixaban	0/50	Enoxaparin	0/50	-
Raskob,2018	HOKUSAI VTE Cancer Study	VTE Recurrence	Ορίζεται ως συμπτωματική νέα εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση ή πνευμονική εμβολή, τυχαία νέα ΕΒΦΘ ή ΠΕ που περιλαμβάνει τμηματικές ή πιο εγγύς πνευμονικές αρτηρίες ή θανατηφόρα πνευμονική εμβολή ή ανεξήγητο θάνατο για τον οποίο η πνευμονική εμβολή δεν μπορούσε να αποκλειστεί ως αιτία	12 months	Edoxaban	41/522	Dalteparin	59/524	0.71 (0.48–1.06), p=0.09
		Major bleeding	International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) criteria	12 months	Edoxaban	36/522	Dalteparin	21/524	1.77 (1.03–3.04), p= 0.04
		Mortality	Θάνατος από οποιαδήποτε αιτία	12 months	Edoxaban	206/522	Dalteparin	192/524	1.12 (0.92-1.37)
Di Nisio,2019	HOKUSAI VTE Cancer Study	VTE Recurrence	Ορίζεται ως συμπτωματική νέα ΕΒΦΘ ή ΠΕ, τυχαία νέα ΕΒΦΘ ή ΠΕ που περιλαμβάνει	6 months	Edoxaban	34/522	Dalteparin	46/524	0.75 (0.48-1.17),

			τμηματικές ή πιο εγγύς πνευμονικές αρτηρίες ή θανατηφόρα ΠΕ ή ανεξήγητο θάνατο για τον οποίο η ΠΕ δεν μπορεί να αποκλειστεί ως αιτία						
		Major bleeding	International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) criteria	6 months	Edoxaban	29/522	Dalteparin	17/524	1.74 (0.95-3.18)
		Mortality	Θάνατος από οποιαδήποτε αιτία	6 months	Edoxaban	140/522	Dalteparin	127/524	1.14 (0.41-7.15)
Young,2018	SELECT-D	VTE Recurrence (included DVT and PE)	πνευμονική εμβολή: Με αξονική τομογραφία Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση: υπερηχογράφημα συμπίεσης	6 months	Rivaroxaban	8/203	Dalteparin	18/203	0.43 (0.19-0.99)
		Major bleeding	of the International Society on Thrombosis and Haemostasis	6 months	Rivaroxaban	11/203	Dalteparin	6/203	1.83 (0.68-4.96)
		Mortality	Θάνατος από οποιαδήποτε αιτία	6 months	Rivaroxaban	48/203	Dalteparin	56/203	-

HOKUSAI VTE

Η θεραπεία δόθηκε για τουλάχιστον 6 μήνες και έως 12 μήνες. Υποτροπιάζουσα φλεβική θρομβοεμβολική νόσος εμφανίστηκε σε 41 ασθενείς (7,9%) στην ομάδα του edoxaban και σε 59 ασθενείς (11,3%) στην ομάδα της dalteparin στους 12 μήνες (αναλογία κινδύνου 0.71, 95% CI, 0.48-1.06).²⁵ Μια αξιολόγηση τους πρώτους 6 μήνες έδειξε ότι υποτροπή ΦΘΕΝ εμφανίστηκε στο 6,5% των ασθενών (34/522) στην ομάδα του edoxaban και στο 8,8% των ασθενών (46/524) στην ομάδα της dalteparin.

Δεν εντοπίστηκαν σημαντικές διαφορές στο ποσοστό θνησιμότητας μεταξύ των ασθενών που έλαβαν edoxaban σε σύγκριση με εκείνους της ομάδας της dalteparin. Συγκεκριμένα, θάνατος σημειώθηκε σε 206 ασθενείς (39,5%) στην ομάδα της εντοξαμπάνης και σε 192 ασθενείς (36,6%) στην ομάδα της δαλτεπαρίνης κατά τη διάρκεια της περιόδου των 12 μηνών.²⁵ Θνησιμότητα κατά τους πρώτους 6 μήνες σημειώθηκε σε 140 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με edoxaban και σε 127 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με dalteparin.²⁶

Κατά τη διάρκεια της 12μηνιαίας θεραπείας, μείζονα αιμορραγία εμφανίστηκε σε 36 ασθενείς (6,9%) στην ομάδα της εντοξαμπάνης και σε 21 ασθενείς (4,0%) στην ομάδα της δαλτεπαρίνης. Το ποσοστό της μείζονος αιμορραγίας ήταν σημαντικά υψηλότερο με την εντοξαμπάνη παρά με τη δαλτεπαρίνη, αναλογία κινδύνου (1,77; 95% CI, 1,03 έως 3,04; P=0,04).²⁵ Αυτή η διαφορά οφειλόταν κυρίως στο υψηλότερο ποσοστό αιμορραγίας από το ανώτερο γαστρεντερικό με το edoxaban. Η αύξηση της μείζονος αιμορραγίας από το ανώτερο γαστρεντερικό παρατηρήθηκε κυρίως σε ασθενείς που είχαν εισέλθει στη δοκιμή με καρκίνο του γαστρεντερικού.

Δεν υπήρξαν θανατηφόρες αιμορραγίες με την εντοξαμπάνη και δύο θάνατοι καταγράφηκαν με τη δαλτεπαρίνη.²⁷ Το σημείο της μείζονος αιμορραγίας ήταν το γαστρεντερικό σε 22 από τους 522 ασθενείς (4,2%) που έλαβαν edoxaban και σε 5 από τους 524 ασθενείς (1,0%) που έλαβαν δαλτεπαρίνη. Συγκεκριμένα, σε ασθενείς με καρκίνο του γαστρεντερικού, υπήρχε υψηλότερος κίνδυνος αιμορραγίας στην ομάδα της εντοξαμπάνης από ό,τι στην ομάδα της dalteparin (12,7% και 3,6%, αντίστοιχα, αναλογία κινδύνου, 4,0, 95% CI, 1,5–10,6, p = 0,005).²⁷ Ως εκ τούτου, η υπερβολικά μεγάλη αιμορραγία με την εντοξαμπάνη περιορίστηκε σε ασθενείς με καρκίνο του γαστρεντερικού. Στους 6 μήνες εμφανίστηκαν περισσότερα μείζονα αιμορραγικά επεισόδια στους ασθενείς στην ομάδα της εντοξαμπάνης

(5,6%· (29/522)) σε σύγκριση με την ομάδα της δαλτεπαρίνης (3,2% (17/524)), ωστόσο αυτή η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική (HR=1.74, 95% CI: 0.95-3.18).²⁶

Mokadem et al.

100 ασθενείς με ενεργή κακοήθεια που παρουσίαζαν οξεία εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και εξακολουθούσαν να λαμβάνουν χημειοθεραπεία, τέθηκαν είτε σε από του στόματος θεραπεία με arixaban (n=50) είτε σε υποδόρια ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (epoxarin) (n=50) μέσω τυχαιοποιημένης κλινικής μελέτης και παρακολούθηθηκαν για 6 μήνες. Στη δοκιμή, 84 ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο (στάδιο 4) αντιπροσωπεύουν περίπου το 84% όλων των περιπτώσεων της μελέτης. Επίσης, ο πιο διαδεδομένος τύπος κακοήθειας ήταν ο καρκίνος του παχέος εντέρου που αντιπροσωπεύει το 42% όλων των περιπτώσεων που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη.²⁸

Όσον αφορά τη συχνότητα της υποτροπής της DVT, δεν υπήρξε σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων (p=0.46). Συγκεκριμένα, τρεις περιπτώσεις υποτροπιάζουσας DVT καταγράφηκαν στην τυχαιοποιημένη ομάδα με arixaban σε σύγκριση με πέντε περιπτώσεις στην τυχαιοποιημένη ομάδα με ενοξαπαρίνη.²⁸

Κατά τη διάρκεια της 6μηνης παρακολούθησης, καταγράφηκαν δύο περιπτώσεις μείζονος αιμορραγίας που σχετιζόνταν με καρκίνο του παχέος εντέρου στην τυχαιοποιημένη ομάδα του arixaban. Οι 2 αυτοί ασθενείς εμφάνισαν σοβαρή αιμορραγία από το ορθό με ανάγκη για μετάγγιση αίματος. Εξαιτίας αυτού, η θεραπεία με arixaban διακόπηκε μέχρι να σταματήσει τελείως η αιμορραγία και μετά συνεχίστηκε με χαμηλότερη δόση 2,5 mg δύο φορές την ημέρα. Τέσσερις περιπτώσεις μείζονος αιμορραγίας καταγράφηκαν στην τυχαιοποιημένη ομάδα της ενοξαπαρίνης, εκ των οποίων οι τρεις περιπτώσεις σχετιζόταν με καρκίνο του παχέος εντέρου που εμφανιζόταν με αιμορραγία από το ορθό και μια μεμονωμένη περίπτωση με καρκίνο της ουροδόχου κύστης με αιματοουρία και ανάγκη νοσηλείας καθώς και μετάγγισης αίματος. Ωστόσο, δεν υπήρχε στατιστική σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων όσον αφορά τα μείζονα αιμορραγικά συμβάντα. Επιπλέον, δεν

αναφέρθηκαν περιπτώσεις θνησιμότητας που να σχετίζονται με μαζική πνευμονική εμβολή και στις δύο ομάδες.²⁸

SELECT-D

Η SELECT-D είναι μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ανοιχτή, πιλοτική δοκιμή που πραγματοποιήθηκε στο Ηνωμένο Βασίλειο. Στη συγκεκριμένη κλινική δοκιμή συνολικά 203 από τους 406 ασθενείς κατανεμήθηκαν τυχαία σε κάθε ομάδα και έλαβαν είτε dalteparin είτε rivaroxaban. Το 58% των ασθενών είχε μεταστάσεις. Ο καρκίνος του παχέος εντέρου ήταν ο τύπος πρωτοπαθούς όγκου στο 25% περίπου των ασθενών (23% στη δαλτεπαρίνη και 27% στη ριβαροξαμπάνη). Από τους 203 ασθενείς στην ομάδα της dalteparin, 98 είχαν συμπτωματική VTE και 105 τυχαία PE. Από τους 203 ασθενείς στην ομάδα του rivaroxaban, 95 είχαν συμπτωματική VTE και 108 είχαν τυχαία PE.²⁹

Σε διάρκεια 6 μηνών, είκοσι έξι ασθενείς παρουσίασαν υποτροπιάζουσα ΦΘΕΝ (δαλτεπαρίνη, n = 18 από 203, ριβαροξαμπάνη, n = 8 από 203). Το rivaroxaban συσχετίστηκε με σχετικά χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης υποτροπής VTE σε σχέση με το dalteparin (hazard ratio [HR], 0.43; 95% CI, 0.19 to 0.99).²⁹

Μείζονα αιμορραγία καταγράφηκε σε 6 ασθενείς στην ομάδα του dalteparin και σε 11 ασθενείς στην ομάδα του rivaroxaban. Τα περισσότερα μείζονα αιμορραγικά συμβάματα ήταν από το γαστρεντερικό (4 στα 6 συμβάντα στην ομάδα της dalteparin και 8 στα 11 συμβάντα στην ομάδα της rivaroxaban). Επιπλέον, οι ασθενείς με οισοφαγικό ή γαστροοισοφαγικό καρκίνο έτειναν να εμφανίζουν περισσότερες μείζονες αιμορραγίες με το rivaroxaban [4 (36%) από 11] παρά με τη δαλτεπαρίνη [1 από 19 (11%)].²⁹

Συνολικά, το 6μηνο συσσωρευτικό ποσοστό μείζονος αιμορραγίας ήταν 4% (95% CI, 2% έως 8%) για τη δαλτεπαρίνη και 6% (95% CI, 3% έως 11%) για το rivaroxaban (HR, 1,83, 95% CI, 0,68 έως 4,96). Επομένως τα ποσοστά μείζονος αιμορραγίας ήταν σχετικά χαμηλά και δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στον κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγιών μεταξύ δαλτεπαρίνης και rivaroxaban. Τέλος, συνολικά 104 ασθενείς πέθαναν μέσα σε 6 μήνες (δαλτεπαρίνη, n = 56, rivaroxaban, n = 48).²⁹

ADAM-VTE

ADAM-VTE είναι μια άλλη τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή που αναπτύχθηκε για να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του arixaban σε σύγκριση με τη δαλτεπαρίνη, στη θεραπεία ασθενών με ενεργό καρκίνο και επιβεβαιωμένη οξεία ΦΘΕΝ. Συνολικά 300 ασθενείς συμπεριλήφθηκαν σε αυτή τη δοκιμή και 150 κατανεμήθηκαν σε κάθε σκέλος της μελέτης.³⁰

Η μεταστατική νόσος ήταν παρούσα στο 66% των ατόμων. Μόνο πνευμονική εμβολή εκδήλωσαν το 43.5% των ασθενών που ελάμβαναν arixaban, συγκριτικά με το 38.5% των ασθενών που ελάμβαναν dalteparin. Επιπλέον, μη σημαντικές διαφορές παρουσιάστηκαν στο ποσοστό της επίπτωσης των ατόμων που εμφάνισαν μόνο DVT, που ήταν 36.7% σε αυτούς που λάμβαναν arixaban, σε σχέση με 35.1% στα άτομα που λάμβαναν dalteparin. Υποτροπιάζων τοπικά προχωρημένος ή μεταστατικός καρκίνος εμφανίστηκε σε 96 (65.3%) ασθενείς που τους χορηγήθηκε arixaban και σε 97 (66%) ασθενείς με dalteparin.³⁰

Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για έξι μήνες. Η από του στόματος χορήγηση arixaban συσχετίστηκε με χαμηλά ποσοστά υποτροπής VTE σε ασθενείς με καρκίνο. Συγκεκριμένα, υποτροπιάζουσα ΦΘΕΝ εμφανίστηκε σε έναν ασθενή (0,7%) στην ομάδα του arixaban και σε εννέα (6,3%) ασθενείς στην ομάδα της dalteparin (difference in risk -5.6 percentage points; HR=0.099, 95% CI, 0.013-0.780, P = 0.0281). Από τα επαναλαμβανόμενα συμβάντα VTE, πέντε ήταν συμπτωματικά.³⁰

Δεν εμφανίστηκαν σημαντικά αιμορραγικά συμβάματα στην ομάδα του arixaban, ενώ 2 συμβάντα εμφανίστηκαν στην ομάδα της dalteparin κατά τη διάρκεια των 6 μηνών παρακολούθησης.³⁰

Τα ποσοστά θνησιμότητας δεν διέφεραν σημαντικά ανά σκέλος θεραπείας. Πιο συγκεκριμένα, υπήρξαν 23 θάνατοι (16%) στην ομάδα του arixaban και 15 θάνατοι (11%) στην ομάδα ασθενών που ελάμβαναν dalteparin (HR =1,40 (95% CI, 0,82-2,43, P = 0,3078), αλλά κανένας από αυτούς τους θανάτους δεν αποδόθηκε είτε σε μείζονα αιμορραγία είτε σε θρομβοεμβολή.³⁰

CARAVAGGIO

Στη μελέτη CARAVAGGIO, οι ασθενείς με καρκίνο που είχαν συμπτωματική ή τυχαία οξεία εγγύς εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση ή πνευμονική εμβολή χωρίστηκαν με τυχαίο τρόπο είτε στην ομάδα του arixaban είτε του dalteparin. Το arixaban χορηγήθηκε από το στόμα σε δόση 10 mg δύο φορές την ημέρα για τις πρώτες 7 ημέρες και 5 mg δύο φορές την ημέρα στη συνέχεια.³¹ Η δαλτεπαρίνη χορηγήθηκε υποδορίως σε δόση 200 IU ανά κίλο βάρους σώματος μία φορά την ημέρα για τον πρώτο μήνα, και έπειτα η δόση μειώθηκε σε 150 IU ανά κίλο καθημερινά. Μόνο DVT, είχαν 272 ασθενείς που έλαβαν arixaban (47.2%) και 245 (42.3%) που έλαβαν dalteparin. Συνολικά, διακόσιοι τριάντα ασθενείς (20%) είχαν τυχαία και 925 (80%) συμπτωματική VTE.³² Αναλυτικά σε κάθε ομάδα, συμπτωματική VTE είχε το 79.9% των ασθενών που έλαβαν arixaban και το 80.3% εκείνων που έλαβαν dalteparin. Οι υπόλοιποι είχαν τυχαία VTE.³¹

Τα κύρια ευρήματα της μελέτης ήταν ότι η από του στόματος χορήγηση arixaban δεν ήταν κατώτερη από την υποδόρια δαλτεπαρίνη για τη θεραπεία της φλεβικής θρομβοεμβολής που σχετίζεται με τον καρκίνο, χωρίς να αυξάνεται ο κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας. Πιο συγκεκριμένα, η υποτροπιάζουσα φλεβική θρομβοεμβολή εμφανίστηκε σε 32 από τους 576 ασθενείς (5,6%) στην ομάδα του arixaban και σε 46 από τους 579 ασθενείς (7,9%) στην ομάδα της δαλτεπαρίνης (αναλογία κινδύνου, 0,63; 95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI], 0,37 έως 1,07; $P < 0,001$ για μη κατωτερότητα. $P = 0,09$ για υπεροχή). Επομένως, οι ασθενείς οι οποίοι έλαβαν arixaban είχαν μειωμένο κίνδυνο να εμφανίσουν υποτροπιάζουσα φλεβική θρομβοεμβολή σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν δαλτεπαρίνη.³¹

Επιπλέον, έγινε διερεύνηση τόσο της επαναλαμβανόμενης VTE όσο και των μείζονων αιμορραγιών σε ασθενείς με συμπτωματική και τυχαία ΦΘΕΝ.

Συγκεκριμένα, κατά τη σύγκριση του arixaban με τη δαλτεπαρίνη σε ασθενείς με συμπτωματική και τυχαία ΦΘΕΝ, δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στον κίνδυνο για υποτροπή της VTE [(HR=0,73 (95% CI 0,45–1,19) και 0,41 (95% CI 0,11–1,56) αντίστοιχα]. Αντιστοίχως, δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στον κίνδυνο εμφάνισης μείζονος αιμορραγίας μεταξύ arixaban και δαλτεπαρίνης σε ασθενείς με συμπτωματική VTE [HR= 0,93 (95% CI 0,47–1,83) και τυχαία VTE [HR =0,96 (95% CI 0,31–2,96) αντίστοιχα].³²

Μείζονα αιμορραγία εμφάνισαν συνολικά 45 ασθενείς. Συγκεκριμένα, η μείζονα αιμορραγία εμφανίστηκε σε 22 από τους 576 ασθενείς (3,8%) στην ομάδα του arixaban και σε 23 από τους 579 ασθενείς (4,0%) στην ομάδα της dalteparin, με σχετικό κίνδυνο=0,82; 95% CI, 0,40 έως 1,69; P = 0,60). Επομένως, δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στον αριθμό των αιμορραγιών μεταξύ των δυο ομάδων.³¹ Η πλειονότητα των μείζονων αιμορραγιών ήταν γαστρεντερικής αρχής, σε 11 (50,0% όλων των μείζονων αιμορραγιών) ασθενείς στην ομάδα του arixaban και σε 10 (43,5% όλων των μείζονων αιμορραγιών) στην ομάδα της dalteparin.³³ Ενώ μείζονα αιμορραγία εμφανίστηκε σε εννέα ασθενείς με καρκίνο του γαστρεντερικού συστήματος σε κάθε θεραπευτική ομάδα.³³

Η θνητότητα από οποιαδήποτε αιτία την ημέρα 210 σημειώθηκε σε 135 ασθενείς (23,4%) στην ομάδα του arixaban και σε 153 ασθενείς (26,4%) στην ομάδα της δαλτεπαρίνης. Η συχνότερη αιτία θανάτων ήταν ο καρκίνος (85.2%) στους ασθενείς που έλαβαν arixaban και (88.2%) στους ασθενείς που έλαβαν dalteparin. 4 θάνατοι σχετίστηκαν με φλεβική θρομβοεμβολή και 2 θάνατοι με αιμορραγία σε κάθε ομάδα θεραπείας.³¹

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος αποτελεί ένα σημαντικό θέμα δημόσιας υγείας στις μέρες μας, με αυξημένο κίνδυνο, ιδιαίτερα σε ασθενείς με κακοήθειες.³⁴ Για το λόγο αυτό, η παρούσα συστηματική ανασκόπηση επικεντρώθηκε στην εύρεση των νεότερων κλινικών δοκιμών, της τελευταίας πενταετίας, που επικεντρώνονται στη θεραπεία της συγκεκριμένης νόσου. Συγκεκριμένα, η ανασκόπηση συμπεριέλαβε 9 μελέτες από 5 κλινικές δοκιμές που συγκρίνουν τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά με τα LMWHs για τη θεραπεία της ΦΘΕΝ σε ασθενείς με κακοήθειες. Όλες οι μελέτες έδειξαν την αποτελεσματικότητα των DOACs σε σύγκριση με τα LMWHs στην πρόληψη της υποτροπιάζουσας θρόμβωσης σε ασθένειες με καρκίνο και σε 2 από τις 5 μελέτες εμφάνισαν στατιστικά σημαντική υπεροχή. Όσον αφορά τις μείζονες αιμορραγίες, μερικές από τις συμπεριλαμβανόμενες μελέτες ανέφεραν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγιών με τη χορήγηση των DOACs.

Αναλυτικότερα, δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα σε καμία μελέτη, 2 από τις 5 έδειξαν μεγαλύτερο κίνδυνο, ενώ στις υπόλοιπες 3 το arixaban έδειξε

μικρότερο κίνδυνο αιμορραγιών. Αναφορικά με το κίνδυνο θνητότητας, δε βρέθηκε κάποια σημαντική διαφορά μεταξύ DOACs και LMWHs.

Τα ευρήματα της παρούσας ανασκόπησης βρίσκονται σε συμφωνία με ευρήματα άλλων συστηματικών ανασκοπήσεων/ μετα-αναλύσεων.^{35,36,37} Πιο συγκεκριμένα, ευρήματα από πρόσφατες μετα-αναλύσεις έδειξαν μια στατιστικά σημαντική μείωση της υποτροπής ΦΘΕΝ σε ασθενείς με καρκίνο που έλαβαν θεραπεία με DOACs σε σύγκριση με LMWHs. Αναφορικά με τις αιμορραγίες, η μετά-ανάλυση που δημοσιεύτηκε από τον Li et al.³⁷ το 2019, και συμπεριλάμβανε την HOKUSAI VTE Cancer Study και τη SELECT-D, έδειξε ότι τα DOACs είχαν υψηλότερη μείζονα αιμορραγία σε σύγκριση με τα LMWHs.³⁷ Ωστόσο σύμφωνα με τα αποτελέσματα νεότερων μετά-αναλύσεων του 2020^{35,36}, τα DOACs δε βρέθηκαν κατώτερα των LMWHs. Συγκεκριμένα, ο κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας ήταν μη στατιστικά σημαντικά υψηλότερος με τα DOACs σε σύγκριση με τα LMWHs σύμφωνα με τα ευρήματα του Tao et al. 2020 (HR= 1.31, 95% CI 0.83-2.08, P =0 .27),³⁵ και οριακά στατιστικά σημαντικός σύμφωνα με τον Mai et al. 2020 (RR 1.64; 95%CI 1.00–2.69; p = 0.05).³⁶ Επιπλέον, τα αποτελέσματα από τη συστηματική ανασκόπηση μας, η οποία συμπεριλάμβανε επίσης και τις νεότερες μελέτες, έδειξε ότι υπάρχουν κάποιες ενδείξεις ότι η χορήγηση των νεότερων αντιπηκτικών (apixaban) ενδέχεται να επιφέρει μείωση στον κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγιών. Επιπλέον, ο Sidahmed et al δημοσίευσε το 2020 την πρώτη μετα-ανάλυση δικτύου³⁸ και τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν την υπεροχή των non-vitamin-K-antagonist-oral-anticoagulants (NOACs) όσον αφορά την υποτροπή της VTE και την εμφάνιση αιμορραγιών σε σύγκριση με τα VKA σε ασθενείς με καρκίνο, ωστόσο, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην ανάλυση της υποομάδας των ασθενών με ενεργό καρκίνο. Επιπλέον, τα NOACs συσχετίστηκαν με μειωμένη υποτροπή VTE αλλά με υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας σε σύγκριση με τα LMWHs, ενώ τα LMWHs συσχετίστηκαν με σημαντικά μειωμένη υποτροπή VTE αλλά χωρίς διαφορά στον κίνδυνο αιμορραγίας σε σύγκριση με τα VKAs.³⁸

Η παρούσα διπλωματική εργασία αποτελεί μια ολοκληρωμένη ανασκόπηση, με πλήρη εφαρμογή όλων των βημάτων της ανασκόπησης για την εύρεση των κατάλληλων μελετών. Επιπλέον, δυνατό σημείο της μελέτης αυτής είναι η συμπερίληψη των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών. Παρ' όλα αυτά, η παρούσα ανασκόπηση έχει και κάποιους περιορισμούς που αξίζει να σημειωθούν.

Συγκεκριμένα, για την εύρεση των μελετών χρησιμοποιήθηκε μόνο μια πηγή αναζήτησης (Pubmed), ενώ υπήρξε περιορισμός στη γλώσσα, με αποδεκτά μόνο τα άρθρα τα οποία ήταν δημοσιευμένα στα Αγγλικά. Επιπλέον η αναζήτηση περιορίστηκε στην τελευταία πενταετία και δεν ανευρέθηκαν μελέτες που να έχουν ως κύρια παρέμβαση το dabigatran, ούτε μελέτες που να είχαν ως συγκριτική παρέμβαση τα UFH, fondaparinux και VKAs. Η ανασκόπηση επίσης βρήκε 5 κλινικές δοκιμές που σύγκριναν τα DOACs με τα LMWHs. Για το λόγο αυτό περισσότερες μελέτες στο μέλλον απαιτούνται για να επιβεβαιώσουν αυτά τα αποτελέσματα και να αξιολογήσουν την αναλογία κινδύνου-οφέλους των DOACs σε σχέση με τα LMWHs, σύμφωνα με τα χαρακτηριστικά των ασθενών και τον κίνδυνο αιμορραγίας. Επιπλέον, οι κατευθυντήριες οδηγίες τείνουν να αλλάξουν και από το 2016 και μετά και ιδίως τα τελευταία χρόνια οι ογκολογικές εταιρίες συμπεριλαμβάνουν και τα νεότερα αντιπηκτικά φάρμακα στις οδηγίες τους.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά, στην παρούσα εργασία παρατηρήσαμε ότι τα DOACs δεν βρέθηκαν να είναι κατώτερα των LMWHs στην πρόληψη της επανεμφάνισης VTE σε ασθενείς με καρκίνο. Παρόλα αυτά, προσοχή πρέπει να δοθεί στην πιθανότητα εμφάνισης αυξημένου κινδύνου μείζονων αιμορραγιών. Ωστόσο, υπάρχουν κάποιες ενδείξεις με βάση τη χορήγηση των νεότερων αντιπηκτικών (apixaban) ότι ο κίνδυνος αιμορραγιών μπορεί να μειωθεί. Επιπρόσθετα, δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές ως προς τη θνησιμότητα μεταξύ DOACs και LMWHs. Με βάση όλα τα παραπάνω, τα DOACs μπορούν να θεωρηθούν ως εναλλακτική επιλογή στην θεραπεία της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου σε ασθενείς με κακοήθειες. Τέλος, το ιστορικό του εκάστοτε ασθενούς, η εκτίμηση του αιμορραγικού κινδύνου, καθώς και ο τύπος του καρκίνου, θα πρέπει να συνεκτιμηθούν πριν τη χορήγηση της κατάλληλης θεραπείας.

ΣΥΝΟΨΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Η συγκεκριμένη μεταπτυχιακή εργασία είχε ως στόχο τη σύγκριση της αποτελεσματικότητας των διαθέσιμων φαρμάκων για την θεραπεία της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου σε ασθενείς με κακοήθειες. Για το λόγο αυτό επιλέχθηκε η μεθοδολογία της συστηματικής ανασκόπησης για τη συλλογή των κατάλληλων τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών που συνέκριναν τα DOACs με τα LMWHs. Τα κύρια ευρήματα της ανασκόπησης έδειξαν μια πιθανή υπεροχή των DOACs σε σχέση με τα LMWHs στην αποτροπή επανεμφάνισης VTE, με ρίσκο όμως την εμφάνιση αιμορραγιών, το οποίο ενδέχεται να μειωθεί με τη χορήγηση του arixaban. Παρόλο, που επί χρόνια τα LMWHs αποτελούσαν το «χρυσό κανόνα» για τη θεραπεία της θρομβοεμβολής σε ασθενείς με καρκίνο, δεδομένα από νέες μελέτες έφεραν στο φως ελπιδοφόρα μηνύματα για την αποτελεσματικότητα και πιθανή ανωτερότητα των DOACs. Επομένως, στο μέλλον νέες μελέτες πρέπει να γίνουν οι οποίες θα επικεντρώνονται στα νεότερα αντιπηκτικά φάρμακα. Ακόμη, συγκεκριμένοι τύποι καρκίνου φαίνεται να σχετίζονται με μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγιών, για το λόγο αυτό, μελλοντική έρευνα πρέπει να γίνει για την ασφαλή χορήγηση των κατάλληλων φαρμάκων με βάση τον τύπο του καρκίνου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. LILLY, Leonard S. Pathophysiology of heart disease: An Introduction to Cardiovascular Medicine. Seventh Edition. Wolters Kluwer 2021
2. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, et al. National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities: What is Venous Thromboembolism? Centers for Disease Control and Prevention. 2019. Available at <https://www.cdc.gov/ncbddd/dvt/facts.html>
3. National Heart, Lung and Blood Institute : What is venous thromboembolism? NIH 2022 Available at <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/venous-thromboembolism>

4. SPIRO, Stephen G.; SILVESTRI, Gerard A.; AGUSTÍ, Alvar. *Clinical Respiratory Medicine 4th English edition*, Elsevier Health Sciences, 2012. *Κλινική πνευμονολογία 2nd Greek edition. Broken Hill.2019*
5. KEY, Nigel S.; MAKRIS, Michael; LILLICRAP, David (ed.). *Practical hemostasis and thrombosis*. John Wiley & Sons, 2017.
6. KONSTANTINIDES, Stavros V., et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*, 2020, 41.4: 543-603.
7. ALQUWAIZANI, Mohammed, et al. Anticoagulants: a review of the pharmacology, dosing, and complications. *Current emergency and hospital medicine reports*, 2013, 1.2: 83-97.
8. HARTER, Katherine; LEVINE, Michael; HENDERSON, Sean O. Anticoagulation drug therapy: a review. *Western Journal of Emergency Medicine*, 2015, 16.1: 11.
9. Marder, Aird, Bennett, Schulman, White et al *Practical hemostasis and thrombosis*. Wolters Kluwer.Lippincott Williams & Wilkins, 2013.
10. STEIN, Paul D. *Pulmonary embolism*. John Wiley & Sons, 2016.
11. KUSHNER, Abigail; WEST, D. O.; PILLARISSETTY, Leela Sharath. Virchow triad. 2019.
12. STEIN, Paul D., et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *New England Journal of Medicine*, 2006, 354.22: 2317-2327.
13. SCHULMAN, Sam, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *New England journal of medicine*, 2009, 361.24: 2342-2352.
14. SCHULMAN, Sam, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation*, 2014, 129.7: 764-772.
15. EINSTEIN INVESTIGATORS. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *New England Journal of Medicine*, 2010, 363.26: 2499-2510

16. EINSTEIN–PE INVESTIGATORS. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *New England journal of medicine*, 2012, 366.14: 1287-1297.
17. AGNELLI, Giancarlo, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N engl j med*, 2013, 369: 799-808.
18. HOKUSAI-VTE INVESTIGATORS, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2013, 369: 1406-1415.
19. GUYATT, Gordon H., et al. Executive summary: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 2012, 141.2: 7S-47S.
20. KEARON, Clive, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*, 2016, 149.2: 315-352.
21. KHORANA, A. A., et al. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*, 2018, 16.9: 1891-1894.
22. STREIFF, Michael B., et al. NCCN guidelines insights: cancer-associated venous thromboembolic disease, version 2.2018. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 2018, 16.11: 1289-1303.
23. KEY, Nigel S., et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *Journal of Clinical Oncology*, 2020, 38.5: 496-520.
24. PRISMA, TRANSPARENT REPORTING of SYSTEMATIC REVIEWS and META-ANALYSES. Available at: <http://www.prisma-statement.org/>
25. Raskob, Gary E., et al. "Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism." *New England Journal of Medicine* 378.7 (2018): 615-624.
26. Di Nisio, Marcello, et al. "Extended treatment with edoxaban in cancer patients with venous thromboembolism: a post-hoc analysis of the Hokusai-VTE Cancer study." *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 17.11 (2019): 1866-1874.
27. Kraaijpoel, Noémie, et al. "Clinical impact of bleeding in cancer-associated venous thromboembolism: results from the Hokusai VTE Cancer Study." *Thrombosis and haemostasis* 118.08 (2018): 1439-1449.

28. Mokadem, Mostafa El, Ahmed Hassan, and Abdulaziz Z. Algaby. "Efficacy and safety of apixaban in patients with active malignancy and acute deep venous thrombosis." *Vascular* 29.5 (2021): 745-750.
29. Young, Annie M., et al. "Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D)." *J Clin Oncol* (2018).
30. McBane, Robert D., et al. "Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial." *Journal of thrombosis and haemostasis* 18.2 (2020): 411-421.
31. Agnelli, Giancarlo, et al. "Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer." *New England Journal of Medicine* (2020).
32. Giustozzi, Michela, et al. "Clinical characteristics and outcomes of incidental venous thromboembolism in cancer patients: Insights from the Caravaggio study." *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 19.11 (2021): 2751-2759.
33. Ageno, Walter, et al. "Bleeding with apixaban and dalteparin in patients with cancer-associated venous thromboembolism: results from the Caravaggio study." *Thrombosis and haemostasis* 121.05 (2021): 616-624.
34. COHEN, Alexander T., et al. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism in patients with active cancer. *Thrombosis and haemostasis*, 2017, 26.01: 57-65.
35. TAO, Derrick L., et al. The efficacy and safety of DOACs versus LMWH for cancer-associated thrombosis: A systematic review and meta-analysis. *European journal of haematology*, 2020, 105.3: 360.
36. MAI, V., et al. DOAC compared to LMWH in the treatment of cancer related-venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 2020, 50.3: 661-667
37. LI, Ang, et al. Direct oral anticoagulant (DOAC) versus low-molecular-weight heparin (LMWH) for treatment of cancer associated thrombosis (CAT): a systematic review and meta-analysis. *Thrombosis research*, 2019, 173: 158-163.
38. . SIDAHMED, Shima, et al. Anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: A comprehensive systematic

review, pairwise and network meta-analysis. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2020, 152: 103005.