

Up-date on VTE

Grigoris T Gerotziafas

Group Thrombosis and Cancer
Cancer Biology and Therapeutics
Centre de Recherche Saint-Antoine
INSERM U938
Sorbonne Universités

Department of Hematology and Cell Therapy,
Saint Antoine Hospital, Hôpitaux Universitaires de l'Est Parisien, APHP.6

Εκπαιδευτικοί στόχοι

- Το μέγεθος και τα χαρακτηριστικά του προβλήματος της ΦΘΝ στους εξωνοσοκομειακούς ασθενείς
- Πρόληψη ΦΘΝ σε εξω-νοσοκομειακούς ασθενείς σε ασθενείς μετά την νοσηλεία για οξεία παθολογική νόσο
- Θεραπεία ΦΘΝ σε εξωνοσοκομειακούς ασθενείς
 - περιπατητικοί ασθενείς με καρκίνο
 - ιδιοπαθής ΦΘΝ
 - ΦΘΝ κατά την κύηση

Educational targets

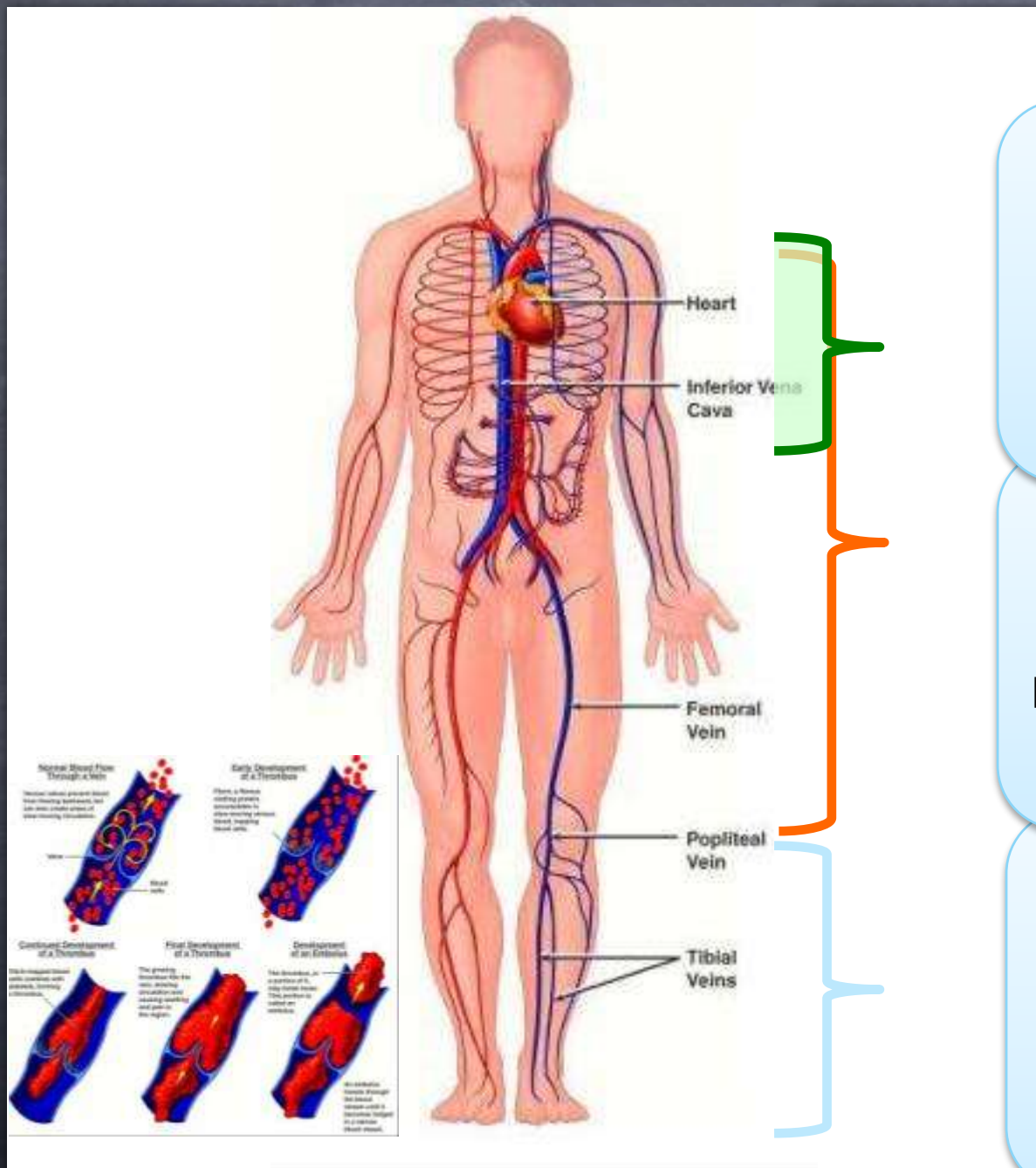
- The magnitude of the VTE problem in out-patient
- Prevention of VTE in out-hospital patients after hospitalisation for acute pathological disease
- Treatment of VTE in out-patient

Introductory notes

ΦΘΝ : ορισμοί

Φλεβική Θρομβοεμβολική Νόσος (ΦΘΝ) = εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση (ΕΒΦΘ) και/ή πνευμονική εμβολή(ΠΕ)

70% των ασθενών έχουν ΕΒΦΘ+ΠΕ
30% των ασθενών έχουν μόνο ΠΕ



Πνευμονική Εμβολή
Θρόμβωση της πνευμονικής
αρτηρίας

Κεντρική ΕΒΦΘ
ο θρόμβος σχηματίζεται στις
μηριαίες, στις λαγόνιες ή στην κάτω
κοίλη φλέβα

**Περιφερική
ΕΒΦΘ**

Φυσική εξέλιξη της ΦΘΝ χωρίς θεραπεία

Ενδονοσοκομειακή θνητότητα

- 20% σε ασθενείς με ΠΕ
- 3% σε ασθενείς με ΕΒΦΘ

Θνητότητα στον 1^ο χρόνο

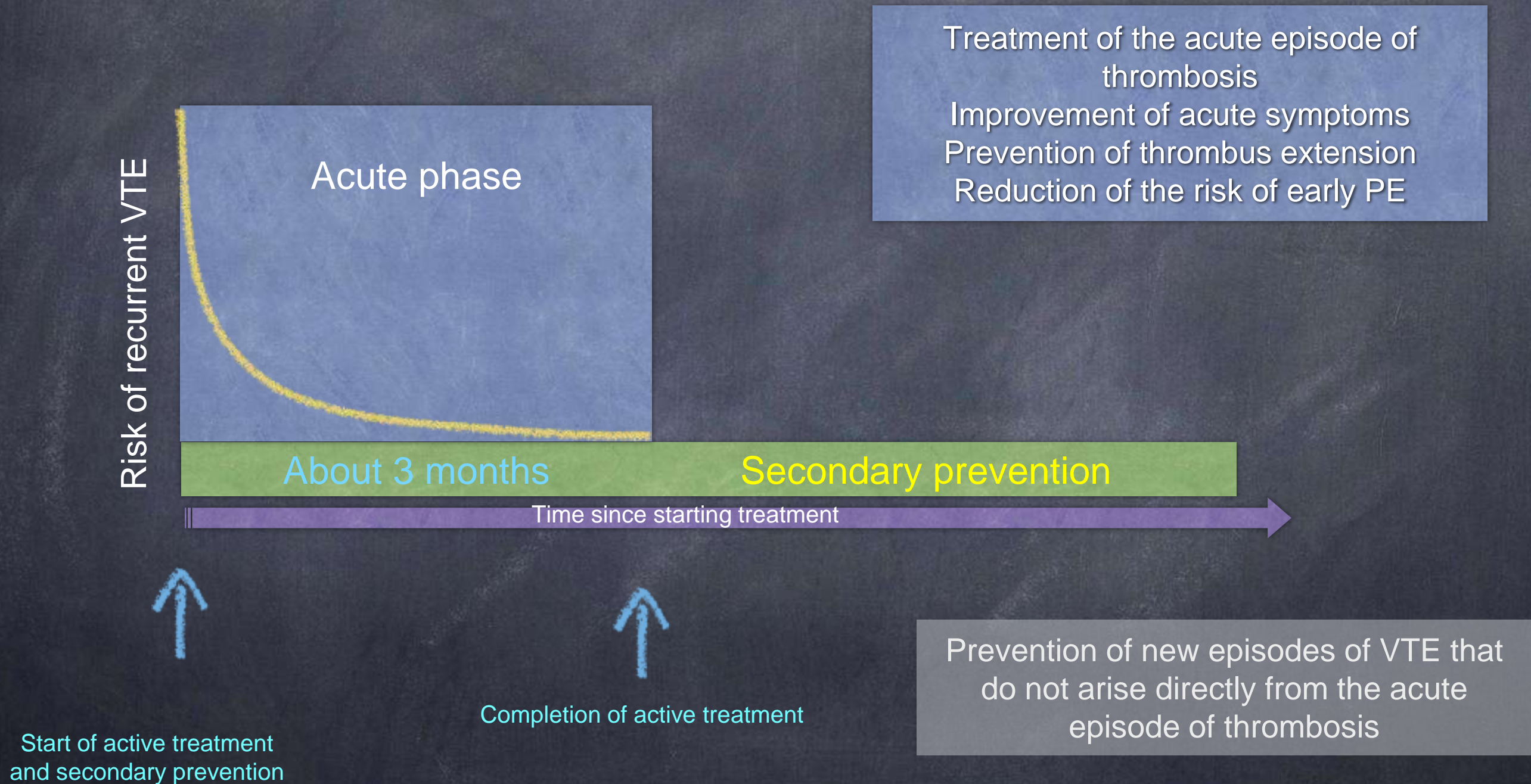
- 39% σε ασθενείς με αρχική ΠΕ
- 21% σε ασθενείς με ΕΒΦΘ

Η αντιπηκτική αγωγή μειώνει την επίπτωση της υποτροπιάζουσας νόσου από 25% σε 3% στους πρώτους 6-12 μήνες θεραπείας

VTE: some numbers

- Incidence 1-2 per 1000 population
- Around 20,000 cases in Greece every year
- Mortality rate ~10%
- Risk of developing VTE increases with age
- Estimated that 50% of cases are associated with hospitalisation
- 70% of cases of Hospital-Associated Thrombosis (HAT) are preventable
- >50% of VTE cases are in the Emergency Department
- VTE patients are admitted to hospital to initiate anticoagulation and to monitor for clinical deterioration

Phases and aims of the anticoagulant treatment in VTE



Στόχοι της αντιθρομβωτικής θεραπείας

Αντιαιμοπεταλιακά

Αναστολή της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων και μείωση της γένεσης θρομβίνης

Αντιπηκτικά

Αναστολή της πήξης και της γένεσης θρομβίνης

Θρομβολυτικά

Γρήγορη λύση του θρόμβου

Classification of the anticoagulants

Target	Agents antithrombotiques
Multiple	UFH, LMWH, danaparoide, VKA...
Specific	Inhibitors of FXa: fondaparinux, rivaroxaban, apixaban... Inhibitors of thrombin: dabigatran, argatroban, bivalirudine
Mechanism of action	
Indirect (AT-dependant)	UFH, LMWH, fondaparinux, danaparoide
Direct	rivaroxaban, apixaban, bivalirudine, dabigatran ...
Administration route	
oral	VKA, rivaroxaban, apixaban, dabigatran
parenteral	UFH, LMWH, fondaparinux, danaparoide, bivalirudine
Delay of instauration and disparition of the anticoagulant effect	
Rapid	rivaroxaban, apixaban, dabigatran, UFH, LMWH, fondaparinux, danaparoide, argatroban, bivalirudine
Delayed	VKA

LMWH: Low Molecular Weight Heparin

VKA: Vitamin K Antagonists

UFH: Unfractionated Heparin

1η περίπτωση: Διερεύνηση DVT στην κύηση

- Γυναίκα ηλικίας 36 ετών, έγκυος στην 12η εβδομάδα κύησης, BMI 22, μετά από φυσική σύλληψη, προσέρχεται στο ιατρείο με **οξεία εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση AP κάτω άκρου**. Δεν υπάρχει οικογενειακό ή ατομικό ιστορικό DVT.
- **Τι έλεγχο θα δώσουμε?**
 1. PCR FV Leiden, FII
 2. PCR FV Leiden, FII, MTHFR
 3. Το 2 και επιπλέον ομοκυστεΐνη ορού
 4. Όλα τα παραπάνω και έλεγχο για PAI-1, GPIa, ACE, κ.α
 5. Μόνο το 1ο και επιπλέον έλεγχο για αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο
 6. Έλεγχο μόνο για ΑΦΣ

1η περίπτωση: Διερεύνηση DVT στην κύηση

- Γυναίκα ηλικίας 36 ετών, έγκυος στην 12η εβδομάδα κύησης, BMI 22, μετά από φυσική σύλληψη, προσέρχεται στο ιατρείο με **οξεία εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση AP κάτω άκρου**. Δεν υπάρχει οικογενειακό ή ατομικό ιστορικό DVT.
- **Τι έλεγχο θα δώσουμε?**
 1. PCR FV Leiden, FII
 2. PCR FV Leiden, FII, MTHFR
 3. Το 2 και επιπλέον ομοκυστεΐνη ορού
 4. Όλα τα παραπάνω και έλεγχο για PAI-1, GPIa, ACE, κ.α
 5. **Μόνο το 1ο και επιπλέον έλεγχο για αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο**
 6. Έλεγχο μόνο για ΑΦΣ

2η περίπτωση: Διερεύνηση DVT στην κύηση

- Γυναίκα ηλικίας 36 ετών, έγκυος στην 12η εβδομάδα κύησης, BMI 22, μετά από φυσική σύλληψη, προσέρχεται στο ιατρείο με εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση AP κάτω άκρου. **Υπάρχει οικογενειακό ιστορικό DVT.**
- **Τι έλεγχο θα δώσουμε?**
 1. PCR FV Leiden, FII
 2. PCR FV Leiden, FII, MTHFR
 3. Όλα τα παραπάνω, και επιπλέον PC, PS, ATIII
 4. Όλα τα παραπάνω και έλεγχο για PAI-1, GPIa, ACE, κ.α
 5. Το 3 και επιπλέον ομοκυστεΐνη ορού
 6. Μόνο το 1ο και επιπλέον έλεγχο για αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο
 7. Το 5 και επιπλέον έλεγχο για αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο
 8. Έλεγχο μόνο για ΑΦΣ

2η περίπτωση: Διερεύνηση DVT στην κύηση

- Γυναίκα ηλικίας 36 ετών, έγκυος στην 12η εβδομάδα κύησης, BMI 22, μετά από φυσική σύλληψη, προσέρχεται στο ιατρείο με εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση AP κάτω άκρου. **Υπάρχει οικογενειακό ιστορικό DVT.**
- **Τι έλεγχο θα δώσουμε?**
 1. PCR FV Leiden, FII
 2. PCR FV Leiden, FII, MTHFR
 3. Όλα τα παραπάνω, και επιπλέον PC, PS, ATIII
 4. Όλα τα παραπάνω και έλεγχο για PAI-1, GPIa, ACE, κ.α
 5. **Το 3 και επιπλέον ομοκυστεΐνη ορού**
 6. Μόνο το 1ο και επιπλέον έλεγχο για αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο
 7. Το 5 και επιπλέον έλεγχο για αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο
 8. Έλεγχο μόνο για ΑΦΣ

3η περίπτωση: Έγκυος με γνωστή θρομβοφιλία, χωρίς ατομικό ιστορικό θρόμβωσης

- ⊙ Γυναίκα ηλικίας 36 ετών, έγκυος στην 6η εβδομάδα κύησης, BMI 22, μετά από φυσική σύλληψη, προσέρχεται στο ιατρείο με γνωστή θρομβοφιλία **ομόζυγη μετάλλαξη FV Leiden ή FII**
- ⊙ **Ποια θα είναι η αντιμετώπιση?**
 - ⊙ 1. Θρομβοπροφύλαξη στη διάρκεια της κύησης και στη λοχεία
 - ⊙ 2. Θρομβοπροφύλαξη μόνο στην λοχεία
 - ⊙ 3. Ανάλογα και με τους υπόλοιπους παράγοντες κινδύνου-σταδιοποίηση θρομβωτικού κινδύνου

3η περίπτωση: Έγκυος με γνωστή θρομβοφιλία, χωρίς ατομικό ιστορικό θρόμβωσης

- Γυναίκα ηλικίας 36 ετών, έγκυος στην 6η εβδομάδα κύησης, BMI 22, μετά από φυσική σύλληψη, προσέρχεται στο ιατρείο με γνωστή θρομβοφιλία **ομόζυγη μετάλλαξη FV Leiden ή FII**
- **Ποια θα είναι η αντιμετώπιση?**
 1. **ACCP 2012:** εάν δεν υπάρχει οικογενειακό ιστορικό DVT μόνο κλινική παρακολούθηση στη διάρκεια της **κύησης** και θρομβοπροφύλαξη σε οικογενειακό ιστορικό **στη λοχεία** άσχετα με το οικογενειακό ιστορικό
 2. **ACOG:** ηπαρίνη (κλασική ή μικρού MB) στην κύηση και στη λοχεία
 3. **RCOG:** σταδιοποίηση κινδύνου και γνώμη ειδικού με χορήγηση ηπαρίνης μικρού MB
 4. **SOGC:** ηπαρίνη μικρού MB (IIa FV Leiden, IIb FII)
 5. **ASH 2018:** Στην **κύηση:** FV Leiden- άσχετα με το οικογενειακό ιστορικό θρομβοπροφύλαξη. FII αν δεν υπάρχει οικογενειακό ιστορικό σύσταση για μη χορήγηση θρομβοπροφύλαξης. Εάν υπάρχει- καμιά σύσταση. Στην **λοχεία** τόσο σε FV Leiden όσο και σε FII θρομβοπροφύλαξη

4η περίπτωση: Διερεύνηση γυναίκας με καθ'εξιν αποβολές

- Γυναίκα ηλικίας 36 ετών προσέρχεται στο ιατρείο με **ιστορικό 3 καθ'εξιν εκτρώσεων-αποβολών 1ου τριμήνου (<10ης εβδομάδας)**. Δεν υπάρχει οικογενειακό ή ατομικό ιστορικό DVT.
- **Τι έλεγχο θα δώσουμε?**
 1. PCR FV Leiden, FII
 2. PCR FV Leiden, FII, MTHFR
 3. Το 2 και επιπλέον ομοκυστεΐνη ορού
 4. Όλα τα παραπάνω και έλεγχο για PAI-1, GPIa, ACE, κ.α
 5. Μόνο το 1ο και επιπλέον έλεγχο για αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο
 6. Το 5 και επιπλέον έλεγχο για αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο
 7. Έλεγχο μόνο για ΑΦΣ

4η περίπτωση: Διερεύνηση γυναίκας με καθ'εξιν αποβολές

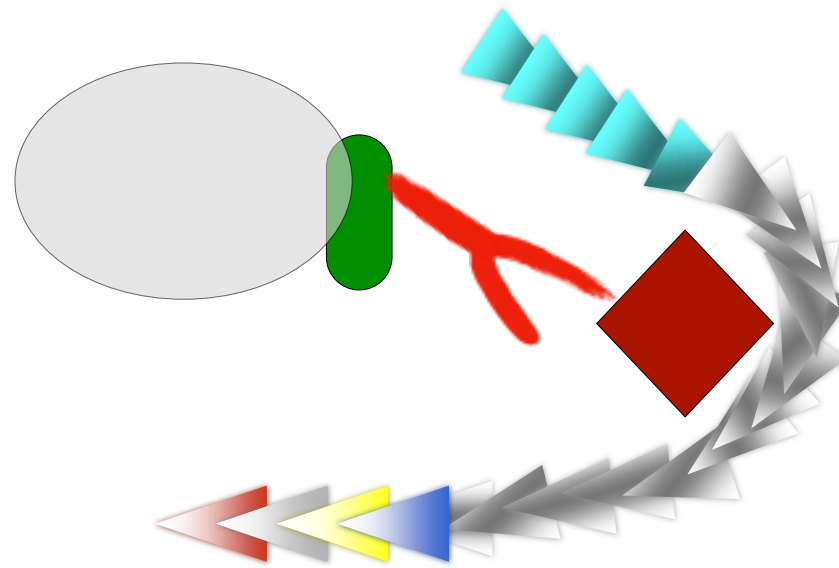
- Γυναίκα ηλικίας 36 ετών προσέρχεται στο ιατρείο με **ιστορικό 3 καθ'εξιν εκτρώσεων-αποβολών 1ου τριμήνου (<10ης εβδομάδας)**. Δεν υπάρχει οικογενειακό ή ατομικό ιστορικό DVT.
- **Τι έλεγχο θα δώσουμε?**
 1. PCR FV Leiden, FII
 2. PCR FV Leiden, FII, MTHFR
 3. Το 2 και επιπλέον ομοκυστεΐνη ορού
 4. Όλα τα παραπάνω και έλεγχο για PAI-1, GPIa, ACE, κ.α
 5. Μόνο το 1ο και επιπλέον έλεγχο για αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο
 6. Το 5 και επιπλέον έλεγχο για αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο
 7. Έλεγχο μόνο για ΑΦΣ

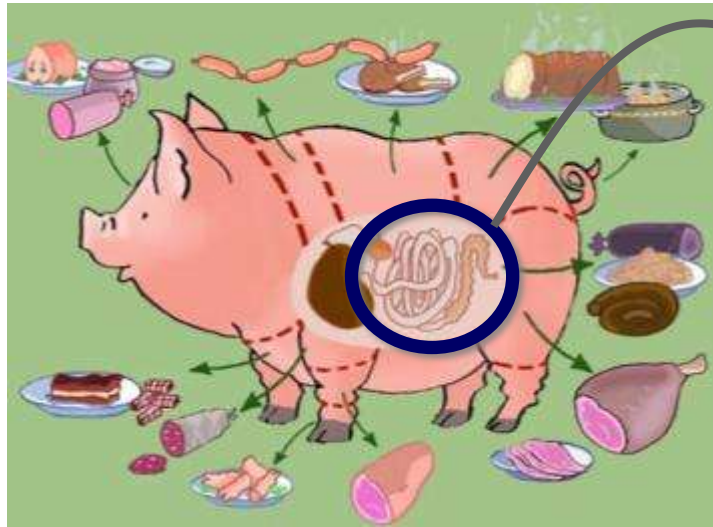
Heparin Induced Thrombocytopenia

How to manage

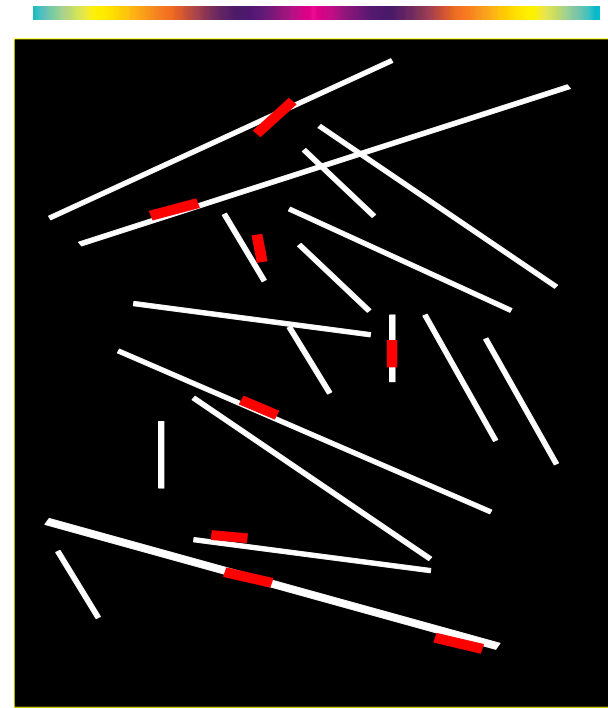
The necessary elements to HIT

1. A source of negatively charged sulfated groups :
Heparin
2. A positively charged plasma protein : PF4 or IL-8...
3. An IgG antibody with the Fc fragment
4. A receptor to trigger platelet activation : FcγRII

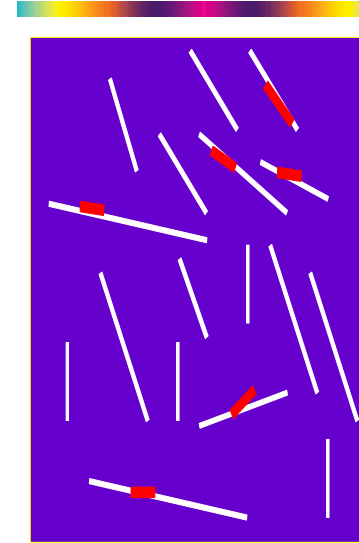




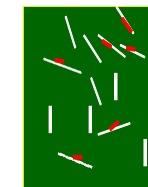
HNF



HBPM



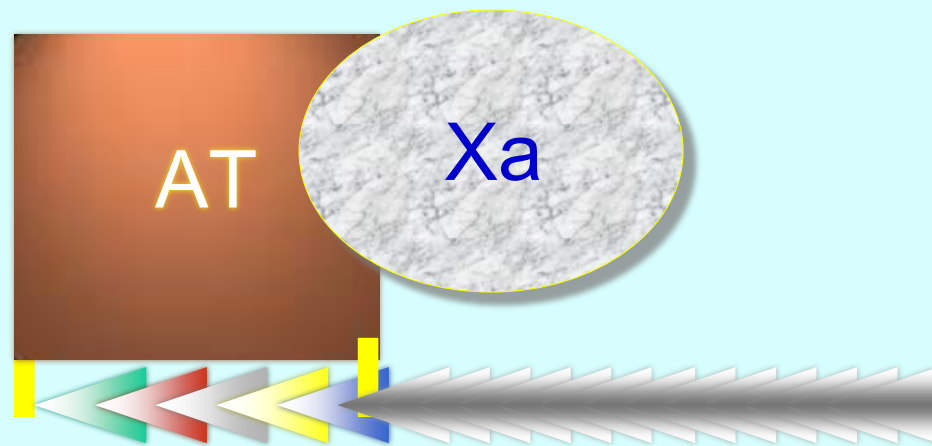
Ultra HBPM



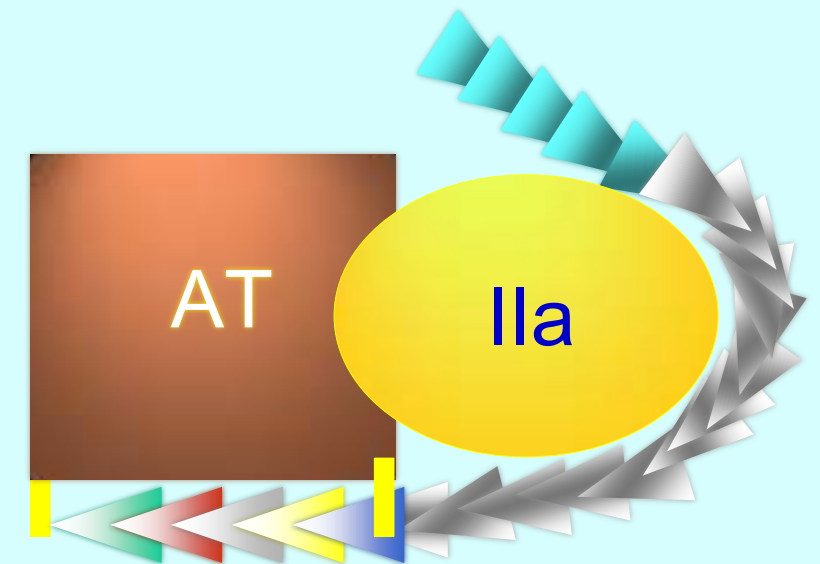
Depolymerisation

1. chimique
2. enzymatique
3. physique

Mechanism of action of UFH and LMWHs



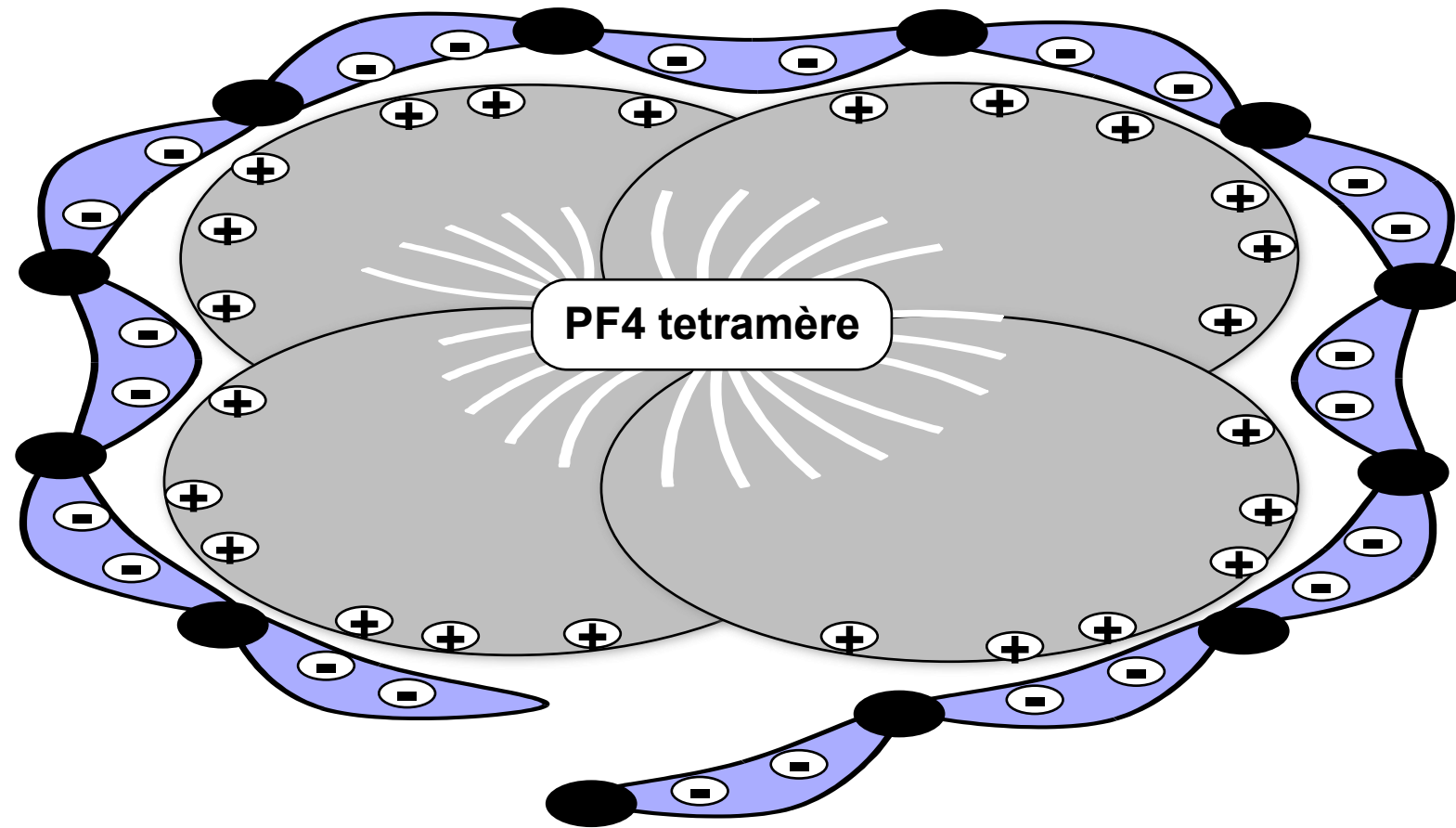
Below Critical Length Material
MW < 5400 Da
(< 18 monosaccharides)



Above Critical Length Material
> 5400 Da
(> 18 monosaccharides)

Similar mechanism for the inhibition of
FIXa

Heparin

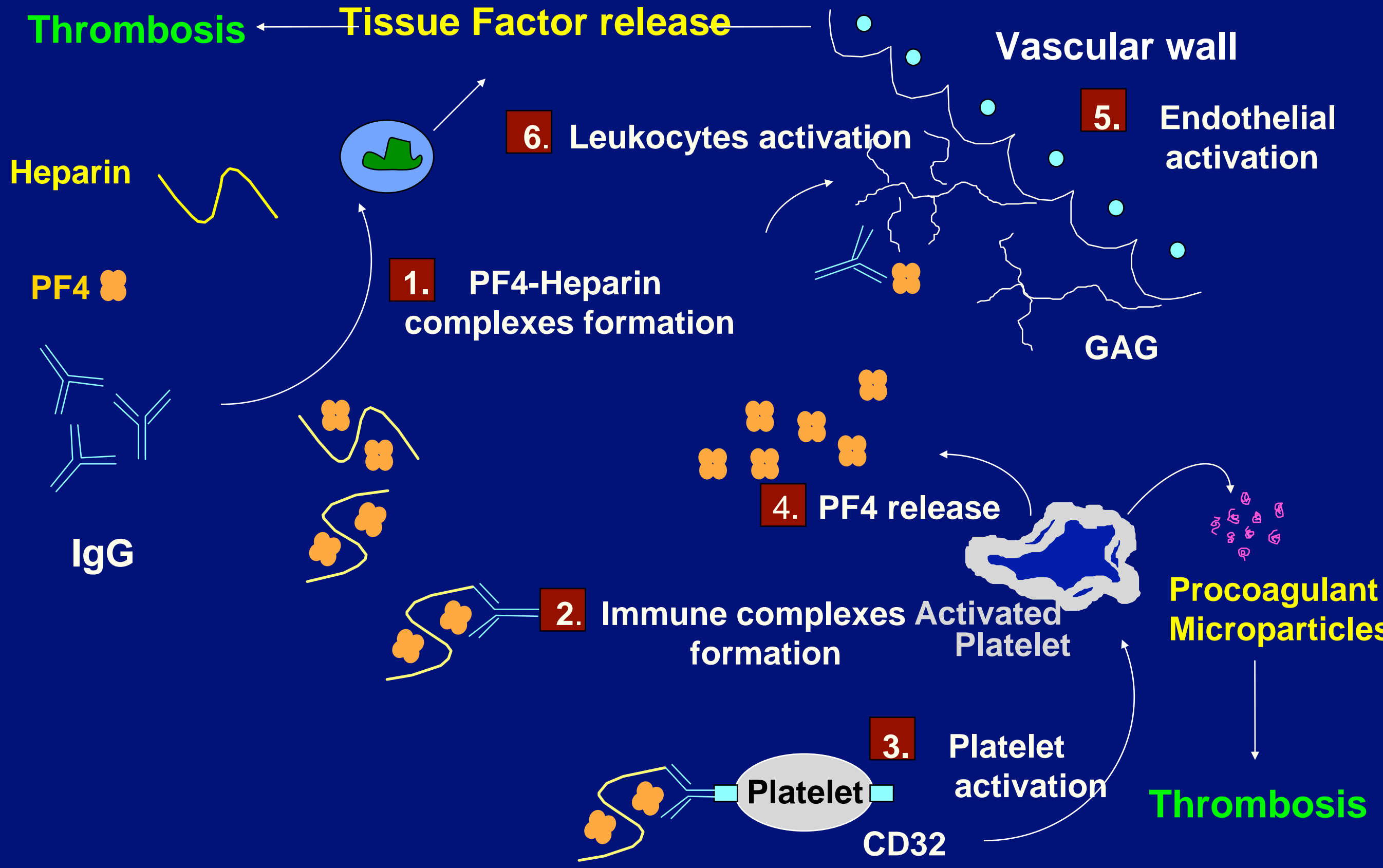


- **Conformational Modification : neo-antigens**
- **Structure/Activity Relationship :**
Oligosaccharides > Decasaccharides
with > 11 sulfate residus
⇒ Platelet Activation by HIT Ab

Leroux et al, J Thromb Haemost 2012

HIT- a host defence mechanism

- HIT antibodies can recognize PF4-coated bacteria and cause leukocyte phagocytosis
- Increased levels of surface platelet FcγRIIA expression have been found during the acute phase of patients with HIT. These decrease approximately 1–3 months later, and have been associated with disease severity
- HIT antibodies can induce proteolysis of FcγRIIA.
 - A potentially new biomarker for HIT, as proteolysis was observed only in samples from HIT patients, and not in those from control patients



HIT means...

● **H**eparin

● **H**eparin

● **H**eparin

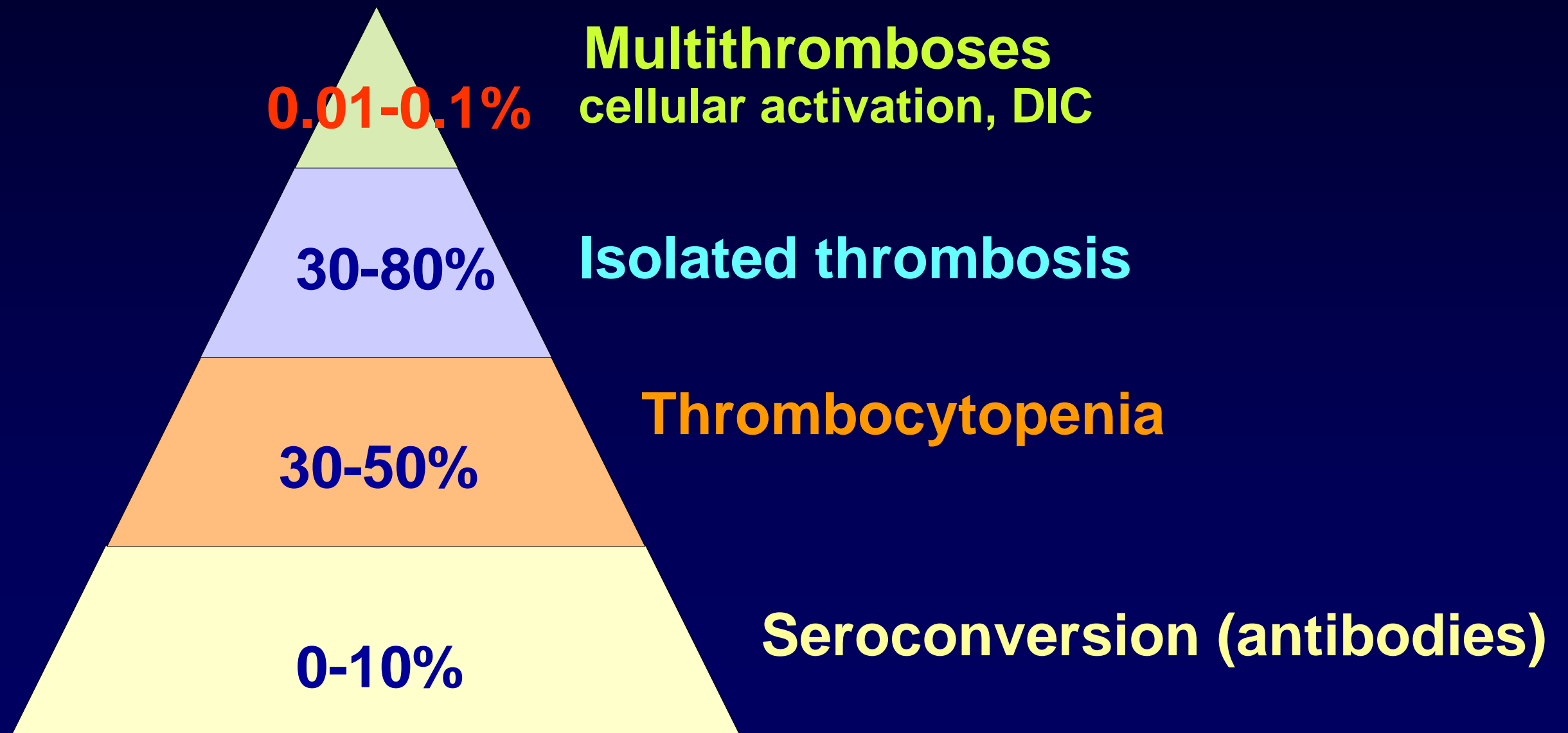
● **I**nduced

● **I**nduced

● **I**nduced

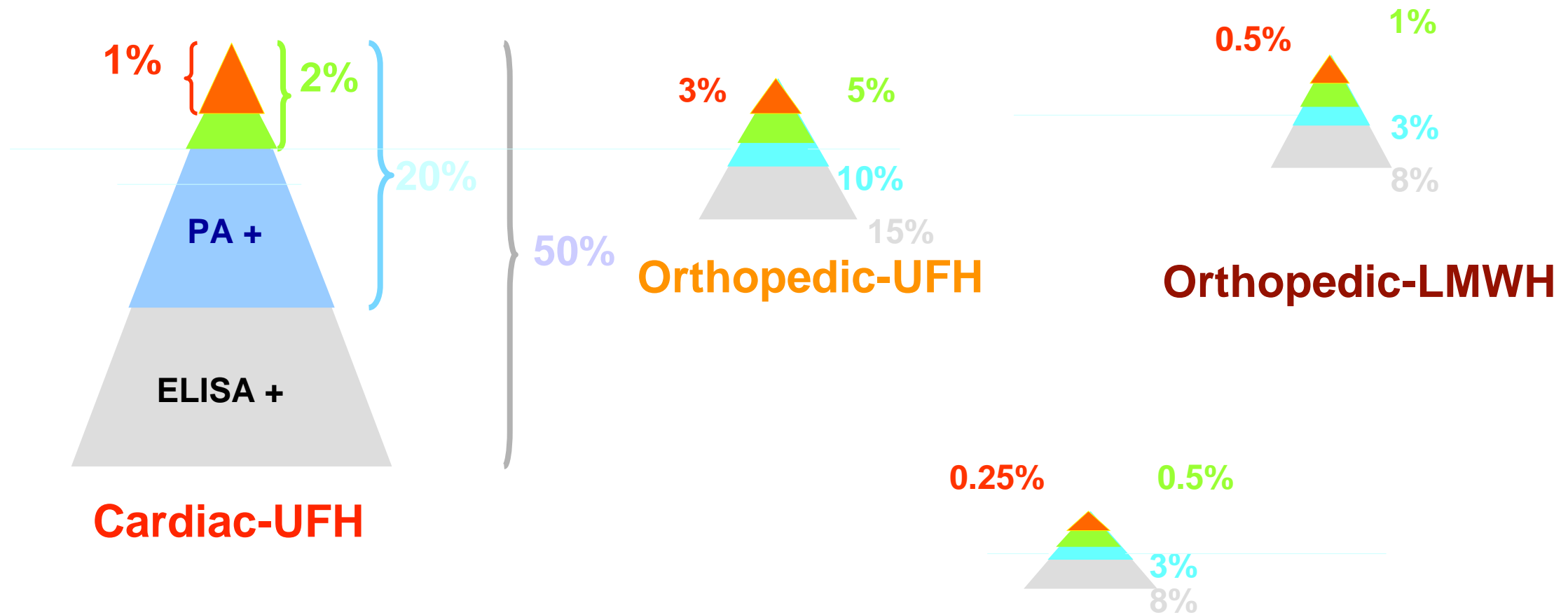
● **T**hrombocytopenia ● **T**hrombin generation ● **T**hrombosis

HIT frequency **ICEBERG MODELE**

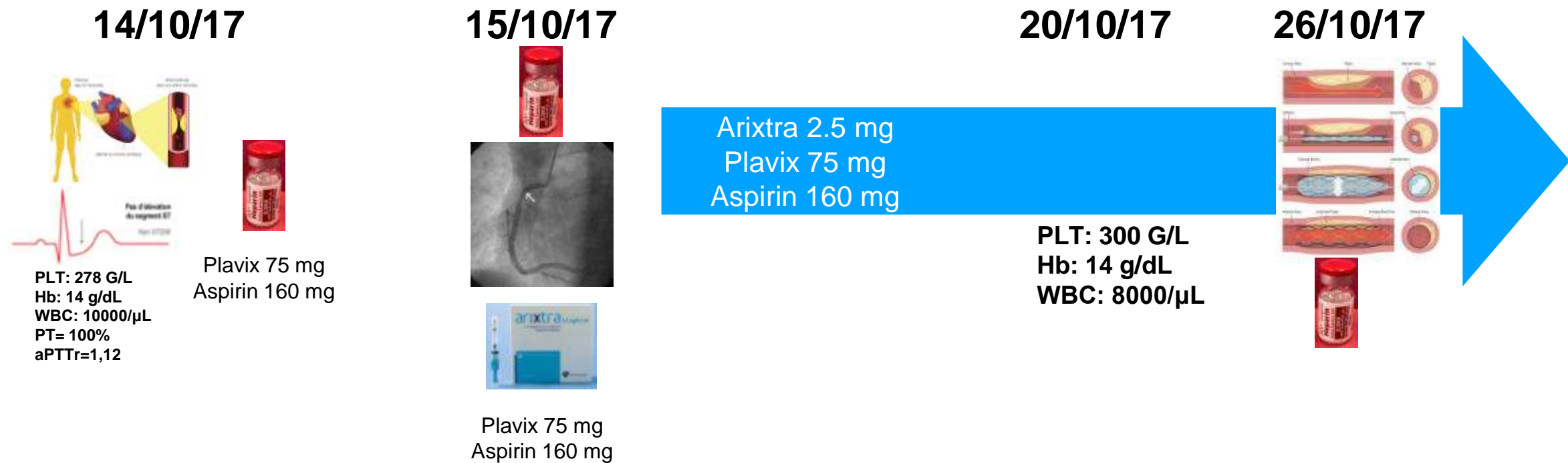


Warkentin, Thromb Haemost, 1999

Contextualized incidence of HIT



- Seroconversion
- Heparin dependent platelet activation
- Thrombocytopenia
- Thrombosis



- **Should we be aware of HIT?**
Yes: because of exposure to UFH

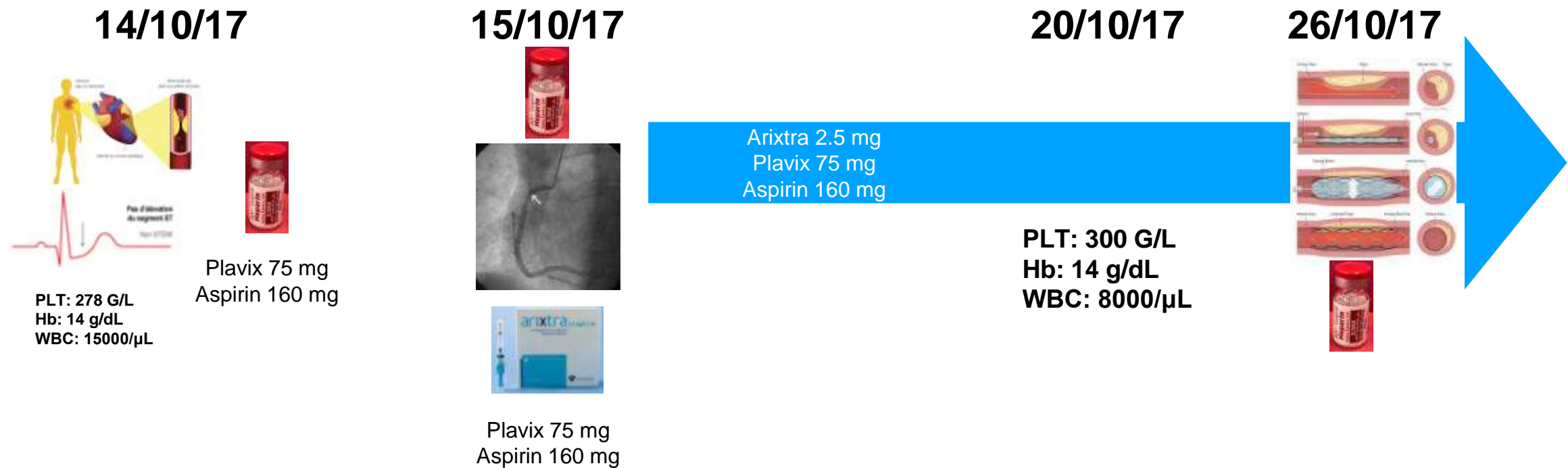
No : because the exposure was only “2 doses” and then the patient had fondaparinux and he was on anti platelet treatment

CONTEXT-DEPENDENT PLATELET COUNT MONITORING

Patient Population (Minimum of 4-d Exposure)	Incidence of HIT, %
Postoperative patients	
Heparin, prophylactic dose ^{3,4,14,25}	1-5
Heparin, therapeutic dose ²⁶	1-5
Heparin, flushes ^a	0.1-1
LMWH, prophylactic or therapeutic dose ^{14,25}	0.1-1
Cardiac surgery patients ^{14,27,28,29}	1-3
Medical	
Patients with cancer ^{24,30,31}	1
Heparin, prophylactic or therapeutic dose ²⁴	0.1-1
LMWH, prophylactic or therapeutic dose ^{26,30}	0.6
Intensive care patients ³²	0.4
Heparin, flushes ³³	< 0.1
Obstetrics patients ^{21,22,34,35}	< 0.1

1/1 167 and 0/2 777 pregnancies

Stratified to clinical situation and risk of HIT > 0.1%



- **Should we be aware of HIT?**

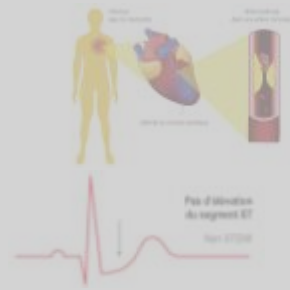
Yes: because of exposure to UFH

No : because the exposure was only 2 doses and then the patient had fondaparinux and he was on anti platelet treatment

- Which is the risk of HIT?

1% of patients exposed UFH (any dose, for any indication, any administration route)

14/10/17

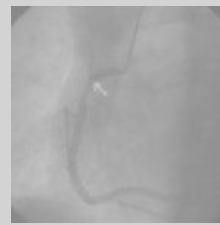


PLT: 278 G/L
Hb: 14 g/dL
WBC: 15000/ μ L

Plavix 75 mg
Aspirin 160 mg



15/10/17



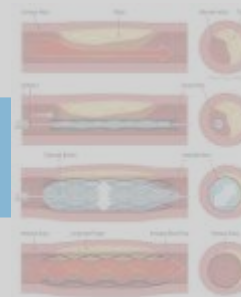
Plavix 75 mg
Aspirin 160 mg

20/10/17

Arixtra 2.5 mg
Plavix 75 mg
Aspirin 160 mg

PLT: 300 G/L
Hb: 13 g/dL
WBC: 1200/ μ L

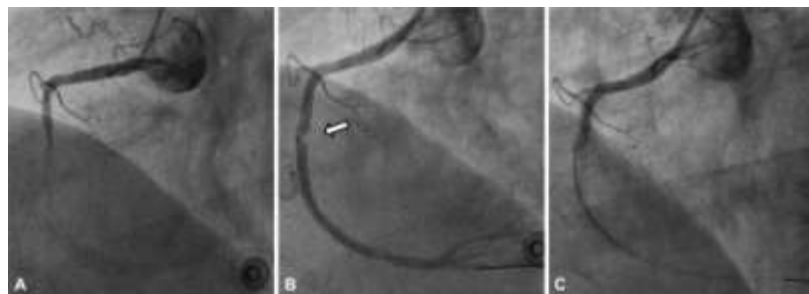
26/10/17



anti-GPIIb/IIIa

26/10/17

3h post-PCI=**stent thrombosis**
Plt= 250 G/L



after 15 min
new thrombosis of
the stent and
coronary arteries
cardiac arrest
resuscitation

Differential diagnosis

1. Resistance to antiplatelet treatment
2. DIC
3. Technical issues
4. HIT
5. ...

Stent **thrombosis** : A time based classification



Acute stent thrombosis	0 to 24 hours after stent implantation
Subacute stent thrombosis	>24 hours to 30 days after stent implantation
Late stent thrombosis	>30 days to 1 year after stent implantation
Very late stent thrombosis	>1 year after stent implantation

Adapted from academic research consortium - www.drivenkumar.co.uk

anti-GPIIb/IIIa



	Probability	Laboratory assessment for the diagnosis	Comments
Resistance to anti platelet treatment	low	Inhibition of platelet aggregation (Whole blood platelet aggregation) (Multiplate®)	thrombosis on anti-GPIIb-IIIa
DIC	low	PT, aPTT, Fg, Platelets, D-Dimers... PC, AT...	no relevant comorbidities
Technical issues	low	imaging control	experienced cardiosurgery center
HIT	perform 4TScore	<ol style="list-style-type: none"> 1. Rapid ELISA for anti-PF4/heparin antibodies 2. Rapid functional tests 	

4Ts Score for Heparin-Induced Thrombocytopenia ☆

Differentiates patients with HIT from those with other causes of thrombocytopenia.

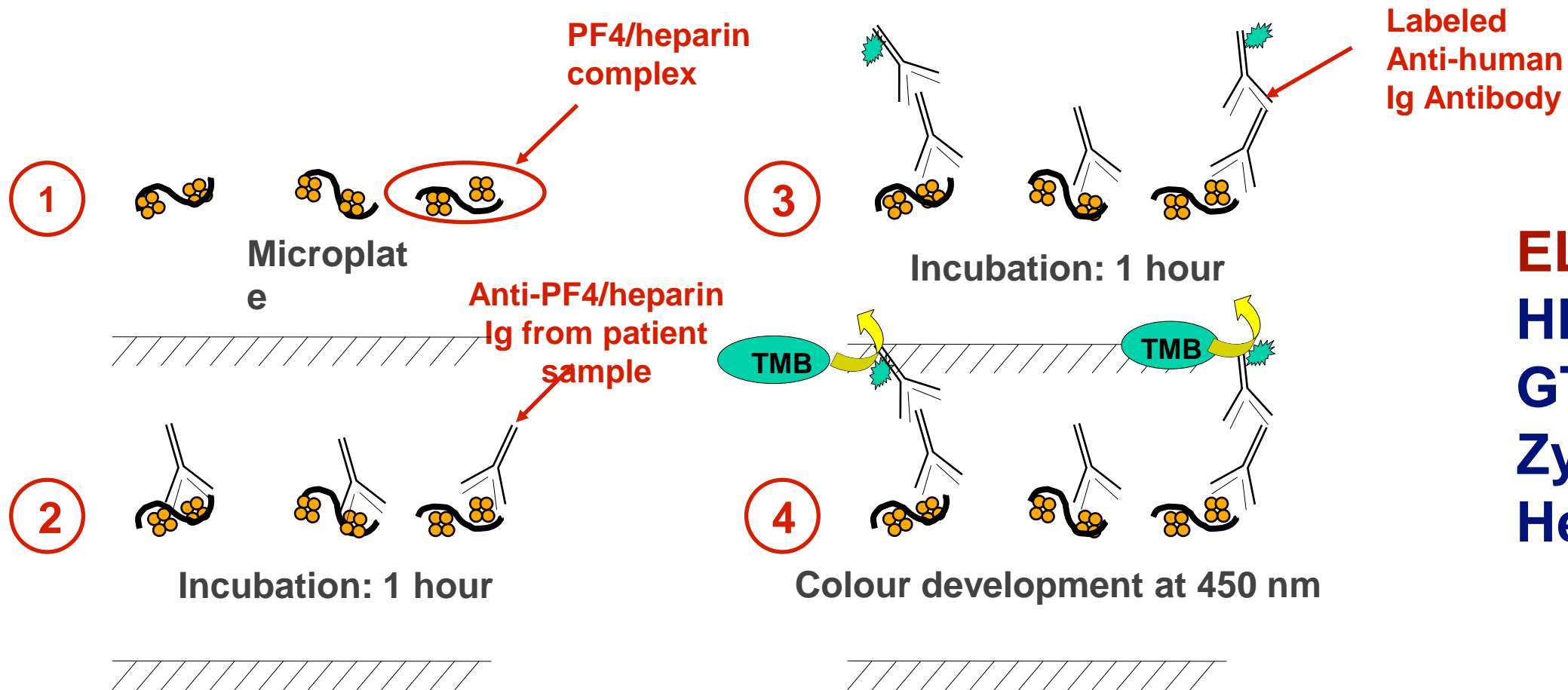
When to Use ▾	Pearls/Pitfalls ▾	Why Use ▾
---------------	-------------------	-----------

Thrombocytopenia	Platelet count fall >50% AND platelet nadir ≥ 20 +2
	Platelet count fall 30–50% OR platelet nadir 10–19 +1
	Platelet count fall <30% OR platelet nadir <10 0
Timing of platelet count fall	Clear onset between days 5–10 OR platelet fall ≤ 1 day (prior heparin exposure within 30 days) +2
	Consistent with days 5–10 fall, but not clear; onset after day 10 OR fall ≤ 1 day (prior heparin exposure 30–100 days ago) +1
	Platelet count fall <4 days without recent exposure 0
Thrombosis or other sequelae	New thrombosis OR skin necrosis; acute systemic reaction post-IV heparin bolus +2
	Progressive OR recurrent thrombosis; non-necrotizing skin lesions; suspected thrombosis (not proven) +1
	None 0
Other causes for thrombocytopenia	None apparent +2
	Possible +1
	Definite 0

Critical Actions

- ≤ 3 points: low probability for HIT ($\leq 5\%$ in original study, $< 1\%$ in meta-analysis).
- 4-5 points: intermediate probability ($\sim 14\%$ probability of HIT).
- 6-8 **4T Score = 2** points: high probability ($\sim 64\%$ probability of HIT).

ELISA IMMUNOASSAYS



ELISA
HPIA (Stago)
GTI-PF4 (GTI)
Zymutest (Hyphen)
HemosIL® HIT (IL)

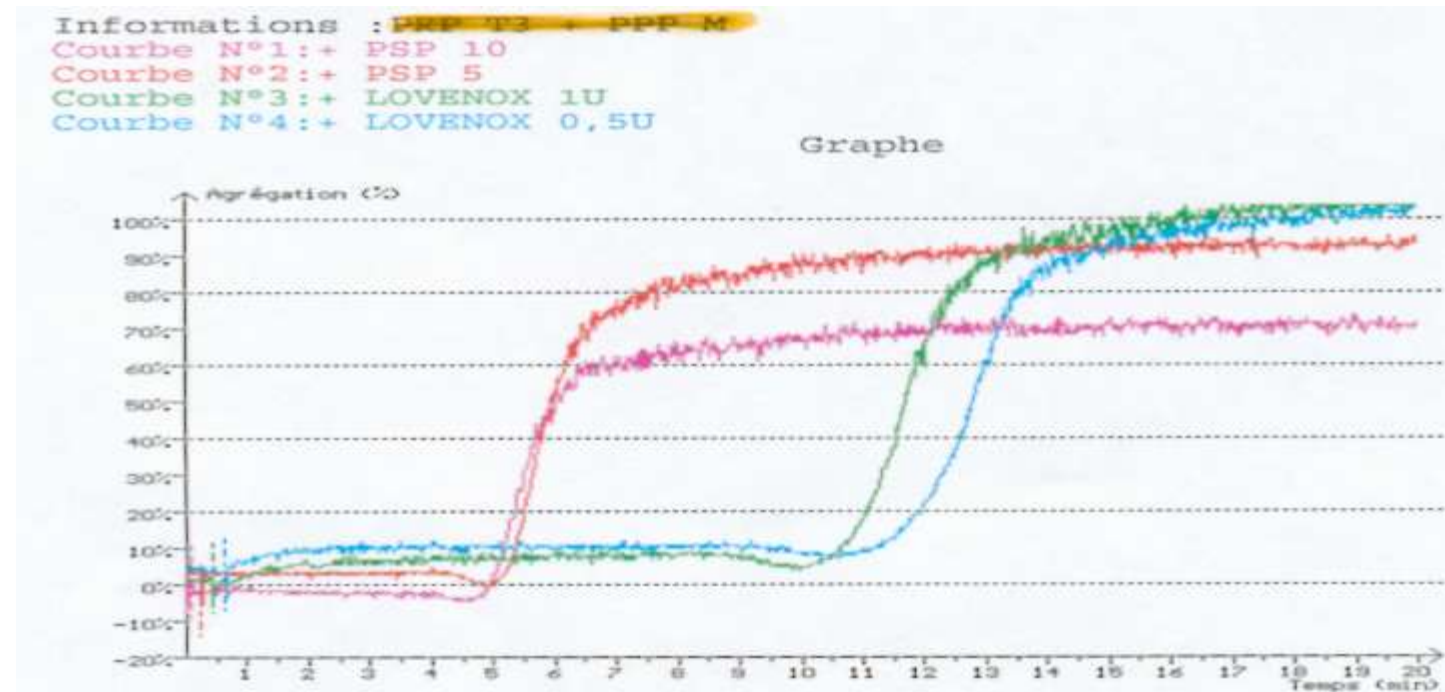
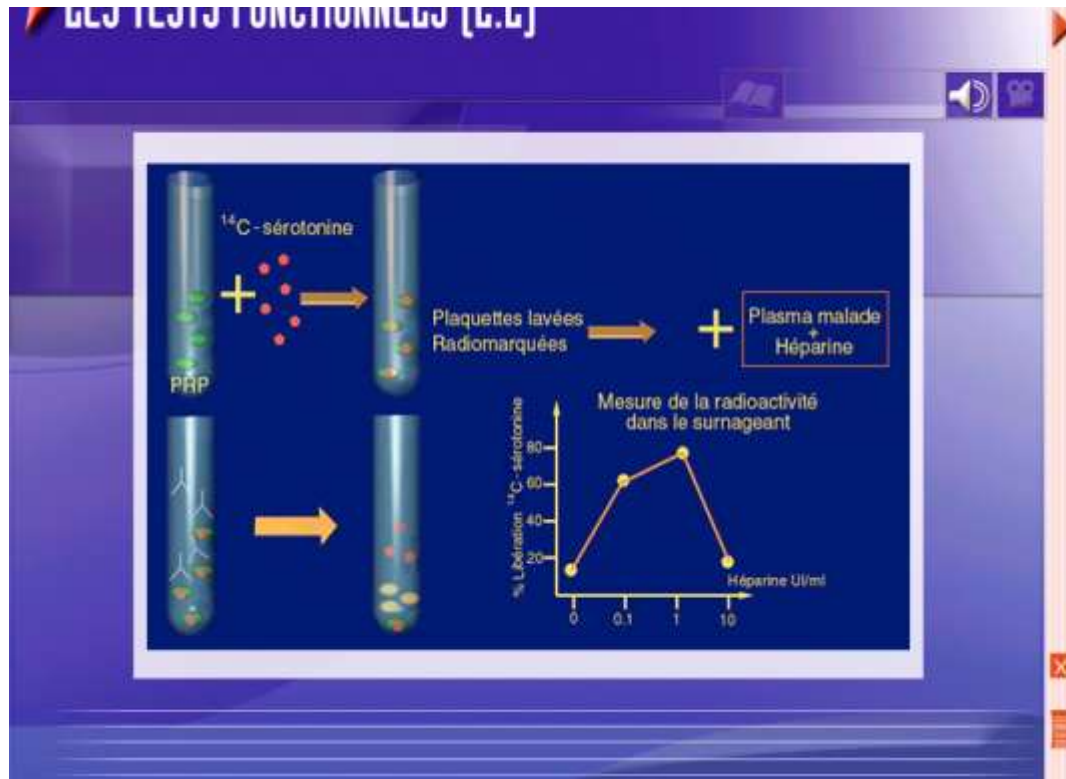
Sensitivity : 75 - ~100%

Specificity : 50 - 90%

Negative Predictive Value = +++

FONCTIONAL ASSAYS

Serotonin Release Assay



Platelet Aggregation Test

PRP
HIPA

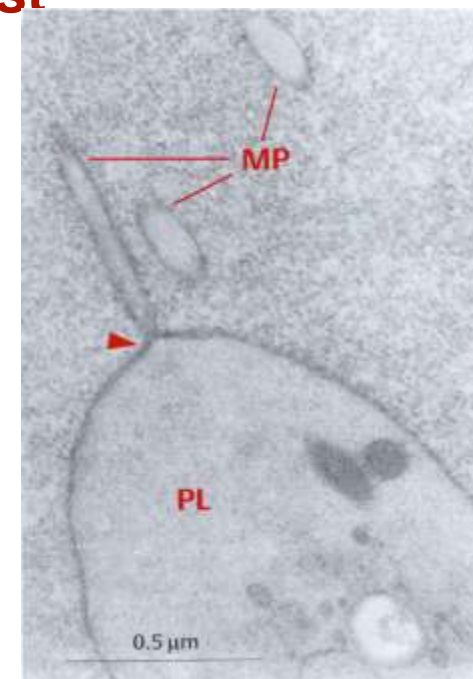
Platelet
Microparticles

Sensitivity: 80 - 100%

Specificity: 65 - 95%

Negative Predictive Value = +++

No gold standard +++



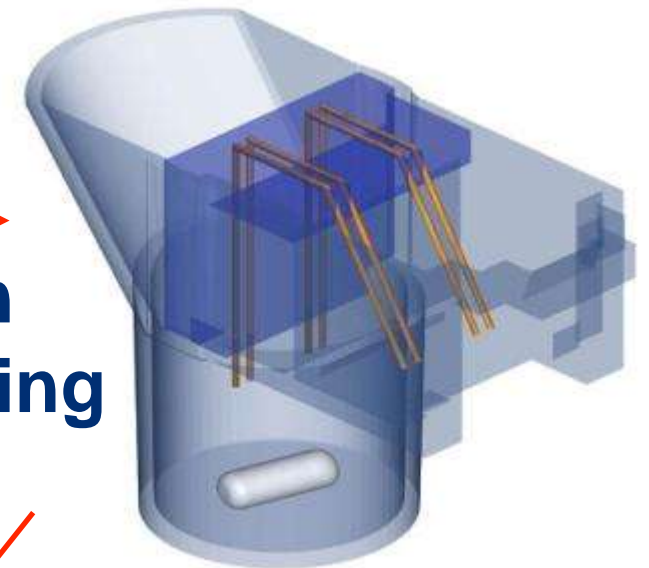
Heparin-Induced whole blood platelet aggregation assessed by Multiple Electrode Aggregometry: HIMEA

No platelet adjustment

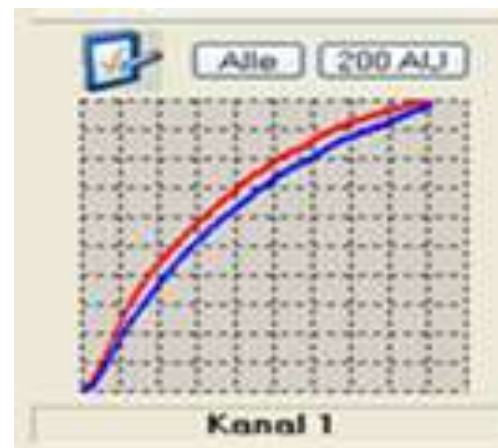
Citrated Whole Blood (healthy donors and «HIT good responders»)

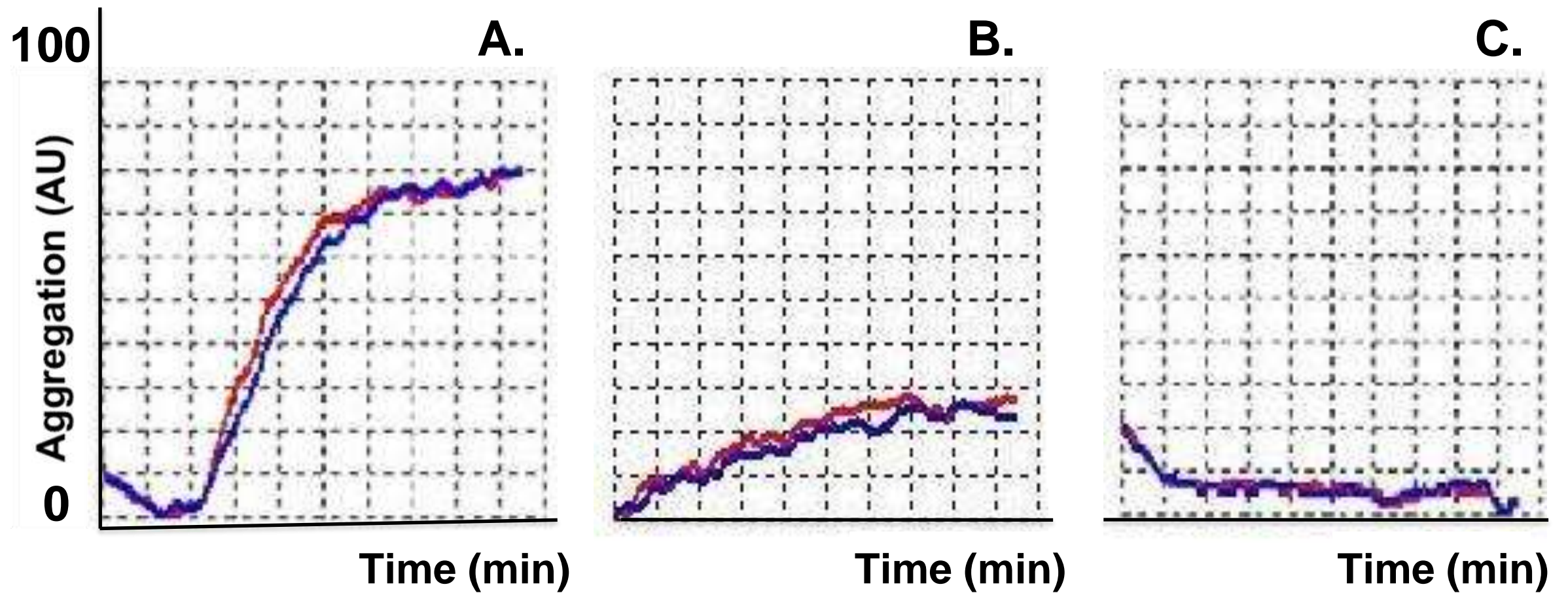
340 μ l donor's citrated whole blood
+
200 μ l citrated PPP of HIT suspected patient
+
40 μ l UFH (1 IU/ml)

1 min
incubating



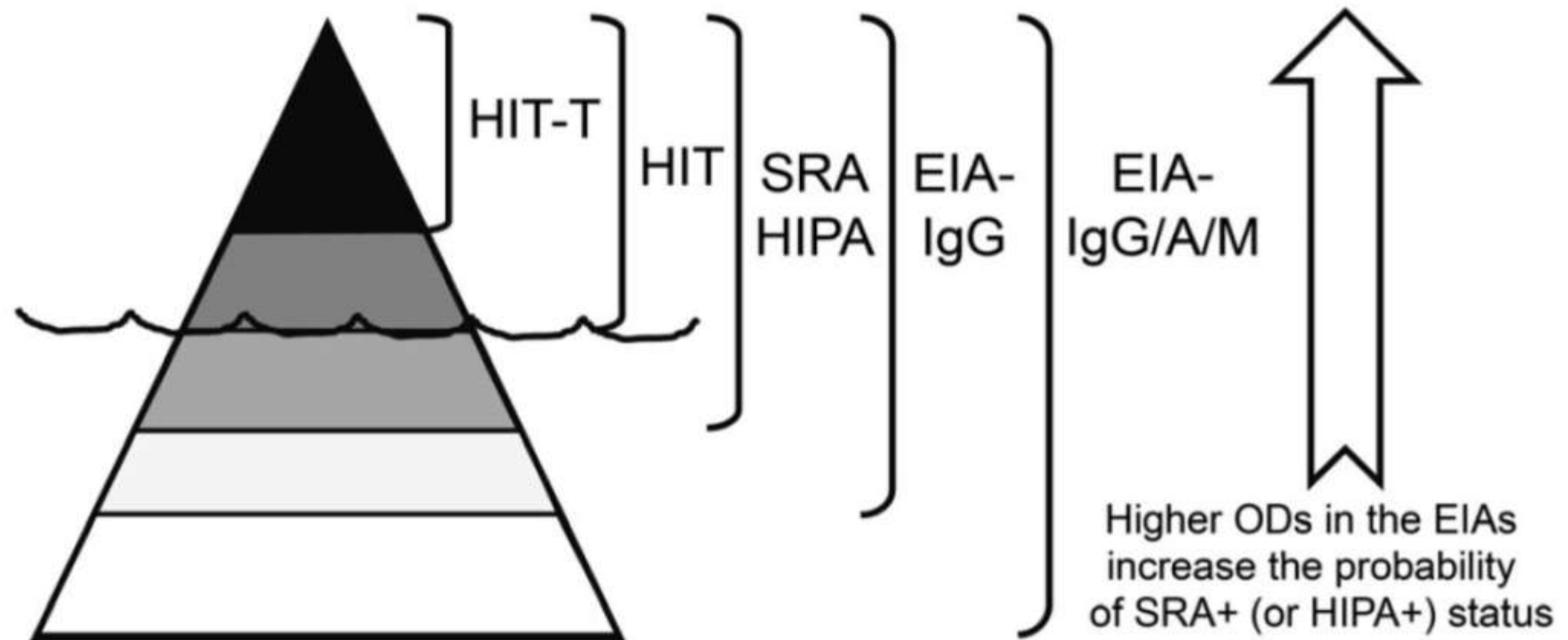
15 min
recording





- A. HIMEA positive result with a typical sigmoid curve.
- B. Negative HIMEA result. Aggregation curve is not typical for HIT.
- C. Negative HIMEA result. Total absence of aggregation.
- D. Profile with Citrated tubes # Hirudin tubes

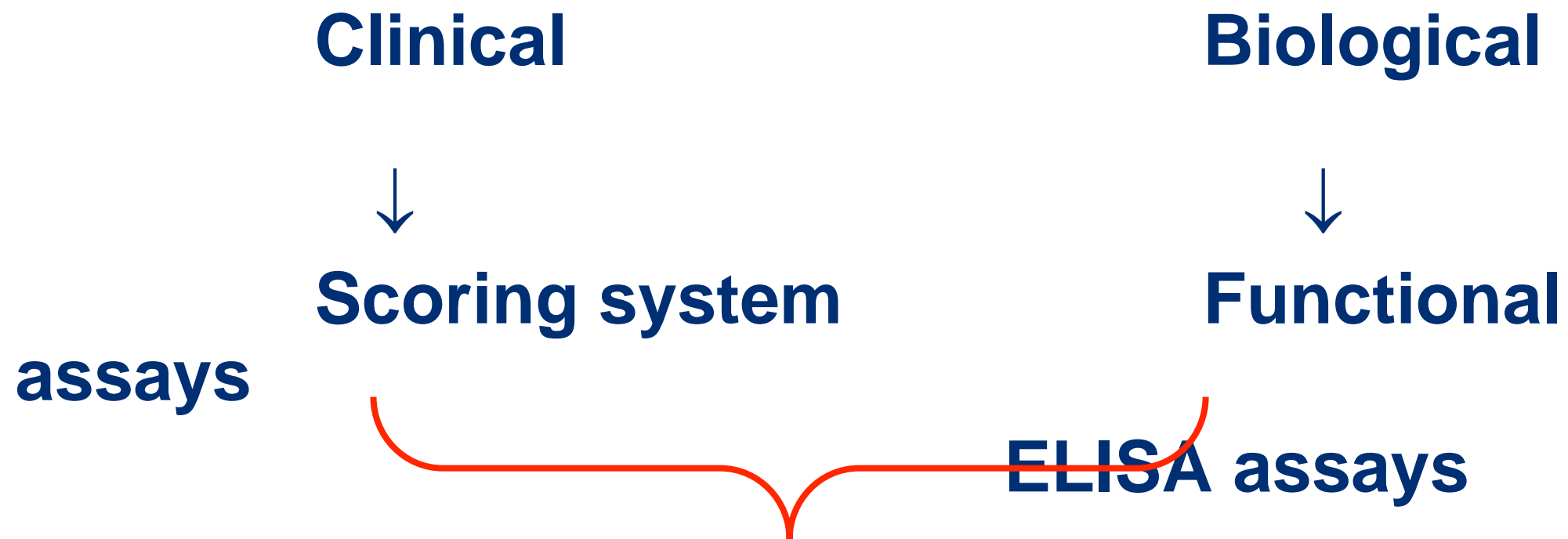
CORRELATION IgG ELISA AND PLATELET ACTIVATION



EIA-IgG/A/M result (OD units):	<u><0.4</u>	<u>0.4-1.0</u>	<u>1.0-1.5</u>	<u>1.5-2.0</u>	<u>>2.0</u>
Probability of SRA+ status:	~0%	~5%	~25%	~50%	~90%

HIT : DIFFICULT DIAGNOSIS

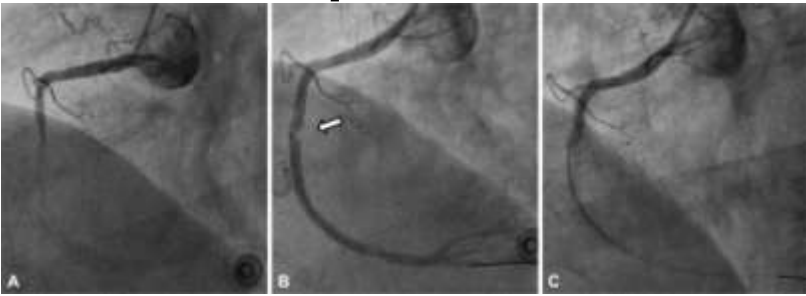
- Confirm the real « relative » thrombocytopenia
- No Gold Standard criteria => retrospective analysis



HIT LIKELIHOOD

Elalamy et al, Ann Med, 2000

26/10/17
3h post-PCI



Stent *thrombosis* : A time based classification



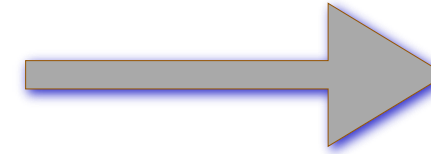
Acute stent thrombosis	0 to 24 hours after stent implantation
Subacute stent thrombosis	>24 hours to 30 days after stent implantation
Late stent thrombosis	>30 days to 1 year after stent implantation
Very late stent thrombosis	>1 year after stent implantation

Adapted from academic research consortium - www.fruventkub.com



anti-GPIIb/IIIa

after 15 min
new thrombosis of
the stent and
coronary arteries
cardiac arrest
resuscitation



4T score = 2
(low probability of HIT)

Rapid ELISA HIT= neg

Post - op
Plt= 132 G/L
WBC= 26000/ μ L
Hb= 9 g/dL



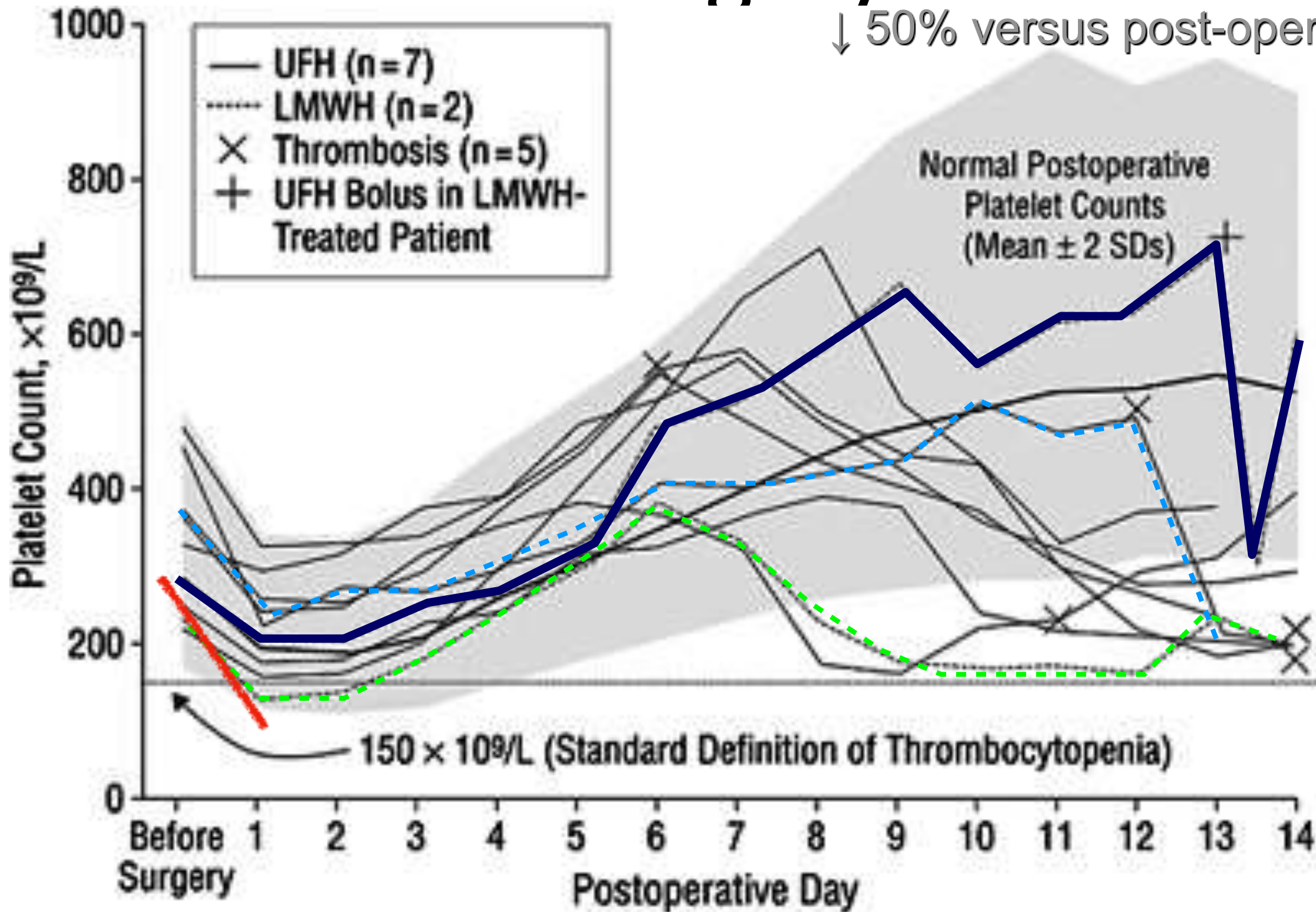
Which is the probability of HIT?

1. low
2. intermediate
3. high



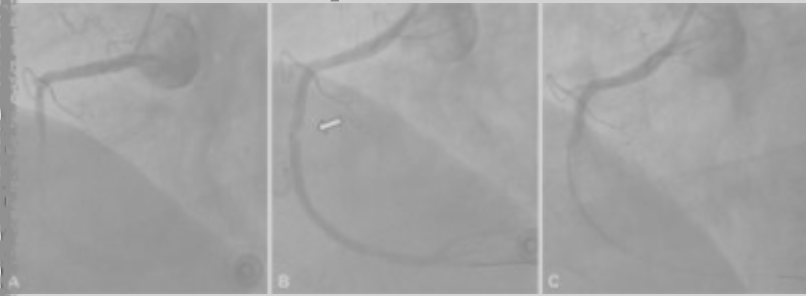
Platelet kinetics after major surgery

Relative Thrombocytopenia :
↓ 50% versus post-operative peak



26/10/17

3h post-PCI



Stent thrombosis : A time based classification



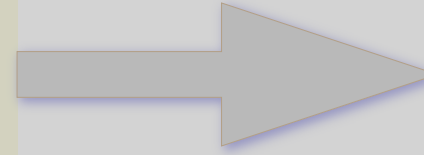
Acute stent thrombosis	0 to 24 hours after stent implantation
Subacute stent thrombosis	>24 hours to 30 days after stent implantation
Late stent thrombosis	>30 days to 1 year after stent implantation
Very late stent thrombosis	>1 year after stent implantation

Adapted from academic research consensus - www.drvenkatesan.co.uk



anti-GPIIb/IIIa

after 15 min
new thrombosis of
the stent and
coronary arteries
cardiac arrest
resuscitation



4T score = 2
(low probability of HIT)

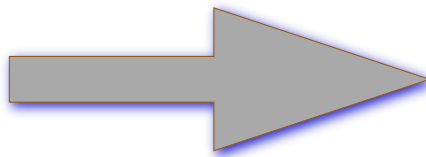
Rapid ELISA HIT= neg

36h Post - op

Plt= 132 G/L

WBC= 26000/ μ L

Hb= 9 g/dL



Which is the probability of HIT?
4T Score non applicable



Lovenox 4000 IU/d s.c.

48h Post - op

Plt= 107 G/L

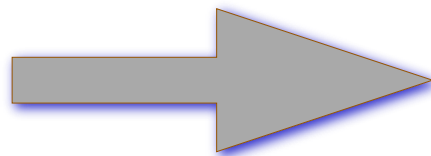
WBC= 30000/ μ L

Hb= 10.7 g/dL

Fg = 5 g/dL

FV = 80%

FII = 70%

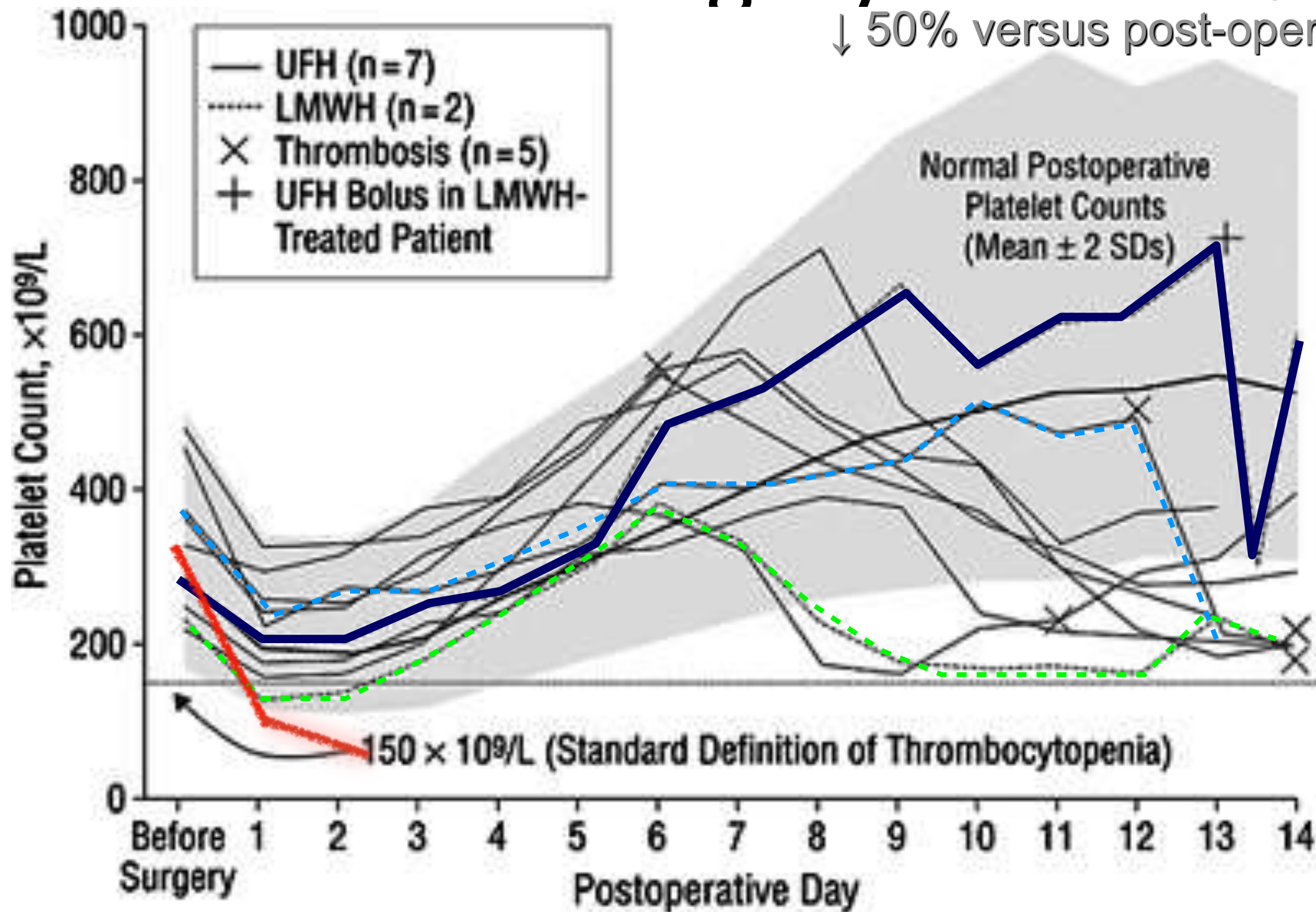


Differential diagnosis of thrombocytopenia

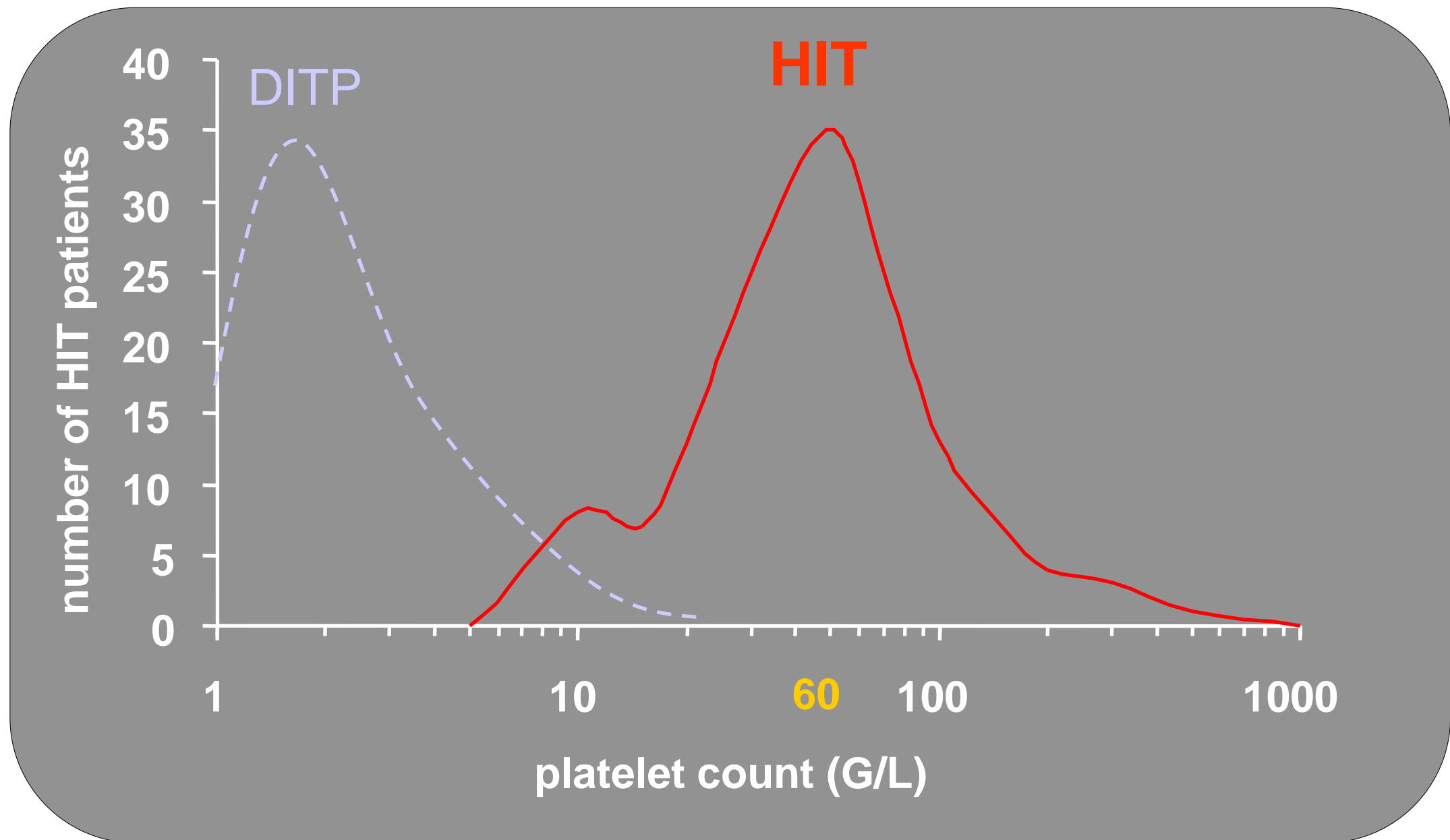
1. Sepsis
2. DIC
3. HIT
4. Drug- induced thrombocytopenia (anti-GPIIb/IIIa)
5. "Normal" peri-operative decrease of platelets

Platelet kinetics after major surgery

Relative Thrombocytopenia :
↓ 50% versus post-operative peak



Platelet count nadir in HIT and in Drug-Induced ThrombocytoPenia



4Ts Score for Heparin-Induced Thrombocytopenia ☆

Differentiates patients with HIT from those with other causes of thrombocytopenia.

When to Use ▾	Pearls/Pitfalls ▾	Why Use ▾
---------------	-------------------	-----------

Thrombocytopenia	Platelet count fall >50% AND platelet nadir ≥ 20 0 +2
	Platelet count fall 30–50% OR platelet nadir 10–19 +1
	Platelet count fall <30% OR platelet nadir <10 0
Timing of platelet count fall	Clear onset between days 5–10 OR platelet fall ≤ 1 day (prior heparin exposure within 30 days) 0 +2
	Consistent with days 5–10 fall, but not clear; onset after day 10 OR fall ≤ 1 day (prior heparin exposure 30–100 days ago) +1
	Platelet count fall <4 days without recent exposure 0
Thrombosis or other sequelae	New thrombosis OR skin necrosis; acute systemic reaction post-IV heparin bolus 0 +2
	Progressive OR recurrent thrombosis; non-necrotizing skin lesions; suspected thrombosis (not proven) +1
	None 0
Other causes for thrombocytopenia	None apparent +2
	Possible 0 +1
	Definite 0

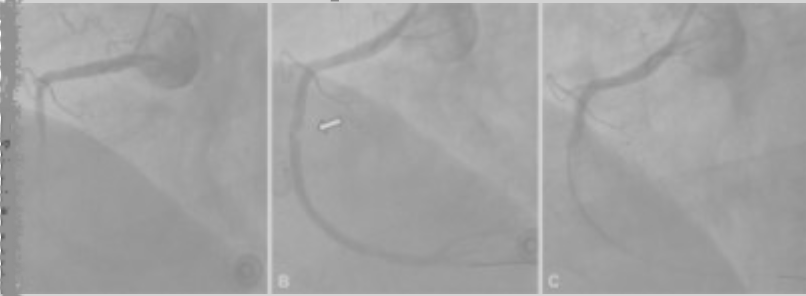
30/10/17

Critical Actions

- ≤ 3 points: low probability for HIT ($\leq 5\%$ in original study, $< 1\%$ in meta-analysis).
- 4-5 points: intermediate probability ($\sim 14\%$ probability of HIT).
- 6-8 ~~points~~ **4T Score = 7** ($\sim 64\%$ probability of HIT).

26/10/17

3h post-PCI

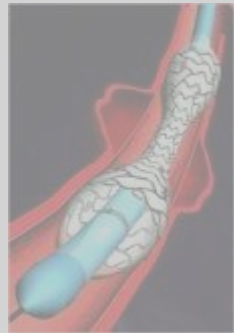


Stent thrombosis : A time based classification



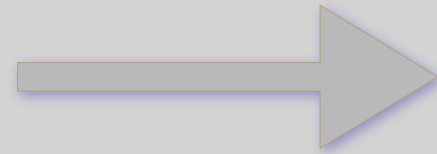
Acute stent thrombosis	0 to 24 hours after stent implantation
Subacute stent thrombosis	>24 hours to 30 days after stent implantation
Late stent thrombosis	>30 days to 1 year after stent implantation
Very late stent thrombosis	>1 year after stent implantation

Adapted from academic research consortium www.heartukman.co.uk



anti-GPIIb/IIIa

after 15 min
new thrombosis of
the stent and
coronary arteries
cardiac arrest
resuscitation

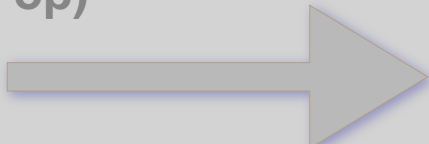


4T score = 5
(intermediate
probability ~14%
probability of HIT)



28/10 (2D Post - op)

Plt= 132 G/L
WBC= 26000/ μ L
Hb= 9 g/dL



Which is the probability of HIT?
non applicable?



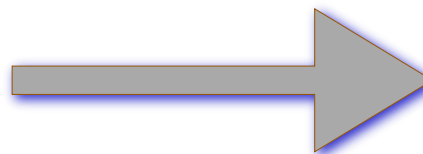
Lovenox 4000 IU/d s.c.

29/10 (3D Post - op)

Plt= 107 G/L
WBC= 30000/ μ L
Hb= 10.7 g/dL
Fg = 5 g/dL
FV = 80%
FII = 70%

Differential diagnosis of thrombocytopenia

1. Sepsis
2. DIC
3. HIT
4. ~~Drug-induced thrombocytopenia (anti-GPIIb/IIIa)~~
5. ~~"Normal" peri-operative decrease of platelets~~



28/10 (2D Post - op)

Plt= 132 G/L
WBC= 26000/ μ L
Hb= 9 g/dL

Which is the probability of HIT?
non applicable?



Lovenox 4000 IU/d s.c.

29/10 (2D Post - op)

Plt= 107 G/L
WBC= 30000/ μ L
Hb= 10.7 g/dL
Fg = 5 g/dL
FV = 80%
FII = 70%

30/10 (3D Post - op)

Plt= 61 G/L
WBC= 28000/ μ L
Hb= 10.4 g/dL
Fg = 4 g/dL
FV = 75%
FII = 78%

Differential diagnosis of thrombocytopenia

- ~~1. Sepsis~~
- ~~2. DIC~~
- 3. HIT**
- ~~4. Drug-induced thrombocytopenia (anti-GPIIb/IIIa)~~
- ~~5. "Normal" peri-operative decrease of platelets~~

4Ts Score for Heparin-Induced Thrombocytopenia ☆

Differentiates patients with HIT from those with other causes of thrombocytopenia.

When to Use ▾	Pearls/Pitfalls ▾	Why Use ▾
---------------	-------------------	-----------

Thrombocytopenia	Platelet count fall >50% AND platelet nadir ≥ 20 0 +2
	Platelet count fall 30–50% OR platelet nadir 10–19 +1
	Platelet count fall <30% OR platelet nadir <10 0
Timing of platelet count fall	Clear onset between days 5–10 OR platelet fall ≤ 1 day (prior heparin exposure within 30 days) 0 +2
	Consistent with days 5–10 fall, but not clear; onset after day 10 OR fall ≤ 1 day (prior heparin exposure 30–100 days ago) +1
	Platelet count fall <4 days without recent exposure 0
Thrombosis or other sequelae	New thrombosis OR skin necrosis; acute systemic reaction post-IV heparin bolus 0 +2
	Progressive OR recurrent thrombosis; non-necrotizing skin lesions; suspected thrombosis (not proven) +1
	None 0
Other causes for thrombocytopenia	None apparent 0 +2
	Possible +1
	Definite 0

30/10/17

Critical Actions

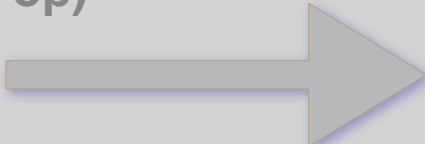
- ≤ 3 points: low probability for HIT ($\leq 5\%$ in original study, $< 1\%$ in meta-analysis).
- 4-5 points: intermediate probability ($\sim 14\%$ probability of HIT).
- 6-8 **4T Score = 8** ($\sim 64\%$ probability of HIT).



Lovenox 4000 IU/d s.c.

28/10 (2D Post - op)

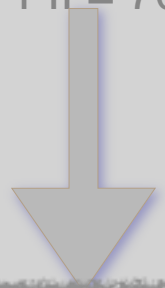
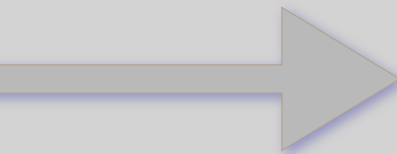
Plt= 132 G/L
WBC= 26000/ μ L
Hb= 9 g/dL



Which is the probability of HIT?
non applicable?

29/10 (2D Post - op)

Plt= 107 G/L
WBC= 30000/ μ L
Hb= 10.7 g/dL
Fg = 5 g/dL
FV = 80%
FII = 70%

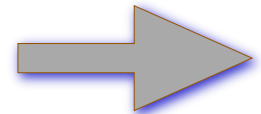


Differential diagnosis of thrombocytopenia

1. Sepsis
2. DIC
3. HIT
4. Drug-induced thrombocytopenia (anti-GPIIb/IIIa)
5. "Normal" peri-operative decrease of platelets

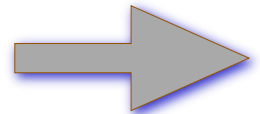
30/10 (3D Post - op)

Plt= 61 G/L
WBC= 28000/ μ L
Hb= 10.4 g/dL
Fg = 4 g/dL
FV = 75%
FII = 78%



31/10 (D4 Post - op)

Plt= 42 G/L
WBC= 23000/ μ L
Hb= 8.8 g/dL



2/11 (6D Post - op)

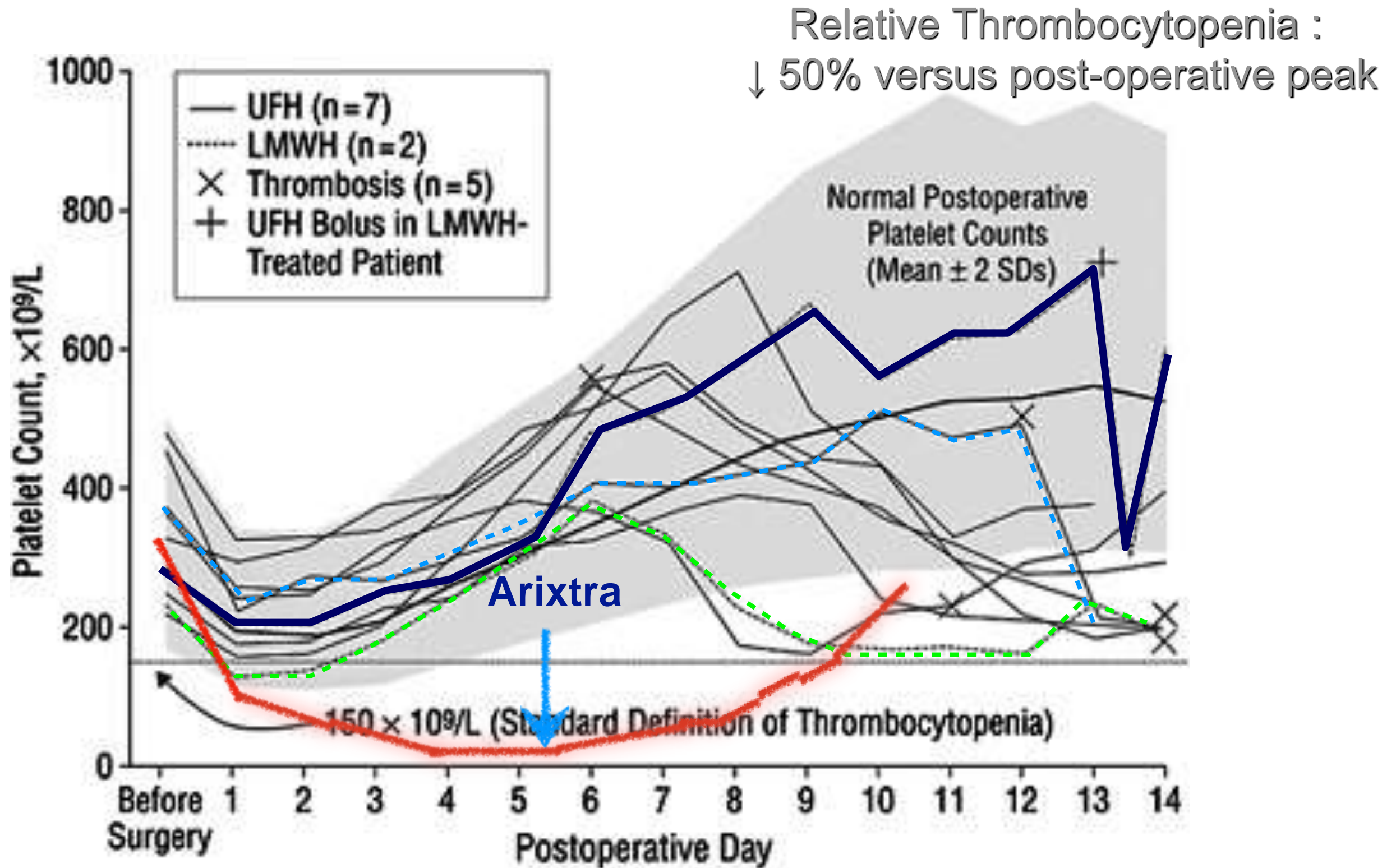
Plt= 40 G/L
WBC= 23000/ μ L
Hb= 8.8 g/dL

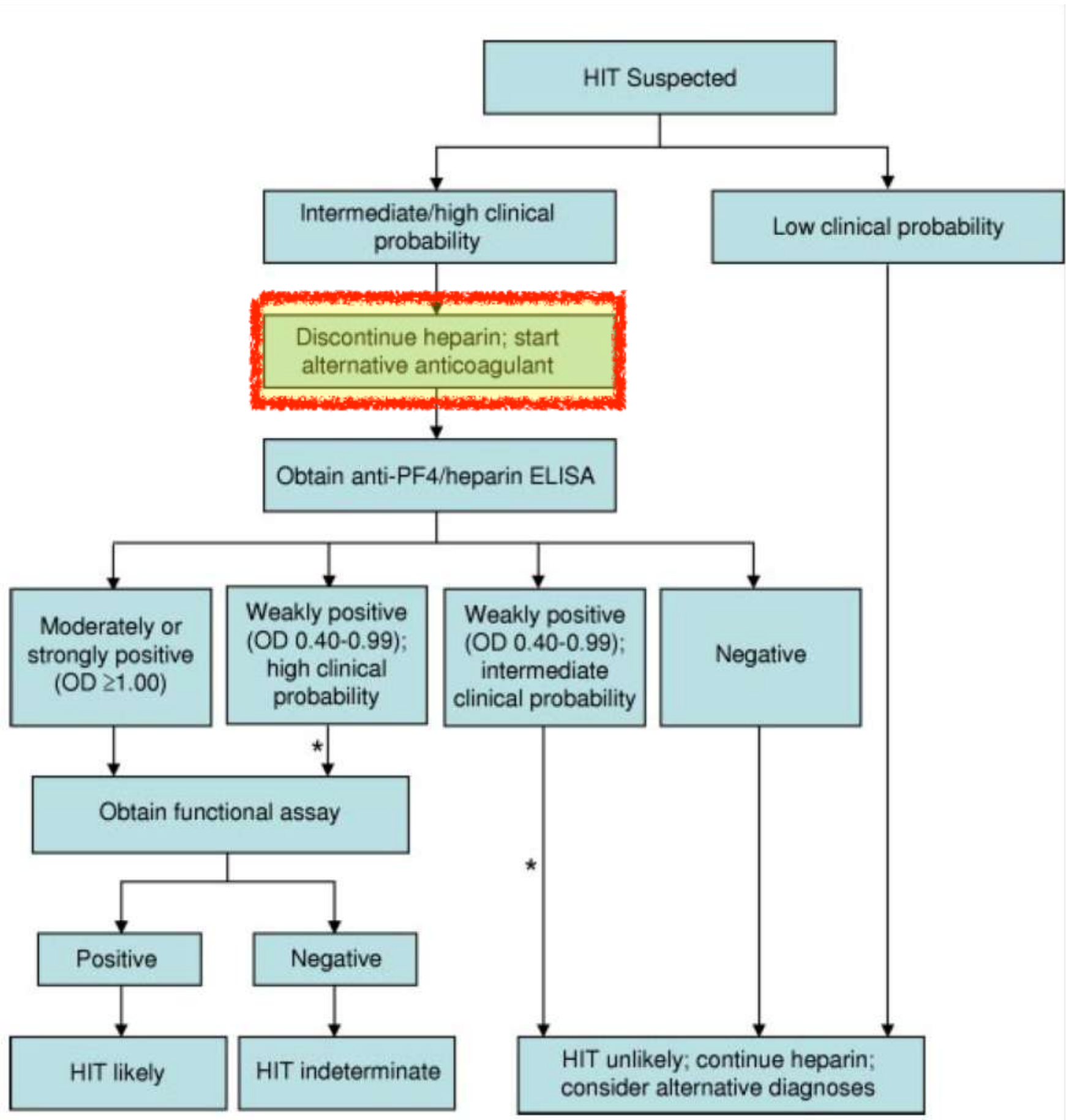
Lovenox
stop change to
Arixtra 7.5

Ischemic Stroke

ELISA HIT= positive

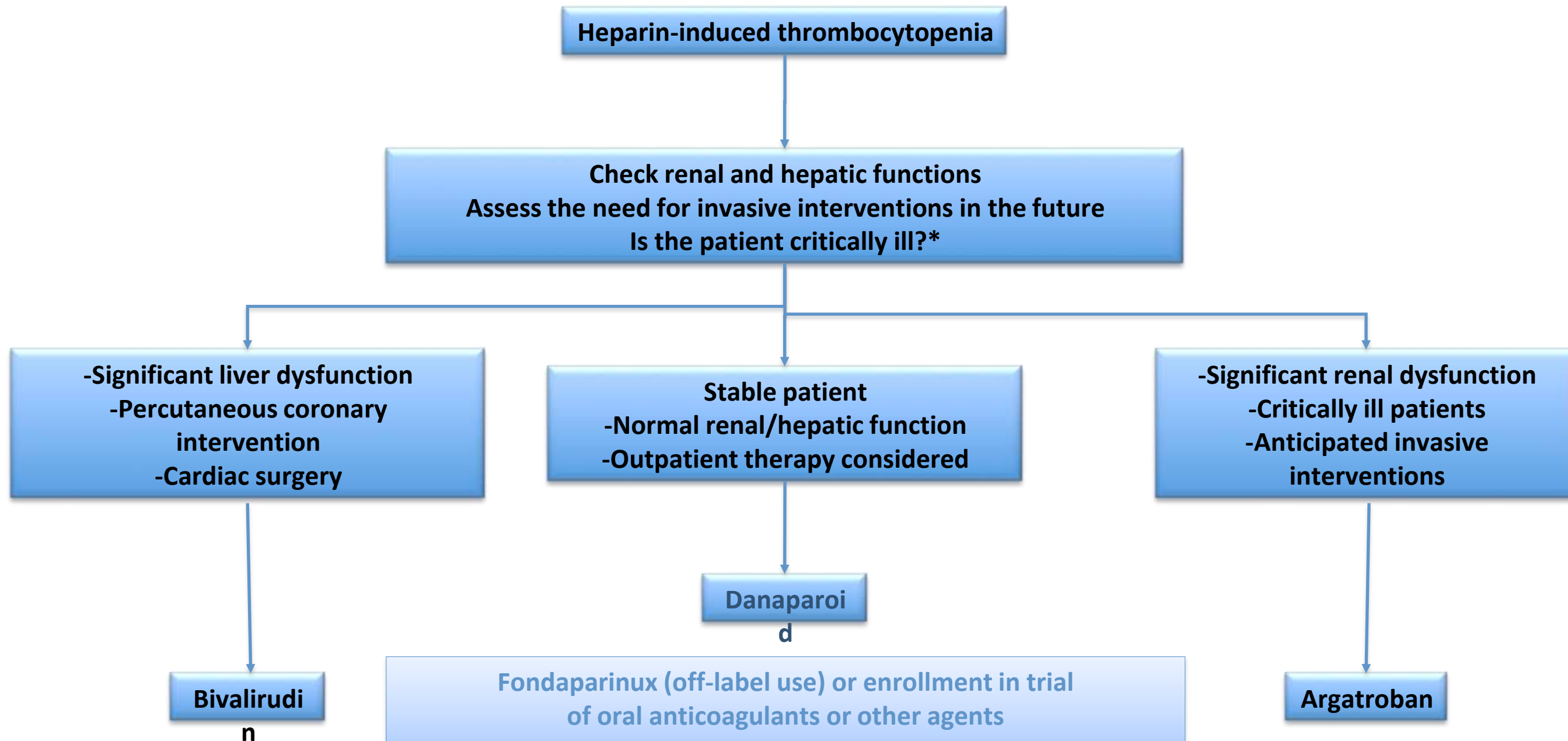
Platelet kinetics after major surgery





Warkentin et al, Blood 2016

Management of HIT



*Start argatroban or bivalirudin at a lower dose in critically ill patients with hepatic or renal dysfunction, or those at a higher risk of bleeding

DOACS AND HIT?



- Limitations of currently approved DOACs

- DOACs vs HIT

- Case reports

- Current data not yet sufficient to recommend their clinical use

Skellery et al, J Thromb Thrombolysis 2016

Further research studies are needed for definitive recommendations

4'S STRATEGY

● **SUSPICION**

● **SUSPENSION**

● **SUBSTITUTION**

● **SURVEY**

CONFIRMATION



Alternative anticoagulant treatments

In pts with high HIT suspicion (or confirmation), with or without thrombosis, we recommend non-heparin anticoagulant administration,

Danaparoid (Level 1C),

Argatroban (Level 1C) *if Renal Impairment or PCI*

(2C)

Bivalirudine (Niveau 2C) *if Urgent Cardiac Surgery*

(2C)

or PCI (2B)

Fondaparinux (Level 2C) *if Previous HIT*

and normal renal function

Linkins & Crowther, Chest 2012

Emerging therapy options for HIT

Reference	Agent/Intervention	Type of Study	N	Follow-up	Outcome
Baroletti <i>et al.</i> [36]	Fondaparinux	Observational	219	30 days	1.4% major bleeding, 6.4% DVT/PE and <1% deaths due to thrombotic stroke.
Grouzi <i>et al.</i> [97]	Fondaparinux vs. lepirudin	Retrospective	44	2 years	No new VTE or major bleeding in either group. 2 cases of limb gangrene in lepirudin (10%) and 1 in fondaparinux group (4%). [†]
Boyce [35]	Desirudin vs. argatroban	Randomized open-label	16	30 days	No amputations or deaths in either group but 1 worsening of thrombosis (12%) and 2 major bleeding (25%) in argatroban group.
Sharifi <i>et al.</i> [57]	Dabigatran, Rivaroxaban or Apixaban	Prospective	12	16 months	No bleeding, recurrent VTE or thrombosis related deaths
Welsby <i>et al.</i> [98]	Therapeutic plasma exchange*	Retrospective	11	1 year	One patient developed ischemic foot felt to be from cardiogenic shock

Κλινική Περίπτωση

Εκπαιδευτικοί στόχοι

- Εκτίμηση κινδύνου ΦΘΝ σε ασθενή με οξεία παθολογική νόσο κατά την νοσηλεία
- Εκτίμηση κινδύνου ΦΘΝ σε ασθενή με οξεία παθολογική νόσο έτά την έξοδο από τον νοσοκομείο
- Αξιολόγηση της κλινικής πιθανότητας ΦΘΝ και τεκμηρίωσή της
- Αντιπηκτική θεραπεία εκλογής
 - κατά την κλινική υποψία
 - κατά την οξεία φάση
 - κατά την δευτερογενή πρόληψη

- Ο κ Χρ Κα 72 ετών έχει δεξια πάρεση μετά από ισχαιμικό Αγκειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο προ διετίας σε έδαφος αθηρωματικής νόσου των καρωτίδων
- Καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου:
 - ▶ υπέρταση
 - ▶ υπερχολιστερλαιμία
 - ▶ ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης τύπου II
 - ▶ Δείκτης Βάρους σώματος : 33
- Μετά την εκδήλωση του ΑΕΕ και την διάγνωση της καρωτιδικής νόσου έγινε ενδαρτηριοκτομή και ο ασθενής βρίσκεται σε θεραπεία με ασπιρίνη 100 mg την ημέρα
- Είναι περριπατητικός και αυτοεξυπηρετούμενος

- Νοσηλεύεται στην παθολογική κλινική του Περιφ Νοσοκομείου
 - ▶ οξεία εμπύρετη κατάσταση από τριημέρου,
 - ▶ κλινικά σημεία αφυδάτωσης και συγχητικής κατάστασης
- Ο απεικονιστικός έλεγχος οδηγεί στην διάγνωση οξείας πνευμονίας του δεξιού κάτω λοβού
- Τίθεται η ενδεικνυόμενη αντιβιοτική αγωγή ευρέως φάσματος ενδοφλεβίως
- Ατομικό ιστορικό: σε ηλικία 55 ετών χειρουργική επέμβαση αποκατάστασης ομφαλοκήλης

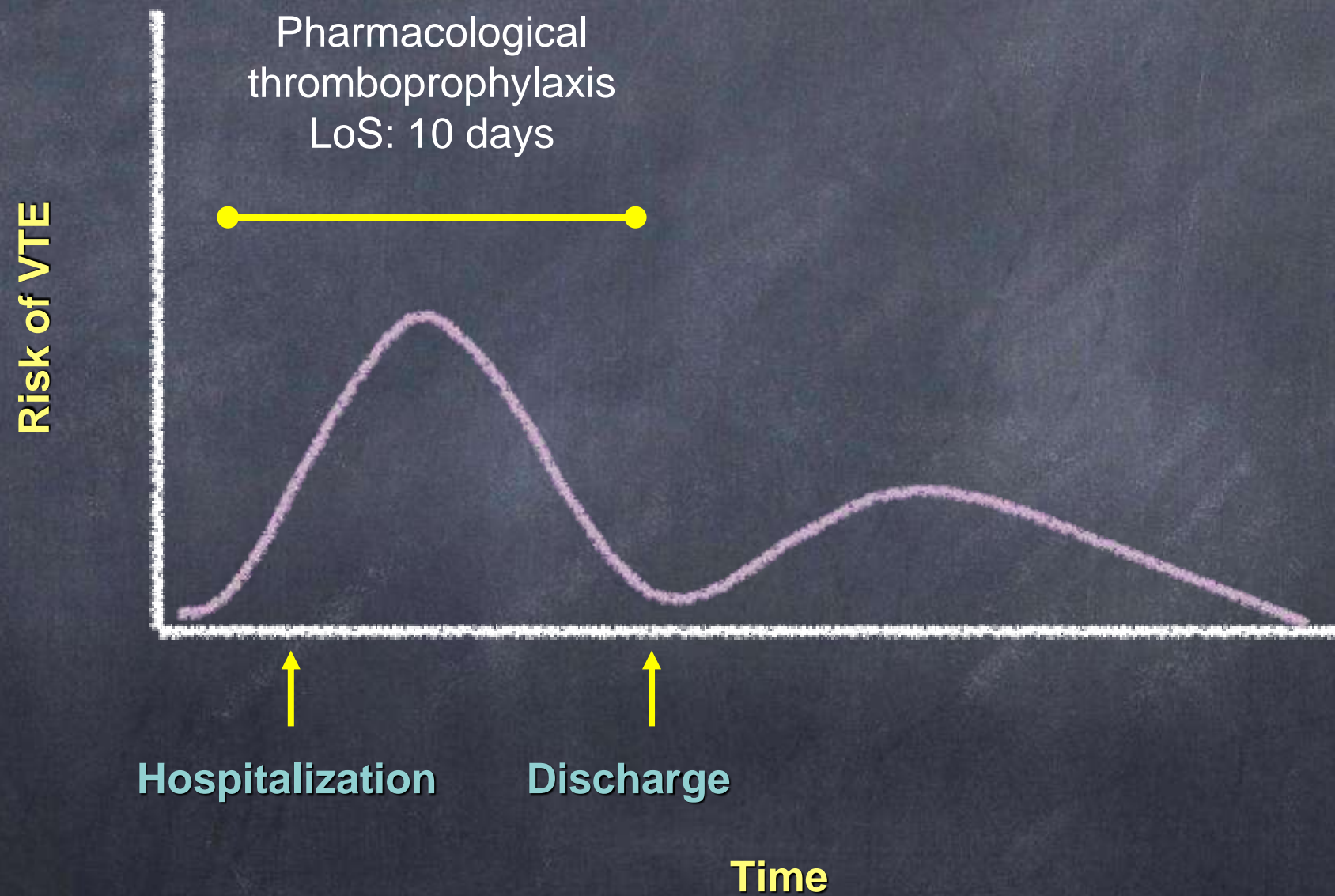
Εργαστηριακός έλεγχος

- Γενική αίματος:
 - ▶ WBC 13000/ μ L; Hb: 13 g/dL; Plt: 350000/ μ L
- Αιμόσταση
 - ▶ PT: 12/13; aPTT ratio: 1.2 (<1.22); Fibrinogen: 6 gr/dL
- Κάθαρση Κρεατινίνης: 40 ml/min

- Εως την 5η ημέρα νοσηλείας ο ασθενής παρουσιάζει προοδευτική κλινική και εργαστηριακή βελτίωση
- Την 5η ημέρα της νοσηλείας ο ασθενής είναι απύρετος, η συγχυτική κατάσταση υποχώρησε, η αρτηριακή πίεση και ο σακχαρώδης διαβήτης είναι ικανοποιητικά ρυθμισμένα η κάθαρση κρεατινίνης σταθερή (40 ml/min) και ο ακτινολογικός έλεγχος δείχνει σημαντική υποχώρηση της πνευμονικής διήθησης
- Αποφασίζεται με την σύμφωνη γνώμη του ασθενούς και της συζύγου του η έξοδος του ασθενούς από το νοσοκομείο με οδηγία συνέχισης της αντιβιοτικής αγωγής με θεραπεία από το στόμα για 5 ημέρες

- Την 8η ημέρα μετά την έξοδο από το νοσοκομείο ο ασθενής παρουσιάζει πόνο και οίδημα στο δεξιό κάτω άκρο, δύσπνοια, βήχα, ελαφρά πυρετική κίνηση και εφίδρωση
- Η σύζυγός του καλεί τον οικογενειακό γιατρό
- Η κλινική εξέταση δείχνει
 1. οίδημα και ευθρότητα στον δεξιό μηρό
 2. ελάττωση αναπνευστικού φυσήματος στην βάση του δεξιού πνευμονα και ήχο τριγμού
 3. σφίξεις : 95/min και σφιγμός ρυθμικός, ΑΠ: 160/90 mmHg

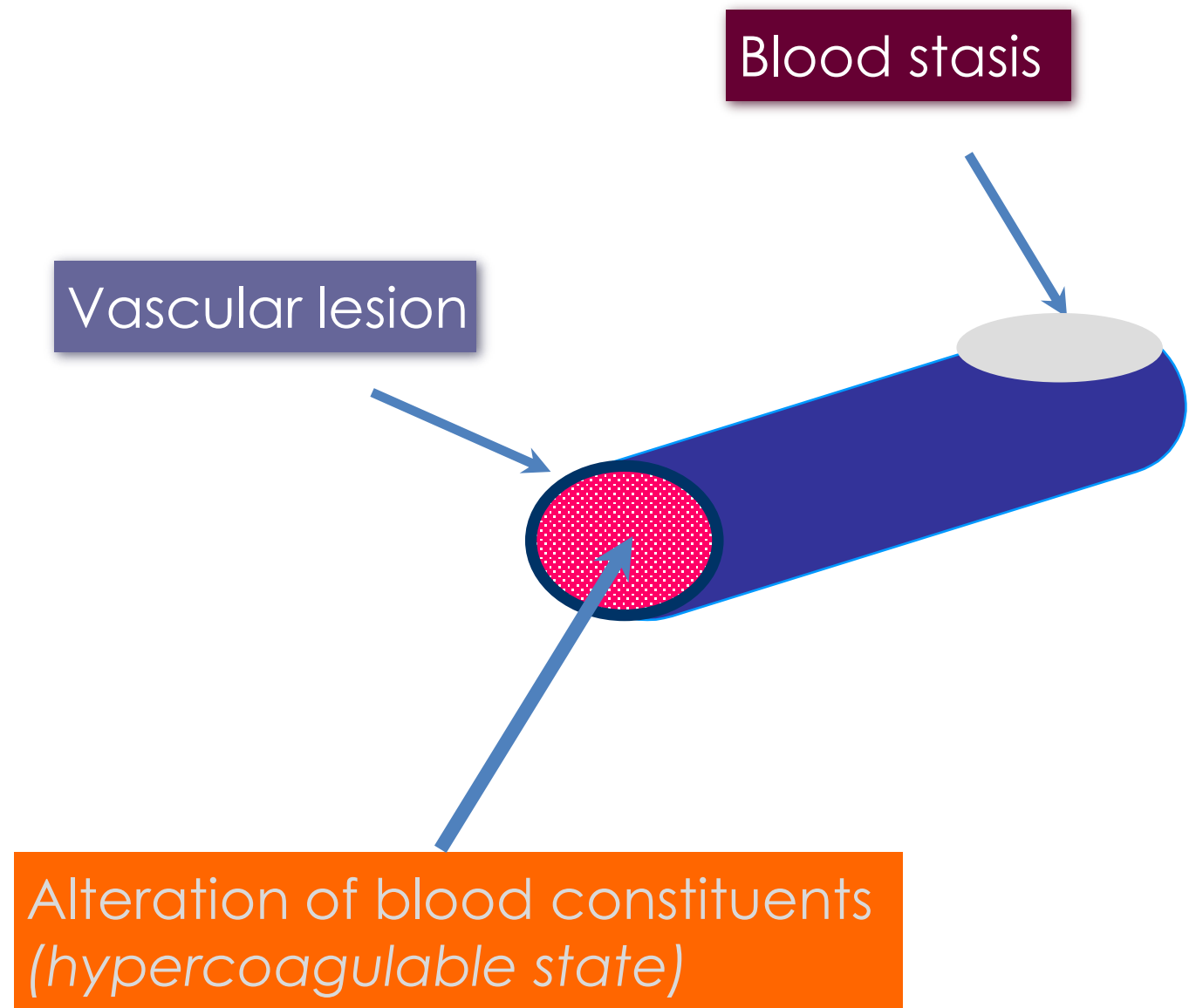
Time course of VTE risk in hospitalized acutely ill patients



in the way to the perfect storm



Virchow's Triad (1856)



Asymptomatic VTE without thromboprophylaxis

ICU⁵

Internal Medicine¹

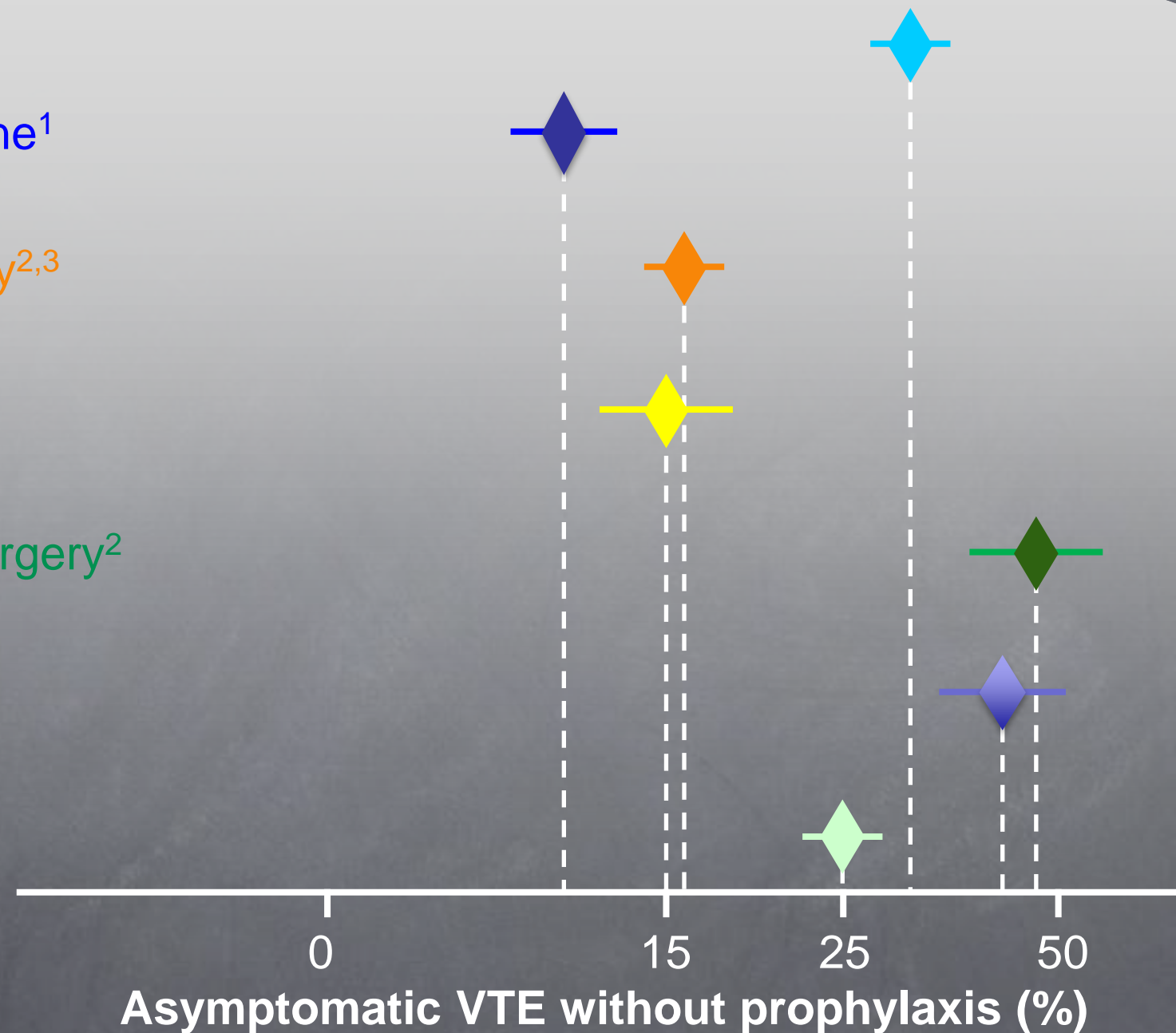
General surgery^{2,3}

AMI²

Orthopaedic surgery²

Stroke⁴

Oncology²



- Νοσηλεύεται στην παθολογική κλινική του Περιφ Νοσοκομείου
 - ▶ οξεία εμπύρετη κατάσταση από τριημέρου,
 - ▶ κλινικά σημεία αφυδάτωσης και συγχητικής κατάστασης
- Ο απεικονιστικός έλεγχος οδηγεί στην διάγνωση οξείας πνευμονίας του δεξιού κάτω λοβού
- Τίθεται η ενδεικνυόμενη αντιβιοτική αγωγή ευρέως φάσματος ενδοφλεβίως
- Ατομικό ιστορικό: σε ηλικία 55 ετών χειρουργική επέμβαση αποκατάστασης ομφαλοκήλης

IMPROVE SCORE: to measure the risk in actually ill medical patients

IMPROVE
International Medical Prevention
Registry on Venous Thromboembolism

In-hospital Risk Models

VTE Risk Factors	Bleeding Risk Factors
<input type="checkbox"/> Previous VTE	<input type="checkbox"/> Gastro-duodenal ulcer
<input type="checkbox"/> Thrombophilia	<input type="checkbox"/> Bleeding prior 3 months
<input checked="" type="checkbox"/> Lower limb paralysis	<input type="checkbox"/> Admission platelets < 50 x 10 ⁹
<input type="checkbox"/> Current cancer	<input type="checkbox"/> Hepatic failure
<input checked="" type="checkbox"/> Immobilization ≥ 7 days	<input type="checkbox"/> ICU/CCU stay
<input type="checkbox"/> ICU/CCU stay	<input type="checkbox"/> CV catheter
<input checked="" type="checkbox"/> Age > 60 years	<input type="checkbox"/> Rheumatic diseases
	<input type="checkbox"/> Current cancer
	Sex <input type="text" value="Male"/>
	Age <input type="text" value="40-84"/> years
	GFR <input type="text" value="30-59"/> mL/min/m ²

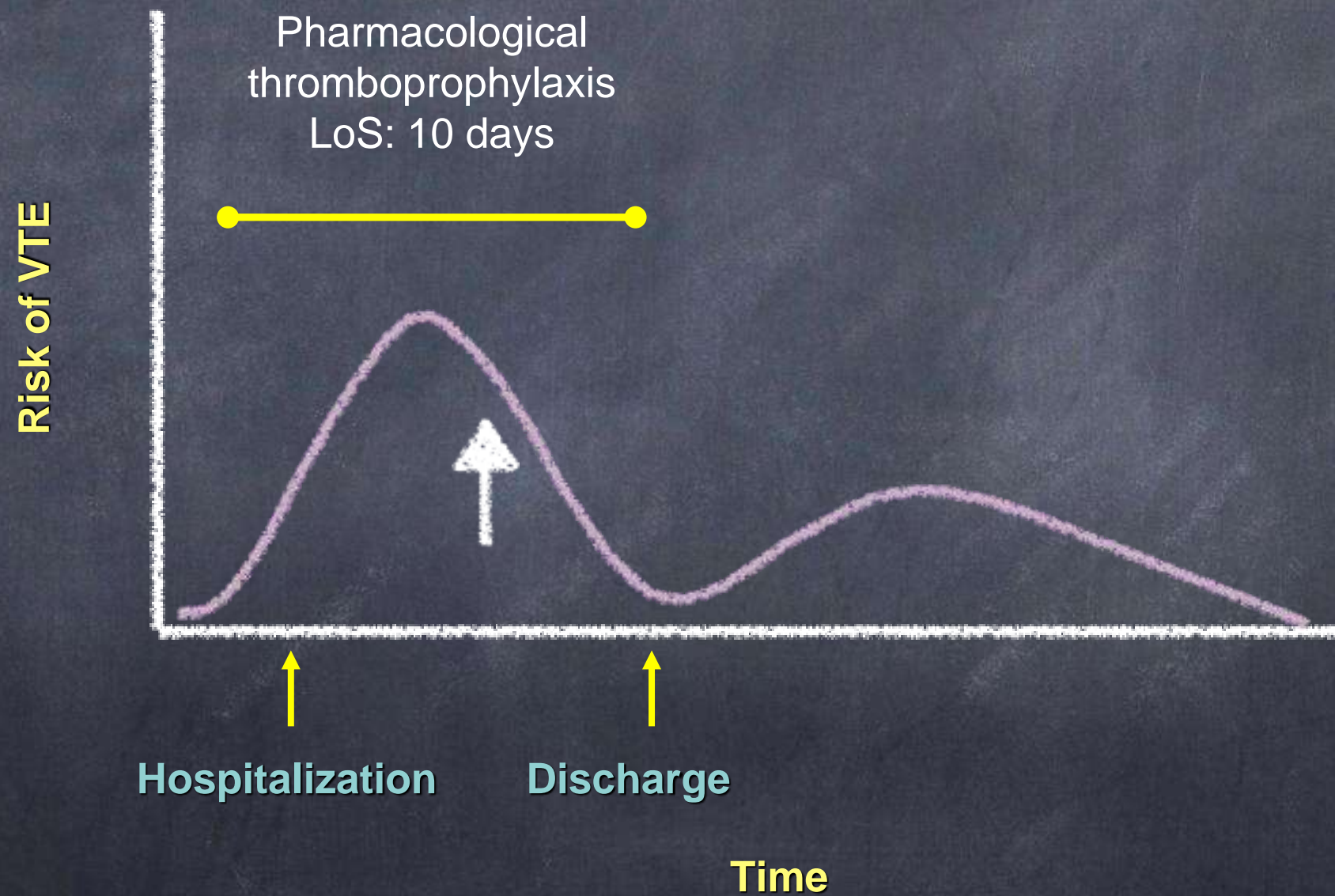
Moderate risk **Low risk**

Probability of Symptomatic VTE: **2.9%**

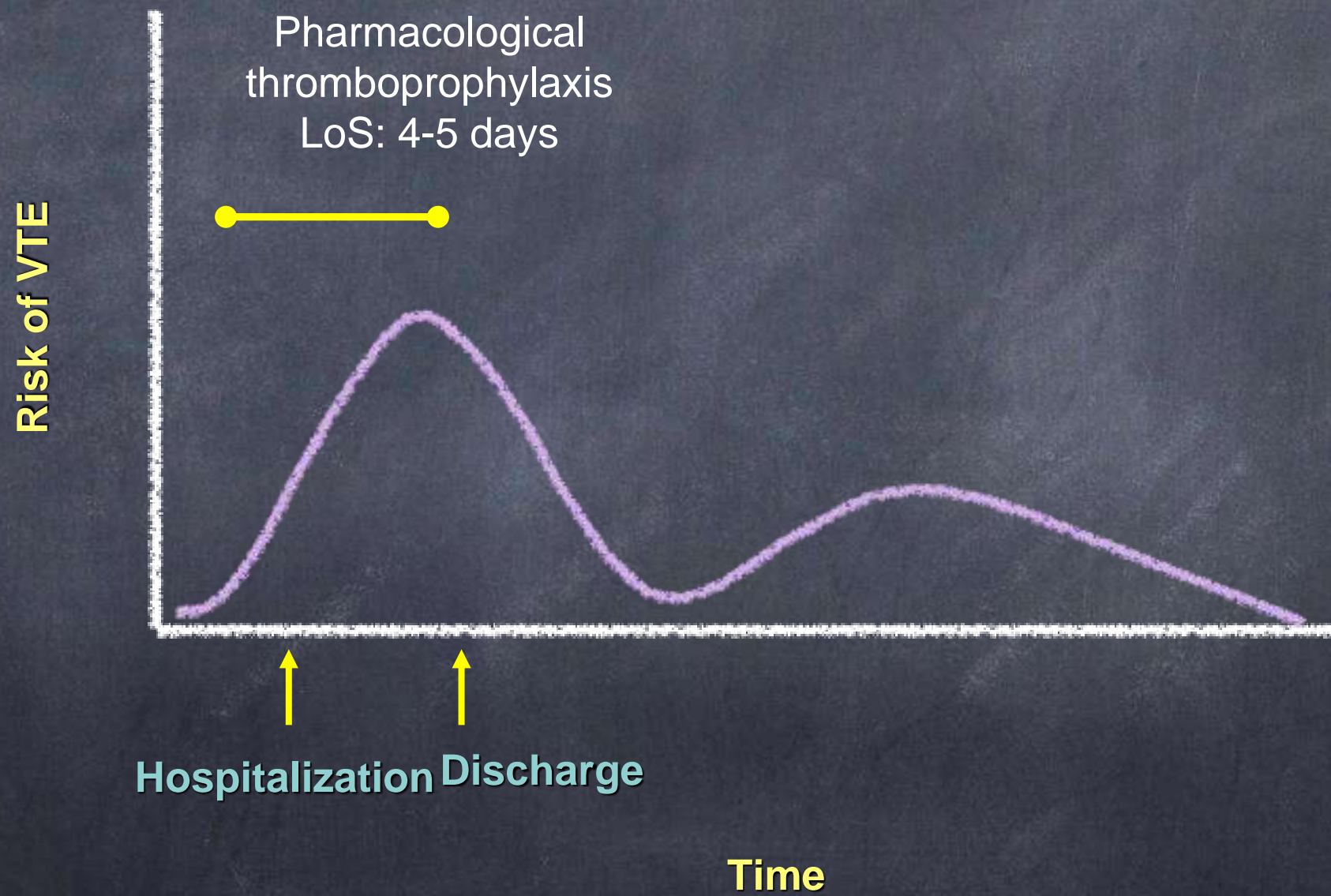
Probability of Bleeding: Major **0.3%** Clinically Important **1.6%**

[Calculator](#) | [Instructions](#) | [IMPROVE Info](#) | [References](#) | [Disclaimer](#)

Time course of VTE risk in hospitalized acutely ill patients



Time course of VTE risk in actually ill hospitalised patients



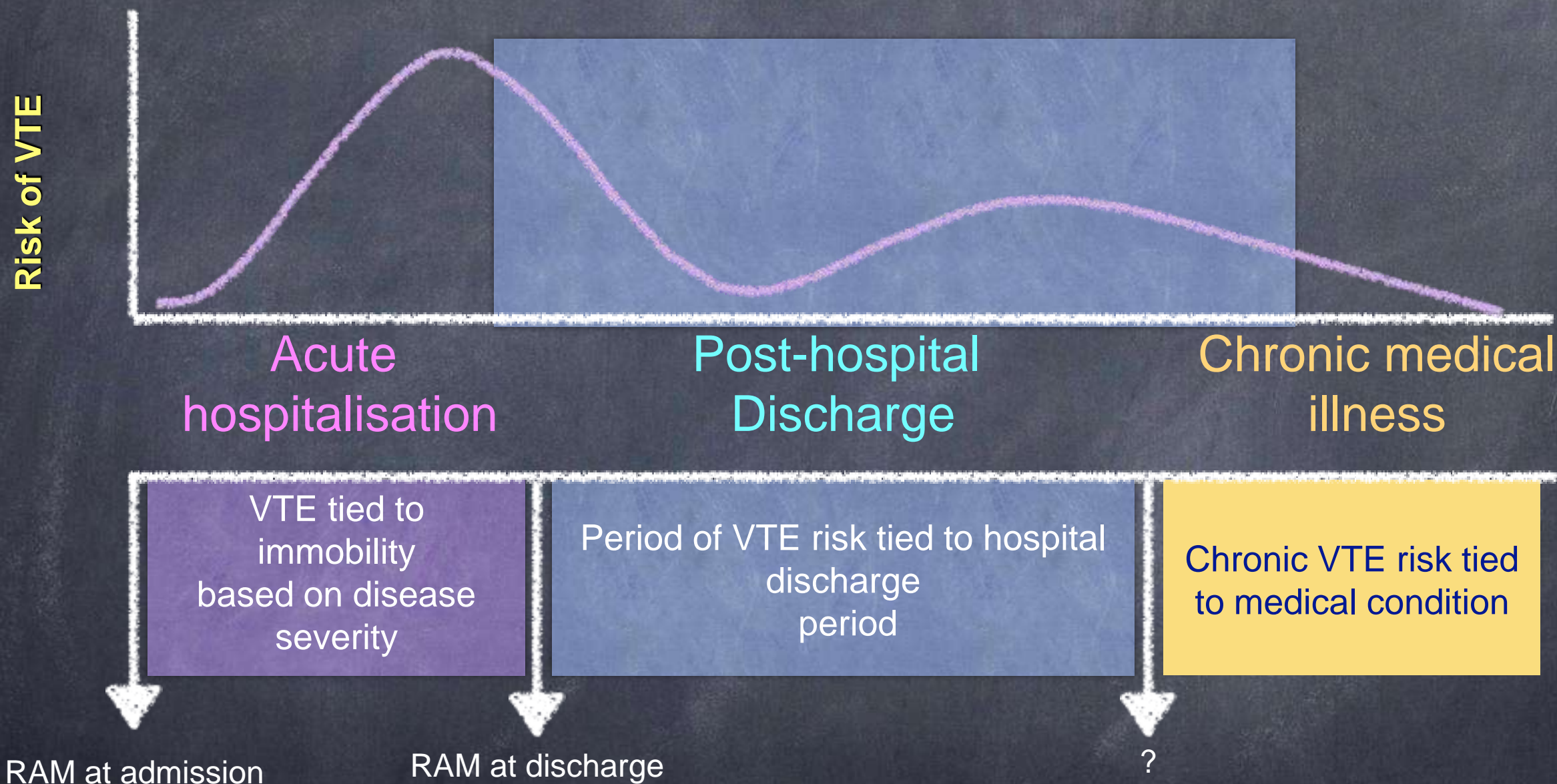
LoS: length of stay

VTE in the Acute Medically Ill

IMPROVE Study (n=15156)

Days after Hospital Admission	In-Hospital VTE (n=79)	Post-discharge VTE (n=64)	All VTE (N=143)
1-7	42 (53%)	0	42 (29%)
8-30	32 (41%)	24 (38%)	56 (39%)
31-60	5 (6%)	23 (36%)	28 (20%)
61-91	0	17 (27%)	17 (12%)

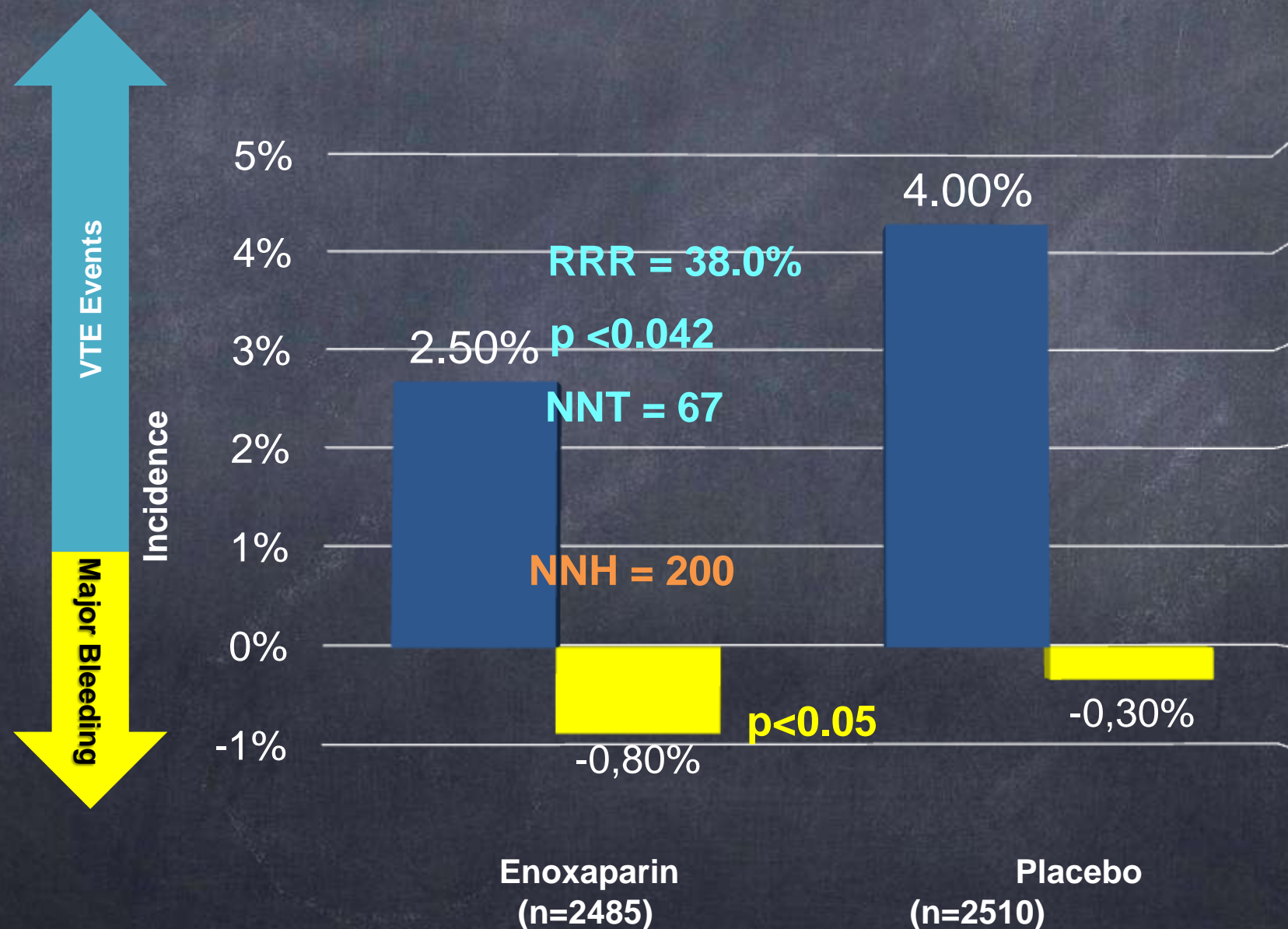
Individualised thromboprophylaxis in hospitalized medically ill patients



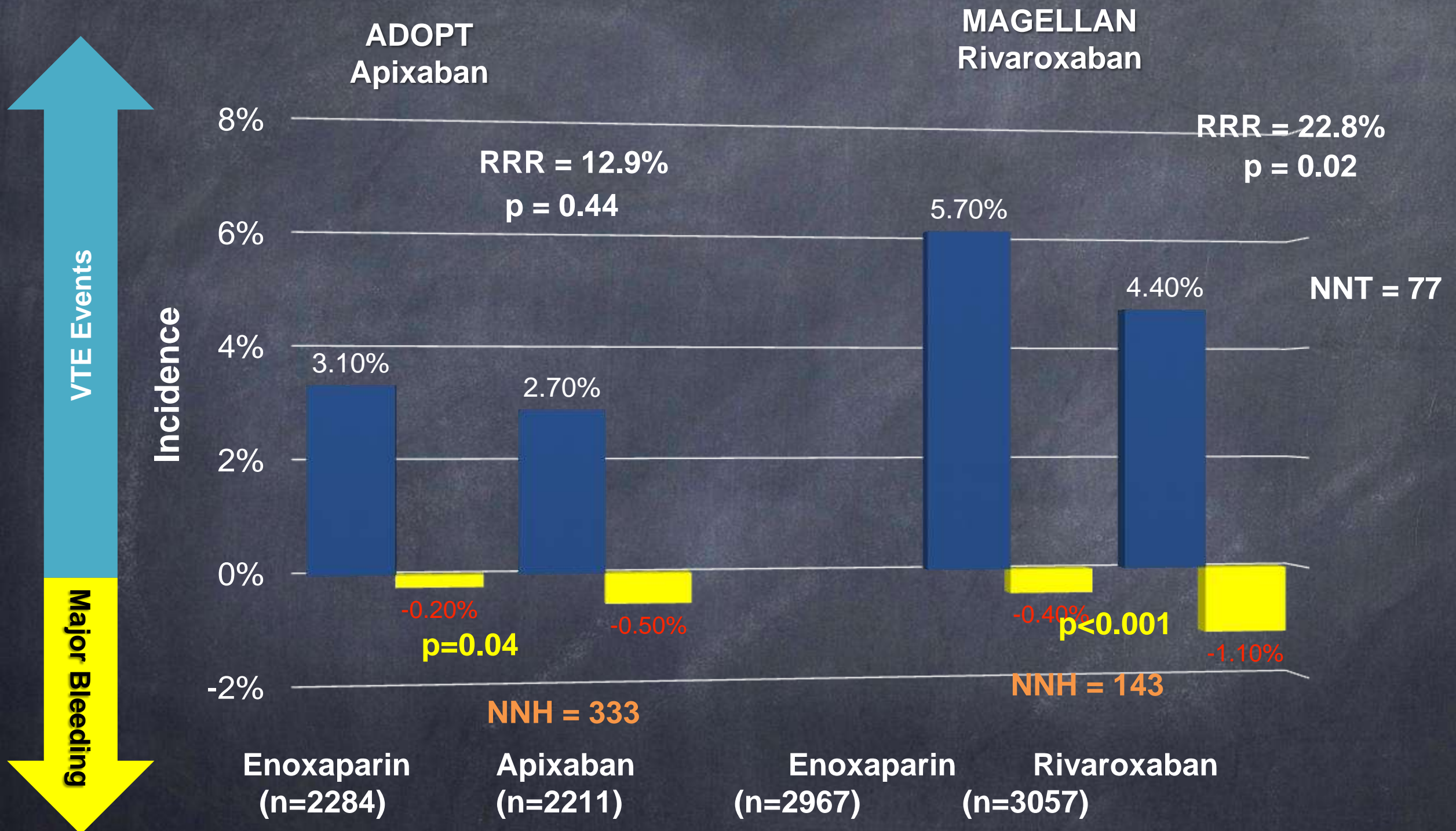
- Patient-related (predisposing) and Disease specific (triggering) Risk Factors
- Patient-related (predisposing) and Disease specific (triggering) Risk Factors
- Chronic medical illness (+/-predisposing risk factors)

EXCLAIM: Extended-duration Enoxaparin Prophylaxis in High-risk Medical Patients

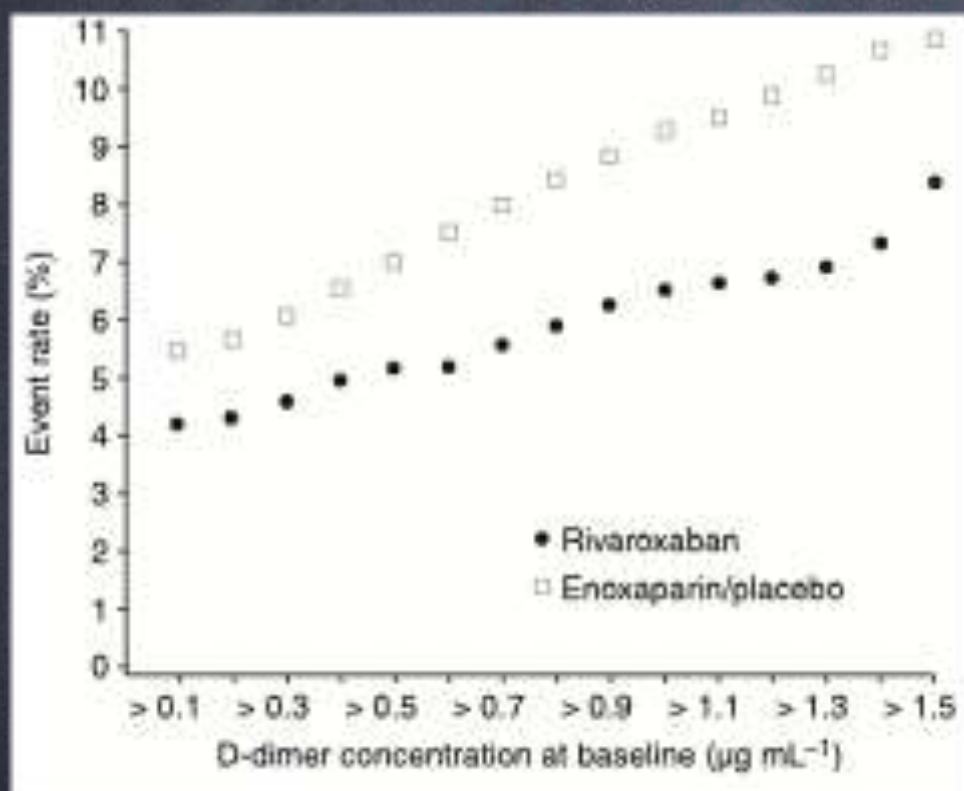
- Extended-duration enoxaparin 40mg SQ daily vs. placebo x 28-days
- All patients received enoxaparin 40mg daily for 10 + 4 days prior to randomization



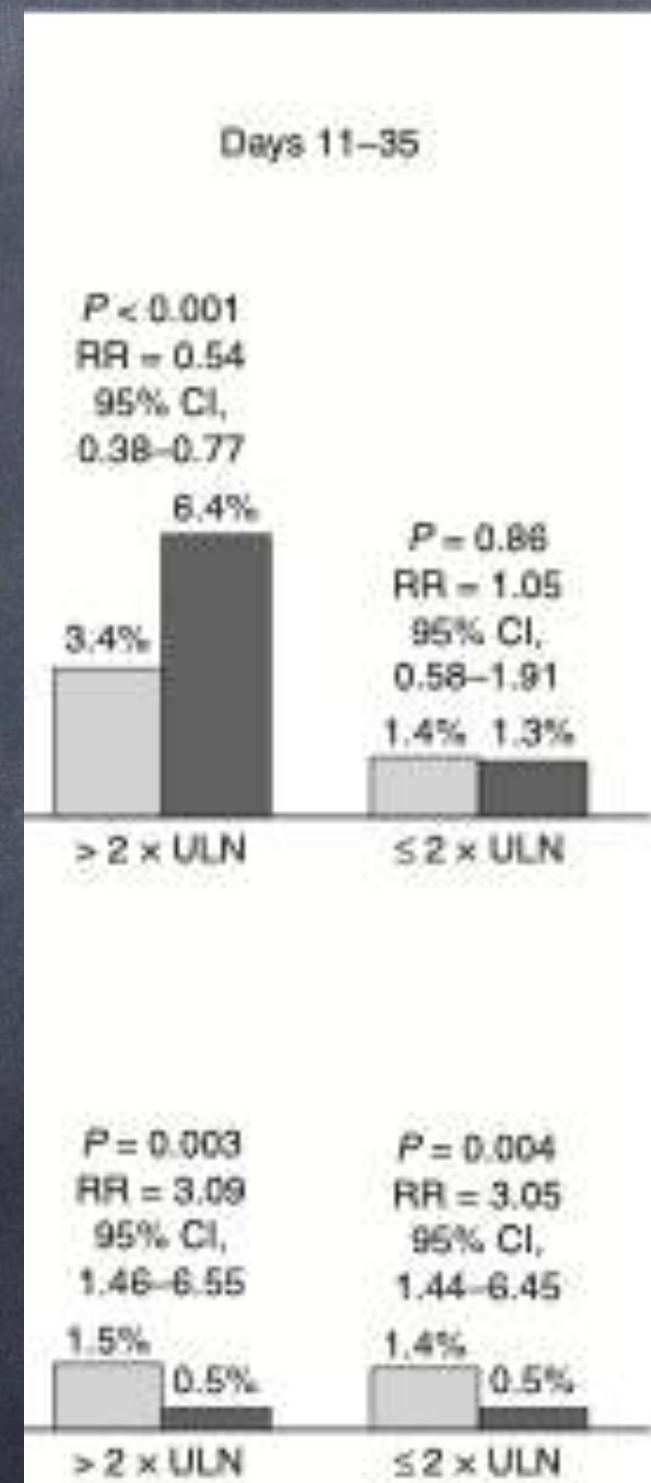
Extended duration of prophylaxis in medically ill



D-dimer as a predictor of venous thromboembolism in acutely ill, hospitalized patients: a subanalysis of the randomized controlled MAGELLAN trial (n=7581)

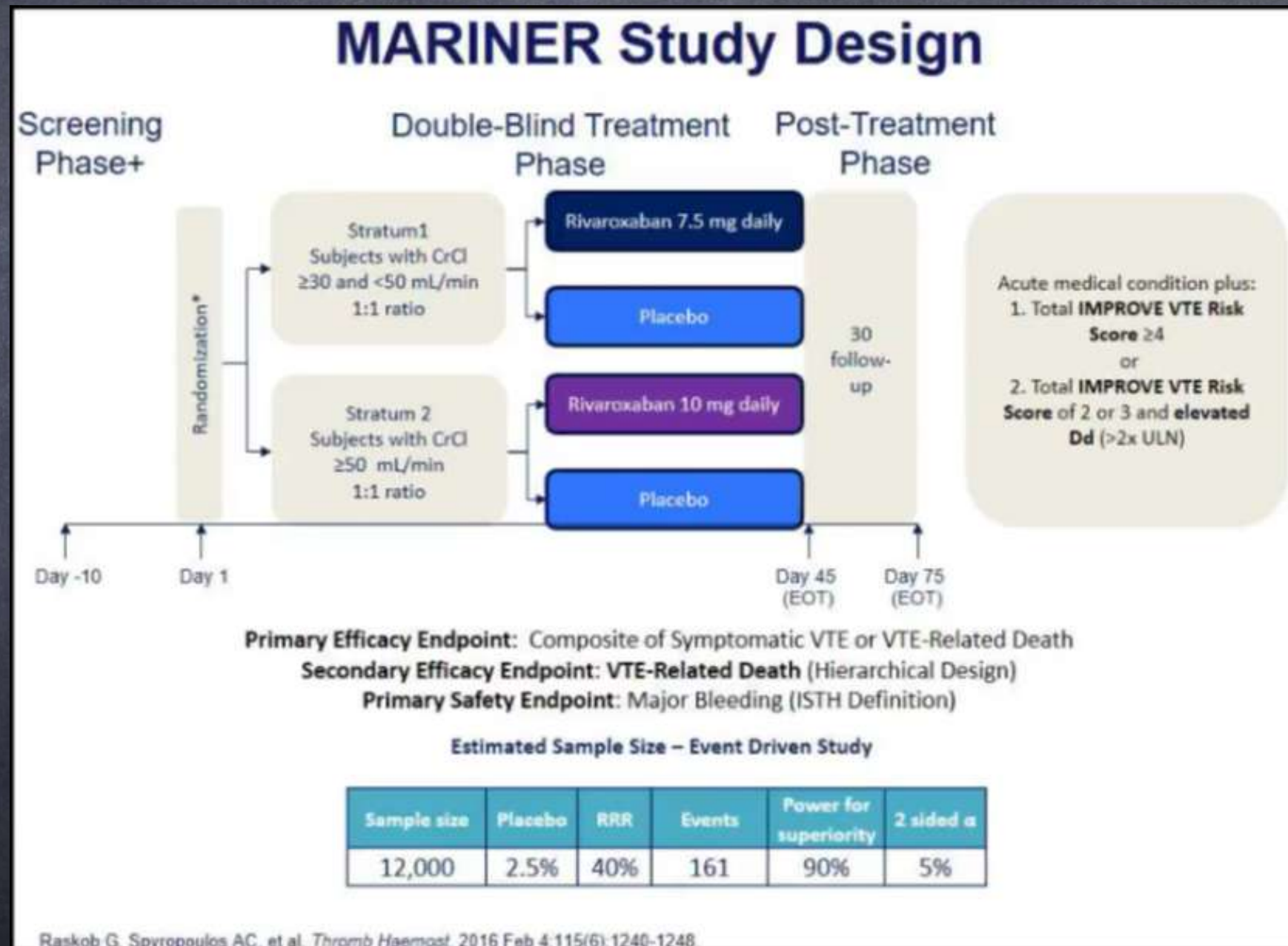


rivaroxaban
 enoxaparin/placebo



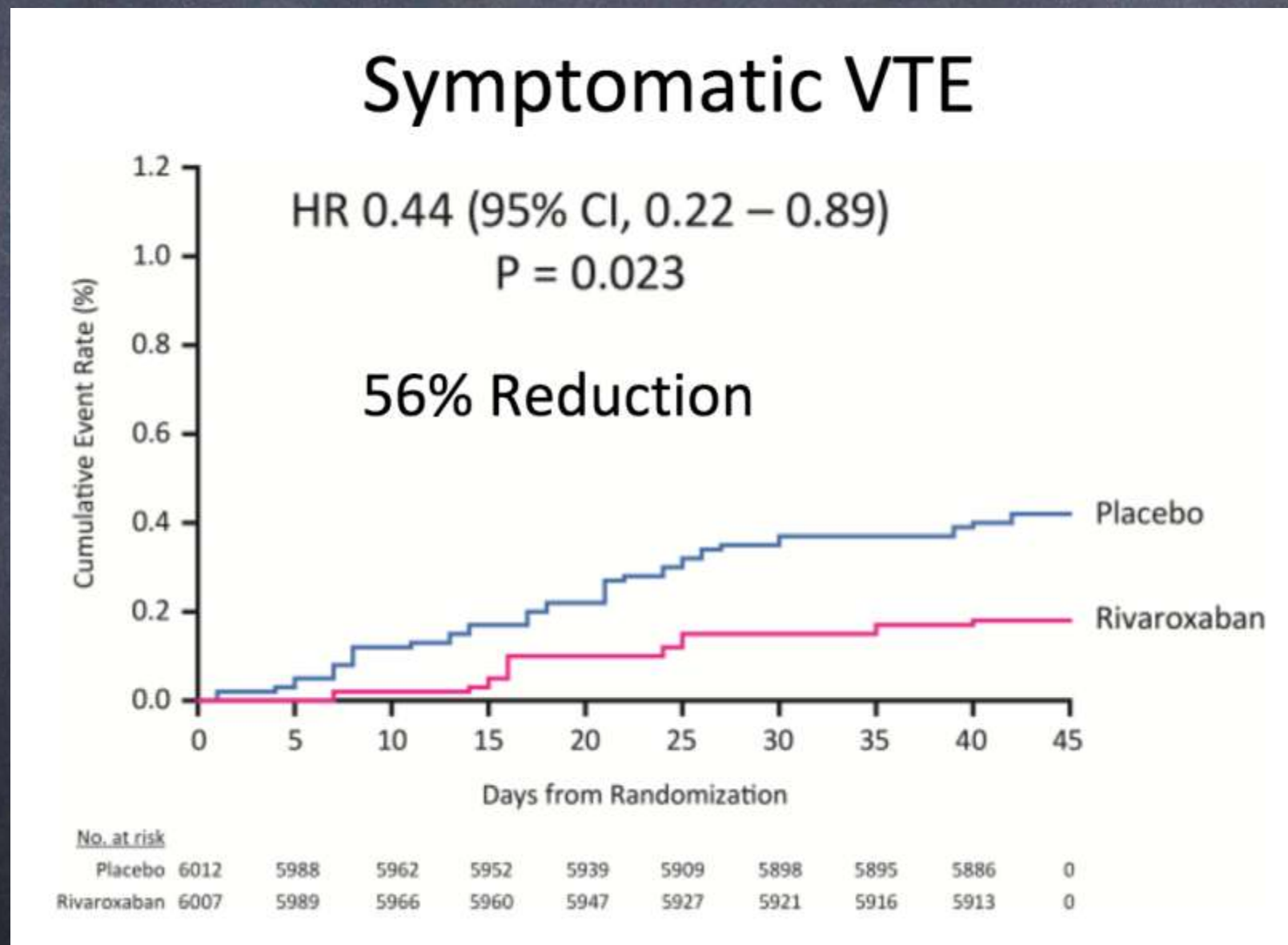
MARINER

long term post-hospital discharge thromboprophylaxis with rivaroxaban 10 mg o.d. in high risk patients hospitalised for acute medical illness

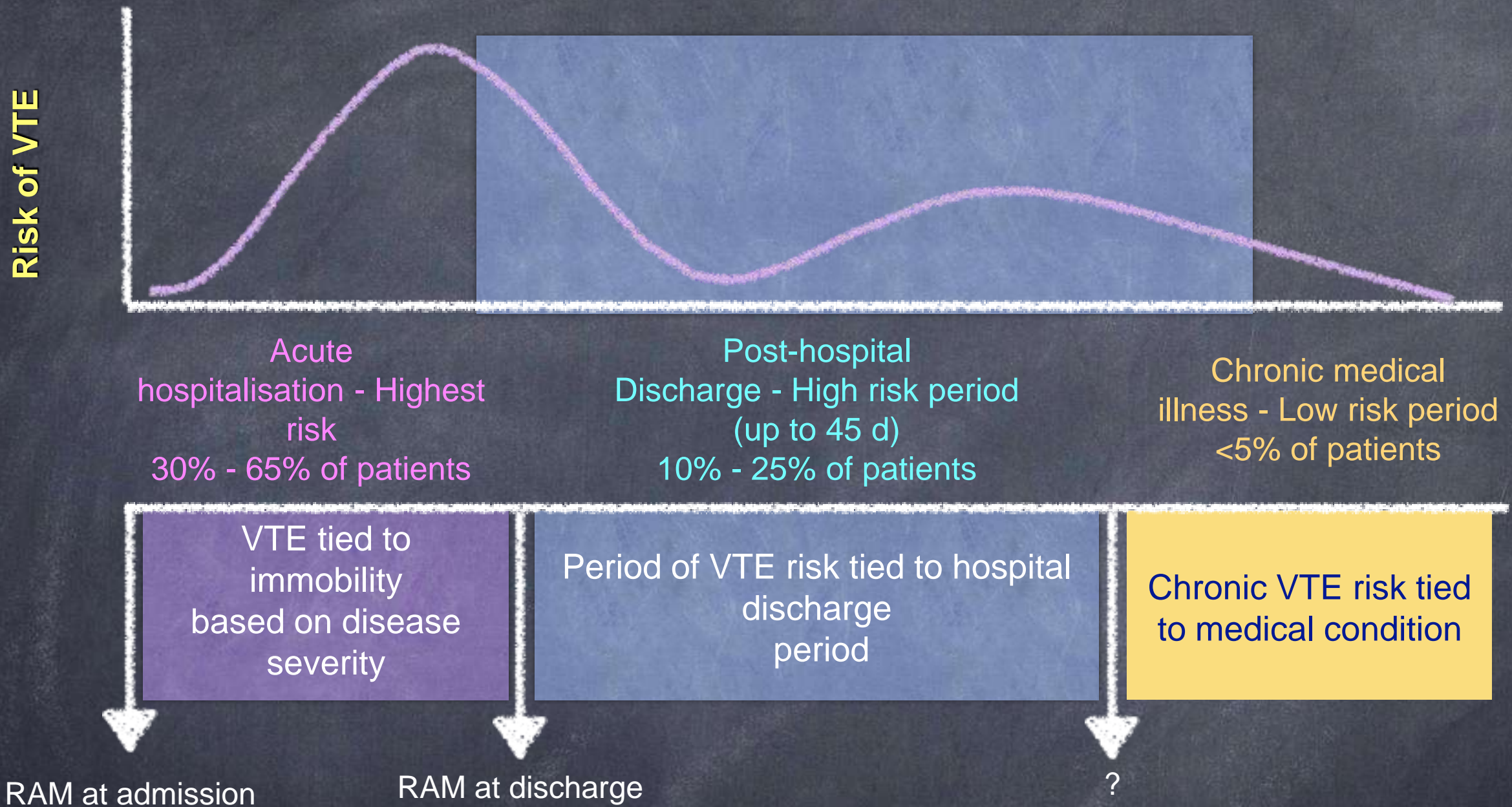


MARINER

long term post-hospital discharge thromboprophylaxis with rivaroxaban 10 mg o.d. in high risk patients hospitalised for acute medical illness



Individualised thromboprophylaxis in hospitalised medically ill patients



<p>VTE Risk IMPROVE ≥ 2 Padua ≥ 4 NHS Tool</p> <p>Bleed Risk IMPROVE < 7</p> <p>UFH or LMWH Fondaparinux Betrixaban</p>	<p>High VTE Risk IMPROVE ≥ 4 DD $\geq 2X$ ULN + IMPROVE 2 to 3 Age > 75 years, history of VTE, cancer or (IMPROVEDDD ≥ 4)?</p> <p>Betrixaban or Rivaroxaban?</p>
---	--

- Patient-related (predisposing) and Disease specific (triggering) Risk Factors
- Patient-related (predisposing) and Disease specific (triggering) Risk Factors
- Chronic medical illness (+/-predisposing risk factors)

- Την 8η ημέρα μετά την έξοδο από το νοσοκομείο ο ασθενής παρουσιάζει πόνο και οίδημα στο δεξιό κάτω άκρο, δύσπνοια, βήχα, ελαφρά πυρετική κίνηση και εφίδρωση
- Η σύζυγός του καλεί τον οικογενειακό γιατρό
- Η κλινική εξέταση δείχνει
 1. οίδημα και ευθρότητα στον δεξιό μηρό
 2. ελάττωση αναπνευστικού φυσήματος στην βάση του δεξιού πνευμονα και ήχο τριγμού
 3. σφίξεις : 95/min και σφιγμός ρυθμικός, ΑΠ: 160/90 mmHg

Ποια είναι η κλινική πιθανότητα
φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου?

- Υψηλή
- Χαμηλή

Wells score for clinical probability of VTE

Wells' Criteria for DVT

Calculates Wells' Score for risk of DVT.

INSTRUCTIONS
Note: The Wells' Score is less useful in hospitalized patients. (Silveira PC, 2015)

When to Use	Pearls/Pitfalls	Why Use
Active cancer Treatment or palliation within 6 months	No 0	Yes +1
Bedridden recently >3 days or major surgery within four weeks	No 0	Yes +1
Calf swelling >3 cm compared to the other leg Measured 10cm below tibial tuberosity	No 0	Yes +1
Collateral (nonvaricose) superficial veins present	No 0	Yes +1
Entire leg swollen	No 0	Yes +1
Localized tenderness along the deep venous system	No 0	Yes +1
Pitting edema, confined to symptomatic leg	No 0	Yes +1
Paralysis, paresis, or recent plaster immobilization of the lower extremity	No 0	Yes +1
Previously documented DVT	No 0	Yes +1
Alternative diagnosis to DVT as likely or more likely	No 0	Yes -2

7 points
High risk group for DVT. "Likely" according to Wells' DVT studies.

Copy Results Next Steps

Wells' Criteria for Pulmonary Embolism

Objectifies risk of pulmonary embolism.

When to Use	Pearls/Pitfalls	Why Use
Clinical signs and symptoms of DVT	No 0	Yes +3
PE is #1 diagnosis OR equally likely	No 0	Yes +3
Heart rate > 100	No 0	Yes +1.5
Immobilization at least 3 days OR surgery in the previous 4 weeks	No 0	Yes +1.5
Previous, objectively diagnosed PE or DVT	No 0	Yes +1.5
Hemoptysis	No 0	Yes +1
Malignancy w/ treatment within 6 months or palliative	No 0	Yes +1

7.5 points
High risk group: 40.6% chance of PE in an ED population.
Another study assigned scores > 4 as "PE Likely" and had a 28% incidence of PE.

Copy Results Next Steps

High probability for VTE

Θα ξεκινήσετε
αμέσως
αντιπηκτική
θεραπεία?

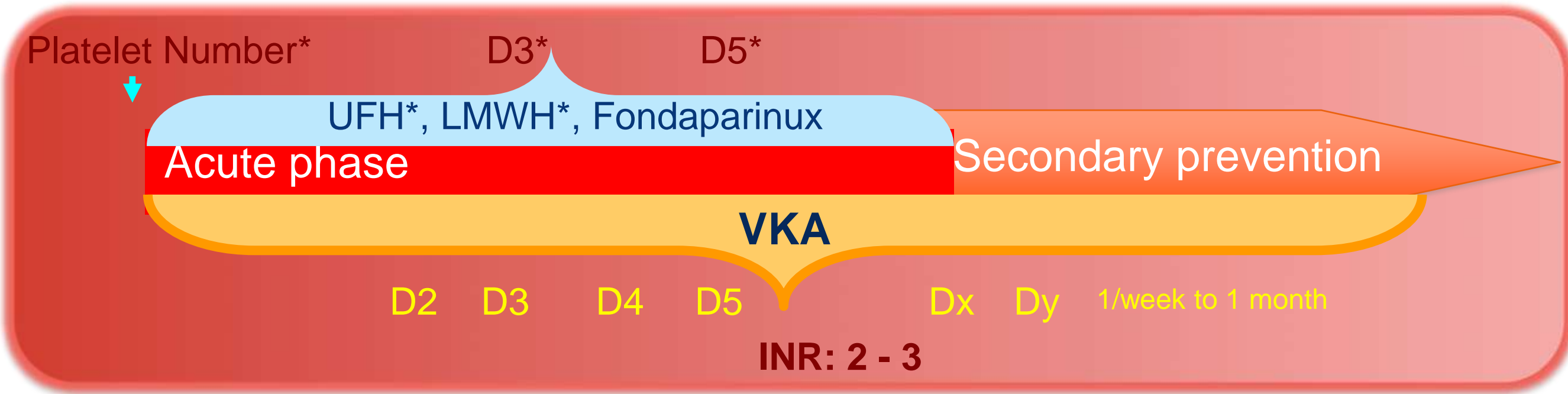


Ποια αντιθρομβωτική
αγωγή θα χορηγήσετε?

1. ~~Υψηλή δόση ασπιρίνης~~
2. DOAC (Xarelto, Eliquis)
3. LMWH/DOAC (Pradaxa)
4. LMWH
5. ~~LMWH/VKA~~
6. Fondaparinux
7. ~~Fondaparinux/VKA~~

DOAC: Direct Oral AntiCoagulants
LMWH: Low Molecular Weight Heparin
VKA: Vitamin K Antagonists

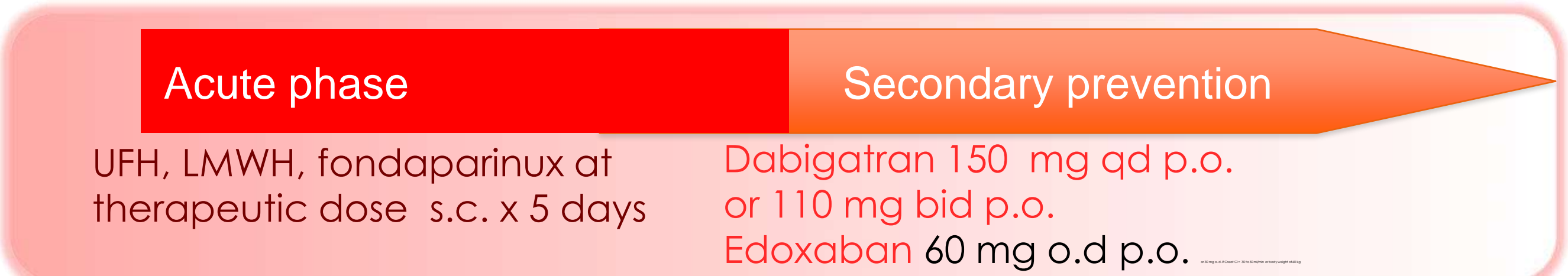
Classic protocol for VTE treatment



Monotherapy of VTE treatment



Dual therapy for VTE treatment



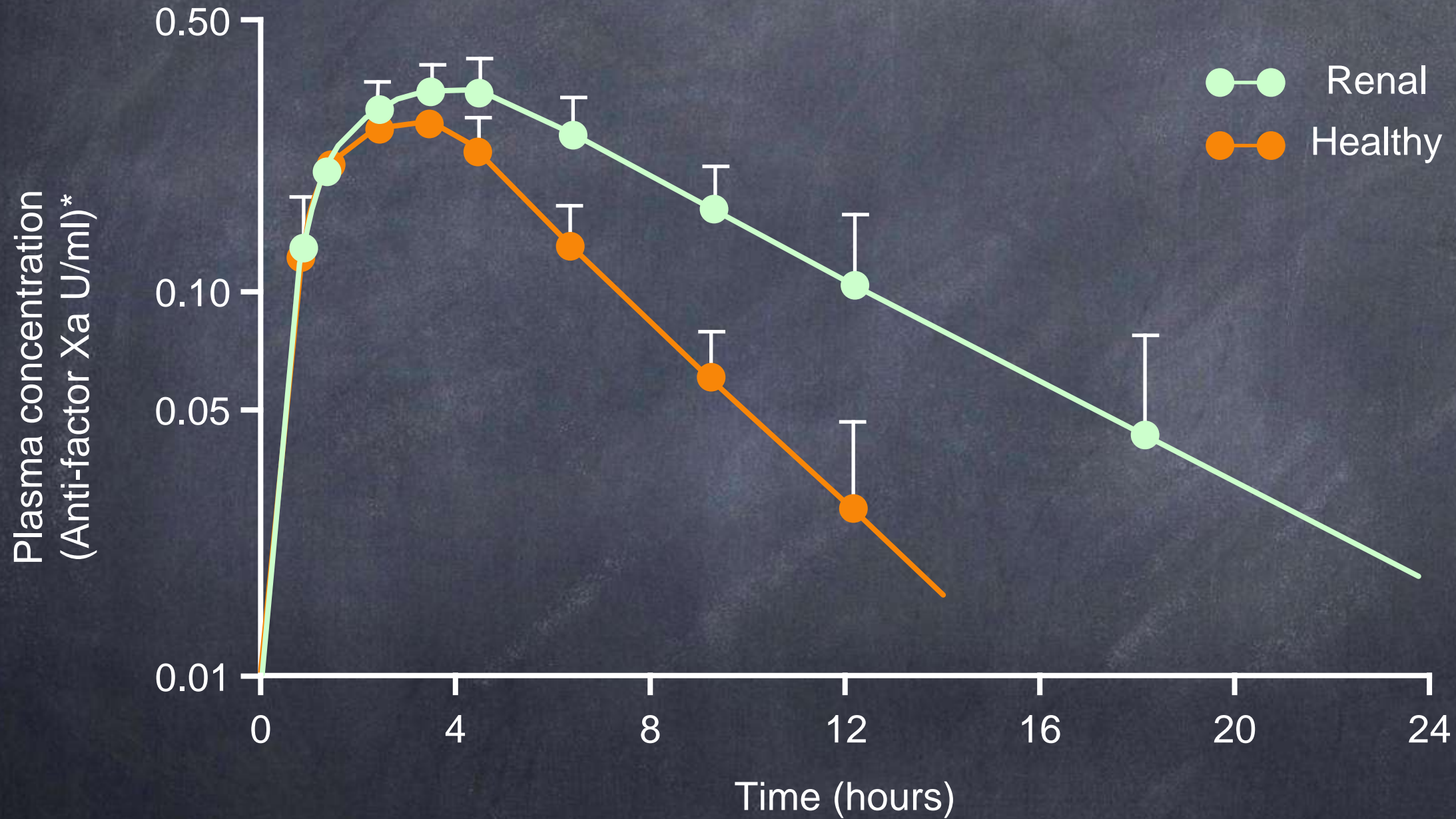
- Εως την 5η ημέρα νοσηλείας ο ασθενής παρουσιάζει προοδευτική κλινική και εργαστηριακή βελτίωση
- Την 5η ημέρα της νοσηλείας ο ασθενής είναι απύρετος, η συγχυτική κατάσταση υποχώρησε, η αρτηριακή πίεση και ο σακχαρώδης διαβήτης είναι ικανοποιητικά ρυθμισμένα η κάθαρση **κρεατινίνης σταθερή (40 ml/min)** και ο ακτινολογικός έλεγχος δείχνει σημαντική υποχώρηση της πνευμονικής διήθησης
- Αποφασίζεται με την σύμφωνη γνώμη του ασθενούς και της συζύγου του η έξοδος του ασθενούς από το νοσοκομείο με οδηγία συνέχισης της αντιβιοτικής αγωγής με θεραπεία από το στόμα για 5 ημέρες

Dose-adjustment of DOAC according to creatinine clearance

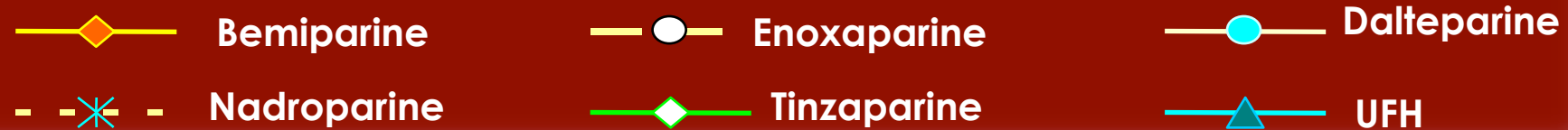
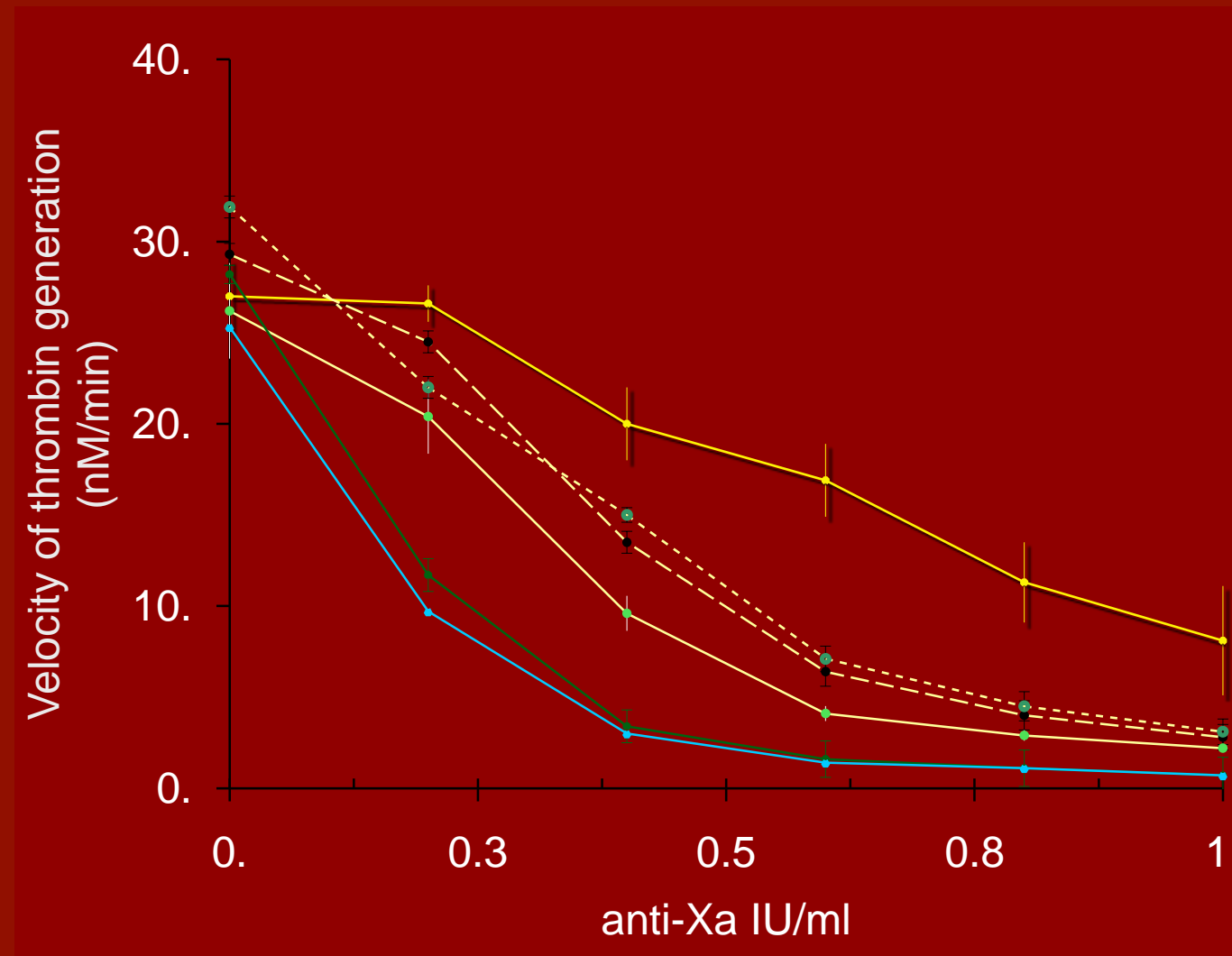
	Creatinine Clearance Levels			
	>50 mL/min	30-49 mL/min	15-29 mL/min	<15 mL/min
Dabigatran	150 mg, twice daily	150 mg twice daily	75 mg/d twice daily*	Contraindicated
Rivaroxaban	20 mg, once daily	15 mg once daily	15 mg once daily	Contraindicated
Apixaban	2.5 mg twice daily	2.5 mg twice daily	2.5 mg twice daily	Contraindicated



Anti-Xa activity plasma clearance in healthy subjects and in patients with renal insufficiency















Each LMWH has different inhibitory potential on thrombin generation triggered by TF



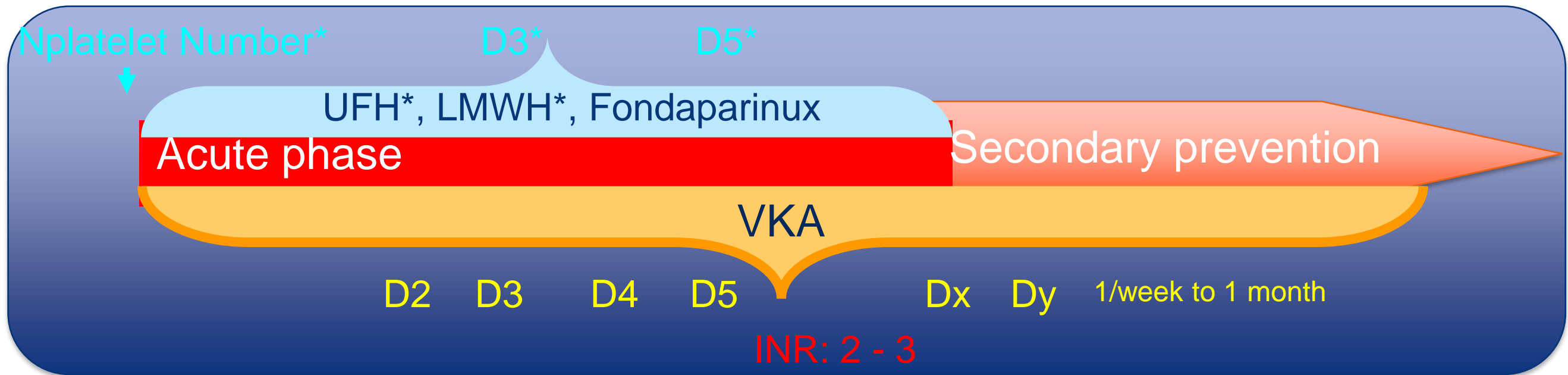
- Ξεκινά θεραπεία με enoxaparin : 150 anti-Xa IU x 1 s.c.
- Παραπομπή στο εφημερεύον νοσοκομείο
- Πνευμονική εμβολή δεξιου κάτω λοβου
- Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση δεξιάς μηριαίας και λαγονίου φλέβας

DOAC : Drug Interactions

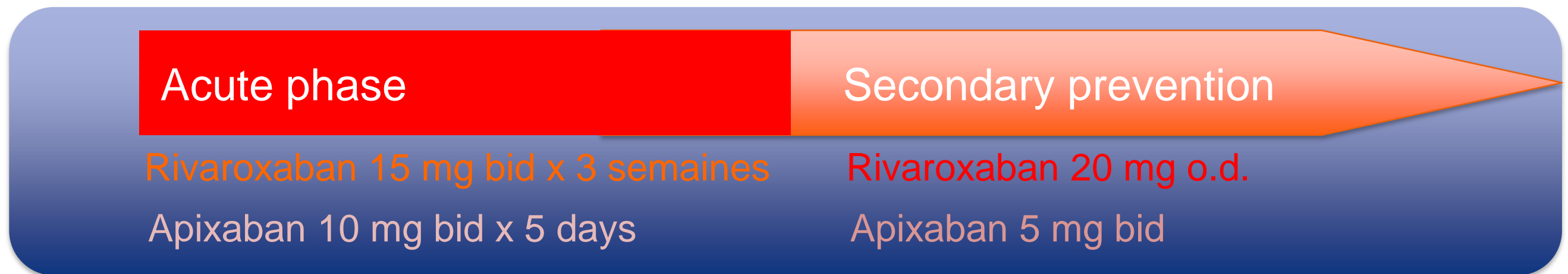
Impact on plasma concentration

Drug-Drug Interaction Category	Examples	Apixaban	Rivaroxaban	Dabigatran
Combined P-gp and strong CYP3A4 inhibitors ⁴	Azole antimycotics (eg, ketoconazole, itraconazole) or HIV protease inhibitors (eg, ritonavir)			
Combined P-gp and weak/moderate CYP3A4 inhibitors	Macrolide antibiotics, amiodarone/dronedaronone, diltiazem/verapamil, quinidine, ranolazine, felodipine			
Combined P-gp and strong CYP3A4 inducers	Carbamazepine, phenytoin, St. John's wort, rifampin			
Anticoagulants and antiplatelets	Heparins, antiplatelets (eg, aspirin, clopidogrel, NSAIDs)			

Classic protocol for VTE treatment



Monotherapy of VTE treatment



Dual therapy for VTE treatment



Bleeding risk factors to consider

- Age
- Renal function
- Type of the antithrombotic agent
- PK/PD properties
- Co-medication
- Non compliance with the Good Professional Practice

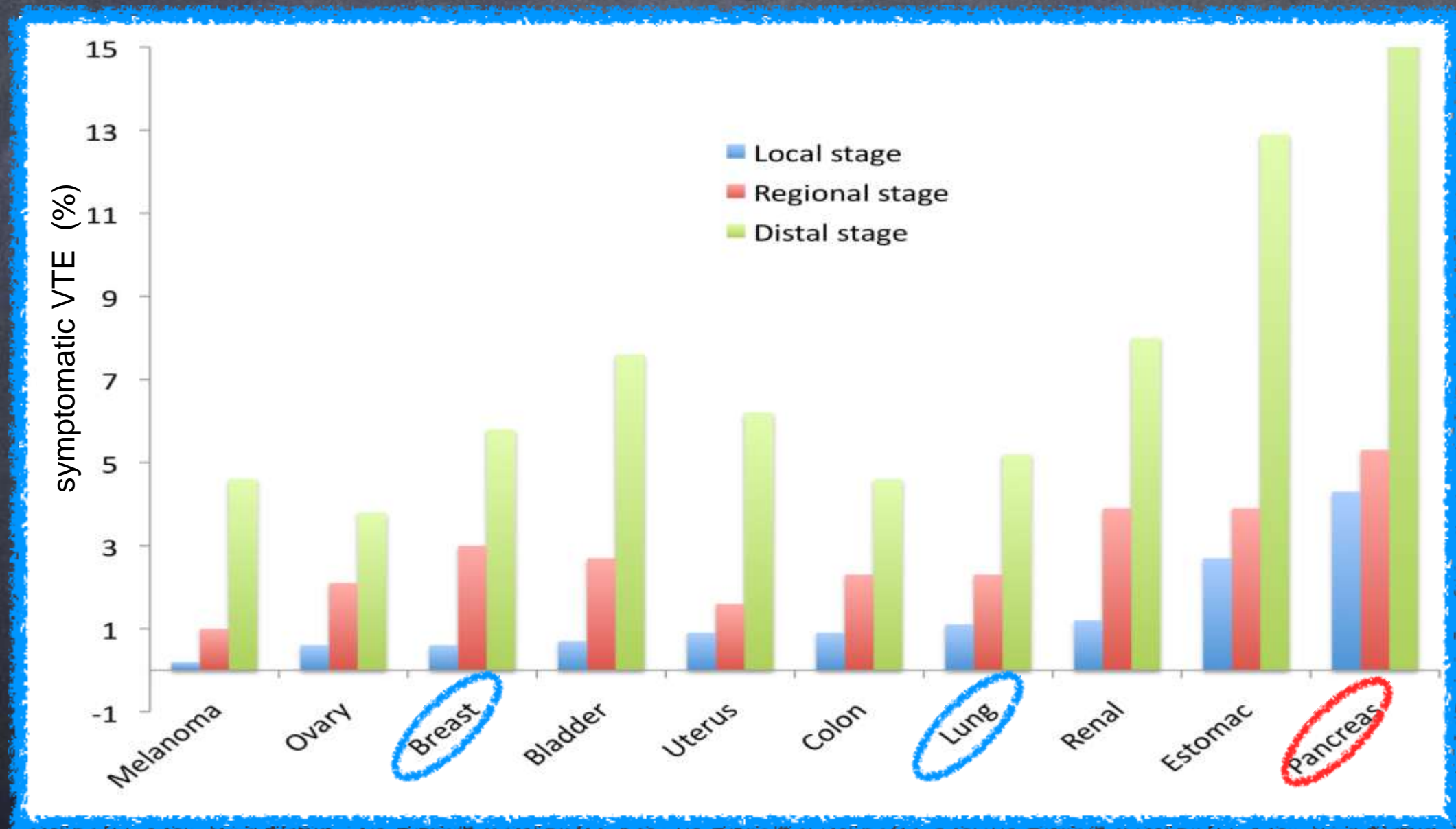
Κλινική περίπτωση

Εκπαιδευτικοί στόχοι

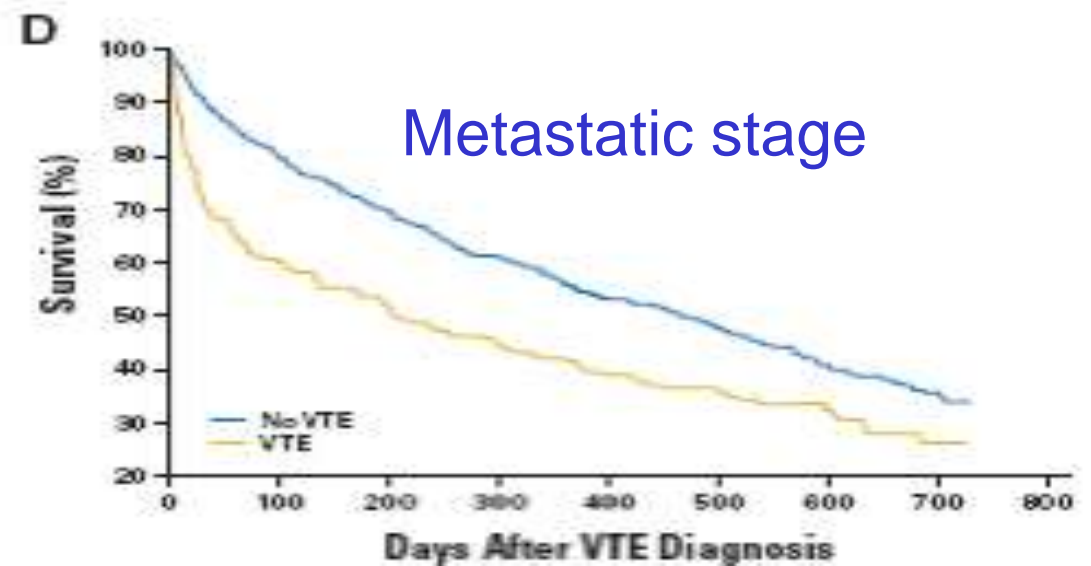
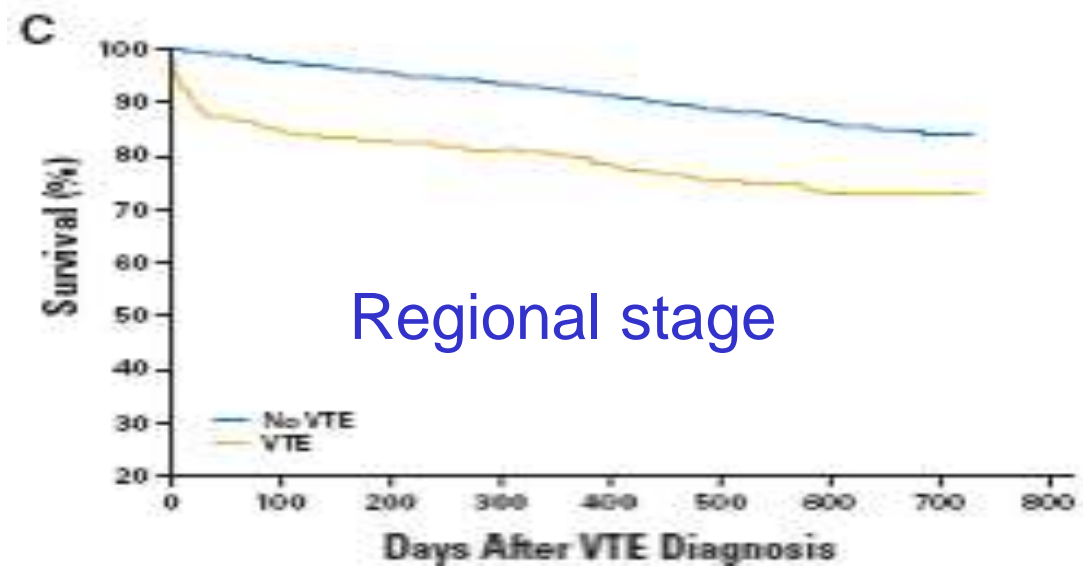
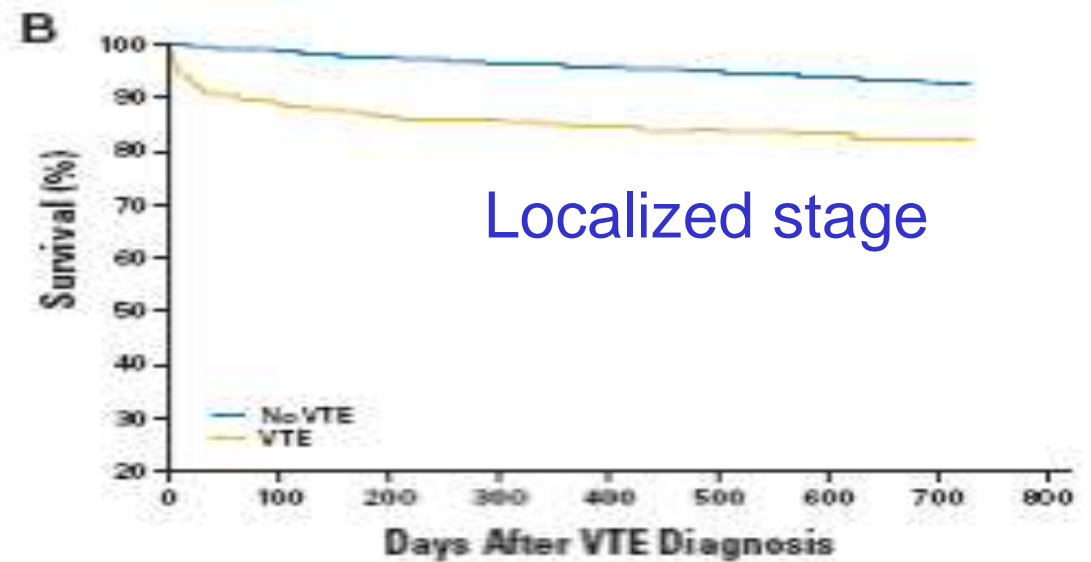
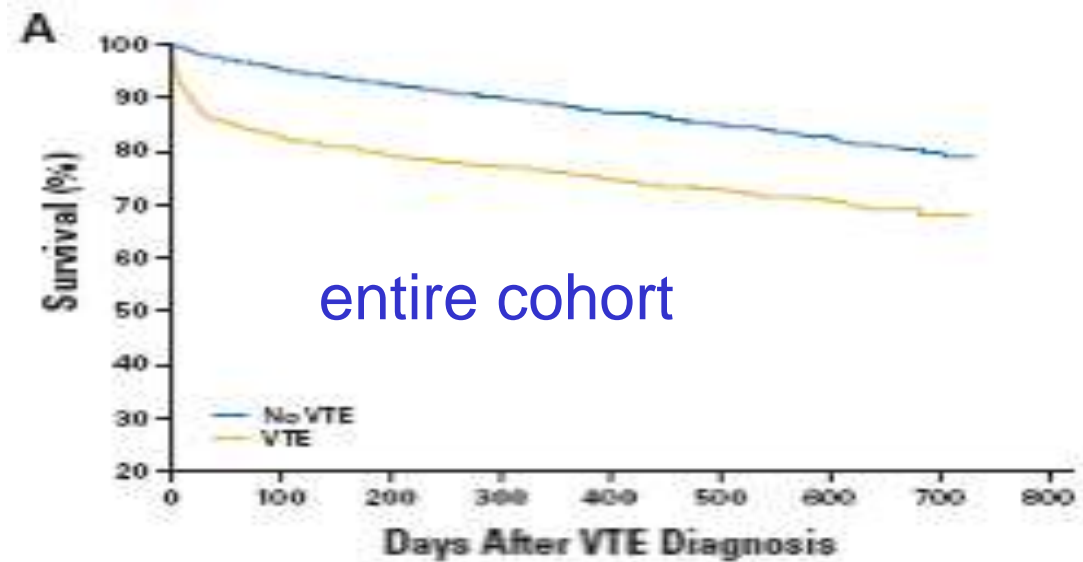
- Εκτίμηση του κινδύνου ΦΘΕ σε ασθενή με καρκίνο που παίρνει χημειοθεραπεία
- Εκτίμηση του αιμορραγικού κινδύνου
- Επιλογή θρομβοπροφύλαξης
- Αντιπηκτική θεραπεία εκλογής
 - φάρμακο
 - δόση
 - διάρκεια

- Η κ ΑΦ 45 ετών επισκέπτεται τον οικογενειακό γιατρό επειδή παρουσιάζει πυρετική κίνηση (38°C) από διημέρου με αρθραλγία και διάχυτη μυαλγία. Τα συμπτώματα ελέγχονται με paracetamol 1000 mg 3 φορές την ημέρα.
- Τον Αυγουστο 2018 διαγνώσθηκε καρκίνος του δεξιού μαστού (ανεύρεση οζιδίου κατά την αυτοψηλάφηση), σταδίου II.
- Στις 10 Σεπτέμβρη έγινε χειρουργική επέμβαση (ογκεκτομή, λεμφαδενικός καθαρισμός) και προγραμματίσθηκε συμπληρωματική (adjuvant) χημειοθεραπεία κι τοποθετήθηκε Κεντρικός Φλεβικός Καθετήρας
- Στις 10 Οκτωβρη έλαβε τον πρώτο κύκλο χημειοθεραπείας
- Βάρος σώματος : 80 kg, Υψος : 1.75 m (BMI: 26.1)
- Ατομικό ιστορικό
 - Αρτηριακή υπέρταση
 - Καπνίστρια
- Οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακών νοσημάτων ή καρκίνου : ελεύθερο
- Νεφρική και ηπατική λειτουργία : κφ
- Γενική αίματος WBC : 3000/μL, Plt 450000 /μL, Hb : 132 g/dL
- Αιμόσταση PT: 12/13, aPTT :33/34, Fg : 5,5 gr/dL, D-Dimers : 1200 ng/ml

Incidence of symptomatic CAT according to the cancer type and stage



Survival after CAT in breast cancer



survival was measured from VTE date

Περίοδος χημειοθεραπείας

- Σε ποιο επίπεδο κινδύνου φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου βρίσκεται ο ασθενής?
 1. Υψηλό
 2. Μέσο
 3. Χαμηλό

Khorana RAM for chemotherapy-associated thrombosis

Patient characteristics	Score
Very high risk Site of cancer : stomach, pancreas	2
High risk site of cancer : lung, lymphoma, gynaecologic, bladder, testicular	1
Pre-chemotherapy Platelet count $\geq 350 \times 10^9/l$	1
Pre-chemotherapy Haemoglobin < 11 g/dl or use of erythropoietin	1
Pre-chemotherapy Leucocyte count $> 11 \times 10^9/l$	1
Body mass index ≥ 35 kg/m²	1

Three Groups:

Low Risk	0
Intermediate Risk	1-2
High Risk	≥ 3

COMPASS-CAT score

Predictors for VTE	Score
Cancer related risk factors	
Anti-hormonal therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer or on anthracycline treatment	6
Time since cancer diagnosis \leq 6 months	4
CVC	3
Advanced stage of cancer	2
Predisposing risk factors	
Cardiovascular risk factors (composed by at least 2 of the following predictors: personal history of peripheral artery disease, ischemic stroke, coronary artery disease, hypertension, hyperlipidemia, diabetes, obesity)	5
Recent hospitalization for acute medical illness	5
Personal history of VTE	1
Biomarkers	
Platelets count \geq $350 \times 10^9/L$	2

9

The model stratified patients into high or low/intermediate level for VTE risk

Περίοδος χημειοθεραπείας

- Ποιο μεσο θρομβοπροφύλαξης θα χρησιμοποιήσετε?
 1. Μηχανικά μέσα (κάλτσες ελαστικής συμπίεσης)
 2. Αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα (χαμηλή δόση ασπιρίνης)
 3. Direct Orally Active Anticoagulants (rivaroxaban, apixaban, edoxaban, dabigatran)
 4. Indirect (antithrombin dependent) antithrombotics (Low Molecular Weight Heparin or fondaparinux)

ASCO Recommendations

- ▣ Cancer patients **should be assessed for VTE risk** at the time of chemotherapy initiation and periodically thereafter
- ▣ Individual risk factors, including biomarkers or cancer site, **do not reliably identify cancer patients** at high risk of VTE
- ▣ In the outpatient setting, risk assessment can be conducted based on **a validated risk assessment tool**
- ▣ Oncologists **educate patients** regarding VTE, particularly in settings that increase risk such as major surgery, hospitalization, and while receiving systemic anti-neoplastic therapy

Περίοδος χημειοθεραπείας

- Ποιο μεσο θρομβοπροφύλαξης θα χρησιμοποιήσετε?
 1. Μηχανικά μέσα (κάλτσες ελαστικής συμπίεσης)
 2. Αντισταθμιστικά φάρμακα (χαμηλή δόση ασπιρίνης)
 3. Direct Orally Active Anticoagulants (rivaroxaban, apixaban, edoxaban, dabigatran)
 4. LMWH or fondaparinux)

Θρομβοπροφύλαξη κατά την περίοδο της χημειοθεραπείας

• Ποιο δοσολογικό σχήμα θα χρησιμοποιήσετε?

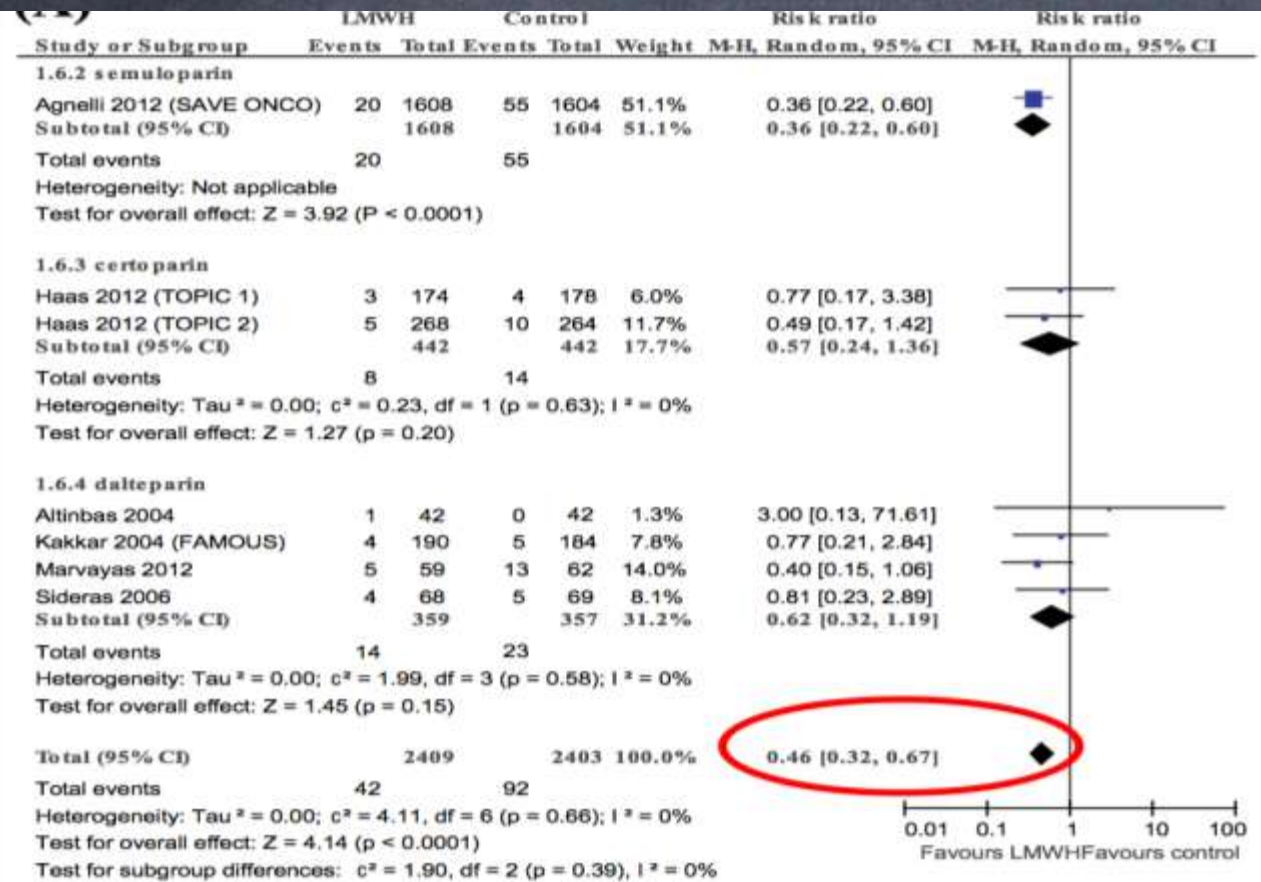
1. Bemiparin (Ivor®) 3500 anti-Xa IU s.c. o.d
2. Bemiparin (Ivor®) 7500 anti-Xa IU s.c. o.d
3. Tinzaparin (Innohep®) 4500 anti-Xa IU s.c. o.d
4. Tinzaparin (Innohep®) 10000 anti-Xa IU s.c. o.d
5. Enoxaparin (Clexane®) 4000 anti-Xa IU s.c. o.d
6. Enoxaparin (Clexane®) 6000 anti-Xa IU s.c. b.i.d
7. Fondaparinux (Arixtra®) 2.5 mg s.c. o.d
8. Fondaparinux (Arixtra®) 7.5 mg s.c. o.d

Meta-analysis

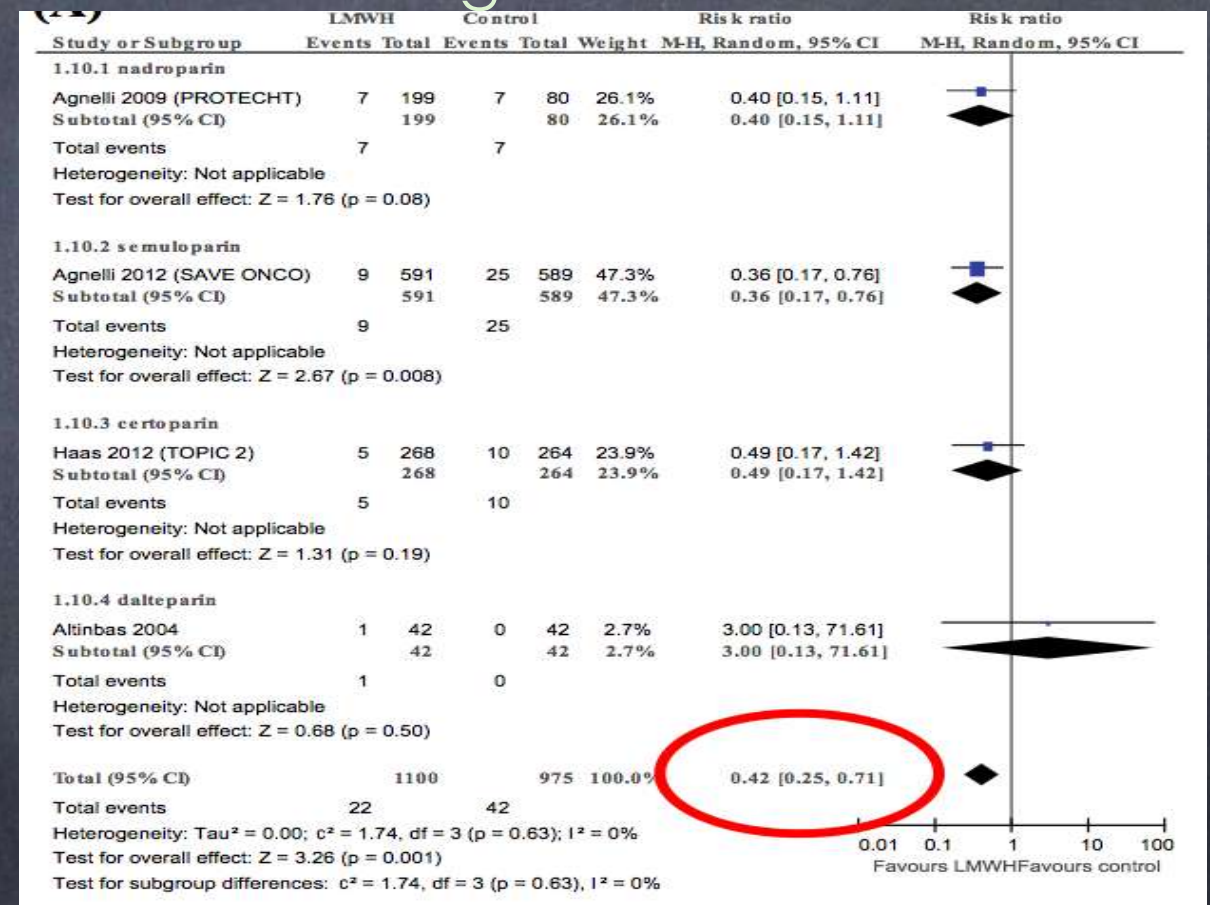
LMWH for primary prophylaxis of CAT

11 phase III trials
6595 patients
End-point: symptomatic VTE

All cancers



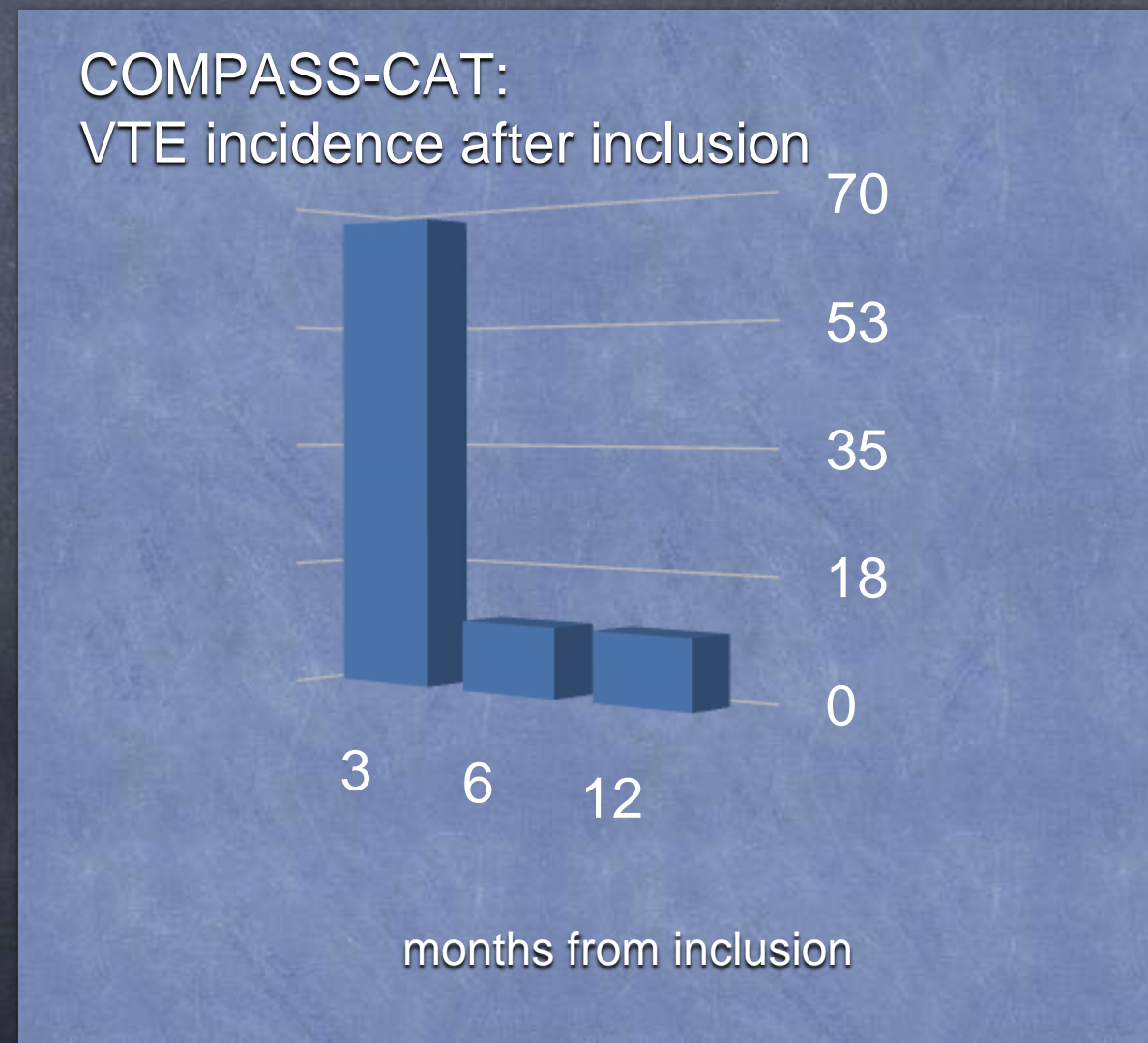
Lung cancer



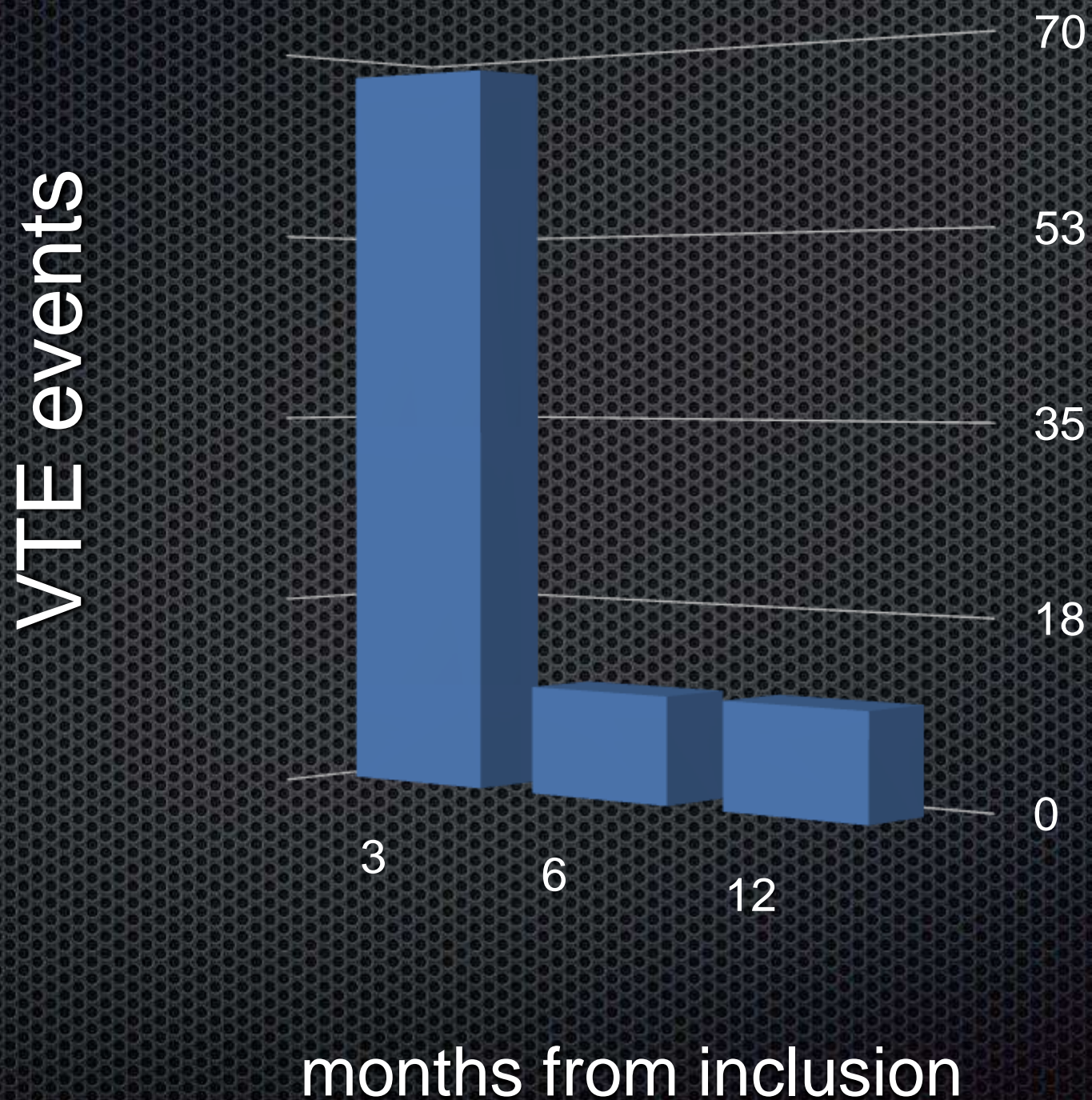
Περίοδος χημειοθεραπείας

- Ποια είναι η διάρκεια της θρομβοπροφύλαξης?
 1. 10 ημέρες
 2. 30 ημέρες
 3. 60 ημέρες
 4. **180 ημέρες**

VTE events



COMPASS-CAT: VTE incidence after inclusion



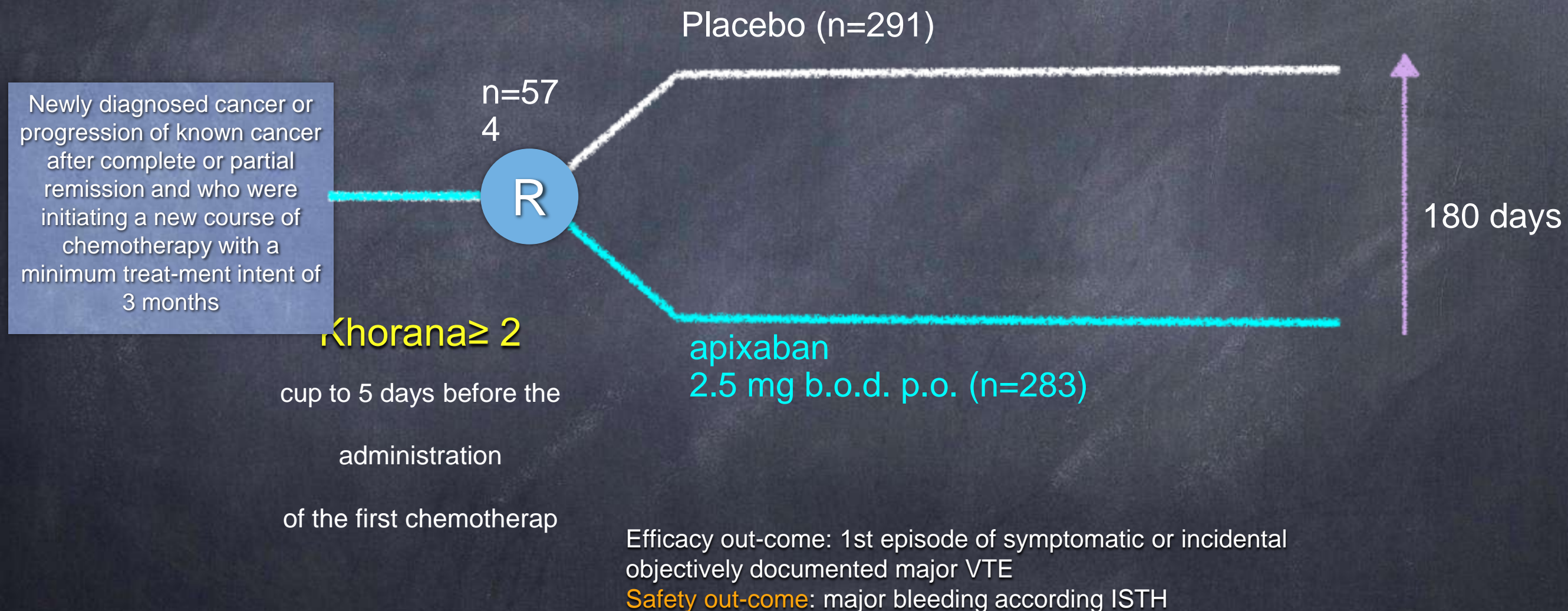
Περίοδος χημειοθεραπείας

- Ποιον εργαστηριακό έλεγχο θα κάνετε κατά την διάρκεια της χορήγησης θρομβοπροφύλαξης
 1. Κανέναν
 2. Prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (aPTT)
 3. anti-Xa activity
 4. Αιμοπετάλια

Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer AVERT-CAT

Assessment of the efficacy of apixaban thromboprophylaxis in ambulatory patients with cancer at intermediate-to-high risk for venous thromboembolism (Khorana score, ≥ 2)

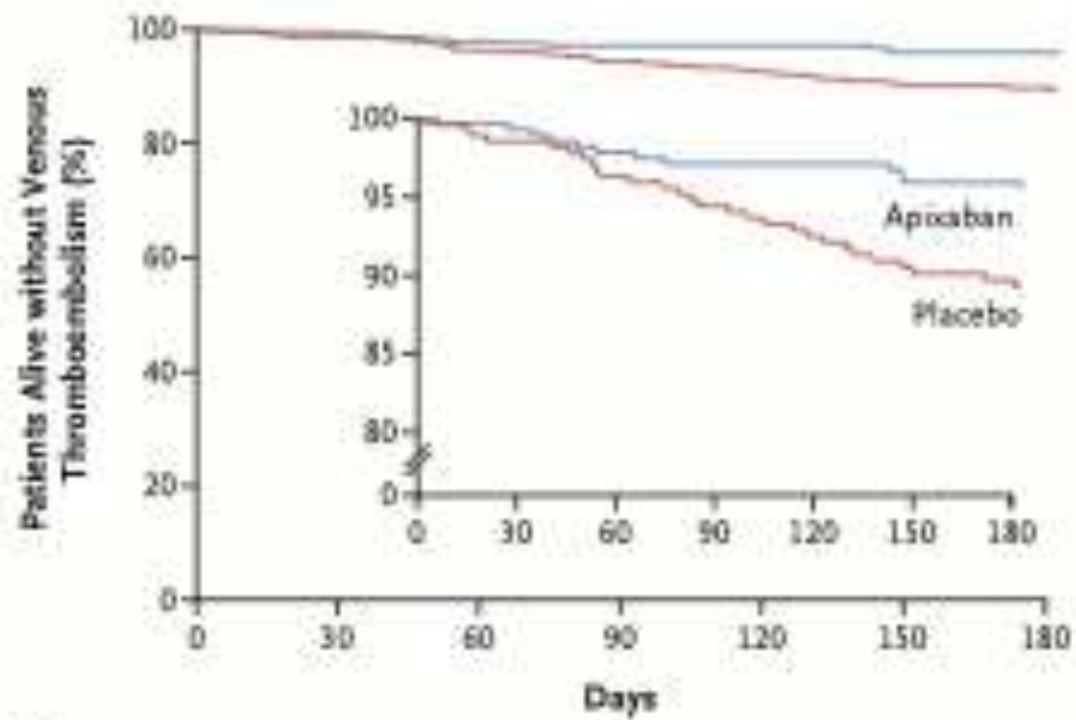
AVERT study design



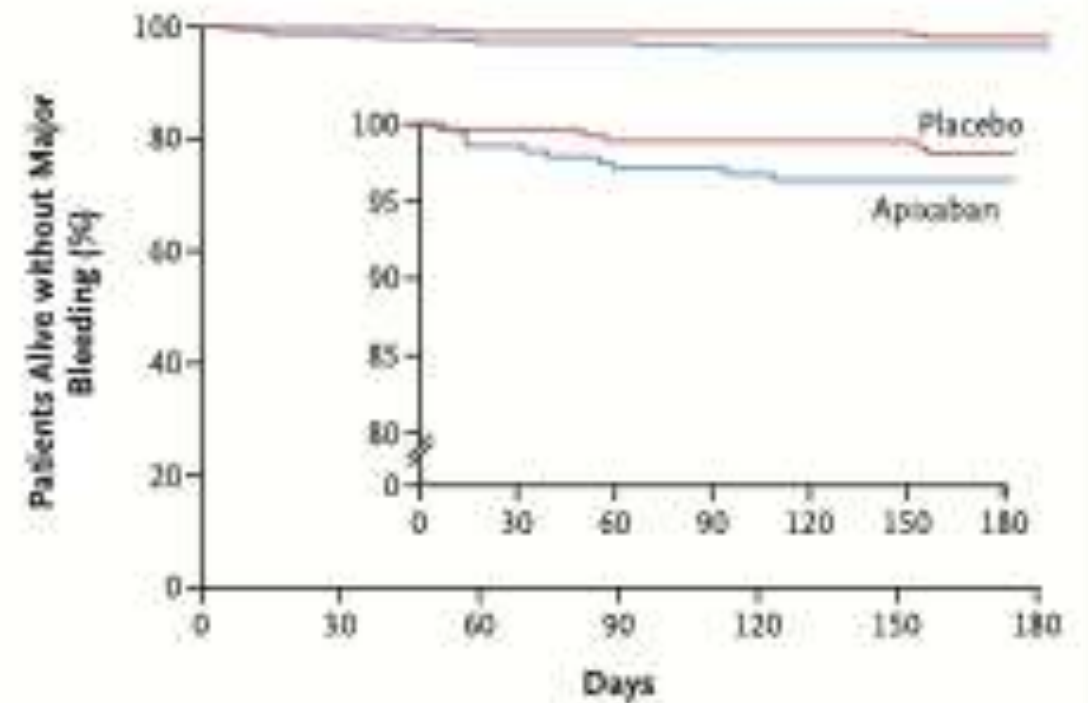
AVERT: patients' characteristics

Characteristic	Apixaban (N = 291)	Placebo (N = 283)
Age — yr	61.2±12.4	61.7±11.3
Male sex — no. (%)	121 (41.6)	119 (42.0)
Weight — kg	80.0±22.3	82.6±21.4
Creatinine clearance >50 ml/min — no. (%)	275 (94.5)	265 (93.6)
Tumor type — no. (%)		
Brain	14 (4.8)	10 (3.5)
Bladder	1 (0.3)	4 (1.4)
Lung	31 (10.7)	28 (9.9)
Testicular	2 (0.7)	1 (0.4)
Stomach	25 (8.6)	19 (6.7)
Pancreatic	37 (12.7)	41 (14.5)
Lymphoma	76 (26.1)	69 (24.4)
Myeloma	7 (2.4)	8 (2.8)
Gynecologic	74 (25.4)	74 (26.1)
Colon	3 (1.0)	8 (2.8)
Prostate	0	1 (0.4)
Other	21 (7.2)	20 (7.1)
Khorana score — no. (%)†		
2	186 (63.9)	190 (67.1)
3	78 (26.8)	68 (24.0)
4	26 (8.9)	24 (8.5)
5	1 (0.3)	1 (0.4)
6	0	0

AVERT: efficacy and safety outcomes



No. at Risk	0	30	60	90	120	150	180
Apixaban	288	276	265	256	249	244	229
Placebo	275	268	259	244	237	228	215



No. at Risk	0	30	60	90	120	150	180
Apixaban	288	275	266	258	249	246	233
Placebo	275	260	262	251	249	245	229

major bleeding occurred mainly in patients who had entered the trial with gastrointestinal or gynecologic cancer

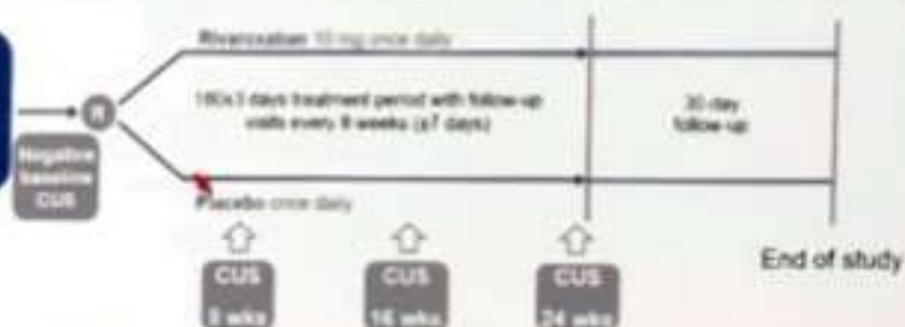
CASSINI trial

CASSINI Study Design

Objective: Assess the efficacy and safety of rivaroxaban versus placebo for thromboprophylaxis in ambulatory cancer patients initiating new systemic regimen and at high risk of VTE.

Multinational, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase IIIb superiority study

Patients with various solid tumors/lymphomas initiating new systemic regimen and at high risk of VTE (Khorana score ≥ 2)



Patients were stratified by tumor type (advanced pancreatic cancer or not)

American Society of Hematology

CUS, compression ultrasonography (lower extremity)

Inclusion/Exclusion Criteria

Key Inclusion Criteria

- >18 years of age
- Ambulatory
- Histologically confirmed solid tumors or lymphomas with locally advanced or metastatic disease
- Khorana score ≥ 2
- ECOG performance status score ≤ 2
- Plan to initiate systemic cancer therapy within ± 1 week of receiving first dose of study drug with intent of continuing systemic therapy during double-blind treatment period

Key Exclusion Criteria

- Primary brain tumor or known brain metastases
- Hematologic malignancies (except lymphoma)
- Life expectancy ≤ 6 months
- CrCl < 30 mL/min
- Platelet count $< 50,000/\text{mm}^3$
- Evidence of VTE on screening compression ultrasound or incidental VTE on spiral CT scans ≤ 30 days prior to randomization

Study Outcomes

Primary Composite Efficacy Endpoint

Symptomatic or asymptomatic lower-extremity proximal DVT
Symptomatic upper- or lower-extremity distal DVT
Symptomatic or incidental pulmonary embolism
VTE-related death

Key Secondary Efficacy Endpoints

Confirmed arterial thromboembolism
Confirmed visceral thrombosis
All-cause mortality

Primary Safety Endpoint

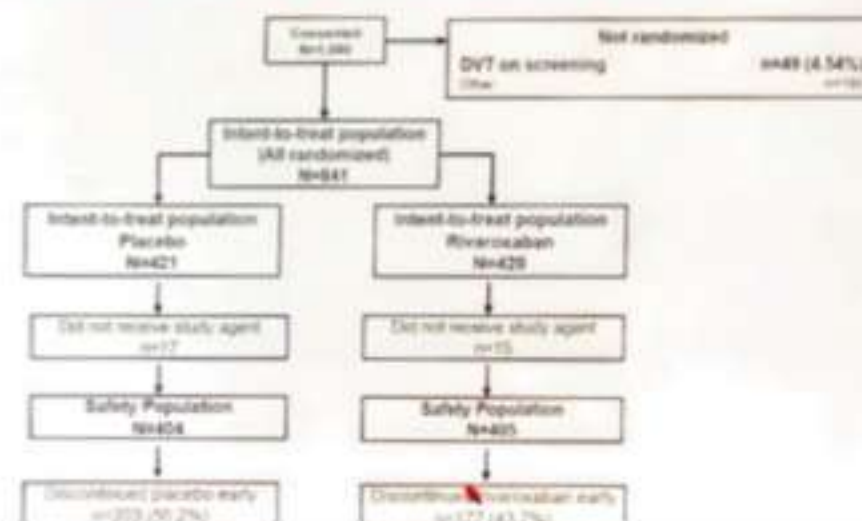
Major bleeding (ISTH-defined)

Key Secondary Safety Endpoint

Clinically relevant non-major bleeding (ISTH-defined)

Endpoints were adjudicated by a blinded independent committee

Patient Enrollment and Randomization



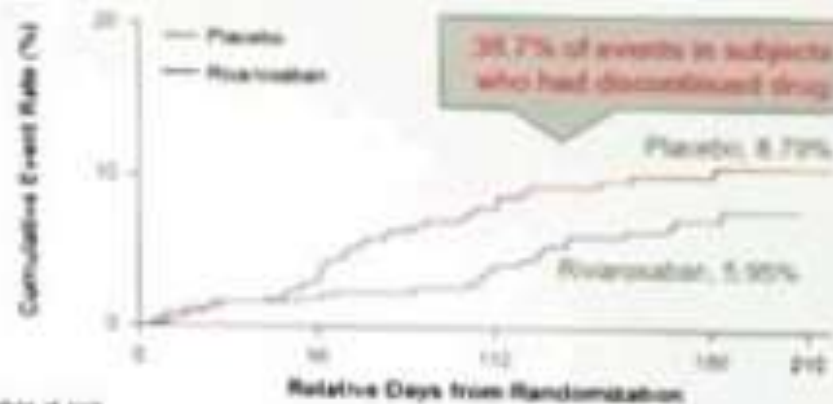
CASSINI

Patient Characteristics/Primary Site of Cancer

	Placebo (n=421)	Rivaroxaban (n=420)
Primary tumor site, n (%)		
Pancreatic	138 (32.8%)	136 (32.4%)
Breast	9 (2.1%)	9 (2.1%)
Gastric/gastro-esophageal junction	87 (20.7%)	89 (21.2%)
Genitourinary	17 (4.0%)	15 (3.6%)
Lung	72 (17.1%)	62 (14.8%)
Lymphoma	26 (6.2%)	33 (7.9%)
Ovarian	30 (7.1%)	24 (5.7%)
Other gastrointestinal	10 (2.4%)	16 (3.8%)
Other gynecologic	21 (5.0%)	24 (5.7%)
Others	11 (2.6%)	12 (2.9%)

Primary Efficacy Outcome: All Randomized Patients

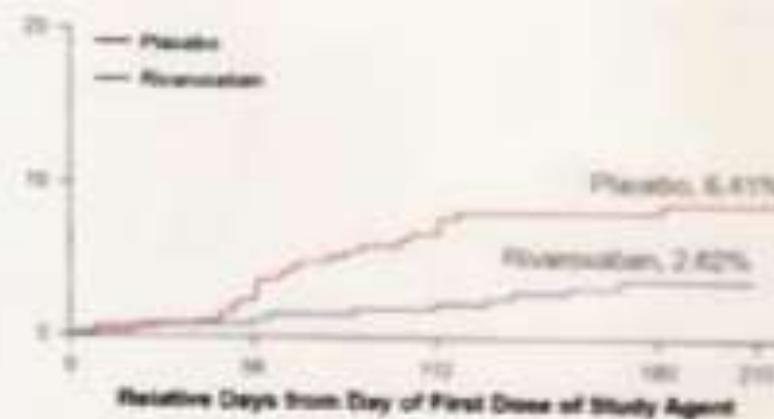
Up to Day 180 (primary)



Number at risk	0	90	180	270	360
Placebo	421	389	355	308	1
Rivaroxaban	421	387	319	211	0

HR, 0.66; 95% CI, 0.40-1.09; P=0.101

On-treatment

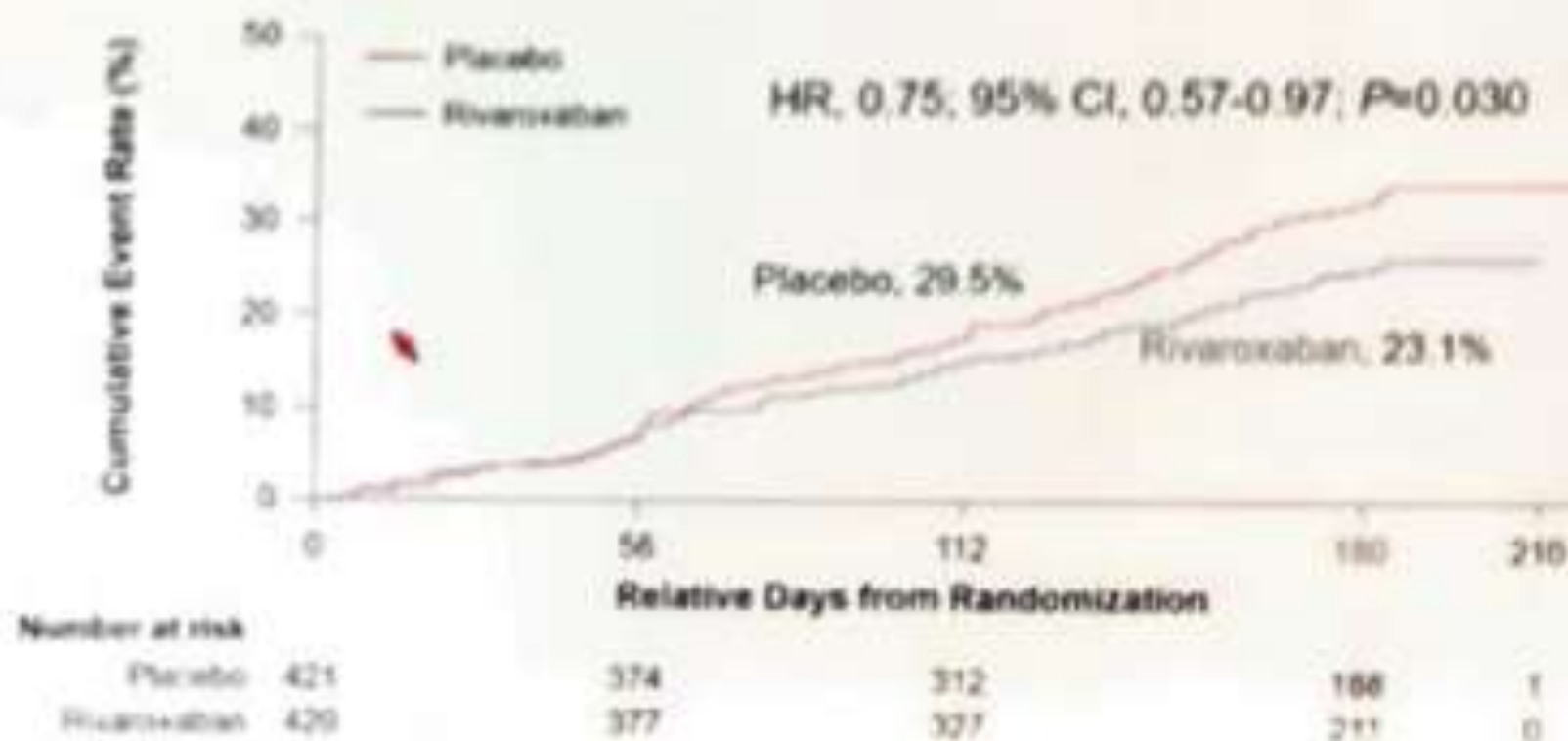


Number at risk	0	90	180	270	360
Placebo	421	336	261	166	1
Rivaroxaban	421	338	214	172	0

HR, 0.40; 95% CI, 0.20-0.80; P=0.007

CASSINI

Secondary Efficacy Endpoint:
Composite of Primary Endpoint and All-Cause Mortality
All Randomized Patients, Up to Day 180



CASSINI

Safety Outcomes

	Placebo (n=404)	Rivaroxaban (n=405)	HR (95% CI)	P Value
Primary Major bleeding	4 (0.99%)	8 (1.98%)	1.96 (0.59-6.49)	0.265
Secondary Clinically relevant non-major bleeding	8 (1.98%)	11 (2.72%)	1.34 (0.54-3.32)	0.532

Sites of major bleeding included gastrointestinal (n=8), intraocular (n=2), and intracranial (n=2). Fatal bleed (n=1, rivaroxaban arm).

Data are for the 809 patients who took at least 1 dose of study drug and formed the safety population, during the on-treatment period and as adjudicated by a blinded independent committee.

CASSINI

Conclusions

- Rivaroxaban significantly reduced VTE and VTE-related death during the on-treatment period but not during the full study period
- Incidence of major bleeding was low
- Khorana score cutoff of ≥ 2 identified patients with high thrombotic rates

Baseline	Primary endpoint (placebo)	Secondary endpoints including arterial (placebo)	Total
4.5%	8.8%	3.6%	17%

- Consider baseline screening in high-risk patients starting systemic therapy?¹
- Findings should inform future recommendations regarding thromboprophylaxis for high-risk ambulatory cancer patients

Κλινική περίπτωση

Εκπαιδευτικοί στόχοι

- Χειρισμός αντιπηκτικής αγωγής
- πριν από ελάσσονες διαγνωστικές ή θεραπευτικές επεμβάσεις
- πριν από μείζωνα χειρουργική επέμβαση
- κατά την διάρκεια της χημειοθεραπείας
- κατά την περίοδο της ορμονοθεραπείας

- Η κ ΕΤ 56 ετών βρίσκεται σε χρόνια αντιθρομβωτική θεραπεία από το 2005, μετά από δύο επεισόδια ιδιοπαθούς ΦΘΝ.

1. 1996 : Θρόμβωση δεξιάς μηριαίας φλέβας

2. 2005 : Πνευμονική εμβολή

- Παράγοντες κινδύνου ΦΘΝ

- FVII : 300 %

- Παχυσαρκεία

- Αρτηριακή υπέρταση

- Καθιστική ζωή

• Το 2011 έγινε αλλαγή της θεραπείας από acenocoumarol σε rivaroxaban 20 mg. Κύριος λόγος της αλλαγής ήταν η βελτίωση της ποιότητας ζωής της ασθενούς η οποία παρουσίαζε σημεία καταθλιπτικής συνδρομής.

• Τον Μάρτη 2017 διαγνώσθηκε καρκίνος του αριστερού μαστού, σταδίου II και προγραμματίσθηκαν:

• χειρουργική επέμβαση (ογκεκτομή, λεμφαδενικός καθαρισμός)

• 3 μήνες χημειοθεραπείας

• 6 συνεδρίες ακτινοθεραπείας

• ορμονοθεραπεία με tamoxiphen

Ποια είναι η θεραπευτική τακτική?

- A. Κατά την περίοδο της θεραπείας για τον καρκίνο (χειρουργική επέμβαση, ακτινοθεραπεία)
- B. Μετά το τέλος της ακτινοθεραπείας - κατά τη διάρκεια της αγωγής με tamoxifen

Ποια είναι η θεραπευτική τακτική?

- Πριν την χειρουργική επέμβαση
 1. LMWH
 2. UFH
 3. VKA
 4. Rivaroxaban
 5. Fondaparinux
 6. Aspirin

Ποια είναι η θεραπευτική τακτική?

- Πριν την χειρουργική επέμβαση
 1. LMWH
 2. UFH
 3. VKA
 4. Rivaroxaban
 5. Fondaparinux
 6. Aspirin

Ποια είναι η θεραπευτική τακτική?

- Μετά την χειρουργική επέμβαση και κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας/ακτινοθεραπείας

1. LMWH
2. UFH
3. VKA
4. Rivaroxaban
5. Fondaparinux
6. Aspirin

CAT: a risky terrain for failure of the antithrombotic treatment

	Incidence of VTE		Incidence of clinically relevant bleeding	
	LMWH	LMWH/VKA	LMWH	LMWH/VKA
Non cancer patients	-	3%	-	9%
Cancer patients	9%	20%	8%	10%

EINSTEIN DVT/PE, RECOVER

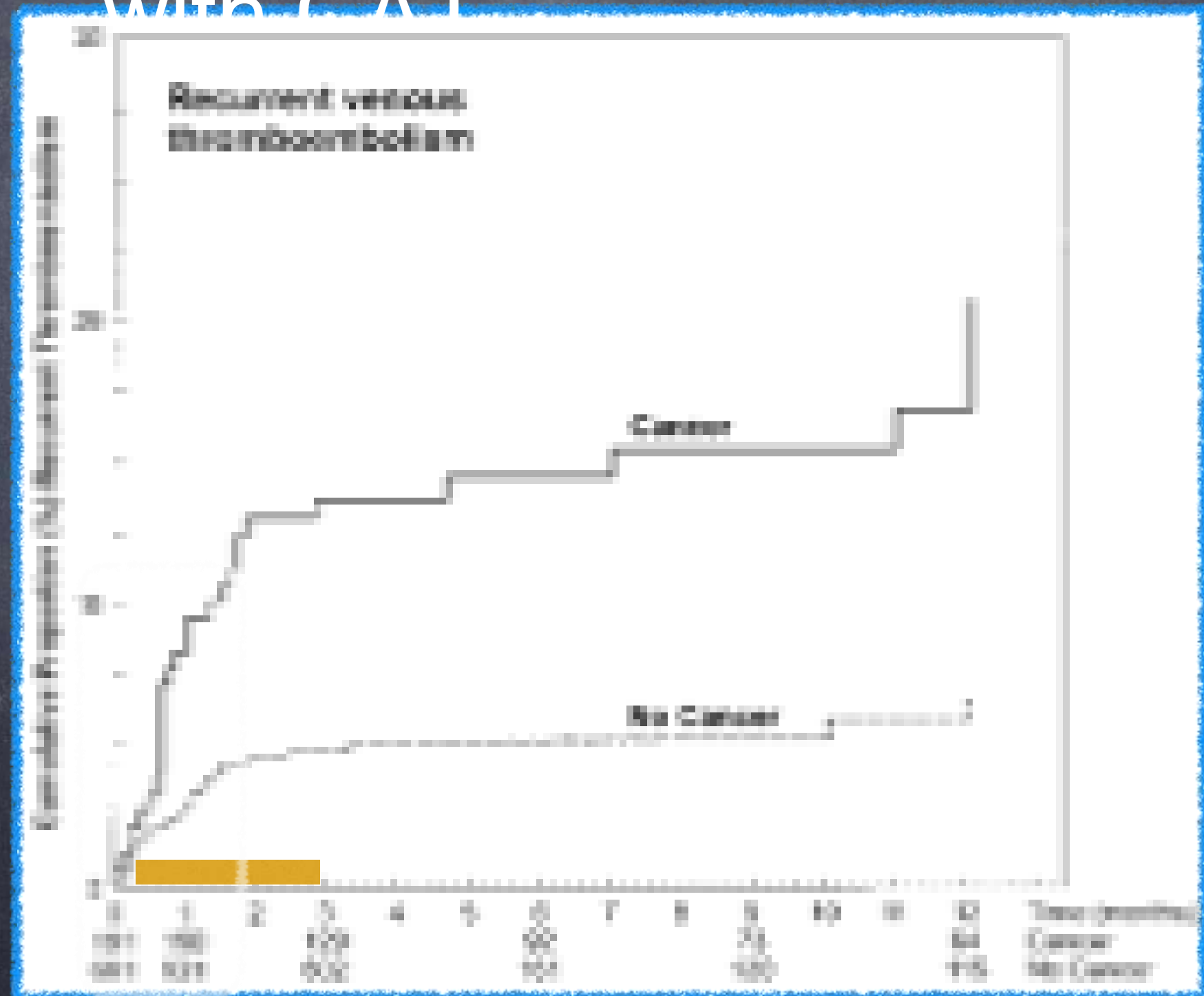
Lee AY. Hematology Am Soc Hematol Educ Program;2010:144-9 (2010).

Prandoni P et al Ann Intern Med;137:955-60 (2002).

Kearon C Circulation;107(23 Suppl 1):I22-30 (2003)

Lee, Levine, Kakkar, Rickles et.al. N Engl J Med, 2003;349:146

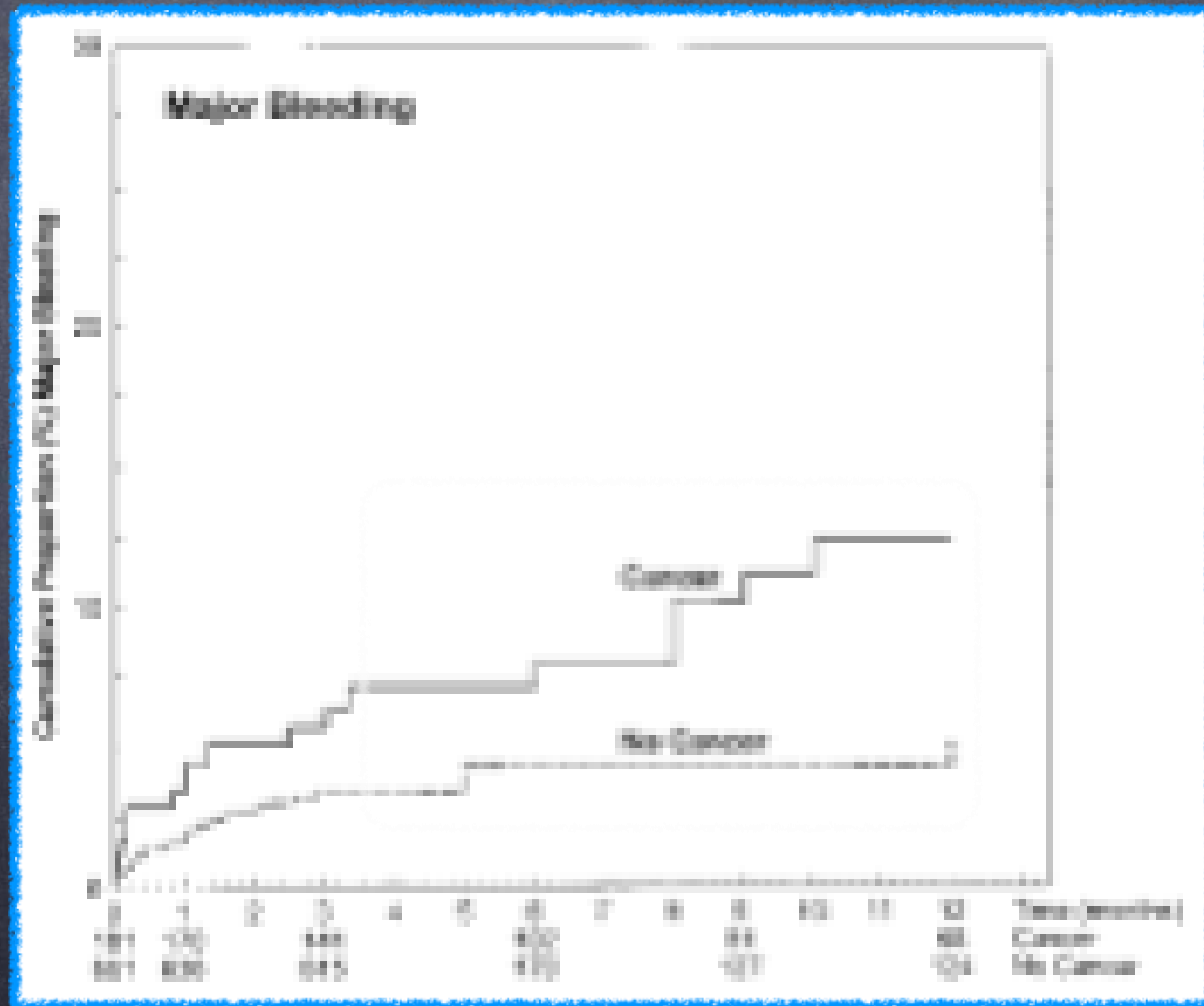
Recurrent VTE and bleeding during anticoagulant treatment in patients with CAT



- Symptomatic, objectively confirmed VTE
- Initial course of high-dose adjusted i.v. UFH or b.w. adjusted LMWH/Warfarin in the 1st week
- Treatment duration ≥ 3 months

Recurrent VTE and bleeding during anticoagulant treatment in patients with CAT

- Symptomatic, objectively confirmed VTE
- Initial course of high-dose adjusted i.v. UFH or b.w. adjusted LMWH/Warfarin in the 1st week
- Treatment duration ≥ 3 months



Overview of Randomized Clinical Trials for the treatment of CAT: focus on the efficacy during the acute phase

ONCENOX

N=122

Deitcher et al. Clin Appl Thromb Hemost. 2006;12(4):389-96.

Enoxaparin 1.5 mg/kg or 1 mg/kg/12 hours

CANTHANOX

N=146

Meyer G et al. Arch Intern Med. 2002;162(15):1729-35

Enoxaparin 1.5 mg/kg OD

LITE

N=200

Hull R et al. Am J Med. 2006;119(12):1062-72

Tinzaparin 175 IU/kg OD

CLOT

N=672

Lee et al. N Engl J Med. 2003;349(2):146-53.

Dalteparin 200 IU/kg OD then ~150 IU/kg ODv

CATCH

N=900

Lee AY et al. JAMA. 2015;314(7):677-86

Tinzaparin 175 IU/kg OD

Control Group

LMWH

Vitamin K antagonist (INR 2.0 to 3.0)

5 – 7 days

1 month

3 months

6 months

Overview of Randomized Clinical Trials for the treatment of CAT:

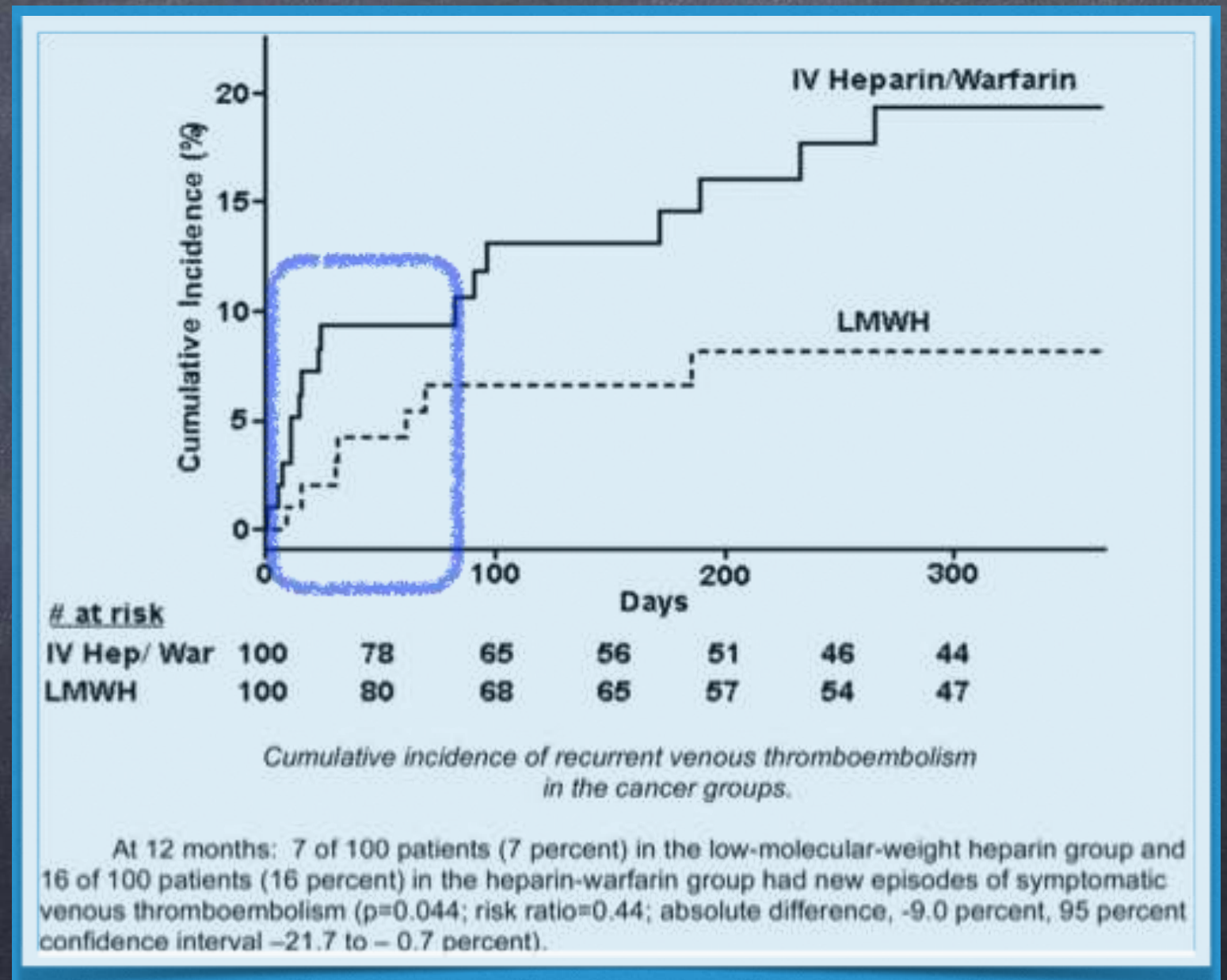
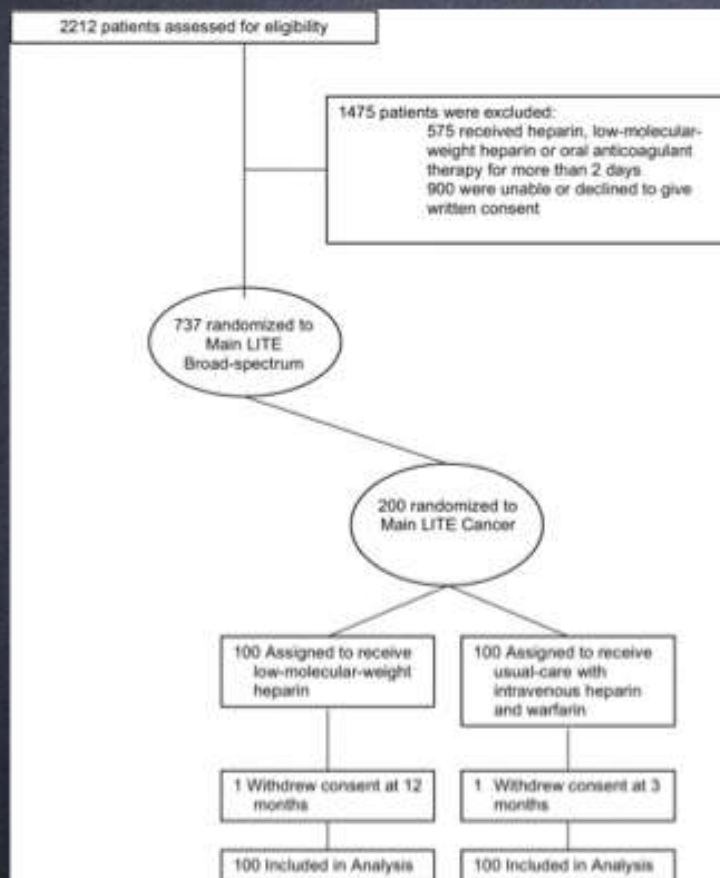
focus on the efficacy during the acute phase

Clinical Trial/Year	Study Drug versus VKA	n	Recurrent VTE (VKA vs LMWH)	Risk Reduction	HR	Major bleeding	Mortality
CANTHANOX 2002 open-label multicenter trial	Enoxaparin	146	5.1% vs 3.5%	30%	0.70 (0.12-4.08) p=0.09	7% vs 16% p=0.09	22.7% vs 11.3% p=0.07
CLOT 2003 open-label multicenter trial	Dalteparin	672	17% vs 9%	52%	0.48 (0.30-0.77) p=0.002	6% vs 4% p=0.27	41% vs 39% p=0.53
ONCENOX 2006 open-label multicenter trial	Enoxaparin	122	10% W vs 6.9% LD vs 6.3% HD	31%	0.69 p=NS	2.9% vs 6.5% vs 11.1% p=NS	32.4% vs 22.6% vs 41.7% p=NS
LITE 2006 open-label multicenter trial	Tinzaparin	200	10% vs 7%	56%	0.44 (0.17-0.99) p=0.044	7% vs 7% p=NS	47% vs 47% p=NS
CATCH 2015 open-label multicenter trial	Tinzaparin	900	10.5% vs 7.2%	35%	0.65 (0.41-1.03) p=0.07	2.7 vs 2.9 p=NS	31% vs 33% p=NS

1. Meyer G *et al.* Arch Intern Med. 2002;162(15):1729-35
2. Lee AY *et al.* N Engl J Med. 2003;349(2):146-53
3. Deistcher *et al.* Clin Appl Thromb Hemost. 2006;12(4):389-96.
4. Hull R *et al.* Am J Med. 2006;119(12):1062-72
5. Lee AY *et al.* JAMA. 2015;314(7):677-86

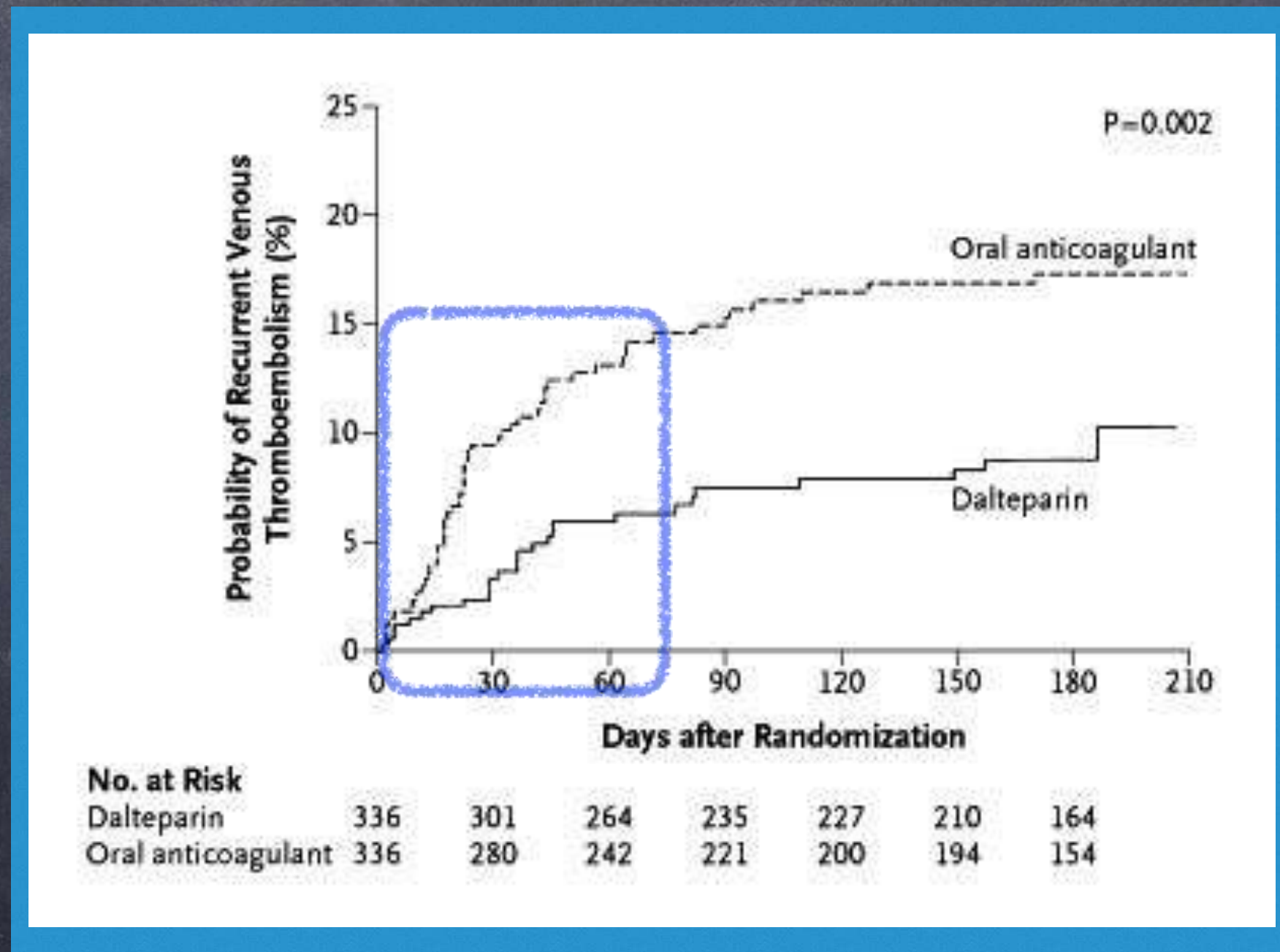
Long-term LMWH versus Usual Care in Proximal DVT Patients with Cancer.

LITE study

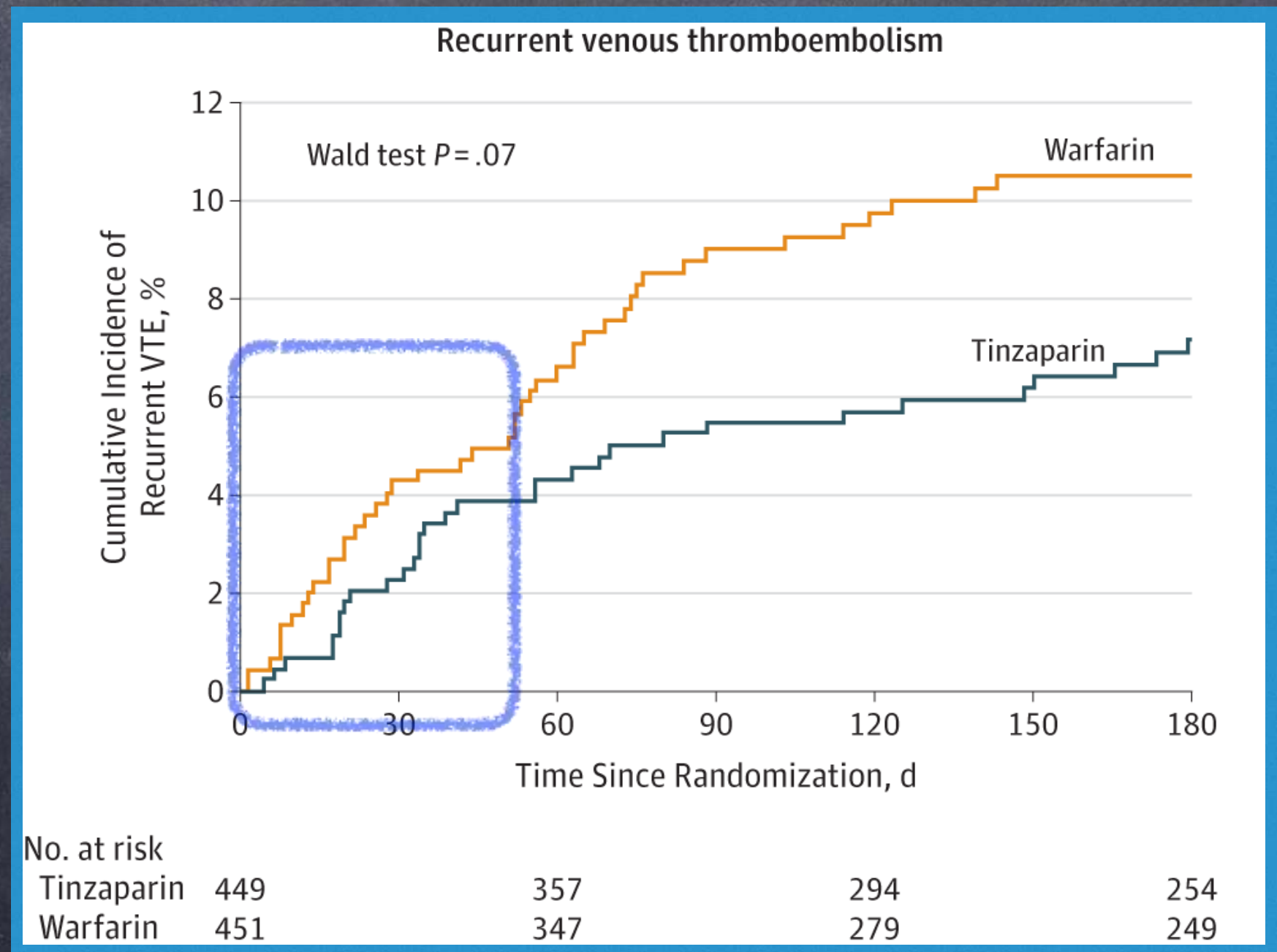


LMWH versus a VKA for the prevention of recurrent VTE in patients with cancer.

CLOT study

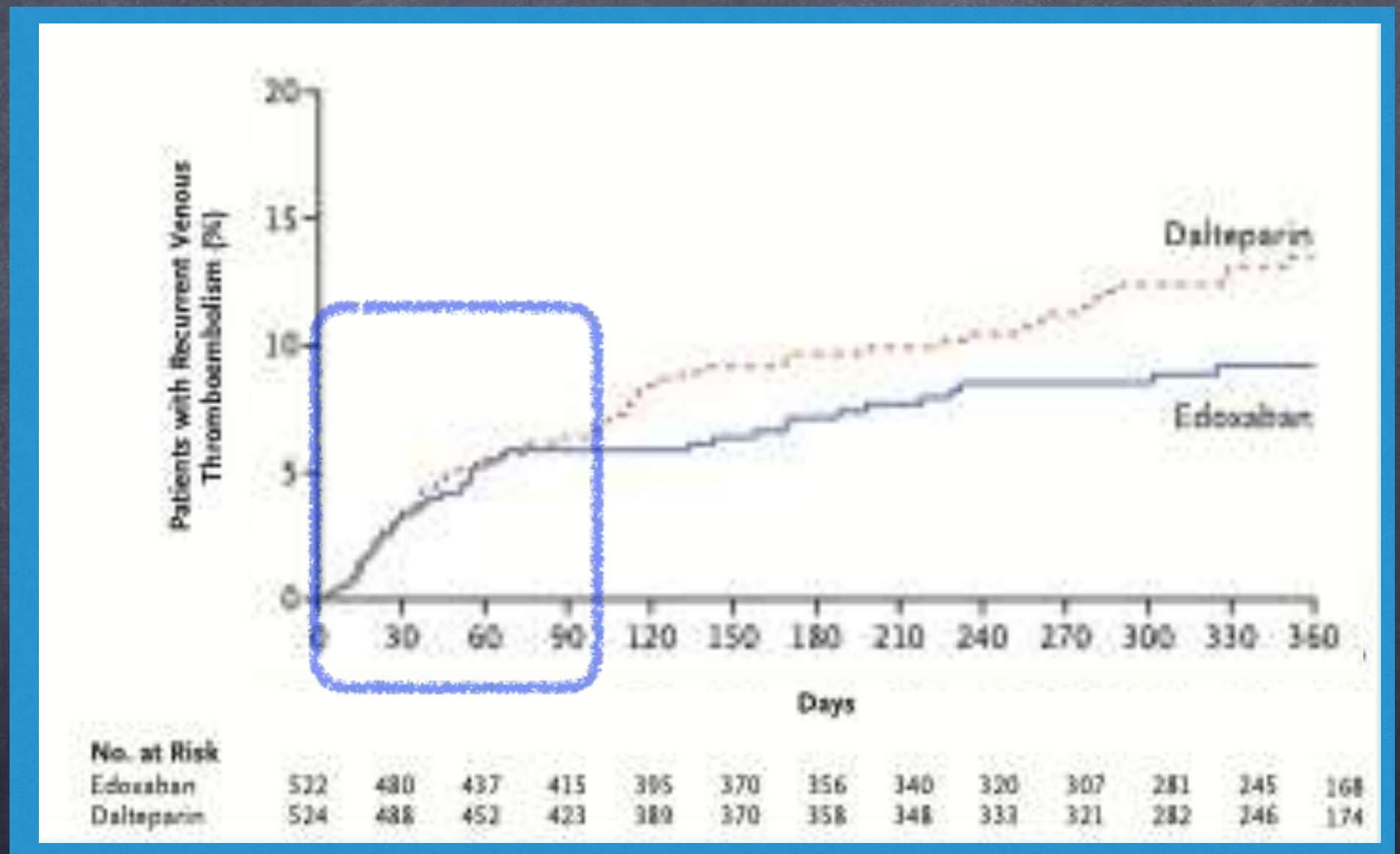


Tinzaparin vs Warfarin for Treatment of Acute VTE in Patients With Active Cancer. **CATCH** study

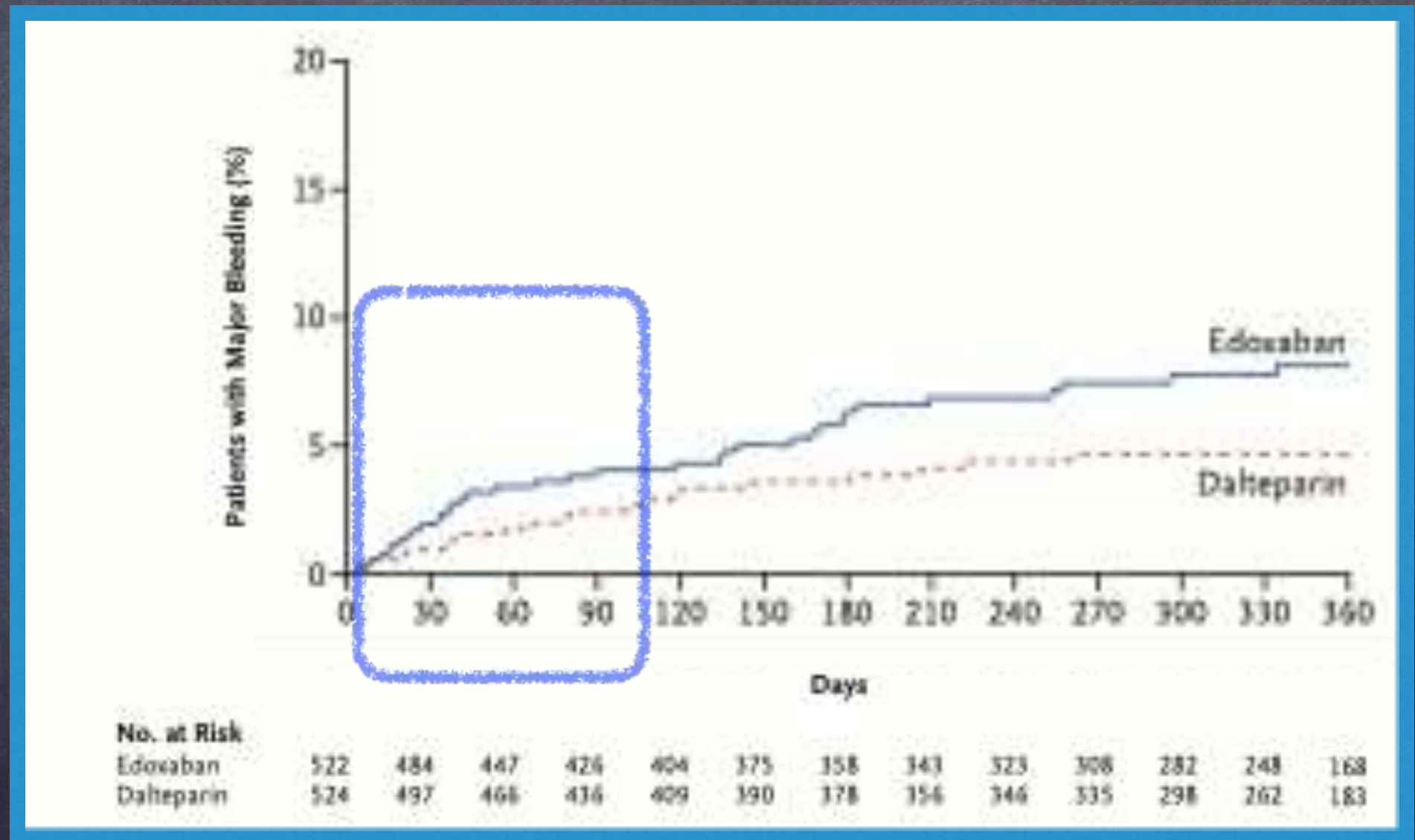


Could DOAC be better than LMWH at
the acute phase?

the HOKUSHAI VTE cancer paradigm



Could DOAC be better than LMWH at the acute phase? the HOKUSHAI VTE cancer paradigm



Potential drug interactions between DOACs and antineoplastic drugs

Metabolic pathway	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
	P-glycoprotein	P-glycoprotein	P-glycoprotein
		CYP 3A4	CYP 3A4
CYP 3A4 pathway or P-gp transport inhibition: drugs increase DOACS' plasma levels	Cyclosporin	Cyclosporin	Cyclosporin
	Tacrolimus	Tacrolimus	Tacrolimus
	Tamoxifen	Tamoxifen	Tamoxifen
	Lapatinib	Lapatinib	Lapatinib
	Nilotinib	Nilotinib	Nilotinib
	Sunitinib	Sunitinib	Sunitinib
CYP 3A4 pathway or P-gp transport induction: drugs decrease DOACS' plasma levels	Dexamethasone	Dexamethasone	Dexamethasone
	Doxorubicin	Doxorubicin	Doxorubicin
	Vinblastin	Vinblastin	Vinblastin

Θεραπεία ΦΘΝ σε μη ογκολογικούς ασθενείς Ταξινόμηση αντιπηκτικών

Σε ασθενείς με θρόμβωση σχετιζόμενη με καρκίνο
για μακροχρόνια (πρώτοι 3 μήνες) αντιπηκτική θεραπεία,
συστήνουμε

ΗΧΜΒ αντίθεραπείας με ανταγωνιστές βιταμίνης Κ
(βαθμός τεκμηρίωσης 2B) dabigatran (βαθμός τεκμηρίωσης 2C),
rivaroxaban (βαθμός τεκμηρίωσης 2C) apixaban (βαθμός
τεκμηρίωσης 2C), ή edoxaban (βαθμός τεκμηρίωσης 2C)

Παράγοντες που επηρεάζουν την επιλογή της αντιπηκτικής αγωγής για αρχική και μακροχρόνια θεραπεία της ΦΘΝ



Παράγοντας	Αντιπηκτικό	Αιτιολόγηση
Καρκίνος	HXMB	Ειδικά εάν: πρόσφατη διάγνωση, εκτεταμένη ΦΘΝ, μεταστατικός καρκίνος, ιδιαίτερα συμπτωματικός (εμετός), ασθενής υπό χημειοθεραπεία
Αποφυγή παρεντερικής αγωγής	Rivaroxaban; apixaban	Ανταγωνιστές βιτ Κ, dabigatran, και edoxaban απαιτούν αρχική παρεντερική χορήγηση
Προτίμηση σε από του στόματος χορήγηση θεραπείας μια φορά την ημέρα	Rivaroxaban; edoxaban; Ανταγωνιστές βιτ Κ	
Ηπατική νόσος και δ/χες πήξης	HXMB	Τα NOACs αντενδείκνυνται επί παράτασης INR οφειλόμενης σε ηπατική νόσο, ο έλεγχος των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ είναι δύσκολος και το INR δεν αντανakλά πάντα την αντιθρομβωτική δράση.
Νεφρική νόσος και κάθαρση κρεατινίνης < 30 mL/min	Ανταγωνιστές βιτ Κ	NOACs και HXMB αντενδείκνυνται σε σοβαρή νεφρική νόσο. Η προσαρμογή της δόσης για τα NOACs διαφέρει ανάλογα το φάρμακο και την ένδειξη.
Στεφανιαία Νόσος	Ανταγωνιστές βιτ Κ, rivaroxaban, apixaban, edoxaban	Στεφανιαία επεισόδια φαίνεται να συμβαίνουν πιο συχνά με το dabigatran σε σχέση με τους ανταγωνιστές βιτ Κ. Αυτό δεν έχει παρατηρηθεί με τα άλλα NOACs τα οποία φαίνεται να είναι αποτελεσματικά για τη στεφανιαία νόσο. Η αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία θα πρέπει να αποφεύγεται αν είναι δυνατόν σε ασθενείς υπό αντιπηκτικά λόγω αύξησης αιμορραγίας.
Δυσπεψία ή ιστορικό αιμορραγίας πεπτικού	Ανταγωνιστές βιτ Κ, apixaban	Το Dabigatran αυξήσε τη δυσπεψία. Τα Dabigatran, rivaroxaban, και το edoxaban μπορεί να σχετίζονται με αυξημένη αιμορραγία πεπτικού
Φτωχή συμμόρφωση στην αγωγή	Ανταγωνιστές βιτ Κ	Ο έλεγχος του INR μπορεί να βοηθήσει στην ανίχνευση προβλημάτων. Ωστόσο ορισμένοι ασθενείς μπορεί να συμμορφώνονται καλύτερα με τα NOACs γιατί είναι λιγότερο πολύπλοκα.
Θρομβόλυση	Κλασική ηπαρίνη i.v.	Μεγαλύτερη εμπειρία σε θρομβολυμένους ασθενείς
Ανάγκη χορήγησης αντιδότη	Ανταγωνιστές βιτ Κ, Κλασική ηπαρίνη, dabigatran	
Πιθανή εγκυμοσύνη	HXMB	Πιθανόν όλα τα υπόλοιπα φάρμακα να διαπερνούν τον πλακούντα

Which drug for VTE treatment in cancer patients

Drug	Dosage and duration
Enoxaparin	1.5 mg/kg/1 per day for 3 months
Dalteparin	200 IU/kg/1 per day for 1 month, 150 IU kg)1 per day for 5 months
Tinzaparin	175 IU/kg/1 per day for 3 months

VTE recurrence during the acute phase of CAT

- Dalteparin or Tinzaparin o.d.: trend to reduce VTE recurrence during the first 3 months of treatment as compared to LMWH/VKA
- The DOAC edoxaban did not showed any tendency for better efficiency as compared to LMWH in the prevention of VTE recurrence during the acute phase,
- Edoxaban treatment was associated with increased rate of major bleeding
 - Remark: VTE recurrence during the acute phase does not figure among the endpoints of the RCT

Ποια είναι η θεραπευτική τακτική?

- Μετά την χειρουργική επέμβαση και κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας/ακτινοθεραπείας

1. LMWH
2. UFH
3. VKA
4. Rivaroxaban
5. Fondaparinux
6. Aspirin

Κατά την περίοδο της θεραπείας για τον καρκίνο (χειρουργική επέμβαση, ακτινοθεραπεία)

- Η τελευταία δόση rivaroxaban : 48 ώρες πριν την επέμβαση
- 6 – 8 ώρες μετά την επέμβαση και εφόσον δεν υπάρχει ενεργός αιμορραγία ξεκινά θεραπεία με HMMB σε θεραπευτική δόση
- Η θεραπεία με HMMB συνεχίζεται μέχρι το τέλος της ακτινοθεραπείας
- Μετά το τέλος της ακτινοθεραπείας περνούμε σε θεραπεία με rivaroxaban 20 mg p.o.

- Τον Μάρτη 2018 ο γαστρεντερολόγος συστήνει κολονοσκόπηση, όπου υπάρχει πιθανότητα βιοψίας ή και πολυποδεκτομής

Ποια τακτική θα ακολουθήσουμε ως προς την αντιθρομβωτική αγωγή πριν και μετά την κολονοσκόπηση?

1. Συνεχίζουμε με rivaroxaban 20 mg μέχρι και την ημέρα της επέμβασης
2. Κάνουμε θεραπεία γεφύρωσης με HMMB 5 ημέρες πριν την επέμβαση
3. Διακόπτουμε rivaroxaban 20mg 5 ημέρες πριν την επέμβαση και δίνουμε ασπιρίνη
4. Ελαττώνουμε τη δόση σε rivaroxaban 10 mg μέχρι την επέμβαση
5. Συνεχίζουμε με rivaroxaban 20 mg μέχρι 48 ώρες πριν την επέμβαση

Elaboration of contextualized approach for improved prophylaxis and treatment of VTE

- ☑ Check profile
- ☑ Optimize the management
- ☑ Apply multidisciplinary approach
- ☑ Guarantee the quality of life

