



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ, ΒΙΟΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΒΙΟΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Η Αποτελεσματικότητα της Χρήσης Σπειραμάτων Λευκόχρυσου με Γέλη
έναντι απλών σπειραμάτων Λευκόχρυσου στη Μείωση των Ποσοστών
Υποτροπής των Ενδοκρανιακών Ανευρυσμάτων: Μετα-ανάλυση
Τυχαιοποιημένων Ελεγχόμενων Κλινικών Δοκιμών.**

**Efficacy of Hydro-Coils vs. Bare Platinum Coils in Reducing Intracranial Aneurysm
Recurrence: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.**

Κωνσταντίνος Χ. Ντότσικας

Τριμελής Επιτροπή

Δαρδιώτης Ευθύμιος

Δοξάνη Χρυσούλα

Ζιντζαράς Ηλίας

ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ 2025

Περιεχόμενα

Ευχαριστίες – Αφιερώσεις	v
Περίληψη	vi
Εισαγωγή.....	vi
Στόχοι.....	vi
Μέθοδοι	vi
Αποτελέσματα	vi
Συμπεράσματα	vi
Abstract	vii
Introduction	vii
Objectives	vii
Methods	vii
Results	vii
Conclusion.....	vii
Εισαγωγή.....	1
Ορισμός	1
Κατηγοριοποίηση	1
Παθοφυσιολογία	2
Επιδημιολογία.....	3
Αντιμετώπιση.....	4
Σκοπός	7
Μέθοδοι.....	7
Στρατηγική Αναζήτησης	7
Επιλογή Μελετών	8
Εξαγωγή Σχετικών Δεδομένων	10
Αξιολόγηση του Κινδύνου Μεροληψίας.....	10

Στατιστική Ανάλυση.....	11
Αποτελέσματα.....	12
Βασικά Χαρακτηριστικά των Μελετών	12
Κίνδυνος Μεροληψίας	14
Μετα-ανάλυση για την Επίδραση των Σπειραμάτων Γέλης στην Πιθανότητα Υποτροπής μετά τον Εμβολισμό Ενδοκρανιακών Ανευρυσμάτων	16
Μετα-ανάλυση υπο-ομάδων: Πρώτης έναντι Δεύτερης Γενιάς Σπειράματα Γέλης	17
Ανάλυση Ευαισθησίας – Μεταβολή Μοντέλου Ανάλυσης	18
Ανάλυση Ευαισθησίας – Αφαίρεση μελετών μία προς μία από τη Μετα-ανάλυση	18
Μετα-ανάλυση για την Επίδραση των Σπειραμάτων Γέλης στην Πιθανότητα Εμφάνισης Ανεπιθύμητης Ενέργειας σχετιζόμενη με τη Θεραπεία μετά τον Εμβολισμό Ενδοκρανιακών Ανευρυσμάτων.	21
Περιορισμοί.....	24
Συμπεράσματα.....	25
Βιβλιογραφία	26

Ευχαριστίες – Αφιερώσεις

Την παρούσα διπλωματική εργασία αφιερώνω...

Στη σύζυγό μου Δέσποινα και την κόρη μου Μαρία-Νεφέλη οι οποίες αποτελούν καθημερινή πηγή έμπνευσης και βρίσκονται πάντα δίπλα μου, σε κάθε βήμα με χαμόγελο και υπομονή.

Στον θείο μου Παρασκευά και τον φίλο μου Χρήστο οι οποίοι μου εμφύσησαν την αγάπη για την επιστήμη και την αναζήτηση της γνώσης.

Στην οικογένειά μου, Χρήστο, Λαμπρινή, Κατερίνα, Παναγιώτη, Γεωργία, Τίμο, Κατερίνα και Σπύρο που μου προσέφεραν τα εφόδια για να αναζητήσω τη γνώση.

Στη νέα μου οικογένεια Μανώλη και Μαρία που βρίσκονται από την πρώτη στιγμή δίπλα μου με όλη τους την αγάπη.

Στους φίλους που με συνοδεύουν σε κάθε πτυχή της ζωής μου, Γεράσιμο, Αλεξάνδρα, Θανάση και Σοφία.

Στον φίλο και συνεργάτη μου Νίκο, με τον οποίο περιπλανιόμαστε στα δαιδαλώδη μονοπάτια ανακάλυψης της νέας γνώσης...

Περίληψη

Εισαγωγή

Τα ενδοκρανιακά ανευρύσματα αποτελούν μία σοβαρότατη νόσο καθώς η ρήξης τους συνεπάγεται υψηλή θνητότητα και νοσηρότητα στον πληθυσμό. Τα σπειράματα γέλης αποτελούν μία εξελιγμένη μορφή των απλών σπειραμάτων με σκοπό να βελτιώσουν την αποτελεσματικότητα του ενδοαγγειακού αποκλεισμού των ανευρυσμάτων.

Στόχοι

Να αξιολογηθεί η επίδραση των σπειραμάτων γέλης στην μείωση της πιθανότητας υποτροπής ενός εμβολισθέντος ανευρύσματος εγκεφάλου και η διερεύνηση πιθανής συσχέτισης με ανεπιθύμητες ενέργειες.

Μέθοδοι

Πραγματοποιήθηκε βιβλιογραφική ανασκόπηση στις βάσεις δεδομένων PubMed και Cochrane Library. Προέκυψαν 5 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές οι οποίες ήταν κατάλληλες για να υποστούν στατιστική ανάλυση προκειμένου να υπολογιστούν συγκεντρωτικά αποτελέσματα. Ο λόγος αναλογιών (OR) και τα διαστήματα εμπιστοσύνης (CI 95%) υπολογίστηκαν συνυπολογίζοντας στις εκτιμήσεις την ετερογένεια τ^2 με τη μέθοδο κατά DerSimonian & Laird κατά το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων ή με το μοντέλο σταθερών επιδράσεων σύμφωνα με το βαθμό ετερογένειας. Η ετερογένεια εκτιμήθηκε με το I^2 και ο κίνδυνος μεροληψίας με το λογισμικό Cochrane Risk of Bias Tool.

Αποτελέσματα

Ο συγκεντρωτικός λόγος αναλογιών για την πιθανότητα υποτροπής ήταν 0.72 (95% CI: 0.44-1.19), χωρίς η διαφορά μεταξύ των ομάδων να είναι στατιστικά σημαντική ($P=0.20$). Για τις ανεπιθύμητες ενέργειες, ο συγκεντρωτικός λόγος αναλογιών ήταν 1.04 (95% CI: 0.75-1.45).

Συμπεράσματα

Η υπεροχή των σπειραμάτων γέλης στη μείωση της πιθανότητας υποτροπής, δεν φθάνει την στατιστική σημαντικότητα, ωστόσο, αναγνωρίζεται σταδιακή βελτίωση στις νεότερες μελέτες.

Λέξεις – Κλειδιά: Σπειράματα γέλης, Ενδοκρανιακά ανευρύσματα, Υποτροπή

Abstract

Introduction

Intracranial aneurysms present a significant clinical challenge due to high mortality and morbidity from rupture. Hydrogel coils, an advancement over traditional platinum coils, enhance aneurysm occlusion by promoting better thrombogenicity and packing density, ultimately aiming to reduce rupture risks and improve patient outcomes.

Objectives

The primary aim of our study was to assess the efficacy of hydrogel coils in minimizing the recurrence rates of embolized intracranial aneurysms, alongside examining potential correlations with adverse clinical outcomes.

Methods

A systematic review was conducted using the PubMed and Cochrane Library databases, identifying five randomized controlled trials suitable for pooled analysis. Odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CIs) were calculated, incorporating heterogeneity (τ^2) with the DerSimonian & Laird method based on the random effects model or a fixed effects model as appropriate. Heterogeneity was assessed using the I^2 statistic, and the risk of bias was evaluated with the Cochrane Risk of Bias Tool.

Results

The pooled odds ratio for recurrence was 0.72 (95% CI: 0.44-1.19), showing no significant difference ($P=0.20$). For adverse events, the pooled odds ratio was 1.04 (95% CI: 0.75-1.45), indicating a neutral effect on complications.

Conclusion

While the superiority of hydrogel coils in mitigating recurrence rates has not achieved statistical significance, a trend toward gradual improvement is evident in recent studies.

Keywords: Intracranial aneurysm, Hydrogel coil, Aneurysm recurrence

Εισαγωγή

Ορισμός

Ως ανεύρυσμα ορίζεται η παθολογική διάταση ενός αγγείου του οργανισμού¹⁻³. Τα ενδοκρανιακά ανευρύσματα αφορούν, ως επί τω πλείστον, επίκτητες παθολογικές διατάσεις των εγκεφαλικών αρτηριών που έχουν απωλέσει την έσω ελαστική μεμβράνη τους^{1,2}.

Εντοπίζονται κυρίως στη βάση του κρανίου, σε περιοχές διακλαδώσεων των προσβεβλημένων αγγείων^{1,4}. Φαίνεται πως κατά την εμφάνιση ενός ανευρύσματος όλες οι στοιβάδες του αγγειακού τοιχώματος έχουν πρακτικά προσβληθεί και παρουσιάζουν μικτά εκφυλιστικά στοιχεία σε κάθε επίπεδο^{1,2,5-9}.

Κατηγοριοποίηση

Τα ανευρύσματα κατηγοριοποιούνται σύμφωνα με το σχήμα, το μέγεθος, την ανατομική θέση, και το μηχανισμό δημιουργίας αν ο τελευταίος είναι γνωστός^{1,2,10}. Όσον αφορά στην μορφολογία τους, τα ανευρύσματα χωρίζονται σε ατρακτοειδή ή σακοειδή^{1,2}. Τα ατρακτοειδή ανευρύσματα είναι τα συχνότερα, ειδικότερα, αποτελούν περίπου 90% των ενδοκρανιακών ανευρυσμάτων^{1,2,4}. Καλούνται έτσι διότι η προσβολή αφορά σε μία πλευρά του αγγειακού τοιχώματος όπου δημιουργείται ένας σάκος εντός του οποίου αναπτύσσεται παθολογική ροή αρτηριακού αίματος^{1,2}. Το σημείο της δημιουργίας του σάκου συνήθως αποτελεί σημείο διακλάδωσης του μητρικού αγγείου^{1,6,11}. Αντίθετα, η προσβολή του τοιχώματος στα σπανιότερα ατρακτοειδή ανευρύσματα αφορά σε όλη την διατομή του αγγειακού τοιχώματος, κυκλωτερώς¹. Το μέγεθος ενός ανευρύσματος αποτελεί ένα άλλο χαρακτηριστικό κατηγοριοποίησης διότι φαίνεται πως διαφορετικού μεγέθους ανευρύσματα (μετρώντας τη διάμετρο του θόλου) χαρακτηρίζονται από διαφορετικές παθολογοανατομικές αλλοιώσεις^{1,2,12}. Η αιτιολογία του ανευρύσματος καθιστά, επίσης, μία μέθοδο κατηγοριοποίησης^{1,12,13}. Είναι γνωστό ότι υπάρχουν επίκτητα αληθή ανευρύσματα για τα οποία δεν γνωρίζουμε τον ακριβή μηχανισμό δημιουργίας τους^{1,2,12,13}. Υφίστανται, ωστόσο, ανευρύσματα που οφείλονται σε γενετικές ασθένειες όπως η πολυκυστική νόσος των νεφρών και το σύνδρομο Ehlers-Danlos, ή σε φλεγμονώδη και λοιμώδη αίτια όπως αυτά που προκύπτουν συνεπεία βακτηριαμίας, και ονομάζονται μυκωτικά ανευρύσματα^{1,12,14,15}. Επιπλέον, ο σοβαροί τραυματισμοί της κεφαλής ενδέχεται να έχουν σαν συνέπεια την ανάπτυξη ενός τραυματικού ανευρύσματος¹. Σε αυτές τις περιπτώσεις συνήθως πρόκειται για «ψευδο-ανευρύσματα», δηλαδή, ανευρύσματα που προκαλούνται μετά από άμεση ρήξη των

αγγειακών χιτώνων και όχι λόγω εκφύλισης¹. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι διάφορες κατηγοριοποιήσεις των ενδοκρανιακών ανευρυσμάτων έχουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον και σημασία καθώς επηρεάζουν την πρόγνωση και τη θεραπευτική προσέγγιση που καλούνται να ακολουθήσουν οι αντίστοιχοι επαγγελματίες υγείας^{1,16-18}.

Παθοφυσιολογία

Τα μη ραγέντα ενδοκρανιακά ανευρύσματα είναι εξαιρετικά σπάνια σε νεαρές ηλικίες και παιδιατρικούς πληθυσμούς, ωστόσο, η πιθανότητα εμφάνισής τους αυξάνει σημαντικά μετά τα τριάντα έτη ζωής^{1,16-18}. Η ανάπτυξη ενδοκρανιακού ανευρύσματος έχει παρατηρηθεί σε μελέτες πειραματόζωων στις οποίες μετά από αιμοδυναμικές παρεμβάσεις φαίνονται να σχηματίζονται ανευρυσματικές αγγειακές βλάβες¹. Ωστόσο, δεν έχει παρατηρηθεί η αυτόματη ρήξη σε πειραματικό επίπεδο¹. Η τελευταία πληροφορία σε συνδυασμό με το γεγονός ότι γνωρίζουμε ότι πολλά μικρά ανευρύσματα ενδέχεται να μην διαρραγούν ποτέ έχει ως αποτέλεσμα να υποστηρίζεται ότι η παθοφυσιολογία της δημιουργίας ενός ανευρύσματος οφείλει να έχει διαφορές συγκριτικά με την παθοφυσιολογία της ρήξης¹⁷⁻²¹.

Στην τρέχουσα βιβλιογραφία δεν διαθέτουμε πειραματικές μελέτες που να αφορούν τη διερεύνηση της παθοφυσιολογίας της αυτόματης ρήξης ανευρύσματος¹. Αντίθετα, η περισσότερες πληροφορίες που διαθέτουμε προκύπτουν από μελέτες παρατηρήσεις που συγκρίνουν τα ιστολογικά ευρήματα ραγέντων και μη ραγέντων ανευρυσμάτων¹. Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από τις εν λόγω μελέτες μας παρουσιάζουν έναν σύνθετο μηχανισμό κατά τον οποίο η δημιουργία και η αύξηση των διαστάσεων ενός ανευρύσματος είναι μία δυναμική ακολουθία διεργασιών που αποσταθεροποιούν το αγγειακό τοίχωμα, ενώ το τελευταίο μέσω συνεχούς αναδιαμόρφωσης προσπαθεί να σταθεροποιηθεί²²⁻²⁶.

Ειδικότερα, φαίνεται πως οι αιμοδυναμικές παρεκκλίσεις σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες (κάπνισμα, αγγειακή νόσος, γενετική προδιάθεση) έχουν ως αποτέλεσμα την αρχική ενδοθηλιακή βλάβη επί της οποίας παραβλάπτονται οι υποκείμενες στιβάδες του αγγειακού τοιχώματος^{3,22,27,28}. Στη συνέχεια, μεταξύ άλλων, φλεγμονώδη κύτταρα της γενικής ανοσίας εισβάλλουν στο τοίχωμα όπου ακολουθεί μία διαδικασία αναδιαμόρφωσης της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας, της βασικής μεμβράνης, των λείων μυϊκών ινών και των ινών κολλαγόνου που συνθέτουν τα ελαστικά μέρη του αγγειακού τοιχώματος^{12,13,22,29}. Συνήθως, στα παθολογο-ανατομικά παρασκευάσματα ο μυϊκός χιτώνας και το ελαστικό πέταλο του έσω χιτώνα εξαφανίζονται². Κατά την εν λόγω διαδικασία η ανευρυσματική περιοχή φαίνεται πως είναι υπό κίνδυνο ρήξης^{22,23}. Εάν δεν προκύπτει ρήξη, τότε, το τοίχωμα σταθεροποιείται και

τα φλεγμονώδη στοιχεία σταδιακά μειώνονται μέχρι να προκύψει νέο αιμοδυναμικό συμβάν το οποίο θα θέσει εκ νέου τους παραπάνω μηχανισμούς σε κίνηση και το ανεύρυσμα θα αποσταθεροποιηθεί ξανά σε μία προσπάθεια αναδιαμόρφωσης^{12,22,30,31}. Η παραπάνω υπόθεση αποτελεί την σύγχρονη ερμηνεία της παθοφυσιολογίας της δημιουργίας, αύξησης και ρήξης των ανευρυσμάτων. Η τεκμηρίωσή της είναι αντικείμενο ενεργούς ερευνητικής μελέτης. Επιπλέον, θα πρέπει να τονιστεί ότι η έναρξη φλεγμονωδών διεργασιών στο αγγειακό τοίχωμα δεν υποδηλώνει την παρουσία λοιμώδους παράγοντα^{1,4,28}.

Επιδημιολογία

Ο επιπολασμός των μη ραγέντων ανευρυσμάτων στον γενικό πληθυσμό φθάνει το 2%, ωστόσο, μετά από προσαρμογή για την ηλικία και το φύλο, ο επιπολασμός ανέρχεται περίπου στο 3.2% για την μέση ηλικία εμφάνισής τους^{1,16,32,33}. Υπεροχή στην εμφάνιση των ενδοκρανιακών ανευρυσμάτων φαίνεται πως παρουσιάζει το γυναικείο φύλο^{1,16,18,23,32}. Επιπλέον, παρουσιάζουν υψηλότερο κίνδυνο οι συγγενείς ασθενών με ιστορικό ανευρυσματικής υπαραχνοειδούς αιμορραγίας και ατόμων που παρουσιάζουν μη ραγέντα ανευρύσματα εγκεφάλου^{1,16-18}.

Η κληρονομικότητα στην εμφάνιση των ανευρυσμάτων, παρά το γεγονός ότι υποστηρίζεται σε ένα βαθμό από την επιστημονική κοινότητα, δεν έχει μελετηθεί επαρκώς και επομένως δεν μπορούμε να εξάγουμε ασφαλή συμπεράσματα και ισχυρισμούς¹.

Από την άλλη πλευρά η επίπτωση της ανευρυσματικής υπαραχνοειδούς αιμορραγίας (οφειλόμενη σε ανευρυσματική ρήξη) παρουσιάζει ποικιλία σε διάφορους πληθυσμούς σύμφωνα με τη γεωγραφία^{1,16,32}. Ενώ φαίνεται πως κυμαίνεται σε 6 – 10 περιστατικά ανά 100.000 κατοίκους στον υπόλοιπο κόσμο, οι πληθυσμοί της Ιαπωνίας, της βόρειας Σουηδίας και της Φινλανδίας παρουσιάζουν ιδιαιτέρως υψηλά ποσοστά που φθάνουν τα 16 – 20 περιστατικά ανά 100.000 κατοίκους^{1,16}. Οι λόγοι για τις παραπάνω διαφορές είναι μέχρι στιγμής άγνωστοι.

Τα αποτελέσματα της ρήξης ενός ανευρύσματος είναι δραματικά για τους ασθενείς που πάσχουν από την εν λόγω παθολογία¹. Αξίζει να σημειωθεί ότι περί το 15% των ασθενών που υφίστανται ανευρυσματική υπαραχνοειδή αιμορραγία καταλήγουν πριν φθάσουν στο νοσοκομείο^{1,16-18}. Αλλά ακόμη και αφού φθάσουν στο νοσοκομείο και αφού λάβουν την κατάλληλη θεραπεία οι ασθενείς που θα χάσουν τη ζωή τους τον πρώτο μήνα μετά από το συμβάν φθάνουν το 50%^{1,16}. Τα εν λόγω ποσοστά αναδεικνύουν την επιτακτική ανάγκη

ανάπτυξης και βελτιστοποίησης των μεθόδων πρόληψης και αντιμετώπισης της ρήξης των ενδοκρανιακών ανευρυσμάτων.

Αντιμετώπιση

Τα ραγέντα ανευρύσματα θα πρέπει να αντιμετωπίζονται το συντομότερο δυνατό, ιδανικά σε εξειδικευμένο κέντρο¹⁶. Τα μη ραγέντα ανευρύσματα, ωστόσο, αποτελούν μία πρόκληση για τους κλινικούς ιατρούς καθώς η απόφαση για την αντιμετώπισή τους είναι σύνθετη^{1,17,18}.

Αρχικά, γνωρίζουμε ότι οι μέθοδοι αντιμετώπισης των ανευρυσμάτων φέρουν περιεγχειρητικούς κινδύνους οι οποίοι είναι υπολογίσιμοι και σημαντικοί^{17,18}. Επιπλέον, είναι γνωστό ότι η πλειοψηφία των ανευρυσμάτων που αναδεικνύονται σε τυχαίο έλεγχο δεν θα ραγούν ποτέ¹. Επομένως, η επιλογή των κατάλληλων υποψηφίων που θα επωφεληθούν, πράγματι, από μία παρέμβαση αντιμετώπισης θα πρέπει να είναι όσο το δυνατόν τεκμηριωμένη¹. Στην σχετική βιβλιογραφία υφίστανται κριτήρια και ειδικές κλίμακες κινδύνου ρήξης που μπορούν να χρησιμοποιηθούν ώστε να συντελέσουν στην εξατομικευμένη προσέγγιση που απαιτείται για αυτούς τους ασθενείς^{17,18}.

Εφόσον επιλεγεί η αντιμετώπιση των ανευρυσμάτων, επόμενο, βήμα αποτελεί η μέθοδος αντιμετώπισης η οποία είναι κατάλληλη για κάθε ασθενή^{1,16-18}. Η μία επιλογή είναι ο μικροχειρουργικός αποκλεισμός του ανευρύσματος με κλιπ τιτανίου^{1,16,17}. Η εν λόγω μέθοδος είναι αξιόπιστη και αποτελεσματική^{1,16-18}. Ωστόσο, φέρει τους κινδύνους νοσηρότητας και θνητότητας μίας ανοικτής επέμβασης με κρανιοτομή^{1,16,17,34,35}. Εναλλακτικά, μπορεί κανείς να επέμβει ενδοαγγειακά και να αποκλείσει το ανεύρυσμα με τη χρήση αποσπώμενων σπειραμάτων λευκόχρυσου^{1,16-18}. Το 1992 κυκλοφόρησαν για πρώτη φορά τα αποσπώμενα σπειράματα (Coils) από λευκόχρυσο^{36,37}. Η βασική ιδέα της λειτουργίας των σπειραμάτων είναι η ιατρογενής θρόμβωση του ανευρύσματος προκειμένου να τεθεί εκτός της κυκλοφορίας και εν τέλει να πάψει να υπάρχει ροή εντός αυτού¹. Επιπλέον, μακροπρόθεσμα αναμένεται σταδιακή επιθηλιοποίηση του ελλείμματος που προκύπτει στην είσοδο του ανευρύσματος¹. Η τελευταία μέθοδος είναι λιγότερο παρεμβατική, έχει σημαντικά λιγότερα ποσοστά νοσηρότητας ενώ πλέον θεωρείται η παρέμβαση εκλογής για την αντιμετώπιση ασθενών με ραγέντα ανευρύσματα, όταν πληρούνται κάποια κριτήρια¹⁶. Ειδικότερα, μετά τα τελευταία αποτελέσματα της τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης κλινικής δοκιμής με τίτλο: « International subarachnoid aneurysm trial (ISAT)» στην οποία συμμετείχαν 2143 ασθενείς προέκυψε ότι εφόσον πληρούνται τα κριτήρια ενδοαγγειακής αντιμετώπισης, η τελευταία

σχετίζεται με καλύτερη λειτουργική έκβαση σε ένα έτος από το αρχικό συμβάν της ανευρυσματικής υπαραχνοειδούς αιμορραγίας^{16,38}.

Ωστόσο, η ενδοαγγειακή αντιμετώπιση των ανευρυσμάτων με αποσπώμενα σπειράματα παρουσιάζει υψηλά ποσοστά υποτροπής του αρχικού ανευρύσματος η οποία δεν έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται άμεσα με ρήξη του εν λόγω ανευρύσματος, ωστόσο, το άγνωστο της φυσικής πορείας προβληματίζει και επομένως, συνηθίζεται να αντιμετωπίζονται εκ νέου προκειμένου να επιτευχθεί πλήρης αποκλεισμός^{36,37,39}. Επομένως, θα πρέπει ο ιατρός και ο ασθενής να λάβουν υπόψιν τους ότι η εν λόγω θεραπεία συνεπάγεται τακτικούς επανελέγχους και πιθανή επανεπέμβαση για τον πλήρη αποκλεισμό του ανευρύσματος ενδιαφέροντος.

Για την εκτίμηση των μετεγχειρητικών αποτελεσμάτων μετά από ενδοαγγειακό αποκλεισμό υπάρχουν κλίμακες που χρησιμοποιούν απεικονιστικές μεταβλητές για την διαβάθμιση της σοβαρότητας της υποτροπής σε απεικονιστικό επίπεδο⁴⁰. Η συχνότερα χρησιμοποιούμενη κλίμακα αναπτύχθηκε από τους Jean Raymond, Daniel Roy και Genevieve Milot το 2001 που κατηγοριοποιεί τα ανευρύσματα σε τρεις κλάσεις ανάλογα με το αν προσλαμβάνουν σκιαγραφικό και επιπλέον ανάλογα με την περιοχή που το προσλαμβάνουν⁴⁰ και παρουσιάζεται στον **Πίνακα 1**. Ακολούθησαν αναθεωρήσεις της εν λόγω κλίμακας όπως αυτή που πραγματοποιήθηκε από τους Mascitelli et al. το 2015, ωστόσο, η αρχική μορφή της χρησιμοποιείται ακόμη στην πλειοψηφία των σχετικών μελετών⁴¹.

Πίνακας 1. Η κλίμακα των Raymond-Roy για την κατηγοριοποίηση του ενδοαγγειακού αποκλεισμού ανευρυσμάτων⁴².

Κλάσεις	Χαρακτηριστικά Αγγειογραφικού Ελέγχου
I	Πλήρης αποκλεισμός του ανευρύσματος.
II	Υπολειπόμενος αυχένας.
III	Υπολειπόμενο ανεύρυσμα.

Η αρχική κατασκευή των σπειραμάτων αφορούσε έναν σκελετό από λευκόχρυσο ο οποίος περιελίσσεται γύρω από έναν κεντρικό άξονα με στόχο τον σχηματισμό μίας σφαίρας εντός του ανευρυσματικού θόλου³⁷. Στην προσπάθεια να μειωθούν τα ποσοστά υποτροπών από ατελή αποκλεισμό ή επαναστηραγγοποίηση του ανευρύσματος ή από μετακίνηση των σπειραμάτων εντός του θόλου προέκυψε η ιδέα εμπλουτισμού των σπειραμάτων με υλικά που θα μπορούσαν να επισπεύσουν την διαδικασία δημιουργίας θρόμβου εντός του θόλου και να βελτιώσουν τα αγγειογραφικά και κλινικά αποτελέσματα της ενδοαγγειακής αντιμετώπισης των ενδοκρανιακών ανευρυσμάτων^{36,37,43}. Κατά τον παραπάνω συλλογισμό δημιουργήθηκαν νέες γενιές αποσπώμενων σπειραμάτων, τα βιο-ενεργά σπειράματα, τα σπειράματα με γέλη

και τα μεγαλύτερης διαμέτρου εύκαμπτα σπειράματα^{1,36}. Επιπλέον, η φαρέτρα της επεμβατικής ακτινολογίας εμπλουτίστηκε με νέες συσκευές όπως, τις μεταλλικές ενδοπροθέσεις και τις συσκευές παράκαμψης με εκτροπή της αιματικής ροής¹. Η εν λόγω προσθήκες βρίσκονται υπό κλινικές μελέτες για την τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητάς τους.

Μετά την κυκλοφορία των ανωτέρω, νέων, κεκαλυμμένων σπειραμάτων όπως είναι προφανές, ακολούθησαν κλινικές δοκιμές για την μελέτη της αποτελεσματικότητάς τους ώστε να διερευνηθεί το κατά πόσον υφίσταται λογιστικό όφελος από την χρήση πολυπλοκότερων και οικονομικά ακριβότερων συσκευών στην αντιμετώπιση της υποφαινόμενης παθολογίας. Τα αποτελέσματα των τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών που ακολούθησαν απέτυχαν να εμφανίσουν στατιστικά σημαντική υπεροχή των κεκαλυμμένων σπειραμάτων είτε επρόκειτο για βιο-ενεργά σπειράματα ή σπειράματα γέλης^{36,37}.

Συγκεκριμένα, παρά το γεγονός ότι αναδεικνύεται υπεροχή, αυτή δεν είναι στατιστικά σημαντική^{36,37}. Κατά συνέχεια, διενεργήθηκαν και μετα-αναλύσεις (τελευταία το 2018) με σκοπό να μελετηθεί η δυνατότητα των αθροιστικών αποτελεσμάτων να αναδείξουν κάποιο στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα^{36,37}. Ωστόσο, συνολικά δεν φαίνεται να προκύπτει σημαντική υπεροχή^{36,37}. Εντωμεταξύ, από το 2010 περίπου, εμφανίζεται η δεύτερη γενιά σπειραμάτων γέλης τα οποία φαίνεται να είναι ευκολότερα, τεχνικά, στην ανάπτυξη και τελική τοποθέτηση^{36,37,44}. Έκτοτε προκύπτουν νέες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές και μάλιστα προκύπτουν δεδομένα στατιστικά σημαντικής υπεροχής των σπειραμάτων γέλης^{44,45}.

Σημασία του Ερευνητικού Ερωτήματος

Επομένως, σύμφωνα με τα ανωτέρω δεδομένα κρίνεται σημαντική η συνέχιση της αναζήτησης νέων δεδομένων που ακολουθούν την επιστημονική εξέλιξη με σκοπό να εμπλουτίζεται με νέα δεδομένα η βιβλιογραφία. Ακολούθως, δεδομένων των εξελίξεων κρίνεται σημαντική η διενέργεια νέων μετα-αναλύσεων καθώς αναγνωρίζεται πως προκύπτουν νέα συμπεράσματα από νέες μελέτες. Η διενέργεια νέων μετα-αναλύσεων θα μπορούσε να συντελέσει στη διερεύνηση για το αν τα νέα αποτελέσματα μπορούν να στοιχειοθετήσουν στατιστική σημαντικότητα στην υπεροχή των κεκαλυμμένων σπειραμάτων προς την μείωση των ποσοστών υποτροπής των ενδοκρανιακών ανευρυσμάτων που αντιμετωπίζονται με ενδοαγγειακές μεθόδους.

Σκοπός

Πρωταρχικός σκοπός της παρούσας μετα-ανάλυσης είναι να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα των σπειραμάτων γέλης στην μείωση των ποσοστών υποτροπής των ανευρυσμάτων συγκριτικά με τη χρήση απλών σπειραμάτων. Ως υποτροπή ορίζεται η ύπαρξη υπολειπόμενου αυχένα ή θόλου του ανευρύσματος σε απεικόνιση επανελέγχου ή παρουσία σχετιζόμενων με τη νόσο παραγόντων που δεν επιτρέπουν τη διενέργεια εξετάσεων επανελέγχου, δηλαδή θνητότητα, σημαντική νοσηρότητα, επανεπέμβαση, ρήξη του εν λόγω ανευρύσματος ή απώλεια από τη διαδικασία επανελέγχου (lost to follow up). Βασική ιδέα για τον ορισμό της υποτροπής είναι, πέραν της τεκμηριωμένης αγγειογραφικής υποτροπής του ανευρύσματος, να καλυφθεί το χειρότερο πιθανό ενδεχόμενο (worst case scenario).

Δευτερεύων στόχος της παρούσας μετα-ανάλυσης είναι η συγκριτική μελέτη της εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από την κάθε θεραπεία.

Ο πληθυσμός στον οποίο σκοπεύει να απαντήσει τα εν λόγω ερωτήματα η παρούσα μελέτη αφορά σε ενήλικες ασθενείς με ιστορικό μη αντιμετωπισθέντος ανευρύσματος εγκεφάλου, είτε αυτό είναι ραγέν ή μη ραγέν, οι οποίοι αντιμετωπίζονται με τη χρήση σπειραμάτων γέλης (hydrogel coil) και δεν έχουν κάποια άλλη ενεργό υποκείμενη ενδοκρανιακή παθολογία που θα μπορούσε να επηρεάσει την απεικονιστική ή κλινική τους έκβαση.

Σημειώνεται ότι η πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση που έχει μελετήσει σε κάποιο βαθμό το εν λόγω ερώτημα δημοσιεύθηκε το 2018 από τους Xue et al. και περιλαμβάνει 4 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές³⁷. Η βιβλιογραφία εμπλουτίζεται με νέα δεδομένα και, επομένως, κρίνεται σκόπιμη η περαιτέρω έρευνα και αξιολόγηση των συγκεντρωτικών αποτελεσμάτων.

Μέθοδοι

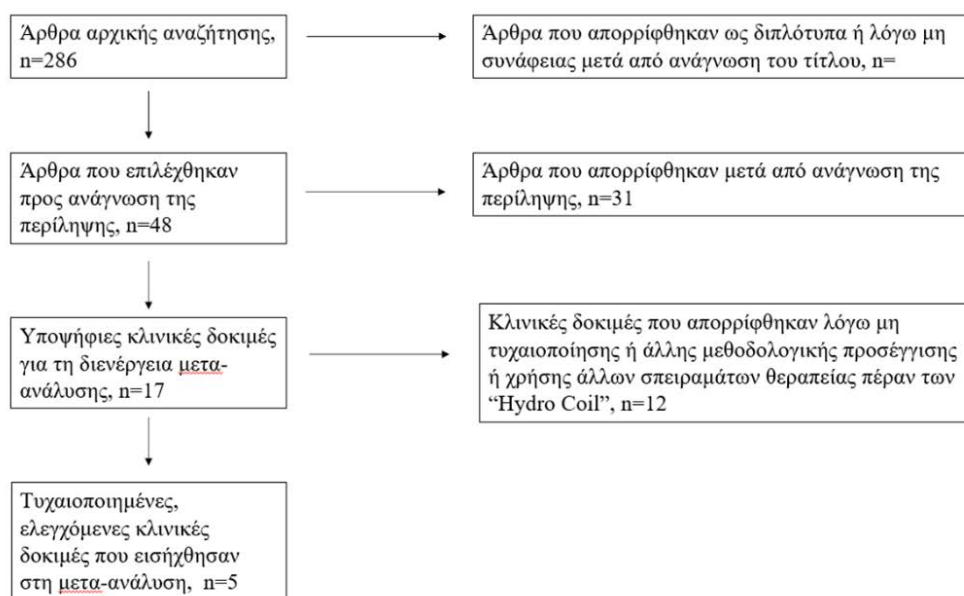
Στρατηγική Αναζήτησης

Η βιβλιογραφική ανασκόπηση διενεργήθηκε σε δύο διεθνείς βάσεις δεδομένων: PubMed και Cochrane Library με χρονικό όριο μέχρι τον Δεκέμβριο του έτους 2024. Το πρωτόκολλο στη μηχανή αναζήτησης είναι ως εξής: ((“Intracranial Aneurysm”) OR (“Cerebral Aneurysm”) OR (“Brain Aneurysm”)) AND ((Coil*) OR (“Hydrogel Coil”) OR (“Bioactive Coil”) OR (“Bare Platinum”). Από αυτήν προέκυψαν 286 τίτλοι. Ακολούθησε περαιτέρω επιλογή των σχετικών μελετών όπως περιγράφεται παρακάτω.

Επιλογή Μελετών

Η αρχική αναζήτηση ανέδειξε 286 τίτλους. Μετά από ανασκόπηση των τίτλων και αφαίρεση των διπλότυπων στοιχείων 48 μελέτες επιλέχθηκαν για ανασκόπηση της περίληψής τους. Από τις τελευταίες 31 απορρίφθηκαν λόγω μη συνάφειας ή/και λόγω μεθοδολογικών κριτηρίων. Συνεπώς, προέκυψαν 17 κλινικές δοκιμές οι οποίες ήταν υποψήφιες για την εισαγωγή τους στη μετα-ανάλυση. Μετά από προσεκτική ανασκόπηση 12 απορρίφθηκαν λόγω μη τυχαιοποίησης των συμμετεχόντων ή άλλης μεθοδολογικής προσέγγισης ή χρήσης άλλων σπειραμάτων στην ομάδα θεραπείας, πέραν των σπειραμάτων γέλης. Συνεπώς, 5 τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες υπεισήλθαν στην ανάλυση. Ακολουθεί το διάγραμμα ροής των μελετών και τα κριτήρια επιλογής και απόρριψης των μελετών στις **Εικόνες 1 και 2**, αντίστοιχα.

Εικόνα 1. Διάγραμμα Ροής Επιλογής-Απόρριψης Μελετών



Εικόνα 2 Κριτήρια Ένταξης και Αποκλεισμού των Μελετών στη Μετα-ανάλυση

Κριτήρια Ένταξης	Κριτήρια Αποκλεισμού
Τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές.	Μη τυχαιοποιημένες μελέτες.
Άρθρα που έχουν υποβληθεί σε αξιολόγηση με τη μέθοδο "Peer Reviewing".	Άρθρα σε «γκρίζα βιβλιογραφία» και μη αξιολογημένες μελέτες.
Άρθρα στην αγγλική γλώσσα.	Άρθρα σε άλλη γλώσσα πέραν της αγγλικής.
Ειδικά χαρακτηριστικά μελετών:	Ειδικά χαρακτηριστικά μελετών:
- Ενήλικες ασθενείς. - Ύπαρξη αρτηριακού ανευρύσματος εγκεφάλου το οποίο να μην έχει αντιμετωπιστεί στο παρελθόν. - Αντιμετώπιση με τη χρήση σπειραμάτων τύπου "HydroCoil". - Ομάδα ασθενών ελέγχου με χρήση σπειραμάτων τύπου "Bare Platinum Coil". - Αναφορά έκβασης: ποσοστά πλήρους αποκλεισμού και υποτροπών, άλλα δευτερεύοντα ή έμμεσα στοιχεία αποτυχίας της θεραπείας.	- Μελέτες σε ανήλικους ασθενείς. - Μελέτες σε πειραματόζωα. - Πληθυσμοί ασθενών χωρίς εγκεφαλικό ανεύρυσμα. - Ασθενείς με συνοδό άλλη ενδοκρανιακή αγγειακή δυσπλασία. - Ασθενείς στους οποίους εφαρμόζονται άλλου τύπου, βιο-ενεργά σπειράματα. - Ασθενείς με πολλαπλά ανευρύσματα που χρειάζονται ταυτόχρονη αντιμετώπιση. - Ελλιπή δεδομένα έκβασης.

Εξαγωγή Σχετικών Δεδομένων

Από τις εν λόγω μελέτες εξήχθησαν δεδομένα μεθοδολογίας ώστε να ακολουθήσει ποιοτική αξιολόγηση και καθορισμός μεροληψίας. Συλλέχθηκαν στοιχεία σχετικά με τη πραγματοποίηση των μελετών, όπως ο τόπος και τα κέντρα διεξαγωγής, ο κύριος συγγραφέας, η ύπαρξη χρηματοδότησης, η χρονολογία διεξαγωγής της μελέτης και το χρονικό διάστημα που χρειάστηκε για την ολοκλήρωσή της. Ακολούθως, ανασκοπήθηκαν τα δημογραφικά στοιχεία των συμμετεχόντων (σε ομάδες, δηλαδή ανά μελέτη) όπως η ηλικία και το φύλο, χαρακτηριστικά της νόσου δηλαδή ραγέντα ή μη ραγέντα ανευρύσματα, βαρύτητα της νόσου σε περίπτωση ρήξης, μορφολογικά χαρακτηριστικά των ανευρυσμάτων, το μέγεθος των ανευρυσμάτων, το μήκος των σπειραμάτων που αναπτύχθηκαν για την αντιμετώπισή τους, η επίτευξη αρχικού αποκλεισμού, η χρήση επικουρικών μεθόδων, όπως μπαλόνι (ballon-assisted coiling) ή μεταλλική ενδοπρόθεση (stent-assisted coiling), τα απεικονιστικά στοιχεία επανελέγχου με έμφαση στην εμφάνιση υποτροπής, η κλινική εικόνα και λειτουργική έκβαση κατά τους επανελέγχους, η εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών οφειλόμενων στην παρέμβαση ή όχι, η θνητότητα και η νοσηρότητα οφειλόμενες στην θεραπευτική προσέγγιση ή όχι.

Οι κύριες μεταβλητές που υπεισέλθαν στις μετα-αναλύσεις ήταν:

- i. Πρωτογενές καταληκτικό σημείο: Υποτροπή αντιμετωπισθέντος ανευρύσματος εγκεφάλου μη ραγέντος είτε μετά από ρήξη. Η υποτροπή ορίζεται ως απεικονιστικά τεκμηριωμένη ροή εντός του ανευρυσματικού σάκου ή αδυναμία διενέργειας απεικονιστικού επανελέγχου για οποιοδήποτε αίτιο σχετιζόμενο με τη νόσο του.
- ii. Δευτερογενές καταληκτικό σημείο: Εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών σχετιζόμενων με την τεχνική ή οποιοδήποτε χαρακτηριστικό της παρέμβασης.

Αξιολόγηση του Κινδύνου Μεροληψίας

Ο κίνδυνος μεροληψίας των μελετών που εισήχθησαν στην μετα-ανάλυση αξιολογήθηκε με την εφαρμογή: «Cochrane Risk of Bias Tool». Οι τομείς μεροληψίας οι οποίοι μελετήθηκαν ήταν η τυχαιοποίηση των συμμετεχόντων στις ομάδες θεραπείας και ελέγχου, η απόκρυψη της κατανομής κατά την τυχαιοποίηση, η τυφλοποίηση (masking) των συμμετεχόντων, του προσωπικού εφαρμογής της θεραπείας και των εκτιμητών των αποτελεσμάτων, η πληρότητα της παρουσίασης των αναδεικνυόμενων δεδομένων κατά την παρουσίαση των αποτελεσμάτων, καθώς και άλλων πηγών μεροληψίας που προέκυπταν κατά την ανασκόπηση κάθε κλινικής δοκιμής⁴⁶. Κάθε μία από τις παραπάνω κλάσεις μεροληψίας αξιολογήθηκε με

τρисκελή ποιοτική κλίμακα ως επί κατηγορικής μεταβλητής. Τα σκέλη είχαν ως εξής: χαμηλός, ασαφής ή υψηλός κίνδυνος.

Στατιστική Ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση για τη μετα-ανάλυση των τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του λογισμικού RevMan (έκδοση 5.4.1). Αρχικά, εκτιμήθηκε η ετερογένεια των μελετών με τον δείκτη I^2 ο οποίος ήταν αρκετά υψηλός και επομένως αναδείχθηκε υψηλή ετερογένεια⁴⁶. Η στατιστική σημαντικότητα του χ^2 , όσον αφορά τον έλεγχο της ετερογένειας, δεν αξιολογήθηκε δεδομένου του μικρού αριθμού των μελετών⁴⁶. Οι μεταβλητές ενδιαφέροντος, δηλαδή η υποτροπή του ανευρύσματος και οι σχετιζόμενες με τη θεραπεία ανεπιθύμητες ενέργειες, είναι δυαδικές. Οι μελέτες παρουσιάζουν σημαντική ετερογένεια. Επομένως, για τις μετα-αναλύσεις που διενεργήθηκαν υπολογίστηκαν οι λόγοι αναλογιών (Odds Ratios, ORs), διαστήματα εμπιστοσύνης 95% (Confidence Intervals, CIs) χρησιμοποιώντας το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων συνυπολογίζοντας στις εκτιμήσεις την ετερογένεια τ^2 με τη μέθοδο κατά DerSimonian & Laird⁴⁶.

Η ανάδειξη της ετερογένειας προκάλεσε την ανάγκη διερεύνησής της. Ακολούθησε η περαιτέρω διερεύνηση αιτίων μεταβλητότητας ακολουθώντας τα εξής βήματα – δοκιμές:

1. Πραγματοποιήθηκε ανάλυση υπο-ομάδων ως προς τη χρήση πρώτης ή δεύτερης γενιάς σπειραμάτων γέλης. Υπολογίστηκαν οι λόγοι αναλογιών (Odds Ratios, ORs), διαστήματα εμπιστοσύνης 95% (Confidence Intervals, CIs) χρησιμοποιώντας το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων συνυπολογίζοντας στις εκτιμήσεις την ετερογένεια τ^2 με τη μέθοδο κατά DerSimonian & Laird ενώ για τη μελέτη μεταξύ των υπο-ομάδων έγινε σύγκριση των λόγων αναλογιών με εκτίμηση του χ^2 με 2-1=1 βαθμό ελευθερίας και διαστήματα εμπιστοσύνης 95% (Confidence Intervals, CIs). Δυστυχώς, δεν υπήρχαν αρκετά δεδομένα για τη διενέργεια μετα-παλινδρόμησης (meta-regression).
2. Ακολούθησε ανάλυση ευαισθησίας κατά την οποία, αρχικά, εφαρμόστηκε εναλλαγή των μεθόδων χρησιμοποιώντας το μοντέλο σταθερών επιδράσεων και τη μέθοδο Mantel-Haenszel ως επιπλέον έλεγχο της ύπαρξης σημαντικής ετερογένειας⁴⁶. Και στη συνέχεια εξετάστηκε η επίδραση των μελετών στην ετερογένεια αποκλείοντας συγκεκριμένες μελέτες από τη μετα-ανάλυση. Κατά συνέχεια, εξετάστηκε και ο αντίκτυπος του αποκλεισμού αυτών των μελετών στη συγκεντρωτική εκτίμηση της διαφοράς θεραπείας και στην ετερογένεια μεταξύ των μελετών.

3. Ακολούθησε δοκιμή σφάλματος δημοσίευσης – δοκιμή Egger εκτελώντας ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης για $5-1=4$ κλινικές δοκιμές. Σημειώνεται, ωστόσο, ότι δεδομένου του μικρού αριθμού μελετών που εισήχθησαν στην παρούσα μετα-ανάλυση δεν μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα με τη δοκιμή Egger⁴⁶.

Αποτελέσματα

Βασικά Χαρακτηριστικά των Μελετών

Τα βασικότερα χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση παρουσιάζονται στον **Πίνακα 2**. Οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση αφορούσαν σε ενήλικες ασθενείς οι οποίοι έπασχαν από ενδοκρανιακό ανεύρυσμα εγκεφάλου και αντιμετωπίζονται για πρώτη φορά για το ανεύρυσμα ενδιαφέροντος μετά την τυχαιοποίησή τους. Συνολικά, οι ασθενείς που συλλέχθηκαν για την συγκεντρωτική ανάλυση είναι 1.794. Από αυτούς, 881 ασθενείς συμμετείχαν στην ομάδα θεραπείας και 913 ασθενείς συμμετείχαν στην ομάδα ελέγχου. Οι ηλικίες των συμμετεχόντων στις μελέτες δε φαίνεται να παρουσιάζουν διαφορές και συνάδουν με την βιβλιογραφία¹⁸. Η αναλογία των φύλων παρουσιάζει σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις μελέτες (από 1/4 έως 3/5 άρρενες προς θήλεα), ωστόσο, η αναλογία φύλων μεταξύ των ομάδων ελέγχου και θεραπείας εντός κάθε μελέτης δεν παρουσιάζει διαφορά^{44,45,47-49}. Η αναλογία ραγέντων και μη ραγέντων ανευρυσμάτων παρουσιάζει διαφορές μεταξύ των μελετών. Οι Poncyljusz et al. δεν συμπεριλαμβάνουν ραγέντα ανευρύσματα στη μελέτη τους, ενώ η αναλογία ραγέντων προς μη ραγέντων στη μελέτη των Taschner et al. φθάνει το κλάσμα 7/10 στην ομάδα ελέγχου^{45,48}. Ωστόσο, εντός των μελετών οι αναλογίες μεταξύ της ομάδας ελέγχου και της ομάδας θεραπείας δεν παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές. Τα μεγέθη των ανευρυσμάτων παρουσιάζουν διαφορές από μελέτη σε μελέτη με την μελέτη των Raymond et al. να παρουσιάζει τη μεγαλύτερη μέση διάμετρο ανευρύσματος⁴⁹. Ωστόσο, σημειώνεται ότι η εν λόγω μελέτη στοχεύει σε μεγάλα ανευρύσματα. Επιπλέον, η πλειοψηφία των ανευρυσμάτων βρίσκονται στην πρόσθια εγκεφαλική κυκλοφορία και σε διακλαδώσεις αγγείων. Όλες οι μελέτες χρησιμοποιούν ως ομάδα ελέγχου τα απλά αποσπώμενα σπειράματα (Bare Platinum Coil). Τρεις μελέτες χρησιμοποιούν σπειράματα γέλης πρώτης γενιάς (Raymond et al., Poncyljusz et al., White et al.) ενώ δύο μελέτες χρησιμοποιούν σπειράματα γέλης δεύτερης γενιάς (Bendok et al., Taschner et al.). Η μελέτη των απεικονίσεων κατά τον επανέλεγχο γίνεται σύμφωνα με τις αρχές της κλίμακας Raymond – Roy (πλήρης αποκλεισμός, υπολειπόμενος αυχέννας, υπολειπόμενος θόλος ανευρύσματος). Ο ορισμός της υποτροπής

ακολουθεί την ίδια ιδέα σε όλες τις μελέτες. Επιπλέον, και οι πέντε μελέτες αναφέρουν τα περιστατικά εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με την παρέμβαση.

Πίνακας 2. Βασικά Χαρακτηριστικά των Μελετών

Μελέτη	Πληθυσμός	Τύπος Σπειρώματος Ομάδας Θεραπείας	Τύπος Σπειρώματος Ομάδας Ελέγχου	Συμμετέχοντες στην Ομάδα Θεραπείας	Συμμετέχοντες στην Ομάδα Ελέγχου	Κύρια Έκβαση (Κατάληκτικό σημείο) Χρονική διάρκεια παρακολούθησης	Δευτερεύουσες Εκβάσεις (Κατάληκτικά σημεία)
Bendok et al. 2020	Ασθενείς 18-75 ετών, με μη αντιμετωπισθέντα ανευρύσματα εγκεφάλου (ραγέντα ή μη), με διαστάσεις 3-14mm, χωρίς συνοδή ενδοκρανιακή παθολογία.	HydroCoil Embolic System (HES) (MicroVenton, Inc, Aliso Viejo, California)	Bare Platinum Coils	251	266	Υποτροπή του ανευρύματος – Raymond – Roy Scale 24 μήνες	Πυκνότητα σπειρωμάτων, ανεπιθύμητες ενέργειες, θνητότητα, νοσηρότητα, κλινική έκβαση, σταθερότητα του αποκλεισμού του ανευρύματος
PonceyJusz et al. 2015	Ασθενείς με μη ραγέντα ανευρύσματα εγκεφάλου, ανοχή στην ιατρική, χωρίς διαταραχές στον πηκτικό μηχανισμό.	HydroCoil Embolic System (HES; MicroVenton Inc, Tustin, CA, USA) coils	Bare Platinum Coils	50	46	Άμεσο μεταχειριστικό αποτέλεσμα – Αγγειογραφικά 12 μήνες	Αριθμός των σπειρωμάτων που χρησιμοποιήθηκαν, ανεπιθύμητες ενέργειες, μακροπρόθεσμη έκβαση-υποτροπή, επιπλέον τεχνικές που εφαρμόστηκαν
Raymond et al. [PRET-1] 2016	Ενήλικες ασθενείς, αναμενόμενο προσδόκιμο επιβίωσης άνω των 2 ετών, ραγέντα ή μη ραγέντα, με διαστάσεις > 10mm.	Any hydrogel coated coil	Bare Platinum Coils	120	124	Μείζονα Αγγειογραφική υποτροπή, επανεπέμβαση, ενδοκρανιακή αιμορραγία ή πιαστικά φαινόμενα από το ίδιο ανευρύσμα 18 μήνες	Θνητότητα, νοσηρότητα, ανεπιθύμητες ενέργειες
Taschner et al. 2018	Ασθενείς 18-75 ετών, με μη αντιμετωπισθέντα ανευρύσματα εγκεφάλου (ραγέντα ή μη), με διαστάσεις 4-12mm.	HydroSoft, HydroFrame [3D]; MicroVenton, Inc	Bare Platinum Coils	226	230	Υποτροπή του ανευρύματος, κλινική επιδείνωση οφειλόμενη στο ανευρύσμα 18 μήνες	Κλινική έκβαση, συνολικό μήκος σπειρωμάτων που χρησιμοποιήθηκε, πυκνότητα σπειρωμάτων, ανεπιθύμητες ενέργειες
White et al. 2011	Ασθενείς 18-75 ετών, με μη αντιμετωπισθέντα ανευρύσματα εγκεφάλου (ραγέντα ή μη), με διαστάσεις 2-25mm, εκτός εγκυμοσύνης.	HydroCoil Embolic System (HES; MicroVenton Inc, Tustin, CA, USA) coils	Bare Platinum Coils	234	247	Υποτροπή του ανευρύματος, επανεισβολή, κλινική επιδείνωση 18 μήνες	Κλινική έκβαση, ανεπιθύμητες ενέργειες, επανοιμορραγία, πυκνότητα σπειρωμάτων

Κίνδυνος Μεροληψίας

Η αξιολόγηση της μεροληψίας συνοψίζεται στην **Εικόνα 3** και στον **Πίνακα 3**. Όπως φαίνεται και στις εν λόγω εικόνες τα ποσοστά μεροληψίας ήταν ικανά, ενώ γίνεται μία προσπάθεια ερμηνείας τους στο χωρίο της συζήτησης. Πέραν της τυχαιοποίησης η οποία περιγράφεται ικανοποιητικά σε όλες τις μελέτες, στις υπόλοιπες κλάσεις της μεροληψίας εμφανίζονται από χαμηλοί έως υψηλοί βαθμοί κατά την ποιοτική εκτίμησή τους.

Συγκεκριμένα, ο κίνδυνος μεροληψίας οφειλόμενος στην απόκρυψη κατανομής ήταν ασαφής σε δύο μελέτες (Bendok et al. και Poncyłjusz et al.) καθώς δεν υπήρχαν σαφείς πληροφορίες. Ο κίνδυνος μεροληψίας στην εκτίμηση της έκβασης ήταν υψηλός στη μελέτη των Poncyłjusz et al. καθώς, όπως αναφέρεται στη μεθοδολογία της μελέτης τους η εκτίμηση των απεικονιστικών ευρημάτων διενεργήθηκε από τον ίδιο τον ιατρό που είχε αναλάβει την επεμβατική αντιμετώπισή τους.

Ο κίνδυνος μεροληψίας των τελικών αποτελεσμάτων έκβασης φαίνεται να είναι υψηλός στη μελέτη των Bendok et al. καθώς σε κάποια από τα αποτελέσματά τους αναφέρονται με ποσοστά επί δειγμάτων στα οποία δεν είναι ξεκάθαρο αν υπάρχουν απολεσθείσες τιμές. Επομένως, η εξαγωγή συμπερασμάτων για τον αριθμό υποψηφίων που παρουσιάζουν τα αντίστοιχα αποτελέσματα είναι επισφαλής.

Ο κίνδυνος μεροληψίας στην αναφορά των αποτελεσμάτων είναι υψηλός στη μελέτη των Taschner et al. καθώς κατά την αναφορά των αποτελεσμάτων δεν αναφέρουν πως προκύπτει η μείωση των ασθενών από 513 που στρατολογήθηκαν για τυχαιοποίηση καταλήγουν σε 456 μετά την τυχαιοποίηση.

Επιπλέον, σε καμία μελέτη δεν είναι εφικτή η τυφλοποίηση των ερευνητών που απαρτίζουν τους ιατρούς των ασθενών καθώς η μέθοδος που μελετάται είναι επεμβατική.

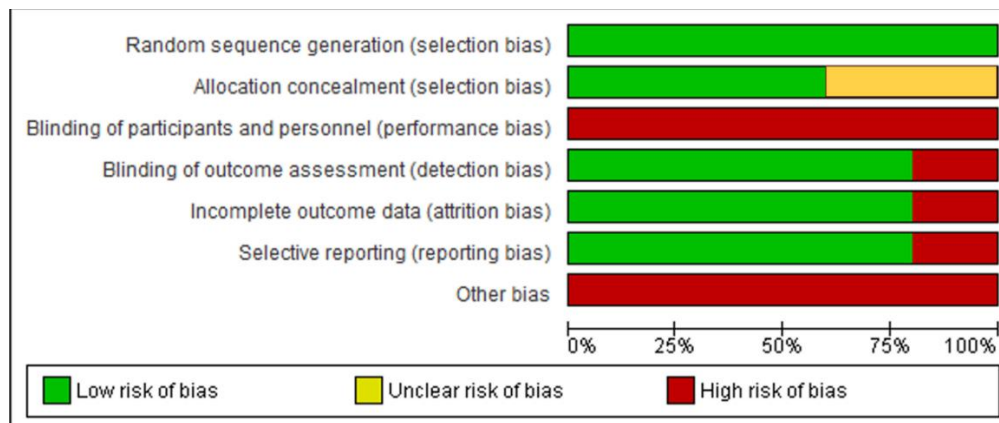
Όπως φαίνεται και στις αντίστοιχες εικόνες, ο κίνδυνος μεροληψίας των εν λόγω μελετών σε άλλες πτυχές (other biases), από πληροφορίες που προκύπτουν από τη μεθοδολογία και τα αποτελέσματά τους, ήταν υψηλός. Παρακάτω αιτιολογείται ο περαιτέρω κίνδυνος μεροληψίας για κάθε μελέτη:

- Bendok et al.: Η μεθοδολογία μέτρησης του όγκου των ανευρυσμάτων βασίζεται στο παρακάτω μέγεθος: (ύψους x μήκος x πάχος x π)/6. Η εν λόγω μέθοδος τείνει να υπερεκτιμά το μέγεθος των ανευρυσμάτων. Η μετεγχειρητική απεικόνιση δεν ήταν ίδια για όλους τους ασθενείς (Ψηφιακή Αφαιρετική Αγγειογραφία ή Μαγνητική

Αγγειογραφία). Επιπλέον, το χρονικό διάστημα από το συμβάν μέχρι την πρώτη επανεκτίμηση δεν ήταν το ίδιο σε όλους τους ασθενείς.

- Poncyłjusz et al.: Το μέγεθος δείγματος ήταν μικρό συγκριτικά με άλλες μελέτες παρόμοιας μεθοδολογίας. Επιπλέον, το χρονικό διάστημα από το συμβάν μέχρι την πρώτη επανεκτίμηση δεν ήταν το ίδιο σε όλους τους ασθενείς.
- Raymond et al. [PRET-1]: Το μαθηματικό μοντέλο εκτίμησης των όγκων των ανευρυσμάτων τείνει να υπερεκτιμά τον μετρούμενο όγκο. Αναφέρεται επίσης στη μελέτη, ότι η παρακολούθηση της μεθοδολογίας της μελέτης γινόταν διαδικτυακά και όχι με φυσική παρουσία της επιτροπής ελέγχου. Επιπλέον, το χρονικό διάστημα από το συμβάν μέχρι την πρώτη επανεκτίμηση δεν ήταν το ίδιο σε όλους τους ασθενείς.
- Taschner et al.: Το χρονικό διάστημα από το συμβάν μέχρι την πρώτη επανεκτίμηση δεν ήταν το ίδιο σε όλους τους ασθενείς.
- White et al.: Ομοίως, το χρονικό διάστημα από το συμβάν μέχρι την πρώτη επανεκτίμηση δεν ήταν το ίδιο σε όλους τους ασθενείς.

Εικόνα 3. Αποτύπωση Κινδύνου Μεροληψίας - Συγκεντρωτικά



Πίνακας 3. Αποτύπωση Κινδύνου Μεροληψίας ανά Μελέτη

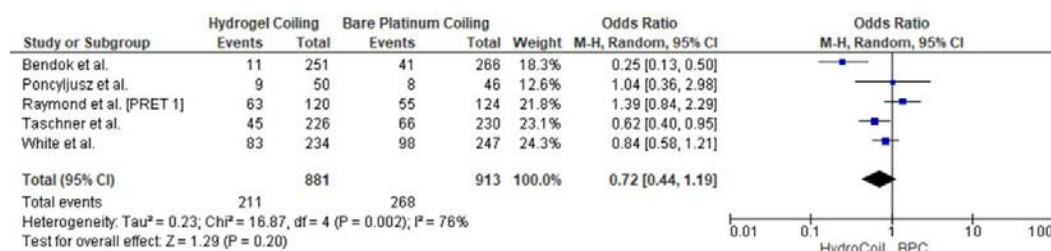
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Bendok et al.	+	?	-	+	-	+	-
Poncyłjusz et al.	+	?	-	-	+	+	-
Raymond et al. [PRET 1]	+	+	-	+	+	+	-
Taschner et al.	+	+	-	+	+	-	-
White et al.	+	+	-	+	+	+	-

Μετα-ανάλυση για την Επίδραση των Σπειραμάτων Γέλης στην Πιθανότητα Υποτροπής μετά τον Εμβολισμό Ενδοκρανιακών Ανευρυσμάτων

Η μετα-ανάλυση το δενδρόγραμμα της οποίας παρουσιάζεται στην **Εικόνα 4** εξετάζει την πιθανότητα υποτροπής ενός ανευρύσματος μετά από τον εμβολισμό του με σπειράματα γέλης (Hydro Coil) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου η οποία έχει αντιμετωπιστεί με απλά («γυμνά») σπειράματα (Bare Platinum Coil). Ο συγκεντρωτικός λόγος αναλογιών (OR) είναι 0.72, με διάστημα εμπιστοσύνης 95% από 0.44 έως 1.19 (P=0.20). Επομένως, τα συγκεντρωτικά αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης δηλώνουν ότι οι ασθενείς που

αντιμετωπίστηκαν με σπειράματα γέλης εμφάνισαν 28% λιγότερες πιθανότητες ανάπτυξης υποτροπής του ανευρύσματος για το οποίο είχαν αντιμετωπιστεί. Ωστόσο, τα εν λόγω αποτελέσματα δεν καταφέρνουν να φτάσουν την στατιστική σημαντικότητα. Η ετερογένεια που προκύπτει μεταξύ των μελετών είναι υψηλή ($I^2=76\%$), επομένως, η αξιοπιστία των ευρημάτων είναι χαμηλή.

Εικόνα 4. Επίδραση των Σπειραμάτων Γέλης (Hydrogel Coil) στην Υποτροπή των Ανευρυσμάτων.

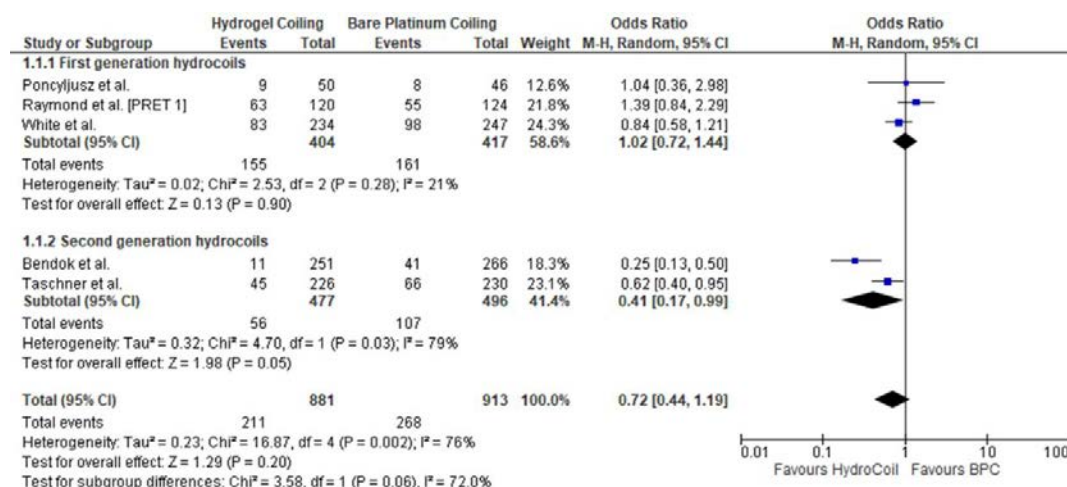


Μετα-ανάλυση υπο-ομάδων: Πρώτης έναντι Δεύτερης Γενιάς Σπειράματα Γέλης

Στην παρακάτω μετα-ανάλυση οι μελέτες έχουν χωριστεί σε δύο υπο-ομάδες. Αυτές στις οποίες χρησιμοποιούνται σπειράματα γέλης πρώτης γενιάς και σε αυτές που χρησιμοποιούνται σπειράματα γέλης δεύτερης γενιάς. Ακολουθεί το δενδρόγραμμα στην

Εικόνα 5.

Εικόνα 5. Μετα-ανάλυση υπο-ομάδων: Μελέτες στις οποίες γίνεται χρήση των σπειραμάτων γέλης 1ης γενιάς έναντι των μελετών στις οποίες χρησιμοποιούνται σπειράματα γέλης 2ης γενιάς.



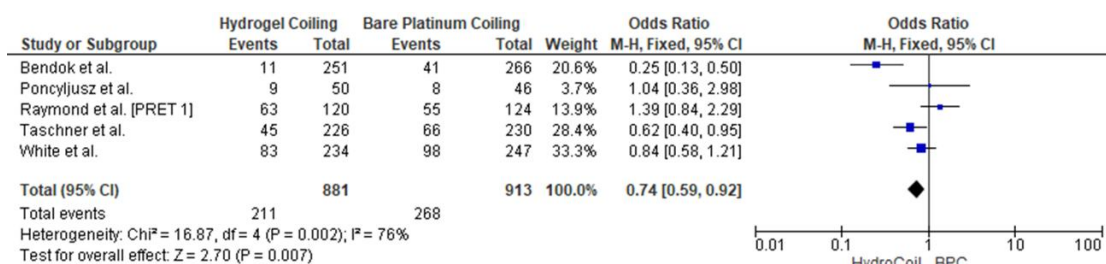
Στην πρώτη υπο-ομάδα αναγνωρίζεται σημαντική επίδραση στην ετερογένεια καθώς είναι πλέον χαμηλή με $I^2=21\%$. Ο συγκεντρωτικός λόγος αναλογιών είναι σχεδόν ίσος με τη

μονάδα (OR=1.02) επομένως δεν προκύπτει στατιστικά σημαντική υπεροχή κάποιας ομάδας (θεραπείας ή ελέγχου) στην μείωση της πιθανότητας υποτροπής ενός εμβολισθέντος ανευρύσματος εγκεφάλου. Αντίθετα, στην δεύτερη υπο-ομάδα ο συγκεντρωτικός λόγος αναλογιών είναι 0.41 με διάστημα εμπιστοσύνης 95% από 0.17 έως 0.99 με οριακή, δηλαδή, στατιστική σημαντικότητα. Ωστόσο, στην δεύτερη υπο-ομάδα η ετερογένεια παραμένει υψηλή με $I^2=79\%$.

Ανάλυση Ευαισθησίας – Μεταβολή Μοντέλου Ανάλυσης

Ως πρώτο βήμα στη διενέργεια ανάλυσης ευαισθησίας διενεργήθηκε αλλαγή του μοντέλου ανάλυσης από μοντέλο τυχαίων επιδράσεων σε μοντέλο σταθερών επιδράσεων. Τότε, προκύπτει υψηλή ετερογένεια, $I^2=76\%$ με συγκεντρωτικό λόγο αναλογιών 0.74 σε διάστημα εμπιστοσύνης 95% από 0.59 έως 0.92 ($P=0.007$). Δηλαδή, η ομάδα θεραπείας παρουσιάζει 26% μικρότερη πιθανότητα εμφάνισης υποτροπής του εμβολισθέντος ανευρύσματος σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Η μεταβολές που παρατηρήθηκαν στα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης αποτελούν ένα επιπλέον στοιχείο υψηλής ετερογένειας μεταξύ των μελετών. Στην **Εικόνα 6** παρουσιάζεται το αντίστοιχο δενδρόγραμμα.

Εικόνα 6. Μετα-ανάλυση μετά από Μεταβολή του Μοντέλου Ανάλυσης σε Μοντέλο Σταθερών Επιδράσεων.



Ανάλυση Ευαισθησίας – Αφαίρεση μελετών μία προς μία από τη Μετα-ανάλυση

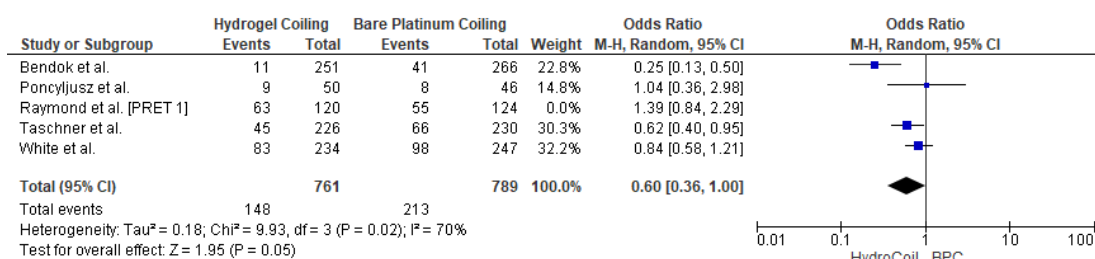
Προκειμένου να εξετασθεί περαιτέρω η επίδραση των μελετών στη μετα-ανάλυση και ο αντίκτυπός τους στο συγκεντρωτικό λόγο αναλογιών και την ετερογένεια ακολούθησε αφαίρεση μίας προς μίας των μελετών και συνδυασμού τους.

Η αφαίρεση των μελετών ξεκίνησε συνυπολογίζοντας μεθοδολογικά χαρακτηριστικά που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τις μελέτες ως προς την ετερογένεια και την αξιοπιστία τους.

Αρχικά, λοιπόν, πραγματοποιήθηκε αφαίρεση της μελέτης των Raymond et al. οι οποίοι στην

μελέτη τους συμπεριέλαβαν ασθενείς με μεγάλου μεγέθους ανευρύσματα. Ακολουθεί το αντίστοιχο δένδρογραμμα στην **Εικόνα 7**.

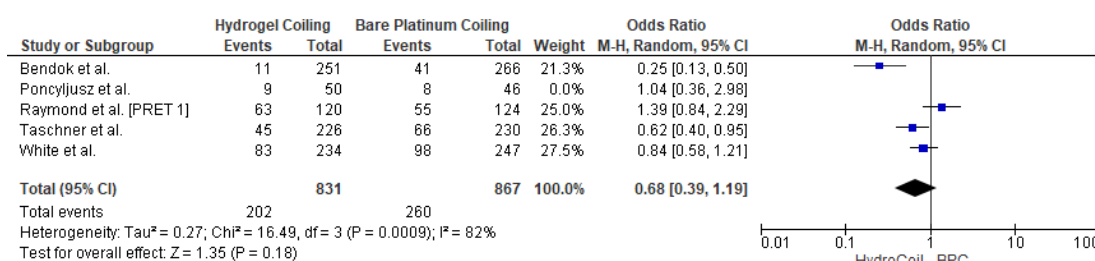
Εικόνα 7. Μετα-ανάλυση μετά από αφαίρεση της μελέτης των Raymond et al.



Από το παραπάνω δένδρογραμμα προκύπτει ότι μετά την αφαίρεση της μελέτης αυτής, η ετερογένεια μειώνεται ελαφρώς αλλά παραμένει υψηλή. Επιπλέον, η αφαίρεση αυτής της μελέτης έχει επίδραση στον συγκεντρωτικό λόγο αναλογιών ο οποίος είναι 0.60 με διάστημα εμπιστοσύνης 95% από 0.36 έως 1.00. Έτσι, φαίνεται ότι η πιθανότητα υποτροπής ανευρύσματος είναι 40% μικρότερη όταν χρησιμοποιούνται σπειράματα γέλης με οριακή στατιστική σημαντικότητα.

Ακολουθώντας, διενεργήθηκε μετα-ανάλυση αφαιρώντας τη μελέτη των Poncyłjusz et al. στην οποία οι ερευνητές περιλαμβάνουν ασθενείς μόνο με μη ραγέντα ενδοκρανιακά ανευρύσματα και επιπλέον, η εν λόγω μελέτη παρουσιάζει υψηλό κίνδυνο μεροληψίας. Η εν λόγω κίνηση δεν είχε επίδραση στην ετερογένεια, $I^2 = 82\%$, ενώ ο συγκεντρωτικός λόγος αναλογιών είναι 0.68 (διάστημα εμπιστοσύνης 95% από 0.39 έως 1.19) χωρίς στατιστικά σημαντική υπεροχή κάποιας από τις ομάδες. Το δένδρογραμμα για αυτήν τη μετα-ανάλυση παρουσιάζεται στην **Εικόνα 8**.

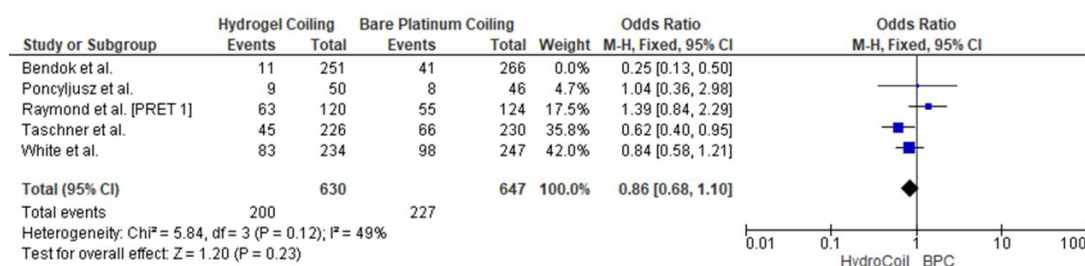
Εικόνα 8. Μετα-ανάλυση μετά από Αφαίρεση της μελέτης των Poncyłjusz et al.



Στη συνέχεια, αφαιρείται από την μετα-ανάλυση και η μελέτη των Bendok et al. η οποία επίσης παρουσιάζει υψηλό κίνδυνο μεροληψίας. Η αφαίρεση της μελέτης αυτής φαίνεται πως

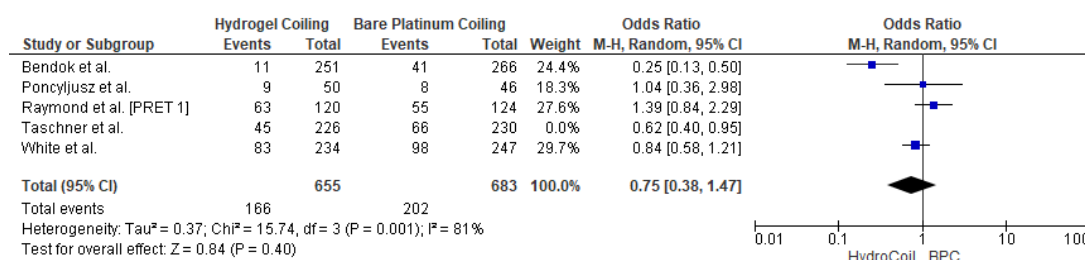
επιδρά σημαντικά στην ετερογένεια μεταξύ των μελετών με πτώση του δείκτη I^2 ώστε $I^2=49\%$. Επιπλέον, από την ανάλυση των μελετών που έχουν απομείνει αναγνωρίζεται υπεροχή της ομάδας θεραπείας με λόγο αναλογιών 0.86. Ωστόσο, σε διάστημα εμπιστοσύνης 95% οι τιμές του λόγου αναλογιών εντοπίζονται στο διάστημα από 0.68 έως 1.10. Επομένως, τα αποτελέσματα δεν είναι στατιστικά σημαντικά. Στο παρακάτω δένδρογραμμα (Εικόνα 9) παρουσιάζονται γραφικά τα παραπάνω ευρήματα.

Εικόνα 9. Μετα-ανάλυση μετά την αφαίρεση της μελέτης των Bendok et al.

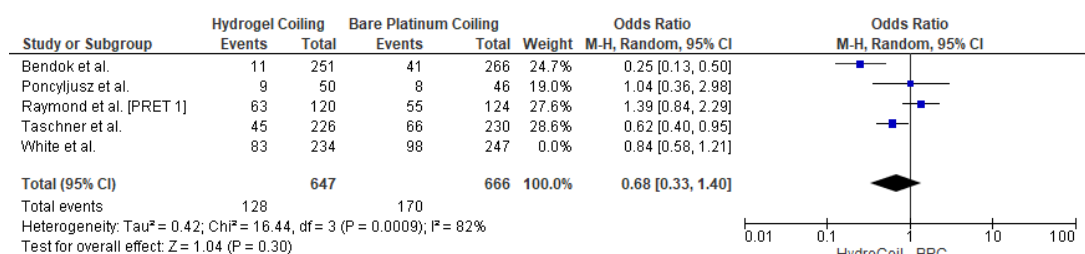


Τα αποτελέσματα από την αφαίρεση των άλλων δύο μελετών δεν παρουσιάζουν σημαντικό αντίκτυπο στη συγκεντρωτική εκτίμηση της διαφοράς θεραπείας ή στην ετερογένεια. Τα αντίστοιχα δένδρογράμματα παρουσιάζονται στις Εικόνες 10 και 11.

Εικόνα 10. Μετα-ανάλυση μετά την Αφαίρεση της Μελέτης των Taschner et al.



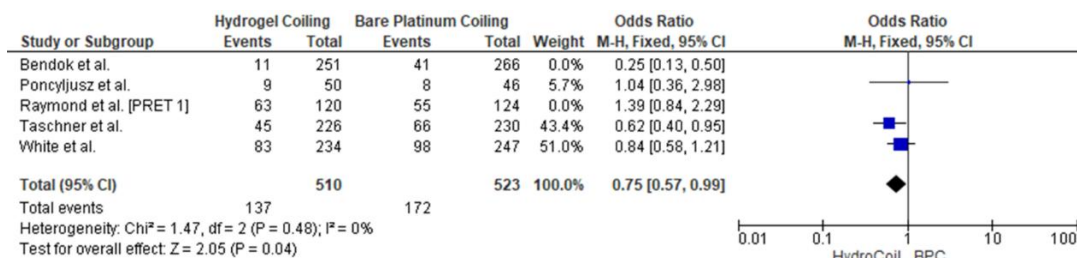
Εικόνα 11. Μετα-ανάλυση μετά την Αφαίρεση της Μελέτης των White et al.



Ως τελευταίο βήμα στην ανάλυση ευαισθησίας, αφαιρούνται οι δύο μελέτες που είχαν τις σημαντικότερες επιδράσεις στη συγκεντρωτική εκτίμηση της διαφοράς της θεραπείας

(Raymond et al.) και στην ετερογένεια (Bendok et al.). Στην **Εικόνα 12** παρουσιάζεται το δενδρόγραμμα που προκύπτει.

Εικόνα 12. Μετα-ανάλυση μετά την Αφαίρεση των Μελετών των Raymond et al. και των Bendok et al.



Τα αποτελέσματα του τελευταίου βήματος έχουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Όπως φαίνεται και στην **Εικόνα 12**, η ετερογένεια μειώνεται δραματικά, με $I^2=0$. Ακολουθώντας, δεδομένης της μείωσης της ετερογένειας γίνεται αλλαγή του μοντέλου ανάλυσης στο μοντέλο σταθερών επιδράσεων με τη μέθοδο Mantel-Haenszel. Τότε, τα αποτελέσματα που προκύπτουν είναι στατιστικά σημαντικά με $P=0.04$. Ειδικότερα, ο συγκεντρωτικός λόγος αναλογιών είναι 0.75 με διάστημα εμπιστοσύνης 95% από 0.57 έως 0.99. Δηλαδή, σύμφωνα με αυτά τα δεδομένα, οι ασθενείς στους οποίους έχουν χρησιμοποιηθεί σπειράματα γέλης παρουσιάζουν 25% χαμηλότερη πιθανότητα να εμφανίσουν υποτροπή του εμβολισθέντος ανευρύσματος συγκριτικά με τους ασθενείς στους οποίους έχουν χρησιμοποιηθεί απλά αποσπώμενα σπειράματα.

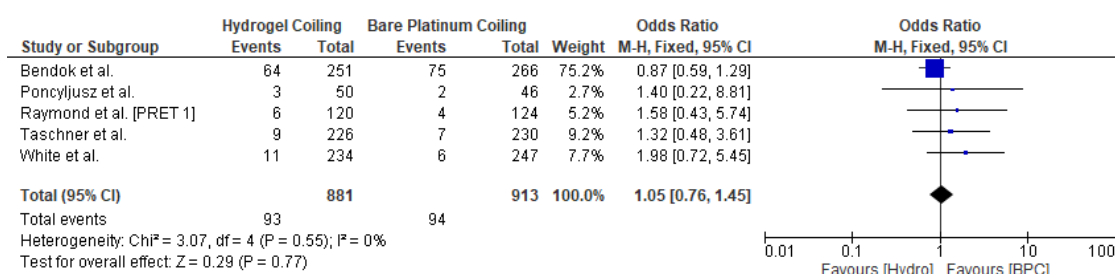
Μετα-ανάλυση για την Επίδραση των Σπειραμάτων Γέλης στην Πιθανότητα Εμφάνισης Ανεπιθύμητης Ενέργειας σχετιζόμενη με τη Θεραπεία μετά τον Εμβολισμό Ενδοκρανιακών Ανευρυσμάτων.

Η μετα-ανάλυση το δενδρόγραμμα της οποίας παρουσιάζεται στην **Εικόνα 13** εξετάζει την πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητης ενέργειας σχετιζόμενης με τη θεραπεία ενός ανευρύσματος μετά από τον εμβολισμό του με σπειράματα γέλης (Hydro Coil) σε σύγκριση

με την ομάδα ελέγχου η οποία έχει αντιμετωπιστεί με απλά («γυμνά») σπειράματα (Bare Platinum Coil).

Αρχικά, η ετερογένεια μεταξύ των μελετών είναι χαμηλή με $I^2=0$, επομένως για τη μετα-ανάλυση θα χρησιμοποιηθεί το μοντέλο σταθερών επιδράσεων με τη μέθοδο Mantel-Haenszel. Ο συγκεντρωτικός λόγος αναλογιών (OR) είναι 1.05, με διάστημα εμπιστοσύνης 95% από 0.76 έως 1.45 ($P=0.77$). Ο συγκεντρωτικός λόγος αναλογιών είναι σχεδόν ίσος με τη μονάδα, συνεπώς, δεν προκύπτει υπεροχή κάποιας ομάδας στην εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών.

Εικόνα 13. Μετα-ανάλυση για την Επίδραση των Σπειραμάτων Γέλης στην Πιθανότητα Εμφάνισης Ανεπιθύμητης Ενέργειας σχετιζόμενη με τη Θεραπεία μετά τον Εμβολισμό Ενδοκρανιακών Ανευρυσμάτων.



Καταλήγοντας τη στατιστική ανάλυση, διενεργήθηκε έλεγχος για την ύπαρξη σφάλματος δημοσίευσης με μέθοδο του Egger (Egger's Test). Τα αποτελέσματα της δοκιμής όπως αυτή πραγματοποιήθηκε στο λογισμικό SPSS (29.00.0) παρουσιάζονται στην παρακάτω **Εικόνα 14**.

Εικόνα 14. Δοκιμή του Egger για τον Έλεγχο Σφάλματος Δημοσίευσης

Coefficients ^a								
		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients		95,0% Confidence Interval for B		
Model		B	Std. Error	Beta	t	Sig.	Lower Bound	Upper Bound
1	(Constant)	-1,175	3,315		-,354	,747	-11,723	9,374
	x	,009	,855	,006	,011	,992	-2,710	2,729

a. Dependent Variable: y

Παρατηρούμε ότι $P=0.992>0.05$ επομένως, συμπεραίνουμε πως δεν υπάρχει στατιστικά σημαντικό σφάλμα δημοσίευσης στη Μετα-ανάλυση. Αξίζει να σημειωθεί ωστόσο, το εν

λόγω στατιστικό τεστ δεν μπορεί να θεωρηθεί αξιόπιστο για μικρό αριθμό μελετών, όπως συμβαίνει στη συγκεκριμένη περίπτωση⁴⁶.

Συζήτηση

Η παρούσα μετα-ανάλυση είχε ως στόχο να αξιολογήσει την επίδραση των σπειραμάτων γέλης στην μείωση της πιθανότητας υποτροπής ενδοκρανιακών ανευρυσμάτων μετά από εμβολισμό συγκριτικά με τη χρήση απλών αποσπώμενων σπειραμάτων. Τα συγκεντρωτικά αποτελέσματα έδειξαν ότι η χρήση σπειραμάτων γέλης μειώνει την πιθανότητα υποτροπής 28% έναντι της ομάδας ελέγχου. Ωστόσο, όπως προκύπτει σε διάστημα εμπιστοσύνης 95% η υπεροχή της ομάδας θεραπείας δεν είναι στατιστικά σημαντική. Μία τροχοπέδη στην εξαγωγή αξιόπιστων αποτελεσμάτων αποτέλεσε το γεγονός ότι η ετερογένεια μεταξύ των μελετών είναι υψηλή με $I^2=76\%$. Σημειώνεται ότι στην πρόσφατη μετα-ανάλυση του 2018 που είχε πραγματοποιηθεί από τους Xue et al. και αφορούσε παρόμοια σύγκριση, η ετερογένεια ήταν επίσης υψηλή και τα αποτελέσματα υπεροχής κάποιας ομάδας δεν ήταν στατιστικά σημαντικά³⁷. Αντίστοιχα, στη μετα-ανάλυση που διεξήγαγαν οι Broeders et al. δεν προέκυψε στατιστικά σημαντική υπεροχή κάποιας από τις ομάδες θεραπείας ή ελέγχου στην έκβαση των ασθενών, ενώ ο βαθμός ετερογένειας μεταξύ των μελετών ήταν χαμηλός³⁶. Ωστόσο, αξίζει να σημειωθεί ότι στην εν λόγω μετα-ανάλυση η ομάδα θεραπείας περιλάμβανε και βιο-ενεργά σπειράματα μαζί με τα σπειράματα γέλης³⁶. Στην προσπάθεια ερμηνείας των αποτελεσμάτων, ακολούθησαν έλεγχοι ετερογένειας και ευαισθησίας με σκοπό να διερευνηθεί η επίδραση κάθε μελέτης τόσο στο συγκεντρωτικό λόγο αναλογιών όσο και στον βαθμό ετερογένειας μεταξύ των μελετών. Τα αποτελέσματα των περαιτέρω ελέγχων ήταν ενδιαφέροντα συγκριτικά και με την τρέχουσα βιβλιογραφία γύρω από το ερευνητικό ερώτημα.

Αρχικά, κατά την ανάλυση υπο-ομάδων προκύπτει το εξής ενδιαφέρον εύρημα: Η υπο-ομάδα θεραπείας στις μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν δεύτερης γενιάς σπειράματα γέλης φαίνεται να παρουσιάζει στατιστικά σημαντική υπεροχή έναντι των απλών σπειραμάτων με 59% μικρότερη πιθανότητα υποτροπής (λόγος αναλογιών 0.41). Ωστόσο, η υψηλή ετερογένεια ($I^2=79\%$) καθιστά επισφαλή την εξαγωγή συμπερασμάτων.

Στον έλεγχο ευαισθησίας που ακολούθησε, εντοπίστηκε μία μελέτη με σημαντικό αντίκτυπο στην ετερογένεια (Bendok et al.) και μία μελέτη με σημαντική επίδραση στην συγκεντρωτική εκτίμηση της ομάδας θεραπείας (Raymond et al.). Η ομάδα θεραπείας της μελέτης των Bendok et al. αφορά σε χρήση 2^{ης} γενιάς σπειραμάτων γέλης, ενώ η χρονική διάρκεια

παρακολούθησης ήταν υψηλότερη συγκριτικά με τις υπόλοιπες μελέτες 24 μήνες έναντι 12-18 μήνες στις υπόλοιπες μελέτες. Η δράση των σπειραμάτων γέλης είναι δυναμική στο χρόνο για την επιτυχία του αποκλεισμού του ανευρύσματος ενδιαφέροντος. Επομένως, ο χρόνος παρακολούθησης θα μπορούσε, πράγματι, να επηρεάσει τα αποτελέσματα όσον αφορά στην υποτροπή. Από την άλλη πλευρά η μελέτη των Raymond et al. αφορούσε ανευρύσματα μεγαλύτερης διαμέτρου από αυτά των υπολοίπων μελετών. Είναι γνωστό ότι η ανάπτυξη σπειραμάτων σε ανευρύσματα μεγάλης διαμέτρου αποτελεί μία πρόκληση, τεχνικά, για τον επεμβατικό ιατρό⁵⁰. Επομένως, θα ανέμενε κανείς ότι τα ποσοστά υποτροπής θα μπορούσαν να επηρεάσουν τη συγκεντρωτική εκτίμηση της ομάδας θεραπείας, δεδομένης της τεχνικής δυσκολίας που συνεπάγεται, όπως υποστηρίζεται και σε δευτερογενείς αναλύσεις υποομάδων της μελέτης GREAT⁵¹.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει και το τελευταίο εύρημα στην ανάλυση ευαισθησίας καθώς η ταυτόχρονη αφαίρεση των δύο παραπάνω μελετών έχει ως αποτέλεσμα την εξάλειψη της ετερογένειας ($I^2=0$), ενώ η συγκεντρωτική επίδραση της ομάδας θεραπείας, παρά το γεγονός ότι είναι μικρότερη (OR 0.75 έναντι 0.72) είναι στατιστικά σημαντική ($P=0.04$) σε διάστημα εμπιστοσύνης 95%.

Η δεύτερη μετα-ανάλυση που πραγματοποιήθηκε για την πιθανή συσχέτιση κάποιας ομάδας με ανεπιθύμητες ενέργειες δεν παρουσίασε κάποια υπεροχή μίας ομάδας έναντι της άλλης. Το εν λόγω αποτέλεσμα συνάδει με την τελευταία μετα-ανάλυση που διενεργήθηκε από τους Xue et al.³⁷

Περιορισμοί

Η παραπάνω μελέτη υπόκειται σε σημαντικούς περιορισμούς που επηρεάζουν σημαντικά τη δυνατότητα ερμηνείας των αποτελεσμάτων και εξαγωγής αξιόπιστων συμπερασμάτων. Αρχικά, η βιβλιογραφική ανασκόπηση, η εξαγωγή των δεδομένων και στατιστικές αναλύσεις έγιναν από έναν ερευνητή, τον συγγραφέα στα πλαίσια της διπλωματικής του εργασίας. Επιπλέον, δεν συμπεριλήφθηκαν στις πηγές βιοπληροφόρησης ευρείας κλίμακας βάσεις δεδομένων ή γκρίζα βιβλιογραφία. Είναι γνωστό ότι η δημοσιεύσεις επηρεάζονται από τη στατιστική σημαντικότητα των αποτελεσμάτων τους⁴⁶. Επομένως, είναι σημαντικό, όταν αυτό είναι εφικτό, να πραγματοποιείται αναζήτηση δεδομένων και σε πηγές γκρίζας βιβλιογραφίας.

Όσον αφορά στην εξαγωγή δεδομένων από την βιβλιογραφία, αξιολογήθηκαν και εισήχθησαν στις αναλύσεις μόνο τα δεδομένα που παρέχονται από τα δημοσιευμένα άρθρα και δεν

πραγματοποιήθηκε επικοινωνία με τους συγγραφείς ή τους κύριους ερευνητές των αντίστοιχων μελετών για την απόκτηση περισσότερων δεδομένων. Δυστυχώς, δεν υπήρχαν αρκετά ατομικά δεδομένα ως προς τους συμμετέχοντες προκειμένου να διενεργηθεί μετα-παλινδρόμηση ή να πραγματοποιηθεί εκτενής μελέτη πολλαπλών υπο-ομάδων.

Συμπεράσματα

Βασικό στοιχείο και αξία των βιβλιογραφικών ανασκοπήσεων και της ίδιας της μεθοδολογίας της μετα-ανάλυσης είναι η σύνθεση ενός τελικού συμπεράσματος και μίας ερμηνείας των δεδομένων που έχουν προκύψει ως προς το ερευνητικό ερώτημα, πέραν της καταγραφής της πληροφορίας που προκύπτει από τη βιβλιογραφική ανασκόπηση και στη στατιστική ανάλυση⁴⁶. Συμπερασματικά λοιπόν, δίδεται η εντύπωση ότι η κυκλοφορία των 2^{ης} γενιάς σπειραμάτων γέλης μεταβάλλει την αποτελεσματικότητα της μεθόδου στην μείωση της πιθανότητας υποτροπής των εμβολισθέντων ανευρυσμάτων. Η τεχνολογία των σύγχρονων σπειραμάτων σχετίζεται με χρονικά εξαρτώμενη αποτελεσματικότητα, συνεπώς, η συλλογή δεδομένων σε χρονική διάρκεια 24 μηνών και άνω ίσως προσφέρει πιο αξιόπιστα συμπεράσματα. Στον τελευταίο σκοπό η μείωση της μεροληψίας είναι ύψιστης σημασίας για τη μείωση των σχετικών σφαλμάτων. Τέλος, τα σπειράματα γέλης θα είναι σημαντικό να χρησιμοποιούνται με αυστηρά κριτήρια ως προς την τεχνική που προτείνεται από τον κατασκευαστή τους ώστε προκύπτει και η μέγιστη αποτελεσματικότητα.

Τέλος, η βιβλιογραφία συνεχίζει να εμπλουτίζεται με μελέτες που συγκρίνουν την αποτελεσματικότητα των 2^{ης} γενιάς σπειραμάτων γέλης έναντι των απλών σπειραμάτων. Είναι σημαντικό τα αποτελέσματα των μελετών να αξιολογούνται σε συγκεντρικές αναλύσεις.

Βιβλιογραφία

1. Spetzler RF. Intracranial Aneurysms. In: *Neurovascular Surgery*. Vol 1. 2nd Edition. Thieme; :1238.
2. Yachnis A. Cerebrovascular Disorders. In: *Neuropathology*. Vol 1. High Yield Pathology. Elsevier Saunders; 2014:371.
3. Cannizzaro D, Zaed I, Olei S, et al. Growth and rupture of an intracranial aneurysm: the role of wall aneurysmal enhancement and CD68. *Front Surg*. 2023;10:1228955. doi:10.3389/fsurg.2023.1228955
4. Texakalidis P, Sweid A, Mouchtouris N, et al. Aneurysm Formation, Growth, and Rupture: The Biology and Physics of Cerebral Aneurysms. *World Neurosurg*. 2019;130:277-284. doi:10.1016/j.wneu.2019.07.093
5. Osgood ML. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Review of the Pathophysiology and Management Strategies. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2021;21(9):50. doi:10.1007/s11910-021-01136-9
6. Zhang M, Peng F, Tong X, et al. Associations between haemodynamics and wall enhancement of intracranial aneurysm. *Stroke Vasc Neurol*. 2021;6(3):467-475. doi:10.1136/svn-2020-000636
7. Stratilová MH, Koblížek M, Štekláčová A, et al. Increased macrophage M2/M1 ratio is associated with intracranial aneurysm rupture. *Acta Neurochir (Wien)*. 2023;165(1):177-186. doi:10.1007/s00701-022-05418-0
8. Muhammad S, Hänggi D. Inflammation and Anti-Inflammatory Targets after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Int J Mol Sci*. 2021;22(14):7355. doi:10.3390/ijms22147355
9. Korostynski M, Morga R, Piechota M, et al. Inflammatory Responses Induced by the Rupture of Intracranial Aneurysms Are Modulated by miRNAs. *Mol Neurobiol*. 2020;57(2):988-996. doi:10.1007/s12035-019-01789-1
10. Lv N, Karmonik C, Chen S, et al. Wall Enhancement, Hemodynamics, and Morphology in Unruptured Intracranial Aneurysms with High Rupture Risk. *Transl Stroke Res*. 2020;11(5):882-889. doi:10.1007/s12975-020-00782-4
11. Diab R, Chang D, Zhu C, et al. Advanced cross-sectional imaging of cerebral aneurysms. *Br J Radiol*. 2023;96(1141):20220686. doi:10.1259/bjr.20220686
12. Chalouhi N, Hoh BL, Hasan D. Review of cerebral aneurysm formation, growth, and rupture. *Stroke*. 2013;44(12):3613-3622. doi:10.1161/STROKEAHA.113.002390
13. Kwon HM, Jun IG, Kim KS, et al. Rupture Risk of Intracranial Aneurysm and Prediction of Hemorrhagic Stroke after Liver Transplant. *Brain Sci*. 2021;11(4):445. doi:10.3390/brainsci11040445
14. Wang Z, Ma J, Yue H, et al. Vascular smooth muscle cells in intracranial aneurysms. *Microvasc Res*. 2023;149:104554. doi:10.1016/j.mvr.2023.104554
15. Hu Z, Deng X, Zhou S, et al. Pathogenic mechanisms and therapeutic implications of extracellular matrix remodelling in cerebral vasospasm. *Fluids Barriers CNS*. 2023;20(1):81. doi:10.1186/s12987-023-00483-8

16. Hoh BL, Ko NU, Amin-Hanjani S, et al. 2023 Guideline for the Management of Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2023;54(7):e314-e370. doi:10.1161/STR.0000000000000436
17. Thompson BG, Brown RD, Amin-Hanjani S, et al. Guidelines for the Management of Patients With Unruptured Intracranial Aneurysms. *Stroke*. 2015;46(8):2368-2400. doi:10.1161/STR.0000000000000070
18. Etminan N, de Sousa DA, Tiseo C, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on management of unruptured intracranial aneurysms. *Eur Stroke J*. 2022;7(3):V. doi:10.1177/23969873221099736
19. Robertson AM, Duan X, Aziz KM, Hill MR, Watkins SC, Cebal JR. Diversity in the Strength and Structure of Unruptured Cerebral Aneurysms. *Ann Biomed Eng*. 2015;43(7):1502-1515. doi:10.1007/s10439-015-1252-4
20. Jung KH. New Pathophysiological Considerations on Cerebral Aneurysms. *Neurointervention*. 2018;13(2):73-83. doi:10.5469/neuroint.2018.01011
21. Turjman AS, Turjman F, Edelman ER. Role of fluid dynamics and inflammation in intracranial aneurysm formation. *Circulation*. 2014;129(3):373-382. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001444
22. Hackenberg KA, Richter P, Hetjens S, et al. Circulating collagen breakdown products as a biomarker for presence and instability of human intracranial aneurysms. *Eur Stroke J*. Published online November 16, 2024;23969873241300057. doi:10.1177/23969873241300057
23. van der Kamp LT, Rinkel GJE, Verbaan D, et al. Risk of Rupture After Intracranial Aneurysm Growth. *JAMA Neurol*. 2021;78(10):1228-1235. doi:10.1001/jamaneurol.2021.2915
24. Rayz VL, Cohen-Gadol AA. Hemodynamics of Cerebral Aneurysms: Connecting Medical Imaging and Biomechanical Analysis. *Annu Rev Biomed Eng*. 2020;22:231-256. doi:10.1146/annurev-bioeng-092419-061429
25. Meng H, Tutino VM, Xiang J, Siddiqui A. High WSS or low WSS? Complex interactions of hemodynamics with intracranial aneurysm initiation, growth, and rupture: toward a unifying hypothesis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014;35(7):1254-1262. doi:10.3174/ajnr.A3558
26. Diabougua MR, Morel S, Bijlenga P, Kwak BR. Role of hemodynamics in initiation/growth of intracranial aneurysms. *Eur J Clin Invest*. 2018;48(9):e12992. doi:10.1111/eci.12992
27. Soldozy S, Norat P, Elsarrag M, et al. The biophysical role of hemodynamics in the pathogenesis of cerebral aneurysm formation and rupture. *Neurosurg Focus*. 2019;47(1):E11. doi:10.3171/2019.4.FOCUS19232
28. Jin J, Duan J, Du L, Xing W, Peng X, Zhao Q. Inflammation and immune cell abnormalities in intracranial aneurysm subarachnoid hemorrhage (SAH): Relevant signaling pathways and therapeutic strategies. *Front Immunol*. 2022;13:1027756. doi:10.3389/fimmu.2022.1027756
29. Wang J, Wei L, Lu H, Zhu Y. Roles of inflammation in the natural history of intracranial saccular aneurysms. *J Neurol Sci*. 2021;424:117294. doi:10.1016/j.jns.2020.117294
30. Sforza DM, Putman CM, Cebal JR. Computational fluid dynamics in brain aneurysms. *Int J Numer Methods Biomed Eng*. 2012;28(6-7):801-808. doi:10.1002/cnm.1481

31. Kamoda A, Yagi T, Sato A, et al. Biomedical Engineering Analysis of the Rupture Risk of Cerebral Aneurysms: Flow Comparison of Three Small Pre-ruptured Versus Six Large Unruptured Cases. In: Lim CT, Goh JCH, eds. *13th International Conference on Biomedical Engineering*. Vol 23. IFMBE Proceedings. Springer Berlin Heidelberg; 2009:1600-1603. doi:10.1007/978-3-540-92841-6_397
32. Ruigrok YM, Rinkel GJE, Chang HS, Hackenberg KAM, Etminan N, Veldink JH. Analysis of aneurysmal subarachnoid hemorrhage as a multistep process. *Eur J Neurol*. 2024;31(2):e16118. doi:10.1111/ene.16118
33. Hackenberg KAM, Etminan N. Neurovascular disease, diagnosis, and therapy: Brain aneurysms. *Handb Clin Neurol*. 2021;176:121-134. doi:10.1016/B978-0-444-64034-5.00001-8
34. Cohen-Gadol A. Interhemispheric Craniotomy. In: *Neurosurgical Atlas*. Neurosurgical Atlas, Inc.; 2016. doi:10.18791/nsatlas.v2.ch07
35. Ayling OGS, Ibrahim GM, Drake B, Torner JC, Macdonald RL. Operative complications and differences in outcome after clipping and coiling of ruptured intracranial aneurysms. *J Neurosurg*. 2015;123(3):621-628. doi:10.3171/2014.11.JNS141607
36. Broeders JA, Ahmed Ali U, Molyneux AJ, et al. Bioactive versus bare platinum coils for the endovascular treatment of intracranial aneurysms: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Neurointerventional Surg*. 2016;8(9):898-908. doi:10.1136/neurintsurg-2015-011881
37. Xue T, Chen Z, Lin W, Xu J, Shen X, Wang Z. Hydrogel coils versus bare platinum coils for the endovascular treatment of intracranial aneurysms: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Neurol*. 2018;18(1):167. doi:10.1186/s12883-018-1171-8
38. Molyneux AJ, Kerr RSC, Yu LM, et al. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet Lond Engl*. 2005;366(9488):809-817. doi:10.1016/S0140-6736(05)67214-5
39. Brinjikji W, White PM, Nahser H, et al. HydroCoils reduce recurrence rates in recently ruptured medium-sized intracranial aneurysms: a subgroup analysis of the HELPS trial. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015;36(6):1136-1141. doi:10.3174/ajnr.A4266
40. Mascitelli JR, Moyle H, Oermann EK, et al. An update to the Raymond-Roy Occlusion Classification of intracranial aneurysms treated with coil embolization. *J Neurointerventional Surg*. 2015;7(7):496-502. doi:10.1136/neurintsurg-2014-011258
41. Stapleton CJ, Torok CM, Rabinov JD, et al. Validation of the Modified Raymond-Roy classification for intracranial aneurysms treated with coil embolization. *J Neurointerventional Surg*. 2016;8(9):927-933. doi:10.1136/neurintsurg-2015-012035
42. Roy D, Milot G, Raymond J. Endovascular Treatment of Unruptured Aneurysms. *Stroke*. 2001;32(9):1998-2004. doi:10.1161/hs0901.095600

43. McDougall CG, Johnston SC, Gholkar A, et al. Bioactive versus bare platinum coils in the treatment of intracranial aneurysms: the MAPS (Matrix and Platinum Science) trial. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014;35(5):935-942. doi:10.3174/ajnr.A3857
44. Bendok BR, Abi-Aad KR, Ward JD, et al. The Hydrogel Endovascular Aneurysm Treatment Trial (HEAT): A Randomized Controlled Trial of the Second-Generation Hydrogel Coil. *Neurosurgery*. 2020;86(5):615-624. doi:10.1093/neuros/nyaa006
45. Taschner CA, Chapot R, Costalat V, et al. Second-Generation Hydrogel Coils for the Endovascular Treatment of Intracranial Aneurysms: A Randomized Controlled Trial. *Stroke*. 2018;49(3):667-674. doi:10.1161/STROKEAHA.117.018707
46. Schmid C. *Handbook of Meta-Analysis*. Vol 1. 1st ed. CRC Press Taylor & Francis Group; 2021.
47. White PM, Lewis SC, Gholkar A, et al. Hydrogel-coated coils versus bare platinum coils for the endovascular treatment of intracranial aneurysms (HELPS): a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2011;377(9778):1655-1662. doi:10.1016/S0140-6736(11)60408-X
48. Poncyłjusz W, Zarzycki A, Zwarzany Ł, Burke TH. Bare platinum coils vs. HydroCoil in the treatment of unruptured intracranial aneurysms-A single center randomized controlled study. *Eur J Radiol*. 2015;84(2):261-265. doi:10.1016/j.ejrad.2014.11.002
49. Raymond J, Klink R, Chagnon M, et al. Hydrogel versus Bare Platinum Coils in Patients with Large or Recurrent Aneurysms Prone to Recurrence after Endovascular Treatment: A Randomized Controlled Trial. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2017;38(3):432-441. doi:10.3174/ajnr.A5101
50. Brinjikji W, White PM, Nahser H, et al. HydroCoils Are Associated with Lower Angiographic Recurrence Rates Than Are Bare Platinum Coils in Treatment of “Difficult-to-Treat” Aneurysms: A Post Hoc Subgroup Analysis of the HELPS Trial. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015;36(9):1689-1694. doi:10.3174/ajnr.A4349
51. Taschner CA, Chapot R, Costalat V, et al. GREAT-a randomized controlled trial comparing HydroSoft/HydroFrame and bare platinum coils for endovascular aneurysm treatment: procedural safety and core-lab-assessedangiographic results. *Neuroradiology*. 2016;58(8):777-786. doi:10.1007/s00234-016-1693-y