



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

**«ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ, ΒΙΟΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΒΙΟΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗ»**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Ο ρόλος της ενδοκοιλιακής χορήγησης Αλτεπλάσης στην έκβαση
ασθενών με αυτόματη ενδοκοιλιακή αιμορραγία:**

Μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών

**The role of intraventricular Alteplase in the outcome of patients with
spontaneous Intraventricular Hemorrhage:**

A Meta – analysis of Randomized Controlled Trials

Νικόλαος Μουστάκης

Τριμελής Επιτροπή

Δαρδιώτης Ευθύμιος

Δοξάνη Χρυσούλα

Ζιντζαράς Ηλίας

ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2024

Περιεχόμενα

Περιεχόμενα	1
Ευχαριστίες - Αφιερώσεις	2
Περίληψη	3
Abstract	4
Εισαγωγή	5
Κοιλιακό σύστημα - Υπαραχνοειδής Χώρος - Εγκεφαλονωτιαίο Υγρό	5
Παθοφυσιολογία της αυτόματης ενδοκοιλιακής αιμορραγίας	5
Επιδημιολογία της αυτόματης ενδοκοιλιακής αιμορραγίας	6
Επιπλοκές και έκβαση ασθενών με αυτόματη ενδοκοιλιακή αιμορραγία	6
Αλτεπλάση	7
Ο ρόλος της Αλτεπλάσης στην αντιμετώπιση της αυτόματης ενδοκοιλιακής αιμορραγίας	7
Σκοπός	8
Μέθοδοι	9
Στρατηγική αναζήτησης	9
Επιλογή μελετών	9
Εξαγωγή δεδομένων	11
Αξιολόγηση κινδύνου μεροληψίας	11
Στατιστική ανάλυση	12
Αποτελέσματα	13
Βασικά χαρακτηριστικά των μελετών	13
Κίνδυνος Μεροληψίας	14
Μετα – ανάλυση για την επίδραση της Αλτεπλάσης στη λειτουργική έκβαση	15
Μετα – ανάλυση για την επίδραση της Αλτεπλάσης στη θνησιμότητα	16
Συζήτηση	17
Συμπέρασμα	18
Βιβλιογραφία	19

Ευχαριστίες - Αφιερώσεις

Αυτή τη διπλωματική αφιερώνω:

Στην οικογένεια μου Λίζα και Χρυσάνθη γιατί φρόντισαν να είμαι χαρούμενος από την πρώτη στιγμή της ζωής μου μέχρι σήμερα. Στη μνήμη του πατέρα μου Βασίλη γιατί το 80% του ανθρώπου που είμαι σήμερα είναι απ' αυτόν.

Στην εργασιακή μου οικογένεια Κωνσταντίνο, Χρήστο, Σοφία και Θανάση που δεν σταματούν ούτε στιγμή να μου θυμίζουν να αγαπάω αυτό που κάνω.

Στη δεύτερη μου οικογένεια Χρήστο και Έλενα που με αγκάλιασαν από την πρώτη μέρα σαν να είμαι παιδί τους.

Στην παντοτινή μου οικογένεια, στον άνθρωπο μου, στον έρωτα της ζωής μου Αλεξάνδρα γιατί με την αγάπη, την φροντίδα, την αγκαλιά και την υπομονή της μου έχει χαρίσει τη δύναμη να ξεπεράσω κάθε δυσκολία.

Σε όλους τους φίλους και συγγενείς που με τον ένα ή με τον άλλο τρόπο έχουν βάλει το λιθαράκι τους στην ευτυχία μου τα τελευταία χρόνια: στη Δέσποινα, στη Μαρία - Νεφέλη, στον Γιώργο, στον Νίκο, στην Χρυσάνθη, στον Νίκο, στην Παρασκευή, στον Μιαούλη, στην Ελένη, στον Μιχάλη, στον Θανάση, στον Νίκο, στον Αλέξανδρο, στον Γιάννη, στη Δέσποινα, στον Νικόλα, στον Λάμπρο, στη Μαρία, στον Ζαχαρία, στην Πέπη, στον Λάμπρο, στην Βιβή, στον Μιχάλη, στον Νίκο, στον Χρήστο, στον Μηνά, στον Παναγιώτη, στον Άγγελο, στον Στάθη, στον Βασίλη, στην Κλαούντια, στην Ιωάννα, στον Περικλή, στην Κωνσταντίνα, στον Νίκο, στον Στέργο και στον Κώστα.

Περίληψη

Εισαγωγή

Η αυτόματη ενδοκοιλιακή αιμορραγία αποτελεί έναν τύπο ενδοκράνιας αιμορραγίας που συνδέεται με αυξημένη θνησιμότητα και δυσμενείς εκβάσεις. Η ενδοκοιλιακή χορήγηση Αλτεπλάσης έχει μελετηθεί ως πιθανή θεραπεία για τη βελτίωση της λειτουργικής έκβασης και της επιβίωσης, αλλά η αποτελεσματικότητά της παραμένει ασαφής.

Στόχοι

Να αξιολογηθεί ο ρόλος της Αλτεπλάσης στη λειτουργική έκβαση και τη θνησιμότητα ασθενών με αυτόματη ενδοκοιλιακή αιμορραγία.

Μέθοδοι

Πραγματοποιήθηκε βιβλιογραφική αναζήτηση στις βιβλιοθήκες PubMed, Cochrane Library και Google Scholar. Προέκυψαν 5 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές οι οποίες συμπεριλήφθηκαν στην τελική ανάλυση. Οι αναλογίες πιθανοτήτων (OR) και τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (CI) υπολογίστηκαν χρησιμοποιώντας το μοντέλο σταθερών επιδράσεων Mantel-Haenszel. Η ετερογένεια αξιολογήθηκε με χρήση του I^2 και ο κίνδυνος μεροληψίας με χρήση του εργαλείου Cochrane Risk of Bias.

Αποτελέσματα

Η συγκεντρωτική αναλογία πιθανοτήτων για δυσμενείς εκβάσεις ήταν 0,79 (95% CI: 0,57-1,10), χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά ($P = 0,16$). Για τη θνησιμότητα, η συγκεντρωτική αναλογία πιθανοτήτων ήταν 0,59 (95% CI: 0,41-0,86), δείχνοντας στατιστικά σημαντική μείωση 41% στις πιθανότητες θανάτου ($P = 0,006$).

Συμπέρασμα

Η Αλτεπλάση φαίνεται να μειώνει τη θνησιμότητα σε ασθενείς με ενδοκοιλιακή αιμορραγία, αλλά δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση στις λειτουργικές εκβάσεις των ασθενών. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες μεγαλύτερης κλίμακας για τον προσδιορισμό της πλήρους κλινικής επίδρασης της.

Λέξεις κλειδιά: Αλτεπλάση, ενδοκοιλιακή αιμορραγία

Abstract

Introduction

Spontaneous intraventricular hemorrhage is a type of intracranial hemorrhage associated with increased mortality and unfavorable outcomes. Intraventricular administration of Alteplase has been studied as a potential treatment for improving functional outcomes and survival, but its effectiveness remains unclear.

Objectives

To assess the role of Alteplase in the functional outcomes and mortality of patients with spontaneous intraventricular hemorrhage.

Methods

A literature search was conducted in the PubMed, Cochrane Library, and Google Scholar databases. Five randomized controlled trials were included in the final analysis. Odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) were calculated using the Mantel-Haenszel fixed-effects model. Heterogeneity was assessed using the I^2 statistic, and the risk of bias was evaluated using the Cochrane Risk of Bias tool.

Results

The pooled odds ratio for unfavorable outcomes was 0.79 (95% CI: 0.57-1.10), with no statistically significant difference ($P = 0.16$). For mortality, the pooled odds ratio was 0.59 (95% CI: 0.41-0.86), showing a statistically significant 41% reduction in the odds for mortality ($P = 0.006$).

Conclusion

Alteplase appears to reduce mortality in patients with intraventricular hemorrhage, but no statistically significant improvement was found in functional outcomes. Further large-scale studies are needed to determine its full clinical impact.

Keywords: Alteplase, intraventricular hemorrhage

Εισαγωγή

Κοιλιακό σύστημα - Υπαραχνοειδής Χώρος - Εγκεφαλονωτιαίο Υγρό

Το κοιλιακό σύστημα του εγκεφάλου αποτελεί ένα δίκτυο τεσσάρων κοιλοτήτων και των αγωγών, που τους συνδέουν, στον εγκέφαλο που είναι υπεύθυνο για την παραγωγή, τη διακίνηση και την κυκλοφορία του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) (1). Το σύστημα αυτό περιλαμβάνει τις δύο πλάγιες κοιλίες, την τρίτη κοιλία και την τέταρτη κοιλία (1). Οι κοιλίες συνδέονται μεταξύ τους μέσω στενών διόδων, με τις πλάγιες κοιλίες να συνδέονται με την τρίτη κοιλία και την τρίτη κοιλία με την τέταρτη, η οποία στη συνέχεια επικοινωνεί με τον υπαραχνοειδή χώρο, επιτρέποντας τη ροή του ENY μεταξύ του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού (2). Ο υπαραχνοειδής χώρος βρίσκεται μεταξύ της αραχνοειδούς και της χοριοειδούς μήνιγγας του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού (3). Περιέχει ENY και αιμοφόρα αγγεία που τροφοδοτούν διάφορες περιοχές του εγκεφάλου (3). Το ENY είναι ένα διαυγές υγρό που περιβάλλει και υποστηρίζει τον εγκέφαλο, διατηρώντας την ενδοκράνια πίεση και συμβάλλοντας στη ρύθμιση της ομοιόστασης, στην απομάκρυνση των αποβλήτων και στην παροχή θρεπτικών συστατικών (4). Παράγεται κυρίως στο κοιλιακό σύστημα του εγκεφάλου και επιστρέφει στην συστηματική κυκλοφορία μέσω των αραχνοειδών σωματίων που βρίσκονται στον υπαραχνοειδή χώρο, ενώ η ανισορροπία στην παραγωγή και την παροχέτευσή του μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη πίεση, με αποτέλεσμα μια κατάσταση που ονομάζεται υδροκέφαλος (4).

Παθοφυσιολογία της αυτόματης ενδοκοιλιακής αιμορραγίας

Ο όρος ενδοκοιλιακή αιμορραγία αναφέρεται στην παρουσία αίματος μέσα στο κοιλιακό σύστημα του εγκεφάλου. Η ενδοκοιλιακή αιμορραγία στους ενήλικες μπορεί να είναι πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής (5). Επιπλέον μπορεί να έχει προκληθεί από εξωτερικούς παράγοντες όπως το τραύμα ή να είναι αυτόματη (6). Η πρωτοπαθής αυτόματη ενδοκοιλιακή αιμορραγία είναι μια σπάνια μορφή ενδοκοιλιακής αιμορραγίας, όπου το αίμα περιορίζεται μόνο στο κοιλιακό σύστημα και μπορεί να οφείλεται σε καταστάσεις όπως υπέρταση, αγγειακές ανωμαλίες ή διαταραχές της πήξης (6). Ένας τύπος αυτόματης ενδοκοιλιακής αιμορραγίας που αφορά τα πρόωρα νεογνά, η νεογνική ενδοκοιλιακή αιμορραγία, πιστεύεται ότι είναι αποτέλεσμα ενός συνδυασμού ευάλωτων αιμοφόρων αγγείων και ταχέων αιμοδυναμικών διακυμάνσεων (7).

Στο μεγαλύτερο ποσοστό τους οι αυτόματες ενδοκοιλιακές αιμορραγίες είναι δευτεροπαθείς μετά από ενδοεγκεφαλική ή υπαραχνοειδή αιμορραγία (5). Η αυτόματη ενδοεγκεφαλική αιμορραγία προκύπτει μετά από ρήξη μικρών εγκεφαλικών αγγείων λόγω διαφόρων αιτιών όπως αγγειακές δυσπλασίες, αμυλοειδής αγγειοπάθεια, όγκοι, θρόμβωση φλεβώδους κόλπου, επιπλοκές του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου ή αγγειίτιδα (8). Μια ενδοεγκεφαλική αιμορραγία κοντά στις κοιλίες οδηγεί σε πρόιμη επέκταση της στο κοιλιακό σύστημα ενώ μια αιμορραγία πιο μακριά επιτρέπει στην αιμορραγία να συσσωρευτεί πριν επεκταθεί στις κοιλίες (9). Η μη τραυματική υπαραχνοειδής αιμορραγία προκαλείται κυρίως από ρήξη ανευρύσματος που συνδέεται με παράγοντες κινδύνου όπως η υπέρταση, το κάπνισμα και το οικογενειακό ιστορικό, αλλά μπορεί επίσης να προκύψει από άλλες αιτίες όπως οι αγγειακές δυσπλασίες, οι αρτηριακοί διαχωρισμοί, η κατάχρηση ουσιών και οι διαταραχές πήξης ενώ σε μερικές περιπτώσεις, όπως στην περιμεσεγκεφαλική υπαραχνοειδή αιμορραγία, ο ακριβής μηχανισμός της αιμορραγίας δεν ανευρίσκεται (3). Αιμορραγία πλησίον του κοιλιακού συστήματος μπορεί να οδηγήσει σε επέκταση της εντός των κοιλιών (5).

Επιδημιολογία της αυτόματης ενδοκοιλιακής αιμορραγίας

Η πρωτοπαθής αυτόματη ενδοκοιλιακή αιμορραγία αποτελεί το 3% όλων των ενδοκράνιων αιμορραγιών (6). Περίπου το 70 % των ενδοκοιλιακών αιμορραγιών είναι δευτεροπαθείς έχοντας προκύψει είτε μετά από ενδοεγκεφαλική, είτε μετά από υπαραχνοειδή αιμορραγία (5) (6). Η ενδοεγκεφαλική αιμορραγία αντιπροσωπεύει περίπου το 10% έως 15% όλων των εγκεφαλικών επεισοδίων με επίπτωση περίπου 25 περιστατικά ανά 100.000 ανθρωποέτη και μελέτες αναφέρουν ότι η ενδοκοιλιακή αιμορραγία επιπλέκει περίπου το 30% έως 50% των αυτόματων ενδοεγκεφαλικών αιμορραγιών (5) (8) (10). Ομοίως, η ανευρυσματική υπαραχνοειδής αιμορραγία (SAH), που συμβαίνει με επίπτωση περίπου 8 περιστατικά ανά 100.000 ανθρωποέτη, συνοδεύεται από ενδοκοιλιακή αιμορραγία περίπου στο 10% έως 30% των περιπτώσεων (3) (5).

Επιπλοκές και έκβαση ασθενών με αυτόματη ενδοκοιλιακή αιμορραγία

Η αυτόματη ενδοεγκεφαλική αιμορραγία αποτελεί την εγκεφαλοαγγειακή νόσο με τη μεγαλύτερη θνησιμότητα, με ποσοστό περίπου στο 40% (11). Το ποσοστό θνησιμότητας αυξάνεται σημαντικά όταν συνυπάρχει και ενδοκοιλιακή επέκταση (12). Η ύπαρξη ενδοκοιλιακής αιμορραγίας αποτελεί προγνωστικό παράγοντα θνησιμότητας και δυσμενούς λειτουργικής έκβασης για την ενδοεγκεφαλική αιμορραγία αλλά και για την υπαραχνοειδή αιμορραγία (9) (13). Ασθενείς με ενδοκοιλιακή αιμορραγία

παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αποφρακτικού υδροκεφάλου με ανάγκη για εξωτερική κοιλιακή παροχέτευση και πιθανόν για μόνιμη κοιλιοπεριτοναϊκή παράκαμψη, διότι ο θρόμβος του αίματος μπορεί να αποτελέσει αιτία απόφραξης της κυκλοφορίας του ENY (14). Η εξωτερική κοιλιακή παροχέτευση είναι μια προσωρινή συσκευή που παροχετεύει το ENY από τις κοιλίες του εγκεφάλου σε ένα εξωτερικό σύστημα συλλογής, ενώ η κοιλιοπεριτοναϊκή παροχέτευση είναι ένα μόνιμο εμφύτευμα που εκτρέπει το ENY από τις κοιλίες στην περιτοναϊκή κοιλότητα (15). Επιπλέον, τα προϊόντα αποδομής του θρόμβου μπορούν να προκαλέσουν διαταραχή στην απορρόφηση του ENY στα αραχνοειδή σωματίδια με αποτέλεσμα τον επικοινωνούν υδροκέφαλο (5). Ακόμη η αιμορραγία αλλά και η τοποθέτηση καθετήρα εξωτερικής παροχέτευσης αποτελούν παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης λοίμωξης κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) (5) (16).

Αλτεπλάση

Η Αλτεπλάση ονομάζεται επίσης ανασυνδυασμένος ενεργοποιητής ιστικού πλασμινογόνου (rtPA) και λειτουργεί μετατρέποντας το πλασμινογόνο σε πλασμίνη, ένα ενεργό ένζυμο που αποδομεί το ινώδες -το κύριο πρωτεϊνικό συστατικό των θρόμβων- προωθώντας έτσι τη διάλυση των θρόμβων (17). Εγκεκριμένες χρήσεις της αποτελούν η θεραπεία του οξέος ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου για τη διάλυση αποφρακτικών θρόμβων και την αποκατάσταση της εγκεφαλικής αιματικής ροής του αίματος, η αντιμετώπιση του εμφράγματος του μυοκαρδίου και της πνευμονικής εμβολής καθώς και η αποκατάσταση της βατότητας σε αποφραγμένους καθετήρες (18).

Ο ρόλος της Αλτεπλάσης στην αντιμετώπιση της αυτόματης ενδοκοιλιακής αιμορραγίας

Η αντιμετώπιση της αυτόματης ενδοκοιλιακής αιμορραγίας περιλαμβάνει εισαγωγή του ασθενούς σε μονάδα εντατικής θεραπείας, όταν η στενή παρακολούθηση των ζωτικών σημείων είναι απαραίτητη ή όταν το επιβάλλει η κλινική εικόνα του ασθενούς, έλεγχο της αρτηριακής πίεσης με σκοπό την περιορισμό της επέκτασης του αιματώματος και τοποθέτηση εξωτερικής κοιλιακής παροχέτευσης ENY σε περιπτώσεις που υπάρχει ανάγκη για μείωση της ενδοκράνιας πίεσης, παροχέτευση αίματος από το κοιλιακό σύστημα και για αντιμετώπιση του υδροκεφάλου (19). Τα τελευταία χρόνια έχει αυξηθεί η ενδοκοιλιακή χορήγηση θρομβολυτικών ουσιών, συμπεριλαμβανομένης και της Αλτεπλάσης, μέσω του καθετήρα της εξωτερικής κοιλιακής παροχέτευσης με σκοπό την επιτάχυνση της λύσης του θρόμβου (20). Άλλες θρομβολυτικές ουσίες που έχουν χρησιμοποιηθεί στη βιβλιογραφία αποτελούν η Ουροκινάση

και η Στρεπτοκινάση, ωστόσο τα τελευταία 20 χρόνια δεν περιγράφεται η χρήση της ενδοκοιλιακής χορήγησης Στρεπτοκινάσης με τις μελέτες να περιορίζονται είτε στην Αλτεπλάση είτε στην Ουροκινάση (21) (22). Στη βιβλιογραφία αναφέρεται πως συγκεκριμένη τεχνική μπορεί να βελτιώσει αποτελεσματικά τη λειτουργική έκβαση των ασθενών, χωρίς να αυξάνει τον κίνδυνο επιπλοκών, ωστόσο τα συμπεράσματα αυτά βασίζονται σε μεγάλο βαθμό σε μικρές και ετερογενείς μελέτες ενώ μεγάλες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές δεν έχουν καταφέρει ακόμη να αποδείξουν αυτά τα οφέλη, με αποτέλεσμα να μην έχει εισαχθεί αυτή η μέθοδος σε διεθνείς οδηγίες (19) (22).

Σκοπός

Ο κύριος στόχος της παρούσας μετα-ανάλυσης είναι να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα της ενδοκοιλιακής θρομβόλυσης με χρήση Αλτεπλάσης στη μείωση των ποσοστών δυσμενούς λειτουργικής έκβασης σε ασθενείς με ενδοκοιλιακή αιμορραγία. Ως δυσμενή έκβαση ορίστηκαν η βαθμολογία της τροποποιημένης κλίμακας Rankin (mRS) μεγαλύτερη του 3 και η βαθμολογία στην κλίμακα έκβασης της Γλασκώβης (GOS) μικρότερη του 4 (23) (24). Οι παραπάνω κλίμακες παρουσιάζονται αναλυτικά στον **Πίνακα 1** και στον **Πίνακα 2** αντίστοιχα. Ο δευτερεύων στόχος της παρούσας μετα-ανάλυσης είναι να αξιολογηθεί η επίδραση της Αλτεπλάσης στα ποσοστά θνησιμότητας των ασθενών.

Πίνακας 1: modified Rankin Scale (mRS) (23)

Βαθμολογία	Βαθμός Αναπηρίας
0	Χωρίς συμπτώματα
1	Χωρίς σημαντική αναπηρία. Κάποια συμπτώματα, αλλά μπορεί να εκτελεί όλες τις συνήθεις δραστηριότητες
2	Ήπια αναπηρία. Ικανότητα να εκτελεί τις καθημερινές δραστηριότητες χωρίς βοήθεια, αλλά ανικανότητα να εκτελέσει προηγούμενες δραστηριότητες
3	Μέτρια αναπηρία. Χρειάζεται κάποια βοήθεια, ανικανότητα να περπατήσει χωρίς βοήθεια
4	Μέτρια προς σοβαρή αναπηρία. Χρειάζεται βοήθεια για τις σωματικές ανάγκες, ανικανότητα να περπατήσει χωρίς βοήθεια
5	Σοβαρή αναπηρία. Ανικανότητα να φροντίσει τις σωματικές ανάγκες χωρίς συνεχή βοήθεια, νοσηλευτική φροντίδα και προσοχή. Ακράτεια
6	Θάνατος

Πίνακας 2: Glasgow Outcome Scale (GOS) (24)

Βαθμολογία	Λειτουργική Κατάσταση	Περιγραφή
1	Θάνατος	Θάνατος οφειλόμενος στην αρχική εγκεφαλική βλάβη
2	Εμμένουσα Φυτική Κατάσταση	Χωρίς απόκριση ή λόγο για εβδομάδες ή/και μήνες μετά την οξεία εγκεφαλική βλάβη
3	Βαριά Αναπηρία	Εξαρτάται από καθημερινή υποστήριξη λόγω σωματικών ή/και ψυχικών αιτιών.
4	Μέτρια Αναπηρία	Ανεξάρτητος στην "καθημερινή ζωή" (π.χ. μπορεί να χρησιμοποιεί μέσα μαζικής μεταφοράς και να εργάζεται σε προστατευμένο περιβάλλον)
5	Καλή αποκατάσταση	Επαναφορά σε κανονική ζωή, αν και μπορεί να υπάρχουν ελαφρές νευρολογικές ή ψυχολογικές δυσλειτουργίες

Μέθοδοι

Στρατηγική αναζήτησης

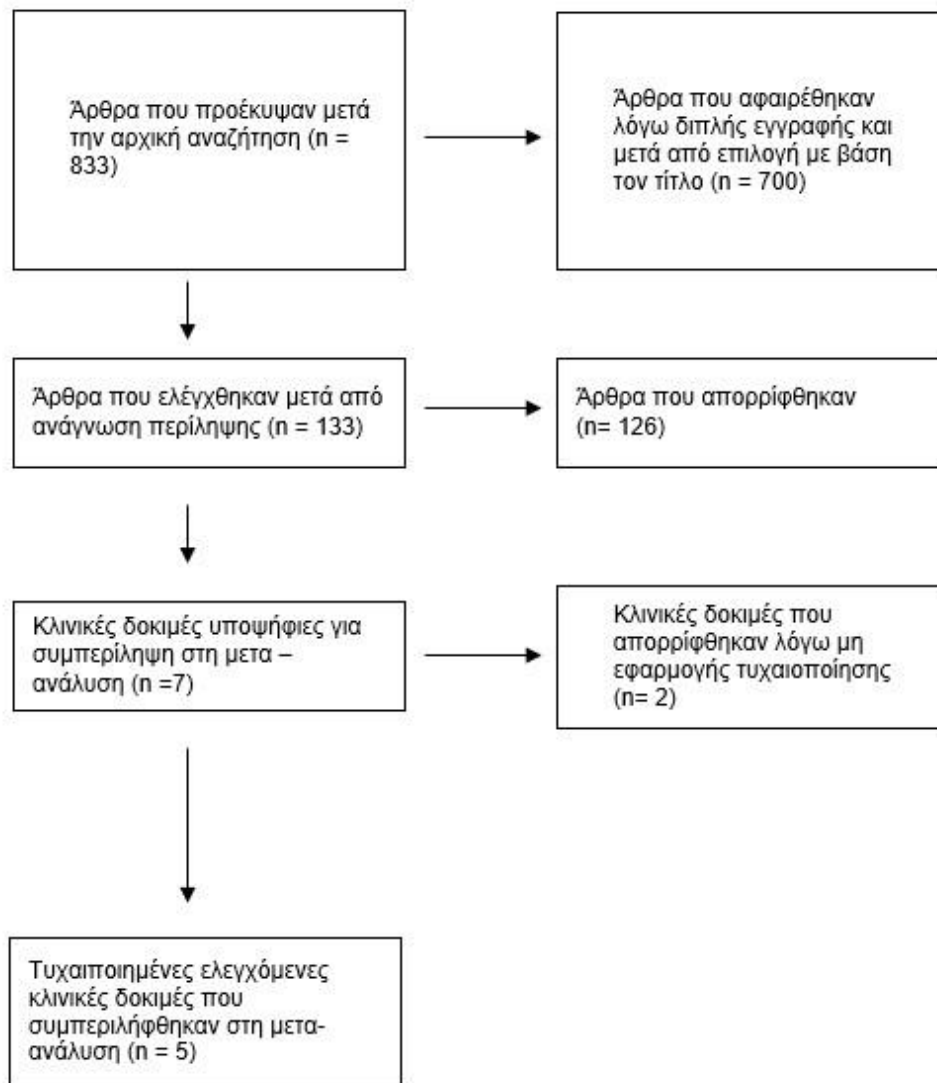
Πραγματοποιήθηκε βιβλιογραφική αναζήτηση μελετών από το 1995 έως το 2024 με χρήση τριών ηλεκτρονικών βάσεων δεδομένων: PubMed, Cochrane Library και Google Scholar. Χρησιμοποιήθηκε ο παρακάτω συνδυασμός λέξεων κλειδιά: ((Intraventricular) AND ((Thrombol*) OR (rTPA) OR (Alteplase) OR (ACTILYSE))). Από την αρχική αναζήτηση ανακτήθηκαν 833 αποτελέσματα.

Επιλογή μελετών

Μετά από την αρχική αναζήτηση έγινε επιλογή μελετών με βάση τον τίτλο και αφαίρεση των διπλά εγγεγραμμένων μελετών. Από το πρώτο στάδιο επιλογής προέκυψαν 133 αποτελέσματα. Στη συνέχεια έγινε ανάγνωση των περιλήψεων και επιλογή των μελετών που πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης στη

μετα-ανάλυση. Από αυτή τη διαδικασία προέκυψαν 7 κλινικές δοκιμές υποψήφιες για συμπερίληψη στη μετα-ανάλυση. Από τις 7 μελέτες, οι 2 αποκλείστηκαν επειδή δεν εφαρμόστηκε τυχαιοποίηση στο σχεδιασμό της κλινικής δοκιμής. Οπότε παρέμειναν 5 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές για να συμπεριληφθούν στη μετα-ανάλυση. Η διαδικασία επιλογής καθώς και τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού παρουσιάζονται στην **Εικόνα 1** και στον **Πίνακα 3** αντίστοιχα.

Εικόνα 1: Διάγραμμα Ροής (flow chart)



Πίνακας 3: Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού

Κριτήρια Ένταξης	Κριτήρια Αποκλεισμού
▪ Τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές (RCTs) ▪ Άρθρα στην αγγλική γλώσσα ▪ Άρθρα που έχουν υποβληθεί σε αξιολόγηση (peer reviewed) • Άρθρα από το 1995 έως το 2024 • Χαρακτηριστικά και περιεχόμενο μελετών - ο Μελέτες σε ενήλικες ασθενείς - ο Αυτόματη ενδοκοιλιακή αιμορραγία - ο Χρήση ενδοκοιλιακής έγχυσης αλτεπλάσης - ο Ομάδα ελέγχου με εικονικό φάρμακο ή με καθιερωμένη φροντίδα - ο Αναφορά σχετικών εκβάσεων: λειτουργική έκβαση, θνησιμότητα	▪ Μη τυχαιοποιημένες μελέτες ▪ Άρθρα σε οποιαδήποτε άλλη γλώσσα πέραν της αγγλικής ▪ Γκρίζα βιβλιογραφία (π.χ. περιλήψεις συνεδρίων, μη αξιολογημένες μελέτες) ▪ Άρθρα δημοσιευμένα πριν από το 1995 • Χαρακτηριστικά και περιεχόμενο μελετών - ο Μελέτες σε παιδιά ή νεογνά και μελέτες σε πειραματόζωα ή in vitro - ο Δεν αφορούν αυτόματη ενδοκοιλιακή αιμορραγία - ο Χρήση άλλων θρομβολυτικών μέσων ή μη χρήση ενδοκοιλιακής θρομβόλυσης - ο Ομάδα ελέγχου με άλλο τύπο θεραπείας ή μελέτες χωρίς ομάδα ελέγχου - ο Μελέτες με ελλιπή ή μη διαθέσιμα δεδομένα για βασικές εκβάσεις

Εξαγωγή δεδομένων

Τα δεδομένα που εξήχθησαν από τις επιλεγμένες μελέτες περιλάμβαναν χαρακτηριστικά της μελέτης (συγγραφέας, έτος, χώρα), δημογραφικά στοιχεία των ασθενών (ηλικία, φύλο), κλινικά στοιχεία (αίτια ενδοκοιλιακής αιμορραγίας, παρουσία υδροκεφάλου), στοιχεία θεραπείας (δόση και συχνότητα χορήγησης Αλτεπλάσης), χαρακτηριστικά της ομάδας ελέγχου (εικονικό φάρμακο ή καθιερωμένη θεραπεία) καθώς και οι κύριες και δευτερεύουσες εκβάσεις (λειτουργική έκβαση, θνησιμότητα, απεικονιστική βελτίωση, επιπλοκές).

Αξιολόγηση κινδύνου μεροληψίας

Το Cochrane Risk of Bias tool χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της μεθοδολογικής ποιότητας των περιλαμβανόμενων δοκιμών. Αυτή η αξιολόγηση περιελάμβανε την εκτίμηση του κινδύνου μεροληψίας σε τομείς όπως η τυχαιοποίηση, η απόκρυψη κατανομής, η τύφλωση των συμμετεχόντων, του

προσωπικού και των ερευνητών, καθώς και η πληρότητα παρουσίασης των δεδομένων όσον αφορά τις εκβάσεις. Κάθε τομέας αξιολογήθηκε ως χαμηλού, υψηλού ή ασαφούς κινδύνου.

Στατιστική ανάλυση

Η μετα-ανάλυση πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το λογισμικό RevMan (έκδοση 5.4). Η ετερογένεια αξιολογήθηκε με τη χρήση του στατιστικού δείκτη I^2 με τιμή κάτω του 50%, υποδεικνύοντας χαμηλή ετερογένεια. Δεν αξιολογήθηκε η στατιστική σημαντικότητα του χ^2 , όσον αφορά τον έλεγχο της ετερογένειας, λόγω του μικρού αριθμού των μελετών (25). Πραγματοποιήθηκαν δύο μετα-αναλύσεις: μία για την αναλογία πιθανοτήτων για δυσμενή έκβαση και μία για την αναλογία πιθανοτήτων για θνησιμότητα. Λόγω της διχοτόμησης της έκβασης και λόγω χαμηλής ετερογένειας των μελετών, οι αναλογίες πιθανοτήτων (ORs) με διαστήματα εμπιστοσύνης 95% (CIs) υπολογίστηκαν χρησιμοποιώντας το μοντέλο σταθερών επιδράσεων και τη μέθοδο Mantel-Haenszel.

Στην παρούσα μετα-ανάλυση, δεν κρίθηκε απαραίτητη η διεξαγωγή ανάλυσης ευαισθησίας λόγω της χαμηλής ετερογένειας που παρατηρήθηκε στα συμπεριλαμβανόμενα άρθρα, όπως υποδεικνύει ο στατιστικός δείκτης I^2 κάτω του 50%. Αυτή η χαμηλή ετερογένεια υποδηλώνει ότι τα αποτελέσματα των μελετών ήταν συνεπή και δεν υπήρξε ένδειξη ότι ο αποκλεισμός κάποιας συγκεκριμένης μελέτης θα επηρέαζε σημαντικά τα συνολικά αποτελέσματα. Επιπλέον, οι μελέτες ήταν τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (RCTs) παρόμοιας μεθοδολογικής ποιότητας, χωρίς προφανείς ακραίες τιμές που να δικαιολογούν περαιτέρω διερεύνηση μέσω ανάλυσης ευαισθησίας.

Επιπλέον, λόγω της χαμηλής ετερογένειας μεταξύ των μελετών, δεν κρίθηκε αναγκαία η διεξαγωγή αναλύσεων υποομάδων για να διερευνηθούν πιθανές πηγές μεταβλητότητας. Η συνέπεια στις σχεδιαστικές μεθόδους, τους πληθυσμούς και τα αποτελέσματα των μελετών υπέδειξε ότι οι αναλύσεις υποομάδων δεν θα προσέφεραν επιπλέον πληροφορίες στα συνολικά ευρήματα. Ως αποτέλεσμα, τα συγκεντρωτικά εκτιμώμενα αποτελέσματα θεωρήθηκαν αξιόπιστα χωρίς την ανάγκη περαιτέρω διαίρεσης των δεδομένων σε υποομάδες.

Δεδομένου ότι συμπεριλήφθηκαν λιγότερες από 10 μελέτες, δεν πραγματοποιήθηκε έλεγχος για μεροληψία δημοσίευσης, όπως η δοκιμή του Egger (Egger's regression test) ή η ανάλυση διαγράμματος χωνιού (funnel plot analysis). Θεωρείται ότι αυτές οι δοκιμές δεν είναι αξιόπιστες όταν εφαρμόζονται σε μικρό αριθμό μελετών, και ως εκ τούτου δεν εξήχθησαν συμπεράσματα σχετικά με τη μεροληψία δημοσίευσης σε αυτή τη μετα-ανάλυση (26).

Αποτελέσματα

Βασικά χαρακτηριστικά των μελετών

Τα χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση παρουσιάζονται στον **Πίνακα 4** συνοπτικά (27) (28) (29) (30) (31) . Οι πέντε μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση περιέλαβαν ενήλικες ασθενείς με αυτόματη ενδοκοιλιακή αιμορραγία (IVH) η οποία ήταν επιπλοκή είτε αυτόματης ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας είτε αυτόματης υπαραχνοειδούς αιμορραγίας. Όλοι οι ασθενείς των συμπεριλαμβανόμενων μελετών είχαν υποβληθεί σε τοποθέτηση εξωτερικής κοιλιακής παροχέτευσης ENY. Οι ηλικίες των ασθενών είχαν παρόμοιες μέσες τιμές σε όλες τις μελέτες. Κάθε μελέτη χρησιμοποίησε ενδοκοιλιακή χορήγηση Αλτεπλάσης, με δόσεις που κυμαίνονταν από 1mg έως 3mg ανά 8 ή 12 ώρες, και συγκρίθηκαν με ομάδα ελέγχου που λάμβανε φυσιολογικό ορό ενδοκοιλιακά ή καθιερωμένη ιατρική φροντίδα με την εξωτερική κοιλιακή παροχέτευση ENY. Το μέγεθος των ομάδων θεραπείας και ελέγχου κυμαινόταν από 6 έως 251 συμμετέχοντες με συνολικό αριθμό 639 ασθενών. Οι εκβάσεις που μελετήθηκαν στις δοκιμές ήταν η θνησιμότητα, η λειτουργική αποκατάσταση με βάση την κλίμακα έκβασης της γλασκώβης (GOS) ή την τροποποιημένη κλίμακα Rankin (mRS), η μείωση του μεγέθους της αιμορραγίας και η εμφάνιση επιπλοκών όπως οι λοιμώξεις του ΚΝΣ, ο υδροκέφαλος, η αιμορραγία και άλλες λιγότερο συχνές επιπλοκές.

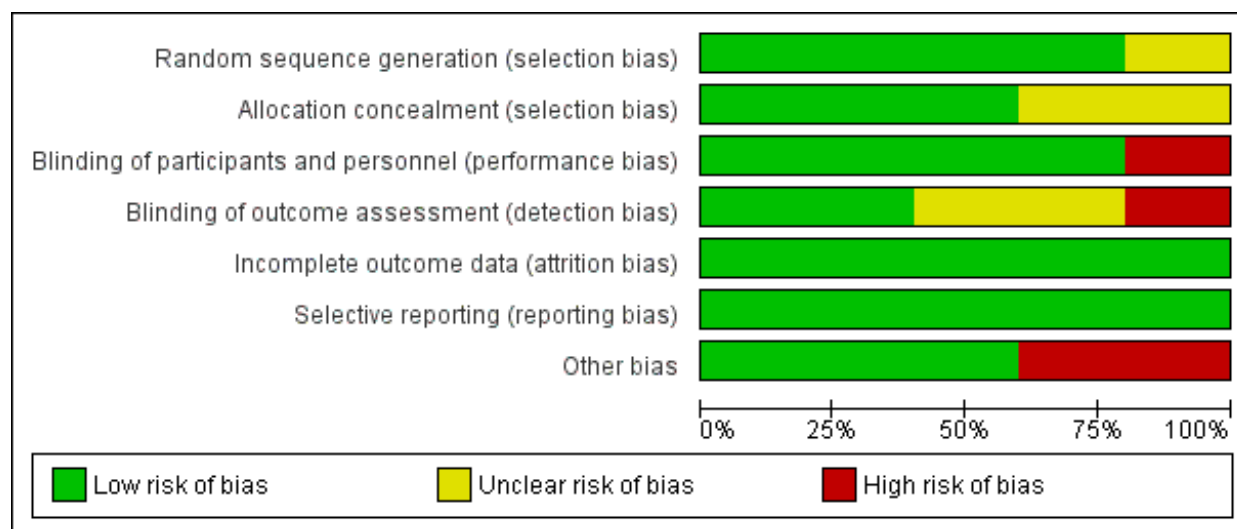
Πίνακας 4: Βασικά χαρακτηριστικά των μελετών

Μελέτη	Πληθυσμός	Νόσος	Θεραπεία	Ομάδα Ελέγχου	Συμμετέχοντες σε ομάδα θεραπείας	Συμμετέχοντες σε ομάδα ελέγχου	Κύρια Έκβαση	Δευτερεύουσες εκβάσεις
Aljani et al 2023	Ενήλικες ασθενείς με μέση ηλικία 63.9 έτη	Αυτόματη ενδοκοιλιακή αιμορραγία με ή χωρίς ενδοεγκεφαλική αιμορραγία μέχρι 20ml	2mg Αλτεπλάση ενδοκοιλιακά ανά 12 ώρες	2ml φυσιολογικός ορός ανά 12 ώρες	28	32	Κλίμακα έκβασης γλασκώβης (GOS) στις 30 ημέρες	Θνητότητα Μείωση μεγέθους αιμορραγίας Λοίμωξη κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ)
Hanley et al 2017	Ενήλικες ασθενείς με μέση ηλικία 59 έτη	Αυτόματη ενδοκοιλιακή αιμορραγία μετά από ενδοεγκεφαλική αιμορραγία	1mg Αλτεπλάση ενδοκοιλιακά ανά 8 ώρες	1ml φυσιολογικός ορός ανά 12 ώρες	249	251	Τροποποιημένη κλίμακα Rankin (mRS) στις 180 ημέρες	Θνητότητα Διάλυση του θρόμβου Συμπτωματική αιμορραγία Λοίμωξη ΚΝΣ
Litrico et al 2013	Ενήλικες ασθενείς με μέση ηλικία 55.3 έτη	Αυτόματη ενδοκοιλιακή αιμορραγία μετά από ανευρυσματική υπαραχνοειδή αιμορραγία	3mg Αλτεπλάση ενδοκοιλιακά ανά 12 ώρες	Καθιερωμένη φροντίδα με εξωτερική κοιλιακή παροχέτευση	11	8	Θνητότητα στις 30 ημέρες	Κλίμακα έκβασης γλασκώβης (GOS) στις 30 ημέρες Υδροκέφαλος Επαναιμορραγία Λοίμωξη ΚΝΣ
Kramer et al 2015	Ενήλικες ασθενείς με μέση ηλικία 59 έτη	Αυτόματη ενδοκοιλιακή αιμορραγία μετά από ανευρυσματική υπαραχνοειδή αιμορραγία	2mg Αλτεπλάση ενδοκοιλιακά ανά 12 ώρες	2ml φυσιολογικός ορός ανά 12 ώρες	6	6	Φλεγμονώδης απόκριση στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό	Τροποποιημένη κλίμακα Rankin (mRS) στους 6 μήνες
Naff et al 2011	Ενήλικες ασθενείς με μέση ηλικία 55.2 έτη	Αυτόματη ενδοκοιλιακή αιμορραγία μετά από ενδοεγκεφαλική αιμορραγία μέχρι 20ml	3mg Αλτεπλάση ενδοκοιλιακά ανά 12 ώρες	3ml φυσιολογικός ορός ανά 12 ώρες	26	22	Θνητότητα Λοίμωξη ΚΝΣ Συμπτωματική αιμορραγία	Λειτουργική έκβαση με GOS και mRS Διάλυση του θρόμβου

Κίνδυνος Μεροληψίας

Τα αποτελέσματα της αξιολόγησης μεροληψίας παρουσιάζονται συνοπτικά στην **Εικόνα 2** και στην **Εικόνα 3** (27) (28) (29) (30) (31). Οι περισσότερες μελέτες έδειξαν χαμηλό κίνδυνο μεροληψίας σε διάφορους τομείς, όπως η τυχαιοποίηση και η απόκρυψη κατανομής. Ωστόσο, υπήρξαν σημεία αβεβαιότητας και υψηλού κινδύνου σε ορισμένους τομείς. Συγκεκριμένα, η απόκρυψη κατανομής (allocation concealment) παρουσίασε ασαφή κίνδυνο σε δύο μελέτες (Alijani et al 2023 και Naff et al 2011), καθώς δεν δόθηκαν επαρκείς πληροφορίες για το πώς υλοποιήθηκε. Σε μία μελέτη (Litraco et al) υπήρξε υψηλός κίνδυνος μεροληψίας όσον αφορά την τύφλωση των συμμετεχόντων και του προσωπικού λόγω μη ύπαρξης εικονικού φαρμάκου. Η τύφλωση των εκτιμητών της έκβασης (blinding of outcome assessment) ήταν ασαφής σε δύο μελέτες (Alijani et al 2023 και Litraco et al 2013), ενώ σε μία μελέτη (Naff et al) εμφανίστηκε υψηλό ρίσκο σε αυτή την κατηγορία διότι αναφέρθηκε ότι η αξιολόγηση των εκβάσεων πραγματοποιήθηκε χωρίς τύφλωση, γεγονός που δημιουργεί την πιθανότητα μεροληψίας στην αξιολόγηση των αποτελεσμάτων. Τέλος, δύο μελέτες είχαν υψηλό κίνδυνο μεροληψίας (Other Bias) λόγω του πολύ μικρού μεγέθους του δείγματος (Litraco et al 2013 και Kramer et al 2015).

Εικόνα 2: Γράφημα Κινδύνου Μεροληψίας



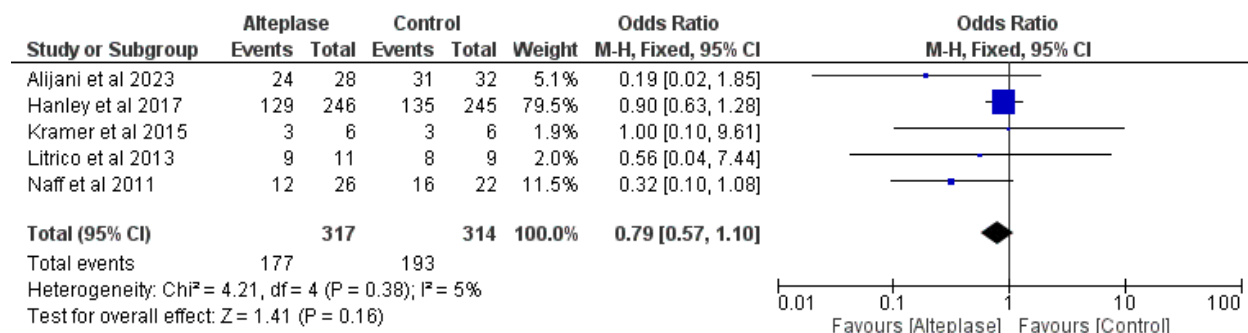
Εικόνα 3: Πίνακας κινδύνου μεροληψίας

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Alijani et al 2023	+	?	+	?	+	+	+
Hanley et al 2017	+	+	+	+	+	+	+
Kramer et al 2015	+	+	+	+	+	+	-
Litrico et al 2013	+	+	-	?	+	+	-
Naff et al 2011	?	?	+	-	+	+	+

Μετα – ανάλυση για την επίδραση της Αλτεπλάσης στη λειτουργική έκβαση

Η μετα-ανάλυση που παρουσιάζεται στην **Εικόνα 4** εξετάζει την πιθανότητα εμφάνισης δυσμενούς έκβασης, όπως ορίστηκε στους στόχους της μελέτης, στους ασθενείς που έλαβαν ενδοκοιλιακή χορήγηση Αλτεπλάσης σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Η συγκεντρωτική αναλογία πιθανοτήτων (OR) ήταν 0.79, με διάστημα εμπιστοσύνης 95% από 0.57 έως 1.10, υποδηλώνοντας ότι οι ασθενείς που έλαβαν Αλτεπλάση είχαν 21% χαμηλότερες πιθανότητες εμφάνισης δυσμενούς έκβασης, αν και αυτό το αποτέλεσμα δεν ήταν στατιστικά σημαντικό ($P = 0.16$). Η ετερογένεια μεταξύ των μελετών ήταν χαμηλή ($I^2 = 5\%$), γεγονός που ενισχύει την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων. Ωστόσο, τα δεδομένα όπως παρουσιάζεται και στο διάγραμμα δάσος (forest plot) δεν δείχνουν σαφή υπεροχή της Αλτεπλάσης έναντι του ελέγχου στη βελτίωση της λειτουργικής έκβασης των ασθενών με ενδοκοιλιακή αιμορραγία.

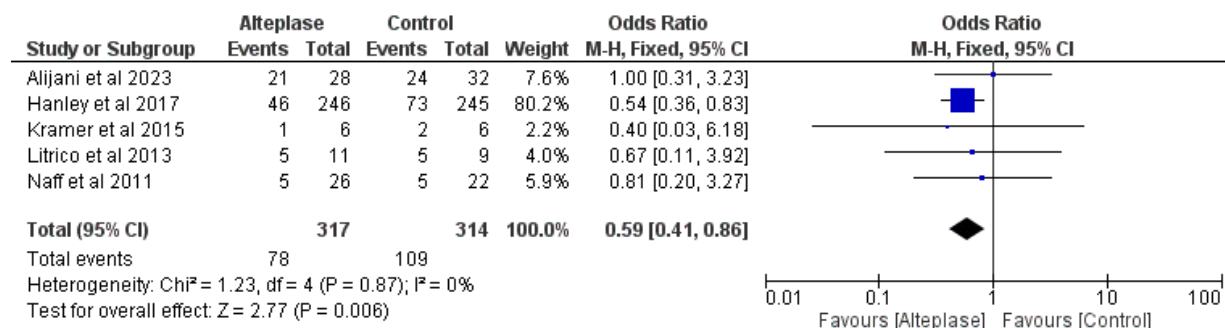
Εικόνα 4: Επίδραση της Αλτεπλάσης στη λειτουργική έκβαση ασθενών με αυτόματη ενδοκοιλιακή αιμορραγία



Μετα – ανάλυση για την επίδραση της Αλτεπλάσης στη θνησιμότητα

Η μετα-ανάλυση που παρουσιάζεται στην **Εικόνα 5** εξετάζει την πιθανότητα θανάτου στους ασθενείς που έλαβαν ενδοκοιλιακή χορήγηση Αλτεπλάσης σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Το συγκεντρωτικό Odds Ratio (OR) ήταν 0.59 με διάστημα εμπιστοσύνης 95% (CI) από 0.41 έως 0.86, γεγονός που υποδεικνύει ότι η Αλτεπλάση μείωσε τη θνησιμότητα κατά 41% σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Αυτή η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική ($P = 0.006$). Η ετερογένεια μεταξύ των μελετών ήταν μηδενική ($I^2 = 0\%$), γεγονός που δείχνει υψηλή ομοιογένεια μεταξύ των αποτελεσμάτων των μελετών. Συνολικά, η Αλτεπλάση συσχετίστηκε με σημαντική μείωση της θνησιμότητας στους ασθενείς που έλαβαν τη θεραπεία. Αυτό το αποτέλεσμα είναι εμφανές και στο διάγραμμα δάσος (forest plot).

Εικόνα 5: Επίδραση της Αλτεπλάσης στη θνησιμότητα ασθενών με αυτόματη ενδοκοιλιακή αιμορραγία



Συζήτηση

Η παρούσα μετα-ανάλυση αξιολόγησε τον ρόλο της ενδοκοιλιακής χορήγησης Αλτεπλάσης στην έκβαση ασθενών με αυτόματη ενδοκοιλιακή αιμορραγία. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η Αλτεπλάση συσχετίστηκε με μια στατιστικά σημαντική μείωση της θνησιμότητας όμως οι ασθενείς που έλαβαν Αλτεπλάση ενδοκοιλιακά δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντική βελτίωση της λειτουργικής. Επομένως, ενώ τα δεδομένα υποστηρίζουν την χρήση Αλτεπλάσης για τη μείωση της θνησιμότητας, τα οφέλη της όσον αφορά τη λειτουργική έκβαση παραμένουν ασαφή. Παρόμοια αποτελέσματα περιγράφονται και στην έως τώρα βιβλιογραφία όπου αναφέρεται πως ,ενώ η ενδοκοιλιακή χορήγηση της Αλτεπλάσης φαίνεται να είναι μια ασφαλής τεχνική, με αποτελεσματικότητα στη μείωση της θνητότητας αυτών των ασθενών, δεν έχει ακόμη ξεκαθαριστεί ο ρόλος της στη λειτουργική έκβαση και τονίζεται η ανάγκη για περισσότερες, καλά οργανωμένες και μεγαλύτερου μεγέθους τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές (5).

Ένα σημαντικό πλεονέκτημα αυτής της μελέτης είναι ότι οι δείκτες ετερογένειας ήταν χαμηλοί τόσο για τη λειτουργική έκβαση όσο και για τη θνησιμότητα, παρόλο που στις κλινικές δοκιμές υπήρχε ποικιλία στον τρόπο χορήγησης του φαρμάκου ή στην ομάδα ελέγχου καθώς και στον τρόπο και τον χρόνο στον οποίο καθορίστηκε η λειτουργική έκβαση. Η χαμηλή ετερογένεια ενισχύει την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων, υποδηλώνοντας ότι τα ευρήματα ήταν συνεπή μεταξύ των μελετών. Το γεγονός ότι οι αναλύσεις βασίστηκαν σε δεδομένα από τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές (RCTs) προσδίδει επιπλέον ισχύ στα αποτελέσματα. Το τελευταίο αποτελεί πλεονέκτημα της παρούσας μετα-ανάλυσης σε σχέση την πλειοψηφία των σχετικών μετα-αναλύσεων, στην έως τώρα βιβλιογραφία (13) (32) (33) (34) (35).

Παρόλο που η παρούσα μετα-ανάλυση παρέχει χρήσιμα δεδομένα, υπάρχουν κάποιο περιορισμοί που πρέπει να ληφθούν υπόψιν. Πρώτον, ο αριθμός των μελετών που συμπεριλήφθηκαν είναι περιορισμένος, με μόλις πέντε τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές. Επιπλέον, οι μελέτες που περιλήφθηκαν διέφεραν ως προς το μέγεθος των δειγμάτων, με μερικές από αυτές να έχουν μικρό αριθμό συμμετεχόντων, γεγονός που μπορεί να έχει περιορίσει την ισχύ των αποτελεσμάτων, ιδιαίτερα όσον αφορά τη λειτουργική έκβαση. Ένας άλλος περιορισμός ήταν η έλλειψη αναλύσεων υποομάδων για ασθενείς με διαφορετικές αιτίες ενδοκοιλιακής αιμορραγίας, όπως αυτές που προκύπτουν μετά από υπαραχνοειδή αιμορραγία ή μετά ενδοεγκεφαλική αιμορραγία. Παρόλο που η παρούσα μετα-ανάλυση δεν διαχώρισε αυτές τις περιπτώσεις αποτελούν διαφορετικές κλινικές οντότητες με διαφορετική παθοφυσιολογία.

Συμπέρασμα

Η παρούσα μετα-ανάλυση εξέτασε την επίδραση της ενδοκοιλιακής χορήγησης Αλτεπλάσης σε ασθενείς με αυτόματη ενδοκοιλιακή αιμορραγία. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η Αλτεπλάση συσχετίζεται με μια στατιστικά σημαντική μείωση της θνησιμότητας, χωρίς ωστόσο να παρατηρηθεί στατιστικά σημαντική μείωση της πιθανότητας για δυσμενή λειτουργική έκβαση. Παρόλο που τα αποτελέσματα είναι ενθαρρυντικά όσον αφορά τη θνησιμότητα, απαιτούνται περαιτέρω τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές μεγάλης κλίμακας για να επιβεβαιωθούν οι επιδράσεις της Αλτεπλάσης στη λειτουργική έκβαση ασθενών με αυτόματη ενδοκοιλιακή αιμορραγία.

Βιβλιογραφία

1. Splittgerber R, Snell R. 16: Ventricular System and Cerebrospinal Fluid. In: Snell's Clinical Neuroanatomy. 8th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019.
2. Shenoy SS, Lui F. Neuroanatomy, Ventricular System. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 Sep 24]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532932/>
3. Ziu E, Khan Suheb MZ, Mesfin FB. Subarachnoid Hemorrhage. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 Sep 25]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441958/>
4. Adigun OO, Al-Dhahir MA. Anatomy, Head and Neck: Cerebrospinal Fluid. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 Sep 24]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459286/>
5. Essibayi MA, Ibrahim Abdallah O, Mortezaei A, Zaidi SE, Vaishnav D, Cherian J, et al. Natural History, Pathophysiology, and Recent Management Modalities of Intraventricular Hemorrhage. *J Intensive Care Med*. 2024 Sep;39(9):813–9.
6. Robles LA, Volovici V. Hypertensive primary intraventricular hemorrhage: a systematic review. *Neurosurg Rev*. 2022 Jun;45(3):2013–26.
7. Deger J, Goethe EA, LoPresti MA, Lam S. Intraventricular Hemorrhage in Premature Infants: A Historical Review. *World Neurosurg*. 2021 Sep;153:21–5.
8. Ziai WC, Carhuapoma JR. Intracerebral Hemorrhage. *Continuum (Minneapolis)*. 2018 Dec;24(6):1603–22.
9. Hanley DF. Intraventricular hemorrhage: severity factor and treatment target in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2009 Apr;40(4):1533–8.
10. Montaña A, Hanley DF, Hemphill JC. Hemorrhagic stroke. *Handb Clin Neurol*. 2021;176:229–48.
11. Malinova V, Iliev B, Mielke D, Rohde V. Intracerebral Hemorrhage-Score Allows a Reliable Prediction of Mortality in Patients with Spontaneous Intracerebral Hemorrhage Managed by Fibrinolytic Therapy. *Cerebrovasc Dis*. 2019;48(3–6):165–70.
12. Steiner T, Diringer MN, Schneider D, Mayer SA, Begtrup K, Broderick J, et al. Dynamics of intraventricular hemorrhage in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: risk factors, clinical impact, and effect of hemostatic therapy with recombinant activated factor VII. *Neurosurgery*. 2006 Oct;59(4):767–73; discussion 773–774.
13. Shi L, Xu L, Shi L, Brandon D, Chen S, Zhang J. Intraventricular Recombinant Tissue Plasminogen Activator in Treatment of Aneurysmal Intraventricular Hemorrhage: A Meta-Analysis. *Curr Drug Targets*. 2017;18(12):1399–407.

14. Catapano JS, Rumalla K, Karahalios K, Srinivasan VM, Labib MA, Cole TS, et al. Intraventricular Tissue Plasminogen Activator and Shunt Dependency in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Patients With Cast Ventricles. *Neurosurgery*. 2021 Nov 18;89(6):973–7.
15. Koleva M, De Jesus O. Hydrocephalus. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 Sep 25]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560875/>
16. Dorresteijn KRIS, Brouwer MC, Jellema K, van de Beek D. Bacterial external ventricular catheter-associated infection. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2020 Mar;18(3):219–29.
17. Bolentine FS, Portela E, Rodrigues IS, Araújo L, Silva A, Pipek LZ, et al. Analysis of Thrombolytic Agents in Intraventricular Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Turk Neurosurg*. 2024;34(4):543–53.
18. Reed M, Kerndt CC, Nicolas D. Alteplase. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 Sep 25]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499977/>
19. Abdelmalik PA, Ziai WC. Spontaneous Intraventricular Hemorrhage: When Should Intraventricular tPA Be Considered? *Semin Respir Crit Care Med*. 2017 Dec;38(6):745–59.
20. Wong RH, Bailes JE. Thrombolysis for intraventricular hemorrhage. *Semin Thromb Hemost*. 2013 Jun;39(4):400–5.
21. LaPointe M, Haines S. Fibrinolytic therapy for intraventricular hemorrhage in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002 Jul 22;2002(3):CD003692.
22. Starnoni D, Oddo M, Maduri R, Messerer M, Daniel RT. Thrombolysis for non-traumatic intraventricular hemorrhage in adults: a critical reappraisal. *Minerva Anesthesiol*. 2017 Sep;83(9):982–93.
23. Broderick JP, Adeoye O, Elm J. Evolution of the Modified Rankin Scale and Its Use in Future Stroke Trials. *Stroke*. 2017 Jul;48(7):2007–12.
24. McMillan T, Wilson L, Ponsford J, Levin H, Teasdale G, Bond M. The Glasgow Outcome Scale - 40 years of application and refinement. *Nat Rev Neurol*. 2016 Aug;12(8):477–85.
25. Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses [Internet]. [cited 2024 Sep 26]. Available from: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-10>
26. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR. *Introduction to Meta-Analysis*. 2nd ed. Wiley; 2021.
27. Alijani B, Bijani E, Reihanian Z, Emamhadi M, Behzadnia H, Hosseinienezhad M, et al. Clinical Efficacy of Intraventricular rt-PA (Actilyse®) in the Outcome of Patients with Spontaneous Intraventricular Hemorrhage. *Turk Neurosurg*. 2023;33(2):283–9.
28. Hanley DF, Lane K, McBee N, Ziai W, Tuhim S, Lees KR, et al. Thrombolytic removal of intraventricular haemorrhage in treatment of severe stroke: results of the randomised, multicentre, multiregion, placebo-controlled CLEAR III trial. *Lancet*. 2017 Feb 11;389(10069):603–11.

29. Litrico S, Almairac F, Gaberel T, Ramakrishna R, Fontaine D, Sedat J, et al. Intraventricular fibrinolysis for severe aneurysmal intraventricular hemorrhage: a randomized controlled trial and meta-analysis. *Neurosurg Rev.* 2013 Oct;36(4):523–30; discussion 530-531.
30. Kramer AH, Jenne CN, Zygun DA, Roberts DJ, Hill MD, Holodinsky JK, et al. Intraventricular fibrinolysis with tissue plasminogen activator is associated with transient cerebrospinal fluid inflammation: a randomized controlled trial. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2015 Aug;35(8):1241–8.
31. Naff N, Williams MA, Keyl PM, Tuhim S, Bullock MR, Mayer SA, et al. Low-dose recombinant tissue-type plasminogen activator enhances clot resolution in brain hemorrhage: the intraventricular hemorrhage thrombolysis trial. *Stroke.* 2011 Nov;42(11):3009–16.
32. Gaberel T, Magheru C, Parienti JJ, Huttner HB, Vivien D, Emery E. Intraventricular fibrinolysis versus external ventricular drainage alone in intraventricular hemorrhage: a meta-analysis. *Stroke.* 2011 Oct;42(10):2776–81.
33. Mei L, Fengqun M, Qian H, Dongpo S, Zhenzhong G, Tong C. Exploration of Efficacy and Safety of Interventions for Intraventricular Hemorrhage: A Network Meta-Analysis. *World Neurosurg.* 2020 Apr;136:382-389.e6.
34. Li M, Mu F, Han Q, Su D, Guo Z, Chen T. Intraventricular fibrinolytic for the treatment of intraventricular hemorrhage: a network meta-analysis. *Brain Inj.* 2020 Jun 6;34(7):864–70.
35. Baker AD, Rivera Perla KM, Yu Z, Dlugash R, Avadhani R, Mould WA, et al. Fibrinolytic for treatment of intraventricular hemorrhage: A meta-analysis and systematic review. *Int J Stroke.* 2018 Jan;13(1):11–23.