

הטיפול בפקקת ורידים תסחיפית (Venous Thromboembolism) במרכז רפואי שלישוני בתקופה שלפני עידן הטיפול בתרופות DOACs

תקציר:

רקע: לאחרונה התרחב הטיפול ב־Direct Oral Anticoagulants (DOACs), המאפשרים להשיג מיד השפעה נוגדת קרישה ויעילה ללא צורך בניטור. אנו מעריכים כי טיפול בתרופות אלה ישנה את התנהלות הטיפול בפקקת ורידים תסחיפית (VTE).

מטרות: לאמוד את דרכי הטיפול בחולי VTE בעידן שלפני הטיפול הנרחב בתרופות ה־DOACs, כמו גם את ההיענות לטיפול בנוגדי הקרישה ב־90 הימים הראשונים לטיפול.

שיטות: מחקר רטרוספקטיבי שנערך בבית החולים בילינסון שבמרכז הרפואי רבין. הוכללו חולים: מעל גיל 18 שנים, שאובחנו עם פקקת ורידים עמוקים בגפיים התחתונות או עם תסחיף ריאתי חדש במלר"ד במהלך מאי 2014 עד מאי 2015. חולים עם אבחנה מוקדמת, פקקת בגפיים העליונים ו/או באיברים פנימיים, או שחסרו לגביהם נתונים לא הוכללו. הנתונים שנאספו כללו: נתוני מגדר וגיל, אבחנת מחלה ממאירה פעילה, הגדרת האירוע כמשני (provoked) או כראשוני (unprovoked), האם החולה אושפז ומשך האשפוז, הטיפול בנוגדי קרישה במהלך האשפוז ובשחרור, התייחסות במכתב השחרור למשך הטיפול בנוגדי קרישה ולמעקב המטולוג, וההיענות לטיפול בנוגדי הקרישה במהלך 90 יום.

תוצאות: קבוצת המחקר כללה 208 חולים, 29% לקו במחלה ממאירה פעילה. כל החולים אושפזו. בקרב 54% מהחולים ללא מחלה ממאירה פעילה הוגדר האירוע כמשני (provoked), וב־46% כראשוני (unprovoked). באף לא אחד ממכתבי השחרור נמצאה התייחסות להגדרת טיב האירוע. משך האשפוז הממוצע נטה להיות ארוך יותר בחולים ששחררו עם ורפרין לאחר תהליך חפיפה מלא לעומת אלה ששחררו עם טיפול ב־DOACs (10.3±7.5 לעומת 6.4±5.2, P=0.09). ברוב מוחלט של החולים לא היו המלצות באשר למשך הטיפול בנוגדי הקרישה והפנייה להמטולוג. שיעור ההיענות לטיפול בנוגדי קרישה במשך 90 יום היה 47%.

מסקנות: חלק ניכר מהבעיות המתוארות בתקופה שטרם הטיפול הנרחב ב־DOACs עשוי להיפתר עם התרחבות הטיפול בהם, ותוך פישוט ההנחיות בשחרור.

שי אמור¹

יהונתן מנדל²

עלא עתמנא^{3,1}

אבישי אליס^{3,1}

¹המחלקה לרפואה פנימית ג', בית חולים בילינסון, מרכז רפואי רבין, פתח תקווה
²המחלקה לרפואה דחופה, בית חולים, מרכז רפואי רבין, פתח תקווה
³הפקולטה לרפואה סאקלר, אוניברסיטת תל אביב, תל אביב

יגוד אינטרסים: המחקר בוצע בעזרת מענק מחקר מחברת Pfizer

מילות מפתח:

פקקת ורידים תסחיפית; תרומבואמבוליזם ורידי.

Venous thromboembolism; DOACs

KEY WORDS

הקדמה

הטיפול בפקקת ורידים עמוקה ותסחיף ריאתי תת נרחב הוא ב־Low Molecular Weight Heparin (LMWH) במישלב עם ורפרין עד להשגת ערכי INR 2–3. טיפול הבחירה בחולים הלוקים במחלה ממאירה הוא ב־LMWH [4]. משך הטיפול מבוסס בין היתר על גורמי הסיכון והגדרת האירוע [5].

ניסיונו הקליני מלמד שקיימת אי אחידות בין בתי החולים בכל הקשור להתחלת טיפול ב־VTE, ההוריות לאשפוז, מהלכו, משכו וההמלצות בשחרור. בנוסף, מידת ההיענות לטיפול בנוגדי הקרישה בחולים אלה לא הוערכה עד כה.

לאחרונה, הוכנסו לטיפול תרופות נוגדות קרישה חדשות – ה־Direct Oral Anticoagulants (DOACs). תרופות יעילות אלה מאפשרות להשיגה השפעה נוגדת קרישה מהירה, ללא צורך במישלב עם LMWH וללא צורך בניטור ערכי ה־INR [6–8]. אנו מעריכים, כי טיפול בתרופות אלה ישנה את התנהלות הטיפול ב־VTE.

שכיחות אירועי פקקת ורידים תסחיפית (VTE) בצפון אמריקה היא כ־1:500, וכל חולה אחד מתוך 300 הפונה למחלקות לרפואה דחופה (מלר"ד) מאובחן עם VTE [1]. אירועי ה־VTE מסווגים על פי גורמי הסיכון לראשוניים (unprovoked) ומשניים (provoked). גורמי הסיכון ל־provoked VTE הם נרכשים, בין אם קבועים ובין אם חולפים, ובהם: ניידות מופחתת, ניתוח, אשפוז, טראומה, היריון, מחלה ממאירה, טיפול באסטרואגנים, התלקחות מחלת מעי דלקתית או דלקת מיפרקים ומחלה מיאלופרוליפרטיבית. גורמי הסיכון לאירוע ראשוני (unprovoked) הם מלידה, וביניהם גגיעה בגורמי ומנגנון הקרישה השונים. לעיתים יש מספר גורמי סיכון בחולה אחד [2,3].

הטיפול ב־VTE מבוסס על תרופות נוגדות קרישה, המונעות את המשך היווצרות הקריש ועוזרות לתהליך ממס הקרישים.

הנתונים הדמוגרפיים והקליניים של אוכלוסיית המחקר מפורטים בטבלה 1. החולים הלוקים ממחלה ממאירה פעילה נטו להיות מבוגרים יותר (גיל חציוני: 71 שנים לעומת 67 שנים, $P=0.116$), בעוד ששיעור הנשים בקבוצה ללא מחלה ממאירה פעילה נטה להיות גבוה יותר (90/147 לעומת לרובם (כ-70%) היה תסחיף ריאתי. כל החולים אושפזו.

אירועים ראשוניים/משניים (unprovoked/provoked): בהשמטת 61 החולים עם מחלה ממאירה פעילה, כ-54% (80 חולים) מכלל החולים ללא מחלה ממאירה הוגדה האירוע כשניוני (provoked), כ-67% (46%) הוגדר האירוע כראשוני (unprovoked). באף לא אחד ממתבני השחרור נמצאה התייחסות להגדרת טיב האירוע.

חולים במחלה ממאירה פעילה: משך האשפוז הממוצע של 61 החולים עם מחלה ממאירה פעילה היה 8.2 ± 8.2 ימים (טבלה 1). ארבעים ותשעה (80%) שוחררו עם טיפול באנוקספרין (טבלה 2).

חולים ללא מחלה ממאירה: משך האשפוז הממוצע של 147 החולים ללא מחלה ממאירה פעילה היה 8.4 ± 8.4 ימים (טבלה 1). רק 27 (18%) שוחררו עם טיפול בוורפרין לאחר תהליך חפיפה מלא עם אנוקספרין, מרבית החולים, 58 (39%) שוחררו תוך כדי תהליך החפיפה, רק 18 (12%) חולים שוחררו עם הוריה לטיפול בתרופות DOACs (טבלה 2).

משך הטיפול הממוצע נטה להיות ארוך יותר בחולים ששוחררו לאחר תהליך חפיפה מלא לעומת אלה ששוחררו עם טיפול בתרופות DOACs (10.3 ± 7.5 לעומת 6.4 ± 5.2 , $P=0.09$) (טבלה 3). רק במיעוט החולים נמצאה התייחסות במכתב השחרור באשר למשך הטיפול המומלץ בנוגדי קרישה, 19/80 (24%) בחולים עם אירוע שניוני (provoked) ו-16/67 (24%) בחולים עם אירוע ראשוני (unprovoked). ממצא דומה עלה באשר להמלצה להמשך מעקב המטולוגי, כ-21/80 (26%) חולים עם אירוע שניוני וב-24/67 (36%) עם אירוע ראשוני.

טבלה 1: מאפיינים דמוגרפיים וקליניים של קבוצת המחקר			
מספר החולים	נשים/גברים	גיל וחציון, שנים	פקקת וורידים עמוקה
208	84/124	68	56 (27%)
147	57/90	67	38 (26%)
61	27/34	71	18 (30%)
148	71/77	68	148 (71%)
106	72/34	71	106 (72%)
4	1/3	1	4 (2%)
20	10	10	20 (100%)
8.3±8.3	8.4±8.4	8.2±8.2	8.3±8.3

*ממאירות פעילה - על פי נתונים קליניים, ללא הכרח בטיפול כימי, אימונרביולוגי ו/או קרינה

מטרות המחקר היו לאמוד את הטיפול בחולי VTE שאובחנו במלר"ד מרכז רפואי שלישוני בישראל בעידן שלפני הטיפול הנרחב בתרופות ה-DOACs, כמו גם את ההיענות לטיפול בנוגדי הקרישה ב-90 הימים הראשונים לטיפול.

שיטות

מחקר רטרוספקטיבי נערך במרכז שלישוני אוניברסיטאי, בבית החולים בילינסון שבמרכז הרפואי רבין בפתח תקווה, ישראל. המחקר אושר על ידי ועדת הלסינקי המקומית.

אוכלוסיית המחקר:

החולים שהוכללו במחקר היו: מבוגרים (מעל גיל 18 שנים) שאובחנו כלוקים ב-VTE (פקקת וורידים עמוקים/ תסחיף ריאתי) חדש במלר"ד במהלך שנה (מאי 2014 עד מאי 2015). לא הוכללו במחקר: חולים עם אבחנה מוקדמת של פקקת וורידים עמוקה או תסחיף ריאתי, פקקת בגפיים עליונים ו/או באיברים פנימיים, או שחסרו לגביהם נתונים כלשהם.

איסוף הנתונים:

הנתונים, שנאספו מהרשומה הממוחשבת של החולים, כללו: נתונים דמוגרפיים (מגדר, גיל), אבחנת מחלה ממאירה פעילה, האבחנה הסופית (פקקת וורידים עמוקים/ תסחיף ריאתי), האם האירוע ראשוני או משני (unprovoked/provoked), האם אושפז ומשך האשפוז, הטיפול בנוגדי קרישה במהלך האשפוז ובשחרור (אנוקספרין, חפיפה עם ורפרין, ורפרין, NOACs, פילטר בווריד חלול תחתון), האם הייתה התייחסות במכתב השחרור למשך הטיפול בנוגדי הקרישה ולצורך במעקב על ידי המטולוג, ההיענות לטיפול בנוגדי הקרישה במהלך 90 יום. האבחנה של מחלה ממאירה פעילה נעשתה על פי הנתונים הקליניים, ללא הכרח בטיפולים כימיים, אימונרביולוגיים או קרינה. האבחנה של אירוע ראשוני/משני (unprovoked/provoked) נעשה על פי קביעת הרופא המטפל ובהיעדרה על ידי החוקרים על פי הקריטריונים המקובלים בספרות [3]. ההיענות לטיפול בנוגדי הקרישה נבדקה בטווח של 90 יום במבוטחי שירותי בריאות כללית בלבד (עקב נגישות למידע ממוחשב). היענות מלאה הוגדרה בחולים המטופלים בוורפרין כאשר התקבלו שתי תוצאות בדיקת INR בטווח הטיפול (2-3), ובחולים המטופלים באנוקספרין על פי 100% הנפקות.

סטטיסטיקה:

העיבוד הסטטיסטי נערך באמצעות תוכנת SAS, גרסה 9.4 במערכת SAS ל-PC, שנת 2002. משתנים רציפים בוטאו כממוצע ± סטיית תקן או כחציון, והשוויו על פי מבחן T. משתנים קטגוריים הוצגו על ידי (N%), כשמבחן χ^2 שימש להשוואתם. כל ערכי ה-P היו דו צדדיים, $P < 0.05$ נחשב כמובהק סטטיסטית.

תוצאות

במהלך 12 חודשי המחקר, 208 חולים אובחנו במלר"ד כלוקים בפקקת וורידים עמוקים ו/או בתסחיף ריאתי והוכללו בקבוצת המחקר. שישים ואחד מהם (29%) לקו במחלה ממאירה פעילה.

טבלה 3: מספר ימי האשפוז ע"פ הטיפול נוגד הקרישה בעת השחרור (חולים ללא מחלה ממאירה)	
מספר ימי אשפוז ממוצע	הטיפול נוגד הקרישה בעת השחרור
10.3±7.5	וורפרין
6.3±5.7	אנוקספרין עם חפיפה לוורפרין
6.4±5.2	נוגדי הקרישה החדשים (DOACs)

במחקר המבוסס על אותו מאגר נמצא, כי עבור חולי פקת ורידים עמוקה, הנבחרים על בסיס התנאים שתוארו במחקר הקודם, טיפול ביתי היה טוב ויעיל יותר מטיפול בבית החולים [16]. מהירות השגת פעילות נוגדת קרישה ובטיחות הטיפול בתרופות DOACs משתלבת במגמה זו, ותביא לעלייה בשיעור החולים שניתן לשחררם מהמלר"ד לטיפול ביתי. אנו מניחים שחלק נכבד מהחולים אושפזו לצורך לימוד הזרקת אנוקספרין והתחלת חפיפה עם ורפרין. בעת הטיפול ב-DOACs אין צורך באנוקספרין ובתהליך החפיפה, וניתן לשחרר חלק נכבד מהחולים מהמלר"ד או לאחר אשפוז קצר. רמז ראשוני לכך נמצא בנטייה למשך אשפוז קצר יותר בחולים שטופלו ב-DOACs.

מניסיוננו הקליני, עיקר המאמץ מושקע באיתור החולים החשודים ל-VTE, באבחון ובטיפול הראשוני והרבה פחות בהנחיות בשחרור החולים, בכל הקשור למשך הטיפול בנוגדי הקרישה והצורך במעקב המטולוגי. תוצאות המחקר תומכות בכך. להתייחסות האם האירוע הוא ראשוני הוא משני (provoked or unprovoked) נודעת חשיבות מעשית, בעיקר בהחלטה על משך הטיפול בנוגדי קרישה, החל מתקופה של שלושה חודשים ועד לתקופה ממושכת יותר [5]. בנוסף לאי ההתייחסות ברוב מכריע של החולים לטיב האירוע, גם משך הטיפול המומלץ בנוגדי הקרישה לא נדון במרבית מכתבי השחרור. יחד עם זאת, ההחלטה על טיב האירוע אינה פשוטה כלל ועיקר בחלק מהחולים, בעיקר עקב שילוב גורמי סיכון בחלק לא מבוטל מהם [3,2]. אנו סבורים, כי יש לציין בסיכום האשפוז המלצה על טיפול בנוגדי קרישה לתקופה של שלושה חודשים, ובהמשך להמליץ על הערכה לקביעת משך הטיפול ולצורך בבירור לקרישיות יתר על ידי המטולוג. Connors [17] קבעה בסקירתה בנושא, שיש לבצע את הבירור לקרישיות יתר רק בחולים נבחרים ולאחר כשלושה חודשי טיפול בנוגדי קרישה ולא באשפוז בעת האירוע החד (acute). אף ההמלצה של הפניה להערכה המטולוגית לא בוצעה במרבית מכתבי השחרור. אנו סבורים שעל ההמלצות בדבר משך הטיפול וההפניה להמטולוג להיות תקפות גם בעת מתן DOACs.

ההיענות לטיפול בנוגדי קרישה במשך 90 יום בחלק מתוך קבוצת החקר שלנו הייתה 47% במוצע. ערכים דומים נמצאו במהלך טיפול בוורפרין בחולי פרפור פרוזדורים. הנתונים שנמצאו על ידי Haim וחב' [18] מצביעים על שיעור התמדה בנטילת ורפרין (מעל שלושה ניפוקים בשנה) של 25.7% בלבד, כשהזמן בטווח ערכי ה-INR הרצויים היה 42%. על פי דיווח עצמי של 500 חולים – רובם המוחלט לאחר VTE – שלושה רבעים מהם מטופלים בתרופות כוורפרין ורבע מטופלים ב-DOACs, וההיענות לטיפול במשך שנה הייתה 56.2% למטופלים בוורפרין לעומת 57.1% למטופלים ב-DOACs. המנבאים

טבלה 2: הטיפול נוגד הקרישה בעת השחרור		
נוגד הקרישה	חולים ללא מאירות (147)	חולים עם מאירות פעילה (6)
אנוקספרין	41 (28%)	49 (81%)
אנוקספרין עם חפיפה לוורפרין	58 (40%)	4 (7%)
וורפרין	27 (19%)	3 (5%)
נוגדי הקרישה החדשים (DOACs)	18 (12%)	1 (2%)
ללא טיפול	2 (1%)	1 (2%)
פילטר בווריד חלול תחתון		2 (3%)

היענות לטיפול בנוגדי קרישה במהלך 90 יום

נתונים באשר להיענות לטיפול בנוגדי הקרישה במהלך 90 יום הושגו לגבי 86 חולים (41%), שישה הלוקים במחלה ממאירה פעילה ו-80 ללא מחלה. סך כל ההיענות הייתה 47% (40/86), 48% (30/80) בקרב החולים ללא מחלה ממאירה, ו-33% (2/6) בחולים במחלה ממאירה פעילה.

דיון

למחקרנו, המתאר את הטיפול ב-VTE בעידן טרום הטיפול הנרחב בתרופות ה-DOACs מספר ממצאים: בשליש לערך מהחולים אובחנה ממאירות פעילה, כל החולים שאובחנו במלר"ד אושפזו, לחולים אשר שוחררו בהמלצה לטיפול ב-DOACs היה משך אשפוז קצר יותר מאלה ששוחררו עם טיפול בוורפרין לאחר תהליך חפיפה מלא, במרבית החולים ללא ממאירות פעילה לא הייתה התייחסות לטיב האירוע או להמלצות למשך הטיפול בנוגדי קרישה, והפניה להמשך מעקב המטולוג ניתנה רק למיעוט מהחולים. כמו כן, ההיענות לטיפול בנוגדי הקרישה במשך 90 הימים הראשונים הייתה כ-47% בלבד. כשליש מקבוצת המחקר לקו במחלה ממאירה פעילה. שיעור זה דומה למקובל בספרות, 20%–30% מאירועי VTE ראשון קשורים במחלה ממאירה [9]. מרביתם של חולים אלה שוחררו עם טיפול באנוקספרין, כמומלץ בהנחיות [4,10,11]. מיעוט מהחולים שוחררו עם טיפול בוורפרין ובתרופות DOACs. במחקרים ובסקירות שפורסמו לאחרונה הודגמו היעילות והבטיחות במתן DOACs גם לחולי VTE הלוקים במחלה ממאירה [12–14]. אנו סבורים שבעתיד הקרוב, עם פרסום מחקרים נוספים, גדולים ומבוקרים, מתן תרופות DOACs על יתרונותיהן הגדולים, יהפוך להיות מדיניות מומלצת ומקובלת בחולי VTE עם ממאירות.

כל החולים שאובחנו במלר"ד אושפזו, אם כי על פי ההנחיות ניתן לטפל אמבולטורית בחולים יציבים המודינמית, שהסיכון לדימום בהם נמוך וללא הפרעה בתפקודי הכליות, בעיקר כשיש להם תמיכה סביבתית ראויה [4]. במחקר המבוסס על נתוני מאגר ה-RIETE נמצא שאי ספיקת לב, אי תנועתיות או דימום לאחרונה, מחלה ממאירה פעילה, אי ספיקת כליות וספירת טסיות לא תקינה ניבאו תסחיף ריאתי, דימום נרחב או מוות בשבוע הראשון לאחר פקת ורידים עמוקה בגייים התחתונים. החוקרים סיכמו, שממצאים אלה עשויים לעזור בבחירת חולים עם פקת ורידים עמוקה לטיפול ביתי [15].

לסיכום

הטיפול ב-VTE בתקופה שטרם הטיפול הנרחב ב-DOACs, התאפיין באשפוז ממושך לצורכי חפיפת אנוקספרין-ורפרין, בהיעדר התייחסות והמלצות באשר למשך הטיפול בנוגדי הקרישה וההפניה להמטולוג, ובהיענות נמוכה לטיפול בנוגדי קרישה. חלק מבעיות אלה עשוי להיפתר עם הטיפול המורחב ב-DOACs ותוך פישוט ההנחיות בעת השחרור. ●

מחבר מכותב: אבישי אליס

מחלקה פנימית ג', בית חולים בילינסון

מרכז רפואי רבין

רחוב ז'בוטינסקי 39, פתח תקווה

טלפון: 03-9376301

פקס: 03-9221605

דוא"ל: avishayel@clalit.org.il

היענות היו גיל, מגדר נשי, נטילת תרופות פומיות נוספות ופרישה מהעבודה [19]. מעקב במשך שנה אחר 8,040 חולי VTE עם סיכוי גבוה להישנות העלה, כי 76.9% לא נענו לטיפול בוורפרין ו-51.5% הפסיקו טיפול [20]. קבוצת המחקר שלנו הייתה קטנה ולא אפשרה ביצוע אפיונים של החולים. אנו סבורים שעם המעבר לטיפול נרחב בתרופות DOACs, ההיענות תעלה עקב אי הצורך במגבלות תזונתיות ובבדיקות תכופות של ערכי INR. יחד עם זאת, תוצאות המחקרים שבהם היו מטופלים ב-DOACs לא תמכו בהשערה זו [19].

היתרון הגדול במחקרנו הוא שהוא מציב מראה מול המציאות בהתנהלות ובשחרור חולי VTE. חסרונות המחקר כוללים את היותו במרכז יחיד, ואת מספר החולים הקטן יחסית, אשר אינו מאפשר השגת תוצאות עם משמעות סטטיסטית ברורה ופילוח החולים בנייתוחים שונים. יחד עם זאת, אנו סבורים שהממצאים משקפים את ההתנהלות בעידן שטרם הטיפול ב-DOACs בחולי VTE במרכזים נוספים.

ביבליוגרפיה

- Logan JK, Pantle H, Huiras P & al, Evidence - base diagnosis and thrombolytic treatment of cardiac arrest or periarrest due to suspected pulmonary embolism . Am J Emerg Med 2014;32: 789-796.
- Goldhaber SZ, Risk factors for venous thromboembolism. J Am Coll Cardiol. 2010; 56:1-7.
- Kearon C, Ageno W, Cannegieter C & al, Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SCC of ISTH. J Thromb Haemost. 2016;14:1480-1483.
- Kearon C, Akl EA, Comerota AJ & al, Antithrombotic therapy for VTE disease: anti-thrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2012;141 (2 Suppl):e419S-e496S.
- Kearon C, Akl EA, Ornelas J & al, Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest. 2016 Feb;149:315-352.
- EINSTEIN investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD & al, Oral rivaroxaban for the treatment of acute VTE. N Engl J Med 2010;363:2499-2510.
- Agnelli G, Buller HR, Cohen A & al, Oral apixaban for the treatment of acute VTE. N Engl J Med 2013; 369:799-808.
- Schulman S, Kearon C, Kakkar AK & al, Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute VTE . N Engl J Med 2009;361:2342- 2352.
- Timp JE, Braekkan SK, Versteeg HH & Cannegieter SC, Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. Blood. 2013;122:1712-1723.
- Lyman GH, Khorana AA, Falanga A & al, American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. J Clin Oncol. 2007;25:5490-505.
- Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM & al, Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. J Clin Oncol. 2013; 31:2189-2204.
- Mantha S, Laube E, Miao Y & al, Safe and effective use of rivaroxaban for treatment of cancer-associated venous thromboembolic disease: a prospective cohort study. J Thromb Thrombolysis. 2017; 43:166-171.
- Raskob GE, van Es N, Verhamme P & al, Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. N Engl J Med. 2018; 378:615-624.
- Xiang E, Ahuja T, Raco V & al, Anticoagulation prescribing patterns in patients with cancer. J Thromb Thrombolysis. 2018;45:89-98.
- Trujillo-Santos J, Lozano F, Lorente MA & al, A prognostic score to identify low-risk outpatients with acute deep vein thrombosis in the lower limbs. Am J Med. 2015 Jan;128:90.e9-15.
- Lozano F, Trujillo-Santos J, Barrón M & al, Home versus in-hospital treatment of outpatients with acute deep venous thrombosis of the lower limbs. J Vasc Surg. 2014;59:1362-1367.
- Connors JM, Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis. N Engl J Med. 2017; 377: 1177-1187.
- Haim M, Hoshen M, Reges O & al, Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation. J Am Heart Assoc. 2015;4: e001486.
- Castellucci LA, Shaw J, van der Salm K & al, Self-reported adherence to anticoagulation and its determinants using the Morisky medication adherence scale. Thromb Res. 2015; 136: 727-731.
- Chen SY, Wu N, Gulseth M & al, One-year adherence to warfarin treatment for venous thromboembolism in high-risk patients and its association with long-term risk of recurrent events. J Manag Care Pharm. 2013;19: 291-301.