

# Οξεία φλεβική θρόμβωση στις αιμοσφαιρινοπάθειες

Βασιλική Δανηλάτου<sup>1</sup>, Ελισάβετ Γρουζή<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αιματολογίας, European University Cyprus, Συντονίστρια Ερευνητικών Προγραμμάτων, Eunomia Ltd

<sup>2</sup>Συντονίστρια Διευθύντρια Νοσοκομειακής Υπηρεσίας Αιμοδοσίας Γ.Α.Ο.Ν.Α. «Ο Άγιος Σάββας»

## 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η δρεπανοκυτταρική αναιμία και οι θαλασσαιμίες καθώς και άλλες αιμοσφαιρινοπάθειες που χαρακτηρίζονται από χρόνια αιμόλυση, αναποτελεσματική ερυθροποίηση και υπερφόρτωση σιδήρου λόγω αυξημένης απορρόφησης εμφανίζουν υπερπηκτικότητα και αυξημένη συχνότητα φλεβικών θρομβώσεων. Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί είναι πολύπλοκοι και συνοδεύονται από αυξημένη παραγωγή θρομβίνης, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, προσκόλληση ερυθροκυττάρων, κυκλοφορούντα μικροσωματίδια και ενεργοποίηση αιμοπεταλίων και ουδετερόφιλων.

Σύμφωνα με τις υπάρχουσες μελέτες, οι ασθενείς με β-θαλασσαιμία διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο (1.7 και 9.2%) θρομβοεμβολής, που είναι περίπου 10 φορές υψηλότερος από τον φυσιολογικό πληθυσμό. Η φλεβική θρομβοεμβολή (ΦΘΕ) είναι συχνότερη σε ασθενείς με ενδιάμεση θαλασσαιμία, ενώ η αρτηριακή σε ασθενείς με μείζονα β-θαλασσαιμία. Συγκεκριμένα εκτιμάται ότι η συχνότητα της ΦΘΕ είναι περίπου 4 φορές πιο συχνή στην ενδιάμεση θαλασσαιμία σε σύγκριση με τη μείζονα θαλασσαιμία. Οι ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο έχουν 4-100 φορές αυξημένο κίνδυνο για θρομβοεμβολική νόσο σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Αντίστοιχα κατά την κύηση ο κίνδυνος είναι αυξημένος κατά 5 φορές σε σχέση με τις υγιείς εγκύους.

Η διάγνωση και αντιμετώπιση της ΦΘΕ στους ασθενείς με μεσογειακή αναιμία ή άλλες αιμοσφαιρινοπάθειες είναι σε γενικές γραμμές ίδια με το γενικό πληθυσμό. Παρόλα αυτά οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν αρκετές ιδιαιτερότητες, ως προς τη διάγνωση αλλά και τη διαχείριση. Δυστυχώς δεν υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες ούτε τυχαιοποιημένες μελέτες για να βοηθήσουν στην

κλινική ιατρική απόφαση, που σε πολλές περιπτώσεις είναι δύσκολη και εξατομικευμένη καθώς οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν πολλές συννοσηρότητες, όπως κίρρωση ήπατος, καρδιακή ανεπάρκεια, σακχαρώδη διαβήτη και πνευμονική υπέρταση που παράλληλα αυξάνουν και τον αιμορραγικό κίνδυνο. Έτσι οι θεράποντες ιατροί προσπαθούν να προσαρμόσουν τις κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της ΦΘΕ που αφορούν το γενικό πληθυσμό σε αυτήν την ευαίσθητη και ιδιαίτερη κατηγορία ασθενών υπολογίζοντας ταυτόχρονα τόσο τον θρομβωτικό όσο και τον αιμορραγικό κίνδυνο. Επιπλέον δεν είναι ξεκάθαρο αν τα παραδοσιακά μοντέλα εκτίμησης θρομβωτικού και αιμορραγικού κινδύνου είναι αξιόπιστα σε αυτούς τους ασθενείς, δυσκολεύοντας ακόμη περισσότερο τις θεραπευτικές αποφάσεις. Για αυτό κρίνεται αναγκαία η ανάπτυξη ειδικών προγνωστικών εργαλείων καθώς και θεραπευτικών οδηγιών σε αυτούς τους ασθενείς τόσο για την πρωτογενή θρομβοπροφύλαξη όσο και για τη δευτερογενή.

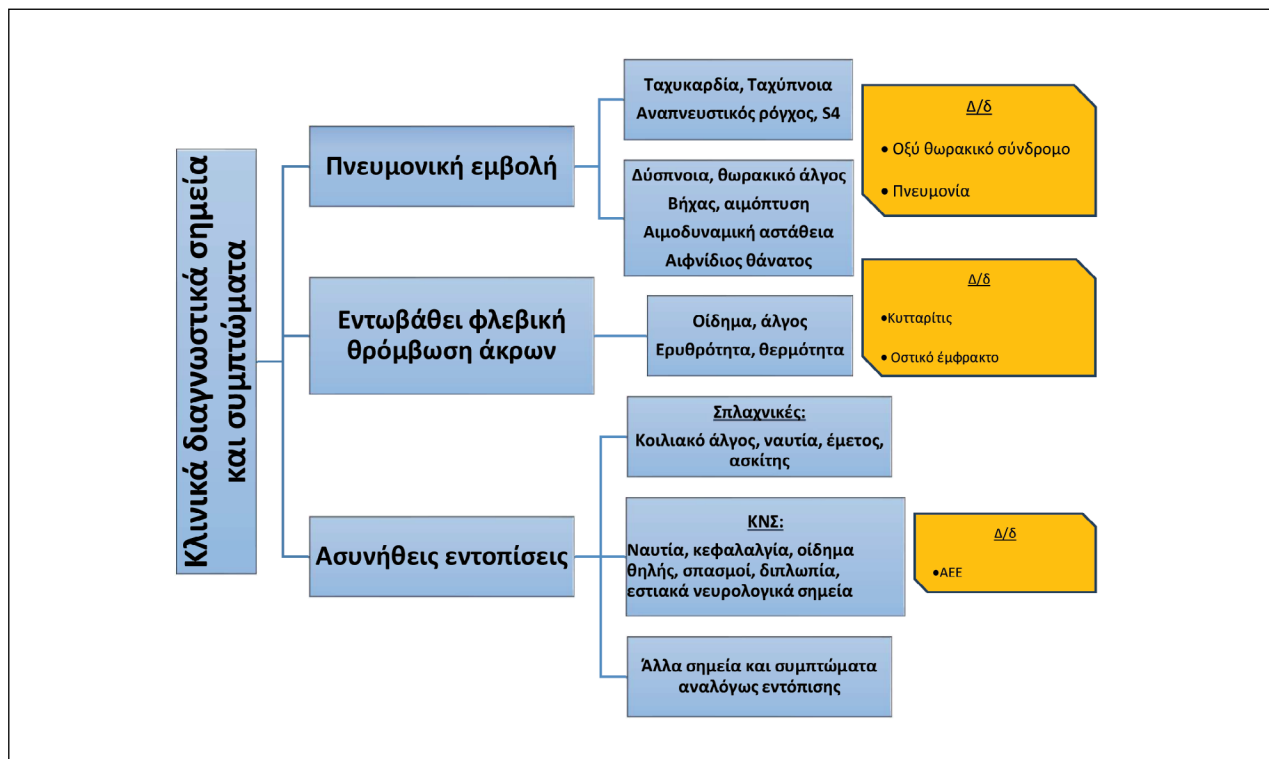
## 2. ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διαγνωστική προσέγγιση είναι παρόμοια με αυτή του γενικού πληθυσμού. Με βάση την παρουσία ή όχι ύποπτων κλινικών συμπτωμάτων και σημείων κατά τη φυσική εξέταση, ο γιατρός αποφασίζει αν θα προχωρήσει σε περαιτέρω εργαστηριακό και απεικονιστικό έλεγχο (Εικόνα 1). Σημαντική διαφορά στην προσέγγιση της διάγνωσης σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό είναι ότι τα d-dimers καθώς και τα εργαλεία αξιολόγησης της πιθανότητας διάγνωσης ΦΘΕ, Wells & Geneva που χρησιμοποιούνται στο διαγνωστικό αλγόριθμο για θρομβώσεις στο γενικό πληθυσμό, έχουν φτωχή προγνωστική αξία στους ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθειες. Τα d-dimers είναι αυξημένα ειδικά στη δρεπανοκυτταρική αναιμία και επηρεάζονται κατά τις φλεβο-αποφρακτικές εκδηλώσεις. Για το λόγο αυτό στους ασθενείς αυτούς όποτε υπάρχει κλινική υποψία έστω και χαμηλή είναι προτιμότερο να

Αλληλογραφία:

Vasiliki Danilatos

E-mail: v.danilatos@euc.ac.cy, vicky@eunomia.ltd



**Εικόνα 1.** Κλινικά σημεία και συμπτώματα που θέτουν κλινική υποψία φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου.

Συντμήσεις: Δ/δ: διαφορική διάγνωση, ΚΝΣ: κεντρικό νευρικό σύστημα, ΑΕΕ: αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

γίνεται απεικονιστική εξέταση προκειμένου να ξεκαθαριστεί η ύπαρξη ή όχι ΦΘΕ. Η χρήση των d-dimers και των εργαλείων αξιολόγησης του κινδύνου μπορούν να γίνουν επικουρικά αλλά χρειάζεται περαιτέρω αξιολόγηση και επικύρωση των συγκεκριμένων εργαλείων στους ασθενείς αυτούς.

Επιπλέον, πολλές φορές είναι δύσκολη η διαφορική διάγνωση βασισμένη μόνο στην κλινική συμπτωματολογία, π.χ μεταξύ πνευμονικής εμβολής και οξέος θωρακικού συνδρόμου ή πνευμονίας, όπως και μεταξύ εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης άκρων και κυτταρίτιδας, δερματικών ελκών και οστικών εμφράκτων στους ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία. Σε κάθε περίπτωση αμφιβολίας ο απεικονιστικός έλεγχος θα βοηθήσει στην ορθότερη διάγνωση (Εικόνα 2). Αντίστοιχα, η παρουσία αρνητικών d-dimers διατηρούν την υψηλή αρνητική προγνωστική αξία τους στην κατηγορία αυτή των ασθενών.

Οι εικόνες 3 και 4 απεικονίζουν τη διαγνωστική προσέγγιση σε ασθενείς με πνευμονική εμβολή και ή χωρίς αιμοδυναμική αστάθεια.

## Σχόλια

- Όσον αφορά τις ενδείξεις ελέγχου θρομβοφιλίας καθώς και το πότε θα πρέπει να διενεργούνται σε σχέση με το οξύ επεισόδιο θρόμβωσης ισχύουν οι

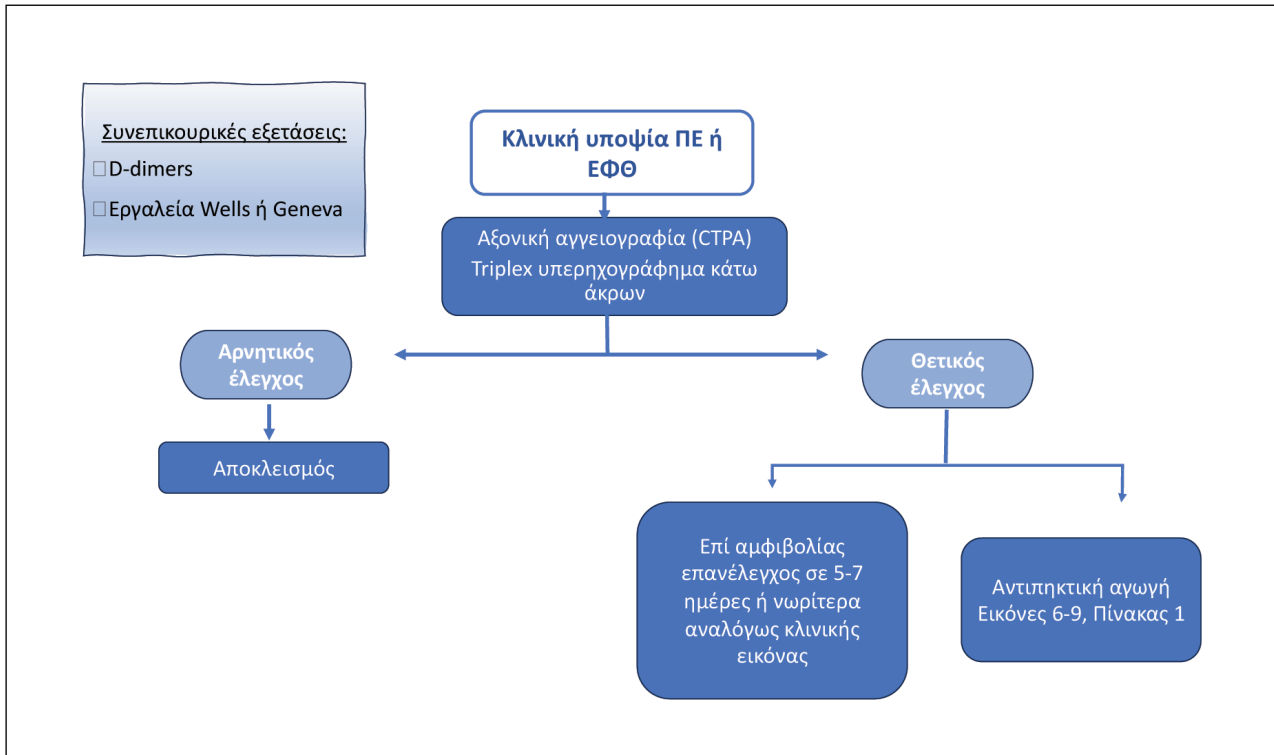
ιδιες οδηγίες που ισχύουν για το γενικό πληθυσμό.

- Μετά από θρόμβωση ασυνήθιστων εντοπίσεων είναι σημαντικό να γίνεται έλεγχος για παροξυντική νυχτερινή αιμοσφαιρινουρία (PNH) και έλεγχος για μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα (έλεγχος για μεταλλάξεις JAK2 V617F, JAK2 exon 12, CALR, MPL).

## 3. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

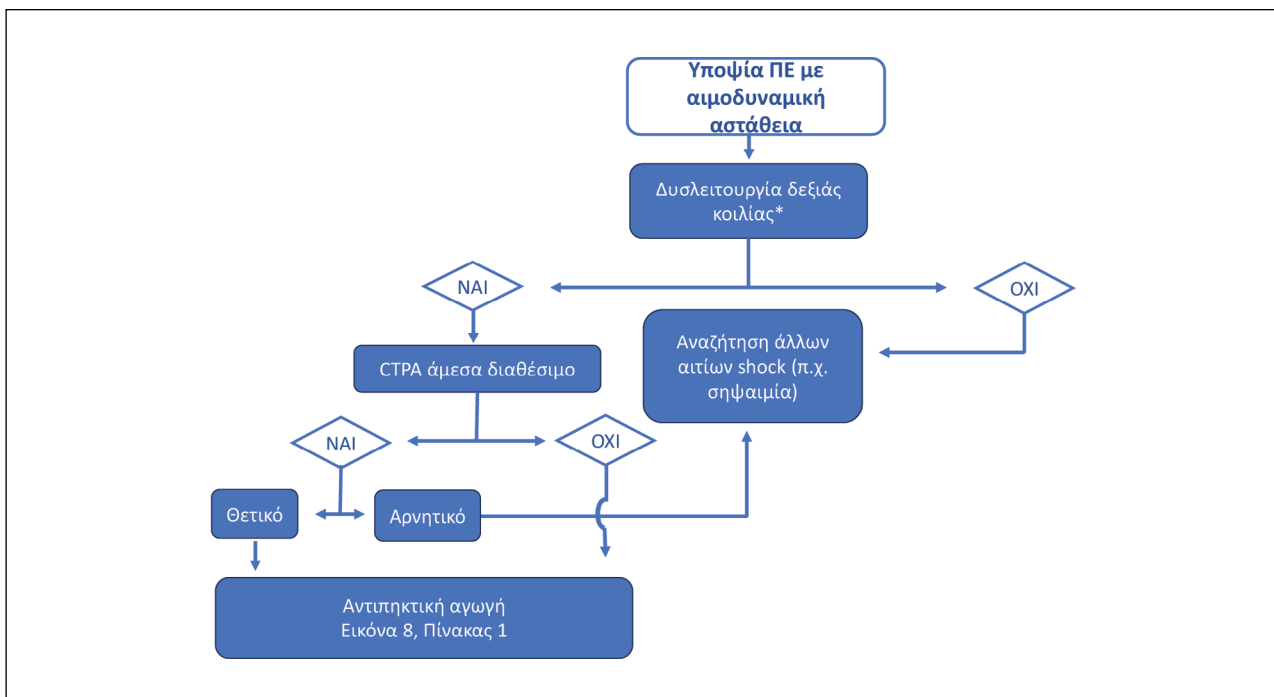
Οι ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθειες που διαγιγνώσκονται με οξύ θρομβοεμβολικό επεισόδιο πρέπει να λάβουν αντιπηκτική θεραπεία σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες που αφορούν το γενικό πληθυσμό. Έτσι όσον αφορά τον τύπο της θεραπείας, οι χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες και τα από του στόματος νεότερα αντιπηκτικά (Direct Oral AntiCoagulants, DOACs) αποτελούν θεραπεία πρώτης επιλογής. Προσοχή απαιτείται για τους ασθενείς που εμφανίζουν νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια, ενώ πρέπει να εξατομικεύεται η θεραπεία με DOACs εάν συνυπάρχουν καταστάσεις όπως, ενεργός καρκίνος, αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο ή συγχρόνηση κάποιου φαρμάκου με σημαντική αλληλεπίδραση.

Τώρα όσον αφορά τη διάρκεια της αντιπηκτικής θεραπείας θα πρέπει να συνεκτιμάται ο κίνδυνος υποτρο-



**Εικόνα 2.** Γενικός διαγνωστικός αλγόριθμος ΦΘΕ στους ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθειες.

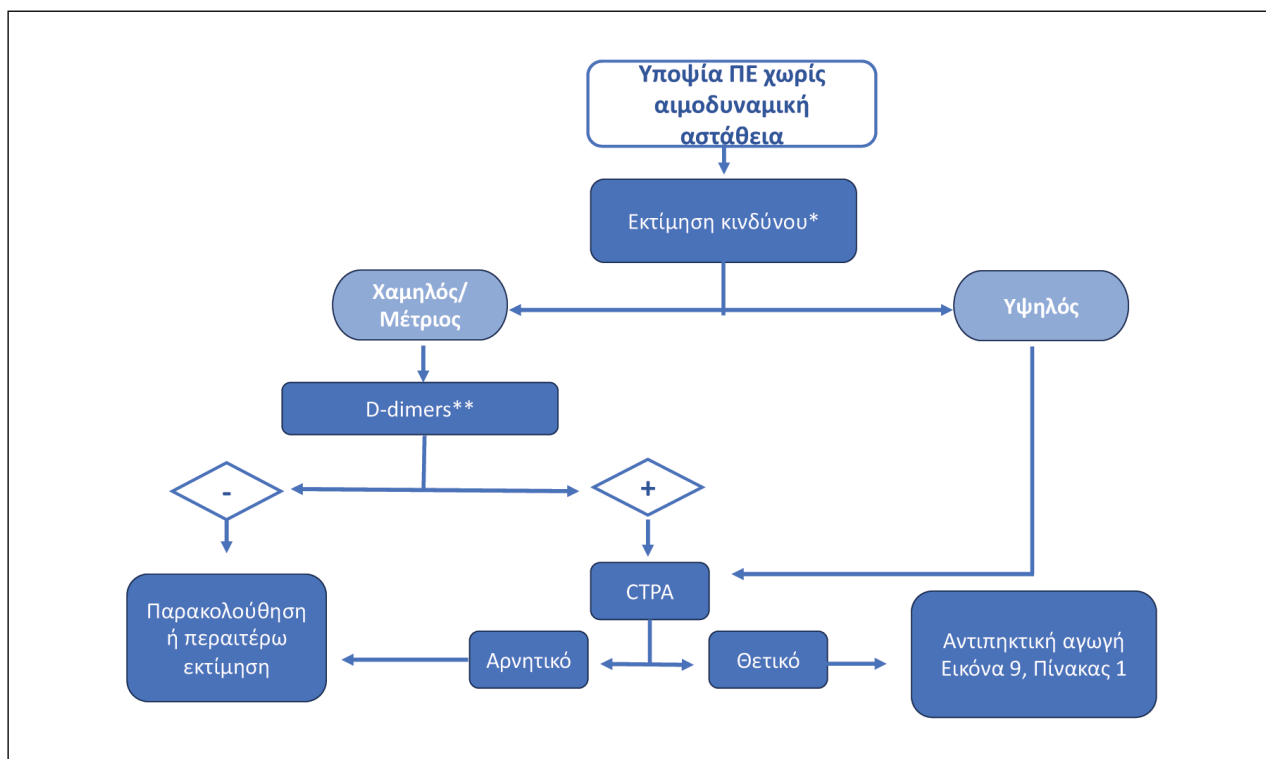
Συντμήσεις: CTPA: computed tomography pulmonary angiography, ΠΕ: πνευμονική εμβολή, ΕΦΘ: εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση.



**Εικόνα 3.** Διαγνωστικός αλγόριθμος ΠΕ με αιμοδυναμική αστάθεια στους ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθειες.

\*Διάγνωση με διαθωρακικό υπερηχογράφημα καρδιάς παρά την κλίνη. Συμπληρωματικές εξετάσεις που μπορεί να βοηθήσουν στη διάγνωση: Υπερηχογράφημα Doppler κάτω άκρων αμφοτερόπλευρα, διοισοφάγιο υπερηχογράφημα καρδιάς, triplex κάτω άκρων.

Συντμήσεις: CTPA: computed tomography pulmonary angiography, ΠΕ: πνευμονική εμβολή.



**Εικόνα 4.** Διαγνωστικός αλγόριθμος ΠΕ χωρίς αιμοδυναμική αστάθεια στους ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθειες.

\*Κλινική συνεκτίμηση ή χρήση των εργαλείων εκτίμησης κινδύνου π.χ. Wells, Geneva (προσοχή δεν έχουν επικυρωθεί σε ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθειες).

\*\*Προσοχή τα d-dimers μπορεί να είναι αυξημένα σε ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθειες χωρίς την παρουσία πνευμονικής εμβολής.

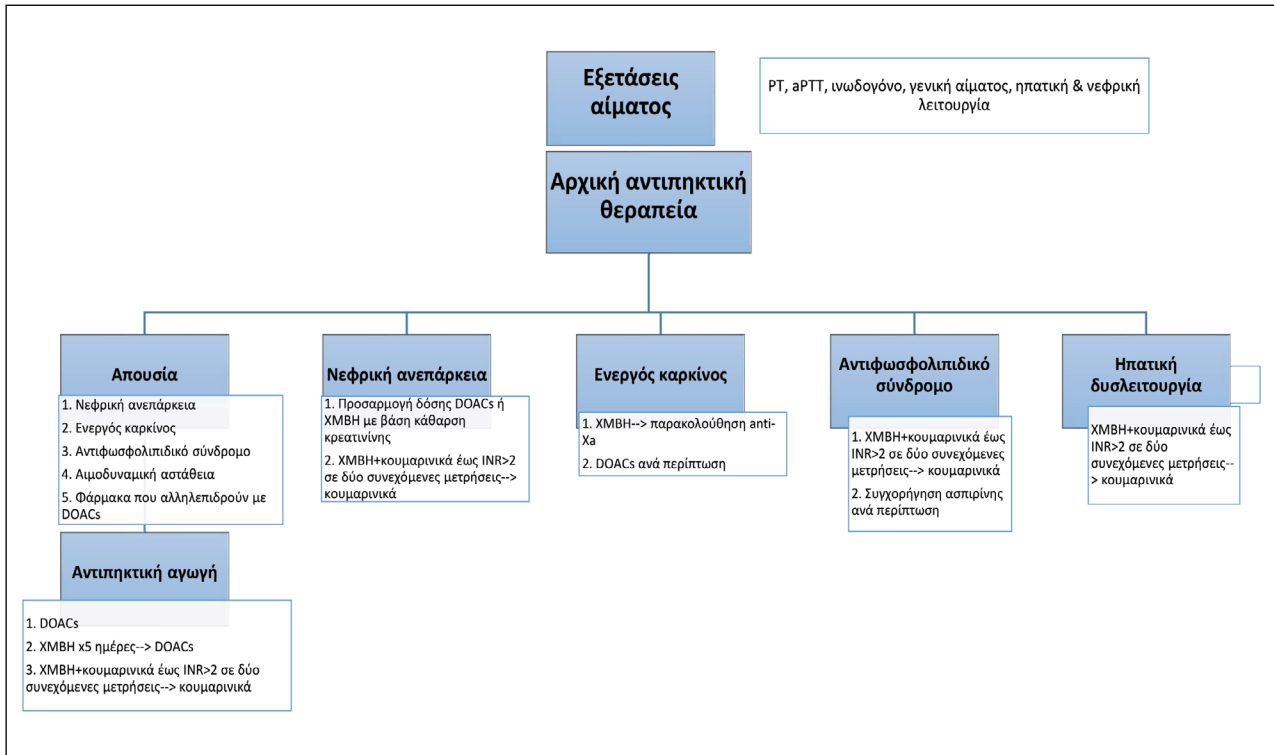
πής έναντι του κινδύνου αιμορραγίας ανά περίπτωση. Οι ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθειες που παρουσιάζουν φλεβική θρόμβωση εμφανίζουν την ίδια πιθανότητα υποτροπής με το γενικό πληθυσμό, αν και κάποιες μελέτες παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο υποτροπής ειδικά στη δρεπανοκυτταρική αναιμία και την ενδιάμεση μεσογειακή αναιμία. Για το λόγο αυτό, στους ασθενείς αυτούς πολύ συχνά εφαρμόζεται η πρακτική της διαβίου ή μακρόχρονης αντιπηκτικής αγωγής. Περαιτέρω τυχαιοποιημένες μελέτες χρειάζονται προκειμένου να καθοριστεί με ακρίβεια η διάρκεια της αντιπηκτικής αγωγής σε αυτούς τους ασθενείς. Για παράδειγμα, σε μια προκλητή από χειρουργείο εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση κάτωθεν του γόνατος σε νεαρό άντρα ηλικίας 22 ετών μπορεί να σταματήσει με ασφάλεια η θεραπευτική αγωγή μετά από 3 μήνες θεραπείας; Ποια είναι η βέλτιστη διάρκεια θεραπείας σε μια γυναίκα ηλικίας 25 ετών με εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση άνωθεν του γόνατος κατά τη διάρκεια της κύησης; Δεν υπάρχουν σαφείς απαντήσεις για όλες αυτές τις κατηγορίες ασθενών και η διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να εξατομικεύεται αναλόγως των παραγόντων κινδύνου. Σε κάθε περίπτωση ο θεράπων ιατρός μαζί με τον ασθενή θα πρέπει να συναποφασίσουν τόσο ζυγίζοντας τον αιμορραγικό και

θρομβωτικό κίνδυνο του ασθενούς αλλά λαμβάνοντας υπόψιν και τις προσωπικές επιθυμίες και τρόπο ζωής του ασθενούς.

Οι Εικόνες 5-9 παρουσιάζουν θεραπευτικούς αλγόριθμους για τους διάφορους τύπους θρομβώσεων. Στον Πίνακα 1 αναφέρονται οι δοσολογίες των αντιπηκτικών ανά περίπτωση, ενώ στον Πίνακα 2 οι αντενδείξεις χορήγησης αντιπηκτικής αγωγής.

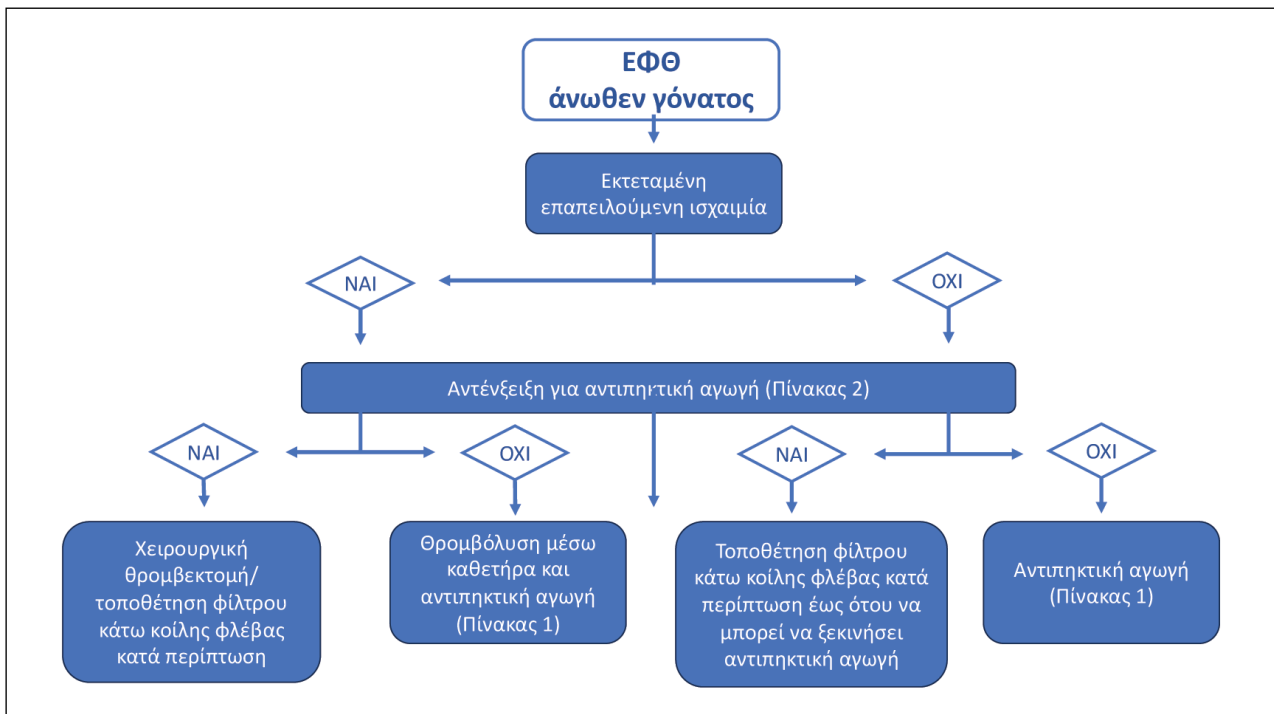
### Σχόλια:

- Τα DOACs φαίνεται να είναι ασφαλή για τη θεραπεία της φλεβικής θρομβοεμβολής στους ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθειες. Πρόσφατη συστηματική ανάλυση έδειξε ότι ο κίνδυνος υποτροπής είναι παρόμοιος μετά από θεραπεία με DOACs έναντι ηπαρίνης και κουμαρινικών αντιπηκτικών, ενώ τα DOACs έχουν ασφαλέστερο προφίλ με λιγότερες αιμορραγικές εκδηλώσεις. Θα πρέπει πάντα να διερευνώνται πιθανές αλληλεπιδράσεις με φάρμακα, π.χ. αντιαρρυθμικά όπως η βεραπαμίλη, κ.λ.π.
- Οι ασθενείς σε ενδιάμεση μεσογειακή αναιμία που εμφανίζουν ένα επεισόδιο φλεβικής θρόμβωσης φαίνεται να ευνοούνται αν μπου σε τακτικό πρόγραμμα μεταγ-



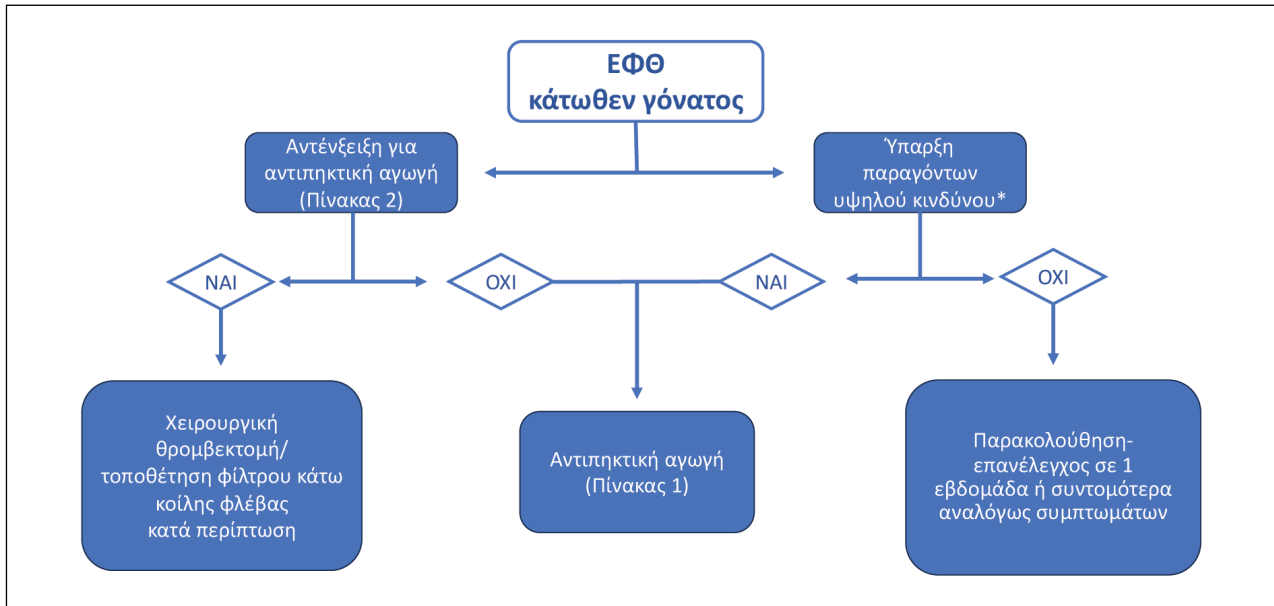
**Εικόνα 5.** Αρχική επιλογή αντιπηκτικής θεραπείας σε ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθειες και επιβεβαιωμένη ΦΘΕ.

Συντμήσεις: aPTT: activated partial thromboplastin time, INR: international normalized ratio, DOACs: direct oral anticoagulants, PT: prothrombin time, ΦΘΕ: φλεβική θρομβοεμβολική νόσος, XMBH: χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη.



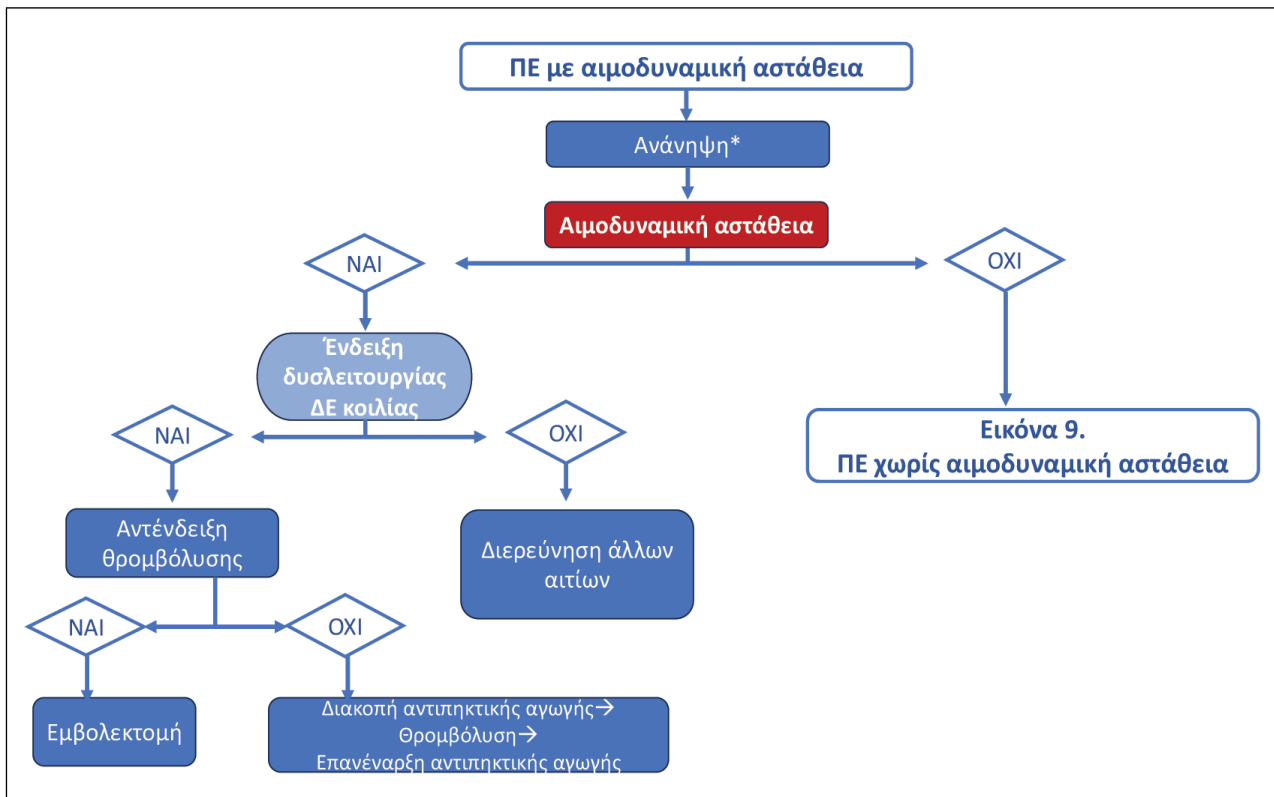
**Εικόνα 6.** Αλγόριθμος θεραπευτικής αντιμετώπισης ΕΦΘ άνωθεν γόνατος

Συντμήσεις: ΕΦΘ: εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση.



**Εικόνα 7.** Αλγόριθμος θεραπευτικής αντιμετώπισης ΕΦΘ κάτωθεν γόνατος.

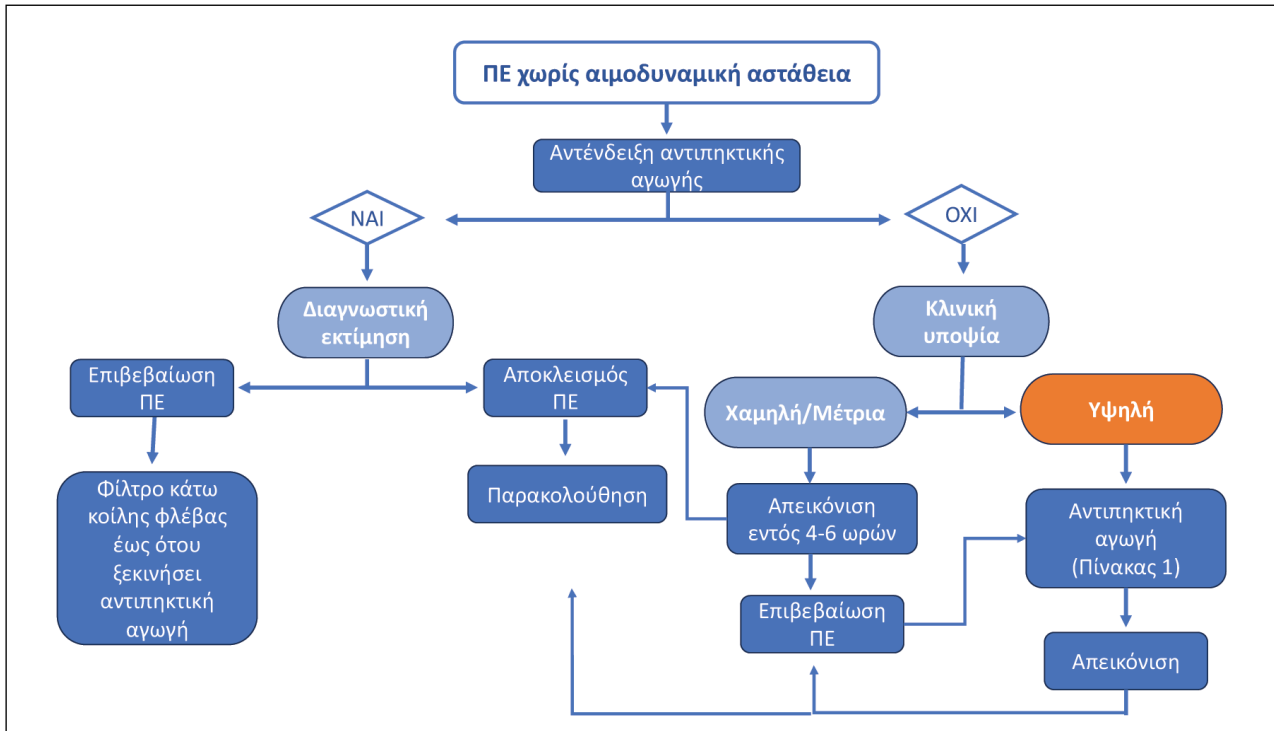
\*Υπαρξη παραγόντων υψηλού κινδύνου: α) Κίνδυνος επέκτασης άνωθεν του γόνατος, β) Εκτεταμένη θρόμβωση, όπως παρουσία θρόμβωσης σε πολλαπλές φλέβες, >5cm σε μήκος, >7mm σε διάμετρο, γ) Προηγούμενο ιστορικό θρόμβωσης, δ) Μη προκλητή θρόμβωση  
 Συντμήσεις: ΕΦΘ: εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση.



**Εικόνα 8.** Αλγόριθμος θεραπευτικής αντιμετώπισης ΠΕ με αιμοδυναμική αστάθεια.

\*Οποιοσδήποτε συνδυασμός αναπνευστικής (οξυγόνο, επεμβατικός ή μη επεμβατικός μηχανικός αερισμός) και αιμοδυναμικής υποστήριξης (ενδοφλέβια γυρά, αγγειοσπαστικά).

Συντμήσεις: ΔΕ: Δεξιά, ΠΕ: πνευμονική εμβολή.



**Εικόνα 9.** Αλγόριθμος θεραπευτικής αντιμετώπισης ΠΕ χωρίς αιμοδυναμική αστάθεια.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1.** Θεραπευτικές δοσολογίες διαφόρων αντιπηκτικών και προσαρμογή δόσης σε ηπατική και νεφρική ανεπάρκεια.

| Αντιπηκτικό            | Αρχική θεραπεία ΦΘΕ                                                                                                                                 | Θεραπεία 2γενούς πρόληψης                                                    | Επηρεασμένη νεφρική λειτουργία                                                                                                                                 | Άλλοι περιορισμοί                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Apixaban (Eliquis®)    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Αρχικά 10mg p.o. x 2 x πρώτες 7 ημέρες</li> <li>Ακολουθώ 5mg p.o. x 2 x τουλάχιστον 3-6 μήνες</li> </ul>     | <ul style="list-style-type: none"> <li>2.5 mgr.o. x2</li> </ul>              | <ul style="list-style-type: none"> <li>CrCl 15-29 ml/min → max 2.5 mgx2</li> <li>CrCl&lt;15 ml/min ή αιμοδιάλυση → αντένδειξη</li> </ul>                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Εάν &gt;2 κριτήρια:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ηλικία &gt;80</li> <li>- Βάρος&lt;60 kg</li> <li>- Creatinine&gt;1.5 mg/dl → μείωση δόσης</li> <li>- 2.5 mgr.o. x 2</li> </ul> </li> <li>ALT/AST&gt;2 UNL, Bil&gt;1.5 UNL → χορήγηση με προσοχή</li> </ul> |
| Rivaroxaban (Xarelto®) | <ul style="list-style-type: none"> <li>Αρχικά 15 mgr.o.x 2 x πρώτες 21 ημέρες</li> <li>Ακολουθώ 20 mgr.o. x 1 x 3-6 μήνες (με το φαγητό)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>10mg x 1 με ή χωρίς φαγητό</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>CrCl 15-49 ml/min → Max 15mg x 1</li> <li>CrCl&lt;15 ml/min ή αιμοδιάλυση → αντένδειξη</li> </ul>                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>ALT/AST&gt;2 UNL Bil&gt;1.5 UNL → χορήγηση με προσοχή</li> <li>Κίρρωση με διαταραχές πήξης → αντένδειξη</li> </ul>                                                                                                                                                                    |
| Enoxaparin (Clexane®)  | 1mg5/kgx2 sc                                                                                                                                        | Δε συνηθίζεται                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>Creat. Cl: 20-30 ml/min → μείωση δόσης 1mg/kgx1 sc, παρακολούθηση anti-Xa</li> <li>&lt;20ml/min → αντένδειξη</li> </ul> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1.** Θεραπευτικές δοσολογίες διαφόρων αντιπηκτικών και προσαρμογή δόσης σε ηπατική και νεφρική ανεπάρκεια (συνέχεια).

| Αντιπηκτικό                | Αρχική θεραπεία ΦΘΕ                                                               | Θεραπεία 2γενούς πρόληψης | Επηρεασμένη νεφρική λειτουργία                                                                                                                                                                                                   | Άλλοι περιορισμοί                                          |
|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Tinzaparin (Innohep®)      | 175 IU/kg x1 sc                                                                   | Δε συνηθίζεται            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Λιγότερη νεφρική απέκκριση σε σχέση με άλλες ΧΜΒΗ</li> <li>• Creat. Cl: &lt;30 ml/min παρακολούθηση anti-Xa</li> <li>• &lt;20ml/min → μείωση δόσης και παρακολούθηση anti-Xa</li> </ul> |                                                            |
| Dalteparin (Fragmin®)      | 200 IU/kgx1 sc                                                                    |                           | Αποφυγή χρήσης                                                                                                                                                                                                                   |                                                            |
| Bemiparin (Ivor®)          | 5.000-10.000 IU x1 sc                                                             | Δε συνηθίζεται            |                                                                                                                                                                                                                                  |                                                            |
| Fondaparinux (Arixtra®)    | 7.5 mgx1 sc                                                                       | Δε συνηθίζεται            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Προσοχή σε νεφρική ανεπάρκεια</li> <li>• Creat. Cl: &lt;30 ml/min → αντένδειξη</li> </ul>                                                                                               | BMI>40: 10mg x1 sc                                         |
| Aceno- coumarol (Sintrom®) | Συγχορήγηση με ΧΜΒΗ πρώτες ημέρες έως θεραπευτικό INR>2 σε δύο συνεχόμενες ημέρες | INR 2-3                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Δε χρειάζεται αλλαγή δοσολογίας</li> </ul>                                                                                                                                              | Προσοχή στις φαρμακευτικές και διατροφικές αλληλεπιδράσεις |

<sup>5</sup>Enoxaparin 1mg =100IU

Συντμήσεις: UNL: upper normal limit, IU: international units, Cr Cl: creatinine clearance, ALT: alanine aminotransferase, AST: aspartate aminotransferase, p.o: per os, s.c: subcutaneous.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 2.** Αντενδείξεις χορήγησης αντιπηκτικής αγωγής.

|                                                                                  |                                                                                                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ενεργός κλινικά σημαντική αιμορραγία</b>                                      |                                                                                                                                                                        |
| <b>Σοβαρή αιμορραγική διάθεση</b>                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Σοβαρή έλλειψη παραγόντων πήξης</li> <li>• Αιμοπετάλια &lt;20.000/μl</li> <li>• Σοβαρή αιμοπεταλιακή δυσλειτουργία</li> </ul> |
| <b>Μείζον τραύμα</b>                                                             |                                                                                                                                                                        |
| <b>Πρόσφατη ενδοκρανιακή αιμορραγία</b>                                          |                                                                                                                                                                        |
| <b>Σοβαρή μη ελεγχόμενη υπέρταση</b>                                             |                                                                                                                                                                        |
| <b>Παρουσία ενδορραχιαίου καθετήρα ή κίνδυνος αιμορραγίας στο νωτιαίο σωλήνα</b> |                                                                                                                                                                        |



- γίσεων με στόχο διατήρηση της αιμοσφαιρίνης >9g/dl.
- Η προφυλακτική χορήγηση ασπιρίνης (2-5 mg/kg/ημέρα) στους σπληνεκτομηθέντες ασθενείς με μεσογειακή αναιμία φαίνεται να είναι αποτελεσματική στην πρόληψη της ΦΘΕ. Παρόλα αυτά ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών, περίπου το 1/3 εμφανίζουν αντίσταση στην ασπιρίνη, που μπορεί πιθανώς να ξεπεραστεί με μεγαλύτερες δόσεις ασπιρίνης.
  - Η θεραπευτική χορήγηση της υδροξυουρίας φαίνεται να μειώνει το θρομβοεμβολικό κίνδυνο.
  - Στους ασθενείς με αγγειογραφική ένδειξη ΜογαΜογα θα πρέπει να συνεκτιμάται ο αυξημένος αιμορραγικός κίνδυνος.
  - Στις θρομβώσεις εγκεφαλικών φλεβών η παρουσία συνυπάρχουσας ενδοκρανιακής αιμορραγίας δεν αποτρέπει αντένδειξη έναρξης της αντιπηκτικής αγωγής.
  - Στους ασθενείς με καθαρή κρεατινίνη <50 ml/min συστήνεται μείωση δοσολογίας αντιπηκτικών.
  - Στους ασθενείς με αιμοδιάλυση ή καθαρή κρεατινίνη <15 ml/min προτιμάται η χορήγηση τινζαπαρίνης ή κουμαρινικών αντιπηκτικών.
  - Όσον αφορά τη νεφρική απέκκριση των DOACs, η απιξαμπάνη και ριβαροξαμπάνη έχουν τη μικρότερη νεφρική απέκκριση και προτιμώνται σε ασθενείς με ήπια έκπτωση νεφρικής λειτουργίας.
  - Όσον αφορά την ηπατική απέκκριση των DOACs, η δαμπιγκατράνη και ακολούθως η εντοξαμπάνη έχουν την μικρότερη ηπατική απέκκριση και προτιμώνται σε ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία.
  - Σε ηπατική ανεπάρκεια σταδίου Child-Pugh B η χορήγηση DOACs θα πρέπει να γίνεται με προσοχή, ενώ αντενδείκνυνται σε τελικού σταδίου Child-Pugh C.
  - Στους ασθενείς με θρόμβωση σε ασυμπτωτικές θέσεις

συνήθως ξεκινούμε θεραπευτική αγωγή με ΧΜΒΗ και ακολούθως χορήγηση κουμαρινικών αντιπηκτικών.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Waail Rozi, Alaa Rahhal, Elrazi A. Ali, Abdulrahman Al-Mashdali, Yousef Hilan, Ibrahim Khamees, et al. Direct oral anticoagulants in sickle cell disease: A systematic review and meta-analysis. *Blood Adv.* 2022 Sep;6(17):5061-6. Doi: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022007308>
2. Patel A, Williams H, Baer MR, Zimrin AB, Law JY. Decreased bleeding incidence with direct oral anticoagulants compared to vitamin K antagonist and Low-Molecular-Weight Heparin in patients with sickle cell disease and venous thromboembolism. *Acta Haematol.* 2019;142(4):233-8. Doi: [10.1159/000500223](https://doi.org/10.1159/000500223).
3. Vasilopoulou M, Stafylidis C, Politou M. The thrombotic spectrum of B-thalassemia. *Thrombosis Update* 2022;7:100102. <https://doi.org/10.1016/j.tru.2022.100102>.
4. Aydinok Y. Highlights on the luspatercept treatment in thalassemia. *Thalass Rep.* 2023;13(8):77-84. Available from: <https://doi.org/10.3390/thalassrep13010008>
5. Karimi M, Cohan N, De Sanctis V, Mallat NS, Taher A. Guidelines for diagnosis and management of beta-thalassemia intermedia. *Pediatr Hematol Oncol.* 2014;31(7):583-96. Doi: [10.3109/08880018.2014.937884](https://doi.org/10.3109/08880018.2014.937884)
6. Γρουζή Ε, Νομικού Ε, Τσακίρης Δ. Αιμορραγία και θρόμβωση: Παθογένεια, Κλινική εικόνα, Αντιμετώπιση. Έκδοση του Ιδρύματος της Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας. Εκδόσεις Ροτόντα; c2021.
7. Taher AT, Cappellini MD, Musallam KM. Development of a thalassemia-related thrombosis risk scoring system. *Am J Hematol.* 2019 Aug;94(8):E207-9.
8. Taher AT, Cappellini MD. How I manage medical complications of β-thalassemia in adults. *Blood* 2018 Oct;132(17):1781-91. Doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-06-818187>.