

Πρόληψη και θεραπεία της θρομβοεμβολικής νόσου σε θρομβοφιλικούς ασθενείς

Φώτιος Ι. Γκιρτοβίτης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (ΕΒΦΘ) και η πνευμονική εμβολή (ΠΕ) αποτελούν τις δύο εκδηλώσεις της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου (ΘΕΝ). Η ΘΕΝ αποτελεί συχνή πάθηση με επίπτωση που υπολογίζεται σε 1 θρομβωτικό επεισόδιο ανά 1000 άτομα το έτος. Μία από τις σοβαρότερες της επιπλοκές είναι η υποτροπή η οποία μπορεί να αποβεί θανατηφόρα σε ποσοστό 4 με 10% των ασθενών. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων η υποτροπή μπορεί να προληφθεί με την κατάλληλη αντιθρομβωτική αγωγή. Την πρόληψη των θρομβοεμβολικών επεισοδίων (ΘΕΕ) τη διακρίνουμε σε πρωτογενή και σε δευτερογενή. Ως πρωτογενής χαρακτηρίζεται η πρόληψη που εφαρμόζεται σε άτομα ώστε αυτά να μην εμφανίσουν το πρώτο επεισόδιο θρόμβωσης όταν εκτεθούν σε καταστάσεις αυξημένου κινδύνου, όπως είναι οι χειρουργικές επεμβάσεις, τα μεγάλης διάρκειας ταξίδια, η χρόνια κατάκλιση, κ.λπ., ενώ η δευτερογενής πρόληψη είναι εκείνη που εφαρμόζεται σε ασθενείς που ήδη έχουν υποστεί κάποιο επεισόδιο, ώστε αυτό να μην υποτροπιάσει. Η αντιμετώπιση της οξείας ΕΒΦΘ και της μη μαζικής ΠΕ γίνεται με άμεση χορήγηση παρεντερικών αντιπηκτικών φαρμάκων, όπως είναι η ηπαρίνη ή το fondaparinux σε θεραπευτικές δόσεις και την ταυτόχρονη χορήγηση αντιβιταμίνης Κ που θα συνεχισθεί για μακρό χρονικό διάστημα, ανάλογα με τα χαρακτηριστικά του ασθενούς. Σήμερα έχουμε στη διάθεσή μας ένα νέο από του στόματος αντιπηκτικό φάρμακο το rivaroxaban με εκλεκτική έναντι του ενεργοποιημένου παράγοντα Χ αντιπηκτική δράση, το οποίο χρησιμοποιείται τόσο για τη θεραπεία των ΘΕΕ όσο και για τη δευτερογενή πρόληψη, ενώ βρίσκονται σε εξέλιξη μελέτες ή έχουν ολοκληρωθεί και αναμένεται η εκτίμηση των αποτελεσμάτων τους, με τις οποίες ελέγχονται η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια κι άλλων νέων από του στόματος αντιπηκτικών, όπως του dabigatran και του arixaban στη θεραπεία και δευτερογενή πρόληψη των φλεβικών ΘΕΕ. Η αγωγή θα πρέπει να διαρκεί τουλάχιστον 3 μήνες και στη συνέχεια να διακόπτεται σε όσους ασθενείς η θρόμβωση προκλήθηκε από κάποιον παροδικό εκλυτικό παράγοντα, όπως είναι οι χειρουργικές επεμβάσεις, το τραύμα και η εγκυμοσύνη. Αντίθετα στους ασθενείς με ιδιοπαθές ΘΕΕ, οι οποίοι παρουσιάζουν και τον μεγαλύτερο κίνδυνο υποτροπής, συστήνεται παρατεταμένη αντιπηκτική αγωγή.

Haema 2014; 5(1): 41-53 Copyright EAE

Εισαγωγή

Η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (ΕΒΦΘ) και η πνευμονική εμβολή (ΠΕ) αποτελούν τις δύο εκδηλώσεις του ίδιου νοσήματος, της θρομβοεμβολικής νόσου (ΘΕΝ). Τα θρομβοεμβολικά νοσήματα αποτελούν σήμερα ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα υγείας στον Δυτικό κόσμο, αφού προκαλούν περισσότερους θανάτους από ότι ο καρκίνος του μαστού, ο καρκίνος του προστάτη, το AIDS και τα τροχαία μαζί. Έχει βρεθεί ότι κατ' έτος συμβαίνει

ένα θρομβοεμβολικό επεισόδιο (ΘΕΕ) ανά 1000 άτομα. Από αυτά τα δύο τρίτα εκδηλώνονται ως ΕΒΦΘ και το ένα τρίτο ως ΠΕ. Υπολογίζεται δε ότι η θνητότητα των επεισοδίων αυτών εντός του πρώτου μήνα ανέρχεται στο 6% για τις ΕΒΦΘ και στο 12% για τις ΠΕ.¹

Λαμβάνοντας υπόψη τα ανωτέρω καθίσταται σαφής η σημασία της έγκαιρης και κατάλληλης θεραπείας αλλά και πρόληψης της θρομβοεμβολικής νόσου.

Για την πρόληψη και θεραπεία των ΘΕΕ, εφαρμόζονται μηχανικά και φαρμακευτικά μέσα. Στα μηχανικά συγκαταλέγονται οι κάλτσες διαβαθμισμένης συμπίεσης των άκρων (Graduated Compression Stockings - GCS),

οι συσκευές διαλείπουσας συμπίεσης των κάτω άκρων (Intermittent Pneumatic Compression - IPC) και τα φίλτρα της κάτω κοίλης φλέβας, ενώ στα φαρμακευτικά μέσα υπάρχουν διάφορα αντιθρομβωτικά φάρμακα όπως η κλασική και οι μικρού Μοριακού Βάρους Ηπαρίνες (μΜΒΗ), το Fondaparinux (Arixtra®), οι αντιβιταμίνες Κ, καθώς και τα νέα από του στόματος αντιπηκτικά φάρμακα όπως το Rivaroxaban (Xarelto®), το Dabigatran (Pradaxa®), το Apixaban (Eliquis®) και το Edoxaban (Lixiana®).^{2,3} Επιπλέον για τη θεραπεία των ΘΕΕ, σε επιλεγμένους ασθενείς μπορεί να εφαρμοστεί θρομβόλυση ή χειρουργική εκτομή του θρόμβου.

Η πρόληψη των ΘΕΕ διακρίνεται στην πρωτογενή και στην δευτερογενή. Ως πρωτογενής χαρακτηρίζεται η πρόληψη που εφαρμόζεται σε άτομα, ώστε αυτά να μην εμφανίσουν το πρώτο επεισόδιο θρόμβωσης όταν εκτεθούν σε καταστάσεις αυξημένου κινδύνου, ενώ η δευτερογενής πρόληψη είναι εκείνη που εφαρμόζεται σε ασθενείς που ήδη έχουν υποστεί κάποιο ΘΕΕ, ώστε αυτό να μην υποτροπιάσει.

Πρωτογενής πρόληψη των ΘΕΕ

Προφύλαξη ασυμπτωματικών θρομβοφιλικών ατόμων

Όπως διαπιστώθηκε από την πρόσφατη μελέτη EPCOT (European Prospective Cohort On Thrombophilia), ο απόλυτος κίνδυνος για την εμφάνιση ενός επεισοδίου φλεβικής θρόμβωσης σε άτομα με κληρονομική θρομβοφιλία, χωρίς ιστορικό θρόμβωσης, είναι μικρός.⁴ Ο μέσος κίνδυνος εμφάνισης του πρώτου θρομβωτικού επεισοδίου βρέθηκε οκτώ φορές μεγαλύτερος ανά έτος για τα θρομβοφιλικά άτομα σε σχέση με τα μη θρομβοφιλικά. Η μεγαλύτερη συχνότητα θρομβώσεων παρατηρήθηκε σε άτομα με ανεπάρκεια αντιθρομβίνης, καθώς και σε όσους είχαν μικτές θρομβοφιλίες (1,7%), ενώ η μικρότερη διαπιστώθηκε σε όσους έφεραν τη μετάλλαξη του παράγοντα V Leiden (0,1%).⁴

Το γεγονός ότι ο εκτιμώμενος κίνδυνος εμφάνισης αιμορραγικών επεισοδίων συνεπεία της αντιπηκτικής αγωγής είναι μεγαλύτερος από τον προαναφερόμενο κίνδυνο ενός θρομβωτικού επεισοδίου δεν δικαιολογεί τη χορήγηση μακροχρόνιας αντιπηκτικής αγωγής, παρά την ύπαρξη θρομβοφιλίας.⁵ Τα ασυμπτωματικά αυτά όμως θρομβοφιλικά άτομα προκειμένου να αποφύγουν τον κίνδυνο εμφάνισης ενός ΘΕΕ, θα πρέπει να ακολουθούν έναν σωστό υγιεινοδιαιτητικό τρόπο ζωής με την αποφυγή πολύωρης ακινησίας, αποφυγή λήψης αντισυλληπτικών, διακοπή του καπνίσματος, απώλεια βάρους εάν είναι υπέρβαρα και ενθάρρυνση για άσκηση, ενώ επιπλέον θα πρέπει να είναι σε θέση να αναγνωρίζουν τα συμπτώματα των θρομβοεμβολικών εκδηλώσεων, εάν τυχόν τα εμφανίσουν.

Στις περιπτώσεις όμως που τα άτομα αυτά εκτεθούν σε καταστάσεις που αυξάνουν τον κίνδυνο για θρόμβωση, συνιστάται θρομβοπροφύλαξη για όσο διάστημα διαρκεί ο κίνδυνος αυτός. Τέτοιες καταστάσεις είναι τα μεγάλης διάρκειας ταξίδια, η χρόνια κατάκλιση, τα ενεργά νεοπλάσματα, τα οξέα παθολογικά νοσήματα σε κατακεκλιμένους ασθενείς, οι διάφορες χειρουργικές επεμβάσεις, οι πολλαπλοί τραυματισμοί, κ.λπ.⁶

Στην συνέχεια θα αναφερθούμε αναλυτικά στην πρωτογενή θρομβοπροφύλαξη των ατόμων, που εκτίθενται στους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου για θρόμβωση.

Προφύλαξη σε μεγάλης διάρκειας αεροπορικά ταξίδια

Η σχέση των ΘΕΕ και των μεγάλης διάρκειας ταξιδιών με το αεροπλάνο έχει αναγνωριστεί ήδη από τις αρχές της δεκαετίας του '50. Ο κίνδυνος να υποστεί κάποιος ένα ΘΘΕ μετά από μακράς διάρκειας ταξίδι εκτιμάται ότι είναι 2,8 φορές μεγαλύτερος σε σχέση με τον κίνδυνο που διατρέχει ο υπόλοιπος πληθυσμός. Υπολογίζεται ότι συμπτωματικό θρομβωτικό επεισόδιο συμβαίνει σε μία ανά 4600 πτήσεις διάρκειας πάνω από 4 ώρες.⁷

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι κίνδυνος για θρόμβωση υφίσταται όχι μόνο στα αεροπορικά ταξίδια αλλά και στα πολύωρα ταξίδια με άλλα μεταφορικά μέσα, όπως είναι το λεωφορείο, το τρένο ακόμα και το αυτοκίνητο. Η πιθανότητα εκδήλωσης θρόμβωσης δεν είναι η ίδια για όλους τους επιβάτες, αλλά εξαρτάται από την ύπαρξη προδιαθεσικών παραγόντων κινδύνου. Ο σημαντικότερος παράγοντας είναι η διάρκεια του ταξιδιού με τον κίνδυνο να είναι πολύ μεγαλύτερος, όταν αυτή υπερβαίνει τις 8-10 ώρες. Άλλες καταστάσεις που αυξάνουν τον κίνδυνο είναι η πρόσφατη χειρουργική επέμβαση, η παχυσαρκία, η λήψη αντισυλληπτικών, η ύπαρξη ενεργού νεοπλάσματος, η μεγάλη ηλικία, τα πολλαπλά ταξίδια σε μικρό χρονικό διάστημα, τα προηγηθέντα ΘΕΕ και η κληρονομική ή επίκτητη θρομβοφιλία.⁸

Από νεότερες μελέτες έχει διαπιστωθεί ότι ο κίνδυνος για θρόμβωση δεν σχετίζεται με την αφυδάτωση, την κατανάλωση αλκοόλ αλλά ούτε και με το εάν η θέση του επιβάτη είναι οικονομική ή διακεκριμένη, αντιθέτως έχει βρεθεί συσχέτιση με το ύψος του επιβάτη καθώς και με το εάν η θέση του βρίσκεται κοντά στο διάδρομο ή στο παράθυρο.⁹

Το ταξίδι αυτό καθεαυτό ανεξάρτητα από τη διάρκειά του, χωρίς την ύπαρξη παραγόντων κινδύνου για θρόμβωση, δεν αποτελεί ένδειξη για την εφαρμογή αντιπηκτικής αγωγής ούτε καν για τη λήψη ειδικών προφυλακτικών μέτρων.¹⁰ Παρόλα αυτά σήμερα θεωρείται σκόπιμο όλοι οι επιβάτες μεγάλων ταξιδιών να λαμβάνουν κάποια γενικά μέτρα πρόληψης κατά τη διάρκεια του ταξιδιού όπως είναι η πραγματοποίηση ασκήσεων σύσπασης της γαστρο-

κνημίας, η αποφυγή στενού ρουχισμού και το περπάτημα για λίγα λεπτά κάθε ώρα.

Για επιβάτες με επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου και διάρκεια ταξιδιού πάνω από 3-4 ώρες πρέπει να εφαρμόζονται επιπλέον των γενικών και ειδικά μέτρα, όπως είναι η εφαρμογή ειδικών καλτσών διαβαθμισμένης συμπίεσης που να ασκούν πίεση 15-30 mmHg κατά τη διάρκεια του ταξιδιού και η επιλογή θέσης δίπλα στον διάδρομο, ενώ σε εξατομικευμένες περιπτώσεις επιβατών υψηλού κινδύνου για θρόμβωση, όπως είναι όσοι έχουν υποστεί ήδη κάποιο θρομβωτικό επεισόδιο ή στους οποίους συνυπάρχουν πολλαπλοί θρομβοφιλικό παράγοντες θα πρέπει λίγο πριν το ταξίδι να λάβουν μια προφυλακτική δόση μMBH ή fondaparinux.¹¹

Η θέση των νέων από του στόματος αντιπηκτικών φαρμάκων στην πρόληψη των θρομβωτικών επεισοδίων των ταξιδιωτών παραμένει επί του παρόντος αδιευκρίνιστη, ενώ η λήψη ασπιρίνης για το σκοπό αυτό δεν συνιστάται.¹²

Προφύλαξη σε νοσηλεύομενους ασθενείς με οξεία παθολογική νόσο

Παρά την πρόοδο που έχει σημειωθεί τα τελευταία χρόνια στην πρόληψη των ΘΕΕ, η ΠΕ παραμένει το πιο συχνό αίτιο θανάτου των νοσηλεύομενων ασθενών το οποίο θα μπορούσε να προληφθεί. Έχει υπολογιστεί ότι ποσοστό το οποίο ανέρχεται στο 10% των θανάτων των νοσηλεύομενων ασθενών οφείλεται σε ΠΕ εκ των οποίων το 70% αφορά ασθενείς παθολογικών κλινικών.¹³

Όπως φάνηκε στη μελέτη ENDORSE ποσοστό μεγαλύτερο από το 50% των νοσηλεύομενων ασθενών εμφανίζει αυξημένο κίνδυνο θρομβώσεων (64,4% των χειρουργικών και 41,5% των παθολογικών ασθενών). Παρόλα αυτά έχει βρεθεί ότι, από τους ασθενείς αυτούς που νοσηλεύονται σε παθολογικές κλινικές και διατρέχουν υψηλό κίνδυνο, μόνο ένα ποσοστό 40% λαμβάνει την κατάλληλη θρομβοπροφύλαξη.¹⁴

Η ανάγκη θρομβοπροφύλαξης στους χειρουργικούς ασθενείς έχει αναγνωριστεί και εφαρμόζεται ήδη από τη δεκαετία του '70. Αντίθετα στους ασθενείς των παθολογικών κλινικών η αναγκαιότητα αυτή έχει υποεκτιμηθεί, παρόλο που το ποσοστό των ΘΕΕ στους ασθενείς αυτούς, χωρίς προφύλαξη δεν είναι πολύ μικρότερο από αυτό των χειρουργικών (15 έναντι 22% αντίστοιχα). Οι λόγοι για τους οποίους η προφύλαξη στους ασθενείς των παθολογικών κλινικών υστερεί σε σχέση με αυτή των χειρουργικών είναι πιθανώς το γεγονός ότι πρόκειται για μια περισσότερο ετερογενή ομάδα, μεγάλης ηλικίας ασθενών με πολλαπλά προβλήματα υγείας όπως ο καρκίνος, ο χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων ή η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια που επιτείνουν τον φόβο αιμορραγιών.¹⁵

Προκειμένου να εφαρμοστεί η κατάλληλη προφύλαξη στους νοσηλεύομενους ασθενείς με οξεία παθολογική νό-

σο θα πρέπει να εντοπιστούν οι ασθενείς που διατρέχουν τον μεγαλύτερο κίνδυνο. Από πολλές μελέτες έχει διαπιστωθεί ότι σε μεγαλύτερο κίνδυνο βρίσκονται όσοι παραμένουν κατακεκλιμένοι για περισσότερες από 3 ημέρες και εμφανίζουν έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου του Πίνακα 1. Τον υψηλότερο κίνδυνο διατρέχουν ηλικιωμένοι μεγαλύτεροι από 75 ετών, ασθενείς με καρκίνο, οξεία λοίμωξη ή προηγηθέν ΘΕΕ. Πρέπει επιπλέον να έχουμε υπόψη μας πως οι παράγοντες αυτοί δρουν αθροιστικά, κάτι το οποίο σημαίνει ότι όσο περισσότεροι παράγοντες συνυπάρχουν σε έναν ασθενή τόσο μεγαλύτερος είναι και ο κίνδυνος να υποστούν ένα ΘΕΕ.^{16,17}

Σε κάθε ασθενή ο οποίος εισάγεται στο νοσοκομείο με οξύ παθολογικό νόσημα θα πρέπει να γίνεται εκτίμηση του κινδύνου για θρόμβωση. Σε όλους συνιστάται η εφαρμογή γενικών μέτρων πρόληψης, όπως είναι η πρώιμη κινητοποίηση, η ενυδάτωση και οι ασκήσεις των κάτω άκρων.

Σε όσους διαπιστώνεται αυξημένος κίνδυνος, όπως π.χ. είναι οι κατακεκλιμένοι ασθενείς με έναν ή περισσότερους επιπρόσθετους παράγοντες θρομβοεμβολικού

Πίνακας 1. Παράγοντες κινδύνου εμφάνισης θρόμβωσης σε νοσηλεύομενους ασθενείς

Ακίνητοποίηση ίση ή μεγαλύτερη των 3 ημερών
Οξεία συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA III ή IV)
Οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια
Οξύ ρευματολογικό νόσημα
Φλεγμονώδες νόσημα του εντέρου
Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου
Ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
Νεφρωσικό σύνδρομο
Κακοήθεια
Φλεβική ανεπάρκεια των κάτω άκρων
Πρόσφατο τραύμα ή χειρουργική επέμβαση (<1 μήνα)
Μετεγχειρητικές επιπλοκές
Κληρονομική ή επίκτητη θρομβοφιλία
Προηγηθέν φλεβικό θρομβοεμβολικό επεισόδιο
Οικογενειακό ιστορικό θρομβώσεων
Κύηση και λοχεία
Κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες
Φαρμακευτική αγωγή (π.χ. χημειοθεραπεία, ορμονοθεραπεία, ερυθροποιητίνη)
Ηλικία μεγαλύτερη των 70 ετών
Παχυσαρκία (BMI >30)
Αφυδάτωση

κινδύνου, συστήνεται η χορήγηση φαρμακευτικής θρομβοπροφύλαξης.

Η φαρμακευτική προφύλαξη περιλαμβάνει τη χαμηλή δόση κλασσικής ηπαρίνης υποδορίως δύο ή τρεις φορές ημερησίως, τις μΜΒΗ σε προφυλακτική δόση και το fondaparinux. Οι μΜΒΗ προτιμώνται έναντι των μικρών δόσεων κλασσικής ηπαρίνης λόγω της απλούστερης χορήγησής τους και του μικρότερου κινδύνου εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών. Η κλασική ηπαρίνη και στους ασθενείς αυτούς επιφυλάσσεται για τις περιπτώσεις στις οποίες αντενδείκνυται η χορήγηση μΜΒΗ ή του fondaparinux, όπως αυτό συμβαίνει σε όσους πάσχουν από νεφρική ανεπάρκεια.¹⁸

Στους ασθενείς με αιμορραγία ή αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο συστήνεται η χρήση μηχανικών μέσων προφύλαξης με κάλτσες διαβαθμισμένης συμπίεσης ή με διαλείπουσα συμπίεση των κάτω άκρων. Εάν εξαλειφθεί ο αιμορραγικός κίνδυνος, ενώ ο κίνδυνος για θρόμβωση παραμένει, συνιστάται όπως η φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη αντικαταστήσει την μηχανική.¹⁹

Η ασπιρίνη, ελλείψει μελετών που να συγκρίνουν την αποτελεσματικότητά της με τα αντιπηκτικά φάρμακα, δεν μπορεί να θεωρηθεί κατάλληλη επιλογή και δεν συνιστάται ως θρομβοπροφύλαξη σε παθολογικούς ασθενείς.²⁰

Νέα από του στόματος αντιπηκτικά φάρμακα

Με βάση τα αποτελέσματα δύο πρόσφατων μελετών της ADOPT και της MAGELLAN τα νέα από του στόματος αντιπηκτικά φάρμακα δεν συστήνονται ως θρομβοπροφύλαξη σε νοσηλευόμενους ασθενείς με οξεία παθολογικά νοσήματα λόγω του αυξημένου ποσοστού αιμορραγιών που προκαλούν. Στη μελέτη ADOPT (Apixaban Dosing to Optimize Protection from Thrombosis) συγκρίθηκε η εκτεταμένη (30 μέρες) χορήγηση του apixaban σε δόση 2,5mg δύο φορές την ημέρα έναντι της δεκαήμερης χορήγησης ενοξαπαρίνης 40mg μία φορά την ημέρα. Από τα αποτελέσματα προέκυψε ότι το apixaban δεν υπερτερούσε έναντι της ενοξαπαρίνης στην πρόληψη των θρομβωτικών επεισοδίων ενώ εμφάνισε στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό μειζόνων αιμορραγιών (0,47 έναντι 0,19%). Στη μελέτη MAGELLAN συγκρίθηκε η εκτεταμένη χορήγηση του rivaroxaban (35±4 ημέρες) σε δόση 10mg επίσης σε σχέση με την ενοξαπαρίνη 40mg μία φορά ημερησίως. Από τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής διαπιστώθηκε η υπεροχή του rivaroxaban έναντι της ηπαρίνης, όσον αφορά στην πρόληψη των ΘΕΕ στις 30 ημέρες με τριπλάσια όμως αύξηση των αιμορραγικών επεισοδίων.^{21,22}

Διάρκεια της αντιπηκτικής αγωγής

Παρά το γεγονός ότι όχι σπάνια ο κίνδυνος για θρόμβωση στους ασθενείς αυτούς παραμένει ακόμη και για πολλές εβδομάδες μετά την έξοδό τους από το νοσοκο-

μείο, η διάρκεια της αντιπηκτικής αγωγής δεν προτείνεται να είναι μεγαλύτερη από 6 έως 14 ημέρες ή για όσο διάστημα διαρκεί η νοσηλεία. Όπως διαπιστώθηκε στη μελέτη EXCLAIM (Extended Prophylaxis for Venous Thromboembolism in Acutely Ill Medical Patients With Prolonged Immobilization) να μην ο κίνδυνος για θρομβώσεις ελαττώθηκε κατά 44% στην ομάδα των ασθενών παρατεταμένης αντιπηκτικής αγωγής (28±4 ημέρες) σε σχέση με την ομάδα που έλαβε προφύλαξη μόνο για 10 ημέρες, αλλά με κόστος την εμφάνιση σημαντικά μεγαλύτερου αριθμού μειζόνων αιμορραγιών (5,7 έναντι 3,8% αντίστοιχα).²³ Έτσι σήμερα δεν προτείνεται η παρατεταμένη θρομβοπροφύλαξη ως ρουτίνα σε παθολογικούς ασθενείς που εξέρχονται του νοσοκομείου, αλλά θα μπορούσε να αποτελέσει ενδεχομένως επιλογή για συγκεκριμένους ασθενείς υψηλού θρομβοεμβολικού κινδύνου όπως π.χ. είναι όσοι πάσχουν από καρκίνο, αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο ή θρομβοφιλία και οι οποίοι εκτιμάται ότι δεν διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας συνεπεία της αντιπηκτικής αγωγής.²⁴

Προφύλαξη σε χρονίως κατακεκλιμένους εξωνοσοκομειακούς ασθενείς

Η χρόνια κατάκλιση των ασθενών τόσο κατ' οίκον όσο και σε ιδρύματα, δεν αποτελεί από μόνη της ισχυρή ένδειξη για την εφαρμογή μακροχρόνιας θρομβοπροφύλαξης, αφού δεν υπάρχουν μέχρι σήμερα επαρκή δεδομένα τα οποία να δικαιολογούν την χορήγηση μακράς διάρκειας αντιπηκτική αγωγή σε χρονίως κατακεκλιμένους ασθενείς, χωρίς οξεία προβλήματα υγείας.²⁵

Σύμφωνα με την εργασία των Liperoti και συν. η συχνότητα των ΘΕΕ σε χρόνιους κατακεκλιμένους ασθενείς ανέρχεται περίπου στο 1% ανά έτος. Η μακροχρόνια χρήση της αντιπηκτικής αγωγής στην ομάδα αυτή των ασθενών δεν έχει εκτιμηθεί επαρκώς ώστε να αποδειχθεί εάν το όφελος από την χορήγησή της είναι μεγαλύτερο από το κόστος και κυρίως από τους κινδύνους που αυτή ενέχει.²⁶

Στους ασθενείς αυτούς πέρα από γενικά μέτρα όπως είναι η επαρκής ενυδάτωση και οι γυμναστικές ασκήσεις δεν προτείνονται άλλα ειδικότερα μέτρα πρόληψης. Στην περίπτωση όμως που οι συγκεκριμένοι ασθενείς εμφανίσουν κάποιο οξύ πρόβλημα υγείας, όπως π.χ. πνευμονία, καρδιακή ανεπάρκεια, ενεργό νεόπλασμα, κάταγμα, κ.λπ. ή έχουν υποβληθεί σε πρόσφατο χειρουργείο τότε θα πρέπει να αντιμετωπιστούν, όπως προβλέπεται και για τους νοσηλευόμενους κατακεκλιμένους ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για θρόμβωση.²⁷

Προφύλαξη σε ασθενείς γενικής χειρουργικής

Η συχνότητα των φλεβικών ΘΕΕ σε χειρουργικούς μη ορθοπεδικούς ασθενείς, χωρίς θρομβοπροφύλαξη κυμαί-

νεται από 15 έως 45%. Ο κίνδυνος εμφάνισης θρόμβωσης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε επεμβάσεις γενικής χειρουργικής δεν είναι ο ίδιος για όλους αλλά εξαρτάται από την ύπαρξη παραγόντων κινδύνου. Οι παράγοντες αυτοί έχουν αφενός μεν σχέση με το είδος της χειρουργικής επέμβασης, αφετέρου δε με διάφορα χαρακτηριστικά του ασθενούς τα οποία σε γενικές γραμμές δεν διαφέρουν από αυτά των παθολογικών ασθενών. Ανάλογα με την παρουσία των παραγόντων αυτών οι ασθενείς κατατάσσονται σε 3 κατηγορίες: χαμηλού, μετρίου και υψηλού κινδύνου για θρόμβωση (Πίνακας 2).^{28,29}

Σε κάθε ασθενή που θα υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση θα πρέπει να γίνει εξατομικευμένη εκτίμηση του κινδύνου θρόμβωσης που διατρέχει.³⁰

Ασθενείς που εμφανίζουν χαμηλό κίνδυνο για θρόμβωση δεν απαιτούν ειδική αγωγή παρά μόνο εφαρμογή γενικών μέτρων όπως είναι η πρώιμη κινητοποίηση και η επαρκής ενυδάτωση.

Σε ασθενείς μετρίου κινδύνου προτείνεται φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη με κλασική ηπαρίνη σε χαμηλή δόση υποδορίως (5000 IU × 2) ή μMBH σε προφυλακτική δόση ή fondaparinux (2,5 mg/d s.c.).^{31,32}

Σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για θρόμβωση συστήνεται φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη με χαμηλή δόση κλασικής ηπαρίνης (π.χ. 5000 IU × 3), ή μMBH ή fondaparinux σε προφυλακτική δόση. Σε ασθενείς ιδιαίτερα υψηλού κινδύνου προτείνεται ο συνδυασμός των φαρμακευτικών μέσων που προαναφέρθηκαν μαζί με μηχανικά μέσα προφύλαξης.^{33,34}

Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του fondaparinux σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επεμβάσεις κοιλιάς, αποδείχθηκε στην μελέτη PEGASUS (PEntasaccharide GenerAl SUrgery Study), στην οποία συγκρίθηκαν τα

2,5mg fondaparinux χορηγούμενα 1 φορά την ημέρα 6 ώρες μετά την επέμβαση, με την Dalteparin 5000 anti-Xa IU επίσης μια φορά την ημέρα.³⁵

Η τεκμηριωμένη σήμερα από πολλές μελέτες αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των μMBH έναντι της κλασικής ηπαρίνης τις καθιστούν και για τους ασθενείς της γενικής χειρουργικής το φάρμακο εκλογής. Οι χαμηλές δόσεις κλασικής ηπαρίνης συνιστώνται κυρίως στους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.³⁶

Σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο για θρόμβωση και μεγάλο κίνδυνο αιμορραγίας προτείνεται η χρήση μηχανικών μέσων πρόληψης, τουλάχιστον έως ότου εξαλειφθεί ο κίνδυνος της αιμορραγίας και μπορεί να αρχίσει αντιπηκτική αγωγή.

Η θέση των νέων από του στόματος αντιπηκτικών φαρμάκων στην πρόληψη των φλεβικών ΘΕΕ σε χειρουργικούς ασθενείς δεν έχει επί του παρόντος διερευνηθεί ενώ σύμφωνα με τις οδηγίες του Αμερικανικού κολεγίου Ιατρών θώρακος (American College of Chest Physicians - ACCP) του 2012, λόγω έλλειψης σχετικών μελετών, η ασπιρίνη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται ως εναλλακτική προφυλακτική αγωγή σε μη ορθοπεδικούς χειρουργικούς ασθενείς.

Διάρκεια της αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς γενικής χειρουργικής

Η προφύλαξη σ' αυτούς τους ασθενείς διαρκεί κατά κανόνα 5-7 ημέρες, είτε οι ασθενείς νοσηλεύονται είτε έχουν πάρει εξιτήριο. Επί παρατεταμένης κατάκλισης πρέπει να διαρκεί τουλάχιστον μέχρι την πλήρη κινητοποίησή τους. Σε ασθενείς με επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου, όπως π.χ. είναι η θρομβοφιλία προτείνεται η

Πίνακας 2. Διαβάθμιση κινδύνου θρόμβωσης χειρουργικών ασθενών.

Χαμηλός κίνδυνος	Μέτριος κίνδυνος	Υψηλός κίνδυνος
Μικρές χειρουργικές επεμβάσεις π.χ. σκωληκοειδεκτομή, απλές λαπαροσκοπικές επεμβάσεις, διουρηθρική προστατεκτομή, μαστεκτομή, κ.λπ.	Μεσαίας βαρύτητας χειρουργικές επεμβάσεις π.χ. αρθροσκοπικές επεμβάσεις κάτω άκρων, γυναικολογικές, ουρολογικές, νευροχειρουργικές επεμβάσεις, κ.λπ.	Μεγάλες χειρουργικές επεμβάσεις π.χ. ανοιχτές επεμβάσεις κοιλιάς και πυέλου για νεοπλασία, πνευμονεκτομή, κακώσεις νωτιαίου μυελού, κ.λπ.
Μεσαίας βαρύτητας επεμβάσεις με ελάχιστες κακώσεις μαλακών ιστών	Ακίνητοποίηση κάτω άκρου με γύψινο νάρθηκα	Πολυτραυματίες με κακώσεις κυρίως σπονδυλικής στήλης, λεκάνης και κάτω άκρων
Απουσία προδιαθεσικών παραγόντων κινδύνου	Χαμηλού κινδύνου ασθενείς με επιπλέον προδιαθεσικούς παράγοντες	Μέσου κινδύνου ασθενείς με επιπλέον προδιαθεσικούς παράγοντες Προηγηθέντα θρομβοεμβολικά επεισόδια ή θρομβοφιλία

συνέχιση της θρομβοπροφύλαξης για άλλες 10 ημέρες ή για όσο παραμένουν οι παράγοντες κινδύνου.

Σήμερα οι ασθενείς εξέρχονται από το νοσοκομείο μετά από όλο και μικρότερης διάρκειας νοσηλεία με αποτέλεσμα ο κίνδυνος για θρόμβωση να υφίσταται για πολλές ημέρες ακόμη μετά το εξιτήριο. Από διάφορες μελέτες διαπιστώθηκε ότι ο κίνδυνος ενός ΘΕΕ παραμένει υψηλός (10-50 φορές) ακόμη και 12 εβδομάδες μετά την επέμβαση.³⁷ Επομένως θεωρείται σκόπιμο να επαναπροσδιορίζεται ο κίνδυνος για θρόμβωση σε κάθε ασθενή λίγο πριν την έξοδό του από το νοσοκομείο έτσι ώστε να επανεκτιμάται ανάλογα η ανάγκη και η διάρκεια της μετεγχειρητικής του θρομβοπροφύλαξης. Η απόφαση για τη διάρκεια της προφύλαξης θα εξαρτηθεί από το είδος της επέμβασης, τη διάρκεια της ακινητοποίησης, την ύπαρξη επιπρόσθετων παραγόντων κινδύνου για θρόμβωση αλλά και από τον αιμορραγικό κίνδυνο που διατρέχει κάθε ασθενής ξεχωριστά. Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δίδεται στις γενικές επεμβάσεις για νεοπλασία, όπου η θρομβοπροφύλαξη οφείλει να διαρκεί τουλάχιστον 5 εβδομάδες.³⁸

Προφύλαξη σε ορθοπεδικούς ασθενείς και πολυτραυματίες

Οι μείζονες ορθοπεδικές επεμβάσεις αποτελούν έναν από τους σημαντικότερους παράγοντες επίκτητης θρομβοφιλίας αφού χωρίς θρομβοπροφύλαξη η συχνότητα των φλεβικών ΘΕΕ κυμαίνεται από 45 έως 57% μετά από επεμβάσεις ολικής αρθροπλαστικής ισχίου, από 40 έως 84% μετά από επεμβάσεις ολικής αντικατάστασης γόνατος και από 36 έως 60% μετά από κατάγματα του ισχίου. Όπως διαπιστώνεται οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν ένα ιδιαίτερα αυξημένο κίνδυνο και επομένως η θρομβοπροφύλαξη σ' αυτούς είναι επιτακτική.³⁹

Ολική αρθροπλαστική ισχίου και γόνατος

Σε όλους τους ασθενείς που υποβάλλονται σε επέμβαση ολικής αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος πέρα από τα βασικά μέτρα πρόληψης, συστήνεται φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη. Για τη φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη υπάρχουν διαθέσιμα: η κλασική ηπαρίνη σε χαμηλές δόσεις, οι μΜΒΗ, το fondaparinux, οι αντιβιταμίνες Κ, καθώς και τα νέα από του στόματος αντιπηκτικά rivaroxaban, dabigatran και apixaban.^{40,41}

Μετά τη διαπίστωση από διάφορες μελέτες ότι οι μΜΒΗ υπερτερούν έναντι της κλασικής ηπαρίνης ελαττώνοντας τον κίνδυνο εμφάνισης φλεβικής θρόμβωσης κατά 44-70% και ότι το fondaparinux ελαττώνει έτι περαιτέρω τον κίνδυνο αυτό έναντι των μΜΒΗ κατά περίπου 50%, τουλάχιστον για τα ασυμπτωματικά ΘΕΕ, οι μΜΒΗ και το fondaparinux έχουν εξοβελίσει την κλασική ηπαρίνη ως επιλογή φαρμακευτικής θρομβοπροφύλα-

ξης στους ασθενείς αυτούς.⁴²

Επιπλέον λόγω των μεγαλύτερων ποσοστών αιμορραγικών επεισοδίων υπό προφύλαξη με αντιβιταμίνες Κ σε σχέση με τις μΜΒΗ (5,5% έναντι 1,4%), όπως διαπιστώθηκε από τη μελέτη SACRE, προτείνεται η χρήση των μΜΒΗ έναντι των αντιβιταμινών Κ.⁴³

Οι μΜΒΗ χορηγούνται σε προφυλακτική δόση ανάλογα με το σκεύασμα 12 ώρες πριν ή 12 ώρες μετά την επέμβαση, ενώ το fondaparinux χορηγείται στη δόση των 2,5mg 6 ώρες μετά την επέμβαση. Το rivaroxaban χορηγείται στη δόση των 10mg ανεξάρτητα από ηλικία, φύλο και βάρος του ασθενούς 6 με 10 ώρες μετά την επέμβαση, το dabigatran χορηγείται 1 με 4 ώρες από την επέμβαση σε δόση 220mg μία φορά την ημέρα, ενώ το apixaban χορηγείται 12-24 ώρες μετά την επέμβαση στη δόση των 2,5mg δύο φορές την ημέρα.

Η διάρκεια της θρομβοπροφύλαξης ασθενών που υποβλήθηκαν σε αντικατάσταση ισχίου για οποιοδήποτε αγωγή επιλεγεί, προτείνεται να είναι 28 έως 35 ημέρες, ενώ για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αντικατάσταση γόνατος προτείνεται να είναι 11 έως 14 ημέρες.⁴⁴

Κάταγμα ισχίου

Το γεγονός του υψηλού ποσοστού πρόκλησης θρόμβωσης στο είδος των καταγμάτων αυτών, καθώς και το γεγονός ότι αυτά συμβαίνουν κατεξοχήν σε μεγάλες ηλικίες καθιστούν τη φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη κανόνα. Προτείνεται η χορήγηση προφυλακτικής δόσης μΜΒΗ έναντι της χαμηλής δόσης κλασικής ηπαρίνης, αφού η υπεροχή της μΜΒΗ έναντι της κλασικής ηπαρίνης έχει φανεί σε πολλές μελέτες. Εναλλακτικά των μΜΒΗ προτείνεται η χορήγηση fondaparinux 2,5mg ανά ημέρα, αντιβιταμινών Κ καθώς και ασπιρίνης. Η θρομβοπροφύλαξη και σ' αυτούς τους ασθενείς προτείνεται να διαρκεί 28 έως 35 ημέρες.⁴⁵

Σε όλους τους ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζονες ορθοπεδικές επεμβάσεις προτείνεται όπως μαζί με τη φαρμακευτική προφύλαξη να εφαρμόζεται και μηχανική θρομβοπροφύλαξη με κάλτσες διαβαθμισμένης συμπίεσης ή κυρίως με διαλείπουσα συμπίεση των κάτω άκρων.⁴⁶

Αρθροσκόπηση

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε διαγνωστική αρθροσκόπηση γόνατος δεν συστήνεται φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη παρά μόνο η εφαρμογή γενικών μέτρων όπως πρώιμη κινητοποίηση. Ασθενείς που υποβάλλονται σε αρθροσκοπική επέμβαση προτείνεται όπως λάβουν φαρμακευτική προφύλαξη με μΜΒΗ ή εναλλακτικά fondaparinux μέχρις ότου επέλθει πλήρης κινητοποίηση.⁴⁷

Πολυτραυματίες

Οι πολυτραυματίες ασθενείς εξαιτίας της σημαντι-

κής ενεργοποίησης προπηκτικών παραγόντων εμφανίζουν ιδιαίτερα υψηλό κίνδυνο εμφάνισης ΘΕΕ, ο οποίος χωρίς θρομβοπροφύλαξη ανέρχεται στο 58%. Ιδιαίτερο κίνδυνο διατρέχουν ασθενείς με κατάγματα των μακρών οστών, με κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις και κακώσεις του νωτιαίου μυελού, με άμεσες κακώσεις των φλεβικών αγγείων, με παραπληγία καθώς και όσοι εμφανίζουν διαταραχές της αιμόστασης. Παρά τον υψηλό κίνδυνο για θρομβώσεις η απόφαση για τη χορήγηση φαρμακευτικής θρομβοπροφύλαξης δεν είναι πάντα εύκολη, αφού οι ασθενείς αυτοί, όχι σπάνια, διατρέχουν και αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας λόγω των πολλαπλών πρόσφατων τραυμάτων τους.⁴⁸

Έτσι στους πολυτραυματίες συστήνεται η εφαρμογή φαρμακευτικής θρομβοπροφύλαξης εφόσον αυτοί δεν έχουν ενεργό αιμορραγία ή δεν διατρέχουν άμεσο κίνδυνο αιμορραγίας μαζί μάλιστα με μηχανικά μέσα, όταν ανήκουν σε ομάδα ιδιαίτερα υψηλού κινδύνου για θρόμβωση. Ως αντιπηκτική αγωγή προτείνεται η χορήγηση προφυλακτικής δόσης μΜΒΗ και εναλλακτικά σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια οι χαμηλές δόσεις κλασικής ηπαρίνης υποδορίως. Διάφορες μελέτες προτείνουν σε ασθενείς με καλή νεφρική λειτουργία και με μικρό κίνδυνο αιμορραγίας τη χρήση του fondaparinux, χωρίς αυτό όμως να στηρίζεται σε επαρκή δεδομένα ώστε να αποτελέσει σύσταση οδηγίων.

Στους πολυτραυματίες αλλά και σε όλες τις ομάδες ορθοπεδικών ασθενών που προαναφέρθηκαν εφόσον υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης αιμορραγίας, συστήνεται η χρήση μηχανικών μέσων προφύλαξης τουλάχιστον μέχρις ότου παρέλθει ο κίνδυνος της αιμορραγίας και ο ασθενής μπορεί να λάβει επιπροσθέτως και φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη. Ως μηχανική θρομβοπροφύλαξη προτείνεται η διαλείπουσα συμπίεση των κάτω άκρων η οποία σε πολλές μελέτες βρέθηκε να είναι εφάμιλλη αποτελεσματικότητας με αυτή της φαρμακευτικής προφύλαξης.⁴⁹

Λόγω της αποτελεσματικής προστασίας που προσφέρει η διαλείπουσα συμπίεση των κάτω άκρων δεν συνιστάται η χρήση φίλτρου της κάτω κοίλης παρά μόνο σε ασθενείς ιδιαίτερα υψηλού κινδύνου για θρόμβωση, και εις τους οποίους αντενδείκνυται όχι μόνο η αντιπηκτική αγωγή αλλά και η μηχανική προφύλαξη με διαλείπουσα συμπίεση.⁵⁰

Η θέση της ασπιρίνης ως θρομβοπροφύλαξη στις μείζονες ορθοπεδικές επεμβάσεις

Ενώ στις προηγούμενες εκδόσεις των οδηγιών (ACCP 2004 & 2008) υπήρχε η σύσταση κατά της χρήσης της ασπιρίνης ως θρομβοπροφύλαξη σε οποιαδήποτε χειρουργική επέμβαση, στις τελευταίες οδηγίες (ACCP 2012) αυτή η σύσταση έχει αναθεωρηθεί και η ασπιρίνη υποδεικνύεται

ως μία από τις επιλογές στη θρομβοπροφύλαξη ασθενών που υποβάλλονται σε μείζονες ορθοπεδικές επεμβάσεις. Επιπλέον σε πρόσφατες μελέτες έχει διαπιστωθεί η μη υστέρηση αλλά και η ασφάλεια της 28ήμερης προφύλαξης με ασπιρίνη έναντι της ενοξαπαρίνης σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ολική αρθροπλαστική του ισχίου. Με βάση τα δεδομένα των μελετών αυτών αλλά και λαμβάνοντας υπόψη το χαμηλό της κόστος, η ασπιρίνη θα μπορούσε να αποτελέσει μια αποδεκτή εναλλακτική προφύλαξη μετά από μείζονες ορθοπεδικές επεμβάσεις.^{51,52}

Βέβαια σε δηλώσεις τους οι συγγραφείς των οδηγιών διευκρινίζουν πως η ασπιρίνη δεν συνιστάται ως η ιδανική θρομβοπροφύλαξη αλλά βάσει των συμπερασμάτων διαφόρων μελετών αυτή θα μπορούσε να αποτελέσει μια αποδεκτή επιλογή σε ορισμένους ασθενείς όπου απαιτείται θρομβοπροφύλαξη. Παρά τις νέες οδηγίες το θέμα φαίνεται πως είναι ανοιχτό και η εφαρμογή στην πράξη είναι αυτή που θα δείξει εάν η ασπιρίνη καθιερωθεί ως εφάμιλλη μέθοδος προφύλαξης στους ασθενείς αυτούς σε μια περίοδο που η έγκριση νέων από του στόματος ασφαλών και αποτελεσματικών αντιπηκτικών φαρμάκων είναι ήδη πραγματικότητα.

Θεραπεία των ΘΕΕ

Η θεραπεία του οξέος φλεβικού ΘΕΕ αποσκοπεί στην αναστολή επέκτασης του θρόμβου, στην αποτροπή της ΠΕ και στην πρόληψη της υποτροπής και διακρίνεται σε τρεις φάσεις. Την αρχική θεραπεία, τη θεραπεία εδραίωσης και τη δευτερογενή πρόληψη.

Αρχική θεραπεία

Σε ασθενείς με υψηλή κλινική υποψία για ΘΕΕ προτείνεται η άμεση έναρξη της αντιπηκτικής αγωγής εν αναμονή των διαγνωστικών εξετάσεων.

Η αρχική αντιμετώπιση της οξείας ΕΒΦΘ των κάτω άκρων και της ΠΕ η οποία δεν συνοδεύεται από αιμοδυναμική αστάθεια γίνεται με άμεση παρεντερική χορήγηση αντιπηκτικών φαρμάκων όπως είναι η κλασική ηπαρίνη, οι μΜΒΗ ή το fondaparinux σε θεραπευτικές δόσεις και την ταυτόχρονη χορήγηση αντιβιταμίνης Κ. Το αρχικό αυτό στάδιο πρέπει να διαρκεί τουλάχιστον 5 ημέρες και σε κάθε περίπτωση τόσο όσο απαιτείται μέχρι το INR να ανέλθει και να διατηρηθεί πάνω από 2 για τουλάχιστον 24 ώρες.⁵³

Η κλασική ηπαρίνη χορηγείται αρχικά σε ενδοφλέβια bolus έγχυση 80 IU/Kg ΒΣ και στη συνέχεια είτε με συνεχή στάγδην ενδοφλέβια έγχυση με αντλία σε δόση 18 IU/kg ανά ώρα, η οποία προσαρμόζεται ώστε το aPTT να είναι 1,5 με 2 φορές μεγαλύτερο του μάρτυρα ή η συγκέντρωση της anti-Xa δραστηριότητας στο πλάσμα να κυμαίνεται από 0,3-0,7 IU/ml, είτε με τη μορφή υποδό-

ριων ενέσεων αρχικά σε δόση 333 IU/Kg (η πρώτη δόση) και ακολούθως 250 IU/Kg δύο φορές ημερησίως.⁵⁴

Οι μΜΒΗ χορηγούνται υποδορίως σε θεραπευτική δόση η οποία προσαρμόζεται στο βάρος του ασθενούς, μία ή δύο φορές την ημέρα ανάλογα με το σκεύασμα.

Το fondaparinux χορηγείται υποδορίως μία φορά την ημέρα σε δόση 7,5mg για ασθενείς μεταξύ 50-100Kg, σε δόση των 5mg για ασθενείς κάτω των 50 κιλών και σε δόση των 10mg σε ασθενείς άνω των 100kg.

Σήμερα μετά τη διαπίστωση ότι οι μΜΒΗ και το fondaparinux έχουν τουλάχιστον την ίδια αποτελεσματικότητα με την κλασική ηπαρίνη και λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες προτιμώνται έναντι της κλασικής ηπαρίνης. Συνιστάται δε η επιλογή μιας μΜΒΗ η οποία χορηγείται μια φορά έναντι αυτών που χορηγούνται δύο φορές την ημέρα.

Περιφερική ΕΒΦΘ των κάτω άκρων (Isolated Distal Deep Vein Thrombosis)

Η ιδανική αντιμετώπιση της μεμονωμένης περιφερικής ΕΒΦΘ των κάτω άκρων δεν έχει μέχρι σήμερα απόλυτα καθοριστεί. Στις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες (9th ACCP του 2012) προτείνονται δύο επιλογές. Σε ασθενείς με περιφερική ΕΒΦΘ που περιορίζεται αποκλειστικά στις φλέβες κάτω από το γόνατο, χωρίς έντονη συμπτωματολογία και χωρίς παράγοντες κινδύνου για επέκταση της θρόμβωσης σε κεντρικότερες φλέβες, προτείνεται η διαδοχική διενέργεια Triplex φλεβών για 2 εβδομάδες, έναντι της αντιπηκτικής αγωγής. Αντιπηκτική αγωγή δίνεται μόνο στην περίπτωση που διαπιστωθεί επέκταση του θρόμβου κεντρικότερα. Αντιθέτως σε ασθενείς με έντονα συμπτώματα ή παράγοντες κινδύνου για επέκταση προτείνεται εξ αρχής αντιπηκτική αγωγή. Παράγοντες κινδύνου για επέκταση του θρόμβου θεωρούνται: τα θετικά d-dimers, η εκτεταμένη θρόμβωση (θρόμβος μεγαλύτερος από 5cm σε μήκος ή μεγαλύτερος από 7mm σε διάμετρο), ο θρόμβος που βρίσκεται εγγύς κεντρικών φλεβών, η εντόπιση της θρόμβωσης σε πολλαπλές φλέβες, το ενεργό νεόπλασμα, το προηγηθέν ΘΕΕ και η απουσία αναστρέψιμων παραγόντων κινδύνου για την θρόμβωση.^{55,56}

Στους ασθενείς τόσο με περιφερική όσο και με κεντρική ΕΒΦΘ προτείνεται η πρώιμη κινητοποίηση έναντι της κατάκλισης αφού έχει διαπιστωθεί ότι η ακινητοποίηση των ασθενών δεν ελαττώνει ούτε τη συχνότητα αλλά ούτε και την βαρύτητα μιας ΠΕ,⁵⁷ αντιθέτως έχει βρεθεί ότι με την άμεση κινητοποίηση ελαττώνεται το ποσοστό εμφάνισης μεταθρομβωτικού συνδρόμου και βελτιώνεται η ποιότητα ζωής των ασθενών. Η απόφαση για την άμεση ή όχι κινητοποίηση των ασθενών με ΠΕ εξαρτάται πρωτίστως από την κλινική κατάστασή τους. Σε ασθενείς αιμοδυναμικά σταθερούς χωρίς καρδιακή δυσλειτουργία δεν είναι απαραίτητη η ακινητοποίηση.⁵⁸

Η διάρκεια και η ένταση του πόνου και του οιδήμα-

τος μετά από κεντρική ΕΒΦΘ των κάτω άκρων μπορεί να περιοριστούν σημαντικά με αντιθρομβωτικές κάλτσες, ενώ δεν είναι βέβαιο εάν αυτές ελαττώνουν και τον κίνδυνο υποτροπής. Οι κάλτσες θα πρέπει να εφαρμόζονται αμέσως μετά την έναρξη της αντιπηκτικής αγωγής και να ασκούν πίεση 30-40mmHg στα σφυρά.⁵⁹

Θρομβόλυση

Τα αποτελέσματα μιας μεταανάλυσης έδειξαν ότι η συστηματική θρομβόλυση ελαττώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης μεταθρομβωτικού συνδρόμου με κόστος όμως έναν σημαντικό αυξημένο αριθμό μειζόνων αιμορραγιών. Κατά συνέπεια η συστηματική θρομβόλυση δεν συνιστάται στους ασθενείς με ΕΒΦΘ, εκτιμάται όμως ότι θα μπορούσαν να ωφεληθούν από αυτή αυστηρά επιλεγμένοι ασθενείς με συγκεκριμένα χαρακτηριστικά. Τέτοιοι είναι οι ασθενείς με εκτεταμένη κεντρική ΕΒΦΘ (λαγονομηριαία ή μαζική θρόμβωση των κάτω άκρων) με διάρκεια συμπτωμάτων μικρότερη από 14 ημέρες, που έχουν προσδόκιμο επιβίωσης τουλάχιστον ένα έτος και δεν διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.⁶⁰ Στους ασθενείς αυτούς έναντι της συστηματικής θρομβόλυσης προτείνεται η περιοχική θρομβόλυση με καθετήρα η οποία φάνηκε να υπερτερεί αφού η μικρότερη ποσότητα θρομβολυτικών φαρμάκων που απαιτείται έχει ως συνέπεια και τον μικρότερο αριθμό αιμορραγικών εκδηλώσεων.⁶¹

Οι ασθενείς με ΠΕ και αιμοδυναμική αστάθεια (συστολική πίεση < 90mmHg ή καρδιογενή καταπληξία) εμφανίζουν υψηλή πρώιμη θνητότητα (>15%) και θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με συστηματική θρομβόλυση εφόσον βέβαια δεν διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Σε ασθενείς με οξεία ΠΕ και υπόταση στους οποίους αντενδείκνυται η θρομβόλυση ή όταν αυτή αποτυγχάνει προτείνεται η απομάκρυνση του θρόμβου με αναρρόφηση μέσω καθετήρα ή με χειρουργική εκτομή.

Σε αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς αλλά με δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας της καρδιάς δεν έχει επί του παρόντος καθοριστεί η ιδανική αντιμετώπιση. Βρέθηκε μεν ότι η συστηματική θρομβόλυση έναντι της αντιπηκτικής αγωγής, βελτιώνει την κλινική εξέλιξη αλλά δεν αποδείχθηκε μέχρι τώρα ελάττωση της θνητότητας. Λόγου του υψηλού κινδύνου αιμορραγίας της θρομβόλυσης, αυτή περιορίζεται σε επιλεγμένους χωρίς αντενδείξεις ασθενείς.⁶²

Φίλτρο κάτω κοίλης φλέβας

Σε ασθενείς με εν τω ΕΒΦΘ που βρίσκονται σε θεραπεία με αντιπηκτικά φάρμακα δεν συνιστάται η τοποθέτηση φίλτρου. Η τοποθέτηση φίλτρου συνιστάται μόνο στους ασθενείς με κεντρική ΕΒΦΘ ή ΠΕ όταν αντενδείκνυται η αντιπηκτική αγωγή, όπως αυτό συμβαίνει στους ασθενείς με ενεργό αιμορραγία. Έχει βρεθεί ότι η τοποθέτηση του φίλτρου στην κάτω κοίλη δεν εξαλείφει τε-

λείως τον κίνδυνο μιας ΠΕ, ενώ αυξάνει και τον κίνδυνο για ΕΒΦΘ, κατά συνέπεια όταν παρέλθει ο κίνδυνος της αιμορραγίας θα πρέπει να ξαναρχίσει η συμβατική αντιπηκτική αγωγή παρά την τοποθέτηση του φίλτρου.⁶³

Θεραπεία εδραίωσης

Μετά την οξεία φάση ακολουθεί η θεραπεία εδραίωσης με αντιβιταμίνες Κ. Η ελάχιστη διάρκεια της αντιπηκτικής αγωγής για όλους ανεξαιρέτως τους ασθενείς με ΘΕΕ δεν πρέπει να είναι μικρότερη από 3 μήνες, καθώς διαπιστώθηκε ότι ο κίνδυνος υποτροπής τις πρώτες εβδομάδες μετά το επεισόδιο είναι ιδιαίτερα υψηλός.

Η αγωγή, σχεδόν σε όλους τους ασθενείς γίνεται με αντιβιταμίνες Κ και με έλεγχο, ώστε το INR να κυμαίνεται από 2 έως 3. Εξαιρέση αποτελούν ασθενείς με καρκίνο στους οποίους βρέθηκε ότι η μακροχρόνια για 6 μήνες αγωγή με μΜΒΗ πλεονεκτεί έναντι της καθιερωμένης αντιπηκτικής αγωγής με τις αντιβιταμίνες Κ.⁶⁴

Δευτερογενής πρόληψη - Διάρκεια αντιπηκτικής αγωγής

Ένα από τα σοβαρότερα διλήμματα κατά τη θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών, οι οποίοι έχουν υποστεί ένα ΘΕΕ είναι η λήψη της απόφασης για τη διάρκεια της αντιπηκτικής αγωγής, καθότι μία από τις σοβαρότερες επιπλοκές της ΘΕΕ είναι οι υποτροπές οι οποίες μπορεί να αποβούν μοιραίες σε ποσοστό που κυμαίνεται από 3,6 έως 10%. Στη συντριπτική πλειονότητα των ασθενών οι υποτροπές μπορεί να προληφθούν με την κατάλληλη αντιπηκτική αγωγή (δευτερογενής πρόληψη). Η αγωγή αυτή όμως δεν είναι άμοιρη κινδύνων αφού σχετίζεται με αυξημένη εμφάνιση σοβαρών αιμορραγιών. Επομένως για να προσδιοριστεί η ιδανική διάρκεια της αντιπηκτικής αγωγής θα πρέπει να σταθμιστεί ο κίνδυνος αιμορραγίας από την αντιπηκτική αγωγή έναντι του κινδύνου υποτροπής ενός θρομβωτικού επεισοδίου μετά τη διακοπή της.⁶⁵

Οι ασθενείς μετά τους 3 πρώτους μήνες θεραπείας είτε θα πρέπει να διακόψουν την αντιπηκτική αγωγή είτε θα πρέπει να τη συνεχίσουν για μεγαλύτερο διάστημα, εάν πιθανολογείται αυξημένος κίνδυνος υποτροπής και δεν διατρέχουν κίνδυνο αιμορραγίας.

Σύμφωνα με τις τρέχουσες οδηγίες, σε ασθενείς στους οποίους το ΘΕΕ συνέβη μετά από την επίδραση ενός αναστρέψιμου παράγοντα κινδύνου όπως π.χ. είναι μια χειρουργική επέμβαση ή η λήψη αντισυλληπτικών, συστήνεται η διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής μετά τη συμπλήρωση 3 μηνών, αφού διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς αυτοί διατρέχουν μικρό κίνδυνο υποτροπής (<3% τον πρώτο χρόνο).⁶⁶

Έχει βρεθεί ότι τον μεγαλύτερο κίνδυνο διατρέχουν οι ασθενείς με ιδιοπαθές θρομβωτικό επεισόδιο, δηλα-

δή εκείνοι στους οποίους το επεισόδιο συνέβη χωρίς την ύπαρξη κάποιου εκλυτικού αιτίου. Οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν υψηλό ποσοστό υποτροπών το οποίο υπολογίζεται στο 10% μετά τον πρώτο χρόνο και στο 30% μετά τον πέμπτο χρόνο και είναι υποψήφιοι για μακράς διάρκειας δευτερογενή προφύλαξη.⁶⁷

Διάρκεια αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με θρομβοφιλία

Σε γενικές γραμμές η θεραπεία και η δευτερογενής πρόληψη των θρομβοεμβολικών επεισοδίων στους θρομβοφιλικούς ασθενείς δεν διαφέρει από αυτή που εφαρμόζεται στους μη θρομβοφιλικούς. Θα πρέπει όμως να σημειωθεί ότι αυξημένο κίνδυνο υποτροπής διατρέχουν και οι ασθενείς με βαριά θρομβοφιλία όπως είναι όσοι πάσχουν από αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, όσοι είναι ομοζυγώτες στη μετάλλαξη V-Leiden ή στη μετάλλαξη της προθρομβίνης G20210A ή είναι διπλοί ετεροζυγώτες καθώς και όσοι έχουν έλλειψη αντιθρομβίνης. Όλοι αυτοί οι ασθενείς είναι υποψήφιοι για αντιπηκτική αγωγή μακράς διάρκειας έναντι περιορισμένης 6μηνης ή 12μηνης.^{68,69} Το ίδιο ισχύει και για τους ασθενείς με ενεργό νεόπλασμα στους οποίους επίσης συστήνεται μακράς διάρκειας προφύλαξη.

Όπως όμως προαναφέρθηκε η απόφαση για τη διάρκεια της αντιπηκτικής αγωγής θα καθοριστεί, αφού ληφθεί υπόψη και ο κίνδυνος αιμορραγίας που διατρέχει ο κάθε ασθενής από την αντιπηκτική αγωγή. Έτσι σε ασθενείς που εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας όπως π.χ. είναι κατεξοχήν όσοι πάσχουν από νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια, έχουν ενεργό νεοπλασματική νόσο κυρίως μεταστατική, εμφανίζουν θρομβοπενία, σακχαρώδη διαβήτη, πρόσφατο ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ιστορικό αιμορραγιών, έχουν υποβληθεί σε πρόσφατη χειρουργική επέμβαση ή είναι μεγάλης ηλικίας (>65-75 ετών) θα πρέπει να εξατομικεύεται η διάρκεια της αγωγής, ώστε το όφελος να είναι μεγαλύτερο από τις πιθανές επιπτώσεις μιας βαριάς αιμορραγίας.⁷⁰

Με τη χρήση των νέων από του στόματος αντιπηκτικών η θεώρηση της μακροχρόνιας πρόληψης ενδεχομένως να αλλάξει εφόσον τα φάρμακα αυτά αποδειχθεί ότι προκαλούν λιγότερες αιμορραγίες.

Τα νέα από του στόματος αντιπηκτικά φάρμακα στη θεραπεία και πρόληψη των ΘΕΕ

Από τα φάρμακα αυτά το Rivaroxaban είναι το μόνο το οποίο επί του παρόντος έχει λάβει έγκριση από το FDA και την EMA και χορηγείται τόσο στην αντιμετώπιση της οξείας ΕΒΦΘ και της ΠΕ, όσο και στη δευτερογενή θρομβοπροφύλαξη. Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του rivaroxaban ως μονοθεραπεία σε σχέση με

την καθιερωμένη θεραπεία στην αντιμετώπιση της οξείας θρόμβωσης ελέγχθηκαν στις μελέτες EINSTEIN-PE και EINSTEIN-DVT, ενώ στη δευτερογενή πρόληψη ελέγχθηκαν με τη μελέτη EINSTEIN-EXT. Από τα αποτελέσματα των μελετών αυτών φάνηκε ότι το ριναροξαμπάν έχει παρόμοια αποτελεσματικότητα με μικρότερα ποσοστά μειζόνων αιμορραγιών σε σχέση με την παρεντερική αγωγή που ακολουθείται από αντιβιταμίνες K.

Το ριναροξαμπάν χορηγείται σε δόση 15mg δύο φορές την ημέρα για 3 εβδομάδες και στη συνέχεια στη δόση των 20mg μία φορά την ημέρα για όσο διάστημα κριθεί ότι είναι απαραίτητο.⁷¹

Σε ό,τι αφορά στο Dabigatran, η μελέτη RECOVER-II επιβεβαίωσε τα αποτελέσματα της προγενέστερης μελέτης RECOVER, σε σχέση με την ασφάλεια και αποτελεσματικότητά του στη θεραπεία των οξέων ΘΕΕ. Παρόλα αυτά το dabigatran δεν έλαβε έγκριση και δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία στην αντιμετώπιση των οξέων ΘΕΕ αφού και στις δύο μελέτες πριν την έναρξη της θεραπείας με dabigatran χορηγήθηκε παρεντερική αντιπηκτική αγωγή με μΜΒΗ για 5 έως 11 ημέρες. Σήμερα έχουμε στη διάθεσή μας ευνοϊκά αποτελέσματα των μελετών φάσης III RE-MEDY και RE-SONATE, στις οποίες ελέγχθηκε το dabigatran στη μακροχρόνια πρό-

ληψη των ΘΕΕ, βάσει των οποίων αναμένεται η έγκριση του φαρμάκου για τη συγκεκριμένη ένδειξη.⁷²

Για το Arixaban και το Edoxaban βρίσκονται σήμερα σε εξέλιξη ή έχουν ολοκληρωθεί και αναμένεται η εκτίμηση των αποτελεσμάτων τους μελέτες φάσης III (AMPLIFY, AMPLIFY-EXT, HOKUSAI-VTE), οι οποίες έχουν ως σκοπό τον έλεγχο της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του arixaban αλλά και ενός άλλου εκλεκτικού αναστολέα του παράγοντα Xa του edoxaban, τόσο στη θεραπεία των οξέων ΘΕΕ όσο και στη δευτερογενή τους πρόληψη.⁷³

Αναφορικά με τη θέση της ασπιρίνης στη δευτερογενή πρόληψη των ΘΕΕ, σύμφωνα με τις μελέτες ASPIRE και WARFASA στις οποίες διαπιστώθηκε ελάττωση κατά 32% των ΘΕΕ χωρίς να παρατηρηθεί αύξηση του ποσοστού των αιμορραγιών με τη χρήση ασπιρίνης στη δευτερογενή πρόληψη των ΘΕΕ, αυτή θα μπορούσε να αποτελέσει εναλλακτική επιλογή μετά βέβαια την τρίμηνη θεραπεία εδραίωσης. Ιδιαίτερα πιστεύεται ότι θα μπορούσαν να ωφεληθούν άτομα τα οποία εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο για ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό ή καρδιαγγειακό επεισόδιο ή τα οποία ενώ διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο υποτροπής μιας θρόμβωσης είναι απρόθυμα να λάβουν για μεγάλο χρονικό διάστημα αντιπηκτικά.^{74,75}

Prevention and treatment of thromboembolism in thrombophilic patients

by Fotios I. Girtovitis

Blood Centre, General University Hospital AHEPA, Thessaloniki, Greece

ABSTRACT: Deep vein thrombosis and pulmonary embolism are two manifestations of the same disease, namely venous thromboembolism (VTE). Venous thromboembolism is a common disease with an annual incidence of 1 per 1000 person. A serious complication of VTE is recurrent, which is fatal in 4 to 10% of patients. In the majority of the patients recurrence can be prevented by appropriated antithrombotic treatment. The prevention of VTE is divided into primary and secondary. As primary thromboprophylaxis is the use of anticoagulation in patients to prevent venous thromboembolism in those that are considered to be at high risk of developing thrombosis (surgery, long-distance travelers, chronically immobilized patients, etc.) but have not previously had VTE. Secondary prophylaxis is applicable in patients who already have undergone an episode so that it does not reoccur. Patients with deep vein thrombosis or non-massive pulmonary embolism are usually started on parenteral administration of heparin or fondaparinux followed by vitamin K antagonists. Recently a new oral direct Xa inhibitor, rivaroxaban is licensed for the initial treatment of VTE as well as the long-term prevention of recurrence. The duration of anticoagulation should be at least 3 months, anticoagulation can be stopped in patients with a VTE provoked by a transient risk factor including surgery, trauma or pregnancy. Patients with unprovoked VTE are at higher risk of recurrence and prolonged anticoagulation is recommended.

Βιβλιογραφία

1. White H. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003; 107:14-18.
2. Hirsh J, Bauer K, Donati M, et al. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest*. 2008; 133:141-159.
3. Wanat A. Novel oral anticoagulants: a review of new agents. *Postgrad Med*. 2013; 125:103-114.

4. Pabinger I, Vossen Y, Lang J, et al. Mortality and inherited thrombophilia: results from the European Prospective Cohort on Thrombophilia. *J Thromb Haemost.* 2012; 10:217-322.
5. Castellucci A, Cameron C, Le Gal G, et al. Efficacy and safety outcomes of oral anticoagulants and antiplatelet drugs in the secondary prevention of venous thromboembolism: systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2013; 347:5133-5140.
6. Wong P, Baglin T. Epidemiology, risk factors and sequel of venous thromboembolism. Review. *Phlebology.* 2012; 27:2-11.
7. Kuipers S, Cannegieter C, Middeldorp S, et al. The absolute risk of venous thrombosis after air travel: a cohort study of 8,755 employees of international organizations. *PLoS Med.* 2007; 4:290-301.
8. Kuipers S, Venemans A, Middeldorp S, et al. The risk of venous thrombosis after air travel: contribution of clinical risk factors. *Br J Haematol.* 2014 Jan 15. doi:10.1111/bjh.12724.
9. Schreijer J, Cannegieter C, Doggen J, Rosendaal R. The effect of flight-related behavior on the risk of venous thrombosis after air travel. *Br J Haematol.* 2009; 144:425-429.
10. Bartholomew R, Schaffer L, McCormick F. Air travel and venous thromboembolism: minimizing the risk. *Cleve Clin J Med.* 2011; 78:111-122.
11. Watson G, Baglin P. Guidelines on travel-related venous thrombosis. *Br J Haematol.* 2011; 152:31-34.
12. Cesarone R, Belcaro G, Nicolaidis N, et al. Venous thrombosis from air travel: the LONFLIT3 study- prevention with aspirin vs low molecular weight heparin (LMWH) in high-risk subjects: a randomized trial. *Angiology.* 2002; 53:1-6.
13. Mahan E, Fisher D, Stephenson J, Fu C, Spyropoulos C. Thromboprophylaxis patterns, risk factors, and outcomes of care in the medically ill patient population. *Thromb Res.* 2013; 132:520-526.
14. Cohen T, Tapson F, Bergmann F, et al. ENDORSE Investigators. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet.* 2008; 371:387-394.
15. Leizorovicz A, Mismetti Z. Preventing Venous Thromboembolism in Medical Patients. *Circulation.* 2004; 110:13-19.
16. Cohen AT, Aikman R, Arcelus JI, et al. Assessment of venous thromboembolism risk and the benefits of thromboprophylaxis in medical patients. *Thromb Haemost.* 2005; 94:750-759.
17. Spyropoulos C. Risk assessment of venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Curr Opin Pulm Med.* 2010; 16:419-425.
18. MacLean S, Mulla S, Akl A, et al. Patient values and preferences in decision making for antithrombotic therapy: a systematic review: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012; 14:(suppl):1-23.
19. Decousus H, Tapson F, Bergmann F, et al. IMPROVE Investigators. Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients: findings from the IMPROVE investigators. *Chest.* 2011; 139:69-79.
20. Kahn R, Lim W, Dunn S, et al. Prevention of VTE in non-surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012; 141:e195.
21. Cohen T, Spiro E, Büller R, et al. Extended-duration rivaroxaban thromboprophylaxis in acutely ill medical patients: MAGELLAN study protocol. *J Thromb Thrombolysis.* 2011; 31:407-416.
22. Goldhaber Z, Leizorovicz A, Kakkar A, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. *N Engl J Med.* 2011; 365:2167-2177.
23. Hull D, Schellong M, Tapson F, et al. EXCLAIM (Extended Prophylaxis for Venous ThromboEmbolism in Acutely Ill Medical Patients with Prolonged Immobilization) study. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2010; 153:8-18.
24. Sharma A, Chatterjee S, Lichstein E, Mukherjee D. Extended thromboprophylaxis for medically ill patients with decreased mobility: does it improve outcomes? *J Thromb Haemost.* 2012; 10:2053-2061.
25. Gatt E, Paltiel O, Bursztym M. Is prolonged immobilization a risk factor for symptomatic venous thromboembolism in elderly bedridden patients? Results of a historical - cohort study. *Thromb Haemost.* 2004; 91:538-543.
26. Liperoti R, Pedone C, Lapane KL, Mor V, Bernabei R, Gambassi G. Venous thromboembolism among elderly patients treated with atypical and conventional antipsychotic agents. *Arch Intern Med.* 2005; 165:2677-2682.
27. Kahn R, Lim A, Dunn L, et al. Prevention of VTE in non-surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. 9th ed: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012; 141:195-226.
28. White H, Zhou H, Romano S. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost.* 2003; 90:446-455.
29. Heit A, Silverstein D, Mohr N, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A population-based case-control study. *Arch Intern Med.* 2000; 160:809-815.
30. Caprini A, Arcelus I, Reyna J. Effective risk stratification of surgical and nonsurgical patients for venous thromboembolic disease. *Semin Hematol.* 2001; 38:12-19.
31. Mismetti P, Laporte S, Darmon JY, Buchmuller A, Decousus H. Metaanalysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. *Br J Surg.* 2001; 88:913-930.
32. Agnelli G, Bergqvist D, Cohen T, Gallus S, Gent M. Randomized clinical trial of postoperative fondaparinux versus perioperative dalteparin for prevention of venous thromboembolism in high-risk abdominal surgery. *Br J Surg.* 2005; 92:1212-1220.
33. Kakkar V, Cohen T, Edmonson A, et al. Low molecular

- weight versus standard heparin for prevention of venous thromboembolism after major abdominal surgery. The Thromboprophylaxis Collaborative Group. *Lancet*. 1993; 341:259-265.
34. Amaragiri V, Lees A. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library* 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
 35. Turpie G, Bauer A, Caprini J, Comp C, Gent M, Muntz J. Fondaparinux combined with intermittent pneumatic compression (IPC) versus IPC alone in the prevention of VTE after major abdominal surgery: Results of the APOLLO study. *J Thromb Haemost*. 2005; 3:1046.
 36. Nurmohamed T, Verhaeghe R, Haas S et al. A comparative trial of a low molecular weight heparin (enoxaparin) versus standard heparin for the prophylaxis of postoperative deep vein thrombosis in general surgery. *Am J Surg*. 1995; 169:567-571.
 37. Goldhaber Z. Venous thromboembolism: An ounce of prevention. *Mayo Clin Proc*. 2005; 80:725-726.
 38. Lyman H, Khorana A, Kuderer M, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2013; 31:2189-2204.
 39. Goldhaber Z, Dunn K, Mac Dougall C. New onset of venous thromboembolism among hospitalized patients at Brigham and Women's Hospital is caused more often by prophylaxis failure than by withholding treatment. *Chest*. 2000; 118:1680-1684.
 40. Quinlan J, Eriksson I. Novel oral anticoagulants for thromboprophylaxis after orthopaedic surgery. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2013; 26:171-182.
 41. Kinov P, Tanchev P, Ellis M, Volpin G. Antithrombotic prophylaxis in major orthopaedic surgery: an historical overview and update of current recommendations. *Int Orthop*. 2014; 38:169-175.
 42. Turpie AG. Venous thromboembolism prophylaxis: role of factor Xa inhibition by fondaparinux. *Surg Technol Int*. 2004; 13:261-267.
 43. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). S3- Leitlinien Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE). 2010.
 44. Mirkazemi C, Bereznicki R, Peterson M. Thromboprophylaxis following hip and knee arthroplasty. *Intern Med J*. 2013; 43:124-129.
 45. Geerts H, Jay M, Code I, et al. A comparison of low-dose heparin with low-molecular-weight heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med*. 1996; 335:701-707.
 46. Eriksson BI, Bauer KA, Lassen MR, Turpie AG. Steering Committee of the Pentasaccharide in Hip-Fracture Surgery Study. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery. *N Engl J Med*. 2001; 345:1298-1304.
 47. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012; 141:278-325.
 48. Knudson M, Ikossi G, Khaw L, Morabito D, Speetzen S. Thromboembolism after trauma: an analysis of 1602 episodes from the American College of Surgeons National Trauma Data Bank. *Ann Surg*. 2004; 240:490-498.
 49. Wienert V, Partsch H, Gallenkemper G, et al. Leitlinien der DGP: Intermittierende pneumatische Kompression (IPK oder AIK). *Phlebologie*. 2005; 3:176-180.
 50. Karmy-Jones R, Jurkovich J, Velmahos C, Burdick T, et al. Practice patterns and outcomes of retrievable vena cava filters in trauma patients: an AAST multicenter study. *J Trauma*. 2007; 62:17-25.
 51. Anderson DR, Dunbar MJ, Bohm ER, et al. Aspirin versus low-molecular-weight heparin for extended venous thromboembolism prophylaxis after total hip arthroplasty: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2013; 158:800-806.
 52. Steinberg I. Aspirin after dalteparin was noninferior to continued dalteparin for preventing VTE after total hip arthroplasty. *Ann Intern Med*. 2013; 159:doi:10.7326.
 53. Wells PS, Forgie MA, Rodger MA. Treatment of venous thromboembolism. *JAMA*. 2014; 311:717-728.
 54. Holbrook A, Schulman S, Witt M, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012; 141:152-184.
 55. Palareti G, Schellong S. Isolated distal deep vein thrombosis: what we know and what we are doing. *J Thromb Haemost*. 2012; 10:11-19.
 56. Palareti G. How I treat isolated distal deep vein thrombosis. *Blood*. 2014; Epub ahead of print
 57. Kahn SR, Shrier I, Kearon C. Physical activity in patients with deep venous thrombosis: a systematic review. *Thromb Res*. 2008; 122:763-773.
 58. Beer JH, Burger M, Gretener S, Bernard-Bagattini S, Bounameaux H. Outpatient treatment of pulmonary embolism is feasible and safe in a substantial proportion of patients. *J Thromb Haemost*. 2003; 1:186-187.
 59. Bauersachs R, Haas S. Thromboembolieprophylaxe in der Inneren Medizin und der hausärztlichen Versorgung. *Der Internist*. 2010; 51:314-324.
 60. Watson L, Broderick C, Armon P. Thrombolysis for acute deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 1:CD002783.
 61. Enden T, Haig Y, Klow E, et al. Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2012; 379:31-42.
 62. Lankeit M, Konstantinides S. Lungenembolie - Update 2013. *Dtsch Med Wochenschr*. 2013; 138:1557-1560.
 63. Rajasekhar A, Streiff B. Vena cava filters for management of venous thromboembolism: a clinical review. *Blood Rev*. 2013; 27:225-241.

64. Kearon C, Ginsberg S, Anderson R, et al. SOFAST Investigators. Comparison of 1 month with 3 months of anticoagulation for a first episode of venous thromboembolism associated with a transient risk factor. *J Thromb Haemost.* 2004; 2:743-749.
65. Eichinger S. Anticoagulation after venous thromboembolism. Deciding on the optimal duration *Hämostaseologie.* 2013; 33:211-217.
66. Kearon C, Akl A, Comerota J, et al. American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest.* 2012; 141:419-494.
67. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematol.* 2007; 92:199-205.
68. Taliani R, Becattini C, Agnelli G, et al. Duration of anticoagulant treatment and recurrence of venous thromboembolism in patients with and without thrombophilic abnormalities. *Thromb Haemost.* 2009; 101:596-598.
69. Kearon C, Ak A. Duration of anticoagulant therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood.* 2014; Feb 4. [Epub ahead of print].
70. Palareti G, Cosmi B. Bleeding with anticoagulation therapy who is at risk, and how best to identify such patients. *Thromb Haemost.* 2009; 102:268-278.
71. Burness B, Perry M. Rivaroxaban: a review of its use in the treatment of DVT of pulmonary embolism and the prevention of recurrent venous thromboembolism. *Drugs.* 2014; 74:243-262.
72. Agnelli G, Becattini C, Franco L. New oral anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2013; 26:151-161.
73. Brodmann M. Do novel oral anticoagulants do better than standard therapy in the treatment of deep vein thrombosis? *Hämostaseologie.* 2013; 33:218-224.
74. Becattini C, Agnelli G, Schenone A, et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2012; 366:1959-1967.
75. Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, et al. ASPIRE Investigators. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2012; 367:1979-1987.