



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



## ***Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία***

### **"ΛΟΙΜΩΞΗ ΚΑΙ ΘΡΟΜΒΩΣΗ: ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ"**

ΥΠΟ

**ΓΕΩΡΓΙΟΥ ΓΚΟΓΚΟΥ**

Ειδικευμένου Εσωτερικής Παθολογίας

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των  
απαιτήσεων για την απόκτηση του  
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών  
«Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή»

**Λάρισα, 2025**

## **Επιβλέπουσα:**

*Ευθυμία Βλαχάκη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αιματολογίας – Αιμοσφαιρινοπαθειών,  
Τμήμα Ιατρικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης*

## **Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:**

*1.Ευθυμία Βλαχάκη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αιματολογίας – Αιμοσφαιρινοπαθειών,  
Τμήμα Ιατρικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης*

*2.Ελένη Κορομπόκη, Επίκουρη Καθηγήτρια Θεραπευτικής Παθολογίας, Εθνικό και  
Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών*

*3.Παρασκευή Κώτση, Επίκουρη Καθηγήτρια Ιατρικής των Μεταγγίσεων, Τμήμα  
Ιατρικής Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

## **Αναπληρωματικό μέλος:**

*Ελευθερία Λευκού, Επίκουρη Καθηγήτρια Ιατρικής των Μεταγγίσεων, Τμήμα Ιατρικής  
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

**Τίτλος εργασίας στα αγγλικά :** *Infection related thromboembolic disease: Pathophysiologic mechanisms and treatment.*

## Πίνακας Περιεχομένων

|                                                                                         |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Πίνακας Περιεχομένων.....                                                               | 4  |
| Ευχαριστίες .....                                                                       | 6  |
| Περίληψη.....                                                                           | 7  |
| Abstract.....                                                                           | 9  |
| Αρκτικόλεξο.....                                                                        | 11 |
| ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....                                                                      | 15 |
| 1. Εισαγωγή - Βιβλιογραφικό Υπόβαθρο .....                                              | 15 |
| 1.1 Ορισμός και Εννοιολογική Προσέγγιση της Θρόμβωσης.....                              | 15 |
| 1.2 Λοίμωξη και Θρομβωτικές Επιπλοκές – Ιστορική Αναδρομή .....                         | 15 |
| 1.3 Αλληλεπίδραση Ανοσολογικής και Πηκτικής Απόκρισης.....                              | 16 |
| 1.4 Επιδημιολογικά Δεδομένα και Κλινική Σημασία .....                                   | 16 |
| 1.5 Νεότερα Δεδομένα από την Πανδημία COVID-19 .....                                    | 17 |
| 2. Θρόμβωση προκαλούμενη από Λοίμωξη: Παθοφυσιολογία και Θεραπευτικές Παρεμβάσεις ..... | 18 |
| 2.1 Παθοφυσιολογικοί Μηχανισμοί (ενδοθήλιο, κυτοκίνες, NETs, DIC).....                  | 18 |
| Ενδοθήλιο και Ενδοθηλιακή Δυσλειτουργία.....                                            | 19 |
| Κυτοκίνες και Θρόμβωση που Προκαλείται από Λοίμωξη .....                                | 21 |
| Αντιφλεγμονώδεις Κυτοκίνες .....                                                        | 22 |
| Εξωκυττάρια Παγίδες Ουδετερόφιλων (NETs).....                                           | 22 |
| Διάχυτη Ενδαγγειακή Πήξη (ΔΕΠ).....                                                     | 24 |
| 2.2 Ρόλος Παθογόνων και Πειραματικά Μοντέλα.....                                        | 26 |
| 2.2.1 Βακτηριακές Λοιμώξεις και Θρόμβωση .....                                          | 26 |
| 2.2.2 Ιογενείς Λοιμώξεις και Θρόμβωση.....                                              | 28 |
| Ιός Έμπολα.....                                                                         | 29 |
| Ιός Γρίπης.....                                                                         | 29 |
| Ιός SARS-CoV-2 .....                                                                    | 29 |
| 2.3 Θεραπευτικές Παρεμβάσεις.....                                                       | 31 |
| 2.3.1 Αντιπηκτική θεραπεία σε λοιμώξεις .....                                           | 31 |
| Χρήση της Ηπαρίνης.....                                                                 | 32 |
| Ανασυνδυασμένες Αντιπηκτικές Πρωτεΐνες .....                                            | 33 |
| 2.3.2 Αντιφλεγμονώδεις και Ανοσοτροποποιητικές Παρεμβάσεις.....                         | 36 |
| Κορτικοστεροειδή.....                                                                   | 36 |
| Ιντερλευκίνη-1 (IL-1) και Αναστολείς της .....                                          | 37 |
| Αναστολείς της IL-6.....                                                                | 38 |
| IVIG (Ενδοφλέβια Ανοσοσφαιρίνη).....                                                    | 38 |

|                                                                            |    |
|----------------------------------------------------------------------------|----|
| Αναστολή κυτοκινών μέσω κυτταρικών φίλτρων .....                           | 38 |
| Νεότεροι βιολογικοί παράγοντες .....                                       | 39 |
| 2.3.3 Θεραπείες που στοχεύουν NETs, κυτοκίνες και Tissue Factor (TF) ..... | 39 |
| 1. Στοχοποίηση των NETs (Neutrophil Extracellular Traps) .....             | 39 |
| 2. Αναστολείς κυτοκινών – στοχευμένες παρεμβάσεις .....                    | 40 |
| 3. Στοχοποίηση του Tissue Factor (TF) .....                                | 40 |
| 2.3.4 Συνδυαστικές και Πειραματικές Προσεγγίσεις: .....                    | 41 |
| Καταληκτική επισήμανση – Συστάσεις κατευθυντήριων οδηγιών .....            | 41 |
| ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....                                                         | 43 |
| 3. Σκοπός της Μελέτης .....                                                | 43 |
| 4. Υλικό και Μέθοδοι .....                                                 | 43 |
| Ερευνητικό Ερώτημα .....                                                   | 43 |
| Στρατηγική Αναζήτησης .....                                                | 44 |
| Κριτήρια Εισαγωγής και Αποκλεισμού .....                                   | 45 |
| Κριτήρια Εισαγωγής .....                                                   | 45 |
| Κριτήρια Εξαίρεσης .....                                                   | 45 |
| Επιλογή Μελετών και Εξαγωγή Δεδομένων .....                                | 46 |
| 5. Αποτελέσματα Συστηματικής Ανασκόπησης .....                             | 47 |
| 5.1 Επιλογή Μελετών .....                                                  | 47 |
| 5.2 Γενικά Χαρακτηριστικά των Μελετών .....                                | 48 |
| 5.3 Αντιπηκτική Θεραπεία σε Λοιμώξεις – Γενικά Ευρήματα .....              | 66 |
| 5.4 Αντιπηκτική Θεραπεία σε Ασθενείς με COVID-19 .....                     | 66 |
| 5.5 Ανοσοτροποποιητικές Παρεμβάσεις και Θρομβωτικός Κίνδυνος .....         | 68 |
| 5.6 Αντιπηκτική Θεραπεία σε Ασθενείς με Σήψη .....                         | 69 |
| 6. Συζήτηση – Συμπεράσματα .....                                           | 73 |
| COVID-19: Αντιπηκτικά, βιοδείκτες και ανοσοτροποποίηση .....               | 73 |
| Σήψη: Στοχευμένη αντιπηκτική αγωγή σε υποομάδες υψηλού κινδύνου .....      | 74 |
| Τι υποστηρίζουν οι κατευθυντήριες οδηγίες .....                            | 74 |
| Κλινικές προεκτάσεις και μελλοντική έρευνα .....                           | 75 |
| Τελικό συμπέρασμα .....                                                    | 75 |
| Βιβλιογραφία .....                                                         | 76 |

## Ευχαριστίες

Θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στην Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αιματολογίας - Αιμοσφαιρινοπαθειών του Τμήματος Ιατρικής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης και επιβλέπουσα της διπλωματικής μου εργασίας, κυρία Ευθυμία Βλαχάκη , για την πολύτιμη καθοδήγηση, τη διαρκή υποστήριξη και τη συνεχή ενθάρρυνση καθ'όλη τη διάρκεια της παρούσας διπλωματικής εργασίας. Η συμβολή της υπήρξε καθοριστική στην ολοκλήρωση του παρόντος έργου.

## Περίληψη

**Υπόβαθρο:** Η θρόμβωση αποτελεί μείζονα αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας σε παγκόσμιο επίπεδο, ενώ οι λοιμώξεις αναγνωρίζονται ολοένα και περισσότερο ως καθοριστικός παράγοντας που μπορεί να πυροδοτήσει ή να επιδεινώσει την υπερπηκτική απόκριση. Η αλληλεπίδραση μεταξύ λοίμωξης και θρόμβωσης είναι πολυπαραγοντική, περιλαμβάνοντας φλεγμονώδεις και ανοσολογικούς μηχανισμούς που οδηγούν σε ανοσοθρόμβωση και μικροαγγειακή βλάβη. Η ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας συμβάλλει στην κατανόηση αυτών των μηχανισμών και παρέχει στοιχεία για την αποτελεσματικότητα των διαθέσιμων θεραπευτικών στρατηγικών που στοχεύουν στη μείωση του θρομβωτικού κινδύνου σε ασθενείς με σοβαρές λοιμώξεις.

**Σκοπός:** Η παρούσα εργασία διερευνά τη σχέση μεταξύ λοίμωξης και θρόμβωσης, αναδεικνύοντας τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που οδηγούν σε υπερπηκτικότητα και τις θεραπευτικές παρεμβάσεις που έχουν αξιολογηθεί σε σοβαρές λοιμώξεις, όπως η COVID-19 και η σήψη.

**Μεθοδολογία:** Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση της βιβλιογραφίας βάσει κριτηρίων PICOS σε διεθνείς βάσεις δεδομένων. Συμπεριλήφθηκαν 19 μελέτες, εκ των οποίων 16 αφορούσαν ασθενείς με COVID-19 και 3 με σήψη. Καταγράφηκαν τα χαρακτηριστικά των μελετών (σχεδιασμός, πληθυσμός, τύπος παρέμβασης, κλινικά αποτελέσματα) σε συγκεντρωτικό πίνακα και πραγματοποιήθηκε αφηγηματική σύνθεση των δεδομένων χωρίς μετα-ανάλυση.

**Αποτελέσματα:** Οι μελέτες σε COVID-19 ανέδειξαν ότι η τυφλή χορήγηση θεραπευτικής αντιπηκτικής δόσης δεν βελτιώνει τη θνητότητα και αυξάνει τον αιμορραγικό κίνδυνο, ιδίως στους κρίσιμα πάσχοντες. Αντίθετα, η εντατικοποιημένη προφυλακτική δόση ή η δυναμική προσαρμογή βάσει βιοδεικτών (D-dimer, anti-Xa) εμφάνισε ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε επιλεγμένους υποπληθυσμούς. Επιπλέον, η προσθήκη αντιαιμοπεταλιακών ή ανοσοτροποποιητικών παραγόντων, όπως η τοσιλιζουμάμπη, έδειξε πιθανό κλινικό όφελος χωρίς αύξηση θρομβώσεων. Στη σήψη, η συστηματική αντιπηκτική αγωγή δεν βελτίωσε την έκβαση του συνόλου των ασθενών, αλλά φάνηκε ωφέλιμη σε υποομάδες με Sepsis-Induced Coagulopathy ή υψηλή βαρύτητα νόσου (SOFA  $\geq 13$ ), χωρίς σημαντική αύξηση αιμορραγιών.

**Συμπεράσματα:** Η λοίμωξη ενεργοποιεί πολύπλοκους μηχανισμούς ανοσοθρόμβωσης μέσω κυτοκινών, ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, ενεργοποίησης αιμοπεταλίων και διαταραχής της ινωδόλυσης. Η προφυλακτική δόση ηπαρίνης παραμένει το ασφαλέστερο σημείο αναφοράς, ενώ οι πιο επιθετικές στρατηγικές πρέπει να εφαρμόζονται εξατομικευμένα βάσει κλινικών και εργαστηριακών παραμέτρων. Μελλοντικές τυχαιοποιημένες μελέτες απαιτούνται για να καθοριστεί η βέλτιστη στρατηγική σε ασθενείς με σοβαρή λοίμωξη και υψηλό θρομβωτικό κίνδυνο.

**Λέξεις - Κλειδιά :** Λοίμωξη, Θρόμβωση, Ανοσοθρόμβωση, COVID-19, Σήψη, Σήψη-επαγόμενη διαταραχή της πήξης (SIC), Αντιπηκτική αγωγή

## Abstract

**Background:** Thrombosis remains a major cause of morbidity and mortality worldwide, while infections are increasingly recognized as a key trigger that can initiate or exacerbate a prothrombotic response. The interaction between infection and thrombosis is multifactorial, involving inflammatory and immune-mediated pathways that lead to immunothrombosis and microvascular injury. Reviewing the available literature helps to elucidate these mechanisms and provides insights into the effectiveness of current therapeutic strategies aimed at reducing thrombotic risk in patients with severe infections.

**Purpose:** This thesis investigates the relationship between infection and thrombosis, highlighting the pathophysiological mechanisms leading to hypercoagulability and the therapeutic interventions evaluated in severe infections, such as COVID-19 and sepsis.

**Methods:** A literature search was conducted using PICOS criteria in major international databases. Nineteen studies were included: 16 on COVID-19 and 3 on sepsis. Study characteristics (design, population, type of intervention, clinical outcomes) were extracted into a structured table and narratively synthesized without meta-analysis.

**Results:** In COVID-19, blind administration of therapeutic-dose anticoagulation did not improve mortality and increased the risk of bleeding, particularly in critically ill patients. Conversely, intensified prophylactic dosing or dynamic adjustment guided by biomarkers (D-dimer, anti-Xa) showed promising results in selected subgroups. The addition of antiplatelet agents or immunomodulators, such as tocilizumab, demonstrated potential clinical benefit without increasing thrombotic events. In sepsis, systemic anticoagulation did not improve outcomes in the overall population but appeared beneficial in subgroups with Sepsis-Induced Coagulopathy or high disease severity (SOFA  $\geq 13$ ), without significant increase in bleeding complications.

**Conclusions:** Infection triggers complex immunothrombosis mechanisms through cytokines, endothelial dysfunction, platelet activation, and impaired fibrinolysis. Prophylactic heparin remains the safest reference strategy, while more aggressive approaches should be individualized based on clinical and laboratory parameters.

Future randomized trials are needed to determine the optimal management strategy for patients with severe infections and high thrombotic risk.

**Key words:** Infection, Thrombosis, Immunothrombosis, COVID-19, Sepsis, Sepsis-Induced Coagulopathy (SIC), Anticoagulation therapy

## **Αρκτικόλεξο**

ΔΕΠ: διάχυτη ενδαγγειακή πήξη,

ΕΒΦΘ: εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση,

ΗΧΜΒ: ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους

ΙΑΕΕ: ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

ΜΕΘ: μονάδα εντατικής θεραπείας

ΟΕΜ : οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου

ΠΕ: πνευμονική εμβολή

ΣΝ: στεφανιαία νόσος

ACE-2: Angiotensin-converting enzyme 2, μετατρεπτικό ένζυμο της αγγιοτενσίνης 2

AIRD: acute infectious respiratory disease, οξεία λοιμώδης αναπνευστική νόσος

ARDS: acute respiratory distress syndrome , σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας

AT: antithrombin, αντιθρομβίνη

APC: activated protein C, ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C

BTK: Bruton's tyrosine kinase, κινάση τυροσίνης του Bruton

BSI: bloodstream infection, βακτηριαιμία

C-LEC: C-type lectin receptor, υποδοχείς C τύπου λεκτίνης

CLP: cecal ligation and puncture, παρακέντηση/τρώση δια βελόνης του τυφλού

COPD: Chronic obstructive pulmonary disease, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια

Covid-19 : Coronavirus Disease 2019

CRP: C-reactive protein, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη

CT: computerized tomography, αξονική τομογραφία

DIC: disseminated intravascular coagulation, διάχυτη ενδαγγειακή πήξη

DOACs: direct oral anticoagulants, άμεσα δρώντα αντιπηκτικά από το στόμα

DVT: deep venous thrombosis, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση

ESC: European Society of Cardiology

ETP: endogenous thrombin potential, ενδογενές δυναμικό της θρομβίνης

FVIIa: factor 7a, ενεργοποιημένος παράγοντας πήξης 7

GPVI: γλυκοπρωτεΐνη 6

HIFs: hypoxia-inducible factors

ICU: Intensive Care Unit, Μονάδα Εντατικής Θεραπείας

IFN-γ: interferon-γ, ιντερφερόνη-γ

IL-1: interleukin -1, ιντερλευκίνη -1

IL-6: interleukin-6, ιντερλευκίνη-6

ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis

LMWV: Low Molecular Weight Heparin, ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους

LPS: Lipopolysaccharides, λιποπολυσακχαρίτης

LRTI: lower respiratory tract infection, λοίμωξη κατώτερου αναπνευστικού

LVO: large vessel occlusion, απόφραξη μεγάλων αγγείων

MPO: myeloperoxidase, μυελοϋπεροξειδάση

MPs: microparticles, μικροσωματίδια

MPV: mean platelet volume, μέσος όγκος αιμοπεταλίων

MRI: magnetic resonance imaging, μαγνητική τομογραφία

Nf-κβ: nuclear factor-kappa beta, πυρηνικός παράγοντας - κάπα Β

NO : nitric oxide, μονοξείδιο του αζώτου

NETs: neutrophil extracellular traps, εξωκυττάρειες παγίδες των ουδετερόφιλων

OR: odds ratio, αναλογία πιθανοτήτων

PAD-4: protein arginine deiminase 4, απιμινάση της πεπτιδυλαργινίνης 4

PAF: platelet activating factor, παράγοντας ενεργοποίησης αιμοπεταλίων

PAI-1: plasminogen Activator Inhibitor-1, αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου

PAR: protease activated receptors, υποδοχείς ενεργοποιημένοι από πρωτεάση

PE : pulmonary embolism, πνευμονική εμβολή

rTFPI: recombinant tissue factor pathway inhibitor, ανασυνδυασμένος αναστολέας της οδού ιστικού παράγοντα

rTM: recombinant thrombomodulin, ανασυνδυασμένη θρομβομοντουλίνη

rTPA: recombinant tissue-type plasminogen activator, ανασυνδυασμένος ενεργοποιητής ιστικού πλασμινογόνου

RSV: respiratory syncytial virus, αναπνευστικός συγκυτιακός ιός

RCT: randomized clinical trial, τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη

SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

SFK: SRC family kinases, οικογένεια κινασών SRC

SOFA: sequential organ failure assessment

SYK: spleen tyrosine kinase, τυροσινική κινάση σπληνός

TAFI: thrombin-activatable fibrinolysis Inhibitor, αναστολέας της ινωδόλυσης μέσω ενεργοποίησης της θρομβίνης,

TF: tissue factor, ιστικός παράγοντας

TGA: thrombin generation assay

TMA: thrombotic microangiopathies, θρομβωτικές μικροαγγειοπάθειες

TNF-α: tumor necrosis factor-α, παράγοντας-άλφα νέκρωσης όγκου

TLR-4: Toll-like-receptors-4, ανάλογοι των toll υποδοχείς

UFH: Unfractionated Heparin, Μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη

VKA: Vitamin K Antagonists, Ανταγωνιστές βιταμίνης K

VTE: venous thromboembolism, φλεβική θρομβοεμβολή

WHO: World Health Organization, Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

vWF: von Willebrand factor, παράγοντας von Willebrand

## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 1. Εισαγωγή - Βιβλιογραφικό Υπόβαθρο

#### 1.1 Ορισμός και Εννοιολογική Προσέγγιση της Θρόμβωσης

Η θρόμβωση, δηλαδή ο σχηματισμός θρόμβου εντός των αιμοφόρων αγγείων, αποτελεί κρίσιμο παθολογικό μηχανισμό που μπορεί να εμποδίσει τη φυσιολογική ροή του αίματος και να οδηγήσει σε σοβαρές κλινικές επιπλοκές(1). Επηρεάζει τόσο το αρτηριακό όσο και το φλεβικό σύστημα και ευθύνεται για μεγάλο ποσοστό της παγκόσμιας νοσηρότητας και θνησιμότητας. Η διατήρηση της αγγειακής ευχέρειας απαιτεί την ισορροπία μεταξύ αιμοσφαιρίων, αιμοπεταλίων, παραγόντων πήξης, φλεγμονωδών μορίων και ενδοθηλιακής ακεραιότητας(2). Η διαταραχή αυτής της ομοιόστασης προδιαθέτει είτε σε υπερπηκτικότητα είτε σε αιμορραγικές διαταραχές, και σε ορισμένες περιπτώσεις –όπως στο σύνδρομο διάχυτης ενδοαγγειακής πήξης (DIC) ή σε κακοήθειες– μπορεί να συνυπάρχουν και οι δύο καταστάσεις(3). Η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος (VTE), που περιλαμβάνει την εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (DVT) και την πνευμονική εμβολή (PE), αποτελεί την τρίτη συχνότερη αιτία καρδιαγγειακής θνητότητας στις ΗΠΑ, με πάνω από 100 – 300.000 θανάτους ετησίως(4). Η θνητότητα από PE εμφανίζει ανοδική τάση, ιδιαίτερα σε άτομα κάτω των 65 ετών(5). Επιπλέον, νοσήματα με έντονη φλεγμονώδη δραστηριότητα, όπως η σήψη, οι φλεγμονώδεις εντερικές νόσοι και τα αυτοάνοσα, συνοδεύονται από υψηλό κίνδυνο θρομβώσεων, ακόμη και σε ασθενείς υπό προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή(6).

Η παραδοσιακή κατανόηση της παθογένεσης της φλεβικής θρόμβωσης στηρίζεται στην τριάδα του Virchow: φλεβική στάση, υπερπηκτικότητα και ενδοθηλιακή βλάβη(7). Ωστόσο, σύγχρονα δεδομένα αποκαλύπτουν ότι ανοσολογικοί και φλεγμονώδεις μηχανισμοί διαδραματίζουν καίριο ρόλο στην έναρξη και εξέλιξη της θρόμβωσης(8,9), επεκτείνοντας έτσι το θεωρητικό υπόβαθρο της Τριάδας σε ένα πιο σύνθετο ανοσο-αιμοστατικό μοντέλο(10).

#### 1.2 Λοίμωξη και Θρομβωτικές Επιπλοκές – Ιστορική Αναδρομή

Η σύνδεση μεταξύ λοιμώξεων και θρόμβωσης αναγνωρίζεται ήδη από τον 19ο αιώνα, ωστόσο μόλις τις τελευταίες δεκαετίες η κατανόηση αυτής της σχέσης εδραιώνεται επιστημονικά(11). Ιστορικά, οι λοιμώξεις θεωρούνταν “δευτερεύων” παράγοντας κινδύνου για VTE. Πλέον είναι σαφές ότι σε πληθώρα περιπτώσεων η θρόμβωση

εμφανίζεται ως άμεση επιπλοκή συστηματικών ή εντοπισμένων λοιμώξεων — ακόμη και σε απουσία άλλων παραγόντων κινδύνου(1).

Μελέτες δείχνουν ότι ο σχετικός κίνδυνος VTE μπορεί να αυξηθεί ως και 20 φορές σε άτομα με ενεργή λοίμωξη(11), με ιδιαίτερη έμφαση στην πνευμονία, τις ουρολοιμώξεις, τη βακτηριαιμία και τις φλεγμονές του στοματοφάρυγγα(12,13,14). Η χρονική συσχέτιση είναι επίσης χαρακτηριστική: ο κίνδυνος θρόμβωσης είναι υψηλότερος κατά τις πρώτες ημέρες της λοίμωξης και παραμένει αυξημένος για εβδομάδες(15).

### **1.3 Αλληλεπίδραση Ανοσολογικής και Πηκτικής Απόκρισης**

Ο όρος “ανοσο-θρόμβωση” (immunothrombosis) περιγράφει την εγγενή αλληλεπίδραση μεταξύ φλεγμονώδους και πηκτικού συστήματος ως ενοποιημένη βιολογική απόκριση του οργανισμού σε λοιμώξεις και τραυματισμούς(16). Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η αιμόσταση συμβάλει στον περιορισμό της αιμορραγίας και την αποκατάσταση του αγγειακού τοιχώματος. Ωστόσο, σε καταστάσεις έντονης και παρατεταμένης φλεγμονής, όπως συμβαίνει σε σήψη ή σε σοβαρές λοιμώξεις, η ισορροπία διαταράσσεται, οδηγώντας σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, ενεργοποίηση αιμοπεταλίων, αυξημένη έκκριση ιστικού παράγοντα (TF) και καταστολή της ινωδόλυσης(1,17).

Οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες όπως οι IL-6, TNF-α και IL-1β, επιδεινώνουν αυτή τη διαταραχή, ενισχύοντας την παραγωγή TF και αναστέλλοντας φυσικούς αντιπηκτικούς μηχανισμούς όπως η αντιθρομβίνη και η πρωτεΐνη C(11). Επιπλέον, σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν οι εξωκυττάρειες παγίδες ουδετεροφίλων (NETs : Neutrophil Extracellular Traps), τα DAMPs (damage-associated molecular patterns) και τα ελεύθερα ιστονικά μόρια που προάγουν την ενδοθηλιακή βλάβη και τη μικροθρόμβωση(18). Παράλληλα, ορισμένοι παθογόνοι μικροοργανισμοί έχουν την ικανότητα να επηρεάζουν άμεσα το πηκτικό σύστημα, είτε μέσω έκκρισης προπηκτικών πρωτεϊνών, είτε αναστέλλοντας την ινωδόλυση, επιδεινώνοντας έτσι την ήδη επιβαρυνόμενη κατάσταση(11).

### **1.4 Επιδημιολογικά Δεδομένα και Κλινική Σημασία**

Τα διαθέσιμα επιδημιολογικά δεδομένα επιβεβαιώνουν ότι η λοίμωξη αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση τόσο φλεβικής θρομβοεμβολής (VTE) όσο και αρτηριακής θρόμβωσης (π.χ. οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο)(1,11).

Η αυξημένη επίπτωση αφορά ευρύ ηλικιακό φάσμα και ποικίλα λοιμώδη αίτια — από οξείες βακτηριακές ή ιογενείς λοιμώξεις έως χρόνιες φλεγμονώδεις καταστάσεις(19,20).

Επιπλέον, ασθενείς με συστηματικές φλεγμονώδεις παθήσεις όπως η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, η παχυσαρκία και η νεοπλασία, διατρέχουν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο για πρώτο ή υποτροπιάζον επεισόδιο VTE, ακόμη και υπό αντιπηκτική αγωγή(21,22).

Παρά τη χρήση νεότερων αντιπηκτικών (DOACs) και την εφαρμογή προφυλακτικών στρατηγικών σε κλινικά περιβάλλοντα υψηλού κινδύνου, το ποσοστό θανάτων από πνευμονική εμβολή (PE) σε νεότερους ενήλικες παραμένει σταθερά αυξανόμενο, γεγονός που υπογραμμίζει την ανάγκη για στοχευμένες παρεμβάσεις με βάση την παθογένεια της ανοσοθρόμβωσης(23).

### **1.5 Νεότερα Δεδομένα από την Πανδημία COVID-19**

Η πανδημία COVID-19 ανέδειξε με emphaticό τρόπο τη στενή σχέση μεταξύ λοίμωξης, φλεγμονής και θρόμβωσης. Πλήθος μελετών ανέφεραν ότι ασθενείς με λοίμωξη από SARS-CoV-2 εμφάνιζαν αυξημένη συχνότητα τόσο φλεβικών (VTE) όσο και αρτηριακών θρομβώσεων, ακόμη και σε ήπιες μορφές της νόσου(24). Σε σοβαρές περιπτώσεις καταγράφηκε εκτεταμένη ενδοθηλιακή βλάβη, διάχυτη ενεργοποίηση του πηκτικού μηχανισμού και εμφάνιση διάχυτης ενδοαγγειακής πήξης (DIC)(25,26). Η παρουσία υπερφλεγμονώδους συνδρόμου (cytokine storm), με αυξημένα επίπεδα IL-6, φερριτίνης και D-dimers, σχετίστηκε με κακή πρόγνωση και αυξημένη θνητότητα(27).

Η κλινική σημασία της θρόμβωσης στην COVID-19 είναι κρίσιμη, καθώς συσχετίζεται με βαρύτερη νόσηση, αυξημένη ανάγκη μηχανικής υποστήριξης και υψηλότερη θνησιμότητα, ακόμη και σε ασθενείς χωρίς ιστορικό θρομβοφιλίας(27).

Η COVID-19 αποτέλεσε χαρακτηριστικό παράδειγμα ανοσοθρόμβωσης, οδηγώντας την επιστημονική κοινότητα στην ανάγκη επανεκτίμησης των θεραπευτικών στρατηγικών, με έμφαση σε συνδυασμένες αντιφλεγμονώδεις και αντιπηκτικές προσεγγίσεις(28).

Η διερεύνηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών μέσω των οποίων οι λοιμώξεις επηρεάζουν το αιμοστατικό σύστημα είναι θεμελιώδους σημασίας για τη σύγχρονη

ιατρική. Η παρούσα εργασία επιδιώκει να εμβαθύνει στους μηχανισμούς αυτούς και να εξετάσει τις υπάρχουσες θεραπευτικές προσεγγίσεις, αναδεικνύοντας προοπτικές για βελτιωμένη κλινική διαχείριση και μελλοντική έρευνα.

## **2. Θρόμβωση προκαλούμενη από Λοίμωξη: Παθοφυσιολογία και Θεραπευτικές Παρεμβάσεις**

Η θρόμβωση που προκαλείται δευτερογενώς από λοιμώδεις καταστάσεις αποτελεί μια ξεχωριστή και σύνθετη οντότητα, η οποία έχει απασχολήσει έντονα την επιστημονική κοινότητα την τελευταία δεκαετία. Νεότερες μελέτες αναδεικνύουν ότι λοιμώδεις παράγοντες μπορούν να πυροδοτήσουν ή να επιδεινώσουν την πηκτική δραστηριότητα μέσω αλληλοτροφοδοτούμενων μηχανισμών που εμπλέκουν τόσο το έμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα όσο και την αγγειακή ομοιοστασία. Η έννοια της ανοσοθρόμβωσης αποκρυσταλλώνει αυτή τη συστημική διασύνδεση, τονίζοντας ότι η φλεγμονώδης και η πηκτική απόκριση λειτουργούν ως ενιαίο βιολογικό σύστημα σε συνθήκες στρες όπως η λοίμωξη (17,18,29,30).

Ενδεικτικό είναι το κλινικό αποτύπωμα της COVID-19, όπου παρατηρήθηκε αξιοσημείωτη αύξηση του θρομβωτικού φορτίου σε ασθενείς με ή χωρίς άλλους παράγοντες κινδύνου(1,30–32). Το φαινόμενο αυτό ανέδειξε την ανάγκη για βαθύτερη κατανόηση των μοριακών και κυτταρικών μηχανισμών που διαμεσολαβούν την ανοσολογικά προκαλούμενη θρόμβωση, αλλά και για ανάπτυξη θεραπευτικών παρεμβάσεων που θα στοχεύουν συνδυαστικά τη φλεγμονή και την πήξη (17,33).

Το παρόν ειδικό μέρος της εργασίας επιχειρεί να εμβαθύνει αρχικά στην ανάλυση των κυριότερων παθοφυσιολογικών μηχανισμών που συνδέουν τη λοίμωξη με τη θρόμβωση, εστιάζοντας σε τέσσερις βασικούς πυλώνες: την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, τη δράση των φλεγμονωδών κυτοκινών, τη συμβολή των NETs και την εμφάνιση διάχυτης ενδαγγειακής πήξης (DIC). Στη συνέχεια, εξετάζονται δεδομένα από πειραματικά μοντέλα και κλινικές μελέτες, καθώς και οι υπάρχουσες και νεότερες θεραπευτικές παρεμβάσεις που έχουν προταθεί για τη διαχείριση αυτής της ιδιαίτερης μορφής θρόμβωσης(9,30,31,33), με στόχο την αξιολόγηση τους και την ανάδειξη μελλοντικών προοπτικών.

### **2.1 Παθοφυσιολογικοί Μηχανισμοί (ενδοθήλιο, κυτοκίνες, NETs, DIC)**

Η θρόμβωση που προκαλείται από λοίμωξη αποτελεί το αποτέλεσμα μιας πολύπλοκης και δυναμικής αλληλεπίδρασης ανάμεσα στο ανοσοποιητικό σύστημα και τον

μηχανισμό της αιμόστασης. Η σύγχρονη έννοια της ανοσοθρόμβωσης ερμηνεύει τη θρόμβωση ως μέρος της φυσιολογικής ανοσολογικής απόκρισης, με στόχο τον εγκλωβισμό και την εξουδετέρωση παθογόνων. Ωστόσο, η υπέρμετρη ενεργοποίηση αυτού του μηχανισμού οδηγεί σε παθολογική θρόμβωση, ιδιαίτερα σε καταστάσεις συστηματικής φλεγμονής, όπως η σήψη (1).

### **Ενδοθήλιο και Ενδοθηλιακή Δυσλειτουργία**

Το αγγειακό ενδοθήλιο αποτελεί μονοστοιβάδα κυττάρων που παρεμβάλλεται ανάμεσα στο αίμα και τα αγγειακά τοιχώματα και λειτουργεί ως φυσικός φραγμός μεταξύ των παραγόντων πήξης του αίματος και των εξωκυττάρων προθρομβωτικών στοιχείων της βασικής μεμβράνης. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, το ενδοθήλιο διατηρεί τον αντιπηκτικό και αντιφλεγμονώδη χαρακτήρα του μέσω της παραγωγής προστακυκλίνης, μονοξειδίου του αζώτου (NO), και της ενδοθηλιακής εστεράσης CD39(34,35), η οποία αποδομεί το ADP, ένα μόριο που προάγει τη συσσώρευση αιμοπεταλίων και τη θρόμβωση, και συνεπώς αποτρέπει την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων.

Επιπλέον, το ενδοθήλιο προάγει την ινωδόλυση, μέσω της σύνθεσης ενεργοποιητών πλασμινογόνου (tPA και uPA)(36,37), οι οποίοι αποτελούν κρίσιμους ρυθμιστές της διάλυσης των θρόμβων. Η ενδοθηλιακή επιφάνεια φιλοξενεί επίσης φυσικούς αντιπηκτικούς παράγοντες, όπως:

- τις γλυκοζαμινογλυκάνες, ηπαρίνη και χονδροϊτίνη (heparan sulfate HS, chondroitin sulfate CS)
- τον αναστολέα της οδού του ιστικού παράγοντα (TFPI),
- τον υποδοχέα της πρωτεΐνης C (EPCR),
- και την θρομβομοντουλίνη (TM)(38,39), η οποία ενεργοποιεί την αντιθρομβωτική και αντιφλεγμονώδη πρωτεΐνη C (APC).

Κατά την παρουσία λοίμωξης, φλεγμονής ή ισχαιμίας, το ενδοθήλιο χάνει τη φυσιολογική αντιπηκτική του δράση και υιοθετεί ένα προφλεγμονώδες και προπηκτικό φαινότυπο, υπό την επίδραση κυτοκινών (π.χ. TNF-α, IL-1β), υποξίας, βακτηριακών τοξινών και διαταραγμένης αιματικής ροής(10,38,40,41). Τα πρώιμα στάδια ενεργοποίησης χαρακτηρίζονται από:

- Καταστροφή του αντιθρομβωτικού γλυκοκάλυκα του ενδοθηλίου, με συνέπεια την απώλεια των θέσεων δέσμευσης για την αντιθρομβίνη III (42,43),

- Αποβολή των προστατευτικών μορίων EPCR και TM, οδηγώντας σε ελαττωμένη ενεργοποίηση της πρωτεΐνης C,
- Απελευθέρωση παραγόντων προσκόλλησης, όπως οι P-selectin, E-selectin, ICAM-1 και VCAM-1, οι οποίοι προάγουν την προσκόλληση και διήθηση λευκοκυττάρων.

Η P-selectin, ειδικά, αποθηκεύεται στα σωμάτια Weibel–Palade των ενδοθηλιακών κυττάρων και στα κοκκία α των αιμοπεταλίων(44,45) και απελευθερώνεται ταχύτατα στην επιφάνεια των κυττάρων(46–48) ως απάντηση σε ερεθίσματα όπως η θρομβίνη, η ισταμίνη, η βραδυκινίνη, ο TNF- $\alpha$ , βακτηριακές τοξίνες, επινεφρίνη ή η διαταραχή στην αιματική ροή. Η έκφρασή αυτών των μορίων έχει συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο VTE, ενώ διερευνάται η χρήση αναστολέων της P-sel και της E-sel ως φαρμακευτική παρέμβαση σε ασθενείς με αγγειοπάθεια σχετιζόμενη με COVID-19(49).

Ταυτόχρονα, παρατηρείται απελευθέρωση του παράγοντα von Willebrand (vWF)(50) στην επιφάνεια του ενδοθηλίου, ο οποίος:

- Συνδέεται με αιμοπετάλια μέσω του υποδοχέα GPIIb και προάγει την αρχική προσκόλληση τους,
- Δρα ως μοριακός συνδετικός κρίκος με λευκοκύτταρα μέσω των  $\beta$ 2-ιντεγκρινών και PSGL-1,
- Αυξάνει τη διαπερατότητα του ενδοθηλίου και ευνοεί τη φλεγμονώδη διήθηση(51).

Αυτός ο μηχανισμός είναι κοινός τόσο σε οξείες (σήψη, COVID-19) όσο και χρόνιες καταστάσεις (σακχαρώδης διαβήτης, παχυσαρκία, αυτοάνοσα νοσήματα), όπου η συνεχής ενεργοποίηση του ενδοθηλίου δημιουργεί ένα προθρομβωτικό και φλεγμονώδες μικροπεριβάλλον.

Η απώλεια του αντιθρομβωτικού χαρακτήρα του ενδοθηλίου οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή θρομβίνης, ενίσχυση της προσκόλλησης λευκοκυττάρων και αιμοπεταλίων και ενεργοποίηση του εξωγενούς μονοπατιού πήξης μέσω του TF.

Η χρόνια ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων προκαλεί τελικά προσκόλληση, διήθηση και μικροθρόμβωση, συμβάλλοντας στην παθογένεση σοβαρών αγγειακών επιπλοκών. Αξίζει να σημειωθεί ότι τα ενδοθηλιακά φαινοτυπικά χαρακτηριστικά διαφέρουν ανάλογα με τον τύπο του αγγείου (αρτηρίες, φλέβες, μικροαγγεία), γεγονός

που εξηγεί την εντοπισμένη θρομβωτική επιρρέπεια σε περιοχές όπως οι βαλβίδες των φλεβών ή τα σημεία στροβιλώδους αιματικής ροής(52,53).

### **Κυτοκίνες και Θρόμβωση που Προκαλείται από Λοίμωξη**

Οι κυτοκίνες αποτελούν θεμελιώδεις ρυθμιστικούς παράγοντες της φλεγμονώδους απόκρισης και της αλληλεπίδρασης μεταξύ του ανοσολογικού και αιμοστατικού συστήματος. Η φλεγμονή που συνοδεύει τις λοιμώξεις ενεργοποιεί πολλαπλές κυτταρικές σειρές – ιδιαίτερα λευκοκύτταρα και ενδοθηλιακά κύτταρα – οδηγώντας σε απελευθέρωση κυτοκινών που συμμετέχουν τόσο στην έναρξη όσο και στην εξέλιξη της θρόμβωσης.

### **Προφλεγμονώδεις Κυτοκίνες**

IL-1β, IL-6, TNF-α, IFN-γ και IL-17 έχουν αναδειχθεί ως κεντρικοί μοριακοί μεσολαβητές στην παθοφυσιολογία της VTE. Δρουν πολλαπλά, προάγοντας την έκφραση μορίων προσκόλλησης στο ενδοθήλιο, την ενεργοποίηση αιμοπεταλίων και μονοκυττάρων, την παραγωγή ιστικού παράγοντα (TF), και την επαγωγή NETosis.

- IL-6: Εκκρίνεται από πολλούς τύπους κυττάρων όπως τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα και συνδέεται με την ενεργοποίηση του ενδοθηλίου και την έκφραση CCL2, ICAM-1 και VCAM-1. Σε ζωικά μοντέλα, η αναστολή της IL-6 οδηγεί σε μειωμένη φλεγμονώδη διήθηση και ινωτική αναδιαμόρφωση του φλεβικού τοιχώματος, με πιθανή σημασία για την πρόληψη του μεταθρομβωτικού συνδρόμου(54,55).
- IFN-γ: Παράγεται από NK κύτταρα και T-λεμφοκύτταρα, και έχει βρεθεί ότι ενισχύει τον σχηματισμό θρόμβων μέσω επαγωγής NETosis. Εντούτοις, επιδρά αρνητικά στη λύση του θρόμβου, περιορίζοντας τη νεοαγγειογένεση μέσω αναστολής έκφρασης VEGF και MMP-9(55).
- IL-1β: Ενεργοποιείται μέσω του φλεγμονοσώματος NLRP3(56) και ενισχύει τη θρομβογένεση υπό υποξικές συνθήκες, προάγοντας την ενεργοποίηση αιμοπεταλίων και την παραγωγή ιστικού παράγοντα.
- IL-17A: Δρα συνεργικά με TNF-α για να αυξήσει την έκφραση μορίων προσκόλλησης και τη διήθηση ουδετερόφιλων. Προάγει την ενεργοποίηση και συσσώρευση αιμοπεταλίων, ενώ ενισχύει το σχηματισμό NETs, συμβάλλοντας στην παθογένεση της VTE(57).

- TNF-α: Εμπλέκεται τόσο στη φλεγμονή όσο και στη λύση του θρόμβου. Αν και η δράση του παραμένει διφορούμενη, υπάρχουν ενδείξεις ότι προάγει την ινωδόλυση και τη νεοαγγείωση μέσω ενεργοποίησης των MMPs, κυρίως MMP-2 και MMP-9(58).

### **Αντιφλεγμονώδεις Κυτοκίνες**

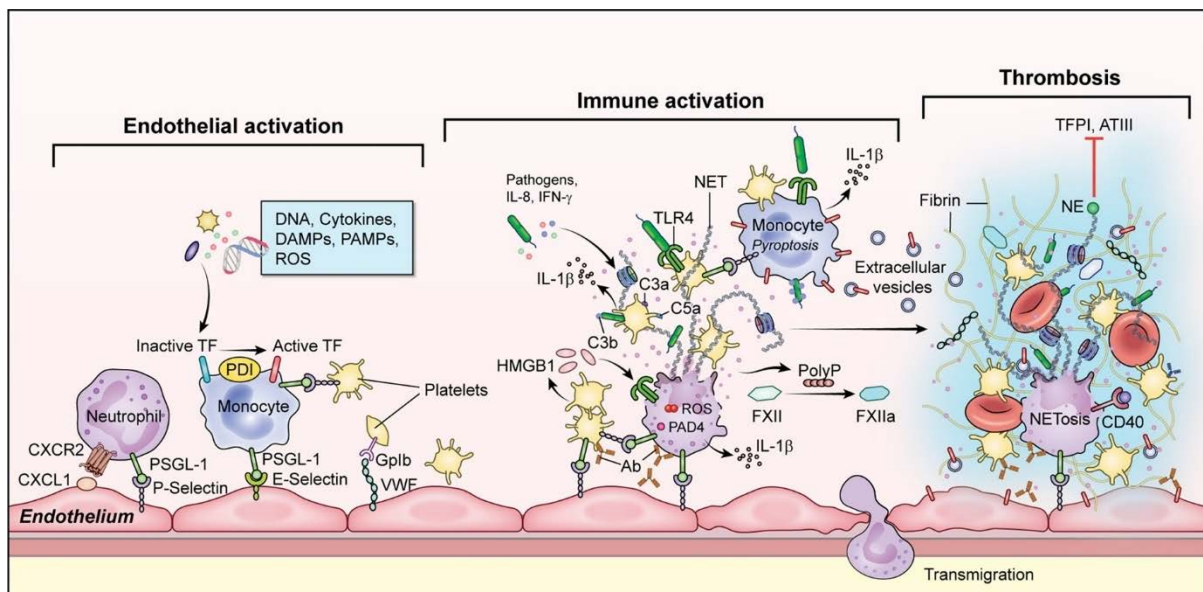
Η IL-10 αναστέλλει την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών από APCs και εμποδίζει την ενεργοποίηση των T και NK κυττάρων. Σε μοντέλα VTE, η χορήγηση IL-10 οδηγεί σε μείωση του μεγέθους του θρόμβου και περιορισμό της φλεγμονής του φλεβικού τοιχώματος(59).

### **Εξωκυττάρια Παγίδες Ουδετερόφιλων (NETs)**

Τα ουδετερόφιλα αποτελούν βασικά κύτταρα της έμφυτης ανοσίας, τα οποία αναγνωρίζουν παθογόνους παράγοντες μέσω υποδοχέων όπως οι TLRs, NOD-like και C-type lectin receptors, ενεργοποιώντας άμεσα μηχανισμούς άμυνας όπως η φαγοκυττάρωση, η αποκοκκίωση και η παραγωγή Εξωκυττάρια Παγίδων Ουδετερόφιλων (Neutrophil Extracellular Traps – NETs). Οι NETs(1) είναι κολλώδεις δομές που μοιάζουν με ιστό, αποτελούμενες από ένα ικρίωμα αποσυμπηκνωμένης χρωματίνης, επενδυμένο με κυτοσολικές και κοκκώδεις πρωτεΐνες (π.χ. ιστόνες, μυελοϋπεροξειδάση, ελαστάση), οι οποίες συνδυάζουν αντιμικροβιακές και άλλες δράσεις.

Η NETosis(60) είναι μία καλά ρυθμισμένη μορφή κυτταρικού θανάτου διαφορετική από την απόπτωση και νέκρωση, η οποία ενεργοποιείται από ποικίλα ερεθίσματα όπως κυτοκίνες, αυτοαντισώματα, ενεργοποιημένα αιμοπετάλια, μικροβιακά προϊόντα ή ιούς (π.χ. SARS-CoV-2). Η διαδικασία περιλαμβάνει:

- ενεργοποίηση υποδοχέων επιφανείας και μηχανοαισθητήρων,
- απελευθέρωση ασβεστίου και παραγωγή ROS,
- κιτρουλίνωση ιστονών από το ένζυμο PAD4,
- αποσύνθεση του πυρηνικού φακέλου και εξώθηση του DNA στο εξωκυττάριο διαμέρισμα.



Εικόνα 1: Κυτταρικό μοντέλο πήξης. Πηγή: Colling et al, 2021(1)

Οι NETs δρουν ως γεφύρωση μεταξύ του ανοσοποιητικού και αιμοστατικού συστήματος, συμμετέχοντας στην έννοια της ανοσοθρόμβωσης (immunothrombosis). Μπορούν:

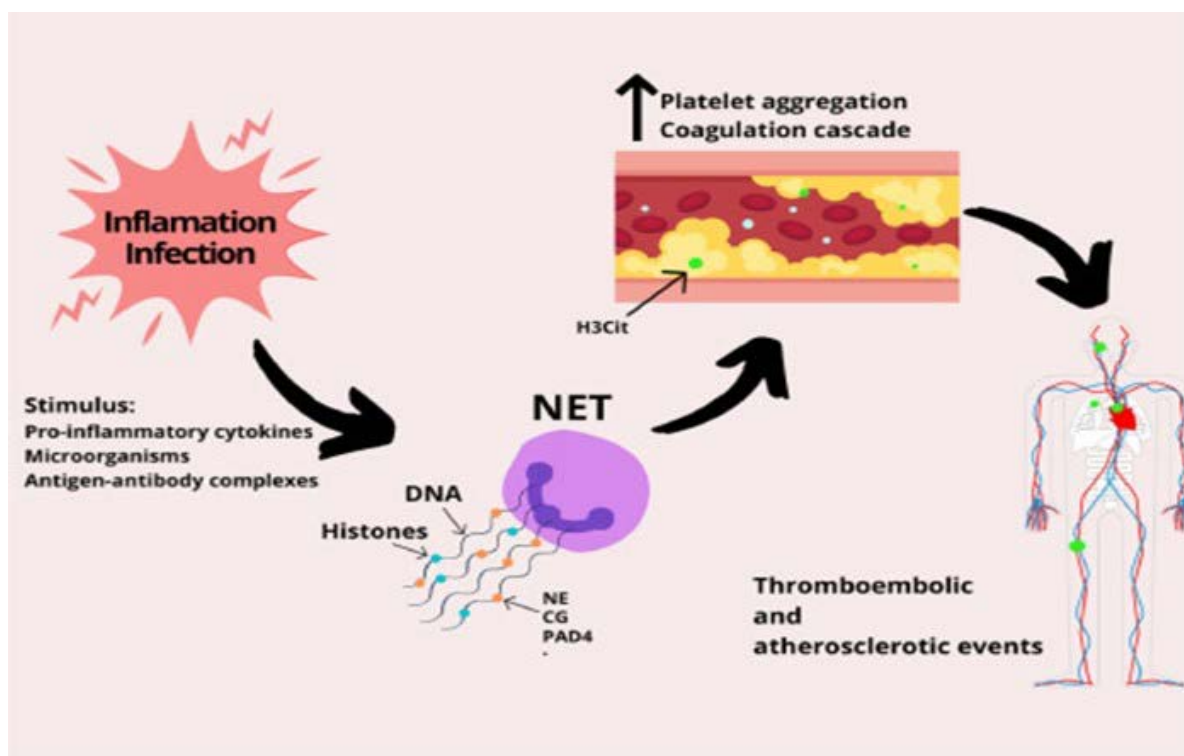
- να ενεργοποιήσουν άμεσα τον καταρράκτη της πήξης (π.χ. μέσω του παράγοντα XII),
- να παρέχουν επιφάνεια για πολυμερισμό ινικής και προσκόλληση αιμοπεταλίων,
- να παγιδεύσουν ερυθρά αιμοσφαίρια και αναστολείς της ινωδόλυσης (όπως tPA),
- να απενεργοποιήσουν φυσικούς αντιπηκτικούς παράγοντες (όπως η πρωτεΐνη C και η αντιθρομβίνη),
- να εκφράζουν παράγοντες πήξης (π.χ. ιστικό παράγοντα, θρομβίνη).

Υπερβολική ή παρατεταμένη NETosis παρατηρείται σε νοσήματα όπως Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (APS), Θρομβωτική Θρομβοπενική Πορφύρα (TTP), HIT, COVID-19, VITT, ΣΕΛ, προεκλαμψία, αγγειίτιδες. Τα NETs ανιχνεύονται σε αρτηριακούς, φλεβικούς και μικροαγγειακούς θρόμβους σε ασθενείς με τα παραπάνω νοσήματα.

Η στοχευμένη αναστολή των NETs αποτελεί ενεργό πεδίο έρευνας(61). Μελετώνται:

- αναστολείς της PAD4 (αν και δύσκολοι στην κλινική εφαρμογή),

- μονοκλωνικά αντισώματα κατά κιτρολλινοποιημένων ιστονών,
- ριβονουκλεάσες όπως η recombinant DNase I,
- χρήση ήδη υπαρχόντων φαρμάκων όπως η κολχικίνη, η διπυριδαμόλη, το fostamatinib(62,63).



Εικόνα 2 : Ο ρόλος των NETs στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και της πήξης. Πηγή: De Nardi et al., 2024(8)

### Διάχυτη Ενδαγγειακή Πήξη (ΔΕΠ)

Η Διάχυτη Ενδαγγειακή Πήξη (ΔΕΠ) αποτελεί μια σύνθετη, επίκτητη διαταραχή του αιμοστατικού συστήματος που χαρακτηρίζεται από εκτεταμένη ενεργοποίηση της πήξης, σχηματισμό μικροθρόμβων, κατανάλωση παραγόντων πήξης και αιμοπεταλίων και πιθανή αιμορραγία. Στο επίκεντρο της παθοφυσιολογίας της ΔΕΠ βρίσκεται η δυσλειτουργική αλληλεπίδραση φλεγμονής και αιμόστασης, με το ενδοθήλιο, τα αιμοπετάλια και τα λευκοκύτταρα να παίζουν πρωταγωνιστικό ρόλο(64).

Κατά τη διάρκεια σοβαρών λοιμώξεων όπως η σήψη, παρατηρείται μαζική ενεργοποίηση των μονοκυττάρων και των ουδετερόφιλων, τα οποία παράγουν κυτοκίνες και ιστικό παράγοντα (Tissue Factor – TF), προωθώντας τη θρομβογένεση μέσω του εξωγενούς μονοπατιού πήξης(65).

Τα αιμοπετάλια, επιπλέον του ρόλου τους στην αιμόσταση, συμμετέχουν ενεργά στη φλεγμονή, αλληλεπιδρώντας με λευκοκύτταρα και ενδοθήλιο μέσω μορίων προσκόλλησης όπως τα P-selectin και CD40L, επιτείνοντας την ανοσοθρόμβωση(66).

Σημαντικό ρόλο διαδραματίζει και η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, όπου η αποδόμηση του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα (glycocalyx) αυξάνει τη διαπερατότητα των αγγείων, μειώνει τις αντιπηκτικές επιφάνειες και ενισχύει την επαφή του TF με τους παράγοντες πήξης(67).

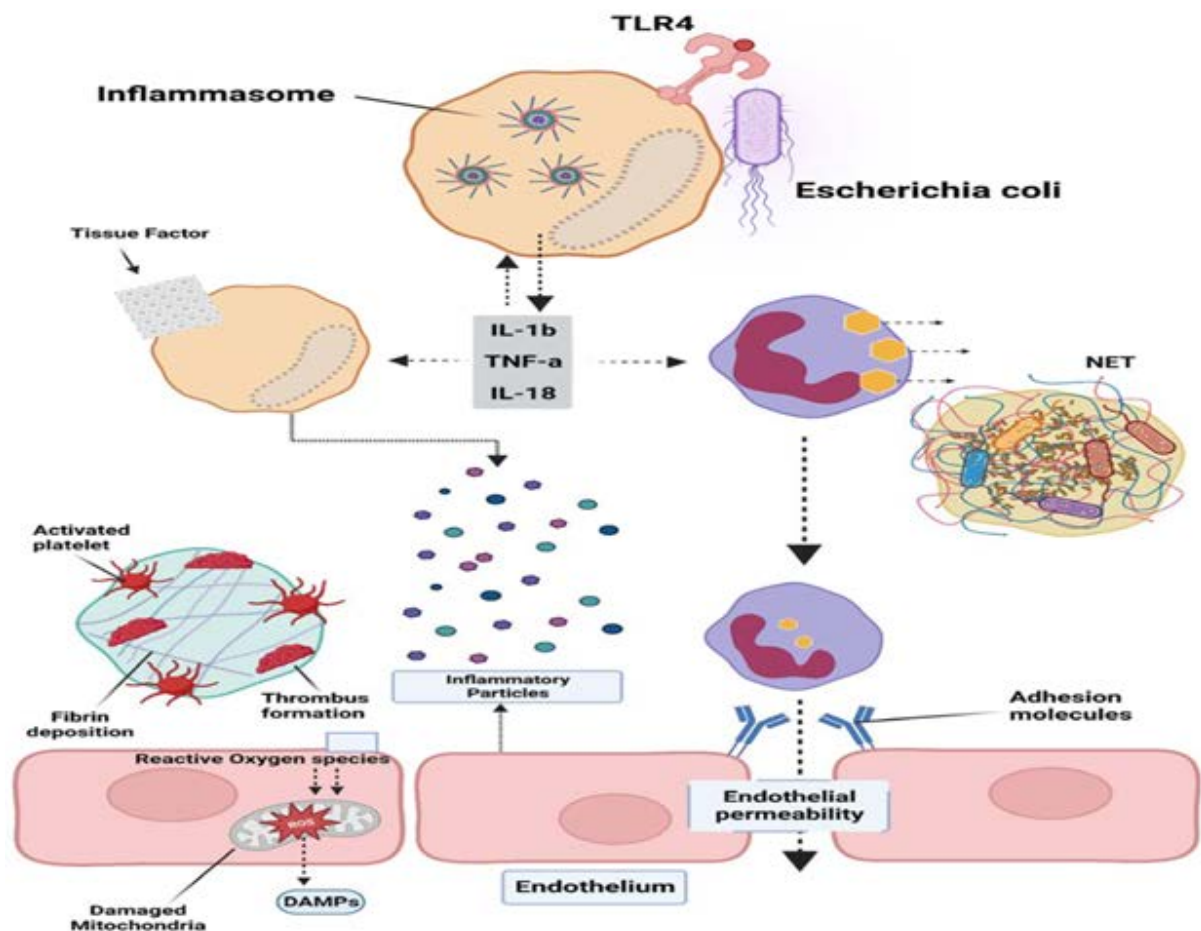
Στη ΔΕΠ, ανιχνεύονται αυξημένα επίπεδα D-dimers, συμπλέγματα θρομβίνης-αντιθρομβίνης (TAT complexes), προϊόντα διάσπασης του ινώδους (FDPs), υποδηλώνοντας κατάρρευση του φυσιολογικού αιμοστατικού ελέγχου.

Επιπλέον, μελέτες έχουν δείξει πως κατά τη σήψη:

- Παρατηρείται μείωση του ADAMTS13, ενζύμου που διασπά τον υπερμεγέθη παράγοντα von Willebrand (ULVWF), με συνέπεια την συσσώρευση VWF και αυξημένο κίνδυνο μικροαγγειακής θρόμβωσης(68).
- Τα μικροσωματίδια που προέρχονται από ενεργοποιημένα αιμοπετάλια και λευκοκύτταρα φέρουν ιστικό παράγοντα και ενισχύουν την τοπική προπηκτικότητα(69).

Η ενεργοποίηση του ενδογενούς μονοπατιού πήξης, μέσω του παράγοντα XII, ενισχύεται από επιφάνειες όπως οι εξωκυττάρια παγίδες ουδετερόφιλων (NETs) και κυτταρικά κατάλοιπα(70).

Η ΔΕΠ οδηγεί σε διάχυτη μικροαγγειακή απόφραξη, με αποτέλεσμα πολυοργανική ανεπάρκεια. Ταυτόχρονα, η κατανάλωση παραγόντων πήξης και αιμοπεταλίων αυξάνει τον κίνδυνο σοβαρής αιμορραγίας. Ο βαθμός ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων και των λευκοκυττάρων έχει συσχετιστεί με τη σοβαρότητα της σήψης και την έκβαση των ασθενών(71).



Εικόνα 3: Παθοφυσιολογία της ΔΕΠ στη σήψη. Πηγή: Unar et al., 2023(72)

## 2.2 Ρόλος Παθογόνων και Πειραματικά Μοντέλα

Η συμβολή των λοιμωδών παραγόντων στην ενεργοποίηση θρομβωτικών μηχανισμών αποτελεί αντικείμενο εντατικής μελέτης τις τελευταίες δεκαετίες, ιδιαίτερα στο πλαίσιο συστηματικών φλεγμονωδών καταστάσεων όπως η σήψη. Η ετερογένεια των παθογόνων και των μηχανισμών δράσης τους επιβάλλει τη διερεύνηση διαφορετικών οδών με τις οποίες επιδρούν στο αιμοστατικό σύστημα. Στην παρούσα ενότητα εξετάζονται διακριτά οι βακτηριακές και οι ιογενείς λοιμώξεις, εστιάζοντας σε προκλινικά και πειραματικά δεδομένα που αποκαλύπτουν τις παθοφυσιολογικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ μικροβίων, κυτταρικών τύπων του ξενιστή και στοιχείων του πηκτικού μηχανισμού.

### 2.2.1 Βακτηριακές Λοιμώξεις και Θρόμβωση

Οι βακτηριακές λοιμώξεις, ιδίως σε συνθήκες συστηματικής διασποράς ή σήψης, αποτελούν σημαντικούς πυροδότες προθρομβωτικής δραστηριότητας. Τα παθογόνα βακτήρια δρουν άμεσα ή έμμεσα στον πηκτικό μηχανισμό, είτε μέσω παραγωγής λιποπολυσακχαριτών (LPS), είτε μέσω επαφής με το ενδοθήλιο και τα αιμοπετάλια.

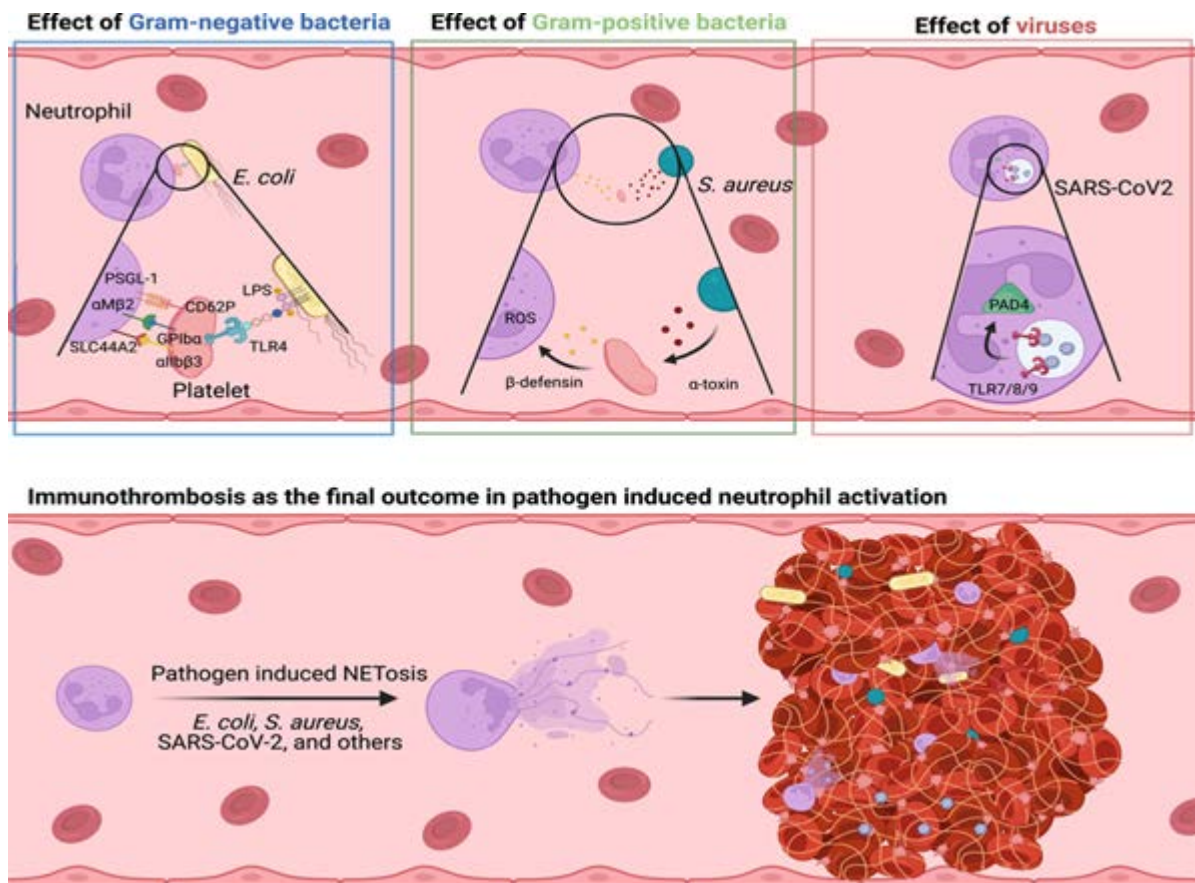
Ένα από τα πιο καθιερωμένα πειραματικά μοντέλα είναι η χορήγηση LPS – ενός δομικού συστατικού της εξωτερικής μεμβράνης των gram-αρνητικών βακτηρίων – το οποίο αναγνωρίζεται από τον υποδοχέα TLR4 στα κύτταρα του ανοσοποιητικού, προκαλώντας ενεργοποίηση της οδού NF-κΒ και έκκριση προφλεγμονωδών κυτοκινών όπως οι IL-1, IL-6 και TNF-α(64). Αυτή η φλεγμονώδης διέγερση οδηγεί σε αυξημένη έκφραση του ιστικού παράγοντα (TF), προάγοντας την τοπική και συστηματική ενεργοποίηση της πήξης και συμβάλλοντας σε μία υπερπηκτική κατάσταση.

Ένα πιο ρεαλιστικό και πολυπαραγοντικό μοντέλο είναι η απολίνωση και παρακέντηση του τυφλού (CLP), το οποίο προσομοιάζει την πολυμικροβιακή περιτονίτιδα και αναπαράγει τις πολύπλοκες ανοσολογικές και θρομβωτικές αποκρίσεις που παρατηρούνται σε ασθενείς με σήψη(69). Το μοντέλο αυτό προκαλεί απελευθέρωση βακτηρίων και μικροβιακών παραγόντων στην περιτοναϊκή κοιλότητα, με αποτέλεσμα την ταχεία ενεργοποίηση της έμφυτης ανοσίας, την παραγωγή προφλεγμονωδών μεσολαβητών και την ενεργοποίηση του καταρράκτη της πήξης.

Εκτός από τα ενδοτοξιναιμικά μοντέλα, σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν και οι μελέτες που βασίζονται στη χορήγηση ζωντανών βακτηρίων. Για παράδειγμα, έχει φανεί ότι η *Salmonella enterica* μπορεί να ενεργοποιήσει τα αιμοπετάλια μέσω ποδοπλανίνης και υποδοχέων C-type lectin(66), ενώ η *Pseudomonas aeruginosa* συσχετίζεται με παρεμπόδιση της ινωδόλυσης και εμφάνιση ARDS. Παρόμοια ευρήματα έχουν αναφερθεί και για το *Bacillus anthracis*, με επιδράσεις στη σύσταση των ηπατικών θρόμβων και την ενεργοποίηση της πήξης(73).

Επιπλέον, μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι η παρουσία παθογόνων όπως *Escherichia coli* και *Staphylococcus aureus* μπορεί να προάγει το σχηματισμό NETs και την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, οδηγώντας σε ανοσοθρόμβωση(70). Οι NETs λειτουργούν ως επιφάνειες ενεργοποίησης της πήξης, ενώ οι μικροβιακές πρωτεΐνες μπορούν να παρακάμψουν τους φυσιολογικούς ανασταλτικούς μηχανισμούς του ενδογενούς αντιπηκτικού συστήματος.

Τα παραπάνω δεδομένα αποδεικνύουν ότι οι βακτηριακές λοιμώξεις, ανεξάρτητα από το είδος του μικροοργανισμού ή το κλινικό πλαίσιο, διαθέτουν ισχυρή θρομβογόνο δυναμική, η οποία αξίζει περαιτέρω μελέτη και αξιολόγηση για την ανάπτυξη στοχευμένων θεραπειών.



Εικόνα 4: Σχηματισμός NET ως απάντηση σε διαφορετικά παθογόνα και η συμβολή τους στην ανοσοθρόμβωση.  
Πηγή: Van Bruggen et al., 2023(74)

### 2.2.2 Ιογενείς Λοιμώξεις και Θρόμβωση

Οι ιογενείς λοιμώξεις έχουν αναγνωριστεί ως σημαντικοί πυροδοτικοί παράγοντες διαταραχών της αιμόστασης, οδηγώντας τόσο σε αιμορραγικές όσο και σε θρομβωτικές επιπλοκές. Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί μέσω των οποίων οι ιοί επηρεάζουν την πηκτική ισορροπία του ξενιστή είναι σύνθετοι και περιλαμβάνουν άμεση βλάβη του ενδοθηλίου, ενεργοποίηση αιμοπεταλίων, αυξημένη έκφραση ιστικού παράγοντα (TF), ενεργοποίηση του συμπληρώματος, και διαταραχή της ινωδολύσης.

Μελέτες σε ζωικά μοντέλα και *in vitro* καλλιέργειες ενδοθηλιακών κυττάρων έχουν καταδείξει ότι ιοί όπως ο SARS-CoV-2, ο ιός Έμπολα και ο ιός της γρίπης πυροδοτούν ανοσοθρομβωτικές αποκρίσεις που μοιάζουν με αυτές της σήψης. Τα μοντέλα αυτά, αν και διαφέρουν σημαντικά ανά ιό, αποκαλύπτουν κοινούς παθολογικούς μηχανισμούς όπως η υπερέκφραση προφλεγμονωδών κυτοκινών (IL-6, TNF-α), η έκλυση NETs, η αυξημένη παρουσία του von Willebrand παράγοντα και η δυσλειτουργία της πρωτεΐνης C.

### **Ιός Έμπολα**

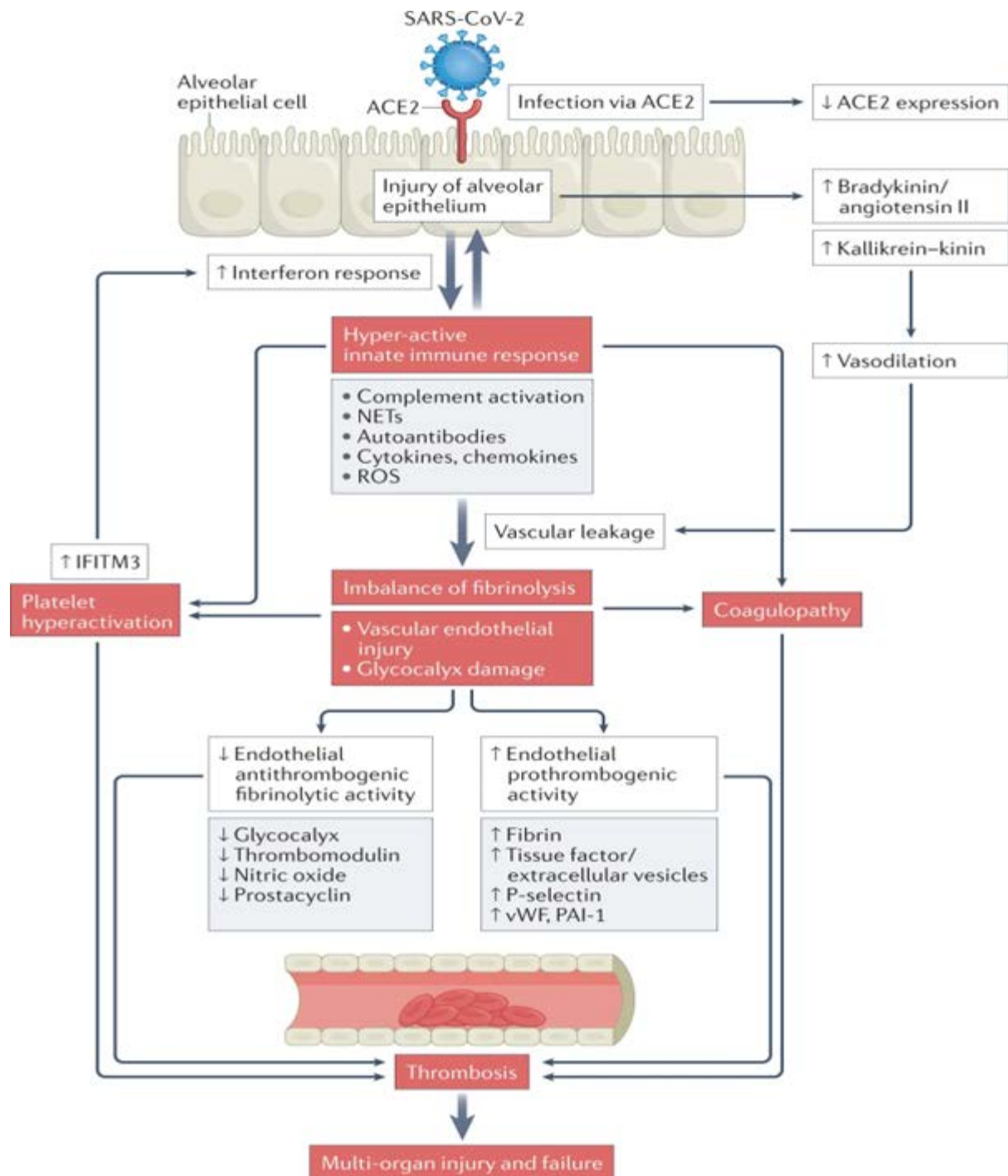
Ο ιός Έμπολα αποτελεί κλασικό παράδειγμα ιογενούς αιμορραγικού πυρετού με έντονη συμμετοχή του συστήματος πήξης. Προκαλεί εκτεταμένη ενδοθηλιακή βλάβη και ενεργοποίηση του TF, οδηγώντας σε διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (ΔΕΠ). Η απελευθέρωση φλεγμονωδών κυτοκινών και μικροσωματιδίων από μακροφάγα συμβάλλει επιπλέον στη διαταραχή της αιμόστασης. Η σοβαρή καταστολή της πρωτεΐνης C θεωρείται κρίσιμος παράγοντας στην πρόκληση προπηκτικής κατάστασης. Πειραματικά μοντέλα πρωτεύοντων πλην του ανθρώπου (non-human primates) προσφέρουν πολύτιμα δεδομένα λόγω της φυσιολογικής ομοιότητας στην ανοσολογική απόκριση(75).

### **Ιός Γρίπης**

Η εποχική και πανδημική γρίπη έχει επίσης συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο φλεβικής και αρτηριακής θρόμβωσης, όπως φλεβική θρομβοεμβολή, έμφραγμα του μυοκαρδίου και ισχαιμικό ΑΕΕ. Η φλεγμονώδης απόκριση στον ιό ενεργοποιεί τον καταρράκτη της πήξης μέσω παραγωγής θρομβίνης, ενώ παράλληλα παρατηρείται ελάττωση της αντιπηκτικής δραστηριότητας της πρωτεΐνης C. Η βλάβη του ενδοθηλίου, η αυξημένη έκφραση VWF και η τοπική μικροθρόμβωση στα πνευμονικά τριχοειδή σχετίζονται με την εμφάνιση ARDS. Πειραματικά μοντέλα με μολυσμένα ποντίκια έχουν χρησιμοποιηθεί για τη μελέτη αυτών των μηχανισμών(76).

### **Ιός SARS-CoV-2**

Η COVID-19 αποτελεί την πιο πρόσφατη και εκτενώς μελετημένη περίπτωση ιογενούς λοίμωξης που σχετίζεται με θρομβωτικές επιπλοκές. Ο ιός προσβάλλει ενδοθηλιακά κύτταρα μέσω του υποδοχέα ACE2(26,77), προκαλώντας την απελευθέρωση κυτοκινών(78), ενεργοποίηση μορίων προσκόλλησης (π.χ. P-selectin), και απελευθέρωση του VWF. Η ενεργοποίηση αιμοπεταλίων και η αυξημένη έκφραση TF ενισχύουν περαιτέρω την πήξη, ενώ ταυτόχρονα η αυξημένη παραγωγή NETs(79) συμβάλλει στην ενδοθηλιακή βλάβη και μικροαγγειακή θρόμβωση. Η υποϊνωδύλωση(80) παρατηρείται συχνά, με αυξημένα επίπεδα του αναστολέα PAI-1 και του TAFI. Σε σοβαρές περιπτώσεις, η κατάσταση αυτή εξελίσσεται σε γενικευμένο θρομβωτικό φαινότυπο με πολλαπλή οργάνική δυσλειτουργία.



Εικόνα 5: Οδός που συμβάλλει στην υπερπηκτικότητα που σχετίζεται με COVID-19. Πηγή: Conway et al., 2022(33)

Τα παραπάνω δεδομένα αναδεικνύουν ότι οι ιογενείς λοιμώξεις συνιστούν έναν σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ανοσοθρόμβωσης, και οι μηχανισμοί τους πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την κλινική διαχείριση των ασθενών.

Πίνακας 1:Βασικοί Μηχανισμοί Θρόμβωσης στις ιογενείς Λοιμώξεις

| Ιός        | Βασικοί Μηχανισμοί Θρόμβωσης                                                            |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Έμπολα     | DIC με μικρο - και μακροθρομβώσεις, ενδοθηλιακή καταστροφή, υπερπηκτική κατάσταση       |
| Γρίπη      | ενεργοποίηση ενδοθηλίου και αιμοπεταλίων, αύξηση vWF, μειωμένη ινωδόλυση                |
| SARS-CoV-2 | ενδοθηλιακή βλάβη, καταιγίδα κυτοκινών, NETs, ενεργοποίηση συμπληρώματος, ανοσοθρόμβωση |

## 2.3 Θεραπευτικές Παρεμβάσεις

Η κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών μέσω των οποίων οι λοιμώξεις συμβάλλουν στην ανάπτυξη θρομβωτικών επιπλοκών έχει οδηγήσει στην ανάδειξη νέων θεραπευτικών στόχων. Αν και οι αντιπηκτικές θεραπείες αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο στη διαχείριση της θρόμβωσης, η πολυπλοκότητα της ανοσοθρομβωτικής απόκρισης υποδηλώνει την ανάγκη για πολυπαραγοντικές στρατηγικές που περιλαμβάνουν και την τροποποίηση της φλεγμονώδους αντίδρασης.

Στο παρόν κεφάλαιο, εξετάζονται οι κύριες κατηγορίες θεραπευτικών παρεμβάσεων που έχουν εφαρμοστεί ή προταθεί για τη θρόμβωση που προκαλείται από λοιμώξεις, με έμφαση τόσο στις καθιερωμένες πρακτικές όσο και σε νεότερες ή πειραματικές προσεγγίσεις που στοχεύουν συγκεκριμένους ανοσολογικούς και πηκτικούς μηχανισμούς.

### 2.3.1 Αντιπηκτική θεραπεία σε λοιμώξεις

Η αυξημένη επίπτωση θρομβωτικών επιπλοκών σε σηπτικά και βαρέως πάσχοντα άτομα έχει καταστήσει την αντιπηκτική θεραπεία βασικό πεδίο έρευνας και κλινικής παρέμβασης. Παρά την ευρεία χρήση της ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους (HXMΒ) για τη θρομβοπροφύλαξη, δεν υφίστανται προς το παρόν εξειδικευμένα θεραπευτικά πρωτόκολλα που να στοχεύουν αποκλειστικά τη θρόμβωση επαγόμενη από λοιμώξεις(11). Η επιλογή και χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής βασίζεται κυρίως σε

καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες για μη χειρουργικούς ασθενείς υψηλού κινδύνου(81).

### **Χρήση της Ηπαρίνης**

Η ηπαρίνη, κυρίως σε μορφή ΗΧΜΒ, αποτελεί την πλέον συχνά χρησιμοποιούμενη αντιπηκτική θεραπεία. Δρα μέσω ενεργοποίησης της αντιθρομβίνης (ΑΤ), αναστέλλοντας τη θρομβίνη και τον παράγοντα Χα, ενώ παράλληλα φαίνεται να διαταράσσει τις NETs μέσω αλληλεπίδρασης με ιστόνες(82,83). Αν και η χρήση της είναι ευρέως διαδεδομένη στην κλινική πράξη, οι τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν δείξει αντικρουόμενα αποτελέσματα.

Μια σειρά από μεταanalύσεις έχουν εξετάσει την αποτελεσματικότητα της UFH σε ασθενείς με σήψη. Μια σημαντική μετα-ανάλυση(84) από τον Zarychanski et al. (2015), που περιέλαβε 2.477 ασθενείς από έξι τυχαιοποιημένες μελέτες, ανέδειξε ότι η χορήγηση ηπαρίνης σε ασθενείς με σήψη συσχετίστηκε με οριακή μείωση της θνησιμότητας (RR 0.88, 95% CI 0.77–1.00,  $I^2 = 0\%$ ). Η απόλυτη μείωση κινδύνου ήταν  $-3,48\%$  (95% CI  $-6,90\%$  έως  $-0,05\%$ ). Ωστόσο, η συνολική ισχύς της τεκμηρίωσης κρίθηκε χαμηλή λόγω ασαφούς μεθοδολογικής ποιότητας στις περισσότερες μελέτες.

Επίσης, δεν διαπιστώθηκε σημαντική αύξηση του αιμορραγικού κινδύνου σε σύγκριση με placebo ή συνήθη αγωγή (RR 0.79, 95% CI 0.53–1.17). Αντιθέτως, σε μικρό αριθμό ασθενών που συνέκριναν ηπαρίνη με άλλους αντιπηκτικούς παράγοντες, παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος σοβαρής αιμορραγίας (RR 2.14, 95% CI 1.07–4.30), αν και η ισχύς αυτών των δεδομένων είναι περιορισμένη λόγω μικρού μεγέθους δείγματος.

Δεν κατέστη δυνατή η αξιολόγηση της δοσολογίας ή της διάρκειας της θεραπείας λόγω ελλιπούς αναφοράς. Συνολικά, η μελέτη αυτή ενισχύει την υπόθεση πιθανού οφέλους της ηπαρίνης στη σήψη, ιδίως σε συγκεκριμένες υποομάδες, αλλά υπογραμμίζει και την ανάγκη για περαιτέρω υψηλής ποιότητας RCTs.

Αντίστοιχα, πρόσφατα δεδομένα από τις βάσεις MIMIC-III και IV επιβεβαίωσαν ότι η προφυλακτική ή πρώιμη θεραπευτική χορήγηση UFH μειώνει σημαντικά τη νοσοκομειακή θνησιμότητα σε ασθενείς με SIC (sepsis induced coagulopathy)(85,86). Η μετα-ανάλυση του Zhang et al. (2022), που περιέλαβε 15 RCTs με 2617 ασθενείς, υποστήριξε ότι η UFH μπορεί να βελτιώσει στατιστικά σημαντικά την εμφάνιση MODS, ενώ σαν δευτερογενή αποτελέσματα ανέδειξε μείωση στη διάρκεια νοσηλείας στη

ΜΕΘ (LOS) και περιορισμό της ανάγκης για μηχανικό αερισμό, χωρίς να αυξάνονται στατιστικά σημαντικά οι αιμορραγικές επιπλοκές(87).

Ωστόσο, η επιλογή του κατάλληλου ασθενούς, η σωστή χρονική στιγμή παρέμβασης και η βέλτιστη δοσολογία παραμένουν ανοιχτά ερωτήματα. Η εφαρμογή κριτηρίων όπως τα “Sepsis-Induced Coagulopathy” (SIC) που προτάθηκαν από την ISTH (2017–2019) μπορεί να βοηθήσει στην πρώιμη αναγνώριση ασθενών που ενδέχεται να ωφεληθούν από αντιπηκτική θεραπεία(88).

### **Ανασυνδυασμένες Αντιπηκτικές Πρωτεΐνες**

Πολλαπλοί αντιπηκτικοί παράγοντες έχουν αξιολογηθεί σε κλινικές δοκιμές με αντικρουόμενα αποτελέσματα:

- Αντιθρομβίνη III (AT III):

Έχει δοκιμαστεί με στόχο την αναπλήρωση της καταναλωθείσας αντιθρομβίνης κατά τη σήψη. Σε μελέτες όπως η KyberSept(89), δεν επιβεβαιώθηκε σημαντικό όφελος ως προς τη θνησιμότητα, ενώ παρατηρήθηκε αύξηση του αιμορραγικού κινδύνου ιδίως όταν συγχρηγούνταν ηπαρίνη. Ωστόσο, υποομαδική ανάλυση της ίδιας μελέτης έδειξε πιθανό όφελος σε ασθενείς που δεν λάμβαναν ταυτόχρονη αντιπηκτική αγωγή, γεγονός που υποδεικνύει ότι ο αιμορραγικός κίνδυνος συνδέεται εν μέρει με τη συγχορήγηση.

Νεότερη μετα-ανάλυση των Yamashita et al. (2024), η οποία περιέλαβε επτά RCTs και έξι μελέτες παρατήρησης, κατέδειξε ότι η χορήγηση αντιθρομβίνης III δεν μείωσε στατιστικά σημαντικά τη θνησιμότητα στις τυχαιοποιημένες μελέτες, αλλά παρατηρήθηκε σαφής τάση μείωσης της θνησιμότητας στις μελέτες παρατήρησης (OR: 0.79, 95% CI: 0.68–0.92,  $p = 0.002$ ). Ωστόσο, και στις δύο κατηγορίες μελετών, η χορήγηση AT συνοδεύτηκε από σημαντικά αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο (OR: 1.90, 95% CI: 1.52–2.37,  $p < 0.01$ )(90). Επιπλέον, η ανάλυση παλινδρόμησης δεν ανέδειξε κάποια συσχέτιση μεταξύ της δόσης αντιθρομβίνης και της θνησιμότητας, γεγονός που υπογραμμίζει τη δυσκολία εντοπισμού του βέλτιστου θεραπευτικού παραθύρου.

Παρά την έλλειψη ισχυρών RCTs με θετικά τελικά σημεία, οι Ιαπωνικές κατευθυντήριες οδηγίες για τη σηψαιμία και το σηπτικό σοκ (J-SSCG 2020) εξακολουθούν να συστήνουν τη χορήγηση AT III σε ασθενείς με σηπτική ΔΕΠ, υπογραμμίζοντας την κλινική σημασία της σε επιλεγμένους ασθενείς(91).

- Θρομβομοντουλίνη (rTM):

Πρόκειται για ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη που δεσμεύει τη θρομβίνη και ενεργοποιεί την πρωτεΐνη C, ασκώντας αντιπηκτική και αντιφλεγμονώδη δράση. Παρότι η χρήση της είναι ευρέως διαδεδομένη στην Ιαπωνία, τα δεδομένα από RCTs παραμένουν περιορισμένα. Σε RCT φάσης III (92), η θρομβομοντουλίνη (ART-123) συγκρίθηκε με ηπαρίνη σε ασθενείς με ΔΕΠ (διάχυτη ενδαγγειακή πήξη) και παρουσίασε υψηλότερα ποσοστά επίλυσης της ΔΕΠ (66,1% έναντι 49,9%, διαφορά 16,2%, 95% CI: 3,3–29,1), χωρίς να επηρεάζεται η αποτελεσματικότητα από τα αρχικά επίπεδα αντιθρομβίνης. Επιπλέον, παρουσίασε μικρότερη συχνότητα ανεπιθύμητων αιμορραγικών συμβάντων τις πρώτες 7 ημέρες (43,1% έναντι 56,5%,  $P = 0,0487$ ), καθώς και βελτιωμένα αποτελέσματα σε αιμοστατικούς δείκτες όπως D-dimer, TAT και PAI-1, υποδηλώνοντας υπεροχή της στην αποκατάσταση του υπερπηκτικού προφίλ. Παρά τη μικρή διαφορά στη θνησιμότητα (28,0% για την ομάδα ART-123 έναντι 34,6% για την ομάδα ηπαρίνης), η μελέτη δεν τεκμηρίωσε στατιστικά σημαντική υπεροχή της ως προς την επιβίωση, αλλά ανέδειξε καλύτερη ανεκτικότητα και προφίλ ασφάλειας. Σύγχρονες αναλύσεις πάντως υποστηρίζουν ότι το όφελος της rTM ενδέχεται να περιορίζεται σε συγκεκριμένους φαινότυπους σηπτικών ασθενών, όπως αυτοί με αυξημένα D-dimers και FDP(93).

- Συνδυασμένη θεραπεία AT και rTM:

Η συνδυαστική χορήγηση των δύο παραγόντων αποτελεί νέο πεδίο έρευνας. Πρόσφατη μετα-ανάλυση των Totoki et al. (2024), η οποία συμπεριέλαβε επτά μελέτες παρατήρησης, κατέδειξε ευνοϊκή —αν και μη στατιστικά σημαντική— συσχέτιση με μειωμένη 28-ημερη θνησιμότητα σε σύγκριση με μονοθεραπεία (HR 0.67, 95% CI: 0.43–1.05· OR 0.73, 95% CI: 0.45–1.18). Ο κίνδυνος αιμορραγίας ήταν παρόμοιος μεταξύ των δύο ομάδων (OR 1.11, 95% CI: 0.55–2.23), ενώ οι τιμές ετερογένειας ( $I^2$ ) κυμάνθηκαν από 55% έως 72%, υποδεικνύοντας σημαντική διακύμανση μεταξύ των μελετών(94). Αν και τα δεδομένα δεν τεκμηριώνουν με στατιστική ισχύ την υπεροχή της συνδυασμένης αγωγής, τα προκαταρκτικά ευρήματα θεωρούνται ενθαρρυντικά και υποδεικνύουν την ανάγκη περαιτέρω μελέτης σε μεγαλύτερους πληθυσμούς.

- Αναστολέας του ιστικού παράγοντα (rTFPI):

Αναστέλλει την ενεργοποίηση του παράγοντα X μέσω του συμπλόκου TF–VIIa. Αν και θεωρητικά ελκυστική στρατηγική, η μελέτη OPTIMIST(95) δεν κατέδειξε κλινικό όφελος

ως προς τη συνολική θνησιμότητα και συσχετίστηκε με αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο. Παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα της τυχαιοποιημένης μελέτης σε ασθενείς με σοβαρή πνευμονία της κοινότητας (sCAP), όπου το tifacogin (rTFPI) δεν μείωσε τη θνησιμότητα συγκριτικά με placebo, παρά τη βιολογική του δράση στην αναστολή της θρομβίνης και των προϊόντων προθρομβίνης (96). Επιπλέον, νεότερα παθοφυσιολογικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι αυξημένα επίπεδα TFPI σχετίζονται με σοβαρότερη νόσο, καθώς και με την εμφάνιση ΔΕΠ, οξείας νεφρικής βλάβης και ηπατικής δυσλειτουργίας. Αν και ο λόγος TF/TFPI φαίνεται να σχετίζεται αποκλειστικά με μυοκαρδιακή βλάβη και όχι με άλλες οργανικές δυσλειτουργίες, τα ευρήματα ενισχύουν τον ρόλο του άξονα TF/TFPI ως δείκτη βαρύτητας νόσου, χωρίς όμως να τεκμηριώνουν θεραπευτικό όφελος από τη χορήγηση του rTFPI(97).

Αξιοσημείωτο είναι ότι οι τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες Surviving Sepsis Campaign 2021 (98) δεν περιλαμβάνουν καμία σύσταση για τη χρήση του rTFPI, γεγονός που αντικατοπτρίζει την απουσία τεκμηριωμένου θεραπευτικού οφέλους και την περιορισμένη του εφαρμογή στην κλινική πράξη.

- Ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (APC):

Αρχικά η μελέτη PROWESS(99) κατέδειξε σημαντική μείωση της θνησιμότητας σε ασθενείς με σοβαρή σήψη (30,8 % έναντι 24,7 % στην ομάδα ελέγχου· απόλυτη μείωση 6,1 %,  $P = 0,005$ ), γεγονός που οδήγησε στην έγκριση της drotrecogin alfa activated (APC) για κλινική χρήση. Ωστόσο, παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος σοβαρών αιμορραγιών (3,5 % έναντι 2,0 %,  $P = 0,06$ ).

Παρά τις αρχικές ελπίδες, μεταγενέστερες μελέτες, όπως η ADDRESS(100) και η RESOLVE(101), δεν επιβεβαίωσαν το θεραπευτικό όφελος, ειδικά σε ασθενείς με σοβαρή σήψη και χαμηλό κίνδυνο θανάτου ή σε παιδιά αντίστοιχα. Η μελέτη PROWESS-SHOCK (2012), σε ασθενείς με σηπτικό shock, δεν κατέδειξε σημαντική μείωση της θνησιμότητας στις 28 ημέρες(102).

Λόγω της αστάθειας των ευρημάτων και του αυξημένου αιμορραγικού κινδύνου, η APC αποσύρθηκε από την κυκλοφορία το 2011. Μία συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας(103) το 2012 κατέληξε ότι η APC δεν μειώνει αξιόπιστα τη θνησιμότητα και αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας, με αποτέλεσμα να μην περιλαμβάνεται πλέον στις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες

- Θρομβόλυση και Ινωδόλυση

Η χρήση του rtPA (recombinant tissue plasminogen activator) έχει δοκιμαστεί σε σπάνιες και βαριές λοιμώξεις όπως η μηνιγγιτιδοκοκκαιμία, με αναφορές μεμονωμένων περιστατικών(104). Ωστόσο, λόγω του υψηλού αιμορραγικού κινδύνου, η χρήση του παραμένει περιορισμένη και δεν αποτελεί τυπική πρακτική στη θρόμβωση επαγόμενη από λοίμωξη(105).

Συνολικά, αν και υπάρχουν ενδείξεις για τη βιολογική δράση του rtPA στη θρομβοφιλική κατάσταση της σήψης, η χρήση της περιορίζεται σε ειδικά περιστατικά, και δεν αποτελεί τμήμα των διεθνών κατευθυντήριων οδηγιών για τη διαχείριση της θρόμβωσης επαγόμενης από λοίμωξη.

### **2.3.2 Αντιφλεγμονώδεις και Ανοσοτροποποιητικές Παρεμβάσεις**

Η φλεγμονή αποτελεί κεντρικό μηχανισμό στην παθογένεια της θρόμβωσης που προκαλείται από λοίμωξη. Η υπερβολική απελευθέρωση κυτοκινών, η ενεργοποίηση του ενδοθηλίου και των λευκοκυττάρων, καθώς και η πρόκληση βλάβης στο μικροαγγειακό δίκτυο, συμβάλλουν στην ανάπτυξη μικροθρομβώσεων και διαταραχών της αιμόστασης. Στο πλαίσιο αυτό, οι αντιφλεγμονώδεις και ανοσοτροποποιητικές θεραπείες έχουν αναδειχθεί ως εν δυνάμει παρεμβάσεις για τον περιορισμό των θρομβωτικών επιπλοκών στη σήψη και στις λοιμώξεις.

#### **Κορτικοστεροειδή**

Η χρήση κορτικοστεροειδών στη σήψη παραμένει αμφιλεγόμενη. Η μελέτη ADRENAL δεν κατέδειξε στατιστικά σημαντική μείωση της θνησιμότητας, αν και η υδροκορτιζόνη συνέβαλε στη μείωση της διάρκειας υποστήριξης με αγγειοδραστικά και της παραμονής στην εντατική(106). Αντιθέτως, η μελέτη APROCCHSS έδειξε ότι ο συνδυασμός υδροκορτιζόνης και φλουδοκορτιζόνης συνοδεύτηκε από σημαντική μείωση της 90ήμερης θνησιμότητας σε ασθενείς με σηπτικό σοκ(107). Επιπλέον, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες Surviving Sepsis Campaign 2021, σε ενήλικες με σηπτικό σοκ που συνεχίζουν να χρειάζονται αγγειοσυσπαστική αγωγή, συνιστάται η χορήγηση ενδοφλέβιων κορτικοστεροειδών, παρότι η ποιότητα των δεδομένων παραμένει μέτρια(98). Λόγω της ικανότητάς τους να καταστέλλουν την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών και να σταθεροποιούν το ενδοθήλιο, τα κορτικοστεροειδή εξακολουθούν να θεωρούνται χρήσιμα σε επιλεγμένες περιπτώσεις.

### **Ιντερλευκίνη-1 (IL-1) και Αναστολείς της**

Η στοχευμένη αναστολή της ιντερλευκίνης-1 (IL-1), ενός κυρίαρχου προφλεγμονώδους κυτοκινικού μεσολαβητή, έχει εξεταστεί ως πιθανή θεραπευτική στρατηγική στη σήψη. Αν και η χορήγηση του αναστολέα του υποδοχέα IL-1, anakinra, δεν φάνηκε να βελτιώνει τη συνολική επιβίωση στο γενικό πληθυσμό σηπτικών ασθενών, σε υποομάδες με ιδιαίτερα υπερφλεγμονώδη προφίλ παρατηρήθηκε σημαντικό όφελος.

Στη μελέτη των Shakoory et al. (2016)(108), ασθενείς με ηπατοχολική δυσλειτουργία και διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη (DIC) στα πλαίσια συνδρόμου ενεργοποίησης μακροφάγων, που αποτελούσαν το 5,6% του συνόλου, παρουσίασαν σημαντική μείωση της 28ήμερης θνησιμότητας όταν έλαβαν anakinra (65,4%) σε σύγκριση με placebo (35,3%) – (HR 0.28, 95% CI: 0.11–0.71,  $p = 0.0071$ ). Αντίθετα, η επιβίωση στην υπόλοιπη ομάδα δεν διέφερε μεταξύ των δύο σκελών (71,4% vs. 70,8%).

Τα ευρήματα αυτά ενισχύθηκαν από τη μελέτη SAVE-MORE, μια διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης 3, που πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή COVID-19 πνευμονία και αυξημένα επίπεδα suPAR (soluble urokinase plasminogen activator receptor), βιοδείκτη που έχει συσχετιστεί με υπερφλεγμονώδη αντίδραση και αυξημένο κίνδυνο ανοσοθρόμβωσης. Η χορήγηση anakinra (100 mg/ημέρα υποδορίως για 10 ημέρες) σε ασθενείς υπό τυπική θεραπεία οδήγησε σε μείωση της 28ήμερης θνησιμότητας (hazard ratio 0,45,  $p=0,045$ ) με λόγο πιθανοτήτων για κλινική επιδείνωση 0,36 (95% CI: 0,26–0,50), καθώς και σε ταχύτερη κλινική βελτίωση (OR for clinical improvement = 2.78,  $p < 0.001$ ), χωρίς αύξηση σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών(109).

Αν και οι ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες δεν περιλαμβάνουν προς το παρόν συστάσεις για τη χρήση αναστολέων της IL-1, όπως το anakinra, στη θεραπευτική αντιμετώπιση της σήψης, τα νεότερα δεδομένα ενισχύουν την άποψη ότι η αναστολή της IL-1 ενδέχεται να έχει θέση στο θεραπευτικό οπλοστάσιο έναντι της σήψης, όχι ως καθολική προσέγγιση, αλλά στο πλαίσιο εξατομικευμένων στρατηγικών βάσει βιοδεικτών, των οποίων η αποτελεσματικότητα διερευνάται περαιτέρω σε τρέχοντα RCTs.

### **Αναστολείς της IL-6**

Η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) αποτελεί έναν από τους κύριους ρυθμιστές της φλεγμονώδους απόκρισης και έχει συσχετιστεί με αυξημένη θνησιμότητα και δυσμενή έκβαση σε καταστάσεις σηπτικής φλεγμονής. Η χρήση αντι-IL-6 παραγόντων, όπως το tocilizumab (ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα κατά του υποδοχέα της IL-6), μελετήθηκε εκτενώς κατά την πανδημία COVID-19, καθώς η σοβαρή μορφή της νόσου χαρακτηρίζεται από υπερπαραγωγή IL-6 και άλλων προφλεγμονωδών κυτοκινών.

Σε αυτό το πλαίσιο, οι πολυκεντρικές μελέτες REMAP-CAP και RECOVERY κατέδειξαν ότι η χορήγηση tocilizumab σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με COVID-19 πνευμονία συνοδευόταν από βελτίωση της επιβίωσης και μείωση της ανάγκης μηχανικού αερισμού, ειδικά όταν χορηγήθηκε νωρίς και σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή(110,111). Παρά τα υποσχόμενα αυτά ευρήματα, η χρήση IL-6 αναστολέων στη σήψη γενικότερα –εκτός της COVID-19– παραμένει ανεπαρκώς τεκμηριωμένη, και δεν έχει ακόμα ενσωματωθεί στις κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση της σήψης.

### **IVIG (Ενδοφλέβια Ανοσοσφαιρίνη)**

Η χρήση ενδοφλέβιας ανοσοσφαιρίνης (IVIG) έχει διερευνηθεί κυρίως σε ασθενείς με σήψη και συνοδό διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (DIC), ως πιθανή ανοσοτροποποιητική παρέμβαση μέσω εξουδετέρωσης βακτηριακών τοξινών και ρύθμισης της υπερφλεγμονώδους απόκρισης. Αν και μεμονωμένες μελέτες και μετα-αναλύσεις έχουν αναφέρει όφελος σε ενδιάμεσους δείκτες και ενδεχομένως στη θνησιμότητα σε επιλεγμένους ασθενείς(112), τα συνολικά δεδομένα παραμένουν ασαφή και ετερογενή. Οι τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες της Surviving Sepsis Campaign (2021) προτείνουν κατά της χρήσης IVIG σε ενήλικες με σήψη ή σηπτικό σοκ, λόγω χαμηλής ποιότητας τεκμηρίωσης(98).

### **Αναστολή κυτοκινών μέσω κυτταρικών φίλτρων**

Πρόσφατες τεχνολογίες όπως τα φίλτρα απομάκρυνσης κυτοκινών (cytokine hemadsorption, π.χ. CytoSorb) έχουν χρησιμοποιηθεί πειραματικά για την αντιμετώπιση της υπερφλεγμονώδους αντίδρασης. Μικρές πρώιμες μελέτες είχαν δείξει πιθανό όφελος στην αιμοδυναμική σταθεροποίηση (113), ωστόσο μεταγενέστερες κλινικές δοκιμές και μια μετα-ανάλυση του 2023 που περιέλαβε 17 RCTs (n = 855) δεν κατέδειξαν μείωση των επιπέδων IL-6, PCT ή CRP κατά τις πρώτες 5 ημέρες θεραπείας, ενώ συσχετίστηκε με αυξημένη θνησιμότητα (RR = 1.22, 95% CI:

1.02–1.45)(114). Επιπλέον, οι κατευθυντήριες οδηγίες SSC 2021 δεν εκφράζουν σύσταση υπέρ ή κατά της χρήσης τους, λόγω ανεπαρκών δεδομένων και σημαντικής μεθοδολογικής ετερογένειας στις έως τώρα μελέτες.

### **Νεότεροι βιολογικοί παράγοντες**

Εξετάζονται επίσης μονοκλωνικά αντισώματα και αναστολείς έναντι άλλων μορίων-κλειδιών της έμφυτης ανοσίας, όπως οι TREM-1 (Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1), οι Toll-like υποδοχείς (TLRs), καθώς και κυτταρικές διαμεσολαβητικές οδοί όπως PD-1/PD-L1 και IL-7R. Πειραματικοί αναστολείς του TREM-1, όπως το nanigibotide, έχουν δείξει ασφαλές προφίλ και πιθανό όφελος σε ασθενείς με υψηλά επίπεδα sTREM-1 στη μελέτη ASTONISH(115), ενώ βρίσκονται σε εξέλιξη μελέτες φάσης 3. Ομοίως, αναστολείς TLR4 όπως ο eritoran και τροποποιητές του άξονα PD-1 εξετάζονται για την αποκατάσταση της ανοσολογικής ισορροπίας σε σηπτικούς ασθενείς με λειτουργική ανοσοκαταστολή.

Αν και βρίσκονται ακόμη σε πρώιμο στάδιο ανάπτυξης ή κλινικής δοκιμής, οι στοχευμένες αυτές παρεμβάσεις συνιστούν ελπιδοφόρες στρατηγικές εξατομικευμένης ανοσοτροποποίησης, με στόχο την αποτροπή της απορρύθμισης της φλεγμονής και της ανοσοθρόμβωσης.

### **2.3.3 Θεραπείες που στοχεύουν NETs, κυτοκίνες και Tissue Factor (TF)**

#### **1. Στοχοποίηση των NETs (Neutrophil Extracellular Traps)**

Οι NETs εμπλέκονται άμεσα στην παθοφυσιολογία της ανοσοθρόμβωσης, ενεργοποιώντας αιμοπετάλια, παράγοντες πήξης και το ενδοθήλιο. Αποτελούν έναν βασικό μηχανισμό της έμφυτης ανοσίας αλλά και κρίσιμο σύνδεσμο μεταξύ φλεγμονής και θρόμβωσης. Η αποδόμηση της χρωματίνης των ουδετερόφιλων και η εξωκυττάρια απελευθέρωση DNA, πρωτεασών και ιστονών ενισχύει την πήξη, προάγοντας τον σχηματισμό μικροθρόμβων. Η στοχευμένη παρέμβαση στη διαδικασία σχηματισμού ή δράσης των NETs αναδεικνύεται ως ελπιδοφόρα στρατηγική στην ανοσοθρόμβωση.

Οι κυριότερες προσεγγίσεις περιλαμβάνουν:

- Αναστολή του σχηματισμού NETs μέσω αναστολέων της PAD4 (Peptidylarginine Deiminase 4), ενός ενζύμου κλειδί στη διαδικασία κίτρουλλίνωσης των ιστονών. Προκλινικά μοντέλα με έλλειψη PAD4 σε σηπτικά ποντίκια (CLP ή LPS-induced sepsis) έδειξαν περιορισμό της ενδοθηλιακής

βλάβης και της πνευμονικής φλεγμονής, χωρίς ωστόσο σημαντική βελτίωση της επιβίωσης(116,117).

- Αποδόμηση των NETs μέσω DNase I, η οποία στοχεύει την εξωκυττάρια χρωματίνη, μειώνοντας τη σταθερότητα του δικτύου των NETs και παρεμποδίζοντας την ενίσχυση της πήξης. Αν και η προσέγγιση αυτή έχει επιβεβαιωθεί πειραματικά, η χρήση της σε ανθρώπους παραμένει περιορισμένη(118).
- Τροποποίηση της απόπτωσης ουδετερόφιλων ή στόχευση υποδοχέων μετανάστευσης και προσκόλλησης, όπως οι CXCR2, Mac-1 και άλλοι. Η ρύθμιση της στρατολόγησης και της χρονικής απόπτωσης των ουδετερόφιλων ενδέχεται να περιορίσει τον υπερβολικό σχηματισμό NETs και τη θρομβωτική επιπλοκή της σήψης. Προς το παρόν, τέτοιες προσεγγίσεις βρίσκονται σε πειραματικό στάδιο(119,120).

## **2. Αναστολείς κυτοκινών – στοχευμένες παρεμβάσεις**

Οι κυτοκίνες αποτελούν κρίσιμους μεσολαβητές της ανοσοθρόμβωσης. Εκτός από τις ευρύτερα μελετημένες IL-1 και IL-6 (βλ. υποενότητα 2.3.2), άλλες θεραπευτικές παρεμβάσεις βρίσκονται σε στάδιο διερεύνησης:

- TNF-α αναστολείς: Αν και η αυξημένη συγκέντρωση TNF-α έχει συσχετιστεί με κακή πρόγνωση στη σήψη, κλινικές δοκιμές όπως η INTERSEPT (121) με μονοκλωνικά αντισώματα ή αναστολείς υποδοχέων απέτυχαν να δείξουν μείωση της θνησιμότητας. Παρά τις αρχικές ελπίδες, η χορήγησή τους δεν έχει προχωρήσει σε ευρεία κλινική εφαρμογή λόγω έλλειψης οφέλους και αυξημένου κινδύνου λοιμώξεων.
- Αναστολείς IL-8 και GM-CSF: Πειραματικές στρατηγικές στοχεύουν στον περιορισμό της ουδετεροφιλικής στρατολόγησης και της παραγωγής NETs, μέσω αποκλεισμού της IL-8 ή αναστολής του GM-CSF, ο οποίος δρα ως αυξητικός παράγοντας των κοκκιοκυττάρων. Ωστόσο, δεν υπάρχουν ακόμη επαρκή κλινικά δεδομένα που να υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα ή ασφάλεια των παρεμβάσεων αυτών στη σήψη(122,123).

## **3. Στοχοποίηση του Tissue Factor (TF)**

Ο TF αποτελεί τον βασικό εκκινητή της εξωγενούς οδού πήξης. Η έκφρασή του αυξάνεται στο ενδοθήλιο και στα μονοκύτταρα κατά τη διάρκεια της φλεγμονής, συμβάλλοντας στη δημιουργία μικροθρόμβων. Αν και η στοχευμένη αναστολή του TF,

κυρίως μέσω της χορήγησης ανασυνδυασμένου TFPI, αποτέλεσε αντικείμενο κλινικών μελετών, δεν τεκμηριώθηκε σαφές θεραπευτικό όφελος, ενώ παρατηρήθηκε αυξημένος αιμορραγικός κίνδυνος. Για εκτενέστερη συζήτηση επί των δεδομένων και των μελετών που αφορούν τον rTFPI, παραπέμπεται ο αναγνώστης στην υποενότητα 2.3.1 – Αντιπηκτική θεραπεία σε λοιμώξεις.

Συμπερασματικά, η στοχευμένη τροποποίηση στοιχείων του μηχανισμού ανοσοθρόμβωσης, όπως οι NETs, οι κυτοκίνες και ο TF, αποτελεί ένα από τα πλέον ελπιδοφόρα πεδία. Παρά την έντονη πειραματική δραστηριότητα, οι περισσότερες θεραπείες βρίσκονται σε προκλινικό στάδιο ή έχουν αποτύχει να αποδείξουν όφελος σε RCTs. Η εστίαση πλέον στρέφεται στην εξατομικευμένη επιλογή ασθενών με συγκεκριμένα βιοδείκτες (π.χ. υψηλά NETs, suPAR, TFPI), ώστε να επιτευχθεί στοχευμένη και αποτελεσματική ανοσοτροποποίηση.

#### **2.3.4 Συνδυαστικές και Πειραματικές Προσεγγίσεις:**

Η πολυπαραγοντική παθοφυσιολογία της ανοσοθρόμβωσης καθιστά απίθανο μια μεμονωμένη θεραπευτική παρέμβαση να επιφέρει ουσιαστικό και διαρκές όφελος σε σηπτικούς ασθενείς. Η σύγχρονη έρευνα επικεντρώνεται στην αξιολόγηση συνδυασμένων θεραπευτικών στρατηγικών, οι οποίες στοχεύουν ταυτόχρονα στη ρύθμιση της φλεγμονής, της πήξης και της ενδοθηλιακής/κυτταρικής ενεργοποίησης.

Επιπλέον, σε πειραματικό στάδιο διερευνώνται θεραπείες που στοχεύουν σε αναστολή της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων, όπως η αναστολή των υποδοχέων GPVI και CLEC-2, ή των ενδοκυττάρων κινασών (όπως Syk, Btk και Src), οι οποίες συμμετέχουν στην αιμοπεταλιακή ενεργοποίηση και στην επαγωγή της ανοσοθρόμβωσης. Σε προκλινικά μοντέλα σηπτικού shock, ο αποκλεισμός αυτών των μορίων σχετίστηκε με μείωση της θρομβογένεσης χωρίς σημαντική αιμορραγική επιβάρυνση(124–127). Αν και τα δεδομένα είναι προκαταρκτικά, η στοχευμένη τροποποίηση της αιμοπεταλιακής απόκρισης ενδέχεται να ενταχθεί στο μέλλον σε πολυστοχευμένες θεραπευτικές στρατηγικές για τη σήψη και την ανοσοθρόμβωση.

#### **Καταληκτική επισήμανση – Συστάσεις κατευθυντήριων οδηγιών**

Σύμφωνα με τις πλέον πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες Surviving Sepsis Campaign (2021), η ενδεδειγμένη αντιπηκτική αγωγή στους σηπτικούς ασθενείς είναι η προφυλακτική χορήγηση ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH) για την πρόληψη φλεβοθρομβοεμβολικών επεισοδίων. Σε ασθενείς με σηπτικό shock και

συνεχιζόμενη ανάγκη για αγγειοσυσπαστικά, συστήνεται η χορήγηση ενδοφλέβιας κορτικοστεροειδούς αγωγής (υδροκορτιζόνη). Αντιθέτως, δεν συστήνεται η χρήση ενδοφλέβιας ανοσοσφαιρίνης (IVIG) ή άλλων πειραματικών ανοσοτροποποιητικών παρεμβάσεων, λόγω χαμηλής ποιότητας τεκμηρίωσης και απουσίας σαφούς κλινικού οφέλους.

## ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 3. Σκοπός της Μελέτης

Ο σκοπός της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης είναι η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας αντιπηκτικών, αντιφλεγμονωδών και ανοσοτροποποιητικών παρεμβάσεων σε νοσηλευόμενους ενήλικες ασθενείς με λοιμώξεις, οι οποίοι παρουσιάζουν είτε τεκμηριωμένη θρόμβωση είτε είναι υψηλού κινδύνου για θρόμβωση. Παράλληλα, η μελέτη αποσκοπεί στην αποτύπωση των βασικών παθοφυσιολογικών μηχανισμών μέσω των οποίων η λοίμωξη συμβάλλει στην ανάπτυξη θρόμβωσης, με στόχο την καλύτερη κατανόηση των θεραπευτικών στόχων. Η ανασκόπηση εστιάζει στη συγκριτική αποτίμηση θεραπευτικών στρατηγικών έναντι της συνήθους αγωγής, με σκοπό τη μείωση της θνητότητας, των θρομβωτικών επιπλοκών και των ανεπιθύμητων ενεργειών.

### 4. Υλικό και Μέθοδοι

#### Ερευνητικό Ερώτημα

Το ερευνητικό ερώτημα της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης είναι: «Ποιες είναι οι παθοφυσιολογικές διεργασίες που συνδέουν τη λοίμωξη με τη θρόμβωση, και ποια είναι η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των αντιπηκτικών, αντιφλεγμονωδών ή ανοσοτροποποιητικών παρεμβάσεων σε νοσηλευόμενους ενήλικες ασθενείς με λοίμωξη και τεκμηριωμένη θρόμβωση ή υψηλού κινδύνου για θρόμβωση;»

Για τη διαμόρφωση του ερωτήματος χρησιμοποιήθηκε το πλαίσιο PICOS, το οποίο επιτρέπει τη δομημένη και συστηματική προσέγγιση του υπό μελέτη πεδίου. Το PICOS αναλύεται ως εξής:

| Συνιστώσες Ερωτήματος | Ερευνητικού | Ορισμός                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (P)Πληθυσμός          |             | Νοσηλευόμενοι ενήλικες με λοίμωξη και τεκμηριωμένη ή υψηλού κινδύνου θρόμβωση (κλινικά ή εργαστηριακά δεδομένα: π.χ. αυξημένα D-dimers, σοβαρή φλεγμονώδης απόκριση, υποψία μικροθρόμβωσης). |

|                              |                                                                                                                |
|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>(I)Παρέμβαση</b>          | Αντιπηκτικά, αντιφλεγμονώδη ή ανοσοτροποποιητικά φάρμακα (π.χ. ηπαρίνη, rTM, APC, IL-1/IL-6 αναστολείς, IVIG). |
| <b>(C)Σύγκριση</b>           | Συνήθης θεραπευτική προσέγγιση ή εναλλακτικές παρεμβάσεις                                                      |
| <b>(O)Αποτελέσματα</b>       | Θνητότητα, επιβίωση, θρομβωτικές επιπλοκές (π.χ. PE, DVT), ανεπιθύμητες ενέργειες                              |
| <b>(S)Σχεδιασμός Μελέτης</b> | Τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (RCTs) και μεγάλες προοπτικές μελέτες με $\geq 200$ ασθενείς.              |

Η ανασκόπηση ακολουθεί τις οδηγίες PRISMA για τη διαφανή αναφορά συστηματικών ανασκοπήσεων και μετα-αναλύσεων και έχει σχεδιαστεί έτσι ώστε να διασφαλίζεται η επιστημονική εγκυρότητα και η αναπαραγωγιμότητα των αποτελεσμάτων.

### Στρατηγική Αναζήτησης

Πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σε επιλεγμένες διεθνείς επιστημονικές βάσεις δεδομένων, συμπεριλαμβανομένων των PubMed (MEDLINE), Scopus και EMBASE με σκοπό την ανεύρεση πρωτογενών μελετών που διερευνούν τη συσχέτιση μεταξύ λοίμωξης και θρόμβωσης, καθώς και τις θεραπευτικές παρεμβάσεις για την πρόληψη ή αντιμετώπιση της τελευταίας.

Η αναζήτηση περιορίστηκε σε μελέτες που δημοσιεύτηκαν τα τελευταία δέκα έτη (2015–2025), ώστε να διασφαλιστεί η αποτύπωση της πρόσφατης επιστημονικής γνώσης. Δεν επιβλήθηκαν περιορισμοί ως προς τη γλώσσα ή τη γεωγραφική προέλευση των μελετών κατά την αρχική φάση συλλογής.

Χρησιμοποιήθηκαν Boolean operators για το συνδυασμό βασικών όρων αναζήτησης. Ένα Παράδειγμα πλήρους συνδυασμού όρων που χρησιμοποιήθηκαν στη βάση δεδομένων PubMed παρουσιάζεται στο Σχήμα 1:

("infection"[MeSH Terms] OR "sepsis"[MeSH Terms] OR "COVID-19"[MeSH Terms] OR pneumonia OR bacteremia OR viral infection OR infectious disease) AND ("thrombosis"[MeSH Terms] OR "venous thromboembolism" OR "pulmonary embolism" OR "arterial thrombosis" OR "coagulopathy") AND ("anticoagulants"[MeSH Terms] OR "heparin" OR "LMWH" OR "antiplatelet therapy" OR "immunotherapy" OR "tocilizumab" OR "anakinra" OR "adjunctive therapy") AND ("clinical trial" OR "randomized controlled trial" OR "cohort study" OR "observational study") NOT (pediatrics OR cancer OR surgery)

Σχήμα 1: Αλγόριθμος Αναζήτησης στη βάση Δεδομένων PubMed

Η στρατηγική αναζήτησης προσαρμόστηκε αναλόγως για τις υπόλοιπες βάσεις. Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε χειροκίνητη αναζήτηση (manual search) στις βιβλιογραφικές παραπομπές των επιλεγμένων άρθρων, για την εντοπισμό πιθανών επιπρόσθετων σχετικών μελετών.

## Κριτήρια Εισαγωγής και Αποκλεισμού

### Κριτήρια Εισαγωγής

- Πρωτογενείς κλινικές μελέτες δημοσιευμένες μεταξύ 2015–2025 (RCTs ή προοπτικές μελέτες με  $\geq 200$  ασθενείς).
- Μελέτες που περιλαμβάνουν νοσηλευόμενους ενήλικες ασθενείς με τεκμηριωμένα ή υψηλού κινδύνου θρομβωτικά συμβάματα στο πλαίσιο λοίμωξης.
- Παρεμβάσεις με αντιπηκτικά, αντιφλεγμονώδη ή ανοσοτροποποιητικά φάρμακα.
- Αξιολόγηση τουλάχιστον ενός από τα εξής: θνητότητα, επιβίωση, θρομβωτικές επιπλοκές, ασφάλεια/αιμορραγικά συμβάματα.
- Μελέτες που έχουν διεξαχθεί σε διαφορετικά γεωγραφικά και επιδημιολογικά πλαίσια, για την ενίσχυση της γενίκευσης των συμπερασμάτων.

### Κριτήρια Εξαίρεσης

- Μη πρωτογενείς μελέτες (π.χ. ανασκοπήσεις, μετα-αναλύσεις, case reports).
- Μελέτες με μικρό μέγεθος δείγματος ( $< 200$  ασθενείς) ή αποκλειστικά μονοκεντρικές χωρίς σαφή στατιστική ισχύ.
- Μελέτες που αφορούν γενικό πληθυσμό με COVID-19 χωρίς στοιχειοθέτηση θρομβωτικού κινδύνου ή τεκμηρίωση θρόμβωσης.

- Εργαστηριακές ή πειραματικές μελέτες σε ζώα.
- Γκρίζα βιβλιογραφία, όπως περιλήψεις συνεδρίων, προδημοσιεύσεις, αδημοσίευτες διατριβές ή εσωτερικές αναφορές, προκειμένου να διατηρηθεί υψηλό επίπεδο επιστημονικής ποιότητας και αξιοπιστίας.

### **Επιλογή Μελετών και Εξαγωγή Δεδομένων**

Η διαδικασία επιλογής των μελετών πραγματοποιήθηκε συστηματικά, με στόχο τη διασφάλιση της μεθοδολογικής εγκυρότητας και της πληρότητας της ανασκόπησης. Αρχικά, όλες οι αναφορές που εντοπίστηκαν από τις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων εισήχθησαν στην εφαρμογή Rayyan QCRI, η οποία χρησιμοποιήθηκε για την αφαίρεση διπλοτύπων και την ανεξάρτητη αξιολόγηση των άρθρων από δύο ερευνητές.

Η επιλογή των μελετών έγινε σε δύο στάδια. Στο πρώτο στάδιο εξετάστηκαν οι τίτλοι και οι περιλήψεις με βάση τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού. Οι αναφορές που δεν πληρούσαν τα κριτήρια αποκλείστηκαν. Στο δεύτερο στάδιο, οι πλήρεις δημοσιεύσεις των δυνητικά κατάλληλων μελετών αξιολογήθηκαν σε βάθος για την τελική ένταξη στην ανασκόπηση. Τυχόν διαφωνίες μεταξύ των δύο αξιολογητών επιλύθηκαν με συζήτηση και συναίνεση ή, εφόσον απαιτήθηκε, με τη μεσολάβηση τρίτου, πιο έμπειρου ερευνητή.

Επιπλέον, ελέγχθηκαν οι λίστες βιβλιογραφίας των μελετών που πληρούσαν τα κριτήρια για την ανεύρεση επιπλέον σχετικών ερευνών, ενώ πραγματοποιήθηκε και χειροκίνητη αναζήτηση σε επιλεγμένα περιοδικά.

Για κάθε μελέτη που εντάχθηκε στην ανασκόπηση, εξήχθησαν δεδομένα μέσω τυποποιημένης ηλεκτρονικής φόρμας. Τα στοιχεία που καταγράφηκαν περιλάμβαναν:

- Πρώτο συγγραφέα και έτος δημοσίευσης
- Χώρα διεξαγωγής της μελέτης
- Είδος μελέτης και σχεδιασμός
- Μέγεθος δείγματος
- Είδος λοίμωξης και τύπος θρόμβωσης
- Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που αναλύονται
- Παρεμβάσεις και ομάδες ελέγχου (όπου υπάρχουν)
- Αποτελέσματα και στατιστική σημαντικότητα

- Συμπεράσματα συγγραφέων σχετικά με την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της παρέμβασης.

## **5. Αποτελέσματα Συστηματικής Ανασκόπησης**

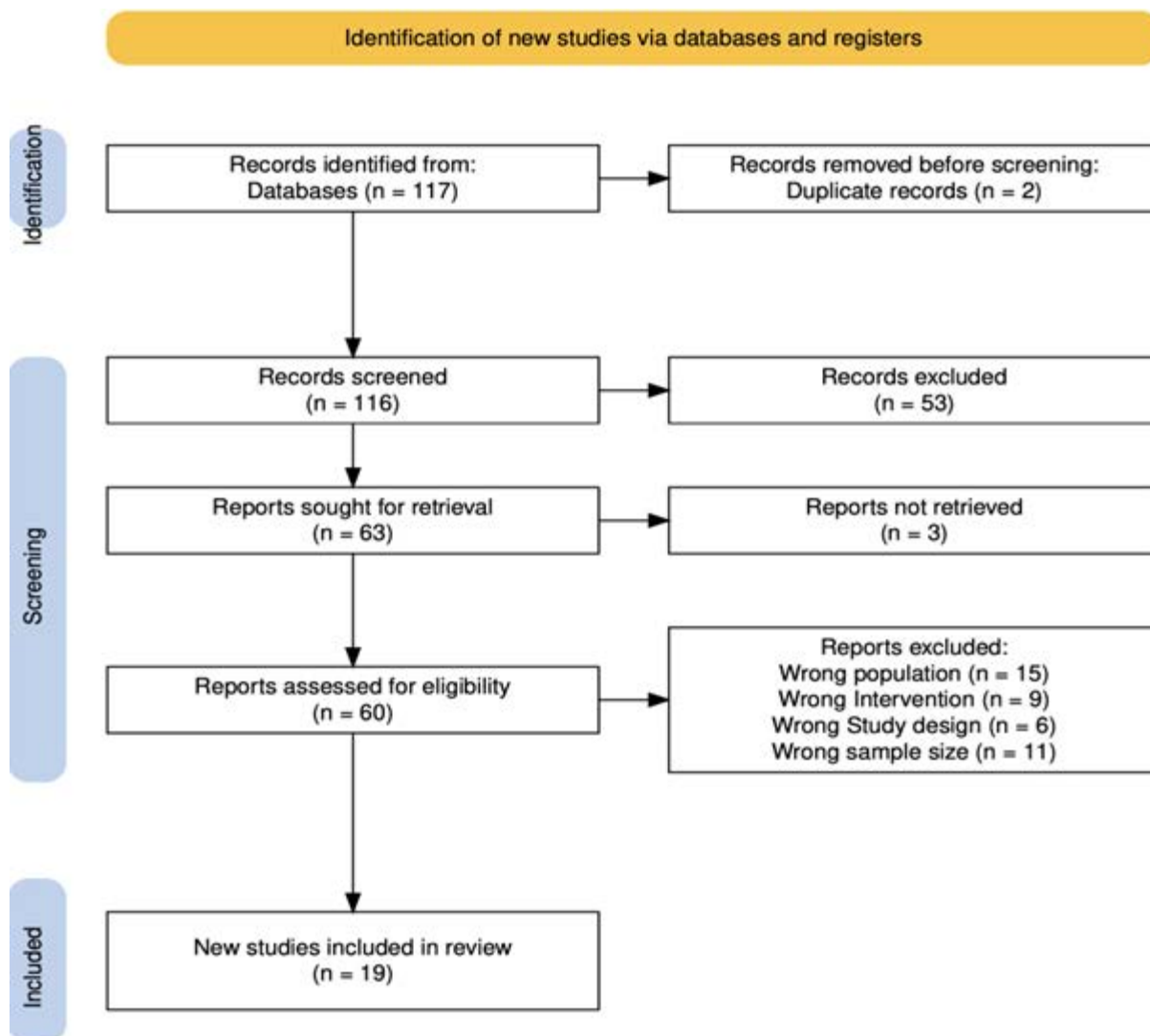
### **5.1 Επιλογή Μελετών**

Η αρχική αναζήτηση απέδωσε 117 εγγραφές από τις βάσεις δεδομένων PubMed, Embase και Scopus. Μετά την αφαίρεση των διπλότυπων και την εφαρμογή των προκαθορισμένων κριτηρίων εισαγωγής και αποκλεισμού βάσει τίτλου και περίληψης, 60 μελέτες κρίθηκαν επιλέξιμες για ανάγνωση πλήρους κειμένου.

Από αυτές, 19 μελέτες πληρούσαν τα τελικά κριτήρια ένταξης και συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ποιοτική ανάλυση. Ο συχνότερος λόγος αποκλεισμού των υπολοίπων μελετών ήταν:

- η απουσία τεκμηριωμένης θρομβωτικής επιπλοκής ή υψηλού κινδύνου για θρόμβωση στον πληθυσμό,
- η έλλειψη σαφούς περιγραφής παρεμβάσεων σχετικών με την αντιθρομβωτική ή ανοσοτροποποιητική θεραπεία,
- το μικρό μέγεθος δείγματος <200
- ή η εστίαση αποκλειστικά σε ήπια ή μέτρια νόσο.

Η συνολική διαδικασία επιλογής των μελετών απεικονίζεται παρακάτω στο διάγραμμα ροής PRISMA.



## 5.2 Γενικά Χαρακτηριστικά των Μελετών

Στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση συμπεριελήφθησαν συνολικά 19 μελέτες, οι οποίες πληρούσαν τα προκαθορισμένα κριτήρια ένταξης, όπως αναφέρονται στο κεφάλαιο Μεθοδολογίας. Οι μελέτες αυτές προέρχονται από διάφορες χώρες, κυρίως από τις Ηνωμένες Πολιτείες (ΗΠΑ), την Ιταλία, την Ισπανία, την Ιαπωνία και τη Σαουδική Αραβία, και δημοσιεύθηκαν κατά την περίοδο 2016–2025. Ο σχεδιασμός των μελετών περιλάμβανε κυρίως προοπτικές και αναδρομικές μελέτες κοόρτης, κάποιες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές (RCTs) καθώς και πολυκεντρικές μελέτες, με το μέγεθος του δείγματος να κυμαίνεται ευρέως από 228 έως 38.582 ασθενείς.

Κατά κύριο λόγο οι μελέτες επικεντρώνονται σε νοσηλευόμενους ασθενείς με σοβαρή ή κρίσιμη COVID-19, κυρίως σε μονάδες εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ), με τεκμηριωμένες ή υψηλού κινδύνου θρομβωτικές επιπλοκές. Οι περισσότερες μελέτες αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα ή/και ασφάλεια αντιπηκτικής αγωγής (π.χ.

ηπαρίνες, αναστολείς παράγοντα Χα) ή ανοσοτροποποιητικών θεραπειών (όπως το tocilizumab ή αναστολείς IL-1), τόσο ως προς την πρόληψη θρομβώσεων όσο και ως προς τα αιμορραγικά συμβάματα και τη συνολική θνητότητα.

Οι κύριες εκβάσεις που καταγράφηκαν περιελάμβαναν:

- Θρομβοεμβολικά επεισόδια (φλεβικά ή αρτηριακά)
- Αιμορραγικά συμβάματα (μείζονα ή μη)
- Επίπεδα βιοδεικτών (π.χ. D-dimer, ινωδογόνο)
- Κλινική επιδείνωση, διασωλήνωση ή θάνατος
- Ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με θεραπείες

Ο Πίνακας 1 που ακολουθεί συνοψίζει τα βασικά χαρακτηριστικά των συμπεριλαμβανόμενων μελετών, με αναφορά στους συγγραφείς, τη χώρα διεξαγωγής, το σχεδιασμό της μελέτης, την παρέμβαση, τα κύρια παθοφυσιολογικά ευρήματα και τις θεραπευτικές συστάσεις των συγγραφέων.

| Πρώτος Συγγραφέας-Έτος                                              | Χώρα                                              | Είδος Μελέτης                                                                                                                                         | Μέγεθος Δείγματος                                                                      | Τύπος Λοίμωξης                            | Τύπος Θρόμβωσης                                                               | Παθοφυσιολογικός Μηχανισμός                                                                      | Παρέμβαση                                                                              | Ομάδα Ελέγχου                                                           | Αποτελέσματα και Στατιστική Σημαντικότητα                                                                                                                                                                                           | Συμπεράσματα για αποτελεσματικότητα και ασφάλεια                                                                                                                                                                                                                                                                          | Σχόλια                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| REMAP-CAP, ACTIV-4a, ATTACC Investigators, <i>NEJM</i> , 2021.(128) | Πολυεθνική (ΗΠΑ, Καναδάς, Ευρώπη, Αυστραλία κ.ά.) | Πολυκεντρική, ανοικτής επισημάνσεως, προσαρμοζόμενη, τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή (multiplatform RCT)                                                | 1098 (534 σε θεραπευτική αντιπηκτική αγωγή, 564 σε θρομβοπροφύλαξη συνήθους φροντίδας) | COVID-19                                  | Προβλεπόμενη/ υψηλού κινδύνου – όχι απαραίτητα επιβεβαιωμένη θρόμβωση         | Συστηματική φλεγμονή και προθρομβωτική κατάσταση λόγω σοβαρής COVID-19                           | Θεραπευτική δόση ηπαρίνης (UFH ή LMWH)                                                 | Φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη σύμφωνα με τη συνήθη πρακτική κάθε κέντρου | Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στις ημέρες χωρίς υποστήριξη οργάνων (OR: 0.83, CI:0.67–1.03). Ποσοστά επιβίωσης παρόμοια (62.7% vs 64.5%). Αυξημένη αιμορραγία στην ομάδα θεραπευτικής αντιπηκτικής αγωγής (3.8% vs 2.3%).                | Η θεραπευτική δόση αντιπηκτικής αγωγής δεν βελτίωσε την επιβίωση ή τις ημέρες χωρίς υποστήριξη οργάνων σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με COVID-19.<br><br>Εμφανίστηκε ελαφρώς αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας.                                                                                                               | RCT με υψηλή μεθοδολογική ποιότητα· διακόπηκε λόγω μη αποτελεσματικότητας<br><br>Πιθανή επιβάρυνση από αιμορραγίες ή καθυστερημένη έναρξη                                                                    |
| Hanny Al-Samkari et al., 2021(129)                                  | ΗΠΑ (67 νοσοκομεία)                               | Πολυκεντρική προοπτική μελέτη παρατήρησης<br><br>Προσομοίωση στοχευμένης κλινικής δοκιμής με χρήση σταθμίσεων με βάση την αντίστροφη πιθανότητα (IPW) | 3239 ασθενείς συνολικά (2809 στην προσομοίωση στοχευμένης κλινικής δοκιμής)            | COVID-19 (βαριάς μορφής, εισαγωγή σε ΜΕΘ) | Φλεβική Θρομβοεμβολή (DVT/PE), Ισχαιμικό Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο (0,6%) | Υπερπηκτικότητα<br><br>Συσχέτιση D-dimer με κίνδυνο VTE<br><br>Καταγραφή διαταραχών πηκτικότητας | Πρώιμη θεραπευτική αντιπηκτική αγωγή με ηπαρίνη εντός 48 ωρών από την εισαγωγή στη ΜΕΘ | Μη χορήγηση θεραπευτικής αντιπηκτικής αγωγής (προφυλακτική δόση)        | Επιβίωση: HR 1.12 (95% CI: 0.92–1.35) → μη στατιστικά σημαντικό<br><br>Επιπλοκές:<br><br>Φλεβική θρομβοεμβολή: 6.3% (DVT: 5.4%, PE: 1%)<br><br>Σοβαρή αιμορραγία : 2.8% (θνητότητα: 62.2%)<br><br>DIC: 1.5%, Διαταραχές πήξης: 2.1% | Η πρώιμη χορήγηση θεραπευτικής ηπαρίνης σε σοβαρά ασθενείς με COVID-19 δεν βελτίωσε την επιβίωση<br><br>Υψηλότερη θνητότητα σε περιπτώσεις αιμορραγίας, ενισχύει την ανάγκη για προσεκτική επιλογή ασθενών<br><br>Αμφισβητείται η εμπειρική εφαρμογή θεραπευτικής δόσης σε όλους τους ασθενείς ΜΕΘ<br><br>Υποστηρίζεται η | Μεγάλη πολυκεντρική μελέτη<br><br>Μελέτη παρατήρησης-πιθανή επίδραση συγχυτικών παραγόντων<br><br>Καταγραφή επεισοδίων φλεβικής θρομβοεμβολής και αιμορραγιών μόνο στις πρώτες 14 μέρες από την εισαγωγή στη |

|                                 |         |                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                         |                                                   |                                                 |                                                                                                            |                                         |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                               |
|---------------------------------|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                 |         |                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                         |                                                   |                                                 |                                                                                                            |                                         |           | 66.7% των αιμορραγικών επεισοδίων → υπό θεραπευτική αντιπηκτική αγωγή                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | ανάγκη για RCTs με κατάλληλη ισχύ                                                                                                                                                                                                                                                                     | ΜΕΘ                                                                                           |
| <i>Ushio et al., 2024 (130)</i> | Ιαπωνία | Αναδρομική μελέτη παρατήρησης<br>Χρήση εθνικής βάσης δεδομένων (2006–2019)<br>Πολυπαραγοντική ανάλυση με λογιστική παλινδρόμηση για προσαρμογή συγχυτικών παραγόντων | 30.342 ασθενείς με σήψη<br>2.520 έλαβαν πρώιμη θεραπεία με UFH(<72 ώρες από εισαγωγή)<br>27.822 ασθενείς στην ομάδα ελέγχου (χωρίς UFH) | Γενικευμένη σήψη με σηπτική διαταραχή πήξης (SIC) | Καταγραφή θρομβοεμβολικών συμβαμάτων (VTE, DIC) | Σήψη-επαγόμενη διαταραχή της πήξης<br>SIC score<br><br>Επίδραση UFH σε πρώιμη φάση ενεργοποίησης της πήξης | Χορήγηση UFH εντός 72h από την εισαγωγή | Χωρίς UFH | Μειωμένη ενδοοσκομειακή θνητότητα στην ομάδα UFH<br>aOR: 0.735 (95% CI: 0.596–0.903)<br><br>Μη σημαντική αύξηση κινδύνου για αιμορραγία ή VTE<br><br>Αιμορραγία: aOR: 1.137 (95% CI: 0.926–1.391)<br>Thrombosis aOR: 1.243 (95% CI: 0.853–1.788)<br><br>Υποομαδική ανάλυση: σημαντικό όφελος επιβίωσης μόνο σε ασθενείς με μέτρια SIC (score 3–4)<br>SIC score 3 → aOR: 0.452 (95% CI: 0.265–0.751)<br><br>SIC score 4 → aOR: 0.625 (95% CI: 0.410–0.940) | Η πρώιμη χορήγηση UFH σε σήψη με μέτρια διαταραχή πήξης (SIC) σχετίζεται με σημαντική μείωση της θνητότητας<br><br>Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση αιμορραγικών ή θρομβωτικών επιπλοκών<br><br>Η στοχευμένη χρήση σε επιλεγμένους υποπληθυσμούς φαίνεται ασφαλής και δυνητικά ευεργετική | Αναδρομική μελέτη-πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες<br><br>Χωρίς στοιχεία για δόση/παρακολούθηση. |

|                              |                        |                                                                          |                                                                     |                                  |                                   |                                                                                                    |                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------|------------------------|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Labbé V et al., 2023 (131)   | Γαλλία (23 νοσοκομεία) | Τυχαιοποιημένη, ανοικτής επισημάνσεως, πολυκεντρική κλινική δοκιμή (RCT) | 334 ασθενείς                                                        | COVID-19 με υποξαιμική πνευμονία | de novo θρόμβωση (κυρίως φλεβική) | Θρομβωτικός κίνδυνος λόγω COVID-19, ισορροπία μεταξύ αντιπηκτικής δράσης και αιμορραγικού κινδύνου | SD-PA: Τυπική προφυλακτική ή δόση αντιπηκτικής αγωγής<br><br>HD-PA: Υψηλή προφυλακτική ή δόση<br><br>TA: Θεραπευτική δόση ηπαρίνης (UFH/LMWH) για 14 ημέρες | SD-PA: Τυπική προφυλακτική δόση αντιπηκτικής αγωγής<br><br>HD-PA: Υψηλή προφυλακτική δόση<br><br>TA: Θεραπευτική δόση ηπαρίνης (UFH/LMWH) για 14 ημέρες | Καμία διαφορά σε θνητότητα ή ταχύτητα κλινικής βελτίωσης μεταξύ ομάδων<br><br>Θρόμβωση: SD-PA 20.2% · HD-PA και TA μόνο 5.5%<br><br>Net clinical outcome: Βελτιώθηκε μόνο στην HD-PA έναντι SD-PA (απόλυτη διαφορά -13.5%, 95% CI: -2.6 έως -24.3) | Η HD-PA μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο θρόμβωσης και βελτίωσε το συνολικό κλινικό αποτέλεσμα<br><br>Δεν παρατηρήθηκε υπεροχή της TA έναντι των άλλων στρατηγικών                                                                                         | Μελέτη ανοικτής επισημάνσεως, σχετικά μικρό μέγεθος δείγματος<br><br>Η υψηλή προφυλακτική δόση ηπαρίνης (HD-PA) φαίνεται ασφαλής και αποτελεσματική στην πρόληψη θρόμβωσης χωρίς να αυξάνει αιμορραγίες· πιθανή προτιμώμενη στρατηγική σε υποξαιμική COVID-19. |
| Martinelli et al., 2021(132) | Ιταλία                 | Μονοκεντρική προοπτική μελέτη παρατήρησης (cohort)                       | 278 ασθενείς<br>-127 αυξημένη δόση ενοξαπαρίνης<br>-151 τυπική δόση | COVID-19                         | Φλεβική θρομβοεμβολή (VTE)        | Υπερπηκτικότητα σε σοβαρή λοίμωξη COVID-19, αυξημένος κίνδυνος VTE σε ΜΕΘ/ΜΑΦ                      | Αυξημένες δόσεις ενοξαπαρίνης                                                                                                                               | Τυπική δοσολογία προφυλακτικής ενοξαπαρίνης                                                                                                             | Θάνατος: HR 0.36 (95% CI: 0.18–0.76)<br><br>Θάνατος + Κλινική επιδείνωση: HR 0.39 (95% CI: 0.23–0.62)<br><br>VTE: HR 0.52 (95% CI: 0.26–1.05)<br><br>Σοβαρή αιμορραγία: 3.1% στην ομάδα υψηλής δόσης (4/127), μη θανατηφόρες αλλά                  | Η υψηλή δοσολογία ενοξαπαρίνης σχετίστηκε με σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά θανάτου και κλινικής επιδείνωσης, καθώς και μειωμένη (αν και οριακά μη στατιστικά σημαντική) επίπτωση VTE<br><br>Παρατηρήθηκε μικρό αλλά υπαρκτό ποσοστό σοβαρών αιμορραγιών | Μη τυχαιοποιημένη κατανομή, μονοκεντρική μελέτη, πιθανή επίδραση συγχυτικών παραγόντων, αποκλεισμός 40% των νοσηλευομένων. Υποσχόμενα αποτελέσματα υπέρ εντατικοποιημένης προφύλαξης σε σοβαρή                                                                 |

|                                                       |                                                                                                                 |                                                                                         |                                                                         |              |                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                        |                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|--------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                       |                                                                                                                 |                                                                                         |                                                                         |              |                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                        |                              | απαιτούσαν<br>μετάγγιση                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                            | COVID-19 –<br>αναγκαία η<br>επιβεβαίωση με<br>RCT                                                                                                             |
| Mengoz<br>zi et al.,<br>2021(13<br>3)                 | Ιταλία                                                                                                          | Μονοκεντρικ<br>ή προοπτική<br>μελέτη<br>παρατήρηση<br>ς                                 | 266<br>ασθενείς                                                         | COVID-<br>19 | Θρομβοφιλικ<br>ή κατάσταση<br>(όχι<br>τεκμηριωμέν<br>η VTE) | Ανύψωση hsTnT<br>→ δείκτης<br>καρδιακής<br>βλάβης<br><br>Ισχυρή συσχέτιση<br>D-dimer με<br>hsTnT και με<br>θνητότητα<br><br>CRP σχετίστηκε<br>με αναπνευστικές<br>επιπλοκές αλλά<br>όχι με θνητότητα<br><br>Προτεινόμενος<br>ρόλος<br>μικροαγγειοπάθει<br>ας και<br>ενδοθελίτιδας | Χορήγηση<br>LMWH<br>(προφυλακτι<br>κή δόση)                                                                                            | Μη χορήγηση<br>LMWH          | hsTnT και D-dimer<br>ισχυροί<br>προγνωστικοί<br>δείκτες θνητότητας<br><br>CRP: όχι<br>προγνωστικός<br>δείκτης θνητότητας<br><br>LMWH μείωσε τη<br>θνητότητα, ιδιαίτερα<br>σε ασθενείς με<br>υψηλό hsTnT HR<br>για θάνατο με<br>LMWH: 0.271 (95%<br>CI: 0.140–0.525,<br>P < 0.001)<br><br>Αλληλεπίδραση<br>hsTnT × LMWH: HR<br>0.424 (P = 0.003) | Η LMWH μείωσε<br>σημαντικά τη<br>θνητότητα, ιδιαίτερα<br>σε ασθενείς με<br>αυξημένη καρδιακή<br>βλάβη.<br><br>Η ανύψωση του D-<br>dimer αντικατοπτρίζει<br>πιθανώς συστηματική<br>θρομβωτική<br>επιβάρυνση | Μονοκεντρική<br>μελέτη,<br>παρατηρητικός<br>σχεδιασμός,<br>πιθανοί<br>συγχυτικοί<br>παράγοντες                                                                |
| Fernánd<br>ez-<br>Capitán<br>et al.,<br>2021(13<br>4) | Πολυκεν<br>τρική<br>μελέτη<br>σε 56<br>νοσοκομ<br>εία στην<br>Ισπανία,<br>Γαλλία,<br>Ιταλία,<br>Ιρλανδία<br>και | Προοπτική<br>πολυκεντρική<br>μελέτη<br>παρατήρηση<br>ς (μέρος του<br>registry<br>RIETE) | 455<br>ασθενείς<br>με VTE<br>κατά τη<br>νοσηλεία<br>για<br>COVID-<br>19 | COVID-<br>19 | Οξεία<br>Φλεβική<br>Θρομβοεμβο<br>λή (83% PE,<br>17% DVT)   | Σχόλια για<br>υπερπηκτικότητα<br>σε COVID-19 και<br>πιθανή<br>ανοσοθρόμβωση<br>(π.χ. θρόμβοι<br>στις μικρές<br>πνευμονικές<br>αρτηρίες χωρίς<br>DVT)                                                                                                                              | 88% των<br>ασθενών<br>λάμβαναν<br>θρομβοπροφ<br>ύλαξη (64%<br>προφυλακτικ<br>ή δόση<br>LMWH, 25%<br>ενδιάμεση,<br>7.8%<br>θεραπευτική) | Δεν υπάρχει<br>ομάδα ελέγχου | 10-ήμερη θνητότητα:<br>12% (Πτέρυγα:<br>9.1%, ΜΕΘ: 19%)<br><br>Καμία υποτροπή<br>VTE<br><br>Σοβαρή αιμορραγία:<br>2.9%                                                                                                                                                                                                                          | Η VTE εμφανίστηκε<br>παρά τη<br>θρομβοπροφύλαξη<br>στο 88% των<br>ασθενών, γεγονός<br>που υποδηλώνει<br>έντονα<br>προθρομβωτική<br>κατάσταση λόγω<br>COVID-19. Η<br>θνητότητα και οι                       | Περιγραφική<br>μελέτη χωρίς<br>ομάδα ελέγχου.<br>Δεν<br>αξιολογήθηκε η<br>σχετική<br>αποτελεσματικό<br>τητα<br>διαφορετικών<br>στρατηγικών.<br>Μικρή διάρκεια |

|                              |                                                        |                                                                                                                                                                                                               |                                                                                   |          |                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                   |                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                              | Ελβετία                                                |                                                                                                                                                                                                               |                                                                                   |          |                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                           | <p>πριν από τη διάγνωση</p> <p>Μετά τη διάγνωση: σχεδόν όλοι έλαβαν θεραπευτική LMWH ή UFH</p> <p>3.6% έλαβαν επεμβατικές θεραπείες (θρομβόλυση, θρομβεκτομή)</p> |                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | αιμορραγίες ήταν υψηλότερες στις ΜΕΘ.                                                                                                                                                                                                              | παρακολούθηση (10 ημέρες).                                                                                                                                                                                                                         |
| Hoogenboom et al., 2022(135) | Ηνωμένες Πολιτείες (Νοσοκομείο Stony Brook, Νέα Υόρκη) | <p>Αναδρομική μελέτη παρατήρησης, σε ΜΕΘ</p> <p>Σύγκριση επιβίωσης μεταξύ προφυλακτικής και θεραπευτικής δόσης αντιπηκτικής αγωγής (AC)</p> <p>—Ανάλυση με Kaplan–Meier και Cox regression, προσαρμοσμένη</p> | 311 ασθενείς με COVID-19 σε ΜΕΘ (158 με προφυλακτική και 153 με θεραπευτική δόση) | COVID-19 | Υψηλού κινδύνου για θρόμβωση (χωρίς απαραίτητα τεκμηριωμένη VTE) | <p>Συσχέτιση με AKI (οξεία νεφρική βλάβη), λεμφοπενία, υψηλό D-dimer</p> <p>Αναφέρεται πιθανή συμβολή της φλεγμονώδους αντίδρασης και της υπερπηκτικότητας στη θνητότητα</p> <p>Υποψία για “anticoagulant-related nephropathy” σε μερικές περιπτώσεις</p> | <p>Θεραπευτική αντιπηκτική αγωγή: UFH, enoxaparin 1 mg/kg BID, ή από του στόματος αντιπηκτικά (π.χ. apixaban)</p>                                                 | <p>Προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή</p> <p>Οι ασθενείς που άλλαξαν δοσολογία ταξινομήθηκαν στην ομάδα θεραπευτικής δόσης</p> | <p>Συνολική θνητότητα: Προφυλακτική ομάδα: 28% Θεραπευτική ομάδα: 49% (<math>p &lt; 0.001</math>)</p> <p>Μετά από &gt;3 εβδομάδες παραμονής στη ΜΕΘ: Θεραπευτική ομάδα: 8.6 θάνατοι/1.000 person-days Προφυλακτική ομάδα: 2.4 θάνατοι/1.000 person-days Adjusted HR = 4.89 (95% CI: 1.71–14.0, <math>p = 0.003</math>)</p> <p>Μη επιβιώσαντες με</p> | <p>Η παρατεταμένη θεραπευτική αντιπηκτική αγωγή &gt;3 εβδομάδες σχετίστηκε με σημαντικά αυξημένη θνητότητα σε ΜΕΘ</p> <p>Δεν διαπιστώθηκε όφελος από την πρώιμη χρήση θεραπευτικής δόσης</p> <p>Πιθανή εμπλοκή AKI ή προϋπάρχουσας νοσηρότητας</p> | <p>Αναδρομική μονοκεντρική μελέτη</p> <p>Δεν έγινε καταγραφή συγκεκριμένων δόσεων για όλα τα φάρμακα</p> <p>Πιθανός συγχυτικός παράγοντας η σοβαρότητα νόσου (θεραπευτική ομάδα ήταν πιο βαριά πάσχουσα)</p> <p>Δεν αξιολογήθηκε συστηματικά η</p> |

|                            |                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                       |              |                                            |                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                  |                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------------|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                            |                                                                      | ένη για ηλικία και άλλους συγχυτικούς παράγοντες                                                                                                                                                                                      |              |                                            |                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                  |                                                                | θεραπευτική αντιπηκτική αγωγή >3 εβδομάδες: Ηλικιωμένοι άνδρες Χαμηλός αριθμός λεμφοκυττάρων Προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσος Συχνότερη ανάγκη για μηχανικό αερισμό                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | αιμορραγία                                                                                                                                                                                                                                  |
| Al-Banaa et al., 2022(136) | Ηνωμένες Πολιτείες (Beaumont Health System, Michigan – 8 νοσοκομεία) | Πολυκεντρική, αναδρομική μελέτη κοορτής<br><br>Ανάλυση υψηλής χαμηλής δόσης ηπαρίνης (LMWH ή UFH) σε βαρέως πάσχοντες COVID-19 ασθενείς με αυξημένο D-dimer (>1.000 ng/mL) και αναπνευστική ή ανεπάρκεια<br><br>Στατιστική προσαρμογή | 578 ασθενείς | COVID-19 με σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια | Καταγραφή VTE (DVT ή PE) – μόνο 3 επεισόδια σε ομάδα χαμηλής δόσης (2,3%)<br><br>Όχι VTE στην ομάδα υψηλής δόσης → στατιστικά σημαντική μείωση VTE με υψηλή δόση (p = 0,001) | D-dimer >1.000 ng/mL κατά την εισαγωγή<br><br>Καταγραφή mSOFA και Padua score<br><br>Φλεγμονώδεις δείκτες: φερριτίνη, ινωδογόνο<br><br>Υποκατηγοριοποίηση σε d-dimer ≥2.500 ng/mL (υποανάλυση) | Υψηλή Δόση: Enoxaparin 1 mg/kg x2 ή 1.5 mg/kg x1<br><br>Ή UFH συνεχής έγχυση με στόχο aPTT 51–86 sec (≥5 ημέρες) | Χαμηλή Δόση: Enoxaparin 40 mg x1<br><br>Ή UFH 5.000 IU x2–3 SC | Νοσοκομειακή θνητότητα (πρωτεύον καταληκτικό σημείο)<br><br>Υψηλή δόση - μειωμένη θνητότητα<br>OR 0,564 (95% CI 0,333–0,953), p = 0,032<br><br>Επιβεβαίωση με: 21-day mortality: OR 0,507 (p = 0,016)<br><br>Cox model: OR 0,5 (p < 0,001)<br><br>Δευτερεύουσες Εκβάσεις:<br><br>VTE: 0% στην υψηλή δόση vs 2,3% στη χαμηλή (p = 0,001) | Η έναρξη υψηλής δόσης LMWH ή UFH σε COVID-19 ασθενείς με αυξημένο D-dimer και αναπνευστική ανεπάρκεια, μείωσε σημαντικά τη νοσοκομειακή θνητότητα χωρίς στατιστικά σημαντική αύξηση αιμορραγιών<br><br>Μηδενική επίπτωση VTE στην ομάδα υψηλής δόσης<br><br>Η συσχέτιση ενισχύθηκε και σε υποανάλυση διασωληνωμένων ασθενών | Αναδρομικός σχεδιασμός – πιθανότητα συγχυτικών παραγόντων Στατιστική προσαρμογή με propensity weighting<br>Μερικά δεδομένα (π.χ. D-dimer) αντιμετωπίστηκαν με multiple imputation<br>Το είδος/διάρκεια αιμορραγίας δεν αναλύεται λεπτομερώς |

|                               |                                           |                                                                                                                                                                                                                                                             |              |                                                                              |                                              |                                                                                                                                                          |                                                            |                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                               |                                           | με propensity score (IPTW) & GEE logistic regression                                                                                                                                                                                                        |              |                                                                              |                                              |                                                                                                                                                          |                                                            |                                                                            | <p>Σοβαρές αιμορραγίες:</p> <p>Υψηλή δόση: 1,6%</p> <p>Χαμηλή δόση: 0,8% (<math>p = 0,45</math> – μη σημαντικό)</p> <p>Οποιοδήποτε αιμορραγικό επεισόδιο:</p> <p>Υψηλή: 5,1%</p> <p>Χαμηλή: 3,1% (<math>p = 0,32</math> – μη σημαντικό)</p>                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                               |
| Spyropoulos et al., 2021(137) | Ηνωμένες Πολιτείες (12 ακαδημαϊκά κέντρα) | <p>Πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική δοκιμή (RCT)</p> <p>Ασθενείς με COVID-19 και D-dimer <math>&gt;4x</math> ULN ή SIC score <math>\geq 4</math></p> <p>Τυχαιοποίηση σε τυπική δόση (προφυλακτική ή ενδιάμεση) έναντι θεραπευτικής δόσης</p> | 253 ασθενείς | COVID-19, με υψηλό κίνδυνο για VTE/ATE λόγω D-dimer $>4x$ ULN ή SIC $\geq 4$ | Καταγραφή φλεβικών και αρτηριακών θρομβώσεων | <p>Έντονη υπερπηκτικότητα: πολύ υψηλός D-dimer, σηπτική coagulopathy</p> <p>Καθορισμός κινδύνου με SIC score</p> <p>Ανάλυση ΜΕΘ vs όχι ΜΕΘ υποομάδων</p> | Enoxaparin 1 mg/kg x2/ημέρα (ή 0,5 mg/kg x2 αν CrCl 15–29) | Προφυλακτική ή ενδιάμεση δόση LMWH/UFH (κατά την πρακτική του νοσοκομείου) | <p>Κύρια Έκβαση: Πρωτεύον καταληκτικό σημείο (VTE, ATE ή θάνατος): Τυπική δόση: 41,9% Θεραπευτική δόση: 28,7% RR = 0,68 (95% CI: 0,49–0,96), <math>p = 0,03</math></p> <p>Μείωση Θρομβώσεων (VTE/ATE): 29,0% → 10,9%, RR = 0,37, <math>p &lt; 0,001</math></p> <p>Μείωση Θανάτου: 25,0% → 19,4%</p> <p>Δευτερεύουσες Εκβάσεις: Μείζονες</p> | <p>Η θεραπευτική δόση enoxaparin μείωσε σημαντικά τα θρομβοεμβολικά επεισόδια και τη θνητότητα σε ασθενείς εκτός ΜΕΘ με σοβαρή υπερπηκτικότητα.</p> <p>Δεν παρατηρήθηκε όφελος σε ασθενείς εντός ΜΕΘ, ενώ υπήρξε μη σημαντική αύξηση αιμορραγιών.</p> | <p>Μικρό μέγεθος δείγματος ανά υποομάδα</p> <p>Επιλογή τυπικής δόσης δεν ήταν πλήρως ομοιογενής (προφυλακτική ή ενδιάμεση)</p> <p>Η θετική επίδραση περιορίζεται σε ασθενείς εκτός ΜΕΘ</p> <p>Περιορισμένη ισχύς για εκτίμηση αιμορραγιών</p> |

|                          |                                                      |                                                                                                                                                                                |              |          |                                                        |                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                               |                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|----------|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                          |                                                      | LMWH<br>Στρωμάτωση<br>ανά ΜΕΘ/όχι<br>ΜΕΘ<br><br>Πρωτεύον<br>καταληκτικό<br>σημείο:<br>VTE/ATE/θά<br>νατος εντός<br>30 ημερών<br><br>Κύρια<br>ασφάλεια:<br>σοβαρή<br>αιμορραγία |              |          |                                                        |                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                               |                                                           | αιμορραγίες:<br>Τυπική δόση: 1,6%<br>Θεραπευτική δόση:<br>4,7%<br>RR = 2,88, p = 0,17<br>(όχι στατιστικά<br>σημαντικό)<br><br>Υποομάδες:<br>όχι ΜΕΘ: σημαντική<br>μείωση τελικού<br>σημείου (RR = 0,46,<br>p = 0,004)<br>ΜΕΘ: καμία<br>σημαντική διαφορά<br>(RR = 0,92, p =<br>0,71) |                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                      |
| Farrar et al., 2022(138) | Ηνωμένες Πολιτείες – University of Colorado Hospital | Αναδρομική, μονοκεντρική μελέτη κοόρτης<br><br>Σύγκριση “per-protocol” vs “off-protocol” ομάδων<br><br>χωρίς τυχαιοποίηση<br><br>Παρακολούθηση: Ενδονοσοκομειακή               | 803 ασθενείς | COVID-19 | Φλεβικές (DVT, PE) & Αρτηριακές (έμφραγμα, εγκεφαλικό) | Συσχέτιση με D-dimer $\geq 1500$ ng/mL, μηχανικό αερισμό, ανδρικό φύλο<br><br>Δευτερογενείς αναλύσεις: Συσχέτιση αιμορραγίας, νεφρικής αντικατάστασης, υψηλών D-dimer με θνητότητα | Per-protocol: εξατομικευμένη θρομβοπροφύλαξη με βάση:<br><br>Βαρύτητα νόσου, σωματικό βάρος, D-dimer<br><br>Δόσεις: προσαρμοσμένες LMWH ή UFH | Off-protocol: μη τυποποιημένη αγωγή, συχνά υποθεραπευτική | Θρομβώσεις (συνολικά):<br>Per-protocol: 4,4%<br>Off-protocol: 10,7%, p = 0.002<br><br>Μείζονες αιμορραγίες (ISTH):<br>Per-protocol: 3,1%<br>Off-protocol: 9,6%, p < 0.001<br><br>Θνητότητα:<br>Per-protocol: 6,3%<br>Off-protocol: 11,8%, p = 0.02                                   | Η στοχευμένη φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη μειώνει σημαντικά: την επίπτωση θρομβώσεων, τον κίνδυνο αιμορραγίας και τη νοσοκομειακή θνητότητα.<br><br>Συνιστάται εξατομικευμένη προσέγγιση βάσει δεικτών κινδύνου. | Μη τυχαιοποιημένη μελέτη – πιθανή προκατάληψη επιλογής<br><br>Μερικοί off-protocol ασθενείς έλαβαν μη τυπικές ή υποθεραπευτικές δόσεις<br><br>Δεν καταγράφηκαν όλα τα συγχωρηγούμενα φάρμακα (π.χ. κορτικοστεροειδή) |

|                            |                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                         |                                    |                                                                                                |                                                                                                                                                                                      |                                                              |                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                           |
|----------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                            |                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                         |                                    |                                                                                                |                                                                                                                                                                                      |                                                              |                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Δεν συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με προϋπάρχουσα αντιπηκτική αγωγή                                                                                                                                                                            |
| Aljuhani et al., 2024(139) | Σαουδική Αραβία – 5 νοσοκομεία (Riyadh, Jeddah, Hail) | Πολυκεντρική, αναδρομική μελέτη κοόρτης<br><br>Propensity-score matched 1:2 (v=453)<br><br>Σύγκριση ομάδας που έλαβε τοσιλιζουμάμπη εντός 24h από την εισαγωγή στη ΜΕΘ έναντι ομάδας ελέγχου<br><br>Εξαιρέθηκαν: ιστορικό θρόμβωσης, καρκίνος, AF, DNR, απουσία χημειοπροφύλαξης, καθυστερημένη χορήγηση τοσιλιζουμάμπης | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 867 ασθενείς συνολικά</li> <li>• 453 ασθενείς μετά από αντιστοίχιση</li> </ul> | COVID-19 (σοβαρή, εισαγωγή σε ICU) | Φλεβική ή/και αρτηριακή (επιβεβαιωμένη με CT, U/S ή καρδιολογικό φάκελο – PE, DVT, MI, stroke) | <p>Η τοσιλιζουμάμπη μείωσε σημαντικά το ινωδογόνο</p> <p>Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική αύξηση του D-dimer</p> <p>Καμία αύξηση θρομβωτικών επεισοδίων σε σχέση με ομάδα ελέγχου</p> | Tocilizumab εντός 24h<br><br>Όλοι έλαβαν DVT χημειοπροφύλαξη | Συνήθης θεραπεία<br><br>Όλοι έλαβαν DVT χημειοπροφύλαξη | <p>Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη θρόμβωση (6,8% vs 7,7%, <math>p = 0,71</math>, OR = 0,83). Τα επίπεδα D-dimer δεν διέφεραν (<math>p = 0,17</math>), αλλά το ινωδογόνο ήταν σημαντικά χαμηλότερο με τοσιλιζουμάμπη (<math>p = 0,03</math>). Η 30ήμερη (20,8% vs 35,6%, <math>p = 0,003</math>, HR = 0,57) και η ενδονοσοκομειακή θνητότητα (26,6% vs 39,2%, <math>p = 0,01</math>, HR = 0,67) ήταν σημαντικά χαμηλότερες στην ομάδα τοσιλιζουμάμπης.</p> | <p>Η πρώιμη χορήγηση τοσιλιζουμάμπης:</p> <p>Δεν σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης</p> <p>Μείωσε την ενδονοσοκομειακή και 30ήμερη θνητότητα</p> <p>Μείωσε τα επίπεδα ινωδογόνου</p> <p>Δεν επηρέασε τα επίπεδα D-dimer</p> <p>Στατιστικά μη σημαντική επίδραση στην πιθανότητα θρόμβωσης</p> | <p>Αναδρομικός σχεδιασμός</p> <p>Απουσία δεδομένων για φάρμακα όπως κορτικοστεροειδή ή αντιθρομβωτικά εκτός πρωτοκόλλου</p> <p>Δεν περιλήφθηκαν ασθενείς που είχαν ιστορικό θρόμβωσης</p> <p>Υψηλό ποσοστό αποκλεισμένων (σχεδόν 50%)</p> |

|                            |         |                                                                                                |                                                                  |                                   |                                                                                                                       |                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                        |                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------------|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Matli et al., 2021(140)    | Λίβανος | Παρατηρητική, αναδρομική, μονοκεντρική μελέτη κοόρτης με propensity score matching             | 242 ασθενείς                                                     | COVID-19                          | Φλεβική και αρτηριακή: DVT, PE, έμφραγμα μυοκαρδίου, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, περιφερικές αρτηριακές θρομβώσεις | Υπερπηκτικότητα λόγω φλεγμονής σε COVID-19, με έμφραση σε επίδραση συνδυασμένης αντιθρομβωτικής αγωγής                                                                      | Αντιπηκτική (θεραπευτική ή προφυλακτική) ± αντισταθμιστική αγωγή<br>Υποομάδες:<br><br>TAC (θεραπευτική αντιπηκτική)<br><br>TACAP (TAC + αντισταθμιστικά)<br><br>PACAP (προφυλακτική + αντισταθμιστικά) | PAC (προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή μόνο)                | Μειωμένη θνητότητα με TAC (aHR = 0.126) και TACAP (aHR = 0.113), $p < 0.05$<br>Μειωμένος κίνδυνος διασωλήνωσης με PACAP (aHR = 0.070, $p = 0.001$ )<br><br>Όχι αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας (μείζονα: $p = 0.17$ , μη μείζονα: $p = 0.39$ )<br><br>Θρομβώσεις: TAC (29%), TACAP (23.1%), PACAP (7.4%), PAC (7.8%) – $p = 0.002$ | Η θεραπευτική αντιπηκτική αγωγή, μόνη ή με αντισταθμιστικά, σχετίστηκε με μειωμένη θνητότητα. Ο συνδυασμός προφυλακτικής και αντισταθμιστικής αγωγής μείωσε τη διασωλήνωση χωρίς αύξηση αιμορραγίας. | Αναδρομική μονοκεντρική μελέτη<br><br>Περιορισμένος αριθμός συμμετεχόντων σε ορισμένες υποομάδες<br><br>Δεν διαχωρίστηκαν οι ασθενείς ανάλογα με τη βαρύτητα νόσου λόγω μεγέθους δείγματος<br><br>Χρειάζονται RCTs για επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων |
| Yamaka waet al., 2016(141) | Ιαπωνία | Πολυκεντρική, αναδρομική μελέτη κοόρτης (post hoc ανάλυση υποομάδων του μητρικού J-Septic DIC) | 2.663 ασθενείς με σήψη (1.247 με αντιπηκτική αγωγή, 1.416 χωρίς) | Σήψη από διάφορα αίτια (μη-COVID) | Σήψη-επαγόμενη Διάχυτη Ενδαγγειακή Πήξη (DIC)                                                                         | Η συμβολή της σήψης στην ενεργοποίηση του συστήματος πήξης και η πιθανή ευεργετική δράση αντιπηκτικής αγωγής σε DIC και σε σοβαρή πολυοργανική ανεπάρκεια (SOFA $\geq 13$ ) | Συστηματική αντιπηκτική αγωγή (θεραπευτική δόση):<br><br>Αντιθρομβίνη Θρομβομοντ ουλίνη (rhTM) Ηπαρίνη/ ηπαρινοειδή Αναστολείς                                                                         | Απουσία συστηματικής αντιπηκτικής αγωγής (ομάδα ελέγχου) | Μείωση της ενδοοργανομειοκαρδιακής θνητότητας μόνο: Στους ασθενείς με DIC κατά ISTH (aHR 0.609, 95% CI 0.456–0.814, $p = 0.001$ )<br>Στους ασθενείς με DIC κατά JAAM (aHR 0.685, 95% CI 0.559–0.839, $p < 0.001$ )<br>Στους ασθενείς με                                                                                           | Η αντιπηκτική θεραπεία ενδέχεται να προσφέρει όφελος επιβίωσης σε ασθενείς με σήψη που έχουν DIC ή βαριά νόσο (υψηλό SOFA), χωρίς στατιστικά σημαντική αύξηση αιμορραγιών.                           | Αναδρομικός σχεδιασμός<br><br>Έλλειψη τυχαιοποίησης – οι αποφάσεις για αγωγή ελήφθησαν κατά την κρίση των θεραπόντων<br><br>Δεν εφαρμόστηκε                                                                                                          |

|                                |         |                                                       |                                     |                               |                                                                     |                                                                                                                                                                                                               |                                                                                        |                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------|---------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                |         |                                                       |                                     |                               |                                                                     |                                                                                                                                                                                                               | σερίνης<br>πρωτεασών                                                                   |                                                            | SOFA 13–17 (aHR 0.601, 95% CI 0.451–0.800, $p < 0.001$ )<br><br>Όχι στατιστικά σημαντική μείωση θνητότητας σε ασθενείς με SOFA $\leq 12$ ή $\geq 18$<br><br>Τάση για αυξημένες μεταγγίσεις λόγω αιμορραγίας στις ομάδες που έλαβαν αγωγή (όχι στατιστικά σημαντική) |                                                                                                                                                                                                                                                                           | προκαθορισμένο πρωτόκολλο αγωγής<br><br>Πιθανή υποεκτίμηση ανεπιθύμητων ενεργειών<br><br>Το όφελος περιορίζεται σε ασθενείς με υψηλό φορτίο νόσου (DIC ή SOFA $\geq 13$ )<br><br>Χρειάζονται RCTs για επιβεβαίωση των ευρημάτων |
| Marcos-Neira et al., 2025(142) | Ισπανία | Μονοκεντρική, προοπτική, παρατηρητική, μελέτη κοόρτης | 228 ασθενείς, 896 μετρήσεις anti-Xa | Σοβαρή πνευμονία από COVID-19 | Θρομβοεμβολικά επεισόδια (νέα επεισόδια κατά τη διάρκεια νοσηλείας) | Ανεπαρκής αντιπηκτική δράση (χαμηλά επίπεδα anti-Xa) σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης.<br><br>Συσχέτιση επίσης με αυξημένη φλεγμονώδη απόκριση (CRP) και ενεργοποίηση του μηχανισμού πήξης (D-dimer). | Χορήγηση ενοξαπαρίνης (προφυλακτική ή θεραπευτική δόση) με ρύθμιση δόσης βάσει anti-Xa | Επίπεδα anti-Xa εντός στόχου vs επίπεδα κάτω από τον στόχο | Νέα θρομβωτικά επεισόδια σε 28.9% των ασθενών<br><br>Anti-Xa κάτω από τα όρια στόχου: 27.1% των μετρήσεων<br><br>Στην πολυπαράγοντική ανάλυση, ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για θρόμβωση: Anti-Xa κάτω από στόχο: RR 4.2, $p =$                                  | Τα χαμηλά επίπεδα anti-Xa, καθώς και αυξημένες τιμές CRP και D-dimer, σχετίζονται ανεξάρτητα με την εμφάνιση θρομβώσεων σε σοβαρή COVID-19.<br><br>Η παρακολούθηση των επιπέδων anti-Xa μπορεί να έχει προγνωστική και θεραπευτική αξία. Χρειάζονται στοχευμένες κλινικές | Μονοκεντρική μελέτη (μικρή γενικευσιμότητα)<br><br>Δεν πρόκειται για τυχαιοποιημένη δοκιμή<br><br>Η παρακολούθηση anti-Xa βασίστηκε σε ενδοноσοκομειακό πρωτόκολλο – δεν εφαρμόζεται                                            |

|                           |                                                                     |                                                       |              |                                                                    |                                                        |                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                      |                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------------|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                           |                                                                     |                                                       |              |                                                                    |                                                        |                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                      |                    | 0.000<br>CRP (ανά 25 mg/L αύξηση): RR 1.14, p = 0.005<br>D-dimer (ανά 1000 ng/L αύξηση): RR 1.06, p = 0.002                                                                                                                                                                                                                                                     | δοκιμές για να επιβεβαιώσουν το όφελος της παρακολούθησης anti-Xa                                                                                                                                                                                                                     | παντού<br><br>Δεν αξιολογήθηκε η επίδραση της ρύθμισης της δόσης βάσει anti-Xa στην έκβαση<br><br>Πιθανή υποεκτίμηση συμβάντων (παρατηρητική φύση)                                                                                                                                                |
| Lavinio et al., 2021(143) | Πολυκεντρική, 28 Μονάδες Εντατικής Θεραπείας σε 12 ευρωπαϊκές χώρες | Παρατηρητική, πολυκεντρική, αναδρομική μελέτη κοόρτης | 852 ασθενείς | Σοβαρή λοίμωξη COVID-19 (SARS-CoV-2) με ανάγκη για εισαγωγή σε ΜΕΘ | Θρομβοεμβολικά επεισόδια (ιδιαίτερα πνευμονική εμβολή) | Υψηλό φορτίο θρομβώσεων σε σοβαρή COVID-19 λόγω υπερπηκτικότητας· διερευνάται η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα ενδιάμεσων δόσεων αντιπηκτικών έναντι κλασικής προφύλαξης | Ενισχυμένη θρομβοπροφύλαξη (ET) – με ενοξαπαρίνη ή άλλους παράγοντες (UFH, fondaparinux) σε δόσεις μεταξύ προφύλαξης και πλήρους αντιπηκτικής αγωγής | Standard προφύλαξη | Θνητότητα ΜΕΘ: μειωμένη με διασωλήνωση (log odds = 0.64, 95% CI: 0.18–1.1, p = 0.0069)<br><br>Κρίσιμη αιμορραγία: δεν αυξήθηκε σημαντικά με ET (log odds = 0.187, 95% CI: -0.591 έως -0.964, p = 0.64)<br><br>Θρομβοεμβολικά επεισόδια συνολικά: 17.1% (78 PE, 9.2%)<br><br>Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην εμφάνιση νέων θρομβώσεων μεταξύ ομάδων | Η ενισχυμένη θρομβοπροφύλαξη (ET) συσχετίστηκε με μείωση της θνητότητας σε ΜΕΘ χωρίς αύξηση κρίσιμων αιμορραγιών. Παρότι η πλήρης αντιπηκτική αγωγή αμφισβητείται ως προφυλακτική στρατηγική, ενδιάμεσες δόσεις μπορεί να προσφέρουν όφελος.<br><br>Απαιτούνται RCTs για επιβεβαίωση. | Παρατηρητικός και αναδρομικός σχεδιασμός<br><br>Ετερογένεια στα τοπικά πρωτόκολλα διασωλήνωσης<br><br>Η αντιπαραβολή έγινε με προσαρμογή (propensity score), όχι τυχαίοποίηση<br><br>Μη συστηματική χρήση anti-Xa monitoring – μόνο 1 κέντρο<br><br>Πιθανή υποεκτίμηση αιμορραγιών και θρομβώσεων |

|                           |                                                               |                                                                  |              |                                                       |                                                                                        |                                                                                                                                                          |                                                                                                                                             |                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------------------------|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|--------------|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                           |                                                               |                                                                  |              |                                                       |                                                                                        |                                                                                                                                                          |                                                                                                                                             |                                        | Ηλικία, υψηλό BMI, μηχανικός αερισμός, αυξημένα PLT → αυξημένος κίνδυνος θνητότητας                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                   | (λόγω μη ομοιογενούς καταγραφής)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Bhoopat et al., 2024(144) | Ηνωμένες Πολιτείες (single-center, πανεπιστημιακό νοσοκομείο) | Αναδρομική μελέτη – στο πλαίσιο προγράμματος βελτίωσης ποιότητας | 260 ασθενείς | Λοίμωξη COVID-19 με ανάγκη νοσηλείας (μερικοί σε ΜΕΘ) | Κυρίως Φλεβικές Θρομβώσεις (VTE) – καταγεγραμμένες DVT και ισχαιμικό ΑΕΕ (1 περίπτωση) | Δυναμική παρακολούθηση D-dimer ως δείκτης θρομβωτικού κινδύνου και εργαλείο καθοδήγησης δόσης αντιπηκτικής αγωγής για μείωση θνησιμότητας και θρομβώσεων | Δυναμική, D-dimer-guided προσαρμογή δόσης αντιπηκτικών (προφυλακτική → ενισχυμένη → θεραπευτική) LMWH ή UFH, με τιτλοποίηση με βάση anti-Xa | Σταθερή αντιπηκτική αγωγή (fixed-dose) | 30-day survival: 80.2% στην up-titrated ομάδα vs 51.3% στην fixed-dose ομάδα (p = 0.01)<br><br>HR για θνησιμότητα με up-titrated αντιπηκτικά: 0.31 (95% CI: 0.13–0.75)<br><br>Αιμορραγικά επεισόδια: 12.5% στην up-titrated ομάδα vs 2.13% στην fixed-dose (p < 0.01) — κυρίως CRNMB, 1 σοβαρό<br><br>Θρόμβωση: 6 VTE στην ομάδα με προσαρμογή, 1 ισχαιμικό ΑΕΕ στην fixed-dose ομάδα<br><br>Οι D-dimer τιμές αυξάνονταν στους αποβιώσαντες· καταστολή της αύξησης συσχετίστηκε με επιβίωση στην up- | Η δυναμική, καθοδηγούμενη από D-dimer στρατηγική αύξησης της αντιπηκτικής δόσης βελτιώνει την ενδονοσοκομειακή επιβίωση ασθενών με COVID-19 χωρίς σημαντική αύξηση θανατηφόρων αιμορραγιών.<br><br>Αποτελεί υποσχόμενη στρατηγική σε περιβάλλον περιορισμένων διαγνωστικών μέσων. | Αναδρομική, μονοκεντρική μελέτη· περιορισμένη γενικευσιμότητα<br><br>Δεν περιλαμβάνονται ασθενείς με επιβεβαιωμένη θρόμβωση στην εισαγωγή<br><br>Οι αιμορραγίες ήταν κυρίως ήπιες (CRNMB)<br><br>Δεν συμπεριλήφθηκε το επίπεδο D-dimer ως μεταβλητή στο μοντέλο επιβίωσης (δεν θεωρήθηκε confounder)<br><br>Πιθανή διαφορετική βαρύτητα νόσου μεταξύ ομάδων – οι up-titrated είχαν σοβαρότερη |

|                          |                          |                                                                                                                                   |                                                     |                                                         |                                                  |                                                                    |                     |                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                          |                          |                                                                                                                                   |                                                     |                                                         |                                                  |                                                                    |                     |                                                                                                 | titrated ομάδα                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                             | νόσο αλλά καλύτερη επιβίωση<br><br>Πρόγραμμα βελτίωσης ποιότητας, όχι τυπική κλινική δοκιμή                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Walkey et al., 2016(145) | Ηνωμένες Πολιτείες (ΗΠΑ) | Αναδρομική μελέτη κοόρτης με χρήση διοικητικών δεδομένων, με προσαρμογή μέσω propensity score και instrumental variable analysis. | 38.582 ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή (AF) και σήψη. | Σήψη (όπως ορίζεται από τα κριτήρια του 1992 ACCP/SCCM) | Ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (stroke) | Ενδοφλέβια ή υποδόρια χορήγηση αντιπηκτικών σε θεραπευτικές δόσεις | Μη θεραπευτική δόση | Αναστολή σχηματισμού θρόμβου σε AF κατά τη διάρκεια συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης (σήψη) | Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στην επίπτωση ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου (RR 0.94, 95% CI 0.77–1.15).<br><br>Αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας στους ασθενείς που έλαβαν θεραπευτικά αντιπηκτικά (8.6% vs. 7.2%, RR 1.21, 95% CI 1.10–1.32).<br><br>Δεν παρατηρήθηκε διαφορά ως προς τον κίνδυνο εγκεφαλικού μεταξύ ασθενών με προϋπάρχουσα ή νεοδιαγνωσθείσα AF.<br><br>CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score: κακή προγνωστική αξία για stroke κατά τη | Η χορήγηση θεραπευτικής αντιπηκτικής αγωγής κατά τη διάρκεια σήψης σε ασθενείς με AF δεν συνδέθηκε με μειωμένο κίνδυνο ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, ενώ αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. | Αναδρομικός σχεδιασμός με πιθανό υπολειπόμενο confounding.<br><br>Χρήση δεδομένων από διοικητικές βάσεις (ICD-9), ενδέχεται να οδηγήσει σε σφάλματα ταξινόμησης.<br><br>Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπευτικά αντιπηκτικά διέφεραν σημαντικά στα βασικά χαρακτηριστικά.<br><br>Τα αποτελέσματα για τους από του στόματος αντιπηκτικούς παράγοντες ήταν |

|                           |         |                                            |              |          |                                                                                               |                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------------------------|---------|--------------------------------------------|--------------|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                           |         |                                            |              |          |                                                                                               |                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                      | διάρκεια σήψης (C-statistic: 0.526).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | ενθαρρυντικά, αλλά όχι σταθερά σε όλες τις αναλύσεις.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Kessler et al., 2020(146) | Ελβετία | Μονοκεντρική, προοπτική μελέτη παρατήρησης | 270 ασθενείς | COVID-19 | Φλεβική θρομβοεμβολή (VTE), κολπική μαρμαρυγή (AF), πνευμονική εμβολή (PE), θρόμβωση καθετήρα | Θρομβοφιλία σχετιζόμενη με COVID-19, πιθανή συμμετοχή αγγειοπάθειας και μυϊκής νέκρωσης σε αιμορραγικά επεισόδια | Εντατικοποιημένη θρομβοπροφύλαξη (intensive thromboprophylaxis):<br><br>Enoxaparin s.c. 40 mg ή 60 mg BID (αναλόγως βάρους)<br><br>Δυνατότητα κλιμάκωσης δόσης αν D-dimers > 2.0 mg/L<br><br>UFH σε ασθενείς με eGFR < 30<br><br>Θεραπευτική αντιπηκτική αγωγή (full anticoagulation) σε 65 ασθενείς | Κανονική δόση προφύλαξης vs εντατική προφύλαξη<br><br>Εντατική προφύλαξη vs πλήρης αντιπηκτική αγωγή | Σοβαρές αιμορραγίες (ISTH):<br><br>2.2% σε ασθενείς με εντατική θρομβοπροφύλαξη (4/183) - 3/4 είχαν συγχρόνηση αντισταθμιστικών<br><br>16.6% σε ασθενείς με πλήρη αντιπηκτική αγωγή (10/65) - θάνατοι (4.6%) οφειλόμενοι σε αιμορραγία σε αυτή την ομάδα<br><br>Καμία θανατηφόρα αιμορραγία σε ομάδα εντατικής θρομβοπροφύλαξης<br><br>Συχνότερες αιμορραγίες: οπισθοπεριτοναϊκές, γλουτιαίες, μηριαίες (πιθανώς σχετιζόμενες με μυοπάθεια/αγγειοπάθεια από COVID-19)<br><br>Οι περισσότερες | Η εντατικοποιημένη θρομβοπροφύλαξη είναι γενικά ασφαλής σε ασθενείς με COVID-19, με χαμηλή συχνότητα σοβαρών αιμορραγιών, ιδιαίτερα σε σύγκριση με την πλήρη αντιπηκτική αγωγή.<br><br>Η αποφυγή ανάγκης για θεραπευτική αντιπηκτική αγωγή αποτελεί στόχο.<br><br>Εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης δόσης μετά τις πρώτες 10–14 ημέρες σε ασθενείς με σταθερή πορεία. | Μονοκεντρική μελέτη με περιορισμένο αριθμό ασθενών<br><br>Δεν αναφέρεται σαφής σύγκριση με στατιστικό έλεγχο ανάμεσα στις ομάδες<br><br>Η καταγραφή των αιμορραγιών έγινε βάσει ISTH<br><br>Δεν αναφέρονται ποσοστά θρομβώσεων με ακρίβεια στο κύριο κείμενο<br><br>Οι συγγραφείς προτείνουν κλινικές δοκιμές για βελτιστοποίηση δόσης, διάρκειας και επιλογής ασθενών |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                                                |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|----------------------------------------------------------------|--|--|
|  |  |  |  |  |  |  |  |  | αιμορραγίες<br>εμφανίστηκαν μετά<br>τις 14 ημέρες<br>νοσηλείας |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|----------------------------------------------------------------|--|--|

### 5.3 Αντιπηκτική Θεραπεία σε Λοιμώξεις – Γενικά Ευρήματα

Η συντριπτική πλειονότητα των μελετών υποστήριξε την ευεργετική επίδραση της αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με σοβαρές λοιμώξεις, κυρίως μέσω της μείωσης των θρομβωτικών συμβαμάτων και, σε ορισμένες περιπτώσεις, της μείωσης της θνησιμότητας ή της ανάγκης για μηχανική υποστήριξη.

Η ηπαρίνη, τόσο σε προφυλακτικές όσο και σε θεραπευτικές δόσεις, αποτέλεσε το συχνότερο φαρμακευτικό μέσο. Παρατηρήθηκε διαφοροποίηση ως προς:

- τη δοσολογία (προφυλακτική vs. θεραπευτική),
- τον τρόπο χορήγησης (υποδόρια ή ενδοφλέβια),
- και τα κριτήρια επιλογής ασθενών (π.χ. επίπεδα D-dimer, δείκτες φλεγμονής, παρουσία επιβεβαιωμένης θρόμβωσης).

Σε κάποιες μελέτες, υψηλά επίπεδα D-dimer ή σημεία υπερπηκτικότητας σχετίστηκαν με ευνοϊκή ανταπόκριση στην ενισχυμένη αντιπηκτική αγωγή. Ωστόσο, υπήρξε ετερογένεια στα πρωτογενή καταληκτικά σημεία και στους πληθυσμούς, γεγονός που καθιστά δύσκολη την εξαγωγή ενιαίων συμπερασμάτων.

### 5.4 Αντιπηκτική Θεραπεία σε Ασθενείς με COVID-19

Η πολυεθνική τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή των REMAP-CAP, ACTIV-4a και ATTACC (128) διερεύνησε την επίδραση της θεραπευτικής δόσης ηπαρίνης (UFH ή LMWH) σε κρίσιμα πάσχοντες από COVID-19, σε σύγκριση με την καθιερωμένη φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη. Αν και η μελέτη διέθετε υψηλή μεθοδολογική ποιότητα, δεν διαπιστώθηκε όφελος της θεραπευτικής δόσης ως προς την επιβίωση ή τις ημέρες χωρίς υποστήριξη οργάνων (OR: 0.83, 95% CI: 0.67–1.03), ενώ παρατηρήθηκε αυξημένος αιμορραγικός κίνδυνος (3.8% vs 2.3%). Η δοκιμή διακόπηκε πρόωρα λόγω μη αποτελεσματικότητας, γεγονός που ενισχύει την ανάγκη για εξατομίκευση της θεραπείας και επανεκτίμηση του χρονισμού της παρέμβασης.

Σε αντίστοιχο πλαίσιο, η προοπτική πολυκεντρική μελέτη παρατήρησης των Al-Samkari et al. (129) σε 67 νοσοκομεία των ΗΠΑ αξιολόγησε την πρώιμη χορήγηση θεραπευτικής ηπαρίνης (εντός 48 ωρών από την εισαγωγή σε ΜΕΘ), χρησιμοποιώντας μεθοδολογία target trial emulation με στατιστική στάθμιση (IPW). Και σε αυτή την περίπτωση, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην επιβίωση (HR 1.12, 95% CI: 0.92–1.35). Καταγράφηκαν αιμορραγικά επεισόδια σε ποσοστό 2.8%, με θνητότητα 62.2% στους αιμορραγούντες ασθενείς, εκ των οποίων

τα δύο τρίτα λάμβαναν θεραπευτική αγωγή. Τα αποτελέσματα υπογραμμίζουν την ανάγκη για προσεκτική επιλογή ασθενών και ενισχύουν την ανάγκη για μελλοντικές RCTs με σαφή κριτήρια ένταξης.

Σε μια πιο πρόσφατη πολυκεντρική RCT στη Γαλλία, οι Labbé et al. (2023) (131) συνέκριναν τρεις διαφορετικές στρατηγικές δοσολογίας ηπαρίνης —τυπική προφυλακτική (SD-PA), υψηλή προφυλακτική (HD-PA), και θεραπευτική (TA)— σε ασθενείς με υποξαιμική πνευμονία COVID-19. Παρότι δεν διαπιστώθηκε διαφορά στη θνητότητα ή στον ρυθμό κλινικής βελτίωσης, η ομάδα HD-PA εμφάνισε σημαντικά χαμηλότερη επίπτωση θρόμβωσης (5.5% έναντι 20.2% στην SD-PA), και βελτιωμένο συνολικό κλινικό αποτέλεσμα. Η θεραπευτική δόση δεν παρουσίασε υπεροχή και συνοδεύτηκε από αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο, οδηγώντας τους συγγραφείς να προτείνουν την HD-PA ως ασφαλέστερη και αποτελεσματική εναλλακτική, ιδίως σε ασθενείς χωρίς τεκμηριωμένη θρόμβωση.

Η προοπτική μελέτη των Martinelli et al. (2021)(132) στην Ιταλία συνέκρινε αυξημένη δόση ενοξαπαρίνης με τυπική προφυλακτική δόση σε ασθενείς με σοβαρή COVID-19. Η εντατικοποιημένη προφύλαξη συσχετίστηκε με σημαντική μείωση της θνησιμότητας (HR 0.36) και της κλινικής επιδείνωσης (HR 0.39), ενώ καταγράφηκε μείωση VTE (HR 0.52, μη στατιστικά σημαντικό). Παρατηρήθηκε σοβαρή αιμορραγία σε 3.1% των ασθενών με αυξημένη δόση, χωρίς θανατηφόρα περιστατικά. Παρά τους περιορισμούς (μονοκεντρική, μη τυχαιοποιημένη, αποκλεισμός 40% των ασθενών), τα αποτελέσματα είναι ενθαρρυντικά υπέρ της δοσολογικής ενίσχυσης σε ασθενείς υψηλού κινδύνου.

Η αναδρομική μελέτη των Bhoopat et al. (2024) (ΗΠΑ) (144) αξιολόγησε μια δυναμική, εξατομικευμένη στρατηγική τιτλοποίησης της αντιπηκτικής αγωγής με βάση τα D-dimer, σε σύγκριση με σταθερή χορήγηση. Η προσαρμοζόμενη δόση (up-titrated) οδήγησε σε σημαντικά υψηλότερη επιβίωση 30 ημερών (80.2% vs 51.3%) και χαμηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας (HR 0.31), με ήπια αύξηση αιμορραγικών επεισοδίων (κυρίως CRNMB). Τα ευρήματα αναδεικνύουν τη δυνατότητα στοχευμένης αντιπηκτικής παρέμβασης σε περιβάλλοντα με περιορισμένους πόρους.

Η μελέτη των Matli et al. (2021) (140) στο Λίβανο συνέκρινε τέσσερις στρατηγικές: προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή (PAC), προφυλακτική + αντιαιμοπεταλιακά (PACAP), θεραπευτική (TAC), και θεραπευτική + αντιαιμοπεταλιακά (TACAP). Οι

ομάδες TAC και TACAP εμφάνισαν σημαντικά μειωμένη θνησιμότητα, ενώ η PACAP σχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο διασωλήνωσης, χωρίς αύξηση αιμορραγιών. Παρά τη μικρή δύναμη των υποομάδων και την παρατηρητική φύση της μελέτης, τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι ο συνδυασμός αντιαιμοπεταλιακής και αντιπηκτικής αγωγής μπορεί να προσφέρει επιπλέον κλινικό όφελος.

Η προοπτική μελέτη των Marcos-Neira et al. (2025) (147)(Ισπανία) ανέδειξε τη συσχέτιση μεταξύ χαμηλών επιπέδων anti-Xa και αυξημένου κινδύνου νέων θρομβώσεων (RR 4.2), σε ασθενείς που ελάμβαναν ενοξαπαρίνη. Επιπλέον, αυξημένα επίπεδα CRP και D-dimer συνδέθηκαν ανεξάρτητα με θρομβωτικά συμβάντα. Αν και δεν αξιολογήθηκε η άμεση επίδραση της ρύθμισης της δόσης, τα ευρήματα υποστηρίζουν τον προγνωστικό και θεραπευτικό ρόλο του anti-Xa, και ενισχύουν την ανάγκη για RCTs που να επιβεβαιώσουν την κλινική του αξία.

### **5.5 Ανοσοτροποποιητικές Παρεμβάσεις και Θρομβωτικός Κίνδυνος**

Εκτός από τις κλασικές στρατηγικές αντιπηκτικής αγωγής, εξετάστηκε και ο ρόλος ανοσοτροποποιητικών θεραπειών στην πρόληψη της θρομβωτικής επιβάρυνσης σε σοβαρή COVID-19. Η πολυκεντρική αναδρομική μελέτη των Aljuhani et al. (2024)(139) στη Σαουδική Αραβία αξιολόγησε την πρώιμη χορήγηση τοσιλιζουμάμπης (εντός 24 ωρών από την εισαγωγή στη ΜΕΘ) σε 453 ασθενείς (μετά από propensity-score matching). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν χημειοπροφύλαξη για DVT, ενώ οι θρομβώσεις (PE, DVT, MI, stroke) επιβεβαιώθηκαν με απεικονιστικά και κλινικά δεδομένα.

Η τοσιλιζουμάμπη δεν αύξησε τον θρομβωτικό κίνδυνο (6,8% vs 7,7%,  $p=0,71$ ), δεν επηρέασε τα επίπεδα D-dimer, αλλά μείωσε σημαντικά το ινωδογόνο ( $p=0,03$ ). Σημαντικό ήταν το όφελος στην επιβίωση, με χαμηλότερη 30ήμερη θνητότητα (20,8% vs 35,6%,  $p=0,003$ , HR=0,57) και μειωμένη ενδονοσοκομειακή θνητότητα (26,6% vs 39,2%,  $p=0,01$ , HR=0,67).

Τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι η καταστολή της IL-6-επαγόμενης φλεγμονής με τοσιλιζουμάμπη δεν αυξάνει τη θρομβογένεση και ενδέχεται να συμβάλλει στη βελτίωση της συνολικής έκβασης. Ωστόσο, λόγω του αναδρομικού σχεδιασμού και του υψηλού ποσοστού αποκλεισμένων ασθενών, απαιτούνται προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες για την επιβεβαίωση της ασφάλειας και της κλινικής αξίας της στρατηγικής αυτής.

Τα διαθέσιμα δεδομένα καταδεικνύουν ότι η τυφλή χορήγηση θεραπευτικής αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με COVID-19 δεν προσφέρει σταθερό όφελος και ενέχει αιμορραγικό κίνδυνο. Αντίθετα, στρατηγικές με εντατικοποιημένη προφύλαξη, καθοδήγηση βάσει βιοδεικτών (D-dimer, anti-Xa) ή συνδυασμό με αντιαιμοπεταλιακά, φαίνεται να προσφέρουν κλινικό όφελος σε επιλεγμένους ασθενείς.

Παράλληλα, δεδομένα από ανοσοτροποποιητικές παρεμβάσεις, όπως η πρώιμη χορήγηση τοσιλιζουμάμπης, δείχνουν ότι η καταστολή της φλεγμονώδους καταγίδας μπορεί να βελτιώσει τη θνητότητα χωρίς να αυξήσει τη θρόμβωση, πιθανώς μέσω μείωσης της IL-6-επαγόμενης προπηκτικής δραστηριότητας.

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες CHEST (2022)(148), σε νοσηλευόμενους ασθενείς με χαμηλό αιμορραγικό κίνδυνο, η θεραπευτική δόση ηπαρίνης μπορεί να εξεταστεί υπό όρους, ειδικά σε περιπτώσεις με σημαντικά αυξημένο D-dimer ή ιστορικό VTE. Ωστόσο, σε κρίσιμα πάσχοντες, τόσο η θεραπευτική όσο και η ενδιάμεση δόση δεν συνιστώνται, καθώς δεν βελτιώνουν τη θνησιμότητα ή τα κλινικά αποτελέσματα και συνοδεύονται από αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο.

Αντίστοιχα, οι συστάσεις της ISTH (2023)(149) επισημαίνουν ότι ούτε η ενδιάμεση ούτε η θεραπευτική δόση αντιπηκτικής αγωγής υπερτερούν της προφυλακτικής σε κρίσιμα ασθενείς, ενώ η προσθήκη αντιαιμοπεταλιακών στην προφυλακτική δόση ενδέχεται να έχει όφελος, αλλά απαιτεί περαιτέρω τεκμηρίωση.

Συνολικά, η εξατομίκευση της αντιπηκτικής στρατηγικής ανάλογα με τον θρομβωτικό και αιμορραγικό κίνδυνο, τις εργαστηριακές παραμέτρους, και τη βαρύτητα της νόσου, αποτελεί τη βέλτιστη προσέγγιση στην παρούσα φάση, εν αναμονή περισσότερων ισχυρών ενδείξεων από προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες.

## **5.6 Αντιπηκτική Θεραπεία σε Ασθενείς με Σήψη**

Η αναδρομική μελέτη των Ushio et al. (2024)(130) στην Ιαπωνία αξιολόγησε τη συσχέτιση πρώιμης χορήγησης μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης (UFH) με την έκβαση ασθενών με σήψη, αξιοποιώντας δεδομένα από εθνική βάση (2006–2019). Συνολικά συμπεριλήφθηκαν 30.342 ασθενείς, εκ των οποίων 2.520 έλαβαν UFH εντός των πρώτων 72 ωρών από την εισαγωγή, ενώ οι υπόλοιποι 27.822 αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου.

Η ανάλυση επικεντρώθηκε σε ασθενείς με Sepsis-Induced Coagulopathy (SIC), χρησιμοποιώντας το σχετικό σκορ για την εκτίμηση της σοβαρότητας της διαταραχής πήξης. Στην πολυπαραγοντική λογιστική παλινδρόμηση, η πρώιμη χορήγηση UFH συσχετίστηκε με σημαντικά μειωμένη ενδονοσοκομειακή θνητότητα (aOR: 0.735, 95% CI: 0.596–0.903), χωρίς στατιστικά σημαντική αύξηση του κινδύνου για αιμορραγία ή θρόμβωση.

Η υποομαδική ανάλυση έδειξε ότι το όφελος ήταν ιδιαίτερα προφανές σε ασθενείς με μέτρια SIC (score 3–4). Συγκεκριμένα:

- SIC score 3 → aOR: 0.452 (95% CI: 0.265–0.751)
- SIC score 4 → aOR: 0.625 (95% CI: 0.410–0.940)

Αντίθετα, δεν παρατηρήθηκε σημαντικό όφελος σε ασθενείς με ελαφρύτερη ή πιο σοβαρή διαταραχή πήξης. Τα δεδομένα ενισχύουν την έννοια της στοχευμένης εφαρμογής πρώιμης αντιπηκτικής θεραπείας με UFH σε επιλεγμένους υποπληθυσμούς με μέτρια SIC, προσφέροντας ενδεχομένως ένα ευνοϊκό προφίλ κινδύνου-οφέλους. Ωστόσο, οι περιορισμοί του αναδρομικού σχεδιασμού, η απουσία δεδομένων για τη δόση και η πιθανή επίδραση συγχυτικών παραγόντων περιορίζουν την ισχύ των συμπερασμάτων και υπογραμμίζουν την ανάγκη για επιβεβαίωση μέσω προοπτικών RCTs.

Σε αντίστοιχο ερευνητικό πεδίο, η πολυκεντρική αναδρομική μελέτη κοόρτης των Yamakawa et al. (2016) (141) στην Ιαπωνία βασίστηκε σε post hoc ανάλυση του μητρώου J-Septic DIC και περιέλαβε 2.663 ασθενείς με σήψη, από τους οποίους 1.247 έλαβαν συστηματική αντιπηκτική αγωγή, ενώ 1.416 αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου. Η μελέτη στόχευσε στην αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας διαφόρων αντιπηκτικών παρεμβάσεων —όπως αντιθρομβίνη, θρομβομοντουλίνη (rhTM), ηπαρίνη ή ηπαρινοειδή, και αναστολείς σερίνης πρωτεασών— σε ασθενείς με σήψη-επαγόμενη διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη (DIC) και/ή σοβαρή πολυοργανική ανεπάρκεια (SOFA  $\geq$  13).

Η αντιπηκτική θεραπεία συσχετίστηκε με σημαντική μείωση της ενδονοσοκομειακής θνητότητας σε επιλεγμένες υποομάδες:

- Σε ασθενείς με DIC κατά ISTH: aHR 0.609 (95% CI: 0.456–0.814,  $p = 0.001$ )
- Σε ασθενείς με DIC κατά JAAM: aHR 0.685 (95% CI: 0.559–0.839,  $p < 0.001$ )

- Σε ασθενείς με βαρύτητα νόσου SOFA 13–17: aHR 0.601 (95% CI: 0.451–0.800,  $p < 0.001$ )

Αντίθετα, δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντικό όφελος σε ασθενείς με χαμηλότερο ή εξαιρετικά υψηλό SOFA ( $\leq 12$  ή  $\geq 18$ ). Επιπλέον, αν και παρατηρήθηκε τάση για αυξημένες μεταγγίσεις αίματος λόγω αιμορραγίας στην ομάδα παρέμβασης, οι διαφορές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές.

Τα ευρήματα υποστηρίζουν ότι η συστηματική αντιπηκτική αγωγή ενδέχεται να έχει θετικό αντίκτυπο στην επιβίωση ασθενών με DIC ή σοβαρή σήψη, όταν εφαρμόζεται στοχευμένα. Ωστόσο, οι περιορισμοί του αναδρομικού σχεδιασμού, η έλλειψη τυχαιοποίησης, η απουσία ενιαίου θεραπευτικού πρωτοκόλλου, και η πιθανή υποεκτίμηση ανεπιθύμητων ενεργειών, καθιστούν απαραίτητη την επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων μέσω τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών.

Επιπλέον, η αναδρομική μελέτη κοόρτης των Walkey et al. (2016) (145) στις Ηνωμένες Πολιτείες αξιολόγησε την επίδραση της θεραπευτικής αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με σήψη και κοιλιακή μαρμαρυγή (AF), με στόχο τη διερεύνηση της συσχέτισης με τον κίνδυνο ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου. Η ανάλυση περιέλαβε 38.582 ασθενείς, με προσαρμογή για συγχυτικούς παράγοντες μέσω propensity score και instrumental variable analysis.

Η χορήγηση θεραπευτικής αντιπηκτικής αγωγής κατά τη διάρκεια της σήψης δεν συσχετίστηκε με μείωση του κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου (RR 0.94, 95% CI: 0.77–1.15), ενώ αντιθέτως σχετίστηκε με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας (8.6% έναντι 7.2%, RR 1.21, 95% CI: 1.10–1.32). Δεν καταγράφηκε διαφορά στην πρόγνωση μεταξύ ασθενών με προϋπάρχουσα ή νεοεμφανιζόμενη AF, ενώ ο δείκτης CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc αποδείχθηκε ανεπαρκής προγνωστικός παράγοντας για ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο σε αυτό το πλαίσιο (C-statistic: 0.526).

Παρά την εκτεταμένη στατιστική προσαρμογή, η χρήση διοικητικών δεδομένων (ICD-9) και ο αναδρομικός σχεδιασμός ενέχουν τον κίνδυνο σφαλμάτων ταξινόμησης και υπολειπόμενου συγχυτισμού. Τα αποτελέσματα υπογραμμίζουν ότι η εμπειρική χορήγηση θεραπευτικής δόσης αντιπηκτικών σε ασθενείς με AF και σήψη δεν προσφέρει σαφές προφυλακτικό όφελος έναντι εγκεφαλικού, ενώ ενδέχεται να αυξάνει τη νοσηρότητα λόγω αιμορραγιών, ιδίως σε πληθυσμούς με υψηλή φλεγμονώδη και αιμοδυναμική αστάθεια.

Συμπερασματικά, τα διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η εμπειρική χορήγηση θεραπευτικής αντιπηκτικής αγωγής σε όλους τους ασθενείς με σήψη δεν αποτελεί τεκμηριωμένη πρακτική, καθώς δεν σχετίζεται με σαφές όφελος επιβίωσης και ενδέχεται να αυξήσει τον αιμορραγικό κίνδυνο, ιδίως σε ασθενείς με συνοδές παθήσεις όπως κολπική μαρμαρυγή. Αντίθετα, η στοχευμένη χορήγηση αντιπηκτικών σε υποπληθυσμούς υψηλού κινδύνου, όπως ασθενείς με Sepsis-Induced Coagulopathy (SIC) ή τεκμηριωμένο DIC, ενδέχεται να προσφέρει κλινικό όφελος χωρίς σημαντική αύξηση των επιπλοκών, ιδιαίτερα όταν εφαρμόζεται σε πρώιμο στάδιο.

## 6. Συζήτηση – Συμπεράσματα

Η σχέση λοίμωξης και θρόμβωσης αποτελεί πολυπαραγοντικό και δυναμικό φαινόμενο, στο οποίο η φλεγμονώδης αντίδραση αλληλεπιδρά στενά με το αιμοστατικό σύστημα, οδηγώντας σε μια κατάσταση υπερπηκτικότητας που επηρεάζει δυσμενώς την έκβαση της νόσου. Η ενεργοποίηση των φλεγμονωδών κυτοκινών, όπως IL-6 και TNF-α, αυξάνει την έκφραση ιστικού παράγοντα στο ενδοθήλιο, επιταχύνοντας τον σχηματισμό θρομβίνης και ινικής. Παράλληλα, η άμεση βλάβη των ενδοθηλιακών κυττάρων από τα παθογόνα μειώνει τις αντιπηκτικές τους ιδιότητες, ενώ η ενεργοποίηση και συσσώρευση αιμοπεταλίων συμβάλλει περαιτέρω στη δημιουργία μικροθρόμβων στα προσβεβλημένα όργανα.

Σε σοβαρές λοιμώξεις, όπως η COVID-19 και η σήψη, διαταράσσεται και η ισορροπία της ινωδόλυσης. Η υποξία και η φλεγμονή αυξάνουν την παραγωγή PAI-1, περιορίζοντας τη διάσπαση της ινικής και ενισχύοντας τη δημιουργία μικροαγγειακών θρόμβων. Επιπλέον, η υπερβολική κατανάλωση παραγόντων πήξης σε προχωρημένη σήψη οδηγεί από την υπερπηκτικότητα σε καταναλωτική υποπηκτικότητα και ΔΕΠ, επιβαρύνοντας ακόμη περισσότερο την πρόγνωση.

Αυτό το φαινόμενο ανοσοθρόμβωσης (immunothrombosis) αναδεικνύεται εντονότερα σε ιογενείς λοιμώξεις όπως η COVID-19, αλλά και στη σήψη από βακτηριακά αίτια, όπου οι NETs, οι κυτοκίνες και η ενεργοποίηση του συμπληρώματος αποτελούν κρίσιμους μεσολαβητές.

### COVID-19: Αντιπηκτικά, βιοδείκτες και ανοσοτροποποίηση

Τα δεδομένα από τυχαιοποιημένες και παρατηρητικές μελέτες σε COVID-19 έδειξαν ότι η τυφλή χορήγηση θεραπευτικής αντιπηκτικής δόσης δεν βελτιώνει τη θνητότητα και συνοδεύεται από αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο, ειδικά στους κρίσιμα πάσχοντες. Αντίθετα, η εντατικοποιημένη προφυλακτική δόση εμφανίζεται ως πιο ισορροπημένη στρατηγική σε ασθενείς με υποξαιμία ή αυξημένο D-dimer, μειώνοντας την επίπτωση θρόμβωσης χωρίς σημαντική αύξηση αιμορραγιών.

Οι βιοδείκτες όπως τα επίπεδα D-dimer, το ινωδογόνο και τα anti-Xa φαίνεται να αντικατοπτρίζουν τη δυναμική της υπερπηκτικότητας, ενώ η θρομβοπενία έχει συσχετιστεί με δυσμενή έκβαση. Η παρακολούθηση αυτών των παραμέτρων μπορεί να καθοδηγήσει εξατομικευμένη προσέγγιση στην αντιπηκτική θεραπεία.

Πιο στοχευμένες στρατηγικές, όπως η δυναμική προσαρμογή της δόσης βάσει D-dimer ή anti-Xa, έδειξαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε επιλεγμένους πληθυσμούς, υποδηλώνοντας ότι οι βιοδείκτες πήξης μπορούν να καθοδηγήσουν εξατομικευμένη αγωγή. Επιπλέον, η προσθήκη αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων στην προφυλακτική δόση μείωσε σε ορισμένες μελέτες την ανάγκη για διασωλήνωση χωρίς αύξηση αιμορραγιών, αν και απαιτείται περαιτέρω τεκμηρίωση.

Παράλληλα, ανοσοτροποποιητικές παρεμβάσεις όπως η πρώιμη χορήγηση τοσιλιζουμάμπης βελτίωσαν τη βραχυπρόθεσμη επιβίωση χωρίς να αυξήσουν τη θρόμβωση, πιθανώς λόγω καταστολής της IL-6-επαγόμενης φλεγμονώδους και προπηκτικής δραστηριότητας. Αυτή η διαπίστωση υποδηλώνει ότι η στοχευμένη ανοσοτροποποίηση μπορεί να συμβάλλει έμμεσα και στη μείωση του θρομβωτικού κινδύνου.

### **Σήψη: Στοχευμένη αντιπηκτική αγωγή σε υποομάδες υψηλού κινδύνου**

Στη σήψη, η εμπειρική συστηματική αντιπηκτική θεραπεία δεν βελτιώνει την επιβίωση στο σύνολο των ασθενών και μπορεί να αυξήσει τον αιμορραγικό κίνδυνο. Ωστόσο, σε επιλεγμένες υποομάδες με Sepsis-Induced Coagulopathy (SIC) ή τεκμηριωμένο DIC, η πρώιμη χορήγηση UFH ή άλλων αντιπηκτικών φάνηκε να μειώνει τη θνητότητα χωρίς σημαντική αύξηση αιμορραγιών. Αντίστοιχα, σε ασθενείς με υψηλό SOFA score (13-17) υπήρξε σαφές κλινικό όφελος.

Η σοβαρή σήψη συνοδεύεται από προοδευτική ενεργοποίηση του συστήματος πήξης, με αυξημένη παραγωγή θρομβίνης και μικροαγγειακούς θρόμβους, οδηγώντας σε οργανική δυσλειτουργία. Στα τελικά στάδια, η κατανάλωση παραγόντων πήξης και αιμοπεταλίων οδηγεί σε ΔΕΠ, όπου η αιμορραγία συνυπάρχει με υπερπηκτικότητα, καθιστώντας την αντιπηκτική θεραπεία δίκοπο μαχαίρι.

Αντίθετα, σε πληθυσμούς χωρίς coagulopathy η αντιπηκτική αγωγή δεν απέφερε όφελος, όπως φάνηκε στη μελέτη Walkey σε ασθενείς με AF, όπου υπήρξε αυξημένος αιμορραγικός κίνδυνος χωρίς μείωση εγκεφαλικών επεισοδίων.

### **Τι υποστηρίζουν οι κατευθυντήριες οδηγίες**

Οι οδηγίες CHEST και η ISTH συγκλίνουν στο ότι:

- Σε κρίσιμα πάσχοντες με COVID-19 ή σήψη, η προφυλακτική δόση LMWH/UFH παραμένει η βασική σύσταση, καθώς οι ενδιάμεσες ή θεραπευτικές δόσεις δεν βελτιώνουν τη θνητότητα και συνοδεύονται από αυξημένες αιμορραγίες.
- Η στοχευμένη θεραπεία σε ασθενείς με υψηλό D-dimer, SIC/DIC ή άλλους δείκτες υπερπηκτικής κατάστασης μπορεί να εξεταστεί εξατομικευμένα.
- Η προσθήκη αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων ή ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων παραμένει υπό διερεύνηση και δεν έχει ενσωματωθεί σε επίσημες συστάσεις.

### **Κλινικές προεκτάσεις και μελλοντική έρευνα**

Τα υπάρχοντα στοιχεία υπογραμμίζουν την ανάγκη για εξατομικευμένη προσέγγιση, βασισμένη σε:

- Εργαστηριακούς δείκτες (D-dimer, anti-Xa, ινωδογόνο)
- Κλινική βαρύτητα (SOFA, SIC score)
- Συνοδό φλεγμονώδη επιβάρυνση

Μελλοντικά, θεραπείες που στοχεύουν ταυτόχρονα τη φλεγμονώδη απόκριση και τις οδούς πήξης –όπως οι αναστολείς κυτοκινών ή νέα αντιπηκτικά με αντιφλεγμονώδη δράση– ενδέχεται να αποτελέσουν πιο αποτελεσματική στρατηγική. Η ανοσοθρόμβωση είναι φαινόμενο-κλειδί που απαιτεί συνδυασμένες παρεμβάσεις αντί για μονοθεραπεία.

### **Τελικό συμπέρασμα**

Η αλληλεπίδραση λοίμωξης και θρόμβωσης αναδεικνύεται ως καθοριστικός παράγοντας επιβάρυνσης της πρόγνωσης, ιδίως σε σοβαρές καταστάσεις όπως η COVID-19 και η σήψη. Η έγκαιρη αναγνώριση των υποκείμενων παθοφυσιολογικών μηχανισμών, η συστηματική αξιολόγηση των βιοδεικτών υπερπηκτικότητας και η εξατομίκευση της αντιπηκτικής αγωγής βάσει κλινικής βαρύτητας παραμένουν θεμέλια για τη βελτίωση των κλινικών αποτελεσμάτων. Μελλοντικά, συνδυαστικές προσεγγίσεις που θα στοχεύουν ταυτόχρονα τη φλεγμονή και την πήξη αναμένεται να αποτελέσουν το νέο βήμα στην αντιμετώπιση αυτών των ασθενών.

## Βιβλιογραφία

1. Colling ME, Tourdot BE, Kanthi Y. Inflammation, Infection and Venous Thromboembolism. *Circ Res*. 2021 Jun 11;128(12):2017–36.
2. Ashorobi D, Ameer MA, Fernandez R. Thrombosis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2025 Jul 6]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538430/>
3. Costello RA, Leslie SW, Nehring SM. Disseminated Intravascular Coagulation. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2025 Jul 6]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441834/>
4. Klemen ND, Feingold PL, Hashimoto B, Wang M, Kleyman S, Brackett A, et al. Mortality risk associated with venous thromboembolism: a systematic review and Bayesian meta-analysis. *Lancet Haematol*. 2020 Aug;7(8):e583–93.
5. Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S. Time trends in pulmonary embolism in the United States: evidence of overdiagnosis. *Arch Intern Med*. 2011 Dec 9;171(9):831–7.
6. Pastori D, Cormaci VM, Marucci S, Franchino G, Del Sole F, Capozza A, et al. A Comprehensive Review of Risk Factors for Venous Thromboembolism: From Epidemiology to Pathophysiology. *Int J Mol Sci*. 2023 Feb 5;24(4):3169.
7. Kushner A, West WP, Khan Suheb MZ, Pillarisetty LS. Virchow Triad. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2025 Jul 6]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539697/>
8. De Nardi AC, Coy-Canguçu A, Saito A, Florio MF, Marti G, Degasperi GR, et al. Immuno-thrombosis and its underlying biological mechanisms. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2024;46(1):49–57.
9. Almskog LM, Ågren A. Thromboinflammation vs. immuno-thrombosis: strategies for overcoming anticoagulant resistance in COVID-19 and other hyperinflammatory diseases. Is ROTEM helpful or not? *Front Immunol*. 2025 Jun 19;16:1599639.
10. Stark K, Massberg S. Interplay between inflammation and thrombosis in cardiovascular pathology. *Nat Rev Cardiol*. 2021 Sep;18(9):666–82.
11. Beristain-Covarrubias N, Perez-Toledo M, Thomas MR, Henderson IR, Watson SP, Cunningham AF. Understanding Infection-Induced Thrombosis: Lessons Learned From Animal Models. *Front Immunol*. 2019 Nov 5;10:2569.
12. Smeeth L, Cook C, Thomas S, Hall AJ, Hubbard R, Vallance P. Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting. *Lancet Lond Engl*. 2006 Apr 1;367(9516):1075–9.
13. Cohoon KP, Ashrani AA, Crusan DJ, Petterson TM, Bailey KR, Heit JA. Is Infection an Independent Risk Factor for Venous Thromboembolism? A Population-Based, Case-Control Study. *Am J Med*. 2018 Mar;131(3):307–316.e2.
14. Huang J. Infection and Thrombosis in Cardiac Surgery: Is There a Common Ground? *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019 Jun;33(6):1617–9.
15. Schmidt M, Horvath-Puho E, Thomsen RW, Smeeth L, Sørensen HT. Acute infections and venous thromboembolism. *J Intern Med*. 2012 Jun;271(6):608–18.
16. Engemann B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol*. 2013 Jan;13(1):34–45.
17. Foley JH, Walton BL, Aleman MM, O'Byrne AM, Lei V, Harrasser M, et al. Complement Activation in Arterial and Venous Thrombosis is Mediated by

- Plasmin. *EBioMedicine*. 2016 Mar;5:175–82.
18. Mutua V, Gershwin LJ. A Review of Neutrophil Extracellular Traps (NETs) in Disease: Potential Anti-NETs Therapeutics. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021 Oct;61(2):194–211.
  19. Epaulard O, Foote A, Bosson JL. Chronic Infection and Venous Thromboembolic Disease. *Semin Thromb Hemost*. 2015 Sep;41(6):644–9.
  20. Katsoularis I, Fonseca-Rodríguez O, Farrington P, Jerndal H, Lundevaller EH, Sund M, et al. Risks of deep vein thrombosis, pulmonary embolism, and bleeding after covid-19: nationwide self-controlled cases series and matched cohort study. *BMJ*. 2022 Apr 6;377:e069590.
  21. Saghazadeh A, Rezaei N. Inflammation as a cause of venous thromboembolism. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016 Mar 1;99:272–85.
  22. Witt DM, Nieuwlaat R, Clark NP, Ansell J, Holbrook A, Skov J, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy. *Blood Adv*. 2018 Nov 27;2(22):3257–91.
  23. Lutsey PL, Zakai NA. Epidemiology and prevention of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol*. 2023;20(4):248–62.
  24. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D a. MPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020 Jul;191:145–7.
  25. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost JTH*. 2020 Dec;18(5):1094–9.
  26. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Jul 9;383(2):120–8.
  27. Malas MB, Naazie IN, Elsayed N, Mathlouthi A, Marmor R, Clary B. Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2020 Dec;29:100639.
  28. Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, Connors JM, Hunt BJ, Iba T, et al. Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost JTH*. 2020 Aug;18(8):1859–65.
  29. Gollomp K, Kim M, Johnston I, Hayes V, Welsh J, Arepally GM, et al. Neutrophil accumulation and NET release contribute to thrombosis in HIT. *JCI Insight*. 2018 Sep 20;3(18):e99445, 99445.
  30. Wagner DD, Heger LA. Thromboinflammation: From Atherosclerosis to COVID-19. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2022 Sep;42(9):1103–12.
  31. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, Gockman K, Zuo M, Madison JA, et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight*. 2020 Jun 4;5(11):e138999, 138999.
  32. Wolberg AS. Fibrinogen and fibrin: synthesis, structure, and function in health and disease. *J Thromb Haemost JTH*. 2023 Nov;21(11):3005–15.
  33. Conway EM, Mackman N, Warren RQ, Wolberg AS, Mosnier LO, Campbell RA, et al. Understanding COVID-19-associated coagulopathy. *Nat Rev Immunol*. 2022 Oct;22(10):639–49.
  34. Kanthi YM, Sutton NR, Pinsky DJ. CD39: Interface between vascular

- thrombosis and inflammation. *Curr Atheroscler Rep*. 2014 Jul;16(7):425.
35. Baek AE, Sutton NR, Petrovic-Djergovic D, Liao H, Ray JJ, Park J, et al. Ischemic Cerebroprotection Conferred by Myeloid Lineage-Restricted or Global CD39 Transgene Expression. *Circulation*. 2017 Jun 13;135(24):2389–402.
  36. Levin EG, Santell L, Osborn KG. The expression of endothelial tissue plasminogen activator in vivo: a function defined by vessel size and anatomic location. *J Cell Sci*. 1997 Jan;110 ( Pt 2):139–48.
  37. Takahashi K, Uwabe Y, Sawasaki Y, Kiguchi T, Nakamura H, Kashiwabara K, et al. Increased secretion of urokinase-type plasminogen activator by human lung microvascular endothelial cells. *Am J Physiol*. 1998 Jul;275(1):L47-54.
  38. Yau JW, Teoh H, Verma S. Endothelial cell control of thrombosis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2015 Oct 19;15:130.
  39. Sobczak AIS, Pitt SJ, Stewart AJ. Glycosaminoglycan Neutralization in Coagulation Control. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018 Jun;38(6):1258–70.
  40. Zindel J, Kubes P. DAMPs, PAMPs, and LAMPs in Immunity and Sterile Inflammation. *Annu Rev Pathol*. 2020 Jan 24;15:493–518.
  41. Kanthi Y, Hyman MC, Liao H, Baek AE, Visovatti SH, Sutton NR, et al. Flow-dependent expression of ectonucleotide tri(di)phosphohydrolase-1 and suppression of atherosclerosis. *J Clin Invest*. 2015 Aug 3;125(8):3027–36.
  42. Nieuwdorp M, van Haeften TW, Gouverneur MCLG, Mooij HL, van Lieshout MHP, Levi M, et al. Loss of endothelial glycocalyx during acute hyperglycemia coincides with endothelial dysfunction and coagulation activation in vivo. *Diabetes*. 2006 Feb;55(2):480–6.
  43. Hofmann-Kiefer K, Kemming G, Chappell D, Flondor M, Kisch-Wedel H, Hauser A, et al. Serum heparan sulfate levels are elevated in endotoxemia. *Eur J Med Res*. 2009 Dec 14;14(12):526–31.
  44. Bonfanti R, Furie BC, Furie B, Wagner DD. PADGEM (GMP140) is a component of Weibel-Palade bodies of human endothelial cells. *Blood*. 1989 Apr;73(5):1109–12.
  45. Wagner DD, Olmsted JB, Marder VJ. Immunolocalization of von Willebrand protein in Weibel-Palade bodies of human endothelial cells. *J Cell Biol*. 1982 Oct;95(1):355–60.
  46. Schillemans M, Karampini E, Kat M, Bierings R. Exocytosis of Weibel-Palade bodies: how to unpack a vascular emergency kit. *J Thromb Haemost JTH*. 2019 Jan;17(1):6–18.
  47. Rondaij MG, Bierings R, Kragt A, van Mourik JA, Voorberg J. Dynamics and plasticity of Weibel-Palade bodies in endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006 Dec;26(5):1002–7.
  48. Ponomaryov T, Payne H, Fabritz L, Wagner DD, Brill A. Mast Cells Granular Contents Are Crucial for Deep Vein Thrombosis in Mice. *Circ Res*. 2017 Sep 29;121(8):941–50.
  49. NCT04435184. Crizanlizumab for Treating COVID-19 Vasculopathy | Cochrane Library. [cited 2025 Jul 7]; Available from: [https://www.cochranelibrary.com/content?templateType=related&urlTitle=%2Fcentral%2Fdoi%2F10.1002%2Fcentral%2FCN-02118983&doi=10.1002%2Fcentral%2FCN-02118983&p\\_p\\_id=solariscontentdisplay\\_WAR\\_solariscontentdisplay&solariscontentdisplay\\_WAR\\_solariscontentdisplay\\_action=related-content&p\\_p\\_lifecycle=0&p\\_p\\_mode=view&type=central&contentLanguage=](https://www.cochranelibrary.com/content?templateType=related&urlTitle=%2Fcentral%2Fdoi%2F10.1002%2Fcentral%2FCN-02118983&doi=10.1002%2Fcentral%2FCN-02118983&p_p_id=solariscontentdisplay_WAR_solariscontentdisplay&solariscontentdisplay_WAR_solariscontentdisplay_action=related-content&p_p_lifecycle=0&p_p_mode=view&type=central&contentLanguage=)
  50. Brill A, Fuchs TA, Chauhan AK, Yang JJ, De Meyer SF, Köllnberger M, et al.

- von Willebrand factor-mediated platelet adhesion is critical for deep vein thrombosis in mouse models. *Blood*. 2011 Jan 27;117(4):1400–7.
51. Petri B, Broermann A, Li H, Khandoga AG, Zarbock A, Krombach F, et al. von Willebrand factor promotes leukocyte extravasation. *Blood*. 2010 Nov 25;116(22):4712–9.
  52. Brooks EG, Trotman W, Wadsworth MP, Taatjes DJ, Evans MF, Ittleman FP, et al. Valves of the deep venous system: an overlooked risk factor. *Blood*. 2009 Aug 6;114(6):1276–9.
  53. Welsh JD, Hoofnagle MH, Bamezai S, Oxendine M, Lim L, Hall JD, et al. Hemodynamic regulation of perivalvular endothelial gene expression prevents deep venous thrombosis. *J Clin Invest*. 2019 Dec 2;129(12):5489–500.
  54. IL (Interleukin)-6 Contributes to Deep Vein Thrombosis and Is Negatively Regulated by miR-338-5p | *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* [Internet]. [cited 2025 Jul 7]. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/ATVBAHA.119.313137>
  55. Najem MY, Couturaud F, Lemarié CA. Cytokine and chemokine regulation of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2020 May 1;18(5):1009–19.
  56. Gupta N, Sahu A, Prabhakar A, Chatterjee T, Tyagi T, Kumari B, et al. Activation of NLRP3 inflammasome complex potentiates venous thrombosis in response to hypoxia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017 Dec 2;114(18):4763–8.
  57. Ding P, Zhang S, Yu M, Feng Y, Long Q, Yang H, et al. IL-17A promotes the formation of deep vein thrombosis in a mouse model. *Int Immunopharmacol*. 2018 Apr 1;57:132–8.
  58. Contribution of the TNF- $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ )–TNF-Rp55 (Tumor Necrosis Factor Receptor p55) Axis in the Resolution of Venous Thrombus | *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* [Internet]. [cited 2025 Jul 7]. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/ATVBAHA.118.311194>
  59. Downing LJ, Strieter RM, Kadell AM, Wilke CA, Austin JC, Hare BD, et al. IL-10 regulates thrombus-induced vein wall inflammation and thrombosis. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1998 Aug 1;161(3):1471–6.
  60. Vorobjeva NV, Chernyak BV. NETosis: Molecular Mechanisms, Role in Physiology and Pathology. *Biochem Biokhimia*. 2020;85(10):1178–90.
  61. Saffarzadeh M. Neutrophil Extracellular Traps as a Drug Target to Counteract Chronic and Acute Inflammation. *Curr Pharm Biotechnol*. 2018;19(15):1196–202.
  62. Kanthi Y, Knight JS, Zuo Y, Pinsky DJ. New (re)purpose for an old drug: purinergic modulation may extinguish the COVID-19 thromboinflammatory firestorm. *JCI Insight*. 5(14):e140971.
  63. Strich JR, Ramos-Benitez MJ, Randazzo D, Stein SR, Babyak A, Davey RT, et al. Fostamatinib Inhibits Neutrophils Extracellular Traps Induced by COVID-19 Patient Plasma: A Potential Therapeutic. *J Infect Dis*. 2021 Mar 29;223(6):981–4.
  64. Iba T, Levy JH. Inflammation and thrombosis: roles of neutrophils, platelets and endothelial cells and their interactions in thrombus formation during sepsis. *J Thromb Haemost JTH*. 2018 Feb;16(2):231–41.
  65. Pawlinski R, Pedersen B, Schabbauer G, Tencati M, Holscher T, Boisvert W, et al. Role of tissue factor and protease-activated receptors in a mouse model of endotoxemia. *Blood*. 2004 Feb 15;103(4):1342–7.
  66. Thomas MR, Outteridge SN, Ajjan RA, Phoenix F, Sangha GK, Faulkner RE, et

- al. Platelet P2Y<sub>12</sub> Inhibitors Reduce Systemic Inflammation and Its Prothrombotic Effects in an Experimental Human Model. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015 Dec;35(12):2562–70.
67. Chelazzi C, Villa G, Mancinelli P, De Gaudio AR, Adembri C. Glycocalyx and sepsis-induced alterations in vascular permeability. *Crit Care Lond Engl.* 2015 Jan 28;19(1):26.
68. Bockmeyer CL, Claus RA, Budde U, Kentouche K, Schneppenheim R, Lösche W, et al. Inflammation-associated ADAMTS13 deficiency promotes formation of ultra-large von Willebrand factor. *Haematologica.* 2008 Jan;93(1):137–40.
69. Mortaza S, Asfar P. Detrimental hemodynamic and inflammatory effects of microparticles. *Crit Care.* 2009;13(Suppl 1):P364.
70. Von Brühl ML, Stark K, Steinhart A, Chandraratne S, Konrad I, Lorenz M, et al. Monocytes, neutrophils, and platelets cooperate to initiate and propagate venous thrombosis in mice in vivo. *J Exp Med.* 2012 Apr 9;209(4):819–35.
71. Russwurm S, Vickers J, Meier-Hellmann A, Spangenberg P, Bredle D, Reinhart K, et al. Platelet and leukocyte activation correlate with the severity of septic organ dysfunction. *Shock Augusta Ga.* 2002 Apr;17(4):263–8.
72. Unar A, Bertolino L, Patauner F, Gallo R, Durante-Mangoni E. Pathophysiology of Disseminated Intravascular Coagulation in Sepsis: A Clinically Focused Overview. *Cells.* 2023 Jan;12(17):2120.
73. Whelihan MF, Mann KG. The role of the red cell membrane in thrombin generation. *Thromb Res.* 2013 Dec;131(5):377–82.
74. Van Bruggen S, Martinod K. The coming of age of neutrophil extracellular traps in thrombosis: Where are we now and where are we headed? *Immunol Rev.* 2023 Mar;314(1):376–98.
75. Geisbert TW, Young HA, Jahrling PB, Davis KJ, Kagan E, Hensley LE. Mechanisms underlying coagulation abnormalities in ebola hemorrhagic fever: overexpression of tissue factor in primate monocytes/macrophages is a key event. *J Infect Dis.* 2003 Dec 1;188(11):1618–29.
76. Yang Y, Tang H. Aberrant coagulation causes a hyper-inflammatory response in severe influenza pneumonia. *Cell Mol Immunol.* 2016 Jul;13(4):432–42.
77. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet.* 2020 May 2;395(10234):1417–8.
78. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet Lond Engl.* 2020 Mar 28;395(10229):1033–4.
79. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, Gockman K, Zuo M, Madison JA, et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight.* 2020 Jun 4;5(11):e138999, 138999.
80. Wright FL, Vogler TO, Moore EE, Moore HB, Wohlaer MV, Urban S, et al. Fibrinolysis Shutdown Correlation with Thromboembolic Events in Severe COVID-19 Infection. *J Am Coll Surg.* 2020 Aug;231(2):193-203.e1.
81. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl EA, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb;141(2 Suppl):e195S-e226S.
82. Jaimes F, De La Rosa G, Morales C, Fortich F, Arango C, Aguirre D, et al. Unfractionated heparin for treatment of sepsis: A randomized clinical trial (The HETRASE Study). *Crit Care Med.* 2009 Apr;37(4):1185–96.

83. Davis RP, Miller-Dorey S, Jenne CN. Platelets and coagulation in infection. *Clin Transl Immunol*. 2016;5(7):e89.
84. Zarychanski R, Abou-Setta AM, Kanji S, Turgeon AF, Kumar A, Houston DS, et al. The efficacy and safety of heparin in patients with sepsis: a systematic review and metaanalysis. *Crit Care Med*. 2015 Mar;43(3):511–8.
85. Peng JC, Nie F, Li YJ, Xu QY, Xing SP, Li W, et al. Favorable Outcomes of Anticoagulation With Unfractionated Heparin in Sepsis-Induced Coagulopathy: A Retrospective Analysis of MIMIC-III Database. *Front Med [Internet]*. 2022 Jan 3 [cited 2025 Jul 8];8. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/medicine/articles/10.3389/fmed.2021.773339/full>
86. Huang JJ, Zou ZY, Zhou ZP, Liu Y, Yang ZJ, Zhang JJ, et al. Effectiveness of early heparin therapy on outcomes in critically ill patients with sepsis-induced coagulopathy. *Front Pharmacol*. 2023 May 15;14:1173893.
87. (PDF) Unfractionated heparin improves the clinical efficacy in adult sepsis patients: a systematic review and meta-analysis. *ResearchGate [Internet]*. [cited 2025 Jul 8]; Available from: [https://www.researchgate.net/publication/358024633\\_Unfractionated\\_heparin\\_improves\\_the\\_clinical\\_efficacy\\_in\\_adult\\_sepsis\\_patients\\_a\\_systematic\\_review\\_and\\_meta-analysis](https://www.researchgate.net/publication/358024633_Unfractionated_heparin_improves_the_clinical_efficacy_in_adult_sepsis_patients_a_systematic_review_and_meta-analysis)
88. Iba T, Nisio MD, Levy JH, Kitamura N, Thachil J. New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey. *BMJ Open*. 2017 Sep 27;7(9):e017046.
89. Warren BL, Eid A, Singer P, Pillay SS, Carl P, Novak I, et al. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001 Oct 17;286(15):1869–78.
90. Tsuchida T, Makino Y, Wada T, Ushio N, Totoki T, Fujie N, et al. Efficacy of antithrombin administration for patients with sepsis: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Acute Med Surg*. 2024;11(1):e950.
91. Egi M, Ogura H, Yatabe T, Atagi K, Inoue S, Iba T, et al. The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2020 (J-SSCG 2020). *J Intensive Care*. 2021 Aug 25;9(1):53.
92. Saito H, Maruyama I, Shimazaki S, Yamamoto Y, Aikawa N, Ohno R, et al. Efficacy and safety of recombinant human soluble thrombomodulin (ART-123) in disseminated intravascular coagulation: results of a phase III, randomized, double-blind clinical trial. *J Thromb Haemost JTH*. 2007 Jan;5(1):31–41.
93. Kudo D, Goto T, Uchimido R, Hayakawa M, Yamakawa K, Abe T, et al. Coagulation phenotypes in sepsis and effects of recombinant human thrombomodulin: an analysis of three multicentre observational studies. *Crit Care Lond Engl*. 2021 Mar 19;25(1):114.
94. Totoki T, Makino Y, Yamakawa K, Koami H, Wada T, Ito T, et al. Effects of combination therapy of antithrombin and thrombomodulin for sepsis-associated disseminated intravascular coagulation: a systematic review and meta-analysis. *Thromb J*. 2024 Jan 15;22(1):10.
95. Abraham E, Reinhart K, Opal S, Demeyer I, Doig C, Rodriguez AL, et al. Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003 Jul 9;290(2):238–47.
96. Wunderink RG, Laterre PF, Francois B, Perrotin D, Artigas A, Vidal LO, et al. Recombinant tissue factor pathway inhibitor in severe community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Jun

- 1;183(11):1561–8.
97. Lehner GF, Tobiasch AK, Perschinka F, Mayerhöfer T, Waditzer M, Haller V, et al. Associations of tissue factor and tissue factor pathway inhibitor with organ dysfunctions in septic shock. *Sci Rep*. 2024 Jun 24;14(1):14468.
98. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021 Nov;47(11):1181–247.
99. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, et al. Efficacy and Safety of Recombinant Human Activated Protein C for Severe Sepsis. *N Engl J Med*. 2001 Mar 8;344(10):699–709.
100. Abraham E, Laterre PF, Garg R, Levy H, Talwar D, Trzaskoma BL, et al. Drotrecogin Alfa (Activated) for Adults with Severe Sepsis and a Low Risk of Death. *N Engl J Med*. 2005 Sep 29;353(13):1332–41.
101. Nadel S, Goldstein B, Williams MD, Dalton H, Peters M, Macias WL, et al. Drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis: a multicentre phase III randomised controlled trial. *The Lancet*. 2007 Mar;369(9564):836–43.
102. Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, Dhainaut JF, Douglas IS, Finfer S, et al. Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *N Engl J Med*. 2012 Dec 31;366(22):2055–64.
103. Martí-Carvajal AJ, Solà I, Gluud C, Lathyris D, Cardona AF. Human recombinant protein C for severe sepsis and septic shock in adult and paediatric patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Dec 12;12(12):CD004388.
104. Zenz W, Muntean W, Gallistl S, Zobel G, Grubbauer HM. Recombinant Tissue Plasminogen Activator Treatment in Two Infants With Fulminant Meningococemia. *Pediatrics*. 1995 Jul 1;96(1):144–8.
105. Yaghi S, Boehme AK, Dibu J, Leon Guerrero CR, Ali S, Martin-Schild S, et al. Treatment and Outcome of Thrombolysis-Related Hemorrhage: A Multicenter Retrospective Study. *JAMA Neurol*. 2015 Dec;72(12):1451–7.
106. Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, Rajbhandari D, Arabi Y, Bellomo R, et al. Adjunctive Glucocorticoid Therapy in Patients with Septic Shock. *N Engl J Med*. 2018 Mar 1;378(9):797–808.
107. Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, Megarbane B, Quenot JP, Siami S, et al. Hydrocortisone plus Fludrocortisone for Adults with Septic Shock. *N Engl J Med*. 2018 Mar 1;378(9):809–18.
108. Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW, Amdur RL, Zhao H, Dinarello CA, et al. Interleukin-1 Receptor Blockade Is Associated With Reduced Mortality in Sepsis Patients With Features of Macrophage Activation Syndrome: Reanalysis of a Prior Phase III Trial. *Crit Care Med*. 2016 Feb;44(2):275–81.
109. Kyriazopoulou E, Poulakou G, Millionis H, Metallidis S, Adamis G, Tsiakos K, et al. Early treatment of COVID-19 with anakinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. *Nat Med*. 2021 Oct;27(10):1752–60.
110. Abani O, Abbas A, Abbas F, Abbas M, Abbasi S, Abbass H, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet*. 2021 May 1;397(10285):1637–45.
111. null null. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Apr 21;384(16):1491–502.
112. Nierhaus A, Berlot G, Kindgen-Milles D, Müller E, Girardis M. Best-practice IgM-

- and IgA-enriched immunoglobulin use in patients with sepsis. *Ann Intensive Care*. 2020 Oct 7;10(1):132.
113. Schädler D, Porzelius C, Jörres A, Marx G, Meier-Hellmann A, Putensen C, et al. A multicenter randomized controlled study of an extracorporeal cytokine hemoadsorption device in septic patients. *Crit Care*. 2013;17(Suppl 2):P62.
  114. Heymann M, Schorer R, Putzu A. The Effect of CytoSorb on Inflammatory Markers in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials\*. *Crit Care Med*. 2023 Dec;51(12):1659.
  115. François B, Lambden S, Fizez T, Gibot S, Derive M, Grouin JM, et al. Prospective evaluation of the efficacy, safety, and optimal biomarker enrichment strategy for nangibotide, a TREM-1 inhibitor, in patients with septic shock (ASTONISH): a double-blind, randomised, controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med*. 2023 Oct;11(10):894–904.
  116. Biron BM, Chung CS, Chen Y, Wilson Z, Fallon EA, Reichner JS, et al. PAD4 Deficiency Leads to Decreased Organ Dysfunction and Improved Survival in a Dual Insult Model of Hemorrhagic Shock and Sepsis. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2018 Mar 1;200(5):1817–28.
  117. Martinod K, Fuchs TA, Zitomersky NL, Wong SL, Demers M, Gallant M, et al. PAD4-deficiency does not affect bacteremia in polymicrobial sepsis and ameliorates endotoxemic shock. *Blood*. 2015 Mar 19;125(12):1948–56.
  118. Meng W, Paunel-Görgülü A, Flohé S, Hoffmann A, Witte I, MacKenzie C, et al. Depletion of neutrophil extracellular traps in vivo results in hypersusceptibility to polymicrobial sepsis in mice. *Crit Care*. 2012;16(4):R137.
  119. Kolaczowska E, Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2013 Mar;13(3):159–75.
  120. Deniset JF, Kubes P. Neutrophil heterogeneity: Bona fide subsets or polarization states? *J Leukoc Biol*. 2018 Dec;103(5):829–38.
  121. Cohen J, Carlet J. INTERSEPT: an international, multicenter, placebo-controlled trial of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor-alpha in patients with sepsis. International Sepsis Trial Study Group. *Crit Care Med*. 1996 Sep;24(9):1431–40.
  122. Cavaillon J, Singer M, Skirecki T. Sepsis therapies: learning from 30 years of failure of translational research to propose new leads. *EMBO Mol Med*. 2020 Apr 7;12(4):e10128.
  123. Van der Poll T, van de Veerdonk FL, Scicluna BP, Netea MG. The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets. *Nat Rev Immunol*. 2017 Jul;17(7):407–20.
  124. Nicolson PLR, Hughes CE, Watson S, Nock SH, Hardy AT, Watson CN, et al. Inhibition of Btk by Btk-specific concentrations of ibrutinib and acalabrutinib delays but does not block platelet aggregation mediated by glycoprotein VI. *Haematologica*. 2018 Dec;103(12):2097–108.
  125. Watson SP, Herbert JMJ, Pollitt AY. GPVI and CLEC-2 in hemostasis and vascular integrity. *J Thromb Haemost JTH*. 2010 Jul;8(7):1456–67.
  126. Lax S, Rayes J, Wichaiyo S, Haining EJ, Lowe K, Grygielska B, et al. Platelet CLEC-2 protects against lung injury via effects of its ligand podoplanin on inflammatory alveolar macrophages in the mouse. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2017 Dec 1;313(6):L1016–29.
  127. Rayes J, Lax S, Wichaiyo S, Watson SK, Di Y, Lombard S, et al. The podoplanin-CLEC-2 axis inhibits inflammation in sepsis. *Nat Commun*. 2017 Dec 21;8(1):2239.

128. REMAP-CAP Investigators, ACTIV-4a Investigators, ATTACC Investigators, Goligher EC, Bradbury CA, McVerry BJ, et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Aug 26;385(9):777–89.
129. Al-Samkari H, Gupta S, Leaf RK, Wang W, Rosovsky RP, Brenner SK, et al. Thrombosis, Bleeding, and the Observational Effect of Early Therapeutic Anticoagulation on Survival in Critically Ill Patients With COVID-19. *Ann Intern Med*. 2021 Jan 26;M20-6739.
130. Ushio N, Yamakawa K, Mochizuki K, Hisamune R, Umemura Y, Takasu A. Efficacy of unfractionated heparin in patients with moderate sepsis-induced coagulopathy: An observational study. *Thromb Res* [Internet]. 2024 Sep 1 [cited 2025 Jul 11];241. Available from: [https://www.thrombosisresearch.com/article/S0049-3848\(24\)00227-5/fulltext](https://www.thrombosisresearch.com/article/S0049-3848(24)00227-5/fulltext)
131. Labbé V, Contou D, Heming N, Megarbane B, Razazi K, Boissier F, et al. Effects of Standard-Dose Prophylactic, High-Dose Prophylactic, and Therapeutic Anticoagulation in Patients With Hypoxemic COVID-19 Pneumonia: The ANTICOVID Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2023 Jun 1;183(6):520–31.
132. Martinelli I, Ciavarella A, Abbattista M, Aliberti S, De Zan V, Folli C, et al. Increasing dosages of low-molecular-weight heparin in hospitalized patients with Covid-19. *Intern Emerg Med*. 2021;16(5):1223–9.
133. Mengozzi A, Georgiopoulos G, Falcone M, Tiseo G, Pugliese NR, Dimopoulos MA, et al. The relationship between cardiac injury, inflammation and coagulation in predicting COVID-19 outcome. *Sci Rep*. 2021 Mar 22;11:6515.
134. Fernández-Capitán C, Barba R, Díaz-Pedroche MDC, Sigüenza P, Demelo-Rodríguez P, Siniscalchi C, et al. Presenting Characteristics, Treatment Patterns, and Outcomes among Patients with Venous Thromboembolism during Hospitalization for COVID-19. *Semin Thromb Hemost*. 2021 Jun;47(4):351–61.
135. Hoogenboom WS, Lu JQ, Musheyev B, Borg L, Janowicz R, Pamlayne S, et al. Prophylactic versus therapeutic dose anticoagulation effects on survival among critically ill patients with COVID-19. *PLoS ONE*. 2022 Jan 19;17(1):e0262811.
136. Al-Banaa K, Alshami A, Elhouderi E, Hannoodde S, Hannoodde M, Al-Hillan A, et al. Low versus high dose anticoagulation in patients with Coronavirus 2019 pneumonia at the time of admission to critical care units: A multicenter retrospective cohort study in the Beaumont healthcare system. *PLoS ONE*. 2022 Mar 24;17(3):e0265966.
137. Spyropoulos AC, Goldin M, Giannis D, Diab W, Wang J, Khanijo S, et al. Efficacy and Safety of Therapeutic-Dose Heparin vs Standard Prophylactic or Intermediate-Dose Heparins for Thromboprophylaxis in High-risk Hospitalized Patients With COVID-19. *JAMA Intern Med*. 2021 Dec;181(12):1612–20.
138. Farrar JE, Trujillo TC, Mueller SW, Beltran L, Nguyen C, Hassell K, et al. Evaluation of a patient specific, targeted-intensity pharmacologic thromboprophylaxis protocol in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Thrombolysis*. 2022;53(2):446–53.
139. Aljuhani O, Al Sulaiman K, Korayem GB, Altebainawi AF, Alsohimi S, Alqahtani R, et al. The association between tocilizumab therapy and the development of thrombosis in critically ill patients with COVID-19: a multicenter, cohort study. *Sci Rep*. 2024 Feb 6;14:3037.
140. Matli K, Chamoun N, Fares A, Zibara V, Al-Osta S, Nasrallah R, et al. Combined

- anticoagulant and antiplatelet therapy is associated with an improved outcome in hospitalised patients with COVID-19: a propensity matched cohort study. *Open Heart*. 2021 Oct 5;8(2):e001785.
141. Yamakawa K, Umemura Y, Hayakawa M, Kudo D, Sanui M, Takahashi H, et al. Benefit profile of anticoagulant therapy in sepsis: a nationwide multicentre registry in Japan. *Crit Care*. 2016;20:229.
  142. Marcos-Neira P, Morales-Indiano C, Fernández-Caballero M, Tomasa-Irriguible T, Bordejé-Laguna L, Ruíz-Artola V. Anti-Xa activity below range is related to thrombosis in patients with severe COVID-19. *Med Intensiva*. 2025 Feb;49(2):78–87.
  143. Lavinio A, Ercole A, Battaglini D, Magnoni S, Badenes R, Taccone FS, et al. Safety profile of enhanced thromboprophylaxis strategies for critically ill COVID-19 patients during the first wave of the pandemic: observational report from 28 European intensive care units. *Crit Care*. 2021 Apr 22;25:155.
  144. Bhoopat L, Martynova A, Choi A, Pattharanitima P, Han S, Du S, et al. A Dynamic, D-dimer-based Thromboprophylaxis Strategy in Patients with COVID-19. *F1000Research*. 2024 Nov 11;13:887.
  145. Walkey AJ, Quinn EK, Winter MR, McManus DD, Benjamin EJ. Practice Patterns and Outcomes Associated With Use of Anticoagulation Among Patients With Atrial Fibrillation During Sepsis. *JAMA Cardiol*. 2016 Sep 1;1(6):682–90.
  146. Kessler C, Stricker H, Demundo D, Elzi L, Monotti R, Bianchi G, et al. Bleeding prevalence in COVID-19 patients receiving intensive antithrombotic prophylaxis. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50(4):833–6.
  147. Marcos-Neira P, Morales-Indiano C, Fernández-Caballero M, Tomasa-Irriguible T, Bordejé-Laguna L, Ruíz-Artola V. Anti-Xa activity below range is related to thrombosis in patients with severe COVID-19. *Med Intensiva Engl Ed*. 2025 Feb 1;49(2):78–87.
  148. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, Carrier M, Collen JF, Doerschug K, et al. Thromboprophylaxis in Patients With COVID-19: A Brief Update to the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *CHEST*. 2022 Jul 1;162(1):213–25.
  149. Schulman S, Sholzberg M, Spyropoulos AC, Zarychanski R, Resnick HE, Bradbury CA, et al. ISTH guidelines for antithrombotic treatment in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2022 Oct 1;20(10):2214–25.