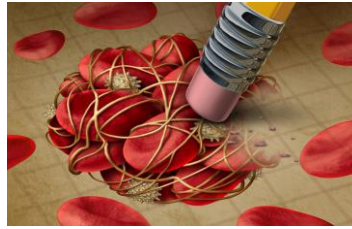




ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

“ΘΡΟΜΒΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΜΕ ΝΕΟΤΕΡΑ ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΚΑΤΑΓΜΑΤΟΣ ΙΣΧΙΟΥ”

Από

ΑΘΑΝΑΣΙΑΔΟΥ ΠΑΣΧΑΛΙΑ

Ορθοπαιδικό χειρουργό

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. Μ. Ματσάγκας,
2. Γ. Κούβελος
3. Χ. Αρναούτογλου,

Αναπληρωματικό μέλος:

N. Ρούσσας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

“Thromboprophylaxis with Direct Oral AntiCoagulants after hip fracture surgery”

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

**ΘΑ ΗΘΕΛΑ ΝΑ ΕΥΧΑΡΙΣΤΗΣΩ ΤΗΝ ΚΥΡΙΑ ΧΡΙΣΤΙΝΑ
ΑΡΝΑΟΥΤΟΓΛΟΥ ΓΙΑ ΤΗ ΒΟΗΘΕΙΑ ΤΗΣ ΣΤΗ ΔΙΕΝΕΡΓΕΙΑ ΑΥΤΗΣ
ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ**

Περίληψη

Τα κατάγματα του ισχίου συνοδεύονται από αυξημένη συχνότητα εμφάνισης Φλεβικής Θρομβοεμβολικής Νόσου. Η ανάγκη για θρομβοπροφύλαξη είναι επιτακτική και μέχρι σήμερα γίνεται κυρίως με Ηπαρίνη Χαμηλού Μοριακού Βάρους.

Μπορούν τα από του στόματος χορηγούμενα αντιπηκτικά που ήδη χορηγούνται μετά από τακτικά χειρουργεία αρθροπλαστικών να αντικαταστήσουν τις ΗΧΜΒ; Η αναζήτηση της βιβλιογραφίας παρείχε μικρό αριθμό μελετών, όπου εξετάζονται η Πνευμονική Εμβολή, η Εντω Βαθει ΦλεβοΘρόμβωση, οι αιμορραγίες και άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Η ΠΕ εμφανίζεται σε μικρότερα ποσοστά σε ασθενείς που χορηγήθηκε DOAC σε σχέση με ΗΧΜΒ, όπως και η ΕΒΦΘ. Αιμορραγικά συμβάντα εμφανίζονται σε παρόμοια ποσοστά. Τέλος, σε παρόμοια ποσοστά εμφανίζονται και άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες π.χ. η λοίμωξη.

Διεξαγωγή καλά σχεδιασμένων μελετών με μεγαλύτερο πληθυσμό ασθενών θα βοηθήσει να καταλήξουμε σε ασφαλή συμπεράσματα κι ίσως σε κατευθυντήριες οδηγίες για τη χορήγηση των από του στόματος χορηγούμενων αντιπηκτικών ως θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς με κατάγματα ισχίου.

Λέξεις- Κλειδιά:

Αντιπηκτικά, κάταγμα ισχίου, θρομβοπροφύλαξη, ηπαρίνη, ριβαροξαμπάνη, απιξαμπάνη

Abstract

Proximal femur fractures present a high incidence of Venous Thromboembolism. Thromboprophylaxis is mandatory and up until recently, it consists mainly of Low-Molecular-Weight-Heparins.

Could Direct Oral Anti-Coagulants, that are prescribed for thromboprophylaxis after arthroplasty of hip or knee, be an adequate alternative to LMWH? Very few studies are published focusing on Pulmonary Embolism, Deep Vein Thrombosis, Hemorrhage and other Adverse events.

PE and DVT seem to be less frequent in patients receiving DOACs than those with LMWH. Hemorrhage and other adverse events are equally presented in both groups of DOACs and LMWH.

Larger, better-designed RCTs will provide us with safer conclusions as for the use of DOACs in patients with proximal femur fractures.

Key words:

Oral anticoagulants, hip fracture, venous thromboembolism prophylaxis, heparin, rivaroxaban, apixaban

Πίνακας Περιεχομένων

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή	7
----------------------------	----------

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία	13
-------------------------------	-----------

Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα	15
--------------------------------	-----------

3.1 Επιλογή μελετών ή περιγραφή χαρακτηριστικών ασθενών	15
--	-----------

Κεφάλαιο 4 Συζήτηση	21
----------------------------	-----------

Κεφάλαιο 5 Συμπεράσματα	23
--------------------------------	-----------

Σύνοψη Διατριβής	23
-------------------------	-----------

Βιβλιογραφία	24
---------------------	-----------

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή

Το 1990 1,6 εκατομμύρια ασθενείς υπέστησαν κάταγμα ισχίου. Σύμφωνα με επιδημιολογικές προβλέψεις το 2050 υπολογίζονται να φτάσουν τα 6,2 εκατομμύρια. Η αύξηση αυτή αποδίδεται στην αύξηση του γηράσκοντος πληθυσμού.¹

Τα κατάγματα του ισχίου θεωρούνται ως η πιο σοβαρή επίπτωση της οστεοπόρωσης κυρίως λόγω των επιπλοκών τους. Τα οστεοπορωτικά κατάγματα του ισχίου αποτελούν μείζον πρόβλημα υγείας στο δυτικό κόσμο. Η μεγαλύτερη συχνότητα τους παρατηρείται στην βόρεια Ευρώπη και στις ΗΠΑ και η χαμηλότερη στην Λατινική Αμερική και στην Αφρική, αλλά από την Αφρική υπάρχει μικρός αριθμός μελετών και στατιστικών δεδομένων. Μέχρι το 2050 περισσότερο από το 50% όλων των οστεοπορωτικών καταγμάτων παγκοσμίως αναμένεται στις ασιατικές χώρες όπου επί της παρούσης παρουσιάζουν μέση συχνότητα.²

Τα κατάγματα του ισχίου ταξινομούνται σύμφωνα με τη σχέση τους με τον αρθρικό θύλακο σε ενδοθυλακικά που είναι τα κατάγματα του αυχένα του μηριαίου και εξωθυλακικά όπως τα διατροχαντήρια και τα υποτροχαντήρια κατάγματα.

Για τα κατάγματα του αυχένα του μηριαίου η πιο κλασσική ταξινόμηση είναι η ταξινόμηση του Garden, στην οποία διακρίνονται 4 τύποι:

- I. Ατελή κατάγματα ενσφηνωμένα σε βλαισότητα
- II. Τέλεια, अपαρεκτόπιστα κατάγματα του αυχένα του μηριαίου
- III. Τέλεια κατάγματα μερικώς παρεκτοπισμένα,
- IV. Τέλεια και τελείως παρεκτοπισμένα κατάγματα του αυχένα του μηριαίου.

Τα κατάγματα του ισχίου αντιμετωπίζονται κυρίως χειρουργικά καθώς έτσι εξασφαλίζεται η κινητοποίηση του ασθενή, εκτός αν συνυπάρχουσες παθήσεις που καθιστούν τη χειρουργική παρέμβαση πολύ υψηλού κινδύνου. Τα ενδοθυλακικά κατάγματα σχετίζονται με υψηλό κίνδυνο νέκρωσης της κεφαλής του μηριαίου λόγω διακοπής της αιμάτωσής της. Για το λόγο αυτό αντιμετωπίζονται με αρθροπλαστική, ειδικά στους ηλικιωμένους ασθενείς. Οι επιλογές περιλαμβάνουν είτε Ολική

Αρθροπλαστική Ισχίου, όπου αμφότερες η μηριαία κεφαλή και η κοτύλη αντικαθίστανται, είτε Ημιαρθροπλαστική Ισχίου, όπου αντικαθίσταται μόνο η μηριαία κεφαλή. Σε νεαρότερες ηλικίες και κατάγματα अपαρεκτόπιστα ή ελάχιστα παρεκτοπισμένα (τύπου I ή II κατά Garden) ενδέχεται να γίνει οστεοσύνθεση στον αυχένα του μηριαίου με κοχλίες.

Στα εξωθυλακικά κατάγματα η καταγματική γραμμή βρίσκεται στην περιοχή των τροχαντήρων του μηριαίου (Διατροχαντήρια κατάγματα) ή στην υποτροχαντήρια περιοχή (υποτροχαντήρια κατάγματα). Τα διατροχαντήρια κατάγματα ταξινομούνται σε σταθερά και ασταθή και αντιμετωπίζονται με εσωτερική οστεοσύνθεση είτε με ολισθαίνοντα κοχλιωτό ήλο είτε κυρίως πλέον με ενδομυελική ήλωση με ήλο τύπου γ.³

Τα κατάγματα του ισχίου ακολουθούνται από σοβαρές επιπλοκές, συστηματικές και σχετιζόμενες με το χειρουργείο. Καρδιοαγγειακά συμβάματα, λοιμώξεις από το αναπνευστικό και το ουροποιητικό σύστημα, Θρομβοεμβολική Νόσος, Αιμορραγία από το Γαστρεντερικό, περιεγχειρητική αναμία, ηλεκτρολυτικές και μεταβολικές διαταραχές, επηρεασμός στο νευρολογικό και ψυχιατρικό status του ασθενή είναι οι κυριότερες από τις συστηματικές. Αιμάτωμα, λοίμωξη χειρουργικού τραύματος, διάσπαση τραύματος, περιπροθετική λοίμωξη, νέκρωση μηριαίας κεφαλής, περιπροθετικό κάταγμα, cut-out είναι επιπλοκές άμεσα σχετιζόμενες με το χειρουργείο.

Πρώιμη σταθεροποίηση του κατάγματος, αντιθρομβωτική και αντιμικροβιακή αγωγή, αναλγησία περιεγχειρητικά, περιορισμός και αντιμετώπιση του ντελίριουμ, προφύλαξη από λοιμώξεις ουροποιητικού και αναπνευστικού, αποφυγή υποθρεψίας, συμπλήρωμα βιταμίνης D και αντιοστεοπορωτική αγωγή, πρώιμη κινητοποίηση και πρόφύλαξη από πτώσεις είναι βασικές παράμετροι στην αίσια έκβαση του ασθενή με κάταγμα ισχίου.⁴

Ως θρόμβωση ορίζεται ο σχηματισμός ή παρουσία θρόμβου από συστατικά αίματος μέσα στα αγγεία. Ο σχηματισμός του θρόμβου προκαλεί απόφραξη του αγγείου και διακοπή της φυσιολογικής κυκλοφορίας του αίματος. **Θρομβοεμβολή** είναι ο συνδυασμός της θρόμβωσης και η κύρια επιπλοκή της, η εμβολή. Η κλασσική άποψη υποστηρίζει ότι η θρόμβωση προκαλείται από ανωμαλίες σε ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα (τριάδα του Virchow):

- τη σύνθεση του αίματος (υπερπηκτικότητα ή θρομβοφιλία)
- την ποιότητα του αγγειακού τοιχώματος (τραυματισμό ενδοθηλιακών κυττάρων)
- τη φύση της ροής του αίματος (στάση, στροβιλισμός)

Η «Τριάδα του Virchow» περιγράφηκε το 1856 από τον Rudolf Virchow (1821-1902) ο οποίος γεννήθηκε στην Πρωσία και το 1843 αποφοίτησε από το Ινστιτούτο Friederich-Wilhelm, τμήμα του πανεπιστημίου του Βερολίνου.⁵

Ο Virchow γεννήθηκε στις 13 Οκτωβρίου και προς τιμήν του, η ημέρα των γενεθλίων του επιλέχθηκε ως παγκόσμια ημέρα θρόμβωσης

Η θρομβοεμβολική νόσος χωρίζεται σε:

- Εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση
- Πνευμονική εμβολή

Η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση αφορά τον σχηματισμό θρόμβου σε μία εν τω βάθει φλέβα του ποδιού. Το φαινόμενο αυτό μπορεί να παρατηρηθεί στις περιοχές όπως τις μηριαίες ή ιγνυακές, καθώς και σε εν τω βάθει φλέβες στην περιοχή της πυέλου. Η πνευμονική εμβολή αποτελεί την πνευμονική απόφραξη κάποιας αρτηρίας από κάποιο ενδογενές ή εξωγενές υλικό, το οποίο προέρχεται από κάποιο άλλο σημείο του ανθρώπινου οργανισμού.

Σύμφωνα με μελέτη στις ΗΠΑ η Θρομβοεμβολική Νόσος εμφανίζεται σε 100 άτομα ανά 100000 πληθυσμού (1). Στις μικρότερες ηλικίες έχει χαμηλότερα ποσοστά . Συνήθως εμφανίζεται μόνο ως Εντω Βαθει Φλεβοθρόμβωση και λίγοτεροι ασθενείς

παρουσιάζουν Πνευμονική εμβολή. Το ποσοστό υποτροπών εκτιμάται σε 7% στο εξάμηνο. Από τους παράγοντες κινδύνου η εποχή του χρόνου και η φυλή εξετάστηκαν και φαίνεται να παρουσιάζεται συχνότερα το χειμώνα και σε Καυκάσιους και ΑφροΑμερικανούς. Η αυξημένη θνητότητα μετά από Θρομβοεμβολική Νόσο σχετίζεται με την εφάνιση Πνευμονικής Εμβολής, την προχωρημένη ηλικία, τον καρκίνο και συνυπάρχουσες καρδιαγγειακές νόσους.⁶

Τα μέτρα για την πρόληψη της Θρομβοεμβολικής Νόσου περιλαμβάνουν μηχανικές μεθόδους όπως αντιθρομβωτικές κάλτσες και συσκευές διαλειμματικής πίεσης και φαρμακευτική θεραπεία, ο συνδυασμός των οποίων έχει πολύ καλά αποτελέσματα.⁷

Η αντιπηκτική θεραπεία είναι μια από τις πιο σημαντικές εξελίξεις της σύγχρονης ιατρικής, που έσωσε ζωές από τις επιπλοκές της κολπικής μαρμαρυγής, της μηχανικής καρδιακής βαλβίδας και της πρόληψης της θρομβοεμβολικής νόσου.⁸ Για περισσότερα από 50 χρόνια οι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ θεωρούνται η θεραπεία εκλογής για τη μακροχρόνια αντιμετώπιση και την πρόληψη της Θρομβοεμβολικής νόσου.⁹ Από το 2010 που έλαβαν έγκριση τα DOACs έχουν εξελιχθεί ως η κύρια θεραπευτική εναλλακτική που παρέχει σε ιατρούς και ασθενείς πιο βολική, ασφαλή και αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή στη θρομβοεμβολική νόσο.¹⁰

Υπάρχουν δυο κατηγορίες από του στόματος αντιπηκτικών : η νταμπιγκατράνη, που είναι ένας αναστολέας της θρομβίνης (παράγων II) **8** και η ριβαροξαμπάνη, η απιξαμπάνη και η ενδοξαμπάνη, που είναι αναστολείς του παράγοντα X. Το 2017 ο FDA ενέκρινε και τη Βετριξαβάνη.¹¹

Η Νταμπιγκατράνη (Pradaxa) είναι ένας από του στόματος αναστολέας της θρομβίνης που χορηγούμενη σε σταθερή δόση παρουσιάζει μη κατωτερότητα σε φάσης III μελέτες σε σύγκριση με την ενοξαπαρίνη ή τη βαρφαρίνη, επιτυγχάνει έναρξη δράσης στη 0,5-2 ώρες, έχει χρόνο ημίσειας ζωής τις 12-14 ώρες, και διάρκεια δράσης τις 24 ώρες. Είναι αποτελεσματική για θρομβοπροφύλαξη μετά από Ολική Αρθροπλαστική Ισχίου ή γόνατος καθώς και για πρόληψη εγκεφαλικών επεισοδίων σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή. Απεκκρίνεται από τους νεφρούς, παρατείνει το aPTT και TT ενώ αφήνει ανεπηρέαστες τις τιμές του PT και του INR. Συγχορήγηση με κινιδίνη, κετοκοναζόλη, αμιωδαρόνη και βεραπαμίλη αυξάνει τη συγκέντρωση νταμπιγκατράνης στο πλάσμα μειώνοντας την απορρόφηση αυτών των ουσιών από το γαστρεντερικό σωλήνα.¹²

Η Ριβαροξαμπάνη (Xarelto) ήταν ο πρώτος αναστολέας του παράγοντα Χα. Έχει ένδειξη στην πρόληψη της Θρομβοεμβολικής νόσου μετά από Ολική αρθροπλαστική ισχίου και γόνατος, στην πρόληψη εγκεφαλικών επεισοδίων σε ασθενείς με καρδιακές αρρυθμίες, στα Οξέα στεφανιαία επεισόδια και στην περιφερική αρτηριακή νόσο. Γρήγορα, αντιστρεπτά και με υψηλή ειδικότητα δεσμεύεται από τον ανθρώπινο παράγοντα Χα. Απορροφάται γρήγορα και φτάνει τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα σε 2-4 ώρες. Χρόνος ημίσειας ζωής φτάνει τις 13 ώρες. Μεταβολίζεται στο ήπαρ από το κυτόχρωμα P450, ενώ το 1/3 του φαρμάκου απεκκρίνεται αμετάβλητο στα ούρα. Τροποποίηση της δόσης απαιτείται σε ασθενείς με νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια. Συνιστάται η αποφυγή της συγχορήγησης με κετοκοναζόλη, ριτοναβίρη, καρβαμαζεπίδη, φαινοτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη, ριφαμπικίνη.

Η απιξαμπάνη (Eliquis) είναι ένας από του στόματος αναστολέας του παράγοντα Χα που χορηγούμενη στη δοσολογία των 5 mg δυο φορές ημερησίως φαίνεται να είναι αποτελεσματική στην πρόληψη των εγκεφαλικών επεισοδίων σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, ενώ σε χαμηλότερη δοσολογία των 2,5 mg δυο φορές ημερησίως παρέχει αποτελεσματική θρομβοπροφύλαξη μετά από μείζονες ορθοπαιδικές επεμβάσεις.¹³

Η Εντοξαμπάνη (Lixiana) είναι από του στόματος ειδικός και αντιστρεπτός αναστολέας του ενεργοποιημένου παράγοντα X, μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα

επιτυγχάνεται 1-2 ώρες μετά τη λήψη κι εμφανίζει χρόνο ημίσειας ζωής 8-10 ώρες στη δοσολογία των 30-150 mg . Αρκετές μελέτες συστήνουν τη χορήγηση εντοξαμπάνης στη μακροχρόνια θεραπεία της Θρομβοεμβολικής νόσου. Η από του στόματος χορήγηση άπαξ ημερησίως έχει εγκριθεί στην Ιαπωνία ως θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς μετά από αρθροπλαστική ισχίου ή γόνατος.¹⁴

Βετριξαβάνη (Bevyxxa, Portola Pharmaceuticals) είναι ένας εξαιρετικά δυνατός αναστολέας του παράγοντα Χα που παρέχει εκτεταμένης διάρκειας προφύλαξη έναντι της Θρομβοεμβολικής νόσου σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με αυξημένο θρομβοεμβολικό κίνδυνο. Αντενδείκνυται σε ασθενείς με ενεργό αιμορραγία ή υπερευαισθησία στη βετριξαβάνη και δύναται να προκαλέσει σοβαρή, θανατηφόρο αιμορραγία.**11**

Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία/Methods

Όπως είδαμε, τα κατάγματα του ισχίου είναι μια κατάσταση που πολύ συχνά αντιμετωπίζουν οι επαγγελματίες υγείας. Ο Benjamin Emmerson και οι συνεργάτες του αναφέρουν σε πρόσφατη μελέτη τους ότι το κόστος που προκύπτει ετησίως από κατάγματα ισχίου στις ΗΠΑ ξεπερνά τα 17 δις δολάρια¹⁵. Η θρομβοπροφύλαξη είναι επιτακτική, καθώς χωρίς αυτή το ποσοστό ΕΒΦΘ προσεγγίζει το 50%¹⁶, με τη θανατηφόρο ΠΕ να κυμαίνεται στις διάφορες σειρές από 0,4-7,5%. Οι κατευθυντήριες οδηγίες από τις περισσότερες εταιρείες συστήνουν τη χρήση ΗΧΜΒ. Ωστόσο, κάποια από του στόματος αντιπηκτικά, όπως η ριβαροξαμπάνη έχουν λάβει ένδειξη για θρομβοπροφύλαξη μετά από ολική αρθροπλαστική ισχίου και γόνατος. Την απορία που δημιουργείται αν τα DOACs είναι ασφαλή και αποτελεσματικά στη θρομβοπροφύλαξη μετά από χειρουργικά αντιμετωπισθέν κάταγμα ισχίου, ακολούθησε εκτενής αναζήτηση υλικού στη βιβλιογραφία. Η αναζήτηση έγινε στην Αγγλική γλώσσα και χρησιμοποιήθηκαν οι λέξεις κλειδιά που αναφέρθηκαν (αντιπηκτικά, κάταγμα ισχίου, θρομβοπροφύλαξη, ηπαρίνη, ριβαροξαμπάνη, απιξαμπάνη). Αναζητήθηκαν μελέτες σε ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων του Pubmed, MEDLINE, Google Scholar ως 31 Δεκεμβρίου 2021. Η αναζήτηση κατέληξε σε 42 πιθανά άρθρα από τα οποία επτά (7) φαίνεται να πληρούν τις προϋποθέσεις. Ωστόσο καθώς τα δύο από αυτά αφορούν στη σύγκριση των νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών με την ασπιρίνη κι όχι με ΗΧΜΒ αποκλείστηκαν κι αυτά.

Τα υπόλοιπα αποκλείστηκαν διότι:

12 άρθρα δεν αφορούσαν κάταγμα αλλά αρθροπλαστική, ισχίου ή γόνατος,

3 άρθρα δεν είχαν πρόσβαση σε όλο το κείμενο,

3 άρθρα αφορούσαν προεγχειρητική περίοδο,

7 άρθρα δεν αφορούσαν ορθοπαιδικούς ασθενείς,

7 άρθρα δεν αναφερόταν σε νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά και

1 άρθρο δεν ήταν στην αγγλική γλώσσα.

Άρθρα που αναζητήθηκαν:
42

Σύγκριση με ασπιρίνη 2

Αρθροπλαστικές 12

Προεγχειρητική περίοδος 3

Αδυναμία πρόσβασης στο
πλήρες κείμενο του άρθρου 3

Όχι από του στόματος
αντιπηκτικά 7

Μη ορθοπαιδικοί ασθενείς 7

Όχι στην αγγλική γλώσσα 1

Εντοξαμπάνη αποκλειστικά σε
Ιάπωνες 2

Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα

Οι μελέτες που περιλαμβάνονται φαίνονται στον παρακάτω πίνακα:

	Όνομα πρώτου συγγραφέα/έτος δημοσίευσης	Είδος μελέτης	DOAC	HXMB
1	Lassen ¹⁷ 2016	Προοπτική	Ριβαροξαμπάνη (350 ασθενείς)	Δεν διευκρινίζεται ποια HXMB ή φονταπαρίνουξ (440 ασθενείς)
2	Jauregui ¹⁸ 2016	Προοπτική	Νταμπιγκατράνη (165 ασθενείς)	Ενοξαπαρίνη (165 ασθενείς)
3	Tang ¹⁹ 2017	Προοπτική	Ριβαροξαμπάνη (96 ασθενείς)	Ενοξαπαρίνη (95 ασθενείς)
4	Goh ²⁰ 2020	Αναδρομική	Ριβαροξαμπάνη (9 ασθενείς) Νταμπιγκατράνη (2 ασθενείς) Απιξαμπάνη (43 ασθενείς)	Δαλτεπαρίνη (267 ασθενείς)
5	Nederpelt ²¹ 2020	Αναδρομική	Νταμπιγκατράνη	

Οι παράμετροι που αναζητήθηκαν είναι η εμφάνιση Πνευμονικής Εμβολής, η εμφάνιση Εντω Βάθει Φλεβοθρόμβωσης, οι αιμορραγίες και άλλες ανεπιθύμητες αντιδράσεις.

Πίνακας σύνοψης αποτελεσμάτων

συγγραφέας	<u>Ασθενείς με DOAC</u>	<u>Ασθενείς με HXMB</u>	<u>Π.Ε. με doac</u>	<u>Π.Ε. με HXMB</u>	<u>DVT με DOAC</u>	<u>DVT με HXMB</u>
<u>Lassen</u>	350	440	0,3%	0%	0,3%	0,9%
<u>Jauregui</u>	165	165	0%	0,6%	3%	7,9%
<u>Tang</u>	96	96	1%	2%	5,2%	12,6%
<u>Goh</u>	54	267	0%	3%	0%	0,3%
<u>Nederpelt</u>	2131	165009	0,6%	0,9%	0,9%	1,8%
			<u>MO 0,4</u>	<u>1,3</u>	<u>1,4</u>	<u>4,7</u>

Πνευμονική Εμβολή

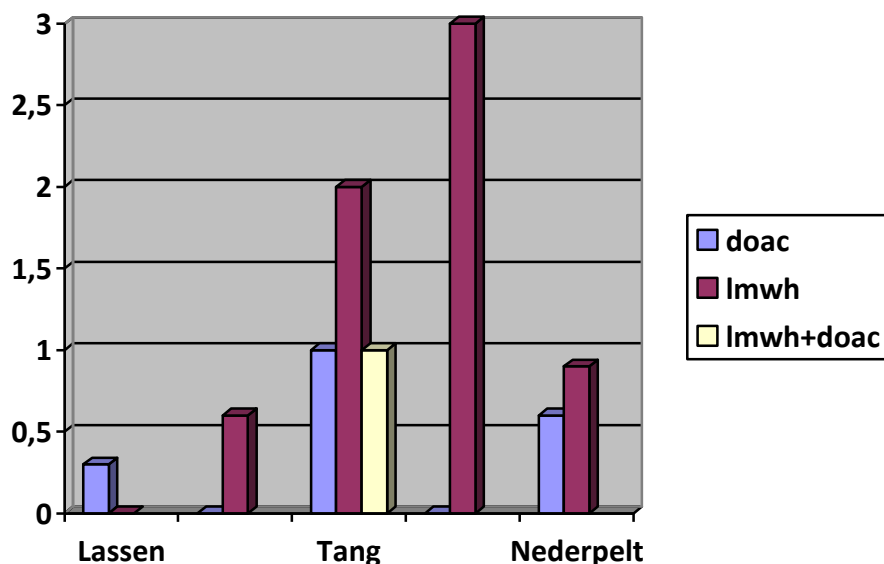
Η ομάδα του Lassen αναφέρει 1 περιστατικό πνευμονικής εμβολής από τους 350 ασθενείς που λάμβαναν ριβαροξαμπάνη και 0 στους 440 με ΗΧΜΒ (0,3% - 0%).

Στη μελέτη Νταμπιγκατράνης-Ενοξαπαρίνης με 165 ασθενείς σε κάθε ομάδα αναφέρεται μόνο 1 πνευμονική Εμβολή στην ενοξαπαρίνη (0%- 0,6%).

Στη μελέτη του Tang et al ΠΕ έχουν 1/96 ασθενείς με ριβαροξαμπάνη, 2/96 με ενοξαπαρίνη και 1/96 σε ομάδα που έλαβε ενοξαπαρίνη για 1 εβδομάδα και ριβαροξαμπάνη τις επόμενες 28 μέρες (1%- 2%- 1%).

Η ομάδα των En Lin Goh χορήγησε διάφορα DOAC σε 54/321 ασθενείς με 0% ποσοστό εμφάνισης ΠΕ ενώ οι υπόλοιποι 267/321 με ΗΧΜΒ εμφάνισαν ΠΕ σε ποσοστό 3% .

Οι Nederpelt et al αναφέρουν 0,6% ΠΕ στη λήψη DOAC έναντι 0,9% σε όσους έλαβαν ΗΧΜΒ.



ΕντωΒάθει Φλεβοθρόμβωση

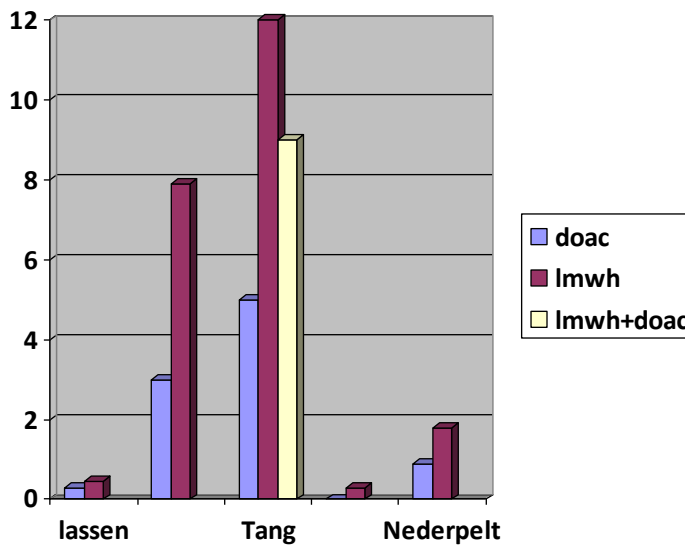
ΕντωΒάθει Φλεβοθρόμβωση σημειώνουν οι Lassen et al σε 1/350 ασθενείς με ριβαροξαμπάνη, έναντι 2/440 με ΗΧΜΒ (0,3%- 0,9%).

Στη μελέτη Νταμπιγκατράνης-ενοξαπαρίνης DVT σημειώνεται σε 5/165 ασθενείς έναντι 13/165 ασθενών με ΗΧΜΒ (3%-7,9%).

ΕΒΦΘ παρατηρείται συχνότερα στη μελέτη των Tang et al με τρεις ομάδες που λαμβάνουν ριβαροξαμπάνη, ενοξαπαρίνη και συνδυασμό αυτών κι εμφάνιση 5/96, 12/95 και 9/96 αντίστοιχα (5,2%-12,6% -9%).

Στην ομάδα των En Lin Goh που χορήγησε διάφορα DOAC σε 54/321 ασθενείς εμφανίζεται 0% ΕΒΦΘ και 0,3% στους υπόλοιπους 267/321 με ΗΧΜΒ.

Οι Nederpelt et al αναφέρουν 0,9% εμφάνιση ΕΒΦΘ στη λήψη DOAC έναντι 1,8% με ΗΧΜΒ.



Αιμορραγία

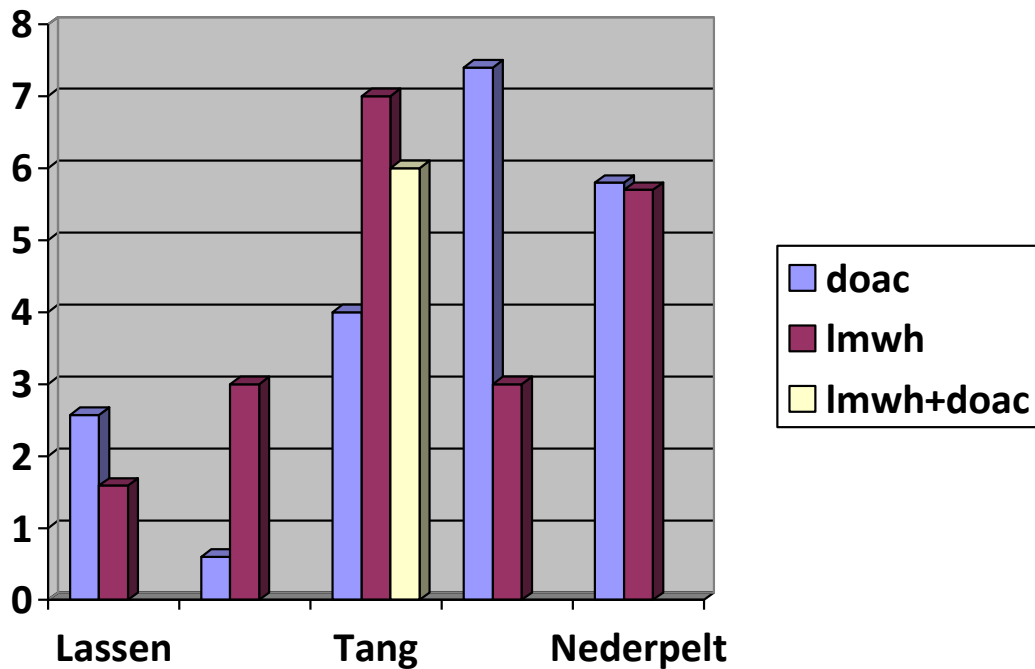
Αιμορραγία εμφανίζεται σε 9/350 ασθενείς με ριβαροξαμπάνη έναντι 7/440 ασθενείς με ΗΧΜΒ (2,6%- 1,6%).

Οι Jauregi et al παρουσιάζουν αιμορραγία σε 2/165 ασθενείς που λάμβαναν ενοξαπαρίνη και καθόλου αιμορραγικά συμβάντα σε ασθενείς που λάμβαναν νταμπιγκατράνη (1,2%- 0%).

Στη μελέτη του Tang μετεγχειρητικά αιμορραγικά συμβάντα εμφανίζονται σε 4/96 ασθενείς της ριβαροξαμπάνης και 7/96 ασθενείς με ΗΧΜΒ (4,2%- 7,4%)

Η ομάδα του Goh αναφέρει αιμορραγίες γενικευμένα σε 7,4% και 3% σε ασθενείς που λάμβαναν DOAC και ΗΧΜΒ αντίστοιχα.

Τέλος, η ομάδα του Nederpelt αναφέρει παρέμβαση για έλεγχο αιμορραγίας σε ποσοστά 5,8% στα DOACs και 6% στις ΗΧΜΒ.



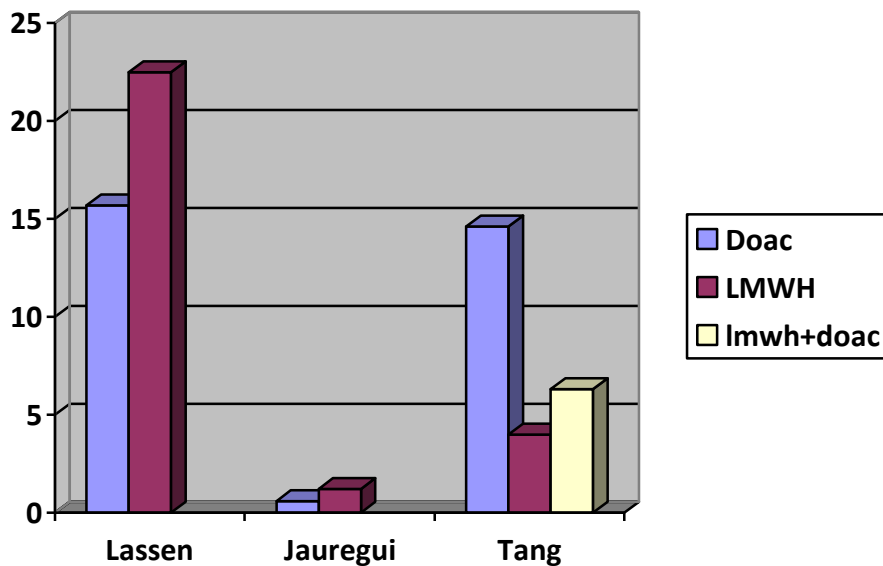
Άλλες ανεπιθύμητες αντιδράσεις

Στην πρώτη μελέτη η εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 15,71% στο γκρουπ της ριβαροξαμπάνης και 22,05% στις ΗΧΜΒ.

Στη δεύτερη αναφέρονται 2/165 ασθενείς με λοίμωξη υπό λήψη ενοξαπαρίνης και 1/165 υπό τη λήψη Dabigatran (1,2%- 0.6%).

Οι Tang et al αναφέρουν 14,6% ανεπιθύμητα συμβάντα στο γκρουπ της ριβαροξαμπάνης και 4% από λήψη ΗΧΜΒ και 6,3% στο μικό τους γκρουπ.

Στις υπόλοιπες μελέτες δεν εξετάζεται άλλη ιδιαίτερη παράμετρος πέραν της θρομβοεμβολικής νόσου και της αιμορραγίας και δεν μπορούμε να παρουσιάσουμε ποσοστά από λοιμώξεις ή άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες.



Κεφάλαιο 4 Συζήτηση

Οι ασθενείς με κάταγμα ισχίου αποτελούν την ομάδα με τον υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ΦΘΕ. Χωρίς θρομβοπροφύλαξη το ποσοστό ΕΒΦΘ προσεγγίζει το 50%²², με τη θανατηφόρο ΠΕ να κυμαίνεται στις διάφορες σειρές από 0,4-7,5%. Ο παραπάνω πίνακας παρουσιάζει αντιστοιχία των ποσοστών της μελέτης με τη βιβλιογραφία. Παράγοντες που επιβαρύνουν τους ασθενείς αυτούς αποτελούν η προχωρημένη ηλικία και η καθυστέρηση της χειρουργικής επέμβασης.

Οι ορθοπαιδικοί ασθενείς είναι ηλικιωμένοι ασθενείς, εμφανίζουν περισσότερα προβλήματα υγείας, και μεγαλύτερη θνητότητα και πιθανότητα λαμβάνουν ήδη από του στόματος αντιπηκτικά και αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα για τη μείωση του κινδύνου θρομβοεμβολικών επεισοδίων λόγω παθήσεων όπως ισχαιμική καρδιοαγγειακή νόσος, κολπική μαρμαρυγή, διάφορες μορφές καρκίνου. Όταν συμβεί το κάταγμα ισχίου, οι ασθενείς αυτοί απαιτούν ειδική περιεγχειρητική διαχείριση των DOACs ώστε να οδηγηθούν στο χειρουργείο²³. Συχνά κρίνονται ακατάλληλοι για γενική αναισθησία. Προκειμένου να λάβουν περιοχική αναισθησία, διακόπτεται η λήψη του αντιπηκτικού ή του αντιαιμοπεταλιακού για εύλογο διάστημα και εντέλει οδηγούνται με καθυστέρηση στο χειρουργείο. Προβληματισμό για τους θεράποντες αποτελεί η επανέναρξη αυτών των φαρμάκων μετεγχειρητικά και στο μεσοδιάστημα συστήνεται η χρήση ΗΧΜΒ προφυλακτικά, έστω και για 48 ώρες.

Ειδικότερα για την κολπική μαρμαρυγή που αποτελεί πολύ σοβαρό επιβαρυντικό παράγοντα στη θρομβοεμβολική νόσο και είναι πάθηση αρκετά συχνή σε μεγαλύτερες ηλικίες, αξίζει να αναφερθεί η έρευνα που δημοσιεύτηκε από τους Binding et al²⁴η οποία δείχνει τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης οστεοπορωτικών κατάγμάτων, κυρίως καταγμάτων ισχίου, σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που λάμβαναν κουμαρινικά αντιπηκτικά. Τα κουμαρινικά αντιπηκτικά αναστέλλουν τη γ

καρβοξυλάση κι ως εκ τούτου τη δράση της σε άλλες πρωτείνες όπως η οστεοκαλσίνη που εκκρίνεται από τους οστεοβλάστες. Έτσι σχετίζονται με χαμηλή οστική πυκνότητα και την εμφάνιση οστεοπορωτικών καταγμάτων.

Η αιμορραγία θεωρείται η κυριότερη ανεπιθύμητη ενέργεια στη χρήση αντιπηκτικών είτε παρεντερικά, είτε από του στόματος. Μεγαλύτερο ποσοστό αιμορραγικού κινδύνου που δεν συναντάται αντίστοιχο σε μελέτες με τακτικά ορθοπαιδικά χειρουργεία παρουσιάζεται από την ομάδα του Goh υπέρ των DOAC. Στη μελέτη του Tang μετεγχειρητικά αιμορραγικά συμβάντα εμφανίζονται σε παρόμοια υψηλά ποσοστά ανάμεσα στις τρεις ομάδες που μελετήθηκαν αλλά ως αιμορραγικά συμβάντα θεωρούνται όλες τις πιθανές εκδηλώσεις απώλειας αίματος. Εγκεφαλική αιμορραγία, αιμορραγία από το πεπτικό σύστημα, αιμορραγία από το τραύμα ή δημιουργία αιματώματος. Και σε αυτή τη μελέτη, το αιμάτωμα αποτελεί πηγή λοίμωξης, κάτι που παρουσιάζεται και στη μελέτη των Jauregui et al.

Περιορισμοί της εργασίας είναι το μικρό δείγμα μελετών και η ανομοιογένεια των μελετών αυτών. Μία μόνο είναι τυχαιοποιημένη και οι περισσότερες αναδρομικές με ποικιλία μεθόδων προς τον σχεδιασμό τους. Τα δείγματα των ασθενών είναι μικρά με μικρή ίσως εξαίρεση την ομάδα μελέτης υπό HXMB στη μελέτη του Nederpelt, η οποία όμως δεν αφορά αποκλειστικά σε κατάγματα ισχίου αλλά όλου του σκέλους. Επίσης, οι ασθενείς παρουσιάζουν πολλές συνοσηρότητες. Τέλος, η διάρκεια της θρομβοπροφύλαξης, η χορηγούμενη ουσία και οι δοσολογίες διαφέρουν και δεν εξετάζονται οι ίδιες παράμετροι ώστε να καταλήγουμε σε ασφαλή συμπεράσματα.

Κεφάλαιο 5 Συμπεράσματα

Τα δεδομένα για από του στόματος θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς που έχουν υποστεί κάταγμα ισχίου είναι φτωχότερα σε σύγκριση με τις μελέτες που στηρίζουν τη θρομβοπροφύλαξη με DOACs μετά από αρθροπλαστική ισχίου ή γόνατος. Πνευμονική εμβολή παρουσιάζεται σε όλες τις μελέτες DOACs και HXMB σε χαμηλά παρόμοια ποσοστά. Η ΕνΤω Βάθει Φλεβοθρόμβωση φαίνεται να υπερτερεί ελαφρά στις ομάδες των HXMB ενώ τα αιμορραγικά επεισόδια διάφορης βαρύτητας φαίνονται να εμφανίζουν συγκρίσιμα ποσοστά. Η διεξαγωγή καλά σχεδιασμένων τυχαιοποιημένων μελετών με μεγάλο πλήθος ασθενών είναι απαραίτητη για να καταλήξουμε σε ασφαλέστερα συμπεράσματα κι ενδεχομένως σε κατευθυντήριες οδηγίες που θα συστήνουν τη χορήγηση από του στόματος αντιπηκτικών ως θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς με κάταγμα ισχίου.

Σύνοψη Διατριβής 6

Η θρομβοπροφύλαξη με από του στόματος αντιπηκτικά σε ασθενείς με κάταγμα ισχίου είναι εκτός εγκεκριμένων ενδείξεων. Οι μελέτες που υπάρχουν στην παρούσα φάση παρουσιάζουν εφάμιλλα αποτελέσματα όσον αφορά στη θρομβοπροφύλαξη με τις χορηγούμενες ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους. Περαιτέρω έρευνα απαιτείται.

Βιβλιογραφία

- ¹ P.Kannus^aJ.Parkkari^aH.Sievänen^aA.Heinonen^aI.Vuori^aM.Järvinen^b Bone Volume 18,
Issue 1, Epidemiology of hip fractures Supplement 1, January 1996, Pages S57-S63
2. Dinesh K Dhanwal, Elaine M Dennison,¹ Nick C Harvey,¹ and Cyrus Cooper^{1,2}
Epidemiology of hip fracture: Worldwide geographic variation Indian J Orthop. 2011
Jan-Mar; 45(1): 15–22.
3. Young Lu, MD¹ and Harmeeth S. Uppal, MD, MS, FACS² Hip Fractures: Relevant
Anatomy, Classification, and Biomechanics of Fracture and Fixation Geriatr Orthop
Surg Rehabil. 2019; 10: 2151459319859139.
4. Pedro Carpintero, Jose Ramón Caeiro, Rocío Carpintero, Angela Morales, Samuel
Silva, and Manuel Mesa .Complications of hip fractures: A reviewWorld J
Orthop. 2014 Sep 18; 5(4): 402–411
5. David R. Kumar, BS; Erin R. Hanlin, BS; Ingrid Glurich, PhD; Joseph J. Mazza,
MD; and Steven H. Yale, MD Virchow’s Contribution to the Understanding of
Thrombosis and Cellular BiologyClinical Medicine & Research Volume 8, Number
3/4: 168-172 ©2010 M
6. Richard H White The epidemiology of venous thromboembolism Circulation. 2003
Jun 17;107(23 Suppl 1):I4-8
7. Jonathan Laryea, MD, FACS, FASCRS¹ Bradley Champagne, MD, FACS,
FASCRS² Venous Thromboembolism Prophylaxis Clin Colon Rectal Surg
2013;26:153–159.
8. Jecko Thachil A The newer direct oral anticoagulants: a practical guide Clinical
Medicine 2014 Vol 14, No 2: 165–75 DRUG THERAPIES IN
9. Sikorska Julia and Uprichard James Direct Oral Anticoagulants: A Quick Guide Eur
Cardiol. 2017 Aug; 12(1): 40–45. doi: [10.15420/ecr.2017.11:2](https://doi.org/10.15420/ecr.2017.11:2)

10. Ashley Chen, PharmD; Eric Stecker, MD, MPH; Bruce A. Warden, PharmD, Direct Oral Anticoagulant Use: A Practical Guide to Common Clinical Challenges Cardiology, CLS <https://orcid.org/0000-0003-3635-7506>
11. Jessica W. Skelley, PharmD, BCACP, Angela R. Thomason, PharmD, BCPS, Jeffery C. Nolen, Betrixaban (Bevyxxa) A Direct-Acting Oral Anticoagulant Factor Xa Inhibitor PharmD Candidat P.T. 2018 Feb; 43(2): 85-88, 120
12. Graeme J. Hankey, MD, FRACP, FRCP and John W. Eikelboom, MBBS, FRACP, FRCPA Dabigatran Etexilata A New Oral Thrombin Inhibitor Circulation Volume 123, Issue 13, 5 April 2011;
- 13 Graeme J. Hankey, MD, FRACP, FRCP and John W. Eikelboom, MBBS, FRACP, FRCPA . Dabigatran Etexilata A New Oral Thrombin Inhibitor Circulation Volume 123, Issue 13, 5 April 2011
14. G. RASKOB,* H. B ULLER,†M. PRINS,‡A. SEGERS,§M. SHI,¶L. SCHWOCHO,¶R. VAN KRANEN,**M. MERCURI¶and THE HOKUSAI-VTE INVESTIGATORS Edoxaban for the long-term treatment of venousthromboembolism: rationale and design of the Hokusai-venous thromboembolism study–methodological implications for clinical trials Journal of Thrombosis and Haemostasis, 11: 1287–1294 [P.T.](#) 2018 Feb; 43(2): 85-88, 120.
16. Lassen MR, Haas S, Kreutz R, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis after fracture related orthopedic surgery in routine clinical practice. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2016;2:138-146
17. Jauregui RJ, Monzon CG, Casteulani AC, Schvarztein S Thromboprophylaxis following Hip Fracture: A Multicenter Comparative Study of Dbigatran Versus Enoxaparine. *SN J Orthop.* 2016;2(5): 1046
18. Tang Y, Wang K, Shi Z, et al. A RCT study of rivaroxaban, low-molecular-weight heparin, and sequestial medication regimens for the prevention of venous thrombosis after internal fixation of hip fracture. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 92 (2017) 982-988
19. Goh EL, Gurung PK, Meng SM, Pilpel T, Henderson Dle J, Kannan A, Anand S. Direct Oral Anticoagulants in the Prevention of Venous Thromboembolism Folloeing

Surgery for Hip Fracture in Older Adults: A Population-Based Cohort Study. Geriatric Orthopaedic Surgery & Rehabilitation 2020; 11

20. Nederpelt CJ, Breen KA, et al. Direct Oral Anticoagulants to Low-Molecular-Weight Heparin for Thromboprophylaxis in Trauma Patients Sustaining Lower Extremity Fractures. Journal of Surgical Research 2021 (258) 324-331

21. Huang Q, Xing S, Zeng Y, Si H, Zhou Z, Shen B. Comparison of the Efficacy and Safety of Aspirin and Rivaroxaban Following Enoxaparin Treatment for Prevention of Venous Thromboembolism after Hip Fracture Surgery. Orthopaedic Surgery 2019; 11: 886-894

22. Hu B, Jiang L, Tang H, Hu M, Yu J, Dai Z. Rivaroxaban versus aspirin in prevention of venous thromboembolism following total joint arthroplasty or hip fracture surgery: a meta-analysis Journal of Orthopaedic Surgery and Research 2021; 16:135

23. Shah R, Sheikh N, Mangwani J, Morgan N, Khairandish H. Direct Oral anticoagulants (DOACs) and neck of femur fractures: Standardising the perioperative management and time to surgery Journal of Clinical Orthopedics and Trauma 2020.08.005

15. Benjamin R. Emmerson, Matthew Varacallo¹, Dominic Inman Hip Fracture Overview In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. 2022 Jul 24.

26. Casper Binding, BMEDSC,a,b,c Jonas Bjerring Olesen, MD, PHD,a,c Bo Abrahamsen, MD, PHD,d,e Laila Staerk, MD,a,c Gunnar Gislason, MD, PHD,a,c,f Anders Nissen Bonde, MDa Osteoporotic Fractures in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Conventional Versus Direct Anticoagulants JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY VOL . 74 , NO. 17 , 2019