



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**"ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΩΝ DOACs ΩΣ
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΦΛΕΒΙΚΗΣ ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΣΕ
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟ"**

υπό

ΕΥΑΓΓΕΛΙΑΣ Γ. ΓΚΡΟΥΜΤΣΙΑ

Ειδικευόμενης Νεφρολογίας

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

Λάρισα, 2023

Επιβλέπων:

Ευθυμία Βλαχάκη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αιματολογίας-Αιμοσφαιρινοπαθειών, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Ευθυμία Βλαχάκη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αιματολογίας-Αιμοσφαιρινοπαθειών, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης
2. Ελευθερία Λευκού, Αιματολόγος
3. Παρασκευή Κώτση, Αιματολόγος, Επίκουρος Καθηγήτρια Ιατρικής των Μεταγγίσεων, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Αναπληρωματικό μέλος:

Σταυρούλα Τσιάρα, Καθηγήτρια Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

“Efficacy and safety of DOACs for the treatment of venous thromboembolism in patients with Sickle Cell Disease”

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιβλέπουσά μου, αναπληρώτρια καθηγήτρια Αιματολογίας-Αιμοσφαιρινοπαθειών, κα Ευθυμία Βλαχάκη για την στήριξη που μου παρείχε και την καθοδήγησή της για την εκπόνηση της διπλωματικής μου εργασίας.

Ακόμη, ευχαριστώ τον φίλο μου Δημήτρη Κοτζαδάμη για την πολύτιμη βοήθειά του.

Τέλος, ευχαριστώ το Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών και τους διδάσκοντες αυτού, για τις γνώσεις που μας πρόσφεραν κατά την διάρκεια της Ακαδημαϊκής χρονιάς.

Περίληψη

Υπόβαθρο: Η δρεπανοκυτταρική νόσος είναι μία κληρονομική αιμοσφαιρινοπάθεια η οποία προκαλεί αιμολυτική αναιμία και αγγειοαποφρακτικές κρίσεις με βλάβη οργάνων στόχων. Η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος αποτελεί μία σοβαρή επιπλοκή της δρεπανοκυτταρικής νόσου. Ως τώρα, δεν προτείνεται η ιδανική επιλογή αντιπηκτικής αγωγής από τις κατευθυντήριες οδηγίες. Ο σκοπός αυτής της εργασίας είναι να μελετήσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της χρήσης των DOACs (Direct Oral Anticoagulants) για την αντιμετώπιση της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου σε αυτό τον πληθυσμό.

Μέθοδοι: Συντάχθηκε μέθοδος αναζήτησης ώστε να εμφανιστούν όλα τα σχετικά άρθρα (αναζήτηση σε PubMed και Google Scholar). Η αναζήτηση είχε ως περιορισμό την Αγγλική γλώσσα, ενώ δεν χρησιμοποιήθηκαν φίλτρα όσον αφορά το είδος των άρθρων.

Κριτήρια επιλογής: Ενήλικες ασθενείς (18 ετών και άνω) με επιβεβαιωμένη δρεπανοκυτταρική νόσο οι οποίοι εμφάνισαν φλεβική θρομβοεμβολική νόσο και τους χορηγήθηκε αντιπηκτική αγωγή με DOACs.

Αποτελέσματα: 8 άρθρα με 227 ασθενείς συνολικά συμπεριλήφθηκαν. Η αντιπηκτική αγωγή περιλάμβανε DOACs, βαρφαρίνη και ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους / fondaparinux. Δεν αναδείχθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην υποτροπή της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου συγκρίνοντας τις κατηγορίες των αντιπηκτικών. Ωστόσο, τα DOACs ήταν η κατηγορία με το μικρότερο ποσοστό σοβαρών αιμορραγικών επιπλοκών. Αναδείχθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά υπέρ των DOACs, συγκρίνοντάς τα με την βαρφαρίνη στην εμφάνιση μείζονας αιμορραγίας.

Συμπεράσματα: Τα DOACs, εμφανίζουν παρόμοια αποτελεσματικότητα αλλά μεγαλύτερη ασφάλεια σε σχέση με τα άλλα αντιπηκτικά, έτσι συμπεραίνεται πως αποτελούν καλύτερη επιλογή αντιπηκτικής αγωγής σε αυτούς τους ασθενείς.

Λέξεις- Κλειδιά:

Δρεπανοκυτταρική νόσος, δρεπανοκυτταρική αναιμία, φλεβική θρομβοεμβολική νόσος, εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση, πνευμονική εμβολή, Direct Oral Anticoagulants, DOACs, rivaroxaban, apixaban, dabigatran

Abstract

Background: Sickle cell disease (SCD) is an inherited hemoglobinopathy which causes hemolytic anemia and vaso-occlusive crises with end-organ damage. Venous thromboembolism (VTE) is a serious complication of sickle cell disease. To date, no evidence based guidelines are available regarding the optimal anticoagulation choice for the management of VTE in this population. The objective of this study is to evaluate the efficacy and safety of the use of DOACs for the management of VTE in this population.

Methods: Search syntax was built in order to display all relevant articles in two major databases (Pubmed and Google Scholar). Search was restricted to English language publications and there were no filters regarding the type of searching articles.

Eligibility criteria: Adults (≥ 18 y.o.) with documented SCD who experienced VTE and were treated with DOACs, were considered.

Results: 8 articles with a total of 227 patients were included. Anticoagulation included DOACs, warfarin and low molecular weight heparin / fondaparinux. There was no statistical significance comparing recurrence of VTE between the anticoagulants. Whereas, DOACs was the anticoagulant choice with the lower rate of major bleeding complications. There was statistical significance between DOACs and warfarin comparing incidence of major bleeding.

Conclusions: DOACs showed similar efficacy but greater safety in comparison with the other anticoagulants, so they seem to be a better anticoagulant choice for these patients.

Key words:

Sickle cell disease, Sickle cell anemia, venous thromboembolism, deep vein thrombosis, DVT, pulmonary embolism, PE, DOACs, Direct Oral Anticoagulants, rivaroxaban, apixaban, dabigatran

Πίνακας Περιεχομένων

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή

1.1 Περιγραφή νόσου.....	7
--------------------------	---

1.2 Παρόμοιες δημοσιεύσεις που διαπραγματεύονται ερώτημα.....	11
---	----

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία

2.1 Στόχος μελέτης.....	12
-------------------------	----

2.2 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού.....	12
---	----

2.3 Στρατηγική αναζήτησης ή περιγραφή μεθοδολογίας μελέτης....	13
--	----

2.4 Εξαγωγή δεδομένων.....	14
----------------------------	----

2.5 Ορισμοί.....	14
------------------	----

2.6 Στατιστική.....	15
---------------------	----

Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα

3.1 Επιλογή μελετών.....	15
--------------------------	----

3.2 Επιλογή ασθενών.....	18
--------------------------	----

3.3 Σύνθεση αποτελεσμάτων.....	20
--------------------------------	----

Κεφάλαιο 4 Συζήτηση.....	25
--------------------------	----

Κεφάλαιο 5 Συμπεράσματα.....	27
------------------------------	----

Σύνοψη Διατριβής.....	27
-----------------------	----

Βιβλιογραφία.....	28
-------------------	----

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή

1.1 Περιγραφή νόσου – θέματος

Δρεπανοκυτταρική νόσος

Ορισμός, παθοφυσιολογία

Η δρεπανοκυτταρική νόσος αποτελεί μία κληρονομική αιμοσφαιρινοπάθεια στην οποία υπάρχει ποιοτική διαταραχή της σύνθεσης της αιμοσφαιρίνης. Αυτό που την χαρακτηρίζει είναι η παρουσία της αιμοσφαιρίνης S (HbS), η οποία προκύπτει από μία μετάλλαξη στο γονίδιο της β αλυσίδας της αιμοσφαιρίνης, που οδηγεί στην αντικατάσταση του γλουταμινικού οξέος στην θέση 6 από βαλίνη. Σε περιβάλλον πτωχό σε οξυγόνο, η HbS πολυμερίζεται, δημιουργείται δηλαδή ένα ημιστερεό δίκτυο από επιμήκη ινίδια, τα οποία συσσωρεύονται και δίνουν το σχήμα του δρεπάνου στο ερυθρό αιμοσφαίριο (δρεπανοκύτταρο). Έτσι, τα δρεπανοκύτταρα δεν είναι εύκαμπτα ώστε να διέλθουν μέσα από τα μικρά τριχοειδή και παγιδεύονται εκεί, προκαλώντας αυξημένη γλοιότητα και περαιτέρω υποξία. Με αυτό τον τρόπο, αποφράσσονται τα τριχοειδή, προκαλώντας ισχαιμία και επεισόδια πόνου και βλάβη των ιστών (αγγειοαποφρακτικές κρίσεις). Τα δρεπανοκύτταρα καταστρέφονται πρώιμα στον σπλήνα και στο ήπαρ και έτσι εμφανίζεται αιμολυτική αναιμία. Καταστάσεις που ευνοούν τον πολυμερισμό της HbS είναι οι λοιμώξεις, ο πυρετός, η υποξία, η υπογκαιμία, το stress και άλλα.¹

Επιδημιολογία

Η δρεπανοκυτταρική νόσος είναι συχνότερη στην μαύρη φυλή. Επίσης, είναι συχνή σε μεσογειακές χώρες όπως η Ελλάδα, η Ιταλία και η Τουρκία, αλλά και στην Σαουδική Αραβία και στην Ινδία.

Κλινική εικόνα

Η δρεπανοκυτταρική νόσος περιλαμβάνει α) την ετερόζυγη δρεπανοκυτταρική αναιμία (βA/βS), β) την ομόζυγη δρεπανοκυτταρική αναιμία (βS/βS) και γ) την διπλή ετεροζυγωτία με β θαλασσαιμία, που ονομάζεται και μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία (βS/β⁰, βS/β⁺, βS/β⁺⁺) ή διπλή ετεροζυγωτία με άλλες παραλλαγές της

αιμοσφαιρίνης, όπως η αιμοσφαιρίνη C (βS/βC). Η αιμοσφαιρίνη C (HbC) προκύπτει από την αντικατάσταση του γλουταμινικού οξέος στην θέση 6 της β αλυσίδας από λυσίνη.² Η ετερόζυγη δρεπανοκυτταρική αναιμία (βA/βS) είναι συνήθως ασυμπτωματική και σπάνια μπορεί να προκαλεί μικροσκοπική ή μακροσκοπική αιματοουρία. Η ομόζυγη και η μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία χαρακτηρίζονται από μεγάλη ετερογένεια της κλινικής εικόνας και αυτό οφείλεται στην γενετική ετερογένεια. Συχνότερη κλινική εκδήλωση αποτελούν οι επώδυνες αγγειοαποφρακτικές κρίσεις, που χαρακτηρίζονται από πόνο, πυρετό και ευαισθησία με εντόπιση κυρίως τα άνω και κάτω άκρα. Επίσης, κύρια εκδήλωση είναι η αιμολυτική αναιμία με τιμές αιματοκρίτη 20-30%. Άλλες κλινικές εκδηλώσεις αποτελούν α) το οξύ θωρακικό σύνδρομο, το οποίο χαρακτηρίζεται από θωρακικό άλγος, πυρετό, ταχύπνοια, υποξυγοναιμία και διάχυτες πνευμονικές διηθήσεις, αποτέλεσμα τοπικών μικροεμφράκτων, β) η επώδυνη κρίση της κοιλίας, γ) ηπατικά μικροέμφρακτα, καθώς και μικροέμφρακτα των πνευμόνων (πνευμονική υπέρταση) και του εγκεφάλου, δ) σπληνικά έμφρακτα που μπορεί να οδηγήσουν σε λειτουργική ασπληνία και κατ' επέκταση επιρρέπεια σε λοιμώξεις, ε) νεφρική βλάβη που μπορεί να φτάσει ως την τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια, στ) άσηπτη νέκρωση της κεφαλής του μηριαίου ή του βραχιονίου, ζ) θρόμβωση των αγγείων του αμφιβληστροειδή.^{1,3}

Διάγνωση

Η διάγνωση της δρεπανοκυτταρικής νόσου επιτυγχάνεται με την δοκιμασία δρεπάνωσης και την ηλεκτροφόρηση της αιμοσφαιρίνης. Στην ηλεκτροφόρηση ανιχνεύεται το κλάσμα της αιμοσφαιρίνης S.

Αντιμετώπιση

Μόνιμη ίαση επέρχεται με μεταμόσχευση μυελού των οστών αλλά αυτή δεν είναι ευρέως δυνατή. Η αντιμετώπιση της νόσου είναι προς το παρόν συμπτωματική, ενώ έχουν εγκριθεί και κάποια φάρμακα όπως είναι η υδροξυουρία, το voxelotor και το crizanlizumab-tmca. Στην επώδυνη αγγειοαποφρακτική κρίση χορηγείται μεγάλη ποσότητα ενδοφλέβιων υγρών και αναλγητικά όπως μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη ή και οποιοειδή. Η L-γλουταμίνη έχει βρεθεί ότι μειώνει τις επώδυνες κρίσεις. Η αναιμία αντιμετωπίζεται με μετάγγιση ερυθρών και ενδείκνυται όταν ο αιματοκρίτης (Ht) είναι κάτω από 20%. Η υδροξυουρία, ένα φάρμακο που αυξάνει την σύνθεση της αιμοσφαιρίνης F (fetal hemoglobin), χρησιμοποιείται σε ασθενείς που εμφανίζουν

συχνά αγγειοαποφρακτικές κρίσεις (περισσότερες από 3 τον χρόνο) ή σοβαρή αναιμία ή επαναλαμβανόμενα επεισόδια οξέος θωρακικού συνδρόμου. Το voxelotor αναστέλλει τον πολυμερισμό της αιμοσφαιρίνης S, ενώ το crizanlizumab-tmca είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της p-selectin, μία διαμεμβρανική πρωτεΐνη που δρα ως μόριο κυτταρικής προσκόλλησης. Είναι σημαντικό σε περιπτώσεις οξέος θωρακικού συνδρόμου να γίνεται διερεύνηση για την πιθανότητα πνευμονίας ή πνευμονικής εμβολής.^{3,4}

Φλεβική θρομβοεμβολική νόσος – Αντιπηκτικά φάρμακα

Η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος περιλαμβάνει 2 αλληλένδετες καταστάσεις που είναι χαρακτηριστικά ενός κοινού φάσματος. Αυτές είναι η εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση και η πνευμονική εμβολή.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικάνικης Αιματολογικής Εταιρίας (American Society of Hematology) προτείνουν την χρήση των DOACs (Direct Oral Anticoagulants) αντί των ανταγωνιστών βιταμίνης K για την αντιμετώπιση ασθενών με εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση ή/και πνευμονική εμβολή.⁵

Τα DOACs, δηλαδή τα άμεσα δρώντα από του στόματος αντιπηκτικά, αποτελούνται από το rivaroxaban, το apixaban και το edoxaban που είναι άμεσοι αναστολείς του παράγοντα Xa και το dabigatran που είναι άμεσος αναστολέας του παράγοντα IIa (θρομβίνη).⁶ Επίσης, τα DOACs χρησιμοποιούνται για πρωτογενή πρόληψη εμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή.

Εκτός από τα DOACs, στην αντιπηκτική αγωγή για την αντιμετώπιση της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου περιλαμβάνονται οι αναστολείς της βιταμίνης K, δηλαδή η βαρφαρίνη ή ασενοκουμαρόλη και η κλασσική ηπαρίνη, οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (HXMΒ) και το fondaparinux. Οι αναστολείς της βιταμίνης K παρεμβαίνουν στην ηπατική σύνθεση των παραγόντων II, VII, IX και X της πήξης, οι οποίοι είναι εξαρτώμενοι από την βιταμίνη K, αλλά και των πρωτεϊνών C και S.⁷ Η ηπαρίνη τόσο η κλασσική όσο και οι χαμηλού μοριακού βάρους αλλά και το fondaparinux αναστέλλουν την πήξη έμμεσα, μέσω ενεργοποίησης της αντιθρομβίνης III και έτσι αναστέλλονται οι παράγοντες πήξης (κυρίως ο FII και ο FXa).^{7,8}

Ένα βασικό πλεονέκτημα των DOACs σε σχέση με την βαρφαρίνη είναι το γεγονός ότι δεν χρειάζεται τακτικές αιμοληψίες, ενώ με την βαρφαρίνη απαιτείται μέτρηση

του χρόνου προθρομβίνης (PT) και του INR (International Normalized Ratio) ώστε να προσαρμόζεται ανάλογα η δόση. Επίσης, η βαρφαρίνη εμφανίζει αρκετές αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα ή με συγκεκριμένες τροφές. Σε σχέση με τις ηπαρίνες, αποφεύγεται η καθημερινή υποδόρια ένεση, η οποία δεν είναι ευχάριστη για τον ασθενή.⁷

Φλεβική θρομβοεμβολική νόσος στην δρεπανοκυτταρική νόσο

Η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος αποτελεί μία συχνή και σημαντική εκδήλωση σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο· μάλιστα αυτή εμφανίζεται σε μικρότερες ηλικίες από ό,τι στον γενικό πληθυσμό. Περίπου το 25% των ασθενών με δρεπανοκυτταρική νόσο έχει ιστορικό φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου και ο μέσος όρος της ηλικίας εμφάνισης του πρώτου επεισοδίου είναι τα 29.9 έτη.⁹ Σε μία αναδρομική μελέτη παρατήρησης, φάνηκε ότι το 11.3% ασθενών με δρεπανοκυτταρική νόσο εμφάνισε επεισόδιο μέχρι την ηλικία των 40.¹⁰

Η δρεπανοκυτταρική νόσος μπορεί να χαρακτηριστεί ως μία υπερπηκτική κατάσταση καθώς φαίνεται ότι σε αυτή είναι επηρεασμένοι και οι τρεις πυλώνες της τριάδας του Virchow, υπάρχει δηλαδή τόσο βλάβη του ενδοθηλίου, όσο και φλεβική στάση και αυξημένοι προπηκτικοί παράγοντες.¹¹ Τα αίτια είναι πολλαπλά και περιλαμβάνουν τόσο τους κλασσικούς παράγοντες κινδύνου για θρόμβωση, όσο και παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται συγκεκριμένα με την δρεπανοκυτταρική νόσο. Οι σημαντικότεροι κλασσικοί παράγοντες κινδύνου είναι οι εξής: α) κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες που χρησιμοποιούνται συχνά λόγω της δυσκολίας ανεύρεσης περιφερικής αγγειακής προσπέλασης ή της ανάγκης για τακτικές μεταγίσεις, β) συχνές νοσηλείες που συνεπάγονται ακινησία λόγω των αγγειοαποφρακτικών κρίσεων ή επιπλοκών της νόσου όπως το οξύ θωρακικό σύνδρομο, γ) ορθοπαιδικές χειρουργικές επεμβάσεις λόγω άσηπτης νέκρωσης της κεφαλής μακρών οστών και άλλες χειρουργικές επεμβάσεις όπως η χολοκυστεκτομή και δ) η κύηση.¹²

Τα επεισόδια αιμόλυσης και ισχαιμίας επαναιμάτωσης (λόγω των αποφρακτικών κρίσεων) οδηγούν σε ενεργοποίηση της φλεγμονής αλλά και σε μεταβολές της αιμόστασης σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο.¹³ Μελέτες έχουν δείξει ότι υπάρχουν μεταβολές του συστήματος αιμόστασης, τόσο κατά τις περιόδους κρίσης της νόσου, όσο και κατά την σταθερή κατάσταση.¹⁴ Παρατίθενται παρακάτω

ορισμένοι παράγοντες κινδύνου για θρόμβωση οι οποίοι αναφέρεται την βιβλιογραφία ότι χαρακτηρίζουν την δρεπανοκυτταρική νόσο: α) αυξημένη έκφραση του ιστικού παράγοντα, β) μειωμένη ροή / φλεβική στάση λόγω της δρεπάνωσης των ερυθρών αιμοσφαιρίων, γ) μειωμένα επίπεδα των φυσικών ανασταλτών της πήξης όπως πρωτεΐνη C και πρωτεΐνη S, δ) αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων λόγω της λειτουργικής ασπληνίας ή της σπληνεκτομής, ε) παρουσία συγκεκριμένων αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων, στ) ενεργοποίηση αιμοπεταλίων λόγω της απελευθέρωσης της αιμοσφαιρίνης μέσα στον ενδαγγειακό χώρο κατά την αιμόλυση, ζ) ενεργοποίηση του ενδοθηλίου και έκφραση μορίων προσκόλλησης όπως η p-selectin.^{11,12,13}

1.2 Παρόμοιες δημοσιεύσεις που διαπραγματεύονται ερώτημα

Το 2019 δημοσιεύθηκαν από την Αμερικάνικη Αιματολογική Εταιρεία (American Society of Hematology), κατευθυντήριες οδηγίες για την δρεπανοκυτταρική νόσο και αυτές συμπεριλαμβάνουν και την διαχείριση της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου.¹⁵ Από αυτές τις οδηγίες, προτείνεται: α) για την πρώτη εκδήλωση απρόκλητης φλεβικής θρομβοεμβολής, αντιπηκτική αγωγή για αόριστο χρονικό διάστημα, β) για την πρώτη εκδήλωση προκλητής φλεβικής θρομβοεμβολής, είτε σχετιζόμενης με χειρουργείο είτε όχι, αντιπηκτική αγωγή για 3-6 μήνες, γ) για υποτροπιάζουσα προκλητή φλεβική θρομβοεμβολική νόσο, αντιπηκτική αγωγή για αόριστο χρονικό διάστημα. Όσο για την επιλογή της αντιπηκτικής αγωγής, προτείνεται ότι αυτή θα πρέπει να γίνεται εξατομικευμένα, λαμβάνοντας υπόψιν τις συννοσηρότητες του κάθε ασθενή.

Οι μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες που έδωσαν έγκριση στα DOACs για την θεραπεία της θρομβοεμβολικής νόσου δεν κάνουν αναφορά στο αν συμπεριέλαβαν ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο.

Η δρεπανοκυτταρική νόσος αποτελεί μία ιδιαίτερη κατηγορία ασθενών, καθώς αυτοί εμφανίζουν όλους αυτούς τους παράγοντες κινδύνου για θρομβωτικά επεισόδια και τις μεταβολές του συστήματος αιμόστασης που προαναφέρθηκαν. Αξίζει λοιπόν να αναζητηθεί στην υπάρχουσα βιβλιογραφία αν η χρήση των DOACs είναι τόσο αποτελεσματική για την αντιμετώπιση της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου, όσο και ασφαλής σε αυτούς τους ασθενείς.

Ανασκοπώντας την βιβλιογραφία, ανευρέθηκαν κυρίως αναδρομικές εργασίες και μεμονωμένες αναφορές περιστατικών.

Πρέπει να αναφερθεί ότι πρόσφατα δημοσιεύτηκε μία μετα-ανάλυση ¹⁶, η οποία μελέτησε ακριβώς το ίδιο ερώτημα.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία

2.1 Στόχος ανασκόπησης

Ο στόχος της παρούσας μελέτης είναι να συγκεντρώσει σε μορφή συστηματικής ανασκόπησης, τα υπάρχοντα δεδομένα στην βιβλιογραφία, για την αποτελεσματικότητα αλλά και την ασφάλεια της χρήσης των DOACs όταν αυτά χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο. Θα γίνει σύγκριση των DOACs με τις άλλες κατηγορίες αντιπηκτικής αγωγής που χρησιμοποιούνται σε περιπτώσεις φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου. Μελετήθηκαν οι υποτροπές της νόσου αλλά και η εμφάνιση αιμορραγικών επιπλοκών κατά την διάρκεια χορήγησης της αντιπηκτικής αγωγής.

2.2 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού (PICO)

Ασθενείς (Patients)

Κριτήριο ένταξης αποτέλεσαν ενήλικες ασθενείς (18 ετών και άνω), άνδρες και γυναίκες, με δρεπανοκυτταρική νόσο, που εμφάνισαν επεισόδιο φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου και τους χορηγήθηκε αντιπηκτική αγωγή με κάποιο από τα DOACs. Η δρεπανοκυτταρική νόσος περιλάμβανε την ομόζυγη δρεπανοκυτταρική αναιμία (βS/βS) και την διπλή ετεροζυγωτία με β-θαλασαιμία ή με άλλες παραλλαγές της αιμοσφαιρίνης όπως η HbC. Κριτήρια αποκλεισμού αποτέλεσαν η ετερόζυγος δρεπανοκυτταρική αναιμία (βA/βS) καθώς και η λήψη αντιπηκτικής αγωγής για άλλο λόγο, παραδείγματος χάριν κολπική μαρμαρυγή. Η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος περιλάμβανε την εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση και την

πνευμονική εμβολή αλλά και φλεβική θρόμβωση σε σπάνια θέση, που επιβεβαιώθηκαν με απεικονιστικό έλεγχο.

Είδος παρέμβασης (Intervention)

Χορήγηση DOACs σε θεραπευτική δόση και για χρονικό διάστημα ανάλογα με τα κλινικά χαρακτηριστικά του κάθε ασθενή. Τα DOACs περιλάμβαναν το rivaroxaban, το apixaban, το dabigatran και το edoxaban. Σε όσες μελέτες, υπήρχε ομάδα ασθενών οι οποίοι έλαβαν άλλη αντιπηκτική αγωγή (δηλαδή όχι DOAC), αυτή χρησιμοποιήθηκε ως ομάδα σύγκρισης. (Comparison)

Αποτελέσματα (Outcomes)

Τα πρωταρχικά αποτελέσματα που μελετήθηκαν ήταν η υποτροπή της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου κατά την διάρκεια της αντιπηκτικής αγωγής, δηλαδή η αποτελεσματικότητα της αγωγής και η εμφάνιση μείζονας αιμορραγίας, δηλαδή η ασφάλεια της αγωγής, αλλά και εμφάνιση ελάσσονας αιμορραγίας. Επίσης, μελετήθηκαν τα εξής: σχέση υποτροπής με παρουσία κεντρικού φλεβικού καθετήρα, χαρακτηριστικά του ασθενή (πχ ύπαρξη νεφρικής βλάβης, ασπληνία) ή φαρμακευτική αγωγή (πχ αντιαιμοπεταλιακή αγωγή) που μπορεί να σχετίστηκε με υποτροπή ή αιμορραγία, τρόπος διαχείρισης των αιμορραγικών επιπλοκών.

2.3 Στρατηγική αναζήτησης ή περιγραφή μεθοδολογίας μελέτης (PRISMA)

Η αναζήτηση πραγματοποιήθηκε μέσω των μηχανών αναζήτησης PubMed και Google Scholar. Χρησιμοποιήθηκαν οι λέξεις “sickle cell disease”, “sickle cell anemia”, “rivaroxaban”, “apixaban”, “dabigatran”, “edoxaban”, “Xa inhibitors”, “anticoagulants”, “direct oral anticoagulants”, “DOACs”, “OACs”, “NOACs”, “hemoglobinopathies”, “venous thromboembolism”. Για την αναζήτηση στο PubMed χρησιμοποιήθηκαν Mesh Terms συνδυάζοντας τις παραπάνω λέξεις με AND και OR. Για την αναζήτηση στο PubMed, τέθηκαν τα εξής φίλτρα: 1) Χρονολογία δημοσίευσης 2010-2022, 2) Μελέτες σε ανθρώπους, 3) Γλώσσα Αγγλική. Η τελευταία μέρα της αναζήτησης ήταν η 20^η Ιουλίου 2022. Δεν τέθηκε φίλτρο ως προς το είδος των άρθρων.

Από τα αποτελέσματα της αναζήτησης, αρχικά εξαιρέθηκαν οι μελέτες βάσει του τίτλου τους, έπειτα βάσει του abstract και τέλος βάσει ολόκληρου του κειμένου.

Επίσης, ελέγχθηκε η βιβλιογραφία των άρθρων που συμπεριλήφθηκαν στην εργασία. Όλα τα άρθρα που προέκυψαν από την αναζήτηση εισάχθηκαν στο Mendeley reference manager. Στη συνέχεια, τα δεδομένα των μελετών εξάχθηκαν χειροκίνητα στο Microsoft Excel.

2.4 Εξαγωγή δεδομένων

Τα δεδομένα που εξήχθησαν είναι τα εξής:

- τίτλος και τύπος της μελέτης, σκοπός της μελέτης, όνομα συγγραφέα, χώρα προέλευσης, έτος δημοσίευσης
- κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού της κάθε μελέτης (όπου είναι διαθέσιμα)
- αριθμός ασθενών της κάθε μελέτης
- χαρακτηριστικά των ασθενών: ηλικία, φύλο, τύπος δρεπανοκυτταρικής νόσου, νεφρική λειτουργία, λήψη υδροξυουρίας, λήψη αντιθρομβωτικής αγωγής προ της παρέμβασης, ασπληνία
- τύπος - θέση φλεβικής θρόμβωσης
- συσχέτιση της ύπαρξης κεντρικού φλεβικού καθετήρα με την εμφάνιση φλεβικής θρόμβωσης
- χαρακτηριστικά της παρέμβασης: αντιπηκτική αγωγή που χορηγήθηκε, ποιο DOAC χρησιμοποιήθηκε (rivaroxaban, apixaban, dabigatran, edoxaban)
- διάστημα παρακολούθησης (follow-up)
- πρωταρχικά και λοιπά αποτελέσματα (υποτροπή της φλεβικής θρόμβωσης υπό αντιπηκτική αγωγή, μείζονα αιμορραγία, ελάσσονα αιμορραγία κ.α.)

2.5 Ορισμοί

Ως υποτροπή ορίζεται η επανεμφάνιση συμβάντος φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου, ενώ ο ασθενής λαμβάνει αντιπηκτική αγωγή.

Σύμφωνα με την Παγκόσμια Εταιρία Θρόμβωσης και Αιμόστασης (International Society on Thrombosis and Haemostasis) ¹⁷, ως μείζονα αιμορραγία (major bleeding) ορίζεται η θανατηφόρα αιμορραγία, και/ή συμπτωματική αιμορραγία σε ζωτικό όργανο, πχ ενδοκράνια, περικαρδιακή, ενδοφθάλμια, οπισθοπεριτοναϊκή, στον μυ με σύνδρομο διαμερίσματος, και /ή αιμορραγία με πτώση της αιμοσφαιρίνης 20 g/L ή

παραπάνω, ή ανάγκη για μετάγγιση με 2 ή περισσότερες μονάδες αίματος ή ερυθρών αιμοσφαιρίων.

Ως ελάσσονα αιμορραγία ορίζεται οποιαδήποτε αιμορραγία που δεν ταξινομείται ως μείζονα.

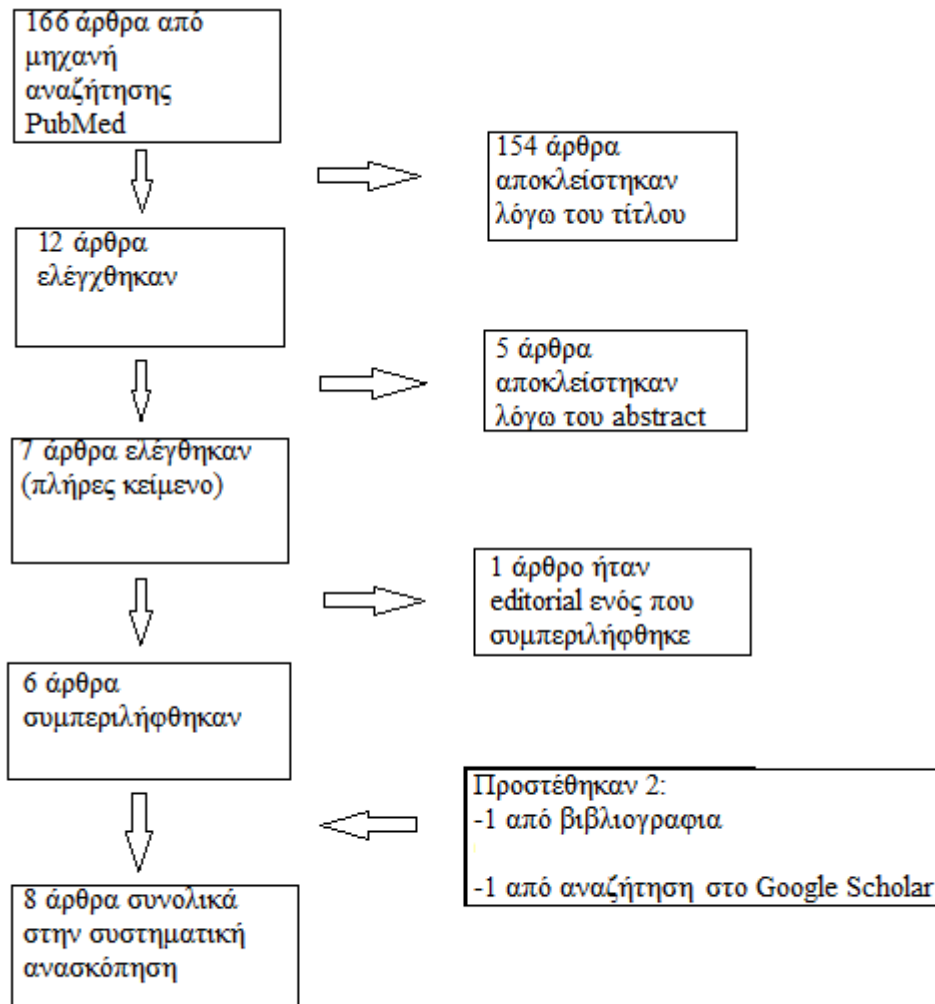
2.6 Στατιστική ανάλυση

Συσχετίστηκε η εμφάνιση υποτροπής και η εμφάνιση μείζονας αιμορραγίας με την κάθε κατηγορία αντιπηκτικής αγωγής (DOACs, βαρφαρίνη, HXMB/fondaparinux). Για αυτό τον σκοπό, χρησιμοποιήθηκε το Fisher's exact test, καθώς αυτό ήταν το κατάλληλο για το δείγμα μας. Στατιστική σημαντικότητα ορίστηκε ως τιμή $p < 0.05$. Χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα R.

Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα

3.1 Επιλογή μελετών

Συνολικά, 8 άρθρα συμπεριλήφθηκαν σε αυτή την συστηματική ανασκόπηση.^{18,19,20,21,22,23,24,25} Τα 6 προέκυψαν από την αναζήτηση στο PubMed, το 1 από την αναζήτηση στο Google Scholar και το 1 από την βιβλιογραφία ενός από τα συμπεριλαμβανόμενα άρθρα. Ο ακριβής τρόπος επιλογής αυτών, φαίνεται στο διάγραμμα (PRISMA flowchart) παρακάτω (Εικόνα 1). Στο διάγραμμα, φαίνεται αναλυτικά ο τρόπος επιλογής των άρθρων από το PubMed· ακριβώς η ίδια διαδικασία ακολουθήθηκε και με τα άρθρα από το Google Scholar.



Εικόνα 1. PRISMA flowchart

Από τα συμπεριλαμβανόμενα στην συστηματική ανασκόπηση άρθρα, τα 3 χαρακτηρίζονται από τους συγγραφείς ως αναδρομικές μελέτες παρατήρησης (Roberts et al, Patel et al, Gupta et al), το 1 (Christen et al) ως προοπτική μελέτη παρατήρησης, τα 3 (Bhat et al, Apostolou et al, Shet et al) αποτελούν σειρά περιστατικών, και το 1 (Rozi et al) είναι αναφορά ενός περιστατικού. Όλα περιλαμβάνουν δεδομένα ενός κέντρου και έχουν δημοσιευτεί από το 2016 έως το 2021.

Στην αναδρομική μελέτη των Roberts et al, η αντιπηκτική αγωγή περιλάμβανε DOACs και βαρφαρίνη. Στις 2 αναδρομικές μελέτες των Patel et al και Gupta et al χορηγήθηκαν DOACs, βαρφαρίνη και ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (HxMB) και fondaparinux. Στην σειρά περιστατικών των Shet et al χορηγήθηκαν DOACs και βαρφαρίνη. Στις σειρές περιστατικών των Bhat et al, Apostolou et al, Rozi et al, καθώς και στην προοπτική μελέτη των Christen et al, χορηγήθηκε μόνο DOAC και συγκεκριμένα μόνο rivaroxaban. Συγκρίνεται έτσι η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της κάθε αγωγής.

Στον πίνακα παρακάτω φαίνονται τα βασικά χαρακτηριστικά των συμπεριλαμβανόμενων μελετών (Πίνακας 1)

Τίτλος μελέτης	Συγγραφείς - Χώρα –Έτος δημοσίευσης	Τύπος μελέτης	Αριθμός ασθενών	Τύπος φλεβικής θρόμβωσης	Είδος παρέμβασης	Παρακολούθησ η (μήνες)
Outcomes of Rivaroxaban use in patients with sickle cell disease	-Bhat et al -ΗΠΑ -2016	Case series (Σειρά περιστατικών)	N=7	DVT=4 PE=3	Rivaroxaban	2-30 MO=11
Rivaroxaban use in patients with hemoglobinopathies	-Apostolou et al -Ελλάδα -2017	Case series (Σειρά περιστατικών)	N=8	DVT=3 AF=5	Rivaroxaban	6-34 MO=15
Effectiveness and safety of oral anticoagulants in patients with sickle cell disease and venous thromboembolism: a retrospective cohort study	-Roberts et al -ΗΠΑ -2018	Retrospective cohort study (Αναδρομική μελέτη κοόρτης)	N=37	DVT=22 PE=15	Rivaroxaban=22 Βαρφαρίνη=15	6
How I diagnose and treat venous thromboembolism in sickle cell disease	-Shet et al -ΗΠΑ -2018	Case series (Σειρά περιστατικών)	N=3	DVT=3	Rivaroxaban=2 Βαρφαρίνη=1	Δ.Α.
Use of direct oral anticoagulants in patients with sickle cell disease and venous	-Christen et al -Γαλλία	Prospective cohort study (Προοπτική	N=12	DVT=4 PE=7	Rivaroxaban	MO=10,4

thromboembolism: a prospective cohort study of 12 patients	-2019	μελέτη κοόρτης)		CVT=1		
Decreased bleeding incidence with direct oral anticoagulants compared to vitamin K antagonist and LMWH in patients with sickle cell disease and venous thromboembolism	-Patel et al -ΗΠΑ -2019	Retrospective cohort study (Αναδρομική μελέτη κοόρτης)	N=109	DVT=69 PE=43	DOAC=43 (rivaroxaban=31, apixaban=5, dabigatran=7) Βαρφαρίνη=32 HXMB= 34	3,4-60 MO=11,8
The effect of anticoagulant choice on venous thromboembolism recurrence and bleeding in Sickle Cell Disease	-Gupta et al -ΗΠΑ -2020	Retrospective cohort study (Αναδρομική μελέτη παρατήρησης)	N=55 VTE events=94	DVT=33 PE=61	DOAC=23 (rivaroxaban=15, apixaban=8) Βαρφαρίνη=37 HXMB+fondaparinux=(20+7)=27	MO=8.3
Use of rivaroxaban in sickle cell disease and venous thromboembolism	-Rozi et al -Κατάρ -2021	Case report (Αναφορά περιστατικού)	N=1	PE=1	Rivaroxaban	16

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά των συμπεριλαμβανόμενων μελετών. DVT: deep vein thrombosis, PE: pulmonary embolism, CVT: cerebral venous thrombosis, HXMB: ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους, MO: μέσος όρος, Δ.Α.: δεν αναφέρεται

3.2 Επιλογή ασθενών

232 ασθενείς συμπεριλαμβάνονται συνολικά στις 8 μελέτες της συστηματικής ανασκόπησης.

Από αυτούς, αποκλείονται από την συστηματική ανασκόπηση 5 ασθενείς για τους παρακάτω λόγους: α) Οι 4 ασθενείς από την σειρά περιστατικών των Apostolou et al είχαν β-θαλασσαιμία και όχι δρεπανοκυτταρική νόσο και β) Ο 1 ασθενής με δρεπανοκυτταρική νόσο από το ίδιο άρθρο, έλαβε DOAC (rivaroxaban) με άλλη ένδειξη, συγκεκριμένα κολπική μαρμαρυγή.

Είναι σημαντικό να αναφερθεί, ότι σχετικά με το άρθρο των Apostolou et al, καθώς δεν είναι εμφανές από το άρθρο αν οι 3 ασθενείς που εμφάνισαν εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση είχαν δρεπανοκυτταρική νόσο ή β-θαλασσαιμία, έγινε επικοινωνία με τους συγγραφείς και έγινε γνωστό ότι αυτοί οι 3 ασθενείς, είχαν δρεπανοκυτταρική νόσο και έτσι συμπεριλήφθηκαν στην συστηματική ανασκόπηση.

Με αυτά τα δεδομένα, οι ασθενείς που τελικά συμπεριλαμβάνονται στην συστηματική ανασκόπηση είναι 227. Όλοι ήταν ενήλικες (18 ετών και άνω) με ηλικιακό μέσο όρο συνολικά τα 33,6 έτη. Όλοι οι ασθενείς είχαν επιβεβαιωμένη δρεπανοκυτταρική νόσο με τους εξής φαινότυπους: οι 174 είχαν βS/βS, οι 32 βS/βC, οι 6 βS/β⁺, οι 4 βS/β0, ενώ στους υπόλοιπους 11 δεν αναφέρεται ο φαινότυπος. Οι 88 από τους 227 (38,7%) λάμβαναν αγωγή με υδροξυουρία. Οι 7 λάμβαναν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή χωρίς να αναφέρεται συγκεκριμένα η ένδειξη χορήγησής της. Οι 9 ήταν ήδη σε αντιπηκτική αγωγή λόγω υποτροπιάζουσας φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου. Η παρουσία ασπληνίας δεν αναφέρεται σε όλες τις μελέτες· συγκεκριμένα αναφέρεται σε όλους τους ασθενείς (12/12) στην μελέτη των Christen et al καθώς και σε όλους (3/3) των Apostolou et al. Επίσης, δεν αναφέρεται παντού η νεφρική λειτουργία των ασθενών. Στην μελέτη των Patel et al αναφέρεται φυσιολογική νεφρική λειτουργία στο μέσο όρο των ασθενών, ενώ στην μελέτη των Roberts et al, αναφέρεται GFR<50ml/min σε 3 από τους 37 ασθενείς, ανάμεσα σε αυτούς, οι 2 υποβάλλονταν σε εξωνεφρική κάθαρση.

Από το σύνολο των ασθενών, οι 120 είχαν εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση κάτω ή άνω άκρου, οι 97 πνευμονική εμβολή, οι 12 είχαν ταυτόχρονα και τα δύο και ο 1 είχε θρόμβωση φλεβωδών κόλπων του εγκεφάλου.

Ο αριθμός των συμβάντων φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου σε αυτούς τους ασθενείς είναι 269.

Τα 47 από τα 120 (39=%) συμβάντα εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης αναφέρεται πως ήταν σχετιζόμενα με την παρουσία κεντρικού φλεβικού καθετήρα.

Για το σύνολο των συμβάντων φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου, χορηγήθηκε DOACs για τα 113, βαρφαρίνη για τα 85 και ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (HXMB) και fondaparinux για τα 61 (54 HXMB και 7 fondaparinux). Η HXMB και το fondaparinux θα αναφέρονται μαζί ως ενέσιμα αντιπηκτικά, καθώς συμπεριλήφθηκαν στην ίδια ομάδα για την σύγκρισή τους με τα DOACs. Η ομάδα των DOACs περιλάμβανε 86 rivaroxaban, 19 apixaban και 8 dabigatran ενώ δεν

χρησιμοποιήθηκε καθόλου edoxaban. Η ομάδα των HXMB περιλάμβανε 34 epoxaargin, ενώ δεν αναφέρεται το είδος της HXMB που χρησιμοποιήθηκε για τα υπόλοιπα 20 συμβάντα. Επίσης, η HXMB που χρησιμοποιήθηκε ως αγωγή γεφύρωσης στην ομάδα της βαρφαρίνης, ήταν epoxaargin ή κλασσική ηπαρίνη.

Αναφέρεται στις περισσότερες μελέτες ότι η δόση των DOACs που χορηγήθηκε ήταν αυτή που προτείνεται από το φύλλο οδηγιών του φαρμάκου, δηλαδή για το rivaroxaban 15 mg 2 φορές ημερησίως για 21 μέρες και έπειτα 20mg ημερησίως. Δεν χρειάστηκε να γίνει προσαρμογή στην δοσολογία, εκτός από 3 ασθενείς από την μελέτη των Roberts et al στους οποίους χορηγήθηκε μειωμένη δόση χωρίς κάποια συγκεκριμένη ένδειξη. Η διάρκεια χορήγησης αντιπηκτικής αγωγής ήταν ποικίλη, με μικρότερο χρονικό διάστημα τους 3 μήνες έως και επ' αορίστου χρόνου και η απόφαση αυτή προέκυψε από εξατομίκευση του κάθε ασθενή.

Οι ασθενείς ενώ λάμβαναν αντιπηκτική αγωγή, είχαν μια παρακολούθηση (follow-up) ώστε να προσδιοριστούν η υποτροπή της φλεβικής θρόμβωσης και η εμφάνιση αιμορραγικών συμβάντων. Η διάρκεια παρακολούθησης είχε εύρος από 2 έως 60 μήνες, με μέσο όρο τους 10,4 μήνες.

3.3 Σύνθεση αποτελεσμάτων

Στον παρακάτω πίνακα φαίνονται συνοπτικά τα πρωταρχικά αποτελέσματα (υποτροπή φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου και εμφάνιση μείζονας αιμορραγίας) της συστηματικής ανασκόπησης. (Πίνακας 2)

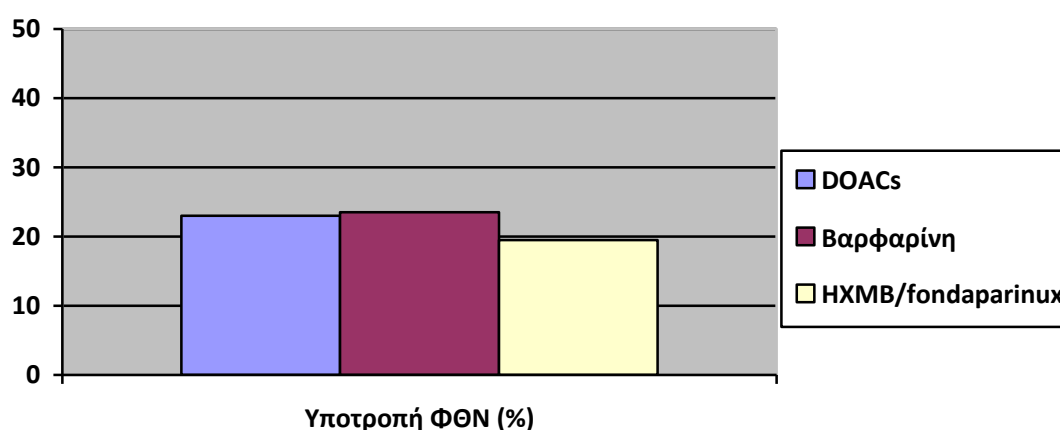
	Υποτροπή φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου DOACs Βαρφαρίνη Ενέσιμα αντιπηκτικά	Μείζονα αιμορραγία DOACs Βαρφαρίνη Ενέσιμα αντιπηκτικά
Bhat et al DOACs=7	N=1 - -	N=0 - -
Apostolou et al DOACs=3	N=0 - -	N=0 - -
Roberts et al DOACs=22 Βαρφαρίνη=15	N=6 N=3 -	N=0 N=1 -
Shet et al DOACs=2 Βαρφαρίνη=1	N=0 N=0 -	N=0 N=0 -
Christen et al DOACs=12	N=2 - -	N=0 - -
Patel et al DOACs=43 Βαρφαρίνη=32 HXMB=34	N=13 N=10 N=10	N=2 N=9 N=5
Gupta et al DOACs=23 Βαρφαρίνη=37 HXMB/fonfaparinux=27	N=4 N=7 N=2	N=0 N=2 N=0
Rozi et al DOACs=1	N=0 - -	N=0 - -

Πίνακας 2. Αριθμός υποτροπών φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου και συμβάντων μείζονας αιμορραγίας. DOACs: Direct Oral Anticoagulants, HXMB: ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους

Αποτελεσματικότητα των DOACs – Υποτροπή φλεβικής θρόμβωσης και σύγκριση με τα άλλα αντιπηκτικά που χρησιμοποιήθηκαν

Υποτροπή της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου αναζητήθηκε σε όλες τις συμπεριλαμβανόμενες μελέτες. Από το σύνολο των συμβάντων φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου της συστηματικής ανασκόπησης, στα 58 (=22.3%) εμφανίστηκε υποτροπή, ενώ οι ασθενείς βρισκόταν υπό αντιπηκτική αγωγή. Από τα 113 συμβάντα στην ομάδα των DOACs, στα 26 (=23%) εμφανίστηκε υποτροπή της φλεβικής θρόμβωσης. Στην ομάδα της βαρφαρίνης, υποτροπή εμφανίστηκε στα 20 από τα 85 (=23,5%), ενώ στην ομάδα των ενέσιμων αντιπηκτικών, υποτροπή εμφανίστηκε στα 12 από τα 61 (=19.6%) συμβάντα. Οι 16 από τις 58 (=27,5%) υποτροπές που συνέβησαν συνολικά, αναφέρεται πως ήταν σχετιζόμενες με την παρουσία κεντρικού φλεβικού καθετήρα.

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των DOACs και της βαρφαρίνης όσον αφορά την υποτροπή της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου ($p=1$, Fisher's exact test). Ούτε στην σύγκριση των DOACs με τις HXMB/fondaparinux υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=0.7$) (Γράφημα 1)



Γράφημα 1: Σύγκριση υποτροπής φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου μεταξύ DOACs, βαρφαρίνης και HXMB/fondaparinux. ΦΘΝ: φλεβική θρομβοεμβολική νόσος

Οι υποτροπές συνέβησαν κατά την διάρκεια του follow-up, ενώ στην μελέτη των Roberts et al διευκρινίζεται πιο συγκεκριμένα, ότι οι 9 υποτροπές συνέβησαν κατά μέσο όρο σε 89 ημέρες από την έναρξη της αντιπηκτικής αγωγής.

Ο ένας από τους ασθενείς στην ομάδα των DOACs που εμφάνισε υποτροπή, είχε θετικά αντικαρδιολιπινικά αντισώματα και θετικό αντιπηκτικό λύκου και έγινε αλλαγή του DOAC σε βαρφαρίνη. Άλλες καταστάσεις που αναφέρεται στο άρθρο των Patel et al πως σχετίζονται με την υποτροπή της φλεβικής θρόμβωσης, είναι η ακινησία λόγω άσηπτης νέκρωσης κεφαλής μακρού οστού, χειρουργικές επεμβάσεις, η εγκυμοσύνη και άλλα.

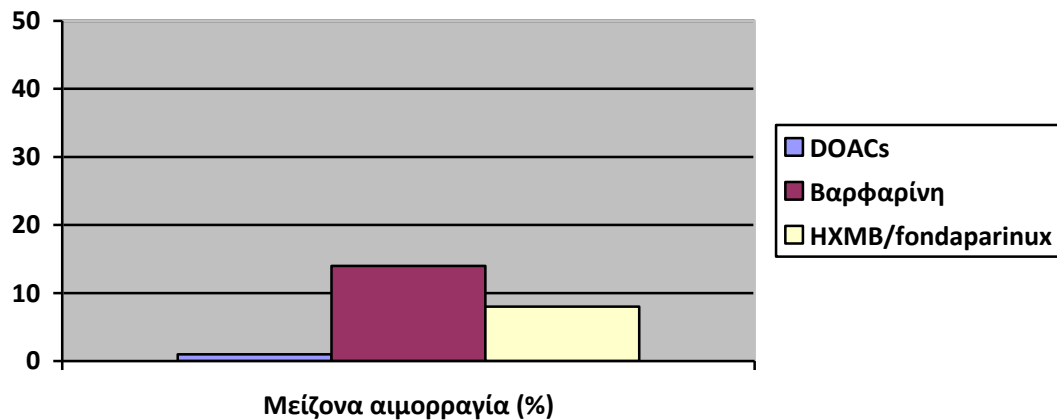
Στα άρθρα των Bhat et al, Roberts et al και Christen et al αναφέρεται ότι η υποτροπή της φλεβικής θρόμβωσης υπό DOAC αντιμετωπίστηκε αλλάζοντας την αγωγή, είτε σε βαρφαρίνη συνήθως, είτε σε HXMB, είτε σε άλλο DOAC.

Ασφάλεια – Αιμορραγικές επιπλοκές

Από τους ασθενείς που έλαβαν DOACs , σοβαρή αιμορραγία, εμφάνισαν οι 2 από τους 113 (=1%). Από την ομάδα της βαρφαρίνης, σοβαρή αιμορραγία εμφάνισαν οι 12 από τους 85 (=14%), ενώ από την ομάδα των HXMB/fondaparinux, σοβαρή αιμορραγία εμφάνισαν οι 5 από τους 61 (=8%).

Η εμφάνιση ελάσσονας αιμορραγίας δεν αναφέρεται σε όλες τις μελέτες. Συγκεκριμένα, αναφέρονται συνολικά 9 συμβάντα ελάσσονας αιμορραγίας κατά την λήψη DOACs και 2 συμβάντα κατά την λήψη βαρφαρίνης.

Συγκρίνοντας την εμφάνιση μείζονας αιμορραγίας μεταξύ των DOACs και της βαρφαρίνης αναδεικνύεται πως υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ τους ($p=0.001$, Fisher's exact test) καθιστώντας τα DOACs την αντιπηκτική αγωγή με τις λιγότερες μείζονες αιμορραγίες. Η διαφορά στην εμφάνιση μείζονας αιμορραγίας μεταξύ DOACs και HXMB/fondaparinux αγγίζει το όριο στατιστικής σημαντικότητας ($p=0.052$). (Γράφημα 2)



Γράφημα 2. Σύγκριση εμφάνισης μείζονας αιμορραγίας μεταξύ DOACs, βαρφαρίνης και HXMB/fondaparinux.

Οι 2 μείζονες αιμορραγίες στην ομάδα των DOACs αποτελούσαν αιμορραγίες γαστρεντερικού σωλήνα. Από τις 12 μείζονες αιμορραγίες στην ομάδα της βαρφαρίνης, οι 9 ήταν γαστρεντερικού σωλήνα και τη στιγμή της αιμορραγίας, ο μέσος όρος του INR σε αυτούς τους ασθενείς ήταν 3.4. Ο ένας ασθενής με μείζονα αιμορραγία στην ομάδα της βαρφαρίνης, είχε αιμορραγία του ναλοειδούς του οφθαλμού, ενώ ήταν σε γεφύρωση με HXMB μέχρι να επιτευχθεί το επιθυμητό INR. Αυτός ο ασθενής ήταν αιμοκαθαιρόμενος και επίσης λάμβανε κορτιζόνη· συνέχισε να λαμβάνει βαρφαρίνη. Οι υπόλοιπες 2 μείζονες αιμορραγίες υπό βαρφαρίνη ήταν ενδοκράνιες αιμορραγίες. Οι σοβαρές αιμορραγίες στην ομάδα των ενέσιμων αντιπηκτικών ήταν και οι 5 γαστρεντερικού σωλήνα. Οι ελάχιστον αιμορραγίες στη ομάδα των DOACs περιλάμβαναν κυρίως μηνορραγία και επίσταξη.

Από τους 9 ασθενείς που εμφάνισαν ελάχιστο στην ομάδα των DOACs, αναφέρεται στους 2 λήψη ΜΣΑΦ (μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη) και ασπιρίνης αντίστοιχα. Όσον αφορά την διαχείριση της αιμορραγίας σε αυτούς τους 9 ασθενείς, στους 2 έγινε αντικατάσταση του DOAC από άλλο, συγκεκριμένα από rivaroxaban σε apixaban, με αποτέλεσμα να σταματήσει η αιμορραγία, στην 1 ασθενή έγινε παράλειψη της δόσης του DOAC την πρώτη μέρα του καταμήνιου κύκλου, στους 2 συνεχίστηκε το ίδιο DOAC, ενώ σε έναν έγινε αλλαγή από DOAC σε HXMB, συγκεκριμένα enoxaparin.

Από τους 2 ασθενείς που εμφάνισαν ελάχιστο αιμορραγία στην ομάδα της βαρφαρίνης, αναφέρεται λήψη ΜΣΑΦ στον έναν ενώ ο 2^{ος} ήταν αιμοκαθαιρόμενος· ο πρώτος είχε INR 1.26 ενώ ο δεύτερος είχε INR μέσα στα επιθυμητά όρια δηλαδή μεταξύ 2 και 3.

Στις μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν μόνο DOACs, συμπεριλαμβάνονται 26 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν rivaroxaban. Σε αυτούς εμφανίστηκαν 3 υποτροπές, αλλά καμία μείζονα αιμορραγία.

Κεφάλαιο 4 Συζήτηση

Η δρεπανοκυτταρική νόσος αποτελεί μία ιδιαίτερη κατηγορία ασθενών στους οποίους ως αποτέλεσμα κυρίως συχνών νοσηλειών, χρήσης κεντρικών φλεβικών καθετήρων και μεταβολών στο σύστημα αιμόστασης, εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου.

Στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση, από το σύνολο των 259 συμβάντων φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου, εμφανίστηκε υποτροπή στο 22.3%, και αυτή συνέβη ενώ οι ασθενείς ήταν υπό αντιπηκτική αγωγή.

Το 39% των συμβάντων εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης αναφέρεται πως ήταν σχετιζόμενα με την παρουσία κεντρικού φλεβικού καθετήρα, καθιστώντας κατανοητό πως η παρουσία του σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για θρόμβωση. Από το σύνολο των υποτροπών της νόσου, το 27,5 % σχετίζεται με την παρουσία κεντρικού φλεβικού καθετήρα.

Για την αντιμετώπιση της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου σε αυτούς τους ασθενείς, δεν προτείνεται από τις κατευθυντήριες οδηγίες η χρήση συγκεκριμένης αντιπηκτικής αγωγής. Η παρούσα εργασία συγκέντρωσε δεδομένα από την υπάρχουσα βιβλιογραφία ώστε να εξετασθεί αν τα DOACs είναι τόσο αποτελεσματικά όσο και ασφαλή, όταν χορηγούνται σε αυτό τον πληθυσμό.

Αυτή η συστηματική ανασκόπηση, αναδεικνύει πως τόσο τα DOACs, όσο και η βαρφαρίνη και οι HXMB/fondaparinux δεν διέφεραν σημαντικά όσον αφορά την υποτροπή της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο. Ωστόσο, υπήρχε σημαντική διαφορά υπέρ των DOACs σε σχέση με την βαρφαρίνη στην εμφάνιση μείζονας αιμορραγίας και οριακά σημαντική διαφορά σε

σχέση με τα ενέσιμα αντιπηκτικά. Τα DOACs αποτέλεσαν την αντιπηκτική αγωγή με το μικρότερο ποσοστό σοβαρών αιμορραγικών επιπλοκών.

Βέβαια, υπάρχουν περιορισμοί σε αυτή την συστηματική ανασκόπηση. Αρχικά, δεν είχαν όλες οι συμπεριλαμβανόμενες μελέτες ομάδα σύγκρισης (ασθενείς που έλαβαν βαρφαρίνη και HXMB/fondaparinux). Επιπρόσθετα, όλες οι μελέτες είχαν αναδρομικό χαρακτήρα, εκτός από μία που ήταν προοπτική, οπότε αυξάνεται η πιθανότητα για ανεπαρκή παρακολούθηση (follow-up) ως προς την καταγραφή θρομβωτικών ή αιμορραγικών συμβάντων, τον έλεγχο της συμμόρφωσης των ασθενών στην αντιπηκτική αγωγή και άλλα. Επίσης, δεν είχαν όλες οι μελέτες τους ίδιους ορισμούς ως προς τα αποτελέσματα (outcomes) σχετικά με τις αιμορραγικές επιπλοκές. Συγκεκριμένα, στην μελέτη των Roberts et al περιλαμβάνεται και ο όρος Clinically Relevant Non-Major Bleeding, ενώ στην μελέτη των Christen et al, ο όρος minor bleeding. Διαφορές επίσης υπήρχαν στο χρονικά διάστημα παρακολούθησης των ασθενών (follow up). Άλλο έναν περιορισμό αποτελεί το μικρό δείγμα των ασθενών.

Δεν μπόρεσε αυτή η συστηματική ανασκόπηση να βγάλει συμπεράσματα σχετικά με ειδικές ομάδες ασθενών όπως αυτών με νεφρική νόσο ή αυτών με ασπληνία, καθώς είναι πολύ περιορισμένη η αναφορά της συσχέτισής τους με υποτροπή ή αιμορραγία.

Η παρούσα εργασία δεν μελέτησε την σχέση της υποτροπής ή της αιμορραγίας με την διάρκεια χορήγησης αντιπηκτικής αγωγής.

Πρέπει να αναφερθεί ότι στα ίδια αποτελέσματα / συμπεράσματα καταλήγει και η μετα-ανάλυση που προαναφέρθηκε ¹⁶, στην ύπαρξη δηλαδή λιγότερων μείζονων αιμορραγιών με την χρήση των DOACs, και σε παρόμοια ποσοστά υποτροπής ανάμεσα στα DOACs, την βαρφαρίνη και τα ενέσιμα αντιπηκτικά, οπότε τα DOACs χαρακτηρίστηκαν μία λογική εναλλακτική αντιπηκτικής αγωγής για αυτούς τους ασθενείς.

Τα DOACs προτείνονται από τις κατευθυντήριες οδηγίες ως η αντιπηκτική αγωγή εκλογής για την αντιμετώπιση της πνευμονικής εμβολής και εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης στον γενικό πληθυσμό. Μετά από τα αποτελέσματα της εργασίας μας, που βέβαια αποτελείται από μικρό δείγμα ασθενών, δεν προέκυψε λόγος να μην ακολουθούνται αυτές οι οδηγίες και στον πληθυσμό ασθενών με δρεπανοκυτταρική νόσο. Φυσικά, πρέπει να εξαιρούνται οι ασθενείς, λαμβάνοντας υπόψιν βασικά χαρακτηριστικά τους, όπως για παράδειγμα η νεφρική ή ηπατική λειτουργία.

Κεφάλαιο 5 Συμπεράσματα

Από αυτή την συστηματική ανασκόπηση, αναδεικνύεται πως τα DOACs, έχουν παρόμοια αποτελεσματικότητα σε σχέση με την βαρφαρίνη και τα ενέσιμα αντιπηκτικά για την αντιμετώπιση της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου σε αυτό τον ιδιαίτερο πληθυσμό ασθενών. Εμφανίζουν όμως το χαμηλότερο ποσοστό σοβαρών αιμορραγικών επιπλοκών, μπορούν δηλαδή να χαρακτηριστούν περισσότερο ασφαλή. Έτσι, συμπεραίνεται πως τα DOACs αποτελούν την καλύτερη επιλογή αντιπηκτικής αγωγής σε σχέση με τα άλλα αντιπηκτικά για αυτό τον πληθυσμό ασθενών.

Σύνοψη Διατριβής 6

Η παρούσα εργασία αποτελεί συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας με σκοπό να ελεγχθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της χρήσης των DOACs για την αντιμετώπιση της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο. Για αυτό τον σκοπό, μέσω της συλλογής των δεδομένων καθορίστηκαν τα επεισόδια υποτροπής αλλά και εμφάνισης αιμορραγικών επιπλοκών και έγινε σύγκριση με τις άλλες κατηγορίες αντιπηκτικής αγωγής.

Βιβλιογραφία 7

- [1] **Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Τμήμα Ιατρικής – Τομέας Παθολογίας.** *Εσωτερική Παθολογία*. Πέμπτη Έκδοση. 2017. University Studio Press.
- [2] **Barnes Drew H.** “Hemoglobin C Disease”. MEDSCAPE. (2022)
- [3] **Jameson J. L., Fauci A. S., Kasper D. L., Hauser S. H., Longo D. L. & Loscalzo J.** (2018) *Harrison’s Principles Of Internal Medicine*. 20th edition. McGraw-Hill Education.
- [4] **National Heart, Lung and Blood Institute.** Sickle Cell Disease Treatment. Viewed 08 August 2023. <<https://www.nhlbi.nih.gov/health/sickle-cell-disease/treatment>>
- [5] **Ortel T.L. et al.** “American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism”. *Blood Adv* (2020) 4 (19): 4693–4738.
- [6] **Mc Rae S.** “Treatment options for venous thromboembolism: lessons learnt from clinical trials”. *Thromb J*. 2014. Dec 8;12(1):27
- [7] **Nutescu E.A. , Burnett A., Fanikos J., Spinler S. & Wittkowsky A.** “Pharmacology of anticoagulants used in the treatment of venous thromboembolism” *J Thromb Thrombolysis*. 2016 Jan;41(1):15-31.
- [8] **Rang H. P., Dale M. M., Ritter J. M., Flower R. J. και Henderson G.,** (2013). *Rang και Dale Φαρμακολογία*. 2^η Ελληνική έκδοση. Παρισσιανού Α.Ε
- [9] **Naik R.P., Streiff M.B., Haywood C. Jr, Nelson J.A. & Lanzkrona S.** “Venous Thromboembolism in Adults with Sickle Cell Disease: A Serious and Under-recognized Complication” *Am J Med*. 2013 May;126(5):443-9.

- [10] **Naik R.P., Streiff M.B., Haywood C. Jr, Segal J.B. & Lanzkron S.** “Venous thromboembolism incidence in the Cooperative Study of Sickle Cell Disease”. *J Thromb Haemost JTH*. 2014;12(12):2010-2016.
- [11] **Ogunsile F.J., Naik R., Lanzkron S.** “Overcoming challenges of venous thromboembolism in sickle cell disease treatment”. *Expert Rev Hematol*. 2019 Mar;12(3):173-182.
- [12] **Naik R.P., Streiff M.B. & Lanzkron S.** “Sickle cell disease and venous thromboembolism: what the anticoagulation expert needs to know”. *J Thromb Thrombolysis*. 2013 Apr;35(3):352-8.
- [13] **Cornan N. & De Paula E. V.** “Thromboinflammatory mechanisms in sickle cell disease – challenging the hemostatic balance” *Haematologica*. 2020 Oct 1; 105(10): 2380–2390.
- [14] **Wun T. & Brunson A.** “Sickle cell disease: an inherited thrombophilia”. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016 Dec 2; 2016(1): 640–647.
- [15] **Liem Robert I. et al.** “American Society of Hematology 2019 guidelines for sickle cell disease: cardiopulmonary and kidney disease”. *Blood Adv* (2019) 3 (23): 3867–3897.
- [16] **Rozi W., Rahhal A., A. Ali E., Al-Mashdali A., Hilan Y., Khamees I., J. Fernyhough L. & A. Yassin M.** “Direct oral anticoagulants in sickle cell disease: a systematic review and meta-analysis”. *Blood Adv* (2022) 6 (17): 5061–5066.
- [17] **Giscon C. Michael.** 2014. *International Society on Thrombosis and Haemostasis bleeding scale*.
<https://www.wikidoc.org/index.php/International_Society_on_Thrombosis_and_Haemostasis_bleeding_scale>

- [18] **Bhat S. & Han. J.** “Outcomes of Rivaroxaban Use in Patients With Sick Cell Disease”. *Ann Pharmacother.* 2017 Apr;51(4):357-358
- [19] **Roberts M.Z., Gaskill E.G., Kanter-Washko J. , Kyle R.T 3rd, Jones B.C. & Bohm N.M.** “Effectiveness and safety of oral anticoagulants in patients with sickle cell disease and venous thromboembolism: a retrospective cohort study”. *J Thromb Thrombolysis.* 2018 May;45(4):512-515
- [20] **Christen J.R., Bertolino J., Jean E., Camoin L., Ebbo M., Harle J.R., Schleinitz N., Sarlon G. & Bernit E.** “Use of Direct Oral Anticoagulants in Patients with Sick Cell Disease and Venous Thromboembolism: A Prospective Cohort Study of 12 Patients”. *Hemoglobin.* 2019 Jul-Sep;43(4-5):296-299.
- [21] **Patel A., Williams H., Baer M.R., Zimrin A.B. & Law J.Y.** “Decreased Bleeding Incidence with Direct Oral Anticoagulants Compared to Vitamin K Antagonist and Low-Molecular-Weight Heparin in Patients with Sick Cell Disease and Venous Thromboembolism”. *Acta Haematol.* 2019;142(4):233-238.
- [22] **Apostolou C., Klonizakis P., Mainou M., Kapsali E., Kafantari K., Kotsiafti A., Vetsiou E., Vakalopoulou S. & Vlachaki E.** “Rivaroxaban Use In Patients With Hemoglobinopathies. *Hemoglobin.* 2017 May;41(3):223-224.
- [23] **Shet A. S. & Wun T.** “How I diagnose and treat venous thromboembolism in sickle cell disease”. *Blood.* 2018 Oct 25; 132(17): 1761–1769.
- [24] **Rozi W., Awadelkarim E. Hamid Ali, Al-Mashdali A.F, Abdelrazek M. & Yassin M.A.** “Use of rivaroxaban in sickle cell disease and venous thromboembolism”. *Medicine (Baltimore).* 2021 Dec 23;100(51):e27988.
- [25] **Gupta V.K., Strykowski R., Scarpato B., Lawrence R., Khan S.L., Patel J., Nourai S.M., Cohen R.T., Sloan J.M., Klings E.S.** “The effect of

anticoagulant choice on venous thromboembolism recurrence and bleeding in sickle cell disease". *Am J Hematol*. 2020 Jul 3;10.1002/ajh.25923