



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

"ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΩΝ ΕΠΕΙΣΟΔΙΩΝ ΜΕ ΤΗΝ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΕΝΤΕΡΙΚΗ ΝΟΣΟ"

ΥΠΟ

ΕΛΕΝΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΙΔΟΥ

Ειδικευόμενης Γαστρεντερολογίας

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

Λάρισα, 2025

Επιβλέπων:

Ε. Λευκού, Επίκουρη Καθηγήτρια Ιατρικής Μεταγγίσεων, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Ελευθερία Λευκού, Επίκουρη Καθηγήτρια Ιατρικής Μεταγγίσεων, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.
2. Σταυρούλα Τσιάρα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων.
3. Ευθυμία Βλαχάκη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αιματολογίας-Αιμοσφαιρινοπαθειών, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης.

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά: Correlation between thromboembolic events and Inflammatory Bowel Disease.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστώ θερμά την κα Ελμίνα Λευκού για την αμέριστη υποστήριξη της και καθοδήγηση κατά την συγγραφή της παρούσας εργασίας.

Ευχαριστώ τους καθηγητές του μεταπτυχιακού προγράμματος για όλες τις νέες απαραίτητες γνώσεις που αποκόμισα.

Περίληψη

Η Ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (ΙΦΕΝ), η οποία αποτελείται από τη νόσο του Crohn (NC) και την Ελκώδη Κολίτιδα (ΕΚ) σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση θρομβοεμβολικών επεισοδίων (ΘΕΕ), αυξάνοντας έτσι την θνητότητα και νοσηρότητα αυτών των ασθενών. Η παρούσα εργασία αποτελεί συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας εξετάζοντας τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά, τη συχνότητα, τον τύπο των ΘΕΕ επεισοδίων καθώς και τους παράγοντες κινδύνου και τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που συνδέουν την ΙΦΕΝ με τη θρόμβωση. Οι μελέτες που αναλύθηκαν ανέδειξαν αυξημένη συχνότητα θρομβώσεων ιδιαίτερα σε ασθενείς με ενεργή νόσο, νοσηλεία, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση ή συγκεκριμένα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά. Εξετάστηκε επίσης ο θρομβοεμβολικός κίνδυνος σε εξωνοσοκομειακούς ασθενείς με ΙΦΕΝ καθώς και των ασθενών με ΙΦΕΝ που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση σχετιζόμενη με τη νόσο. Τα ευρήματα αναδεικνύουν την σημασία της θρομβοπροφύλαξης σε αυτούς τους ασθενείς καθώς και την αναγκαιότητα κατηγοριοποίησης αυτών σε ομάδες κινδύνου για την μελλοντική ορθότερη αντιμετώπιση τους ως προς το όφελος της αντιπηκτικής τους αγωγής.

Λέξεις-Κλειδιά: Ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, Ελκώδης Κολίτιδα, νόσος του Crohn, θρόμβωση, θρομβοεμβολικά επεισόδια

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD), which consists of Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC), is associated with an increased risk of thromboembolic events (TEE), thus increasing the mortality and morbidity of these patients. This paper is a systematic review of the literature examining the epidemiological characteristics, frequency, type of TEE events as well as the risk factors and pathophysiological mechanisms of IBD associated to thrombosis. The studies analyzed revealed an increased frequency of thrombosis, especially in patients with active disease, hospitalization, recent surgery or specific phenotypic characteristics. The thromboembolic risk in outpatients with IBD as well as in patients with IBD undergoing disease-related surgery was also examined. The findings highlight the importance of thromboprophylaxis in these patients as well as the necessity of categorizing them into risk groups for their future more appropriate treatment in terms of the benefit of their anticoagulant treatment.

Key Words: Inflammatory Bowel Disease, Crohn's Disease, Ulcerative Colitis, Thrombosis, Thromboembolic events.

Πίνακας Περιεχομένων

Ευρετήριο αρκτικόλεξων/ακρωνύμιων:

ΙΦΕΝ: Ιδιοπαθής Αντιφλεγμονώδης Νόσος του Εντέρου

NC: Νόσος του Crohn

ΕΚ: Ελκώδης Κολίτιδα

ΘΕ: Θρομβοεμβολικά επεισόδια/Θρομβοεμβολή/Θρομβοεμβολικό

ΕΒΦΘ: Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση

ΦΘΕ: Φλεβοθρομβοεμβολικά επεισόδια

ΠΕ: Πνευμονική εμβολή

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή	8
1.1 Περιγραφή ΙΦΕΝ	8
1.2 Θρόμβωση και ΙΦΕΝ.....	11

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία

2.1 Στόχος ανασκόπησης	21
2.2 Κριτήρια ένταξης (Πίνακας PICO) και αποκλεισμού	21
2.3 Στρατηγική αναζήτησης (Τεχνική PRISMA)	22
2.4 Εξαγωγή δεδομένων	24

Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα

3.1 Περιγραφή χαρακτηριστικών μελετών και ασθενών.....	24
3.2.1 Σύνθεση αποτελεσμάτων.....	31
3.2.2 Αριθμός και τύπος ΘΕ στους ασθενείς με ΙΦΕΝ.....	46
3.2.3 Δημογραφικά στοιχεία ασθενών με ΘΕ επεισόδια.....	48

3.2.4 Συχνότητα ΘΕ επεισοδίων.....	50
3.3.5 Παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση θρόμβωσης ασθενών ΙΦΕΝ.....	60
Κεφάλαιο 4 Συζήτηση.....	71
Κεφάλαιο 5 Συμπεράσματα.....	76
Βιβλιογραφία.....	78

Γενικό μέρος

1.0 Εισαγωγή

1.1.1 - Περιγραφή της ΙΦΕΝ και βασική αιτιοπαθογένεια.

Ο όρος ιδιοπαθής φλεγμονώδης εντερική νόσος (ΙΦΕΝ) αποτελεί έναν περιγραφικό όρο ο οποίος αποτελείται από τη νόσο του Crohn (NC) και την Ελκώδη Κολίτιδα (ΕΚ). Η ΕΚ και η NC αποτελούν μια ομάδα χρόνιων φλεγμονωδών παθήσεων του γαστρεντερικού σωλήνα. Πρόκειται για παθήσεις αιτιολογικής αιτιολογίας, στην εκδήλωση των οποίων παίζουν σημαντικό ρόλο περιβαλλοντικοί, ανοσολογικοί παράγοντες καθώς και η γενετική προδιάθεση του κάθε ατόμου [1].

Παρουσιάζεται σε άτομα γεννητικά επιρρεπή μετά από μία υπερβολική ανοσολογική απόκριση σε κάποιο φυσιολογικό ερέθισμα. Παρόλο που έχουν κοινό παθογενετικό πυρήνα παραμένει ανοιχτό το ενδεχόμενο αν αυτές αποτελούν δύο εντελώς διαφορετικές νόσους ή διαφορετικές εκφράσεις της ίδιας νοσολογικής οντότητας καθώς υπάρχει διαφοροποίηση τόσο στην κλινική τους έκφραση, όσο και στην κλινική τους πορεία. Ειδοποιό διαφορά μεταξύ των δύο είναι ο περιορισμός της ΕΚ στο παχύ έντερο. Τις περισσότερες φορές η ΕΚ προσβάλλει το ορθό αλλά μπορεί να επεκταθεί έως το κατión ή να προσβάλλει το κόλον εγγύτερα της σπληνικής καμπής και μέχρι ακόμα και το τυφλό. Η NC μπορεί να προσβάλλει οποιαδήποτε περιοχή του πεπτικού σωλήνα αλλά επηρεάζει συχνότερα το κόλον και τον τελικό ειλεό. Η ταξινόμηση των δύο τύπων ΙΦΕΝ γίνεται βάσει της κλινικοεργαστηριακής και ενδοσκοπικής βαρύτητας τους καθώς και βάσει της εντόπισης τους στον πεπτικό σωλήνα [1].

Η επικρατέστερη άποψη υποστηρίζει ότι η ΙΦΕΝ προκαλείται από μία απρόσφορη και συνεχή ενεργοποίηση του βλεννογόνου ανοσολογικού συστήματος παρουσία φυσιολογικής χλωρίδας στον αυλό. Έτσι υποστηρίζεται ότι σε γεννητικώς προδιατεθειμένα άτομα παρουσία ειδικών περιβαλλοντικών συνθηκών κύριο λόγο έχει η πυροδότηση μίας ανώμαλης ανοσολογικής ανταπόκρισης. Συνεπώς στην αιτιοπαθογένεια συγκαταλέγονται γενετικοί, περιβαλλοντικοί και ανοσολογικοί παράγοντες.

1.1.2 - Κλινικές εκδηλώσεις ΙΦΕΝ

Η παρουσία της συμπτωματολογίας της νόσου δεν περιορίζεται μόνο στον πεπτικό σωλήνα καθώς και σε κάθε όργανο του σώματος και χαρακτηρίζεται από επεισόδια έξαρσης της φλεγμονής στο γαστρεντερικό σωλήνα που ακολουθούνται από περιόδους υφέσεως. Η συμπτωματολογία της νόσου ποικίλει και πολλές φορές συμπίπτει με λοιπές εντερικές νόσους, όπως π.χ. το Σύνδρομο Ευερέθιστου Εντέρου, το οποίο καθιστά τη διάγνωσή της ιδιαίτερα δύσκολη. Η κλινική εκδήλωση παρουσιάζει μεγάλη ποικιλομορφία [1]. Οι ασθενείς μπορούν να παρουσιάσουν διαρροϊκές κενώσεις με την παρουσία αίματος, βλέννης ή και ακόμα

βλενοπυώδους εξιδρώματος οι οποίες μπορεί να αφυπνίσουν τον ασθενή τις νυχτερινές ώρες. Η εντόπιση της νόσου επηρεάζει και τον χαρακτήρα της διάρροιας. Αν εντοπίζεται στον τελικό ειλεό, συχνό φαινόμενο σε ασθενείς με NC, οι διαρροϊκές κενώσεις είναι ογκώδεις, ενώ αν η εντόπιση βρίσκεται στον ορθό συνοδεύεται η διάρροια από τεινεσμό και επιτακτική αφόδευση που μπορεί να οδηγήσει και στην ακράτεια [1]. Επίσης συχνό σύμπτωμα αποτελούν οι αιμορραγικές κενώσεις, συχνότερα στους ασθενείς με ΕΚ, ενώ εμφανίζεται στο 50% των ασθενών με NC σε κάποια φάση της νόσου. Το 5-10% των ασθενών με ΕΚ παρουσιάζει δυσκοιλιότητα λόγω σπασμού και φλεγμονής στην περιοχή του ορθού. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αίσθημα ατελούς κένωσης και σε επείγουσα τάση για αφόδευση. Μετέπειτα έρχεται το κοιλιακό άλγος το οποίο εντοπίζεται στην περιοχή του υπογαστρίου και κυρίως στον αριστερό λαγόνιο βόθρο σε ασθενείς με ΕΚ και στο δεξιό λαγόνιο βόθρο στους ασθενείς με NC και εντόπιση στην ειλεοτυφλική περιοχή. Το άλγος χαρακτηρίζεται κυρίως ως κολικοειδές, ήπιας προς μέτριας έντασης, εμφανίζεται μετά τη λήψη τροφής και υποχωρεί μετά τις κενώσεις. Πιο γενικευμένα συμπτώματα όπως η αδυναμία και η απώλεια βάρους σχετίζονται με την μειωμένη λήψη τροφής καθώς και από τη δυσαπορρόφηση πρωτεϊνών. Η εμφάνιση φυσικά εξωεντερικών εκδηλώσεων μπορεί να αποτελέσει και την πρώτη εκδήλωση της νόσου.

1.1.3 - Επιπολασμός και Επίπτωση ΙΦΕΝ

Υψηλότερος κυμαίνεται ο επιπολασμός της νόσου στην Ευρώπη και Βόρεια Αμερική όπου στη δεύτερη είναι υψηλότερος του 0,3% [45]. Από μελέτες επιπολασμού η εκτίμηση του επιπολασμού της ΙΦΕΝ κυμαίνεται από 187 έως 832 ανά 100.000 άτομα στην Ευρώπη, 1,83 έως 70,1 ανά 10.000 στην Νότια Αμερική και 215 έως 479 στην Βόρεια Αμερική. Οι εκτιμήσεις για την ελκώδη κολίτιδα (UC) κυμαίνονταν από 99,84 έως 191,4 ανά 100.000 στην Ευρώπη, 1,45 έως 60,1 ανά 100.000 στη Νότια Αμερική και 202 έως 238 ανά 100.000 στη Βόρεια Αμερική [45]. Αντιθέτως η επίπτωσή της ΙΦΕΝ στις αναπτυσσόμενες χώρες εμφανίζει σταθεροποίηση μετά από συνεχή ανοδική πορεία. Η επίπτωση της NC συγκριτικά βέβαια με την ΕΚ σημειώνει άνοδο σε μερικές χώρες της Δυτικής Ευρώπης [2]. Η επίπτωση της νόσου κυμαίνεται από 10,5 έως 46,14 ανά 100.000 άτομα στην Ευρώπη, 1,37 έως 1,5 ανά 100.000 άτομα στην Ασία και τη Μέση Ανατολή, 0,21 έως 3,67 ανά 100.000 πληθυσμό στη Νότια Αμερική και 7,3 έως 30,2 ανά 100.000 άτομα στη Βόρεια Αμερική. Η βιομηχανοποίηση ωστόσο άλλων χωρών όπως διάφορες χώρες της Ασίας καθώς και της Βραζιλία προκαλεί αύξηση του επιπολασμού σε αυτές τις περιοχές [45]. Η αιτία αυτού είναι η δυτικοποίηση του τρόπου ζωής κυρίως όσον αφορά τις διατροφικές συνήθειες του πληθυσμού, οι οποίες περιορίζονται σε τροφές με χαμηλή περιεκτικότητα φυτικών ινών, με υψηλή περιεκτικότητα σε σάκχαρα καθώς και σε λιπαρές τροφές. Η διατροφή λοιπόν φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στην αιτιοπαθογένεια της νόσου [1]. Επιπροσθέτως λοιπές συνήθειες όπως το κάπνισμα, η λήψη μη στεροειδών αντιφλεγμονώδων φαρμάκων και αντισυλληπτικών καθώς και ανοσολογικές διαταραχές της εγγενούς και επίκτητης ανοσίας μπορεί να προκαλέσουν την εμφάνιση της νόσου. Η συχνότητα της ΙΦΕΝ αυξάνεται σε ανώτερα κοινωνικά και μορφωτικά στρώματα με τα κρούσματα να υπερέχουν στις αναπτυσσόμενες χώρες συγκριτικά με τις αναπτυσσόμενες. Αυτή η ανισότητα μπορεί να προκαλείται από έλλειψη διαγνωστικών μέσων καθώς και από ελλιπή καταγραφή περιστατικών. Η μέση ηλικία εκδήλωσης της νόσου ανέρχεται μεταξύ 20-30 ετών χωρίς να σημαίνει αυτό ότι άτομα μεγαλύτερης ηλικίας δεν προσβάλλονται από αυτή. Δεν έχει παρατηρηθεί διαφορά ως προς τη συχνότητα μεταξύ των δύο φύλων [45].

Τα θρομβοεμβολικά επεισόδια (ΘΕΕ) αποτελούν εξωεντερικές εκδηλώσεις των ΙΦΝΕ. Η αυξημένη πηκτικότητα που παρατηρείται στην ΙΦΝΕ σε συνδυασμό με την πιθανή ύπαρξη αγγειίτιδας, την κατάκλιση και την σχετική αφυδάτωση οδηγούν στην εμφάνιση είτε φλεβικών είτε αρτηριακών θρομβώσεων με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα [1]. Η θρόμβωση αφορά κυρίως στις φλέβες του εν τω βάθει φλεβικού δικτύου των κάτω άκρων και της πνευμονικής κυκλοφορίας. Οι φλεβικές θρομβώσεις αφορούν επίσης στην μηριαία, την πυλαία, την ηπατική (σύνδρομο Budd-Chiari), τις νεφρικές και εγκεφαλικές αλλά και οποιαδήποτε άλλο φλεβικό στέλεχος με εμφάνιση διαφορετικής συμπτωματολογίας σε κάθε περίπτωση [2]. Αρτηριακές θρομβώσεις έχουν παρουσιαστεί σε ασθενείς με ΙΦΕΝ νεαρής ηλικίας όμως η συχνότητα τους είναι μικρότερη [2].

1.1.4 - Μη ταξινομημένη ΙΦΕΝ

Αξίζει να σημειωθεί ότι η απουσία διάκρισης μεταξύ NC, ΕΚ ή άλλων αιτιών κολίτιδας αποκαλύπτει ένα διαφοροδιαγνωστικό κενό το οποίο καλύπτεται από τον όρο αταξινόμητη ΙΦΕΝ. Ένας περιγραφικός όρος ο οποίος χρησιμοποιείται κυρίως παθολογοανατομικά επί ελλείψεως διαγνωστικών κριτηρίων για NC ή ΕΚ ή επί αλληλοεπικάλυψης αυτών ιστολογικά. Βασικό είναι η χρησιμοποίηση αυτού του όρου να προκύπτει μετά από ενδελεχή διαγνωστικό έλεγχο, μετά τη διενέργεια ενδοσκόπησης, την πολλαπλή λήψη βιοψιών και τον κατάλληλο απεικονιστικό έλεγχο. Η σημαντικότητα αυτού οφείλεται στο γεγονός ότι ο φαινότυπος της νόσου δεν αποβαίνει βοηθητικός λόγω της περιπλοκότητας του. Η ιστολογική εικόνα θα είναι και η μέθοδος η οποία θα κάνει δυνατή τη διάκριση μεταξύ NC και ΕΚ. Αρκετές φορές όμως ανάλογα και με τη βαρύτητα της νόσου στο αρχικό στάδιο, την ταξινόμηση της ανατομικά, τη συνύπαρξη άλλης νόσου ή άλλης κολίτιδας δυσχεραίνει τη διάκριση μεταξύ των δύο [1,2]

1.1.5 - ΙΦΕΝ και κύηση [50]

Αναφορικά με την κύηση στις ασθενείς με ΙΦΕΝ, είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι υπάρχει αυξημένος κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολής. Η ΙΦΕΝ συνήθως διαγιγνώσκεται στην ηλικιακή περίοδο της γονιμότητας, συνεπώς είναι αναμενόμενο ότι θα είναι συχνότερη και στις έγκυες. Οι ασθενείς με ΙΦΕΝ κατά την κύηση έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες φλεβικής θρομβοεμβολής, περισσότερο από ότι οι έγκυες χωρίς ΙΦΕΝ, εξαιτίας του υψηλότερου θρομβωτικού δυναμικού ως συνέπεια της φλεγμονής. Ωστόσο υπάρχουν και άλλοι παράγοντες κινδύνου στην κύηση για θρόμβωση όπως ο κλινοστατισμός και η καισαρική τομή. Παρόλα αυτά, η συνύπαρξη κύησης και ΙΦΕΝ αποτελεί σημαντικό ζήτημα, το οποίο είναι άξιο να αναφερθεί μέχρι και στον οικογενειακό προγραμματισμό. Σχετικά με τις οδηγίες του RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynecologists), η ΙΦΕΝ αποτελεί συννοσηρότητα η οποία έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο ΦΘΕ στην κύηση. Επιπλέον κατά την διάρκεια της κύησης οι γυναίκες δύνανται να λάβουν θρομβοπροφύλαξη με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους, καθώς εμπίπτουν στην κατηγορία του ενδιάμεσου ρίσκου. Επίσης οι οδηγίες αναφέρουν ότι κατά την περίοδο μετά τον τοκετό και για 10 μέρες, πρέπει να τους χορηγείται θρομβοπροφύλαξη με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους. Τέλος, στην κλίμακα που χρησιμοποιείται από το RCOG για την αξιολόγηση του κινδύνου για φλεβική θρομβοεμβολή, η ΙΦΕΝ λαμβάνει 3 βαθμούς από το μέγιστο των 4. Συμπερασματικά,

σύμφωνα με το θεραπευτικό τους πρωτόκολλο, ότι η ασθενής δύναται να λάβει θρομβοπροφύλαξη από την 28 η εβδομάδα κύησης έως και 10 ημέρες μετά την κύηση.

1.2 - Θρόμβωση και ΙΦΕΝ

1.2.1 - Επιδημιολογία

Τα θρομβοεμβολικά επεισόδια τα οποία διαχωρίζονται σε αρτηριακά και φλεβικά αποτελούν εξωεντερικές εκδηλώσεις της ΙΦΕΝ και ασθενείς με τις συγκεκριμένες εκδηλώσεις έχουν υψηλή θνητότητα και νοσηρότητα. Συχνότερες είναι οι θρομβώσεις του εν τω βάθει φλεβικού δικτύου (ΕΒΦΘ) και αυτές της πνευμονικής κυκλοφορίας (Πνευμονική Εμβολή) [4]. Οι ΕΒΦΘ προσβάλλουν συνήθως το δίκτυο των κάτω άκρων αλλά υπάρχουν και περιπτώσεις ασθενών με θρόμβωση στο φλεβικό δίκτυο των άνω άκρων. Επιπλέον έχουν παρουσιαστεί θρομβώσεις σε πιο σπάνιες θέσεις όπως στις μεσεντέριες φλέβες, πυλαία φλέβα, ηπατικές φλέβες (σύνδρομο Budd-Chiari), σπληνική φλέβα και εγκεφαλικές φλέβες. Έχει γίνει και καταγραφή περιστατικών με αρτηριακές θρομβώσεις σε μικρότερη συχνότητα που εκδηλώνονται ως Αγγειακό Εγκεφαλικό επεισόδιο, ισχαιμική καρδιακή νόσο, καρωτιδική νόσο καθώς και απόφραξη νεφρικής αρτηρίας [4]. Ο επιπολασμός της νόσου ανευρίσκεται από διάφορες μελέτες μεταξύ 1,3% και 7% με κάποιες μελέτες να φτάνει το 40% μετά από διενέργεια νεκροψιών. Ενώ η επίπτωση των θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς με ΙΦΕΝ υπολογίζεται από 0,3 έως 0,7% το χρόνο με αυξημένο ποσοστό θνητότητας έως και 25% κατά τη διάρκεια του επεισοδίου [3].

Οι ασθενείς που πάσχουν από ΙΦΕΝ διαθέτουν έως και τρεις φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για την εμφάνιση θρομβοεμβολικών επεισοδίων συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό, ο οποίος κατά την έξαρση της νόσου μπορεί να διπλασιαστεί. Σε αυτό μεγάλο ρόλο παίζει και η νοσηλεία των ασθενών κατά την έξαρση της νόσου η οποία όπως είναι αναμενόμενο αυξάνεται σε διάρκεια λόγω των επιπλοκών που μπορεί να προκύψουν. Η θνητότητα των ασθενών αυτών σχεδόν τριπλασιάζεται λόγω της παρουσίας θρομβοεμβολικού επεισοδίου και μάλιστα στους ασθενείς που πάσχουν από ΕΚ να είναι λίγο μεγαλύτερη συγκριτικά αυτής των ασθενών με NC (NC 17/1000 vs 4,2/1000 ασθενείς γενικού πληθυσμού) και (ΕΚ 38/1000 vs 10/1000 ασθενείς γενικού πληθυσμού) [3].

1.2.2 - Παράγοντες κινδύνου

Τα θρομβοεμβολικά επεισόδια φαίνεται ότι είναι περισσότερα κατά την έξαρση της νόσου καθώς και σε ασθενείς με υψηλούς δείκτες φλεγμονής, στενωτική ή/και συριγγοποιό νόσο. Η συχνότητα των επεισοδίων φαίνεται να σχετίζεται και με την έκταση της νόσου στο πεπτικό σύστημα, με παρατηρούμενη αύξηση ιδιαίτερα σε ασθενείς με ΕΚ και πανκολίτιδα καθώς και σε ασθενείς με NC και προσβολή του παχέος εντέρου, ενώ δεν έχει παρατηρηθεί γενικά, ως προς την συχνότητα, των επεισοδίων διαφορά μεταξύ των ασθενών με NC και ΕΚ [9]. Εξίσου σημαντικός παράγοντας κινδύνου για θρομβοεμβολικά επεισόδια αποτελεί η νοσηλεία των ασθενών αυτών, ιδιαίτερα όταν σχετίζεται με περιόδους έξαρσης της νόσου. Οι Kim et al. διεξήγαγαν μια μελέτη κοόρτης με σκοπό την εκτίμηση του κινδύνου φλεβοθρομβοεμβολικών (ΦΘΕ) επεισοδίων σε διαφορετικά στάδια της νόσου [9]. Υπολογίστηκε ο κίνδυνος ΦΘΕ κατά τη την έξαρση της νόσου και κατά τη νοσηλεία των ασθενών. Ο θρομβοεμβολικός κίνδυνος κατά τη διάρκεια έξαρσης της νόσου σε μη-νοσηλευόμενους ασθενείς με ΙΦΕΝ διαπιστώθηκε υψηλότερος σε σύγκριση με τους μάρτυρες [46]. Ο κίνδυνος ΦΘΕ αυξήθηκε ακόμα περισσότερο κατά τη νοσηλεία των ασθενών αυτών, ακόμα και σε νοσηλευόμενους ασθενείς με ΙΦΕΝ χωρίς έξαρση

της νόσου. Ο υψηλότερος κίνδυνος εμφάνισης ΦΘΕ παρουσιάστηκε κατά τη διάρκεια χειρουργικής επέμβασης σχετιζόμενης με την ΙΦΕΝ. Υψηλός ήταν και ο κίνδυνος σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση μη σχετιζόμενη με την ΙΦΕΝ. Ίδιος κίνδυνος σημειώθηκε και σε λοιπές μελέτες, συμπεραίνοντας ότι η νοσηλεία, η χειρουργική επέμβαση, η συμπεριφορά και ο φαινότυπος της νόσου αποτελούν κύριους παράγοντες κινδύνου για πρόκληση θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Επιπλέον παράγοντα κινδύνου αποτελεί η φαρμακευτική αγωγή που υποβάλλονται οι ασθενείς με ΙΦΕΝ. Διάφορες μελέτες ανέδειξαν άμεση συσχέτιση μεταξύ της λήψης κορτικοστεροειδών και της αύξησης του θρομβοεμβολικού κινδύνου [9]. Η λήψη αυτών έχει συσχετιστεί με την αύξηση του παράγοντα von Willebrand και του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI-1). Αντιθέτως η λήψη βιολογικών παραγόντων anti-TNF (αναστολείς του παράγοντα νέκρωσης του όγκου) απεδείχθη προστατευτικός παράγοντας κατά των θρομβώσεων.

Μελέτες που αφορούν άλλα αυτοάνοσα νοσήματα όπως η Ρευματοειδής Αρθρίτιδα δεν παρουσίασαν αυξημένο θρομβοεμβολικό κίνδυνο [4]. Επιπλέον σημαντικό πρόβλημα αποτελεί ο κίνδυνος για επανεμφάνιση φλεβικής θρόμβωσης ο οποίος φτάνει έως και 33,5% σε διάστημα πέντε ετών μετά το πρώτο επεισόδιο περίπου δηλαδή δύομισι φορές υψηλότερος συγκριτικά με ασθενείς χωρίς ΙΦΕΝ [6,22]. Παρά την αυξημένη επικινδυνότητα για εμφάνιση θρόμβωσης κατά τη νοσηλεία ασθενών τα περισσότερα επεισόδια παρουσιάζονται εξωνοσομειακά σε ασθενείς με προδιαθεσικούς παράγοντες όπως η παρουσία ενεργού νόσου, πρόσφατης χειρουργικής επέμβασης, πρόσφατης νοσηλείας, εκτεταμένης ΙΦΕΝ, συννοσηρότητας του ασθενούς, προηγηθέντος θρομβοεμβολικού επεισοδίου [4]. Σημαντικό πρόβλημα αποτελεί και η εμφάνιση του μεταθρομβωτικού συνδρόμου ως επιπλοκή το οποίο μαζί με την παχυσαρκία και τη χρόνια φλεβική νόσο αποτελούν παράγοντες κινδύνου για επανεμφάνιση θρομβοεμβολικών επεισοδίων [7]. Οι φλεβικές θρομβώσεις στην ΙΦΕΝ εμφανίζονται σε νεότερα άτομα συγκριτικά με ασθενείς με θρόμβωση χωρίς ΙΦΕΝ, ένα μεγάλο ποσοστό είναι απρόκλητες και ενέχουν κίνδυνο υποτροπής περίπου 30%. Αποτελούν επίσης σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας στους ασθενείς με ΙΦΕΝ καθώς αυξάνουν και την περίοδο νοσηλείας στους νοσηλευόμενους ασθενείς. Παρακάτω παρατίθενται οι προδιαθεσικοί παράγοντες για την εμφάνιση επεισοδίου φλεβικής θρόμβωσης στους ασθενείς αυτούς: [5,6]

i.	Πρόσφατο χειρουργείο
ii.	Πρόσφατη νοσηλεία ασθενούς
iii.	Εντόπιση της ΙΦΕΝ στο πεπτικό(πανκολίτιδα στην ΕΚ και ειλεοκολική εντόπιση στην ΝC ενέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για θρομβοεμβολικά επεισόδια) και συμπεριφορά της ΙΦΕΝ (η συριγγοποιός ΝC και σοβαρής βαρύτητας ΕΚ ενέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων)
iv.	Υπερομοκυστεϊναιμία η οποία αποτελεί συχνό εύρημα στους ασθενείς με ΙΦΕΝ λόγω έλλειψη Β12 και φυλλικού οξέος καθώς και λόγω της θεραπείας μεθοτρεξάτη.
v.	Θεραπεία με κορτικοστεροειδή

vi.	Προηγμένα θρομβωτικά επεισόδια
vii.	Συνυπάρχουσες κληρονομικές θρομβοφιλίες (αύξηση κινδύνου στην παρουσία πάνω από μία)
viii.	Ενεργός νόσος
ix.	Έξαρση της νόσου
x.	Παρουσία επιπλοκών όπως συρίγγιο, απόστημα ή συμφύσεις
xi.	Υποογκαιμία (απώλεια ύδατος λόγω αυξημένων κενώσεων)
xii.	Μειωμένη κινητικότητα ασθενώς ιδιαίτερα κατά τη νοσηλεία
xiii.	Τοποθέτηση καθετήρων
xiv.	Κύηση

Η αρτηριακή θρόμβωση παρουσιάζεται σε πολύ μικρότερο ποσοστό συνήθως αυτόματα μετά από χειρουργείο και κυρίως σε μικρότερες ηλικίες και σε μεγαλύτερο ποσοστό σε γυναίκες συγκριτικά με τις φλεβικές θρομβώσεις και έχουν και αυτές μεγάλη συσχέτιση με την ενεργότητα της νόσου. [5]

1.2.3 - Παθοφυσιολογία Θρόμβωσης

Ορισμοί

1. Αιμόσταση: Ως αιμόσταση ορίζεται ο φυσιολογικός αμυντικός μηχανισμός του οργανισμού που οδηγεί στην πήξη του αίματος προς διακοπή αιμορραγίας σε έδαφος αγγειακής βλάβης. Η αποτελεσματικότητα της είναι εξαρτημένη από μια σειρά αντιδράσεων στην οποία λαμβάνουν χώρα πολλά στοιχεία του αίματος και των ιστών. Ο σχηματισμός της θρομβίνης αποτελεί κύριο στόχο.

2. Θρόμβωση: Ως Θρόμβωση ορίζεται μία παθολογική κατάσταση εξαιτίας της αυξημένης πηκτικότητας η οποία προκύπτει από την ανισορροπία προπηκτικών και αντιπηκτικών παραγόντων και οδηγεί στον σχηματισμό θρόμβων [5].

Η θρόμβωση αποτελεί αποτέλεσμα ενεργοποίησης του καταρράκτη της πήξης κατά τον οποίο δημιουργείται ο θρόμβος ινικής. Το μονοπάτι της πήξης αποτελείται κυρίως από τέσσερις διαδικασίες οι οποίες συμβαίνουν ταυτοχρόνως: την αγγειοσύσπαση του αγγείου προκλητή από τις αγγειοσυσπαστικές αμίνες (σεροτονίνη και αδρεναλίνη) για τον περιορισμό της ροής του αίματος στο σημείο αγγειακής βλάβης, ενεργοποίηση των θρομβοκυττάρων για την δημιουργία αιμοπεταλιακού θρόμβου, σχηματισμό θρόμβου ινικής και την ινωδόλυση για την απομάκρυνση των θρόμβων [5].

Ισχύει η τριάδα του Virchow σύμφωνα με την οποία για την πρόκληση ενός θρομβωτικού επεισοδίου συμμετέχουν παράγοντες που επηρεάζουν

1. Τη στάση του αίματος
2. Την ακεραιότητα του ενδοθηλίου όπως τραυματισμός του αγγειακού τοιχώματος
3. Υπερπηκτικές καταστάσεις-διαταραχές επίκτητες και μη της αιμόστασης που οδηγούν σε υπερπηκτικότητα

1.2.4 - Παθοφυσιολογία Θρόμβωσης στην ΙΦΕΝ

Υπάρχουν πολλές μελέτες που έχουν ασχοληθεί με το θέμα αυτό, ως εκ τούτου η ακριβής αιτιολογία για την εμφάνιση θρομβώσεων στην ΙΦΕΝ είναι άγνωστη. Υπάρχουν παράγοντες κινδύνου που προδιαθέτουν όπως και στον κοινό πληθυσμό για το ποιος ασθενής θα εμφανίσει θρομβοεμβολικό επεισόδιο ή όχι. Σύμφωνα με την τριάδα του Virchow παρατίθενται αυτοί, ειδικά στους ασθενείς με ΙΦΕΝ [11]. Στην πρώτη κατηγορία της τριάδας ανήκουν τα εξής: η ακινητοποίηση, η αφυδάτωση, η τοποθέτηση κεντρικών φλεβικών καθετήρων (ΚΦΚ), η παχυσαρκία, η εγκυμοσύνη. Στην δεύτερη ανήκουν η έξαρση της νόσου και η τοποθέτηση ΚΦΚ ενώ στην τρίτη κατηγορία τα παρακάτω: Η λήψη κορτικοστεροειδών, το κάπνισμα, το ιστορικό κληρονομικής θρομβοφιλίας, η χειρουργική επέμβαση, η θρομβοκυττάρωση και η αυξημένη ενεργοποίηση των θρομβοκυττάρων, η ανεπάρκεια πρωτεΐνης c, s, η αύξηση του παράγοντα VIII καθώς και η φλεγμονώδης αντίδραση που οδηγεί στην ανοσοθρόμβωση [11].

Πέραν των παραγόντων κινδύνου η εμφάνιση της θρόμβωσης σε αυτούς τους ασθενείς φαίνεται να συνδέεται, χωρίς να την εξηγεί αποκλειστικά, με την αγγειακή και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία συνεπεία της φλεγμονής (vascular hypothesis) [7]. Επιπλέον η δυσλειτουργία του μικροβιόματος του εντέρου είναι ζωτικής σημασίας στην πρόκληση της συστηματικής φλεγμονής και της προπηκτικής κατάστασης. Πολλοί προπηκτικοί παράγοντες εξαρτώνται από την ισχύ της φλεγμονής. Υπάρχει μεγάλη αλληλεπίδραση μεταξύ της φλεγμονής και της θρόμβωσης στους ασθενείς με ΙΦΕΝ. Η ενεργής φλεγμονή έχει ως αποτέλεσμα την ανισορροπία στον μηχανισμό της πήξης με συνέπεια την παρουσία μίας υπερπηκτικής κατάστασης. Χαρακτηριστική είναι η αύξηση των παραγόντων πήξης του πλάσματος πολλοί από τους οποίους είναι πρωτεΐνες οξειάς φάσης, η ενεργοποίηση του καταρράκτη πήξης, η μείωση των επιπέδων των φυσικών αντιπηκτικών, τα αυξημένα επίπεδα θρομβίνης και η παθολογική λειτουργία των αιμοπεταλίων [6].

1. Δυσλειτουργία αιμοπεταλίων

Εδώ φαίνεται πως ρόλο παίζει η θρομβοκυττάρωση, η ενεργοποίηση και συσσώρευση των αιμοπεταλίων κατά την λοίμωξη μέσω παραγόντων όπως του παράγοντα ενεργοποίησης αιμοπεταλίων (PAF) και της θρομβοξανής A2 (TXA2). Τα αιμοπετάλια έχουν πολύ ενεργό ρόλο κατά τη διάρκεια της φλεγμονής με την απελευθέρωση παραγόντων όπως ο αιμοπεταλιακός παράγοντας 4 (PF-4), η β-θρομβογλοβουλίνη (bTG), ο αιμοπεταλιακός αυξητικός παράγοντας (PDGF) καθώς και ο παράγοντας απελευθέρωσης ισταμίνης τα οποία συμβάλλουν στη συνέχεια στην αυξημένη δραστηριότητα των λευκών αιμοσφαιρίων. Διαταραχές έχουν παρατηρηθεί τόσο στη συσσώρευση όσο και στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων κατά την ύφεση και την έξαρση της νόσου [47]. Διεξάχθηκε μελέτη σε ασθενείς με NC η οποία ανέδειξε αυξημένη συσσώρευση και προσκόλληση των αιμοπεταλίων στα μονοκύτταρα μετά από ενεργοποίηση των αγωνιστών PAR-1 και PAR-2 σε ασθενείς με ενεργή νόσο έναντι εκείνων με μη ενεργή και του υγιούς

πληθυσμού. Η μετανάστευση των λευκοκυττάρων γίνεται επίσης μέσω της παρουσίας του CD40L στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων [47].

2. Δυσλειτουργία ενδοθηλίου

Η <<αγγειακή υπόθεση>> υποδηλώνει ότι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία της εντερικής μικροκυκλοφορίας παίζει σημαντικό ρόλο στην αιτιοπαθογένεια της ΙΦΕΝ και συνδυαστικά με την χρόνια φλεγμονώδη αντίδραση συμμετέχει στην υπερπηκτική κατάσταση και στην πρόκληση θρομβώσεων στους ασθενείς αυτούς. Κανονικά το άθικτο ενδοθήλιο εκφράζει αντισταθμιστικές, αντιπηκτικές και ινωδολυτικές ικανότητες, ενώ το <<ενεργοποιημένο>> ενδοθήλιο μετατρέπεται σε προθρομβωτική επιφάνεια πυροδοτούμενο από τη μηχανική βλάβη ή από την ενεργοποίηση των αγγειακών ενδοθηλιακών κυττάρων. Παράγοντες όπως η ιντερλευκίνη-1(IL-1), ο παράγοντας νέκρωσης όγκων-α (TNF-α) και άλλες κυτοκίνες είναι υπεύθυνες για αυτό το θρομβοφιλικό φαινόμενο καθώς και για την αύξηση των μορίων προσκόλλησης των λευκών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων στην ενδοθηλιακή επιφάνεια [7]. Πολλές μελέτες επισημαίνουν επίσης τον ρόλο των κυτοκινών στην συμβολή τους στην ενδοαγγειακή θρόμβωση. Από την άλλη πλευρά και η ενδοαγγειακή θρόμβωση και το ενεργοποιημένο ενδοθήλιο προωθούν την περαιτέρω φλεγμονώδη αντίδραση.

Ο κεντρικός ρόλος του ενδοθηλίου για την έναρξη και ενεργοποίηση της φλεγμονώδους διαδικασίας είναι με τη βοήθεια της στρατολόγησης λευκοκυττάρων μέσω των μορίων προσκόλλησης. Κατά την φλεγμονώδη αντίδραση υπάρχει τραυματισμός του ενδοθηλίου με αποτέλεσμα την αύξηση μορίων προσκόλλησης όπως το Διακυτταρικό Μόριο Προσκόλλησης 1 (ICAM-1) και το Αγγειακό Μόριο Προσκόλλησης 1 (VCAM-1) συνεπεία την επακόλουθη μετανάστευση των λευκοκυττάρων. Αυτό με τη σειρά του οδηγεί στην ενεργοποίηση του αιμοστατικού μηχανισμού και των αιμοπεταλίων τα οποία εκλύουν κυταροκίνες και χημειοτακτικούς παράγοντες με περαιτέρω αύξηση των μορίων προσκόλλησης και του ιστικού παράγοντα από το ενδοθήλιο.

Επιπλέον, η συνδιεγερτική οδός CD40/CD40L, που εμπλέκεται στη φλεγμονή και την πήξη, ενεργοποιείται στους ασθενείς με ΙΦΕΝ. Επιπροσθέτως φαίνεται ότι στην ενεργό ΙΦΕΝ εκφράζεται στα μικροαγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα το μόριο CD40 το οποίο συνδέεται με το CD40L των αιμοπεταλίων και λευκοκυττάρων με αποτέλεσμα να προάγεται η περαιτέρω στρατολόγηση των λευκοκυττάρων, η συσώρευση των αιμοπεταλίων και τέλος η ενεργοποίηση της θρόμβωσης μέσω ενός φαύλου κύκλου παραγωγής κυτοκινών, χημειοκινών και έκφρασης μορίων προσκόλλησης στα ενδοθηλιακά κύτταρα [5]. Επιπλέον υπάρχει μείωση της πρωτεΐνης C (PC) καθώς και του ενδοθηλιακού υποδοχέα της πρωτεΐνης C (EPCR). Ο ρόλος της θρομβομονδουλίνης φαίνεται να συμβάλει σε αυτό καθώς έχει παρατηρηθεί η μείωση της σε ασθενείς με ΙΦΕΝ με αποτέλεσμα την αναστολή του συμπλέγματος θρομβίνης-θρομβομονδουλίνης και επακόλουθως της ενεργοποίησης της PC. Αυτό το εύρημα είναι συμβατό με τη θεωρία της δημιουργίας μικροθρόμβων στο εντερικό τριχοειδικό σύστημα και αποτελεί έναν από τους κύριους μηχανισμούς θρόμβωσης στην ΙΦΕΝ [7]. Σε διαφορετικές μελέτες υποστηρίζεται επίσης η αύξηση του παράγοντα von Willebrand και η μείωση της μεταλλοπρωτεάσης ADAMTS-13, υπεύθυνης για τη διάσπαση του πρώτου.

3. Προθρομβωτική κατάσταση

Έχει διαπιστωθεί σε διάφορες μελέτες ότι οι παράγοντες πήξης V,VII,VIII,X,XI,XII σε ασθενείς με ενεργό ΙΦΕΝ αυξάνονται και σχετίζονται με την ενεργότητα της νόσου. Επίσης διαπιστώθηκαν σε άλλες μελέτες τα αυξημένα επίπεδα συμπλέγματος θρομβίνης-αντιθρομβίνης σε ασθενείς με ενεργή νόσο ενώ απουσίαζαν σε ασθενείς με μη ενεργή. Επιπλέον σημαντικές είναι οι συνυπάρχουσες γονιδιακές μεταλλάξεις που συσχετίζονται με θρομβοεμβολικά επεισόδια [6,7]. Οι συχνότερες από αυτές είναι η μετάλλαξη FV Leiden , η μετάλλαξη Prothrombin G20210A, οι ανεπάρκειες πρωτεϊνών C και S , οι μεταλλάξεις στο γονίδιο MTHFR , η υπερομοκυστεϊναιμία, η ανεπάρκεια αντιθρομβίνης, η μετάλλαξη FXIII (val34Ieu), η μετάλλαξη στον αναστολέα ενεργοποίησης του πλασμινογόνου τύπου 1 (PAI-1) και τέλος η δυσινωδογαιμία. Σημαντικές επίσης είναι οι αυξημένες συγκεντρώσεις του παράγοντα von Willebrand και της άλφα 2 αντιπλασμίνης στους ασθενείς με νόσο Crohn ή ελκώδη κολίτιδα [11]. Παρακάτω παρατίθεται ένας πίνακας με τις μεταβολές των προπηκτικών και αντιπηκτικών παραγόντων στην ΙΦΕΝ [6].

Παράγων πήξης ή ινωδόλυσης	Επίπεδα στο πλάσμα
TF	↑
Ινωδογόνο	↑
FVII	↑
FX	↑
Προθρομβίνη	=
Θρομβίνη	↑
FV	↑
FXII	↑
FXI	↑
FIX	↑
FVIII	↑
FXIII	↓
TFPI	↓
AT	↓
PS	↓
PC	↑
TM	↑
EPCR	↑
vWF	↑

TF = Tissue Factor (ιστικός παράγοντας), TFPI = Tissue Factor Pathway Inhibitor (Αναστολέας του μονοπατιού του ιστικού παράγοντα), AT=Αντιθρομβίνη, PS=Πρωτεΐνη S, PC = Πρωτεΐνη C, TM = Θρομβομοντουλίνη, EPCR= Endothelial Protein C Receptor (Ενδοθηλιακός υποδοχέας της πρωτεΐνης C,), v WF= von Willebrand Factor.

4. Εντερική χλωρίδα / μικροβίωμα εντέρου

Είναι ευρέως γνωστό ότι η διαταραγμένη εντερική χλωρίδα οδηγεί στην συστηματική φλεγμονή της ΙΦΕΝ καθώς και επιταχύνει την πρόοδο της νόσου. Ωστόσο ο ρόλος του εντερικού μικροβιώματος στην θρόμβωση δεν είναι ακόμη ξεκάθαρος. Αναλυτικότερα, οι έρευνες που έχουν διεξαχθεί αφορούν ζώα, ιδίως μύες, και παρουσιάζουν ορισμένα έμμεσα ευρήματα ότι επηρεάζουν τον θρομβωτικό μηχανισμό. Παραδείγματος χάριν οι ενδοτοξίνες από το βακτήριο *E.Coli* ενεργοποιούν έναν καταρράκτη θρόμβωσης μέσω του υποδοχέα TLR-4 (Toll like receptor – 4) [6]. Οι μειωμένοι πληθυσμοί συμβιωτικών βακτηρίων και η αύξηση των gram αρνητικών Εντεροβακτηριοειδών αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης θρομβοεμβολικών επεισοδίων [10]. Η υπέρμετρη έκφραση λιποπολυσακχαριτών εξαιτίας της αδυναμίας του φραγμού εντέρου αίματος έχει παρατηρηθεί στους ασθενείς με ΙΦΕΝ. Οι λιποσακχαρίτες είναι γλυκολιπίδια τα οποία δύνανται να ενεργοποιήσουν τους Toll like Receptors (TLRs) στα μακροφάγα, τα μονοκύτταρα, τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα αιμοπετάλια είτε άμεσα είτε μέσω κυτταροκινών [10]. Αφού ενεργοποιηθούν οι TLRs από τα διάφορα βακτηριακά στοιχεία (όπως οι λιποπολυσακχαρίτες) τότε προωθούν την συσσώρευση και ενεργοποίηση φλεγμονωδών κυττάρων άρα και την επακόλουθη απελευθέρωση διαφόρων προθρομβωτικών παραγόντων. Η συγκέντρωση λιποπολυσακχαριτών ορού έχουν συσχετισθεί με τα επίπεδα των D-Dimers και των κλασμάτων προθρομβίνης F1 και F2, κάτι που ενισχύει την υπόθεση ότι ο προσβεβλημένος φραγμός εντερικού επιθηλίου και αίματος σχετίζεται άμεσα με την θρόμβωση στην ΙΦΕΝ. Ομοίως φαίνεται ότι οι λιποπολυσακχαρίτες αποτελούν έναν ενδιάμεσο κρίκο μεταξύ της υπερπηκτικότητας στην ΙΦΕΝ και του μικροβιώματος [6].

5. Φάρμακα και θρόμβωση

Διάφορες μελέτες δείχνουν ότι ορισμένες φαρμακευτικές ουσίες επηρεάζουν θετικά τον καταρράκτη της πήξης και οδηγούν σε μία προπνηκτική κατάσταση. Τα κορτικοστεροειδή για παράδειγμα αποτελούν μία ομάδα φαρμάκων που έχει συσχετισθεί με αυξημένα επίπεδα FVIII, FIX και παράγοντα Von Willebrand σε ασθενείς με σύνδρομο Cushing's [10]. Επιπλέον σε μελέτες in vitro έχει φανεί ότι τα γλυκοκορτικοειδή οδηγούν σε αυξημένη παραγωγή παράγοντα Von Willebrand και αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου 1 (PAI-1). Επιπλέον οι αναστολείς TNF-α, όπως η ινφλιξιμάμπη και η ανταλιμουμπάμπη, έχουν συσχετισθεί με αυξημένη πήκτικότητα καθώς σε κάποιες μελέτες φαίνεται ότι επάγουν την παραγωγή αντιφωσfolιπιδαιμικών αντισωμάτων [10]. Επίσης αντισώματα ενάντια στους αναστολείς TNF-α μπορεί να οδηγήσουν σε θρομβωτικές επιπλοκές μέσω της συσσώρευσης αιμοπεταλίων. Εκτός αυτών των ομάδων φαρμάκων, η μεθοτρεξάτη αποτελεί κυτταροτοξικό παράγοντα που οδηγεί, μέσω ανταγωνισμού του φυλλικού οξέος, σε υπερομοκυστεϊναιμία. Ωστόσο σε συστηματικές μεταanalύσεις φαίνεται ότι δεν έχει κλινική σημασία αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια. Η τοφαστινίμπη, ένας αναστολέας της κινάσης JAK -2, χρησιμοποιείται για την θεραπεία της ελκώδους κολίτιδας (μετρίου ή σοβαρού βαθμού) έχει συσχετισθεί με τον δοσοεξαρτώμενο σχηματισμό θρομβώσεων σε διάφορες μελέτες [8]. Αυτό το εύρημα έχει οδηγήσει τον αμερικανικό οργανισμό φαρμάκων σε περιορισμό των υψηλών δόσεων τοφαστινίμπης, μόνον για τις οκτώ πρώτες εβδομάδες θεραπείας της ελκώδους κολίτιδας [8,10].

6. Τοπική φλεγμονή

Η ανοσοεπαγόμενη αγγειογένεση και η αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα είναι δύο μηχανισμοί που οδηγούν στην συσσώρευση φλεγμονωδών κυττάρων στον εντερικό βλεννογόνο. Ένας μηχανισμός μεταξύ άλλων είναι η έκφραση του ιστικού παράγοντα (Tissue Factor) από τα μακροφάγα του εντερικού αυλού μετά από την διέγερσή τους από φλεγμονώδεις κυταροκίνες όπως η ιντερλευκίνη 1 (IL-1) και ο παράγοντας νέκρωσης όγκων-α (TNF-α). Επιπλέον η ιντερλευκίνη 6 (IL-6) διεγείρει την παραγωγή μεγακαρυοκυττάρων όποτε και συμβάλλει στην θρομβωτική κατάσταση που περιγράφεται. Τέλος η θρομβίνη μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη φλεγμονώδη απάντηση μέσω ενεργοποίησης των υποδοχέων της ενεργοποιημένης πρωτεάσης (PAR) και τελικά σε καταστροφή της συνέχειας του εντερικού ενδοθηλίου [6].

7. Μειωμένη ινωδόλυση

Κάποιες μελέτες έχουν παρουσιάσει ευρήματα που σχετίζονται με αυξημένα επίπεδα αναστολέα ινωδόλυσης επαγόμενο από την θρομβίνη (TAFI) όπως επίσης και αυξημένα επίπεδα του παράγοντα ενεργοποίησης του πλασμινογόνου - 1 (PAI-1) [6]. Και οι δύο αυτοί παράγοντες οδηγούν σε υποϊνωδόλυση. Ενδεικτικά παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα οι παθολογικές μεταβολές στους παράγοντες ινωδόλυσης στην ΙΦΕΝ [7,12]:

Παράγων ινωδόλυσης	Επίπεδα στο πλάσμα
tPA	↑
PAI-1	↑
Πλασμινογόνο	=
D-Dimers	↓
TAFI	↓

8. Γενικευμένη – συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση

Η διαταραχή του αιματοεντερικού φραγμού, η οποία οδηγεί σε αυξημένη διαπερατότητα, προκαλεί πρωτίστως φλεγμονώδη απάντηση από το εντερικό τοίχωμα. Αναλυτικότερα, τα διάφορα βακτήρια που υπάρχουν φυσιολογικά στον εντερικό αυλό πλέον βρίσκονται μέσα στο εντερικό τοίχωμα, μαζί με ενδοτοξίνες και διάφορα βακτηριακά αντιγόνα. Τούτο οργανώνει μία φλεγμονώδη απάντηση και συμβάλλει στην προπηκτική κατάσταση. Η επακόλουθη ενδοτοξιναιμία επίσης μπορεί να αποτελέσει παράγοντα που αυξάνει τον κίνδυνο θρόμβωσης. Επιπλέον αρκετοί αγγειοσυσσπαστικοί παράγοντες, όπως η ενδοθελίνη – 1 και οι θρομβοξάνες, οι οποίοι απελευθερώνονται από το ενδοθήλιο κατά την διάρκεια της ανασοαπάντησης παίζουν σημαντικό ρόλο στις βλάβες επαναιμάτωσης. Υπάρχουν μελέτες οι οποίες αποδεικνύουν την ύπαρξη ελεύθερων ριζών οξυγόνου από λευκά αιμοσφαίρια, σε ασθενείς με ΙΦΕΝ, στο ενδοθήλιο μετά τον σχηματισμό μικροθρομβώσεων, κάτι το οποίο είναι ενδεικτικό βλαβών επαναιμάτωσης. Συνεπώς, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία μετά από επαναιμάτωση είναι σημαντική καθώς οδηγεί σε περαιτέρω φλεγμονή, σε ανατομικές και λειτουργικές παθολογίες των αγγείων καθώς και σε επιδείνωση της προπηκτικής κατάστασης. Όλα αυτά δε, συμβάλλουν σε έναν ατέρμονα βρόγχο συστηματικής ανοσοαπάντησης και φλεγμονής [6].

1.3 - Θεραπεία Φλεβικής Θρομβοεμβολικής Νόσου σε ασθενείς με ΙΦΕΝ

Κατευθυντήριες οδηγίες [12]

Οι πιο πρόσφατες και διεθνώς αναγνωρισμένες οδηγίες για την διαχείριση της φλεβικής Θρομβοεμβολικής νόσου στην ΙΦΕΝ προέρχονται από το European Crohn's and Colitis Organization(ECCO) το έτος 2023.Από το Consensus προκύπτουν επίσης αρκετά πορίσματα πέραν των οδηγιών. Αναλυτικότερα, τα θρομβωτικά επεισόδια είναι περισσότερο από δύο φορές συχνότερα στην ΙΦΕΝ από ότι στον γενικό πληθυσμό. Επίσης ο επιπολασμός των επεισοδίων αυτών είναι όμοιος στην νόσο Crohn's και στην ελκώδη κολίτιδα. Όσον αφορά την διαχείριση της αντιθρομβωτικής αγωγής σε ασθενείς με ΙΦΕΝ ενδεικτικά αναφέρεται ότι :

I. Συστήνεται η χορήγηση ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους ή fondaparinux σε προφυλακτική δόση σε ασθενείς με ΙΦΕΝ οι οποίοι νοσηλεύονται λόγω οξείας παθολογικής νόσου ή μείζονος χειρουργικής επεμβάσεως (evidence level 1). Οι μετεγχειρητικοί ασθενείς με ΙΦΕΝ θα πρέπει να λαμβάνουν προφυλακτική αντιθρομβωτική αγωγή τουλάχιστον για τρεις εβδομάδες μετά το εξιτήριό τους από το νοσοκομείο (evidence level 3). Όσον αφορά τους παθολογικούς ασθενείς μετά την νοσηλεία και τους εξωνοσοκομειακούς κινητικούς ασθενείς με έξαρση της νόσου η θρομβοπροφύλαξη μπορεί να ληφθεί υπόψη σε αυτούς με επιβαρυντικούς παράγοντες κινδύνου όπως με ιστορικό προηγηθείσας θρόμβωσης (evidence level 4).

II. Η χορήγηση νεότερων αντιπηκτικών από τους στόματος (DOACS) σε θεραπευτική δόση ενδείκνυται σε εξωνοσοκομειακούς ασθενείς με ΙΦΕΝ οι οποίοι παρουσιάζουν θρομβοεμβολικό επεισόδιο. Εναλλακτική θεραπευτική επιλογή μπορεί να είναι η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους κατά την διάρκεια της οξείας φάσης (evidence level 1).

III. Αναφορικά με τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά (DOACS), παρουσιάζουν μεγαλύτερο όφελος συγκριτικά με την βαρφαρίνη στην θρόμβωση πυλαίας φλέβας και θρόμβωση φλεβών κεντρικού νευρικού συστήματος. Αναλυτικότερα, οι ασθενείς υπό DOACs έχουν τετραπλάσιες πιθανότητες για πλήρη ακτινολογική ύφεση και μεγαλύτερες πιθανότητες για επανακαναλοποίηση του αγγείου. Τέλος το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών είναι σαφέστερα ασφαλέστερο έναντι της βαρφαρίνης.

IV. Σχετικά με επεισόδια φλεβικής θρόμβωσης για τα οποία δεν ανευρίσκεται επιβαρυντικός παράγοντας (μη-προκλητή), η σύσταση είναι η επί αορίστου χρόνου χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής.

V. Σε ασθενείς με προκλητή φλεβική θρόμβωση από μείζονα παράγοντα κινδύνου συστήνεται η χορήγηση αντιπηκτικών σε θεραπευτικές δόσεις για 3 μήνες. Μείζονα παράγοντα κινδύνου αποτελούν η ενεργός κακοήθεια, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση (τους τελευταίους 3 μήνες) με γενική αναισθησία διάρκειας άνω των 30 λεπτών, τραυματισμός των κάτω άκρων και υψηλού κινδύνου θρομβοφιλία (αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, ανεπάρκεια αντιθρομβίνης III)

VI. Σε ασθενείς με ΙΦΕΝ και διάγνωση θρομβοεμβολικού επεισοδίου δεν συστήνεται ο έλεγχος θρομβοφιλίας.

Ειδικό μέρος

2.0 Μεθοδολογία/Methods

2.1 - Στόχος ανασκόπησης

Ο στόχος της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας με σκοπό την διερεύνηση θρομβοεμβολικών επεισοδίων που συσχετίζονται με την Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νόσο του Εντέρου. Επιπλέον σκοπός αυτής της εργασίας είναι η ποσοτικοποίηση των συχνοτήτων των θρομβώσεων σε διάφορες πληθυσμιακές ομάδες ασθενών με την προαναφερθείσα νόσο καθώς και η αναφορά παραγόντων κινδύνου που προδιαθέτουν τους ασθενείς με ΙΦΕΝ σε αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Αξίζει να ερευνηθεί η σημασία της θρομβοπροφύλαξης σε ορισμένες ομάδες ασθενών καθώς και η αιτία εμφάνισης θρομβώσεων σε ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή κάτι που τονίζει επιπλέον την αιτιοπαθογένεια της ανοσοθρόμβωσης στην ΙΦΕΝ. Συγκεκριμένα συμπεριλήφθηκαν μελέτες με αναφορά στον αυξημένο κίνδυνο θρομβώσεων σε ασθενείς με ΙΦΕΝ συγκριτικά με ασθενείς χωρίς ΙΦΕΝ, στον τύπο θρόμβωσης και στα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ΙΦΕΝ και θρομβοεμβολικά επεισόδια, στους παράγοντες κινδύνου που αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης θρομβώσεων σε αυτούς τους ασθενείς συγκριτικά με ασθενείς με ή χωρίς θρομβώσεις χωρίς ΙΦΕΝ, στην αυξημένη επίπτωση θρόμβωσης των νοσηλευόμενων, μετεγχειρητικών ασθενών που πάσχουν από ΙΦΕΝ καθώς και στον αυξημένο επιπολασμό και επίπτωση θρομβώσεων σε ασθενείς με έξαρση της ΙΦΕΝ.

2.2 - Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού (Πίνακας PICO)

Τέθηκε το βασικό ερώτημα σύμφωνα με τη μέθοδο PICO. «Έχουν οι Ενήλικες που πάσχουν από ΙΦΕΝ αυξημένο κίνδυνο για θρομβοεμβολικά επεισόδια συγκριτικά με τους ενήλικες χωρίς ΙΦΕΝ;». Συμπεριλήφθηκαν μελέτες με αναφορές περιστατικών με αντικείμενο εκδηλώσεις θρομβοεμβολικών επεισοδίων κατά κύριο λόγο φλεβικών σε ενήλικες ασθενείς με ΙΦΕΝ. Αποκλείστηκαν αντιστοίχως μελέτες που αφορούν σε ζώα, εγκύους, άτομα κάτω των 18 ετών, ανασκοπήσεις και αναφορές περιστατικών στις περιπτώσεις που υπήρχαν πιο ποιοτικά δεδομένα/μελέτες τα οποία εξυπηρετούσαν τον σκοπό της παρούσας εργασίας, συγχρονικές μελέτες, πιλοτικές μελέτες, περιλήψεις συνεδρίων. Επιπλέον αποκλείστηκαν μελέτες που αξιολογούσαν αποκλειστικά τις αρτηριακές θρομβοεμβολικές εκδηλώσεις, μελέτες που δεν περιείχαν πρωτογενή δεδομένα καθώς και μελέτες που αξιολογούσαν τον τύπο χειρουργικής επέμβασης άνευ συσχέτισης με τη νόσο ΙΦΕΝ και αποτελούσε παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση θρόμβωσης σε ασθενείς με ΙΦΕΝ. Το μοντέλο PICO παρουσιάζεται στον πίνακα 1.

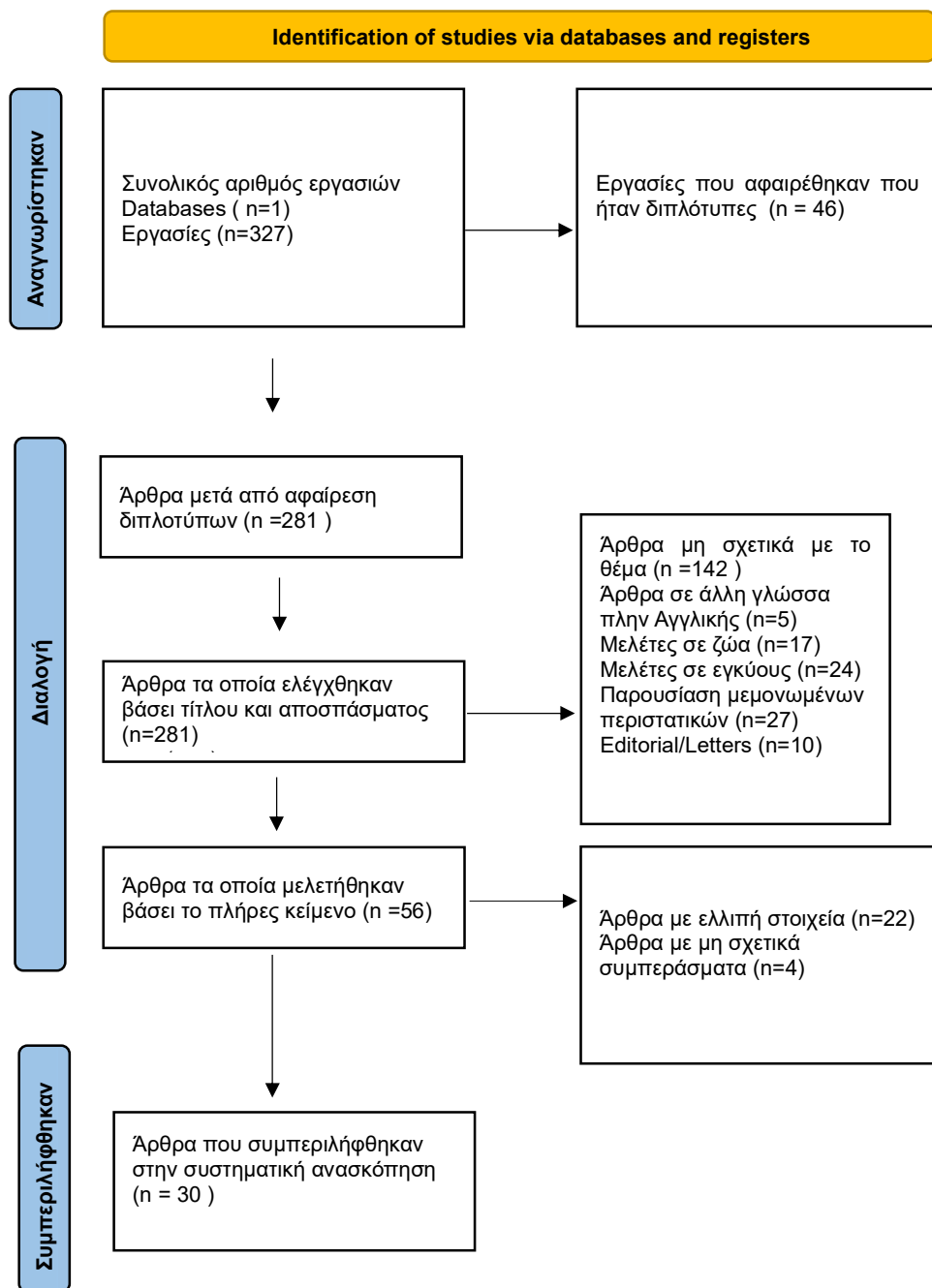
2.3 - Στρατηγική αναζήτησης (Τεχνική PRISMA)

Πραγματοποιήθηκε βιβλιογραφική ανασκόπηση των τελευταίων 15 ετών προς εντοπισμό των δημοσιεύσεων με θεματολογία σχετική με τον τίτλο της διπλωματικής εργασίας <<Συσχέτιση θρομβοεμβολικών επεισοδίων με την Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νόσο του Εντέρου>>. Η αναζήτηση εστιάστηκε κυρίως στις φλεβικές θρομβοεμβολικές εκδηλώσεις που αποτελούν και το μεγαλύτερο ποσοστό των εκδηλώσεων στους ασθενείς με ΙΦΕΝ. Η αναζήτηση πραγματοποιήθηκε μέσω της βάσης δεδομένων Pubmed-Medline με τις εξής λέξεις κλειδιά: Inflammatory bowel disease, IBD, Thrombosis, Venous thromboembolism, VTE, Thromboembolic Episodes, Deep venous thrombosis, DVT, Pulmonary embolism, PE. Η στρατηγική αναζήτησης και τα αποτελέσματα της παρατίθενται στο Σχήμα 1 [10].

Πίνακας 1. Κριτήρια ένταξης-PICO

Patient	Ασθενείς με ΙΦΕΝ >18 ετών
Intervention	Αξονική τομογραφία-Πνευμονική Αγγειογραφία(CTPA), Αξονική αγγειογραφία κοιλίας(CTA), Μαγνητική τομογραφία-αγγειογραφία κοιλίας, Υπέρηχος φλεβών και αρτηριών Triplex άνω-κάτω άκρων, Αξονική τομογραφία τραχήλου-εγκεφάλου, Αξονική τομογραφία αγγειογραφία άνω και κάτω άκρων, Ηλεκτροκαρδιογράφημα, Στεφανιογραφία.
Comparison	Ασθενείς χωρίς ΙΦΕΝ
Outcome	Καταγραφή δημογραφικών χαρακτηριστικών, τύπου θρόμβωσης, επιπολασμού και επίπτωσης θρομβοεμβολικών επεισοδίων και διαφοροποίηση μεταξύ ΕΚ και ΝΚ και παραγόντων κινδύνου θρόμβωσης στους ασθενείς με ΙΦΕΝ.

Σχήμα 1. Στρατηγική αναζήτησης / τεχνικής PRISMA [10]



2.4 - Εξαγωγή δεδομένων

Η συλλογή δεδομένων πραγματοποιήθηκε από την συγγραφέα της συγκεκριμένης διπλωματικής εργασίας. Τα εξής δεδομένα συλλέχθηκαν από τις μελέτες: ο συγγραφέας, έτος δημοσίευσης, τύπος μελέτης, προέλευση του πληθυσμού της μελέτης, τύπος έκθεσης (Ασθενείς με ΙΦΕΝ [NC, ΕΚ] και πληθυσμός μαρτύρων), το κύριο αποτέλεσμα με αναφορά στον τύπο θρόμβωσης, ο συνολικός αριθμός των συμμετεχόντων σε κάθε ομάδα (IBD και non-IBD group), ο συνολικός αριθμός και η συχνότητα των θρομβοεμβολικών επεισοδίων καθώς και συμπληρωματικά δεδομένα που εμπεριέχονταν και εφόσον ήταν διαθέσιμα σε κάθε μελέτη όπως δημογραφικά στοιχεία πληθυσμιακών ομάδων, ιστορικό καπνίσματος, BMI, ιστορικό προηγούμενης χειρουργικής επέμβασης και νοσηλείας, φαρμακευτική αγωγή ασθενών με ΙΦΕΝ, λήψη αντιπηκτικής αγωγής σε νοσοκομειακό πλαίσιο, φαινότυπος και συμπεριφορά της ΙΦΕΝ καθώς και ιστορικό προηγούμενων θρομβοεμβολικών επεισοδίων.

3.0 Αποτελέσματα

3.1 - Περιγραφή χαρακτηριστικών ασθενών/μελετών

Συμπεριλήφθηκαν τριάντα μελέτες, από τις οποίες αξιολογήθηκε η συχνότητα των θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς με ΙΦΕΝ. Τα επεισόδια των θρομβώσεων αφορούσαν σε νοσηλευόμενους και σε μη ασθενείς καθώς και σε μετεγχειρητικούς ασθενείς ανάλογα τον πληθυσμό που ερευνήθηκε στην κάθε μελέτη. Αξιολογήθηκε ξεχωριστά η συχνότητα των θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς με NC και ΕΚ εφόσον τα δεδομένα ήταν διαθέσιμα από την εκάστοτε μελέτη. Ασθενείς που εμφάνισαν ταυτόχρονα ΕΒΦ και ΠΕ καταχωρήθηκαν στη βάση δεδομένων ως επεισόδια ΠΕ. Στην παρούσα εργασία αξιοποιήθηκαν κατά βάση μελέτες κοόρτης, μελέτες ασθενών-μαρτύρων, συγχρονικές μελέτες, μελέτες παρατήρησης καθώς και συστηματικές ανασκοπήσεις. Οι μελέτες μεταξύ τους παρουσιάζουν σημαντική ετερογένεια τόσο στο μέγεθος των πληθυσμιακών ομάδων το οποίο αντανάκλα ακολούθως και στη συχνότητα των θρομβώσεων. Αυτό εξηγείται από τα διαφορετικά δείγματα μελέτης ασθενών, τις διαφορετικές χρονικές περιόδους και γεωγραφικές περιοχές διεξαγωγής της κάθε μελέτης. Από όλες τις μελέτες ο συνολικός αριθμός ασθενών με ΙΦΕΝ που προέκυψε είναι 3.655.224 με μέσο όρο ηλικίας τα 41 έτη. Από τις μελέτες που παρείχαν πληροφορίες ως προς το φύλο προκύπτει ότι ο συνολικός αριθμός των γυναικών με ΙΦΕΝ είναι 2.018.707. Από αυτές τις μελέτες ο ολικός αριθμός ασθενών με ΙΦΕΝ είναι 3.579.657, που σημαίνει ότι 56,39% των ασθενών με ΙΦΕΝ από τις μελέτες που έδιναν πληροφορίες ως προς το φύλο είναι γυναίκες. Εκ των μελετών όπου υπήρξε ο διαχωρισμός μεταξύ NC και ΕΚ υπολογίστηκε ότι 60,7 % της ομάδας των ασθενών με ΙΦΕΝ πάσχουν από NC (Μελέτες πίνακα: 3, 4, 5, 7, 9, 10, 12, 13, 15-21, 24, 27-30) ενώ το υπόλοιπο 39,3% από ΕΚ (n=1.210.592).

Παρακάτω στον Πίνακα 2 παρατίθενται οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν, τα χαρακτηριστικά τους και τα δημογραφικά στοιχεία των πληθυσμιακών ομάδων.

Πίνακας 2 : Τύπος, χρονολογία μελέτης και δημογραφικά χαρακτηριστικά ασθενών.

Μελέτη	Τύπος Μελέτης-Χρονολογία	Πληθυσμιακή ομάδα-ορισμός αποτελέσματος	Συνολικά ΙΦΕΝ NC/EK	ΙΦΕΝ και θρόμβωση NC/EK	Συνολικά Μάρτυρες	Μάρτυρες εσκαι θρόμβωση	Ηλικία θρόμβωσης ΙΦΕΝ/μαρτύρων	Ηλικία ΙΦΕΝ/Ηλικία Μαρτύρων	Φύλο ΙΦΕΝ/Μαρτύρων (Γυναίκες)	Φύλο Θρόμβωσης ΙΦΕΝ Γ/Α	Φύλο Θρόμβωσης Μαρτύρων Γ/Α
1.Puig M. et al	Αναδρομική Μελέτη παρατήρησης-Συστηματική ανασκόπηση ,2023	Eneida cohort-Ισπανικό μητρώο ασθενών με ιφεν και θρόμβωση σπλαχνικών αγγείων αγγείων(SVT)	59.000	49 35/14	-	-	-	-	-	-	-
2.Puig M. et al	Αναδρομική Μελέτη παρατήρησης-Συστηματική ανασκόπηση ,2023	Ασθενείς με ΙΦΕΝ και SVT από συστηματική ανασκόπηση	-	318 164/154	-	-	-	-	-	-	-
3.Ashamalla M. et al	Αναδρομική μελέτη παρατήρησης,2019	Νοσηλεύόμενοι με θρόμβωση πυλαιομεσεντερικού συστήματος (PMVT)	810 500/310	132 63/42/27	-	-	55/-	39/-	500/-	56/76	-
4.Campos S. et al	Αναδρομική μελέτη παρατήρησης, 2015	Νοσηλεύόμενοι ασθενείς με αρτηριακά και φλεβικά Θρομβοεμβολικά επεισόδια.	774 410/364	28 12/16	-	-	58/-	37/-	410/-	12/16	-
5.Pavol Papay et al	Μελέτη κοόρτης, 2012	Ανασκόπηση Εξωτερικών ασθενών με ΙΦΕΝ και η αξιολόγηση ΦΘΕ σε αυτούς	2784 1676/889/62	157 109/46/2	-	-	43/-	32/-	1315/-	89/68	-

6.Lize Bollen et al	Μελέτη κοόρτης, 2016	Ασθενείς με ιστορικό θρομβοεμβολικών επεισοδίων- διερεύνηση υποτροπής, θέση θρόμβωσης και παραγόντων κινδύνου ομάδας.	-	84 53/31	-	-	45	-	-	46/38	-
7.Ananthakrishnan et al	Αναδρομική μελέτη κοόρτης, 2014	Συχνότητα ΦΘΕ σε ασθενείς με ΙΦΕΝ μετά από νοσηλεία	11068 5506/5522	760 340/420	-	-	53/-	38/-	5545/-	386/374	-
8.Novacek G et al	Αναδρομική μελέτη κοόρτης, 2010	Υποτροπή ΦΘΕ σε νοσοκομειακούς και μη ασθενείς με ΙΦΕΝ και μάρτυρες και σύγκριση μη-προκλητών ΦΘΕ μετά τη διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής	2811	116 77/39	-	1255	42/48	-	-	64/52	672/583
9. Saleh et al	Μελέτη κοόρτης, 2010	Εμφάνιση ΦΘΕ σε ασθενείς με και χωρίς ΙΦΕΝ. Συλλογή ασθενών που έλαβαν εξιτήριο από νοσοκομείο των ΗΠΑ	2934000 1803000/11 29000	4300 0 22000/2 1000	918570 000	1042100 0	57/59	50/51	1660000/550 225000	23000/2 0000	6041000/44 02000
10.Kappelman et al	Μελέτη ασθενών-μαρτύρων, 2011	Εμφάνιση ΦΘΕ σε ενδο και-εξωνοσοκομειακούς ασθενείς με και χωρίς ΙΦΕΝ	49799 14211/3 5229	1181 327/854	477504	6646	52/57	43/44	27274/26226 7	670/511	3632/3014
11.Grainge MJ et al	Μελέτη κοόρτης, 2010	Συσχέτιση ενεργότητας ΙΦΕΝ και ΦΘΕ σε ενδο και εξωνοσοκομειακούς ασθενείς	13756	139	71672	165	45/48	40/44	-	-	-

12.Andrade et al	Αναδρομική μελέτη παρατήρησης, 2018	Συχνότητα φλεβικών θρομβώσεων σε ασθενείς με ΙΦΕΝ	1093 654/439	56 37/19	-	-	38/-	37/-	627/-	32/24	-
13.Vegh et al	Αναδρομική μελέτη κοόρτης,2014	ΦΘΕ σε ασθενείς με ΙΦΕΝ	1708 648/1060	19 5/14	-	-	37/-	33/-	829/-	5/14	-
14.Chung et al	Μελέτη κοόρτης,2015	ΠΕ και ΕΒΦ σε ασθενείς με ΙΦΕΝ και μάρτυρες	11445	90	45780	195	45/55	53,5/53	5219/20876	52/38	108/87
15.Weng et al	Αναδρομική Μελέτη κοόρτης, 2018	ΦΘΕ σε ασθενείς με ΙΦΕΝ και μάρτυρες	3178 686/2492	21 7/14	31780	96	44/57	41/42	1182/-	11/10	38/58
16. Alatri et al	Αναδρομική Μελέτη κοόρτης,2016	ΦΘΕ σε ασθενείς με ΙΦΕΝ	2284 1324/960	90 45/45	-	-	30/-	28/-	1089/-	44/46	-
17. Ando et al	Αναδρομική Μελέτη κοόρτης, 2018	ΦΘΕ σε νοσηλευόμενους ασθενείς με ΙΦΕΝ	340 251/89	24 9/15	1126	19	49/62	38,6/59	105/428	10/14	10/9
18.McCurdy et al	Αναδρομική Μελέτη κοόρτης, 2019	Κλινικός αλγόριθμος πρόβλεψης θρομβοεμβολικών επεισοδίων μετά από νοσηλεία ασθενών ΙΦΕΝ	2161 1453/688	47 33/14	-	-	51/-	43/-	1154/-	20/27	-
19.Benlice et al	Αναδρομική Μελέτη κοόρτης, 2018	ΦΘΕ σε μετεγχειρητικούς ασθενείς με ΙΦΕΝ	24182 11182/13000	614 260/354	-	-	44,9/-	42,8/-	11968/-	305/309	-

20. Brady et al	Αναδρομική Μελέτη κοόρτης, 2017	ΦΘΕ σε μετεγχειρητικούς ασθενείς με ΙΦΕΝ	7078 4988/2090	235 113/122	-	-	47/-	43,7/-	3587/-	133/102	-
21. Ando et al	Αναδρομική Μελέτη κοόρτης, 2019	ΦΘΕ σε ασθενείς με ΙΦΕΝ και μάρτυρες	42 20/22	7 1/6	43	1	55/67	45/61	17/20	5/2	0/1
22. Kaplan et al	Αναδρομική Μελέτη κοόρτης, 2015	Μετεγχειρητικοί/Νοσ ηλευόμενοι ασθενείς με έξαρση ΙΦΕΝ- Σύγκριση ΦΘΕ μεταξύ τους.	1020 EK	48 EK	-	-	50/-	40/-	439/-	23/25	-
23. Scoville et al	Μελέτη ασθενών- Μαρτύρων, 2014	Σύγκριση παραγόντων κινδύνου σε ασθενείς με ΙΦΕΝ και ΦΘΕ με ομάδα Μαρτύρων και ΦΘΕ	-	204 96/108	-	204	54/55	-	-	106/98	106/98
24. Wallaert et al	Αναδρομική Μελέτη κοόρτης, 2012	ΦΘΕ σε μετεγχειρητικούς ασθενείς με ΙΦΕΝ	10431 5430/5001	225 59/166	-	-	46/-	42,9/-	5122/-	111/114	-
25. Kuy et al	Αναδρομική συγχρονική Μελέτη, 2014	Θρομβοεμβολικά επεισόδια σε νοσηλευόμενους ασθενείς με ΙΦΕΝ	461415	28820	-	-	62/-	49/-	265899/-	15263/1 3557	-
26. Chu et al	Αναδρομική Μελέτη κοόρτης, 2018	ΦΘΕ σε ενδο/εξω νοσοκομειακούς ασθενείς με ΙΦΕΝ παθολογικής και χειρουργικής ειδικότητας	23046	430	106795	1065	55/59,4	48,1/48	11957/78467	232/198	596/469
27. Liu et al	Μελέτη ασθενών-	ΦΘΕ σε Ασιάτες ασθενείς με ΙΦΕΝ	8459 4122/4337	46 20/26	-	-	46/-	39,9/-	3151/5308	20/26	-

	Μαρτύρων, 2021										
28.Isene et al	Προοπτική Μελέτη Κοόρτης, 2014	ΦΘΕ σε Ευρωπαϊκό Πληθυσμό με ΙΦΕΝ	1145 364/781	19 4/15	-	-	51/-	39,3/-	552/-	5/14	-
29.Schlick et al	Αναδρομική Μελέτη κοόρτης, 2020	ΦΘΕ σε μετεγχειρητικούς ασθενείς με ΙΦΕΝ	18990 12540/6450	538 300/238	-	-	47/-	42,7/-	9577/-	270/268	-
30.Levartovsky et al	Αναδρομική Μελέτη κοόρτης, 2020	ΦΘΕ σε ασθενείς με ΙΦΕΝ Στον παθολογικό και χειρουργικό τομέα	2405 1556/849	36 18/18	-	-	65/-	42/-	1189/-	18/18	-

3.2.1 - Σύνθεση αποτελεσμάτων

Η μεγαλύτερη μελέτη ήταν αυτή των Saleh et al [23], η οποία ήταν κοόρτης (2010) και το θέμα της ήταν η εμφάνιση ΦΘΕ σε ασθενείς με ή χωρίς ΙΦΕΝ. Η πληθυσμιακή ομάδα που αφορά την μελέτη είναι οι ασθενείς που έλαβαν εξιτήριο από νοσοκομείο των Η.Π.Α. Συνολικά συμπεριελήφθησαν 2.934.000 ασθενείς με ΙΦΕΝ, εκ των οποίων οι 1.803.000 είχαν ΝC και οι 1.129.000 ΕΚ. Οι ασθενείς με ΙΦΕΝ και θρόμβωση ήταν 43.000 (1.4%), εκ των οποίων οι 22.000 είχαν ΝC και οι 21.000 ΕΚ αντίστοιχα. Οι συνολικοί μάρτυρες της μελέτης ήταν 91.857.000, εκ των οποίων οι 10.421.000 υπέστησαν θρόμβωση. Η μέση ηλικία θρόμβωσης των ασθενών με ΙΦΕΝ ήταν 57 έτη ενώ των μαρτύρων με θρόμβωση τα 59 έτη. Αντιστοίχως η μέση ηλικία των ασθενών με ΙΦΕΝ ήταν 50 έτη ενώ των μαρτύρων τα 57 έτη. Όσον αφορά τους ασθενείς με ΙΦΕΝ, οι 1.660.000 ήταν γυναίκες (56.5%) και οι 1.274.000 άνδρες (43.5%). Σχετικά με τους ασθενείς με ΙΦΕΝ και θρόμβωση, οι 23.000 ήταν γυναίκες (53.4%) και οι 20.000 ήταν άνδρες (46.6%). Το φύλο μαρτύρων αναλύεται ως εξής, 550.225.000 ήταν γυναίκες (59.9%) και 368.345.000 ήταν άνδρες (40.1%). Τέλος όσον αφορά το φύλο μαρτύρων με θρόμβωση οι 6.041.000 ήταν γυναίκες (57.9%) και οι 4.402.000 ήταν άνδρες (42.1%). Αναλυτικότερα παρουσιάζονται τα δεδομένα στους παρακάτω πίνακες.

Πίνακας 3: Δημογραφικά στοιχεία και σύνολο ασθενών μελέτης Saleh et al.

Σύνολο ασθενών με ΙΦΕΝ	NC/EK	Σύνολο ασθενών με ΙΦΕΝ με θρόμβωση	NC/EK ΙΦΕΝ και θρόμβωση	Μέση ηλικία ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση	Μέση ηλικία ασθενών ΙΦΕΝ
2.934.000	1.803.000/1.129.000	43.000(1.4%)	22.000/21.000	57	50

Σύνολο μαρτύρων	Σύνολο μαρτύρων με θρόμβωση	Μέση ηλικία μαρτύρων με θρόμβωση	Μέση ηλικία μαρτύρων
91.857.000	10.421.000	59	57

Φύλο ασθενών ΙΦΕΝ Γ/Α	Φύλο ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση Γ/Α	Φύλο μαρτύρων Γ/Α	Φύλο μαρτύρων με θρόμβωση Γ/Α
1.660.000/1.274.000	23.000/20.000	550.225.000/368.345.000	6.041.000/4.402.000

Η επόμενη σε μέγεθος μελέτη ήταν αυτή των Kuy et al [39], η οποία ήταν μία αναδρομική συγχρονική μελέτη του 2014 όπου το θέμα της ήταν τα θρομβοεμβολικά επεισόδια σε νοσηλευόμενος ασθενείς με ΙΦΕΝ. Ο συνολικός αριθμός των ασθενών με ΙΦΕΝ ήταν 461.415 ενώ οι ασθενείς με ΙΦΕΝ και θρόμβωση ήταν 28.820 (6.2%). Η μέση ηλικία των ασθενών με ΙΦΕΝ ήταν τα 49 έτη ενώ των ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση ήταν τα 62 έτη. Όσον αφορά το φύλο των ασθενών με ΙΦΕΝ, οι 265.899 ήταν γυναίκες (57.6%) ενώ οι άνδρες ήταν 195.516 (42.4%), παράλληλα το φύλο των ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση αναλύεται ως εξής, οι γυναίκες ήταν

15.263 (52.9%) και 13.557 οι άνδρες (47.1%). Παρακάτω παρουσιάζονται τα στοιχεία της μελέτης σε μορφή πίνακα.

Πίνακας 4: Δημογραφικά στοιχεία και σύνολο ασθενών μελέτης Kuy et al.

Σύνολο ασθενών με ΙΦΕΝ	Σύνολο ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση	Μέση ηλικία ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση	Μέση ηλικία ασθενών ΙΦΕΝ	Φύλο ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση Γ/Α	Φύλο ασθενών ΙΦΕΝ Γ/Α
461.415	28.820(6.2%)	62	49	15.263/13.557	265.899/195.516

Η αμέσως επόμενη σε μέγεθος μελέτη ήταν αυτή των Kappelman et al [24], η οποία ήταν μελέτη ασθενών μαρτύρων και δημοσιεύθηκε το 2011. Σε αυτήν την μελέτη, το θέμα ήταν η εμφάνιση ΦΘΕ σε ενδονοσοκομειακούς και εξωνοσοκομειακούς ασθενείς με και χωρίς ΙΦΕΝ. Το σύνολο των ασθενών ήταν 49.799 εκ των οποίων οι 14.211 είχαν NC και οι 35.229 είχαν ΕΚ. Οι ασθενείς με ΙΦΕΝ και θρόμβωση ήταν 1181 (2.3%), εκ των οποίων οι 322 είχαν NC και οι 854 ΕΚ. Οι μάρτυρες που συμπεριελήφθησαν στην μελέτη ήταν 477.504, εκ των οποίων οι 6.646 είχαν υποστεί κάποια θρόμβωση. Η μέση ηλικία των ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση ήταν τα 52 έτη και αντιστοίχως των μαρτύρων με θρόμβωση τα 57 έτη. Η μέση ηλικία των ασθενών με ΙΦΕΝ ήταν τα 43 έτη και των μαρτύρων τα 44 έτη. Ως προς το φύλο, στους ασθενείς με ΙΦΕΝ οι γυναίκες ήταν 27.274 με ποσοστό 54.7% και οι άνδρες 22.525 με ποσοστό 45.3%. Ομοίως ως προς τους μάρτυρες, οι γυναίκες ήταν 262.267 (54.9%) και οι άνδρες 215.237 με αντίστοιχο ποσοστό 45.1%. Οι ασθενείς με ΙΦΕΝ και θρόμβωση ήταν κατανομημένοι ως εξής, 670 γυναίκες (56.7%) και 511 άνδρες (43.3%). Ανάλογα οι μάρτυρες με θρόμβωση ήταν 3632 γυναίκες (54.5%) και οι άνδρες 3014 (45.5%). Τα παραπάνω δεδομένα παρουσιάζονται συνοπτικά στους εξής πίνακες.

Πίνακας 5: Δημογραφικά στοιχεία και σύνολο ασθενών μελέτης Kappelman et al.

Σύνολο ασθενών με ΙΦΕΝ	NC/ΕΚ	Ασθενείς με ΙΦΕΝ και θρόμβωση	NC/ΕΚ ΙΦΕΝ και θρόμβωση	Μέση ηλικία ασθενών ΙΦΕΝ	Μέση ηλικία ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση
49.799	14.211/35.229	1181 (2.3%)	322/854	43	52

Φύλο ασθενών ΙΦΕΝ Γ/Α	Φύλο ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση Γ/Α	Φύλο μαρτύρων Γ/Α	Φύλο μαρτύρων με θρόμβωση Γ/Α
27.274/22.525	670/511	262.267/215.237	3623/3014

Σύνολο Μαρτύρων	Μάρτυρες με θρόμβωση	Μέση ηλικία Μαρτύρων	Μέση ηλικία μαρτύρων με Θρόμβωση
477.04	6.646	44	57

Η επόμενη σε μέγεθος μελέτη ήταν αυτή των Ananthakrishnan et al [21] η οποία ήταν μία αναδρομική μελέτη κοόρτης του 2014 της οποίας ο σκοπός ήταν να μελετήσει την συχνότητα ΦΘΕ σε ασθενείς με ΙΦΕΝ μετά από νοσηλεία. Ο συνολικός αριθμός των ασθενών που έλαβαν μέρος

ήταν 11.068, εκ των οποίων οι 5506 είχαν NC και οι 5522 είχαν EK. Αθροιστικά οι ασθενείς με ΙΦΕΝ και θρόμβωση ήταν 760 (6.8%), εκ των οποίων οι 340 έπασχαν από NC και οι 420 από EK. Η μέση ηλικία των ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση ήταν τα 53 έτη ενώ η μέση ηλικία των ασθενών με ΙΦΕΝ ήταν τα 38 έτη. Ως προς το φύλο, οι γυναίκες που συμμετείχαν στην μελέτη ήταν 5.545 (50%) και οι άνδρες 5523 (50%). Σχετικά με τους ασθενείς με ΙΦΕΝ και θρόμβωση, οι γυναίκες ήταν 386 (50.7%) και οι άνδρες 374 (49.3%). Τα δεδομένα αναρτώνται στους παρακάτω πίνακες.

Πίνακας 6: Δημογραφικά στοιχεία και σύνολο ασθενών μελέτης Ananthakrishnan et al.

Σύνολο ασθενών με ΙΦΕΝ	NC/EK	Σύνολο ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση	NC/EK ΙΦΕΝ και θρόμβωση
11.068	5.506/5.522	760 (6.8%)	340/420

Μέση ηλικία ασθενών ΙΦΕΝ	Μέση ηλικία ασθενών ΙΦΕΝ με θρόμβωση	Φύλο ασθενών με ΙΦΕΝ Γ/Α	Φύλο ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση Γ/Α
38	53	5.545/5.523	386/374

Ακολουθώντας φθίνουσα σειρά ως προς το μέγεθος ασθενών, η επόμενη μελέτη είναι αυτή των Benlice et al [33], η οποία είναι μία μελέτη κοόρτης αναδρομική του 2018 και είχε ως σκοπό την μελέτη της ΦΘΕ σε μετεγχειρητικούς ασθενείς με ΙΦΕΝ. Συνολικά οι ασθενείς με ΙΦΕΝ στην μελέτη ήταν 24.182, εκ των οποίων οι 11.182 είχαν NC και οι 13.000 EK. Από αυτούς, οι 614 (2.5%) παρουσίασαν κάποιο θρομβοεμβολικό επεισόδιο, ενώ από αυτούς οι 113 είχαν NC και οι 122 EK. Ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση ήταν 44.9 έτη και ο μέσος όρος της ηλικίας των ασθενών με ΙΦΕΝ ήταν 42.8 έτη. Ως προς το φύλο, οι γυναίκες με ΙΦΕΝ ήταν 11.968 (49.4%) και οι άνδρες 12.214 (50.6%). Οι γυναίκες με ΙΦΕΝ και θρόμβωση ήταν 305 (49.6%) και οι άνδρες 309 (50.4%). Αναλυτικότερα παρουσιάζονται στους παρακάτω πίνακες.

Πίνακας 7: Δημογραφικά στοιχεία και σύνολο ασθενών μελέτης Benlice et al.

Σύνολο ασθενών ΙΦΕΝ	NC/EK	Σύνολο ασθενών ΙΦΕΝ με θρόμβωση	NC/EK ΙΦΕΝ και θρόμβωση
24.182	11.182/13.000	614 (2.5%)	113/122

Μέση ηλικία ασθενών με ΙΦΕΝ	Μέση ηλικία ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση	Φύλο ασθενών με ΙΦΕΝ Γ/Α	Φύλο ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση Γ/Α
42.8	44.9	11.968/12.214	305/309

Η επόμενη κατά μέγεθος μελέτη είναι αυτή των Schlick et al [43], η οποία είναι μία αναδρομική μελέτη κοόρτης (2010) της οποίας ο σκοπός ήταν η μελέτη της ΦΘΕ σε μετεγχειρητικούς ασθενείς με ΙΦΕΝ. Αναλυτικότερα το σύνολο των ασθενών της μελέτης ήταν 18.990, εκ των οποίων οι 12.540 είχαν NC και οι 6.450 EK. Σχετικά με την θρόμβωση και την ΙΦΕΝ, οι ασθενείς αυτής της

ομάδας ήταν 538 (2.8%), εκ των οποίων οι 300 είχαν NC και οι 238 ΕΚ. Η μέση ηλικία των ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση είναι τα 47 έτη και η μέση ηλικία των ασθενών με ΙΦΕΝ τα 42.7 έτη. Ως προς το φύλο στους ασθενείς με ΙΦΕΝ, οι γυναίκες ήταν 9.577 (50.4%) και οι άνδρες 9.413 (49.6%). Τέλος για τους ασθενείς με ΙΦΕΝ και θρόμβωση, οι γυναίκες ήταν 270 (50.1%) και οι άνδρες 268 (49.9%). Τα δεδομένα της μελέτης παρατίθενται στους παρακάτω πίνακες.

Πίνακας 8: Δημογραφικά στοιχεία και σύνολο ασθενών μελέτης Schlick et al.

Σύνολο ασθενών με ΙΦΕΝ	NC/EK	Σύνολο ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση	NC/EK ΙΦΕΝ και θρόμβωση
18.990	12.540/6.450	538(2.8%)	300/238
Μέση ηλικία ασθενών με ΙΦΕΝ	Μέση ηλικία ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση	Φύλο ασθενών με ΙΦΕΝ Γ/Α	Φύλο ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση Γ/Α
42.7	47	9.577/9.413	270/268

Προχωρώντας στην επόμενη κατά μέγεθος μελέτη, συναντούμε αυτή των Chu et al [40], η οποία είναι μία αναδρομική μελέτη κοόρτης του 2018, της οποίας ο σκοπός είναι η μελέτη της ΦΘΕ σε ενδονοσοκομειακούς και εξωνοσοκομειακούς ασθενείς με ΙΦΕΝ παθολογικής και χειρουργικής ειδικότητας. Το σύνολο των ασθενών με ΙΦΕΝ της μελέτης αυτής ήταν 23.046, εκ των οποίων οι 430 (1.8%) παρουσίασαν ΦΘΕ. Οι μάρτυρες της μελέτης ήταν 106.795, εκ των οποίων οι 1065 (0.9%) παρουσίασαν ΦΘΕ. Η μέση ηλικία των ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση ήταν τα 55 έτη ενώ των μαρτύρων με θρόμβωση τα 59.4 έτη. Η μέση ηλικία των ασθενών ΙΦΕΝ ήταν 48.1 έτη και των μαρτύρων 48 έτη. Ως προς το φύλο των ασθενών με ΙΦΕΝ, οι γυναίκες ήταν 11.957, δηλαδή το 51.8%, οι άνδρες 11.089 (48.2%). Επίσης ως προς το φύλο των μαρτύρων, οι γυναίκες ήταν 78467, δηλαδή το 73.4%, και οι άνδρες 28.328 (26.6%). Τέλος αναφορικά με τους ασθενείς με ΙΦΕΝ και θρόμβωση, οι γυναίκες ήταν 232 (53.9%) και οι άνδρες 198 (46.1%) ενώ στην ομάδα των μαρτύρων με θρόμβωση, οι γυναίκες ήταν 596 (55.9%) και οι άνδρες 469 (44.1%). Παρακάτω παρουσιάζονται τα δεδομένα υπό την μορφή πινάκων.

Πίνακας 9: Δημογραφικά στοιχεία και σύνολο ασθενών μελέτης Chu et al.

Σύνολο ασθενών με ΙΦΕΝ	Σύνολο ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση	Σύνολο μαρτύρων	Σύνολο μαρτύρων με θρόμβωση
23.046	430(1.8%)	106.795	1065
Μέση ηλικία ασθενών με ΙΦΕΝ	Μέση ηλικία ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση	Μέση ηλικία μαρτύρων	Μέση ηλικία μαρτύρων με θρόμβωση
48.1	55	48	59.4
Φύλο ασθενών με ΙΦΕΝ Γ/Α	Φύλο ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση Γ/Α	Φύλο μαρτύρων Γ/Α	Φύλο μαρτύρων με θρόμβωση Γ/Α
11.957/11.089	232/198	78.467/28.328	596/469

Η επόμενη κατά μέγεθος μελέτη είναι των Puig et al [16], η οποία είναι μία αναδρομική μελέτη παρατήρησης – συστηματική ανασκόπηση (2023), της οποίας ο σκοπός είναι η μελέτη της θρόμβωσης σπλαχνικών αγγείων σχετικά ασθενείς με ΙΦΕΝ. Το σύνολο των ασθενών με ΙΦΕΝ της μελέτης ήταν 59.000 και το σύνολο των ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση 318 (0.5%), εκ των οποίων οι 164 είχαν NC και οι 154 ΕΚ. Συνοπτικά προκύπτει ο εξής πίνακας.

Πίνακας 10: Δημογραφικά στοιχεία και σύνολο ασθενών μελέτης Puig et al.

Σύνολο ασθενών με ΙΦΕΝ	Σύνολο ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση	NC/ΕΚ ΙΦΕΝ και θρόμβωση
59.000	318 (0.5%)	164/154

Η μελέτη των Brady et al [34] είναι η επόμενη σε μέγεθος ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση, η οποία είναι μία αναδρομική μελέτη κοόρτης (2017) της οποίας ο σκοπός είναι η μελέτη της ΦΘΕ σε μετεγχειρητικούς ασθενείς με ΙΦΕΝ. Συνολικά ο αριθμός των ασθενών με ΙΦΕΝ που έλαβαν μέρος ήταν 7.078, εκ των οποίων οι 4.988 έπασχαν από NC και οι 2.090 από ΕΚ. Από αυτούς, οι 235 (3.3%) παρουσίασαν θρόμβωση και αντίστοιχα εξ αυτών, οι 113 είχαν NC και οι 122 ΕΚ. Ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών με θρόμβωση και ΙΦΕΝ ήταν 47 έτη και η μέση ηλικία ασθενών με ΙΦΕΝ τα 43.7 έτη. Όσον αφορά το φύλο των ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση, οι γυναίκες ήταν 132, δηλαδή το 56.1% και οι άνδρες 102, δηλαδή το 43.9%. Σχετικά με το φύλο των ασθενών με ΙΦΕΝ, οι γυναίκες ήταν 3.587 (50.6%) και οι άνδρες 3.491 (49.4%). Αναλυτικά παρατίθενται στους παρακάτω πίνακες τα δεδομένα της μελέτης.

Πίνακας 11: Δημογραφικά στοιχεία και σύνολο ασθενών μελέτης Brady et al.

Σύνολο ασθενών με ΙΦΕΝ	NC/ΕΚ	Σύνολο ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση	NC/ΕΚ ΙΦΕΝ και θρόμβωση
7.078	4.988/2.090	235(3.3%)	113/122

Μέση ηλικία ασθενών με ΙΦΕΝ	Μέση ηλικία ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση	Φύλο ασθενών με ΙΦΕΝ Γ/Α	Φύλο ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση Γ/Α
43.7	47	3.587/3.491	133/102

Η επόμενη μελέτη είναι των Wallaert et al [38], η οποία είναι αναδρομική κοόρτης (2012) και έχει ως θέμα την ΦΘΕ σε μετεγχειρητικούς ασθενείς με ΙΦΕΝ. Το σύνολο των ασθενών με ΙΦΕΝ της μελέτης ήταν 10.431, εκ των οποίων οι 5.430 είχαν NC και οι 5.001 είχαν ΕΚ. Από αυτούς οι 225 (2.1%) ήταν ασθενείς με θρόμβωση και ΙΦΕΝ, εκ των οποίων οι 59 είχαν NC και οι 166 ΕΚ. Η μέση ηλικία των ασθενών με ΙΦΕΝ ήταν 42.9 έτη και η μέση ηλικία των ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση τα 46 έτη. Αναφορικά με το φύλο, οι γυναίκες με ΙΦΕΝ ήταν 5.122 (49.1%) και οι άνδρες 5.399 (50.9%). Αντίστοιχα, οι γυναίκες με ΙΦΕΝ και θρόμβωση ήταν 111 (49.3%) και οι άνδρες 114 (50.7%). Αναλυτικότερα παρουσιάζονται τα δεδομένα στους παρακάτω πίνακες.

Πίνακας 12: Δημογραφικά στοιχεία και σύνολο ασθενών μελέτης Wallaert et al.

Σύνολο ασθενών με ΙΦΕΝ	NC/EK	Σύνολο ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση	NC/EK ΙΦΕΝ και θρόμβωση
10.431	5.430/5.001	225 (2.1%)	59/166
Μέση ηλικία ασθενών με ΙΦΕΝ	Μέση ηλικία ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση	Φύλο ασθενών με ΙΦΕΝ Γ/Α	Φύλο ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση Γ/Α
42.9	46	5.122/5.399	111/114

Προχωρώντας στις μελέτες, η επόμενη σε μέγεθος ήταν αυτή των Scoville et al [37], η οποία ήταν μελέτη ασθενών μαρτύρων του 2014 και είχε ως σκοπό την σύγκριση παραγόντων κινδύνου σε ασθενείς με ΙΦΕΝ και ΦΘΕ με ομάδα μαρτύρων και ΦΘΕ. Το σύνολο των ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση ήταν 204, εκ των οποίων οι 96 είχαν NC και οι 108 EK. Οι μάρτυρες με θρόμβωση ήταν επίσης 204. Η μέση ηλικία των ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση ήταν 54 έτη και των μαρτύρων με θρόμβωση 55 έτη αντίστοιχα. Ως προς το φύλο των ασθενών, στην ομάδα με ΙΦΕΝ και θρόμβωση οι γυναίκες ήταν 106 (51.9%) και οι άνδρες 98 (48.1%). Αντίστοιχα νούμερα υπήρξαν στην ομάδα μαρτύρων με θρόμβωση, όπου οι γυναίκες ήταν 106 (51.9%) και οι άνδρες 98 (48.1%). Στους παρακάτω πίνακες παρατίθενται τα δεδομένα της μελέτης.

Πίνακας 13: Δημογραφικά στοιχεία και σύνολο ασθενών μελέτης Scoville et al.

Σύνολο ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση	NC/EK	Σύνολο μαρτύρων με θρόμβωση
204	96/104	204

Μέση ηλικία ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση	Μέση ηλικία μαρτύρων με θρόμβωση	Φύλο ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση Γ/Α	Φύλο μαρτύρων με θρόμβωση Γ/Α
54	55	106/98	106/98

Η επόμενη μελέτη των Paval Paray et al [19] είναι μία μελέτη κοόρτης του 2012 της οποίας το θέμα ήταν η ανασκόπηση εξωτερικών ασθενών με ΙΦΕΝ και η αξιολόγηση ΦΘΕ σε αυτούς. Το σύνολο των ασθενών με ΙΦΕΝ της μελέτης ήταν 2.784, εκ των οποίων οι 1.676 είχαν NC, οι 889 EK και 62 ασθενείς μη ειδική ΙΦΕΝ. Εξ αυτών οι 157 (5.6%) ήταν ασθενείς με θρόμβωση, εκ των οποίων οι 109 είχαν N.Crohn, οι 46 EK και 2 μη ειδική ΙΦΕΝ. Η μέση ηλικία των ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση ήταν 43 έτη και η μέση ηλικία των ασθενών με ΙΦΕΝ τα 32 έτη. Ως προς το φύλο των ασθενών, στους ασθενείς με ΙΦΕΝ, οι γυναίκες ήταν 1.315 (47.2%) και οι άνδρες 1.469 (52.8%). Όσον αφορά τους ασθενείς με ΙΦΕΝ και θρόμβωση, οι γυναίκες ήταν 89 (56.6%) και οι άνδρες 68 (43.4%). Τα παραπάνω δεδομένα συνοψίζονται στους εξής πίνακες.

Πίνακας 14: Δημογραφικά στοιχεία και σύνολο ασθενών μελέτης Paray et al.

Σύνολο ασθενών με ΙΦΕΝ	NC/EK	Σύνολο ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση	NC/EK ΙΦΕΝ και θρόμβωση
2784	1.676/889	157(5.6%)	109/46
Μέση ηλικία ασθενών με ΙΦΕΝ	Μέση ηλικία ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση	Φύλο ασθενών με ΙΦΕΝ Γ/Α	Φύλο ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση Γ/Α
32	43	1.315/1.469	89/68

Η επόμενη σε μέγεθος ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση μελέτη είναι αυτή των Grainge et al [25], η οποία είναι μελέτη κοόρτης του 2010 και ο σκοπός της ήταν η συσχέτιση ΦΘΕ και ενεργότητας ΙΦΕΝ σε ενδοноσοκομειακούς και εξωνοσοκομειακούς ασθενείς. Το σύνολο των ασθενών με ΙΦΕΝ της μελέτης ήταν 13.756, εκ των οποίων οι 139 (1%) παρουσίασαν θρόμβωση. Αντίστοιχα οι μάρτυρες στην μελέτη ήταν 71.672, από τους οποίους οι 165 (0.2%) παρουσίασαν θρόμβωση. Η μέση ηλικία των ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση ήταν 45 έτη και των μαρτύρων με θρόμβωση 48 έτη. Η μέση ηλικία των ασθενών με ΙΦΕΝ ήταν 40 έτη και των μαρτύρων 44 έτη. Τα δεδομένα παρουσιάζονται παρακάτω ως εξής.

Πίνακας 15: Δημογραφικά στοιχεία και σύνολο ασθενών μελέτης Grainge et al.

Σύνολο ασθενών με ΙΦΕΝ	Σύνολο ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση	Σύνολο μαρτύρων	Σύνολο μαρτύρων με θρόμβωση
13.756	139(1%)	71.672	165
Μέση ηλικία ασθενών με ΙΦΕΝ	Μέση ηλικία ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση	Μέση ηλικία μαρτύρων	Μέση ηλικία μαρτύρων με θρόμβωση
40	45	44	48

Η μελέτη των Ashamalla et al [17] είναι μία αναδρομική μελέτη παρατήρησης (2019) της οποίας ο σκοπός ήταν η ανάλυση νοσηλευόμενων ασθενών με θρόμβωση πυλαιομεσεντερικού συστήματος (PMVT). Το σύνολο των ασθενών της μελέτης ήταν 810, εκ των οποίων οι 500 είχαν NC και οι 310 ΕΚ. Από αυτούς οι 132 (16.2%) είχαν θρόμβωση, εξ αυτών δε οι 63 είχαν NC, οι 42 ΕΚ και οι 27 μη ειδική ΙΦΕΝ. Ο μέσος όρος ηλικίας ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση ήταν 55 έτη και ο μέσος όρος ηλικίας ασθενών με ΙΦΕΝ 39 έτη. Σχετικά με το φύλο, στην ομάδα των ασθενών με ΙΦΕΝ, οι γυναίκες ήταν 500 (61.7%) και οι άνδρες 310 (38.3%), στην δε ομάδα ΙΦΕΝ και θρόμβωση οι γυναίκες ήταν 56 (42.4%) και οι άνδρες 76 (57.6%). Παρακάτω βρίσκονται οι σχετικοί πίνακες.

Πίνακας 16: Δημογραφικά στοιχεία και σύνολο ασθενών μελέτης Ashamalla et al.

Σύνολο ασθενών με ΙΦΕΝ	NC/ ΕΚ	Σύνολο ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση	NC/EK ΙΦΕΝ και θρόμβωση
810	500/310	132 (16.2%)	63/42
Μέση ηλικία ασθενών με ΙΦΕΝ	Μέση ηλικία ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση	Φύλο ασθενών με ΙΦΕΝ Γ/Α	Φύλο ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση Γ/Α
39	55	500/310	56/76

Οι Novacek et al [22] παρουσίασαν μία μελέτη κοόρτης το 2010, της οποίας το θέμα ήταν η υποτροπή της ΦΘΕ σε νοσοκομειακούς και μη ασθενείς με ΙΦΕΝ και μάρτυρες και η σύγκριση μη προκλητών ΦΘΕ μετά από την διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής. Ο συνολικός αριθμός ασθενών με ΙΦΕΝ που συμμετείχαν στην μελέτη ήταν 2811 και ο αριθμός των ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση ήταν 116 (4.1%), εκ των οποίων οι 77 ασθενείς είχαν νόσο Crohn και οι 39 ασθενείς ελκώδη κολίτιδα. Οι ασθενείς-μάρτυρες που υπέστησαν θρόμβωση ήταν 1255. Η ηλικία ασθενών με θρόμβωση και ΙΦΕΝ 42,1 έτη ενώ η ηλικία μαρτύρων με θρόμβωση ήταν 48,2 έτη. Ως προς το φύλο, οι γυναίκες με ΙΦΕΝ και θρόμβωση ήταν 64 (55,1%) ενώ οι άνδρες 52 (44,9%). Αντιστοίχως οι γυναίκες μάρτυρες με θρόμβωση ήταν 672 (53,5%) και οι άνδρες 583 (46,5%). Ο παρακάτω πίνακας παρουσιάζει συνοπτικά τα δεδομένα της μελέτης.

Πίνακας 17: Δημογραφικά στοιχεία και σύνολο ασθενών μελέτης Novacek et al.

Σύνολο ασθενών με ΙΦΕΝ	Σύνολο ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση	NC/EK ΙΦΕΝ και θρόμβωση	Σύνολο μαρτύρων με θρόμβωση
2811	116(4.1%)	77/39	1255

Μέση ηλικία ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση	Μέση ηλικία μαρτύρων και θρόμβωση	Φύλο ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση Γ/Α	Φύλο μαρτύρων και θρόμβωση Γ/Α
42.1	48.2	64/52	672/583

Οι Chung et al [28] πραγματοποίησαν μία μελέτη κοόρτης (2015), της οποίας ο σκοπός ήταν η συσχέτιση της Π.Ε. και της ΦΘΕ σε ασθενείς με ΙΦΕΝ και μάρτυρες. Το σύνολο των ασθενών με ΙΦΕΝ ήταν 11.445, εκ των οποίων οι 90 (0.8%) ήταν ασθενείς με θρόμβωση. Οι μάρτυρες της μελέτης ήταν 45.780, εκ των οποίων οι 195 παρουσίασαν θρόμβωση. Η μέση ηλικία των ασθενών με ΙΦΕΝ ήταν 53.5 έτη και των ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση 45 έτη. Αντιστοίχως η μέση ηλικία των μαρτύρων ήταν 53 έτη και των μαρτύρων με θρόμβωση 55 έτη. Όσον αφορά το φύλο των ασθενών, στην ομάδα της ΙΦΕΝ, οι γυναίκες ήταν 5.219 (45.6%) και οι άνδρες 6226 (54.4%) ενώ στην ομάδα ΙΦΕΝ και θρόμβωση οι γυναίκες ήταν 52 (57.7%) και οι άνδρες 38 (42.3%). Στην ομάδα των μαρτύρων, οι γυναίκες ήταν 20.876 (45.6%) και οι άνδρες 24.904 (54.4%) ενώ στην ομάδα των μαρτύρων με θρόμβωση οι γυναίκες ήταν 108 (55.3%) και οι άνδρες 87 (44.7%). Συνεπώς σχηματίζεται ο παρακάτω πίνακας.

Πίνακας 18: Δημογραφικά στοιχεία και σύνολο ασθενών μελέτης Chung et al.

Σύνολο ασθενών με ΙΦΕΝ	Σύνολο ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση	Σύνολο μαρτύρων	Σύνολο μαρτύρων με θρόμβωση
11.445	90 (0.8%)	45.780	195

Μέση ηλικία ασθενών με ΙΦΕΝ	Μέση ηλικία ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση	Μέση ηλικία μαρτύρων	Μέση ηλικία μαρτύρων με θρόμβωση
53.5	45	53	55

Φύλο ασθενών με ΙΦΕΝ Γ/Α	Φύλο ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση Γ/Α	Φύλο μαρτύρων Γ/Α	Φύλο μαρτύρων με θρόμβωση Γ/Α
5.219/6226	52/38	20.876/24.904	108/87

Η επόμενη μελέτη ήταν αυτή των Alatri et al [30], η οποία ήταν αναδρομική μελέτη κοόρτης του 2016, της οποίας ο σκοπός ήταν η μελέτη της ΦΘΕ σε ασθενείς με ΙΦΕΝ. Το σύνολο των ασθενών με ΙΦΕΝ ήταν 2.284, εκ των οποίων οι 1324 είχαν ΝC και οι 960 είχαν ΕΚ. Οι ασθενείς με ΙΦΕΝ και θρόμβωση ήταν 90 (3.9%), εκ των οποίων οι 45 είχαν νόσο Crohn και οι 45 ΕΚ. Η μέση ηλικία των ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση ήταν 30 έτη ενώ των ασθενών με ΙΦΕΝ 28 έτη. Ως προς το φύλο, στην ομάδα της ΙΦΕΝ, οι γυναίκες ήταν 1089 (47.6%) και οι άνδρες 1.195 (52.4%), ενώ στην ομάδα της ΙΦΕΝ και θρόμβωση οι γυναίκες ήταν 44 (48.8%) και οι άνδρες 46 (51.2%). Συνοπτικά τα δεδομένα της μελέτης παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 19: Δημογραφικά στοιχεία και σύνολο ασθενών μελέτης Alatri et al.

Σύνολο ασθενών με ΙΦΕΝ	NC/EK	Σύνολο ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση	NC/EK ΙΦΕΝ και θρόμβωση
2.284	1.324/960	90 (3.9%)	45/45

Μέση ηλικία ασθενών με ΙΦΕΝ	Μέση ηλικία ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση	Φύλο ασθενών με ΙΦΕΝ Γ/Α	Φύλο Ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση Γ/Α
28	30	1.089/1.195	44/46

Οι Lize Bollen et al [20] παρουσίασαν μία μελέτη κοόρτης το 2016, της οποίας το θέμα ήταν οι ασθενείς με ιστορικό θρομβοεμβολικών επεισοδίων και η διερεύνηση της υποτροπής, της θέσης θρόμβωσης και των παραγόντων κινδύνου της ομάδας των ασθενών αυτών. Το σύνολο των ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση ήταν 84, εκ των οποίων οι 53 είχαν ΝC και οι 31 ΕΚ. Η μέση ηλικία των ασθενών με θρόμβωση ήταν τα 45 έτη και ως προς το φύλο, οι γυναίκες ήταν 46 (54.7%) και οι άνδρες 38 (45.3%).

Πίνακας 20: Δημογραφικά στοιχεία και σύνολο ασθενών μελέτης Bollen et al.

Σύνολο ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση	NC/EK ΙΦΕΝ και θρόμβωση	Μέση ηλικία ασθενών με θρόμβωση	Φύλο ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση Γ/Α
84	53/31	45	46/38

Η επόμενη σε μέγεθος μελέτη ήταν αυτή των Andrade et al [26], η οποία ήταν αναδρομική μελέτη παρατήρησης του 2018. Ο σκοπός της μελέτης ήταν η ανάλυση της συχνότητας φλεβικών θρομβώσεων σε ασθενείς με ΙΦΕΝ. Το σύνολο των ασθενών με ΙΦΕΝ ήταν 1.093, εκ των οποίων

οι 654 είχαν NC και οι 439 ΕΚ. Εξ αυτών, οι ασθενείς με θρόμβωση ήταν 56 (5.1%), εκ των οποίων οι 37 είχαν NC και οι 19 ΕΚ. Η μέση ηλικία των ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση ήταν 38 έτη και των ασθενών με ΙΦΕΝ 37 έτη. Ως προς το φύλο των ασθενών, στην ομάδα της ΙΦΕΝ, οι γυναίκες ήταν 627 (57.3%) και οι άνδρες 466 (42.6%) ενώ στην ομάδα των ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση, οι γυναίκες ήταν 32 (57.1%) και οι άνδρες 24 (42.9%). Η ανωτέρω μελέτη συνοψίζεται στον εξής πίνακα.

Πίνακας 21: Δημογραφικά στοιχεία και σύνολο ασθενών μελέτης Andrade et al.

Σύνολο ασθενών με ΙΦΕΝ	NC/ΕΚ	Σύνολο ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση	NC/ΕΚ ΙΦΕΝ και θρόμβωση
1.093	654/439	56 (5.1%)	37/19

Μέση ηλικία ασθενών με ΙΦΕΝ	Μέση ηλικία ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση	Φύλο ασθενών με ΙΦΕΝ Γ/Α	Φύλο ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση Γ/Α
37	38	627/466	32/24

Η επόμενη μελέτη είναι αυτή των Puig et al [16], η οποία απαρτίζεται από δύο σκέλη, το ένα έχει αναφερθεί παραπάνω και το δεύτερο παρουσιάζεται παρακάτω. Είναι μία αναδρομική μελέτη παρατήρησης – συστηματική ανασκόπηση του 2023, της οποίας ο σχετικός σκοπός είναι η ανάλυση της θρόμβωσης σπλαχνικών αγγείων (SVT) στο ισπανικό μητρώο ασθενών με ΙΦΕΝ (ENEIDA cohort). Συνολικά μελετήθηκαν 59.000 ασθενείς με ΙΦΕΝ από τους οποίους οι 49 (0.08%) είχαν θρόμβωση, εκ των οποίων οι 35 είχαν NC και οι 14 ΕΚ. Συνοπτικά φαίνονται τα αποτελέσματα στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 22: Δημογραφικά στοιχεία και σύνολο ασθενών μελέτης Puig et al.

Σύνολο ασθενών με ΙΦΕΝ	Σύνολο ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση	NC/ΕΚ ΙΦΕΝ και θρόμβωση
59.000	49 (0.08%)	35/14

Οι Kaplan et al [36] παρουσίασαν μία αναδρομική μελέτη κοόρτης το 2015, της οποίας ο σκοπός ήταν η σύγκριση μεταξύ νοσηλευόμενων ασθενών με έξαρση ΙΦΕΝ και μετεγχειρητικών ασθενών ως προς την ΦΘΕ. Σε αυτήν την μελέτη συνολικά έλαβαν μέρος 1020 ασθενείς με ΙΦΕΝ, εκ των οποίων το 100%, δηλαδή 1020, είχαν ΕΚ. Εξ αυτών, οι 48 (4.7%) παρουσίασαν θρόμβωση. Η μέση ηλικία των ασθενών με θρόμβωση ήταν τα 50 έτη, ενώ η μέση ηλικία των ασθενών με ΙΦΕΝ τα 40 έτη. Σχετικά με το φύλο των ασθενών, στην ομάδα της ΙΦΕΝ, οι γυναίκες ήταν 439 (43%) και οι άνδρες 581 (57%) ενώ στην ομάδα της ΙΦΕΝ και θρόμβωσης, οι γυναίκες ήταν 23 (47.9%) και οι άνδρες 25 (52.1%). Ο παρακάτω πίνακας παρουσιάζει τα δεδομένα.

Πίνακας 23: Δημογραφικά στοιχεία και σύνολο ασθενών μελέτης Kaplan et al.

Σύνολο ασθενών με ΙΦΕΝ	NC/EK	Σύνολο ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση	
1020	0/1020	48 (4.7%)	

Μέση ηλικία ασθενών με ΙΦΕΝ	Μέση ηλικία ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση	Φύλο ασθενών με ΙΦΕΝ Γ/Α	Φύλο ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση Γ/Α
40	50	439/581	23/25

Η επόμενη σε μέγεθος μελέτη ήταν αυτή των McCurdy et al [32], η οποία ήταν αναδρομική μελέτη κοόρτης του 2019, της οποίας το θέμα ήταν ο κλινικός αλγόριθμος πρόβλεψης θρομβοεμβολικών επεισοδίων μετά από νοσηλεία ασθενών με ΙΦΕΝ. Το σύνολο των ασθενών με ΙΦΕΝ της μελέτης ήταν 2.161, εκ των οποίων οι 1.453 είχαν NC και οι 688 ΕΚ. Οι ασθενείς με ΙΦΕΝ και θρόμβωση ήταν 47 (2.1%), εκ των οποίων οι 33 είχαν NC και 14 ΕΚ. Η μέση ηλικία ασθενών με θρόμβωση ήταν 51 έτη ενώ η μέση ηλικία ασθενών με ΙΦΕΝ 43 έτη. Σχετικά με το φύλο των ασθενών, στην ομάδα της ΙΦΕΝ, οι γυναίκες ήταν 1.154 (53.4%) και οι άνδρες 1.007 (46.6%). Όσον αφορά τους ασθενείς με ΙΦΕΝ και θρόμβωση, οι γυναίκες ήταν 20 (42.5%) και οι άνδρες 27 (57.5%). Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζεται η μελέτη.

Πίνακας 24: Δημογραφικά στοιχεία και σύνολο ασθενών μελέτης McCurdy et al.

Σύνολο ασθενών με ΙΦΕΝ	NC/EK	Σύνολο ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση	NC/EK ΙΦΕΝ και θρόμβωση
2.161	1.453/688	47 (2.1%)	33/14

Μέση ηλικία ασθενών με ΙΦΕΝ	Μέση ηλικία ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση	Φύλο ασθενών με ΙΦΕΝ Γ/Α	Φύλο ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση Γ/Α
43	51	1.154/1.007	20/27

Η επόμενη μελέτη είναι αυτή των Liu et al [41], η οποία είναι μία μελέτη ασθενών μαρτύρων του 2021, της οποίας το θέμα ήταν η μελέτη της ΦΘΕ σε Ασιάτες ασθενείς με ΙΦΕΝ. Το σύνολο των ασθενών στην μελέτη ήταν 8.459, εκ των οποίων οι 4.122 είχαν NC και οι 4.337 ΕΚ. Εξ αυτών, οι 46 (0.5%) ήταν ασθενείς με ΙΦΕΝ και θρόμβωση, εκ των οποίων οι 20 είχαν NC και οι 26 ΕΚ. Η μέση ηλικία των ασθενών με ΙΦΕΝ ήταν 39.9 έτη και η μέση ηλικία των ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση 46 έτη. Ως προς το φύλο των ασθενών, στην ομάδα της ΙΦΕΝ, οι γυναίκες είναι 3.151 (37.2%) και οι άνδρες 5.308 (62.8%). Στην ομάδα της θρόμβωσης και ΙΦΕΝ, οι γυναίκες ήταν 20 (43.4%) και οι άνδρες 26 (56.6%). Συνοπτικά τα δεδομένα της μελέτης παρουσιάζονται στους παρακάτω πίνακες.

Πίνακας 25: Δημογραφικά στοιχεία και σύνολο ασθενών μελέτης Liu et al.

Σύνολο ασθενών με ΙΦΕΝ	NC/EK	Σύνολο ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση	NC/EK ΙΦΕΝ και θρόμβωση
8.459	4.122/4.337	46 (0.5%)	20/26
Μέση ηλικία ασθενών με ΙΦΕΝ	Μέση ηλικία ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση	Φύλο ασθενών με ΙΦΕΝ Γ/Α	Φύλο ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση Γ/Α
39.9	46	3.151/5.308	20/26

Η επόμενη μελέτη είναι αυτή των Levartorsky et al [44], η οποία είναι αναδρομική μελέτη κοόρτης του 2020, της οποίας το θέμα ήταν τα ΦΘΕ σε ασθενείς με ΙΦΕΝ στον παθολογικό και χειρουργικό τομέα. Το σύνολο των ασθενών με ΙΦΕΝ είναι 2.405, εκ των οποίων οι 1556 είχαν NC και οι 849 EK. Εξ αυτών οι 36 (1.4%) ήταν ασθενείς με θρόμβωση, εκ των οποίων οι 18 είχαν NC και οι άλλοι 18 EK. Ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών με ΙΦΕΝ ήταν 42 έτη και ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών με θρόμβωση τα 65 έτη. Ως προς το φύλο, στην ομάδα της ΙΦΕΝ, οι γυναίκες ήταν 1.189 (49.4%) και οι άνδρες 1216 (50.6%) ενώ στην ομάδα της ΙΦΕΝ και θρόμβωση, οι γυναίκες ήταν 18 (50%) και οι άνδρες 18 (50%). Τα δεδομένα της μελέτης παρατίθενται ως εξής υπό την μορφή πινάκων.

Πίνακας 26: Δημογραφικά στοιχεία και σύνολο ασθενών μελέτης Levartovsky et al.

Σύνολο ασθενών με ΙΦΕΝ	NC/EK	Σύνολο ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση	NC/EK ΙΦΕΝ και θρόμβωση
2.405	1.556/849	36 (1.4%)	18/18
Μέση ηλικία ασθενών με ΙΦΕΝ	Μέση ηλικία ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση	Φύλο ασθενών με ΙΦΕΝ Γ/Α	Φύλο ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση Γ/Α
42	65	1.189/1.216	18/18

Έπειτα, η επόμενη μελέτη είναι αυτή των Campos S et al [18], η οποία είναι αναδρομική μελέτη παρατήρησης του 2015 και είχε ως θέμα τους νοσηλευόμενους ασθενείς με αρτηριακά και φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια. Το σύνολο των ασθενών με ΙΦΕΝ της μελέτης είναι 774, εκ των οποίων οι 410 είχαν NC και οι 364 EK. Οι ασθενείς με ΙΦΕΝ και θρόμβωση ήταν 28 (3.6%), εκ των οποίων οι 12 είχαν NC και οι 16 EK. Η μέση ηλικία των ασθενών με ΙΦΕΝ είναι 37 έτη, ενώ η μέση ηλικία των ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση 58 έτη. Ως προς το φύλο των ασθενών, στην ομάδα της ΙΦΕΝ, οι γυναίκες ήταν 410 (52.9%) και οι άνδρες 364 (47.1%) ενώ στην ομάδα της ΙΦΕΝ και θρόμβωση, οι γυναίκες ήταν 12 (42.8%) και οι άνδρες 16 (57.2%). Αναλυτικά ο πίνακας της μελέτης

Πίνακας 27: Δημογραφικά στοιχεία και σύνολο ασθενών μελέτης Campos et al.

Σύνολο ασθενών με ΙΦΕΝ	NC/EK	Σύνολο ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση	NC/EK ΙΦΕΝ και θρόμβωση
774	410/364	28 (3.6%)	12/16

Μέση ηλικία ασθενών με ΙΦΕΝ	Μέση ηλικία ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση	Φύλο ασθενών με ΙΦΕΝ Γ/Α	Φύλο ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση
37	58	410/364	12/16

Η επόμενη σε πλήθος ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση μελέτη είναι αυτή των Ando et al [31], η οποία είναι αναδρομική μελέτη κοόρτης του 2018 και το θέμα είναι ΦΘΕ σε νοσηλευόμενους ασθενείς με ΙΦΕΝ. Το σύνολο των ασθενών της μελέτης είναι 340, εκ των οποίων οι 251 είχαν NC και οι 89 ΕΚ. Εξ αυτών, οι 24 (7%) ήταν ασθενείς με θρόμβωση, ενώ από αυτούς οι 9 είχαν NC και οι 15 ΕΚ. Αναφορικά με τους μάρτυρες, το σύνολο αυτών ήταν 1.126 εκ των οποίων οι 19 ήταν ασθενείς με θρόμβωση. Η μέση ηλικία των ασθενών με ΙΦΕΝ ήταν 38.6 έτη και των μαρτύρων 59 έτη. Η μέση ηλικία των ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση ήταν 49 έτη και η μέση ηλικία των μαρτύρων με θρόμβωση 62 έτη. Ως προς το φύλο των ασθενών, στην ομάδα των ασθενών με ΙΦΕΝ, οι γυναίκες ήταν 105 (30.8%) και οι άνδρες 235 (69.2%) ενώ στην ομάδα ΙΦΕΝ και θρόμβωση οι γυναίκες ήταν 10 (41.6%) και οι άνδρες 14 (58.4%). Στην ομάδα των μαρτύρων οι γυναίκες ήταν 428 (38%) και οι άνδρες 698 (62%) ενώ στην ομάδα μαρτύρων με θρόμβωση, οι γυναίκες ήταν 10 (52.6%) και οι άνδρες 9 (47.4%). Αναλυτικότερα παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 28: Δημογραφικά στοιχεία και σύνολο ασθενών μελέτης Ando et al.

Σύνολο ασθενών με ΙΦΕΝ	NC/EK	Σύνολο ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση	NC/EK ΙΦΕΝ και θρόμβωση
340	251/89	24 (7%)	9/15

Σύνολο μαρτύρων	Σύνολο μαρτύρων με θρόμβωση
1.126	19

Μέση ηλικία ασθενών με ΙΦΕΝ	Μέση ηλικία ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση	Μέση ηλικία μαρτύρων	Μέση ηλικία μαρτύρων με θρόμβωση
38.6	49	59	62
Φύλο ασθενών με ΙΦΕΝ Γ/Α	Φύλο ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση Γ/Α	Φύλο μαρτύρων Γ/Α	Φύλο μαρτύρων με θρόμβωση Γ/Α
105/235	10 /14	428/698	10/9

Η επόμενη μελέτη είναι αυτή των Weng et al [29], η οποία είναι αναδρομική μελέτη κοόρτης, της οποίας το θέμα είναι τα ΦΘΕ σε ασθενείς με ΙΦΕΝ και μάρτυρες. Συνολικά οι ασθενείς με ΙΦΕΝ ήταν 3.178, εκ των οποίων οι 686 είχαν NC και οι 2492 ΕΚ. Εξ αυτών, οι 21 (0.6%) είχαν θρόμβωση, εκ των οποίων οι 7 είχαν NC και οι 14 ΕΚ. Το σύνολο των μαρτύρων ήταν 31.780, εκ των οποίων οι 96 είχαν θρόμβωση. Η μέση ηλικία των ασθενών με ΙΦΕΝ ήταν 41 έτη και η μέση ηλικία των ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση 44 έτη. Η μέση ηλικία των μαρτύρων ήταν 42 έτη και η μέση ηλικία των μαρτύρων με θρόμβωση 57 έτη. Ως προς το φύλο, στην ομάδα των ασθενών με ΙΦΕΝ, οι γυναίκες ήταν 1.182(37.1%) και οι άνδρες 1996 (62.9%), ενώ στην ομάδα ΙΦΕΝ και θρόμβωση οι γυναίκες ήταν 11 (52.3%) και οι άνδρες 10 (47.7%). Τέλος όσον αφορά τους μάρτυρες με θρόμβωση, οι γυναίκες ήταν 38 (39.5%) και οι άνδρες 58 (60.5%). Ο παρακάτω πίνακας παρουσιάζει τα αποτελέσματα.

Πίνακας 29: Δημογραφικά στοιχεία και σύνολο ασθενών μελέτης Weng et al.

Σύνολο ασθενών με ΙΦΕΝ	NC/ΕΚ	Σύνολο ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση	NC/ΕΚ ΙΦΕΝ και θρόμβωση
3.178	686/2492	21 (0.6%)	7/14

Σύνολο μαρτύρων	Σύνολο μαρτύρων με θρόμβωση
31.780	96

Μέση ηλικία ασθενών με ΙΦΕΝ	Μέση ηλικία ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση	Μέση ηλικία μαρτύρων	Μέση ηλικία μαρτύρων με θρόμβωση
41	44	42	57

Φύλο ασθενών με ΙΦΕΝ Γ/Α	Φύλο ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση Γ/Α	Φύλο μαρτύρων με θρόμβωση Γ/Α
1.182/1.996	11/10	38/58

Η επόμενη σε μέγεθος μελέτη είναι αυτή των Vegh et al [27], η οποία είναι αναδρομική μελέτη κοόρτης του 2014, της οποίας το θέμα τα ΦΘΕ σε ασθενείς με ΙΦΕΝ. Το σύνολο των ασθενών ήταν 1708, εκ των οποίων οι 654 είχαν NC και οι 1.060 ΕΚ. Εξ αυτών, οι 19 (1.1%) είχαν θρόμβωση, εκ των οποίων οι 5 είχαν NC και οι 14 ΕΚ. Η μέση ηλικία των ασθενών με ΙΦΕΝ ήταν 33 έτη και των ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση 37 έτη. Ως προς το φύλο, στην ομάδα των ασθενών με ΙΦΕΝ, οι γυναίκες ήταν 829 (48.5%) και οι άνδρες 879 (51,5%) ενώ στους ασθενείς με ΙΦΕΝ και θρόμβωση οι γυναίκες ήταν 5 (26,3%) και οι άνδρες 14 (73.7%). Έτσι σχηματίζεται ο παρακάτω πίνακας.

Πίνακας 30: Δημογραφικά στοιχεία και σύνολο ασθενών μελέτης Vegh et al.

Σύνολο ασθενών με ΙΦΕΝ	NC/ΕΚ	Σύνολο ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση	NC/ΕΚ ΙΦΕΝ και θρόμβωση
1.708	654/1.060	19 (1.1%)	5/14

Μέση ηλικία ασθενών με ΙΦΕΝ	Μέση ηλικία ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση	Φύλο ασθενών με ΙΦΕΝ Γ/Α	Φύλο ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση Γ/Α
33	37	829/879	5/14

Η προτελευταία σε μέγεθος μελέτη είναι αυτή των Isene et al [42], η οποία είναι προοπτική μελέτη κοόρτης του 2014 και έχει ως θέμα τα ΦΘΕ σε Ευρωπαϊκό πληθυσμό με ΙΦΕΝ. Το σύνολο των ασθενών της μελέτης είναι 1.145, εκ των οποίων οι 364 είχαν NC και οι 781 ΕΚ. Εξ αυτών οι 19 (1.6%) είχαν θρόμβωση, εκ των οποίων οι 4 είχαν NC και οι 15 ΕΚ. Ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών με ΙΦΕΝ ήταν τα 39.3 έτη και των ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση τα 51 έτη. Ως προς το φύλο των ασθενών, στην ομάδα της ΙΦΕΝ, οι γυναίκες ήταν 522 (45.5%) και οι άνδρες 623 (54.5%), ενώ στην ομάδα των ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση οι γυναίκες ήταν 5 (26.3%) και οι άνδρες 14 (73.7%). Τα δεδομένα παρουσιάζονται συνοπτικά στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 31: Δημογραφικά στοιχεία και σύνολο ασθενών μελέτης Isene et al.

Σύνολο ασθενών με ΙΦΕΝ	NC/EK	Σύνολο ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση	NC/EK ΙΦΕΝ και θρόμβωση
1.145	364/781	19 (1.6%)	4/15
Μέση ηλικία ασθενών με ΙΦΕΝ	Μέση ηλικία ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση	Φύλο ασθενών με ΙΦΕΝ Γ/Α	Φύλο ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση Γ/Α
39.3	51	552/593	5/14

Η τελευταία σε μέγεθος μελέτη είναι αυτή των Ando et al [35], η οποία είναι αναδρομική μελέτη κοόρτης του 2019, της οποίας το θέμα είναι τα ΦΘΕ σε ασθενείς με ΙΦΕΝ και μάρτυρες. Συνολικά οι ασθενείς με ΙΦΕΝ ήταν 42, εκ των οποίων οι 20 είχαν NC και οι 22 ΕΚ. Εξ αυτών, οι 7 (16.6%) είχαν θρόμβωση, εκ των οποίων ο 1 είχε NC και οι 6 ΕΚ. Οι μάρτυρες στην μελέτη ήταν 4, εκ των οποίων ο 1 είχε θρόμβωση. Η μέση ηλικία των ασθενών με ΙΦΕΝ ήταν 45 έτη και των ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση τα 55 έτη. Αντίστοιχα η μέση ηλικία των μαρτύρων ήταν τα 61 έτη και η μέση ηλικία των μαρτύρων με θρόμβωση τα 67 έτη. Σχετικά με το φύλο των ασθενών, στην ομάδα της ΙΦΕΝ, οι γυναίκες ήταν 17 (40.4%) και οι άνδρες 25 (59.6%) ενώ στην ομάδα της ΙΦΕΝ και θρόμβωσης οι γυναίκες ήταν 5 (71.4%) και οι άνδρες 2 (28.6%). Αντιστοίχως στους μάρτυρες οι γυναίκες ήταν 20 (46.5%) και οι άνδρες 23 (53.5%) , ενώ στην ομάδα μαρτύρων με θρόμβωση υπήρχε μόνο 1 άνδρας. Παρακάτω παρουσιάζονται τα δεδομένα στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 32: Δημογραφικά στοιχεία και σύνολο ασθενών μελέτης Ando et al.

Σύνολο ασθενών με ΙΦΕΝ	NC/EK	Σύνολο ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση	NC/EK ΙΦΕΝ και θρόμβωση
42	20/22	7 (16.6%)	1/6
Μέση ηλικία ασθενών με ΙΦΕΝ	Μέση ηλικία ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση	Μέση ηλικία μαρτύρων	Μέση ηλικία μαρτύρων με θρόμβωση
45	55	61	67
Φύλο ασθενών με ΙΦΕΝ Γ/Α	Φύλο ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση Γ/Α	Φύλο μαρτύρων Γ/Α	Φύλο μαρτύρων με θρόμβωση Γ/Α
17/25	5/2	20/23	0/1

Συνολικά παρατίθενται τα στατιστικά στοιχεία των συνολικών παραπάνω μελετών στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 33: Συνολικά στοιχεία όλων των μελετών.

Σύνολο ασθενών με ΙΦΕΝ	Σύνολο ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση	NC/EK
3.653.224	77.533	1.870.521/1.210.592

Μέσος όρος ηλικίας ασθενών με ΙΦΕΝ	Μέσος όρος ηλικίας ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση
41	48.8

Φύλο ασθενών ΙΦΕΝ Γ/Α	Φύλο ασθενών ΙΦΕΝ και θρόμβωση Γ/Α
2.018.707/1.561.040	40.988/36.039

3.2.2-Ι. Αριθμός και τύπος θρομβοεμβολικών επεισοδίων

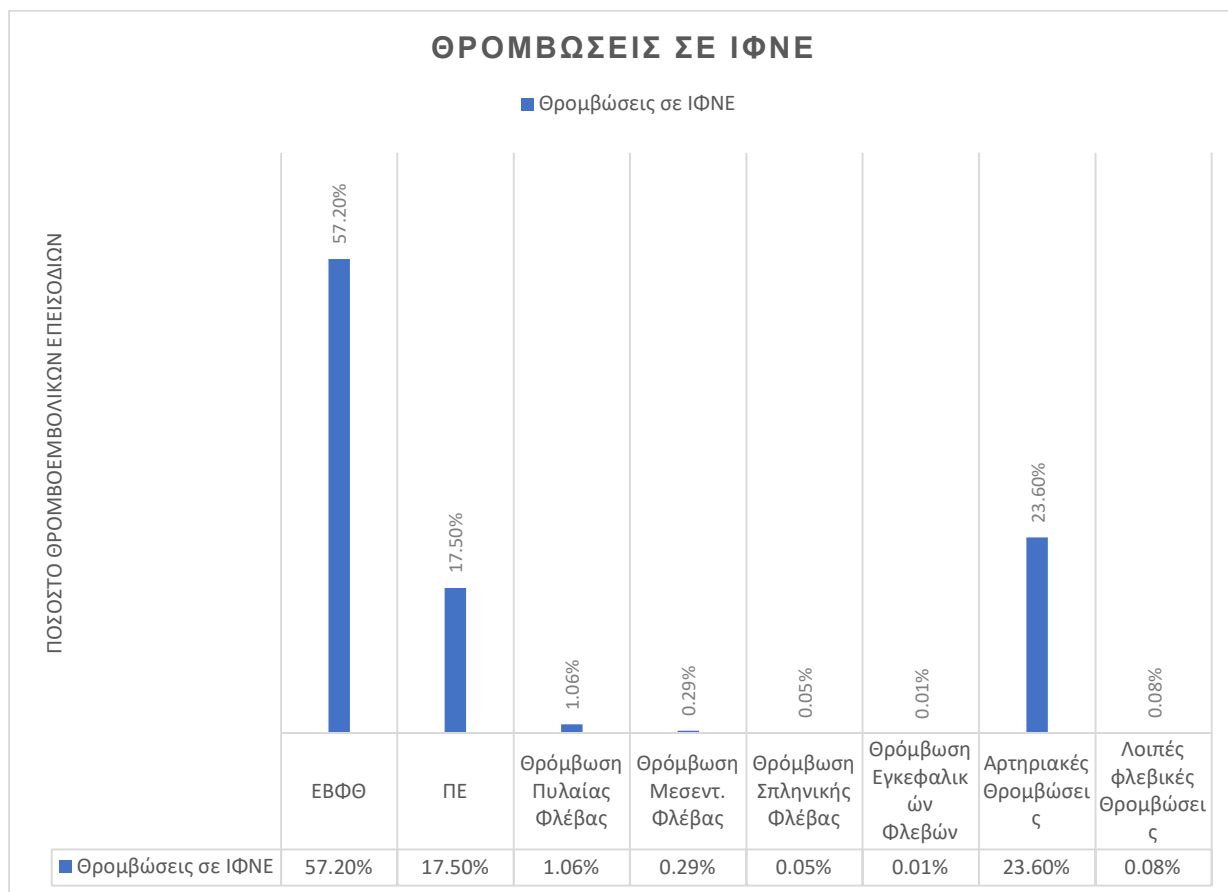
Από τις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν [16-40], ο ολικός αριθμός ασθενών με θρόμβωση είναι 77.533, δηλαδή το 2,12% των συνολικών ασθενών με ΙΦΕΝ στις εξεταζόμενες μελέτες παρουσίασε κάποιο θρομβοεμβολικό επεισόδιο. Πιο συγκεκριμένα τα συνολικά θρομβοεμβολικά επεισόδια που παρουσιάστηκαν στους ασθενείς είναι 79.620 δηλαδή περισσότερα εφόσον κάποιοι ασθενείς παρουσίασαν πάνω από ένα επεισόδιο ταυτόχρονα. Τα επεισόδια των ασθενών που παρουσίασαν εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση ταυτόχρονα με πνευμονική εμβολή συμπεριλήφθηκαν σε αυτά της πνευμονικής εμβολής. Οι περισσότερες μελέτες περιείχαν δεδομένα ως προς τη θέση των θρομβοεμβολικών επεισοδίων κυρίως φλεβικών ενώ τρεις από αυτές εντόπισαν και ασθενείς που παρουσίασαν αρτηριακές θρομβώσεις. Μελέτες που αξιολόγησαν αμιγώς αρτηριακές θρομβώσεις δεν συμπεριλήφθηκαν στη συγκεκριμένη εργασία.

Ως προς τον τύπο φλεβικής θρόμβωσης οι περισσότερες αφορούσαν στο εν τω βάθει φλεβικό σύστημα των κάτω άκρων και κυρίως στο εγγύς φλεβικό δίκτυο και ανεδείχθησαν συνολικά 44.306 επεισόδια, το 55,6 % επομένως των συνολικών επεισοδίων [16-40]. Δεύτερη σε συχνότητα ήταν οι ασθενείς που διεγνώσθησαν με πνευμονική εμβολή με αριθμό επεισοδίων 13.588, το 17 % των συνολικών θρομβώσεων και αμέσως μετά οι θρομβώσεις σπλαγχνικών φλεβών με τα επεισόδια της πυλαίας θρόμβωσης να ανέρχονται στα 822, αυτών των μεσεντέριων φλεβών στα 217 και τελευταία αυτά της σπληνικής φλέβας με συνολικό αριθμό 41. Εδώ πρέπει να σημειωθεί ότι οι ασθενείς που έπασχαν από θρόμβωση πυλαίας φλέβας και ταυτόχρονα από θρόμβωση μεσεντερίου φλέβας καταμετρήθηκαν σε αυτούς με θρόμβωση πυλαίας.

Σημειώθηκε επίσης ένας μικρός αριθμός θρομβώσεων που αφορούν στις εγκεφαλικές φλέβες, συνολικά 10 σε αριθμό. Σημαντικό εδώ είναι να αναφερθεί ότι σε ασθενείς με ΙΦΕΝ που παρουσιάζουν συμπτώματα όπως κεφαλαλγία, επιληπτικές κρίσεις και διαταραχή επιπέδου συνείδησης είναι αναγκαίο διαφοροδιαγνωστικά να τεθεί η υποψία εγκεφαλικής φλεβικής θρόμβωσης [15]. Αυτού του τύπου θρόμβωση καθώς και οι θρόμβωση φλεβωδών κόλπων

προσβάλουν κυρίως νέους ασθενείς και σε μεγαλύτερο ποσοστό αυτούς που πάσχουν από ΕΚ[15]. Στην ομάδα λοιπών φλεβικών θρομβώσεων συμπεριλήφθηκαν φλεβικές θρομβώσεις οι οποίες είτε κατηγοριοποιήθηκαν έτσι σε κάποιες από τις μελέτες είτε εντάχθηκαν στην συγκεκριμένη εργασία σε αυτή την κατηγορία λόγω της μικρής τους συχνότητας. Αυτή η κατηγορία αποτελείται κυρίως από θρομβώσεις σχετιζόμενες με κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες και επεισόδια επιπολής θρομβοφλεβίτιδας.

Σχήμα 2: Ποσοστό τύπων θρομβοεμβολικών επεισοδίων μελετών.

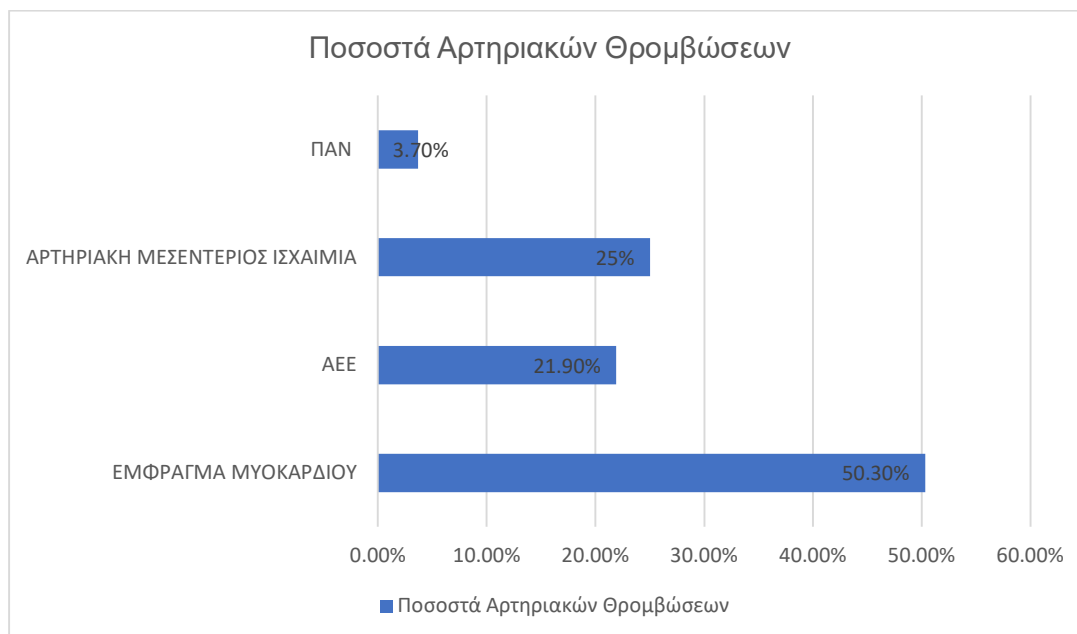


3.2.2-II. Επεισόδια αρτηριακών θρομβώσεων από τις μελέτες

Σε τρεις από τις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην εργασία φάνηκε ότι οι ασθενείς με ΙΦΕΝ παρουσίασαν και αρτηριακά θρομβοεμβολικά επεισόδια. Το σύνολο ασθενών που παρουσίασε αρτηριακές θρομβώσεις από τις μελέτες υπολογίστηκε συνολικά 18.301. Όσον αφορά αυτούς, εντοπίστηκαν 9210 επεισόδια εμφράγματος μυοκαρδίου, 4008 ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, 4590 επεισόδια αρτηριακής μεσεντερίου ισχαιμίας και τέλος 693 επεισόδια περιφερικής αρτηριακής νόσου. Για την ακρίβεια σε δύο από τις τρεις μελέτες ο αριθμός των ολικών αρτηριακών επεισοδίων υπερέιχε αυτών των φλεβικών [18, 39], κάτι από αποδεικνύει

σύμφωνα με τους συγγραφείς την αυξημένη συχνότητα αρτηριακών θρομβώσεων σε ασθενείς με ΙΦΕΝ, παρά την άμεση επικέντρωση στις φλεβικές θρομβώσεις, όπως επίσης και την ανάγκη να μην αγνοείται η ΙΦΕΝ ως παράγοντας κινδύνου για αυτές τις θρομβώσεις πέραν των κλασσικών παραγόντων. Αναλυτικότερα φαίνονται τα ποσοστά στο παρακάτω σχήμα 3.

Σχήμα 3: Ποσοστό αρτηριακών θρομβώσεων μελετών.



ΑΕΕ- Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο, ΠΑΝ-Περιφερική Αρτηριακή Νόσος

3.2.3 - Δημογραφικά στοιχεία ασθενών με θρομβοεμβολικά επεισόδια

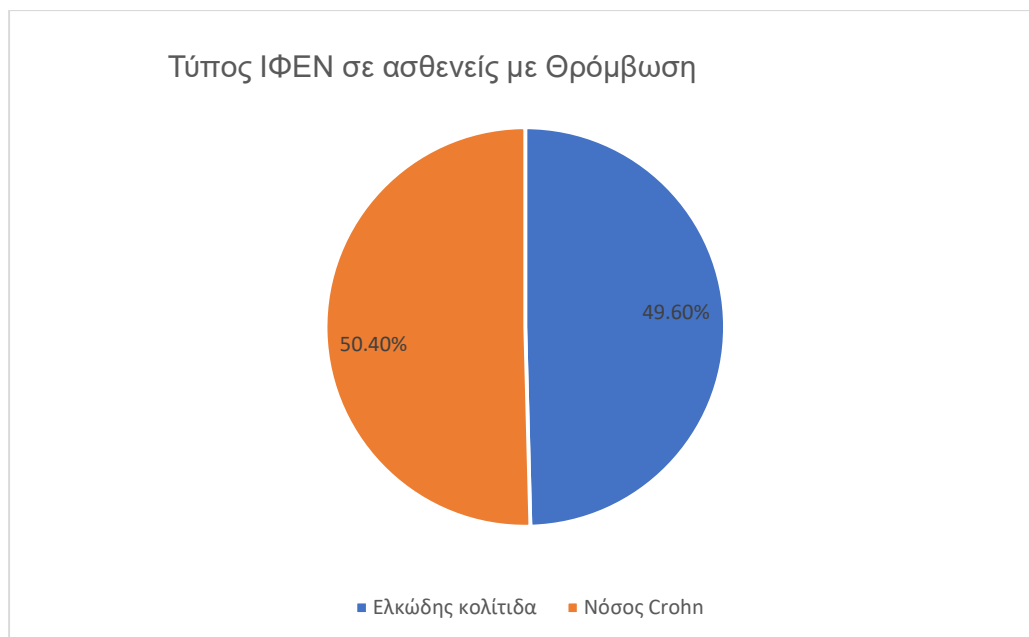
Από τις μελέτες που παρείχαν δεδομένα ως προς τον αριθμό θρομβώσεων ξεχωριστά για τους ασθενείς με ΕΚ και ΝΚ, διαπιστώθηκε ότι 24.187 ασθενείς με θρομβοεμβολικά επεισόδια έπασχαν από ΝΚ και περίπου ο ίδιος αριθμός ασθενών, πιο συγκεκριμένα 23.836 από ΕΚ. Από αυτές τις μελέτες επομένως όπου υπήρξε αριθμητικά ο διαχωρισμός μεταξύ ασθενών με ΕΚ και ΝΚ υπολογίστηκε ότι το ποσοστό θρομβώσεων σε ασθενείς με ΕΚ είναι μεγαλύτερο από αυτών με ΝΚ (1,96% vs 1,26%) (μελέτες πίνακα: 3-5,7,9,10,12,13,15-22,24,27-30). Η μέση ηλικία αυτών είναι τα 48,8 έτη, συγκριτικά δηλαδή μεγαλύτερη από αυτή των ασθενών με ΙΦΕΝ χωρίς θρόμβωση. Από τις μελέτες ασθενών - μαρτύρων ο μέσος όρος μαρτύρων με θρόμβωση ανέρχεται στα 57 έτη ενώ στις ίδιες μελέτες ο μέσος όρος ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση είναι μικρότερος και υπολογίστηκε στα 50 έτη (μελέτες πίνακα: 8-11,14,15,17,21,23,26).

Συμπερασματικά η μέση ηλικία ασθενών με θρόμβωση και ΙΦΕΝ είναι μικρότερη από αυτή των μαρτύρων με θρόμβωση. Ως προς το φύλο ο αριθμός των γυναικών με θρόμβωση και ΙΦΕΝ υπολογίστηκε 40.988 ενώ αυτός των ανδρών 36.039. Από τα άρθρα που μελετήσαν και αρτηριακές θρομβώσεις σε ασθενείς με ΙΦΕΝ υπερείχαν στα δύο από αυτά οι αρτηριακές ενώ σε ένα από αυτά υπερείχαν οι φλεβικές θρομβώσεις σε αριθμό. Τα στοιχεία παρατίθενται στον πίνακα 34 και σχήμα 4.

Πίνακας 34: Συνολικά στοιχεία ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση.

Σύνολο ασθενών με Θρόμβωση (n) /Σύνολο ασθενών με Θρόμβωση από μελέτες με διαχωρισμό NC και ΕΚ.	Μέσος όρος ηλικίας (n)	Φύλο Γυναίκες/Άνδρες Γ/Α (n)	Αριθμός ασθενών με NC (n)	Αριθμός ασθενών με ΕΚ (n)
77.533 48.025	48,8 έτη	40.988/36.039	24.187 από 48.025	23.838 από 48.025

Σχήμα 4: Τύπος ΙΦΕΝ σε ασθενείς με θρομβοεμβολικό επεισόδιο.



3.2.4 - Συχνότητα θρομβοεμβολικών επεισοδίων στις μελέτες

Σημειώθηκε αυξημένη συχνότητα θρομβοεμβολικών επεισοδίων καθώς ο επιπολασμός που υπολογίστηκε από τις μελέτες κυμαίνεται από 0,18% έως και 16,7%. Μεγαλύτερη αναδείχθηκε και η συχνότητα των θρομβώσεων σε ασθενείς με ΙΦΕΝ συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό. Συγκεκριμένα από τις μελέτες κοόρτης, ασθενών-μαρτύρων ο ολικός αριθμός με ΙΦΕΝ και θρόμβωση που προκύπτει είναι 44.892 από τους 3.035.606 ολικούς ασθενείς με ΙΦΕΝ, δηλαδή το 1,5 % του πληθυσμού. Ενώ η συνολική καταγραφή μαρτύρων υπολογίστηκε 10.429.187 ανάμεσα σε 919.304.700 άτομα, δηλαδή το 1,1% του συνολικού πληθυσμού μαρτύρων (μελέτες πίνακα 9-11, 14, 15, 17, 21, 26).

Αναλυτικότερα το μεγαλύτερο ποσοστό θρομβώσεων από τις μελέτες κοόρτης σε ασθενείς με ΙΦΕΝ παρουσίασαν οι Ando et al [35], μελέτη που διεξάχθηκε σε Ιάπωνες νοσηλευόμενους ασθενείς με την επίπτωση να υπολογίζεται στο 16,7% στους ασθενείς με ΙΦΕΝ και θρόμβωση ενώ σε ασθενείς με διάγνωση άλλων γαστρεντερολογικών νοσημάτων στο 2,3%. Οι ασθενείς με ΙΦΕΝ έχουν δηλαδή επτά φορές πιο αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση ΘΕ επεισοδίων. Μάλιστα ιδιαίτερα αυξημένος παρατηρήθηκε ο κίνδυνος των ασθενών με ΕΚ όπου και υπολογίστηκε 27,2%, ενώ αντιθέτως των ασθενών με NC κατέστη πολύ μικρότερος με αυτόν να είναι 5,2%. Το 71,4% των ασθενών με ΙΦΕΝ ήταν ασυμπτωματικοί και η διάγνωση πραγματοποιήθηκε κατά τη νοσηλεία τους, κάτι που αποδεικνύει σύμφωνα με τους συγγραφείς ότι ο Ασιατικός πληθυσμός

παρουσιάζει περισσότερα ΘΕ επεισόδια άνευ συμπτωματολογίας συγκριτικά με τον δυτικό πληθυσμό. Αναλυτικότερα παρουσιάζονται τα αποτελέσματα στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 35: Συχνότητα θρομβοεμβολικών επεισοδίων μελέτης Ando et al [35].

Θρομβώσεις ΙΦΕΝ-η (%)	Θρομβώσεις ΕΚ-η (%)	Θρομβώσεις NC -η(%)	Θρομβώσεις Μάρτυρες-η(%)	Ποσοστό Θρομβώσεων ΙΦΕΝ/Ποσοστό Θρομβώσεων Μαρτύρων
7 (16,7%)	6 (27,2%)	1 (5,0%)	1 (2,3%)	7,26

Οι Ando et al [31] πραγματοποίησαν και συμπληρωματική μελέτη κοόρτης με εξίσου υψηλό ποσοστό θρομβώσεων και αποτελεί τη δεύτερη μεγαλύτερη μελέτη σε ποσοστό σε αυτή την εργασία. Θρομβοεμβολικά επεισόδια εντοπίστηκαν συνολικά στο 7,05% των ασθενών με ΙΦΕΝ, ενώ αντιθέτως βρέθηκαν μόνο στο 2,5% των ασθενών με κακοήθεια του γαστρεντερικού συστήματος και στο 0,88% των ασθενών με άλλες γαστρεντερολογικές παθήσεις, όπου και αποτέλεσαν τις ομάδες μαρτύρων σε αυτή την μελέτη. Οι περισσότεροι ασθενείς με ΙΦΕΝ και θρόμβωση έπασχαν από ΕΚ με ποσοστό 16,8 % ενώ με NC 3,6%. Αναλυτικότερα παρουσιάζονται τα αποτελέσματα στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 36: Συχνότητα θρομβοεμβολικών επεισοδίων μελέτης Ando et al [31]

Θρομβώσεις ΙΦΕΝ-η (%)	Θρομβώσεις ΕΚ-η (%)	Θρομβώσεις NC -η(%)	Θρομβώσεις Μάρτυρες-η(%)	Ποσοστό Θρομβώσεων ΙΦΕΝ/Ποσοστό Θρομβώσεων Μαρτύρων
24 (7,05%)	15 (16,8%)	9 (3,6%)	19 (1,6%)	4,40

Αμέσως μετά και τρίτη σε συχνότητα από τις μελέτες κοόρτης είναι οι Kappelman et al [24], οι οποίοι έφτασαν στο συμπέρασμα ότι από τους συνολικούς 49.799 ασθενείς με ΙΦΕΝ οι 1181 εμφάνισαν ΠΕ ή ΕΒΦΘ, δηλαδή το 2,37% των ασθενών, με οριακά μεγαλύτερο το ποσοστό των ασθενών με ΕΚ, το 2,42% αυτών σε αντίθεση με το 2,3% των ασθενών με NC. Μόνο το 1,3% των μαρτύρων της μελέτης εμφάνισε κάποιο ΘΕ επεισόδιο. Οι Kappelman et al [24] έφτασαν στο συμπέρασμα ότι ο συνολικός κίνδυνος εμφάνισης φλεβικής θρόμβωσης στους ασθενείς με ΙΦΕΝ είναι δύο φορές υψηλότερος συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό HR=2.0 (95%CI 1.8- 2.1). Διαπιστώθηκε επίσης όπως ήταν ήδη γνωστό από την υπάρχουσα βιβλιογραφία ότι ο αριθμός των ΘΕ επεισοδίων αυξάνεται με την ηλικία, αλλά ο σχετικός κίνδυνος αυξάνεται σε ηλικίες κάτω των 40 ετών, κάτι που σημαίνει ότι οι νεότεροι ασθενείς με ΙΦΕΝ έχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης θρόμβωσης συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό. Σημαντικό ήταν και το γεγονός ότι ο κίνδυνος παρέμεινε υψηλός στους ασθενείς με ΙΦΕΝ ακόμα και ελλείψει παραγόντων κινδύνων για θρόμβωση (HR=1,6 95% CI 1,5-1,8). Αναλυτικότερα παρουσιάζονται τα αποτελέσματα στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 37: Συχνότητα θρομβοεμβολικών επεισοδίων μελέτης Karpelman et al.

Θρομβώσεις ΙΦΕΝ- n (%)	Θρομβώσεις ΕΚ-n (%)	Θρομβώσεις NC -n(%)	Θρομβώσεις Μάρτυρες-n(%)	Ποσοστό Θρομβώσεων ΙΦΕΝ/Ποσοστό Θρομβώσεων Μαρτύρων
1181 (2,37%)	854 (2,42%)	327 (2,3%)	6646 (1,3%)	1,82

Οι Chu et al [40] μελέτησαν 23.046 ασθενείς με ΙΦΕΝ στην περιοχή του Ηνωμένου Βασιλείου και κατέληξαν ότι διαθέτουν 74% πιο αυξημένο θρομβοεμβολικό κίνδυνο από την ομάδα μαρτύρων. Σημαντικό ήταν το εύρημα ότι ο κίνδυνος αυξάνεται κατά τη νοσηλεία και ιδιαίτερα μετά από χειρουργική επέμβαση καθώς και σε εξωτερικούς ασθενείς με ενεργή νόσο. Αναλυτικότερα παρουσιάζονται τα αποτελέσματα στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 38: Συχνότητα θρομβοεμβολικών επεισοδίων μελέτης Chu et al.

Θρομβώσεις ΙΦΕΝ-n (%)	Θρομβώσεις Μάρτυρες-n (%)	Ποσοστό Θρομβώσεων ΙΦΕΝ/Ποσοστό Θρομβώσεων Μαρτύρων
430 (1,86%)	1065 (0,99%)	1,87

Στη συνέχεια οι Saleh et al [23], στην μελέτη κοόρτης που συμπεριέλαβε τους περισσότερους ασθενείς σε αυτή την εργασία, περιγράφουν αυξημένη επίπτωση των φλεβικών ΘΕ σε νοσηλευόμενους ασθενείς με ΕΚ συγκριτικά με αυτή των μαρτύρων, οι οποίοι αποτελούν νοσηλευόμενους ασθενείς χωρίς ΙΦΕΝ. Ακριβέστερα υπολογίστηκε 1,86% στους ασθενείς με ΕΚ και 1,13% στην ομάδα μαρτύρων. Αντιθέτως μικρότερη επίπτωση καταγράφηκε στους ασθενείς με NC, όμοια περίπου με την ομάδα μαρτύρων (1,22% vs 1,13%). Επομένως ο σχετικός κίνδυνος των ασθενών με ΕΚ ανεδείχθη μεγαλύτερος από τους ασθενείς με NC (1,65 vs 1,1). Αναλυτικότερα παρουσιάζονται τα αποτελέσματα στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 39: Συχνότητα θρομβοεμβολικών επεισοδίων μελέτης Saleh et al.

Θρομβώσεις ΙΦΕΝ- n (%)	Θρομβώσεις ΕΚ-n (%)	Θρομβώσεις NC - n(%)	Θρομβώσεις Μάρτυρες-n(%)	Ποσοστό Θρομβώσεων ΙΦΕΝ/Ποσοστό Θρομβώσεων Μαρτύρων
43000 (1,4%)	21000 (1,86%)	22000 (1,22%)	10.421.000 (1,13%)	1,23

Αυξημένη πιθανότητα και έκτη σε συχνότητα από τις συνολικές μελέτες κοόρτης για θρομβοεμβολικά επεισόδια στους ασθενείς με ΙΦΕΝ επιβεβαίωσαν και οι Grainge et al [25] συγκριτικά με ασθενείς χωρίς ΙΦΕΝ. Εδώ μάλιστα υπολογίστηκε η επίπτωση θρομβώσεων σε

νοσηλευόμενους και μη ασθενείς με ΙΦΕΝ σε διαφορετικές φάσεις της νόσου και παράλληλα η επίπτωση θρομβώσεων νοσηλευόμενων και μη ατόμων που δεν πάσχουν από ΙΦΕΝ. Συνολικά οι ασθενείς με ΙΦΕΝ είχαν υψηλότερο κίνδυνο για εμφάνιση θρόμβωσης έναντι της ομάδας μαρτύρων (HR= 3,4 95% CI 2,7-4,3) κάτι που οξύνθηκε κατά την ενεργή νόσο (Επίπτωση: 8,4/1000 ανθρωπο-έτη, 95% CI 5,5-12,8). Αξιοσημείωτο είναι ότι ο σχετικός κίνδυνος αυξήθηκε περισσότερο κατά την έξαρση της ΙΦΕΝ σε εξωνοσοκομειακούς ασθενείς (HR=15,8, 95% CI 9,8-25,5) παρά σε νοσηλευόμενους (HR=3,2 95% CI 1,7-6,3). Ο απόλυτος κίνδυνος για θρόμβωση παρέμεινε πολύ υψηλός κατά τη νοσηλεία των ασθενών με ΙΦΕΝ ακόμα και κατά την ύφεση της νόσου, όπως επίσης και εξωνοσοκομιακά κατά την έξαρση και κατά την χρόνια νόσο αν και χαμηλότερος συγκριτικά με τον κίνδυνο κατά την νοσηλεία αυτών των ασθενών. Αναλυτικότερα παρουσιάζονται τα αποτελέσματα στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 40: Συχνότητα θρομβοεμβολικών επεισοδίων μελέτης Grainge et al.

Θρομβώσεις ΙΦΕΝ-η (%)	Θρομβώσεις Μάρτυρες-η(%)	Ποσοστό Θρομβώσεων ΙΦΕΝ/Ποσοστό Θρομβώσεων Μαρτύρων
139 (1,01%)	165 (0,23%)	4,39

Οι Chung et al [28] αμέσως μετά σε συχνότητα αποδεικνύουν και αυτοί με τη σειρά τους την αυξημένη επίπτωση ΘΕ επεισοδίων στους νοσηλευόμενους ασθενείς με ΙΦΕΝ συγκριτικά με αυτή των μαρτύρων και συγκεκριμένα οι συγγραφείς υπολογίζουν σχεδόν δύο φορές πιο αυξημένο θρομβοεμβολικό κίνδυνο μεταξύ των δύο (HR= 1,98 95% CI=1,45-2,70), παρόλο το μειωμένο ποσοστό θρομβώσεων συγκριτικά με τις προηγούμενες μελέτες, αν και αυτό μπορεί να εξηγηθεί εν μέρη λόγω της διεξαγωγής της μελέτης σε Ασιατικό πληθυσμό. Αναλυτικότερα παρουσιάζονται τα αποτελέσματα στον παρακάτω πίνακα

Πίνακας 41: Συχνότητα θρομβοεμβολικών επεισοδίων μελέτης Chung et al.

Θρομβώσεις ΙΦΕΝ-η (%)	Θρομβώσεις Μάρτυρες-η(%)	Ποσοστό Θρομβώσεων ΙΦΕΝ/Ποσοστό Θρομβώσεων Μαρτύρων
90 (0,78%)	195 (0,42%)	1,85

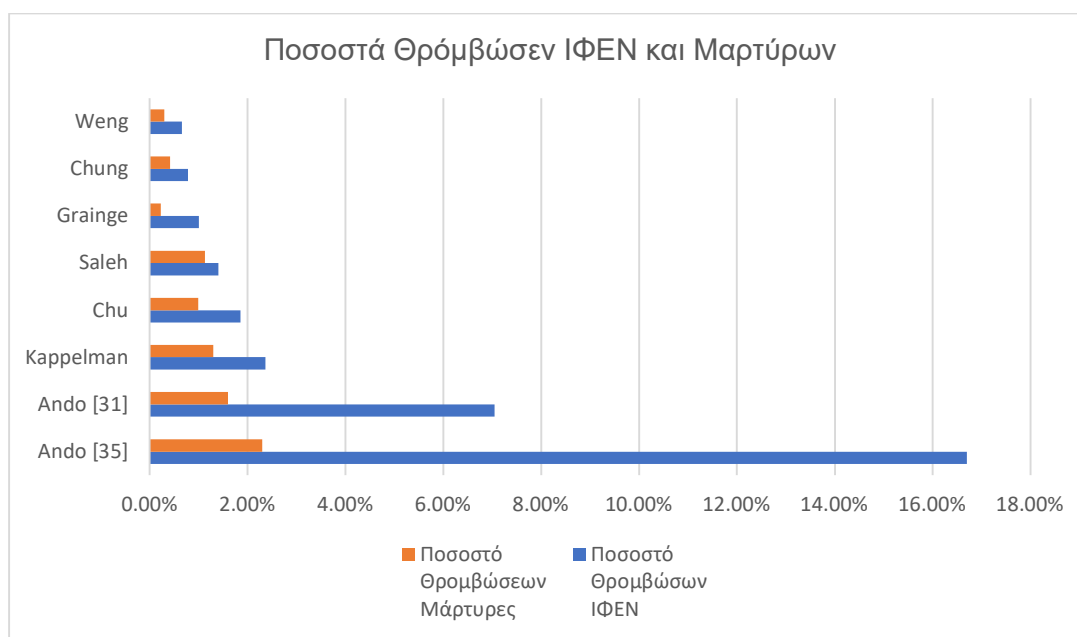
Οι Weng et al [29], που επίσης διεξήγαγαν μελέτη κοόρτης σε εθνικό επίπεδο σε Ασιατικό πληθυσμό αναδεικνύουν και αυτοί χαμηλό ποσοστό θρομβώσεων συγκριτικά με τις προηγούμενες μελέτες, αλλά περίπου δύο φορές πιο αυξημένο από τον ομάδα μαρτύρων. Και αυτοί αντιστοίχως όπως έχει αναφερθεί και σε προηγούμενες μελέτες αποδεικνύουν την αύξηση σχετικού κινδύνου ΘΕ επεισοδίων σε μικρότερες ηλικιακές ομάδες. Συσχέτιση βρέθηκε εδώ και μεταξύ του γυναικείου φύλου και της αύξησης του κινδύνου σύμφωνα με τους συγγραφείς. Αναλυτικότερα παρουσιάζονται τα αποτελέσματα στον παρακάτω πίνακα

Πίνακας 42: Συχνότητα θρομβοεμβολικών επεισοδίων μελέτης Weng et al.

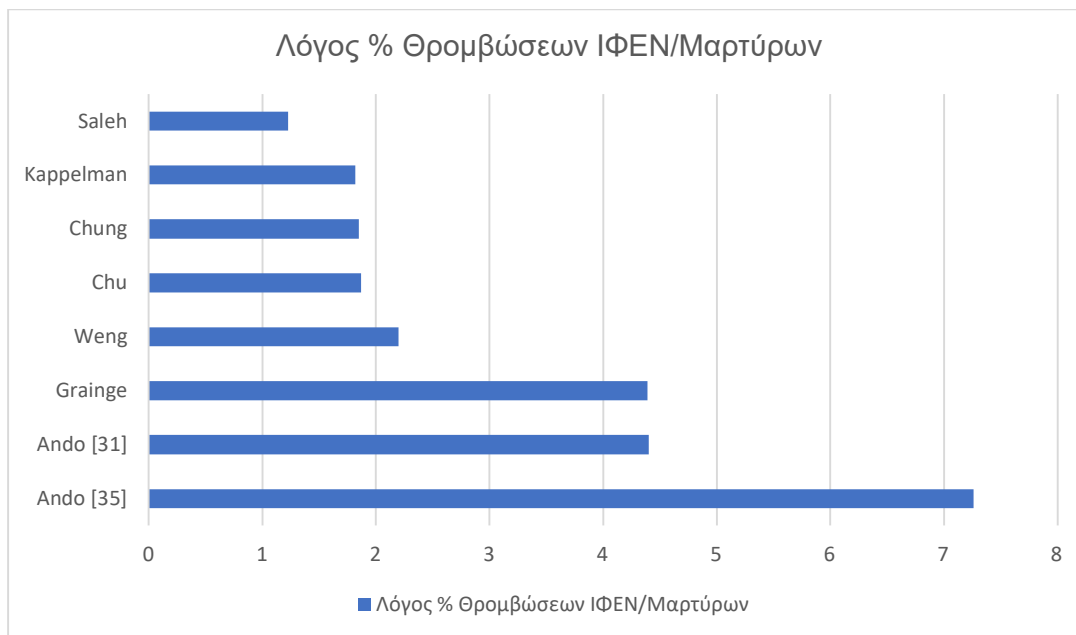
Θρομβώσεις ΙΦΕΝ- n (%)	Θρομβώσεις ΕΚ-η (%)	Θρομβώσεις NC - η(%)	Θρομβώσεις Μάρτυρες-η(%)	Ποσοστό Θρομβώσεων ΙΦΕΝ/Ποσοστό Θρομβώσεων Μαρτύρων
21 (0,66%)	14 (0,56%)	7 (1,02%)	96 (0,3%)	2,2

Συγκεντρωτικά απεικονίζονται οι 8 μελέτες ασθενών-μαρτύρων στα παρακάτω διαγράμματα.

Διάγραμμα 1: Σύνολο θρομβοεμβολικών επεισοδίων ασθενών με ΙΦΕΝ και μαρτύρων μελετών κοόρτης.



Διάγραμμα 2: Λόγος ποσοστού θρομβώσεων μεταξύ ασθενών με ΙΦΕΝ και μαρτύρων.



Συνολικά τα ποσοστά θρομβώσεων των ασθενών με ΙΦΕΝ και μαρτύρων από τις 8 μελέτες [23,24,25,28,29,31,35,40] κοόρτης παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 43: Σύνολο θρομβώσεων ασθενών με ΙΦΕΝ και μαρτύρων.

Σύνολο Θρομβώσεων ΙΦΕΝ-η (%)	Σύνολο Θρομβώσεων ΕΚ-η(%)	Σύνολο Θρομβώσεων ΝΚ-η(%)	Σύνολο Θρομβώσεων Μαρτύρων-η (%)	Λόγος % Θρομβώσεων ΙΦΕΝ/Μαρτύρων
44.892/3.035.606 (1,48%)	21.889/1.166.832 (1,88%)	22.344/1.818.154 (1,22 %)	10.429.187/919.304.700 (1,1%)	1,35

Οι μελέτες που ανέδειξαν από τα μεγαλύτερα και τα μικρότερα ποσοστά θρομβώσεων περιγράφονται παρακάτω.

Από την πρώτη μελέτη κοόρτης του πίνακα οι Novacek et al [22] περιγράφουν το ποσοστό υποτροπής θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς με ΙΦΕΝ συγκρίνοντας τις μη- προκλητές θρομβώσεις με μη προκλητά ΘΕ επεισόδια που παρουσιάστηκαν σε ομάδα μαρτύρων και φτάνουν στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς με ΙΦΕΝ έχουν περίπου 2 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο

υποτροπής του πρώτου θρομβοεμβολικού επεισοδίου (31,4% vs 16,3%). Ανεδείχθη μεγαλύτερο το ποσοστό υποτροπής σε ασθενείς με ΙΦΕΝ που το πρώτο τους θρομβοεμβολικό επεισόδιο ήταν απρόκλητο, 32% αυτών των ασθενών έναντι 26,5% των ασθενών με θρόμβωση εκλυόμενη από κάποιον παράγοντα κινδύνου. Το 17% (6/35) των υποτροπών σε ασθενείς με ΙΦΕΝ εκλύθηκαν από χειρουργική επέμβαση ή τραυματισμό, μετά τα οποία 4 από τους 6 ασθενείς δεν έλαβαν θρομβοπροφύλαξη. Οι ασθενείς με ΙΦΕΝ και υποτροπιάζουσα φλεβοθρόμβωση ήταν νεότεροι, έλαβαν μικρότερης διάρκειας θρομβοπροφύλαξη και είχαν υψηλότερες τιμές παράγοντα VIII. Αναλυτικότερα παρουσιάζονται τα αποτελέσματα στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 44: Σύνολο υποτροπών Θρόμβωσης στην μελέτη Novacek.

Υποτροπή ΕΒΦΘ ΙΦΕΝ-n (%)	Υποτροπή ΕΒΦΘ Μάρτυρες-n (%)	Λόγος % Υποτροπής ΙΦΕΝ/Μαρτύρων
27/86 (31,4)	204/1255 (16,3)	1,92

Οι Ananthakrishnan et al [21] ανέδειξαν ένα από τα μεγαλύτερα ποσοστά θρομβώσεων της εργασίας όπου 760 από τους 11.068 (6,86%) νοσηλευόμενους ασθενείς εμφάνισαν κάποια φλεβική θρόμβωση. Μεγαλύτερο ποσοστό θρομβώσεων παρουσίασαν οι ασθενείς με ΕΚ έναντι των ασθενών με NC (6,17% vs 7,6%).

Στη συνέχεια υψηλό επίσης θρομβοεμβολικό κίνδυνο σε ασθενείς με ΙΦΕΝ και θρόμβωση υπολόγισαν στην μελέτη τους οι Paray et al [19], με τον επιπολασμό να αναφέρεται 5,6% με το 90% αυτών να καταλαμβάνουν τα επεισόδια της ΕΒΦΘ και της πνευμονική εμβολής και το υπόλοιπο 10% να αποτελούν επεισόδια εγκεφαλικής φλεβικής θρόμβωσης, θρόμβωσης πυλαίας, σπληνικής φλέβας και μεσεντέριων φλεβών. Αναλυτικότερα παρουσιάζονται τα αποτελέσματα στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 45: Συχνότητα θρομβοεμβολικών επεισοδίων μελέτης Paray et al.

Θρομβώσεις ΙΦΕΝ-n (%)	Θρομβώσεις ΕΚ-n (%)	Θρομβώσεις NC-n (%)
157/2784 (5,6)	46/889 (5,5)	109/1676 (6,5)

Οι Andrade et al [26] ανέδειξαν αρκετά αυξημένο επιπολασμό ΘΕ στους ασθενείς με ΙΦΕΝ της τάξεως του 5,1%. Τα μισά από τα επεισόδια (n=28) σημειώθηκαν σε εξωνοσοκομειακούς ασθενείς και από αυτούς οι μισοί είχαν ενεργή νόσο. Μεγάλη σημασία να αναφερθεί έχει ότι 20 από τους 56 ασθενείς με θρόμβωση ελάμβαναν θρομβοπροφύλαξη και όλοι αποτελούσαν νοσηλευόμενους ασθενείς. Κάτι που υποδεικνύει ένα μεγάλο κενό των κατευθυντήριων οδηγιών όσον αφορά σχετικά με την δοσολογία της θρομβοπροφύλαξης αλλά και με τον πληθυσμό που μπορεί να επωφεληθεί λαμβάνοντας υπόψιν τους παράγοντες κινδύνου που διαθέτει.

Οι Vegh et al [27] σημείωσαν μία από τις μικρότερες επιπτώσεις θρόμβωσης των μελετών της τάξεως 1,03/1000 ανθρωπο-έτη. Λίγο υψηλότερη σημειώθηκε στους ασθενείς με ΕΚ αλλά χωρίς σημαντική στατιστική σημασία (1,10 vs 0,94). Οι συγγραφείς κατέληξαν σε άμεση συσχέτιση

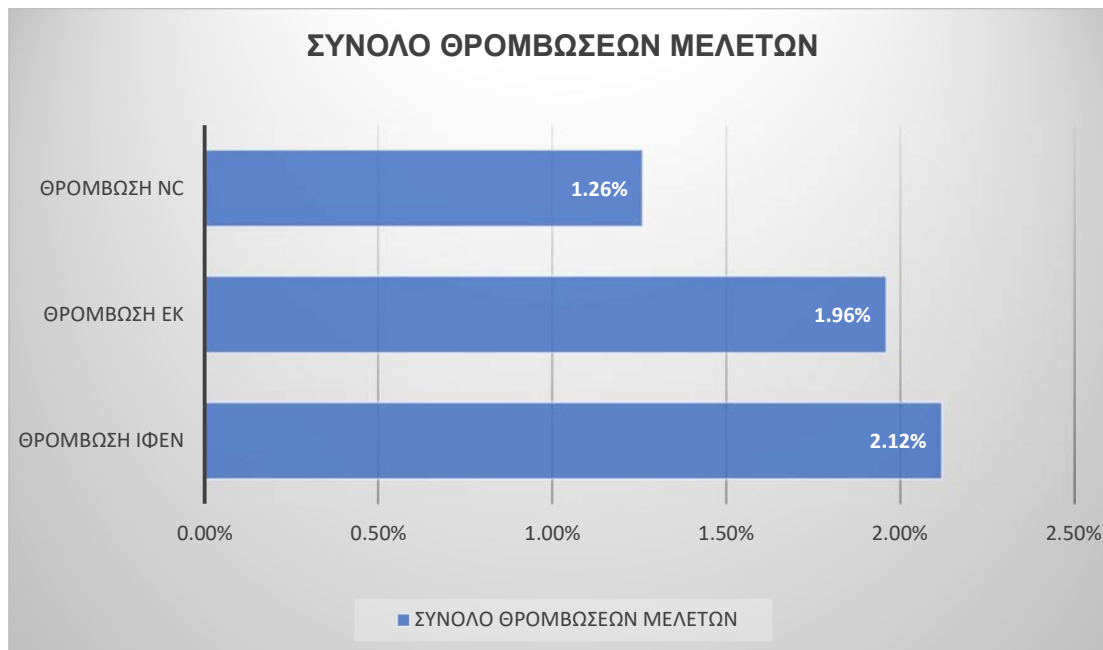
αύξησης του κινδύνου σε άνδρες (1,34/1000 ανθρώπο-έτη) και σε ασθενείς με κεραυνοβόλο ΕΚ. Η αιτία της χαμηλότερης επίπτωσης συγκριτικά με την λοιπή βιβλιογραφία μπορεί να εξηγηθεί ενδεχομένως από το γεγονός ότι η συλλογή ασθενών δεν πραγματοποιήθηκε από κέντρα αναφοράς ασθενών με ΙΦΕΝ.

Όσον αφορά στη συχνότητα των σπλαχνικών θρομβώσεων συγκεκριμένα οι Puig et al [16] ασχολήθηκαν αποκλειστικά με τη θρόμβωση σπλαχνικών φλεβών στα ευρήματα των οποίων ο επιπολασμός των σπλαχνικών φλεβικών θρομβώσεων από το αρχείο ασθενών της ΕΝΕΙΔΑ έφτασε το 0,13% ένα αρκετά χαμηλό ποσοστό συγκριτικά με την πολυκεντρική μελέτη των Landman et al [14] η οποία έφτασε το 2,4 %. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί σύμφωνα με τους συγγραφείς από την ομοιότητα της συμπτωματολογίας κατά την έξαρση της ΙΦΕΝ και της θρόμβωσης σπλαχνικών φλεβών, ως εκ τούτου αποδίδονται τα συμπτώματα στην έξαρση της νόσου και δεν υποβάλλονται σε απεικόνιση πολλές φορές οι ασθενείς. Στην πραγματικότητα το ένα τέταρτο των περιπτώσεων διαγνώστηκαν τόσο στην ομάδα της ΕΝΕΙΔΑ όσο και στην συστηματική ανασκόπηση τυχαία κατά τη διενέργεια αξονικής τομογραφίας κοιλίας καθώς πολλοί ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί και αυτό εξηγείται στην μελέτη από τα απεικονιστικά ευρήματα των ασθενών που είναι συμβατά με χρόνια σπλαχνική θρόμβωση, το ποσοστό των οποίων έφτασε έως 16%. Παραδόξως ενώ τα περισσότερα επεισόδια σπλαχνικής θρόμβωσης εμφανίστηκαν κατά την έξαρση της νόσου σε ένα πολύ μικρό ποσοστό χορηγήθηκε προφυλακτική θρομβοπροφύλαξη όπως και ενδείκνυται στις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες [16]

Οι Ashamalla et al [17] επίσης διεξήγαγαν μελέτη που αφορούσε στον επιπολασμό των σπλαχνικών φλεβικών θρομβώσεων σε νοσηλευόμενους με ΙΦΕΝ κατά την έξαρση της νόσου. Ο επιπολασμός υπολογίστηκε 16%, ποσοστό που διαφέρει σημαντικά με την προηγούμενη μελέτη κάτι που μπορεί να εξηγηθεί βέβαια και από τον αρκετά μικρότερο αριθμό ασθενών αυτής της μελέτης. Και εδώ ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών, περίπου 33%, είχαν απεικονιστικά ευρήματα συμβατά με χρόνια φλεβική θρόμβωση πυλαίας-μεσεντερίου, στοιχείο που επιβεβαιώνει τους προηγούμενους μελετητές, ότι οι ασθενείς σε ένα μεγάλο ποσοστό δεν παρουσιάζουν συμπτωματολογία και παραμένουν αδιάγνωστοι.

Στο παρακάτω σχήμα 5 απεικονίζεται το ποσοστό Θρομβώσεων σε ασθενείς με ΙΦΕΝ από το σύνολο των μελετών. Στον πίνακα 46 απεικονίζονται συνολικά όλες οι μελέτες με το σύνολο θρομβοεμβολικών επεισοδίων, τον τύπο θρόμβωσης, τον επιπολασμό και την επίπτωση αυτών.

Σχήμα 5: Συνολικές θρομβώσεις μελετών σε ασθενείς με ΕΚ και ΝΚ.



Πίνακας 46: Τύπος και αριθμός θρομβοεμβολικών επεισοδίων μελετών.

Μελέτες	Αριθμός Θρομβώσεων NC/EK	ΕΒ ΦΘ (n)	ΠΕ	Θρόμβωση Πυλαίας Φλέβας (n)	Θρόμβωση μεσεντέριων φλεβών (n)	Θρόμβωση σπληνικής φλέβας (n)	Εγκεφαλική Φλεβική ή Θρόμβωση (n)	Αρτηριακές Θρομβώσεις (n)	Λοιπές Φλεβικές Θρομβώσεις (n)	Επιπολασμός % ή Επίπτωση (I) py Θρόμβωσης NC/EK
1.Puig et al	49 35/14 72 επεισόδια			43	24	5				0,18%
2.Puig et al	318 164/154 286 επεισόδια			178	74	34				
3.Ashamalla et al	132 63/42			96	36					16,2% 12,6/13,5%

4.Campos et al	28 12/16	3	7		1			17		3,62 % 2,9/4,4%
5. Papay et al	157 109/46	78	64	4	2	1	7		1	5,65 % 6,1/5,17 %
6.Lize Bollen et all	84 53/31	28	16					14	26	
7.Ananthakrishnan et al	760 340/420									6,87 % 6,16/6,66 %
8.Novacek et al	116 77/39	70	46							4,13%
9. Saleh et al	43000 22000/21000	34000	9000							I: 1,47 % 1,22/1,86
10.Kappelman et al	1181 327/854	681	501							I: 2,37 2,29/2,42/1000 py
11.Grainge MJ et al	139									I: 2,6/1000py
12.Andrade et al	56 37/1972 επεισόδια	31	13	5	6				17	5,1% 5,7/4,30%
13.Vegh et al	19 5/1422 επεισόδια	15	5		2					I:1,03/1000 py 0,94/1,10/1000py
14.Chung et al	90	64	26							I:1,38/1000 py
15.Weng et al	21 7/1423 επεισόδια	16	7							I:1,15/1000 py 2,07/0,94py
16. Alatri et al	90 45/45106 επεισόδια	63	43							3,9% 3,4/4,7%
17. Ando et al	24 9/15		4	6			2		12	I:7,1% 3,6/1,7%
18.McCurdy et al	47 33/14	23	15	5					4	I:3 %
19.Benlice et al	614 260/354									2,5% 2,3/2,7%
20. Brady et al	235 113/121	131	33		71					3,3% 2,3/5,8%
21. Ando et al	7 1/6	3	1	1					2	I : 16,7% 5,0/27,2 %
22.Kaplan et al	48 0/48	17	9	22						4,71%
23.Scoville et al	204 96/108	110	66	27			1			
24.Wallaert et al	225 59/166242 επεισόδια	178	64							2,25% 1,09/3,3%

25.Kuy et al	28820 30.852 επεισόδια	854 7	360 6	429				18270		6%
26. Chu et al	430									I: 2,8/1000py
27.Liu et al	46 20/26	30	7	6	1	1			1	0,56% 0,49/0,6%
28.Isene et al	19 4/15 23 επεισόδια	18	5							I: 1,79/1000py 1,2/2,06 1000py
29.Schlick et al	538 300/238 209 επεισόδια	173	36							
30.Levartovsky et al	36 18/18 42 επεισόδια	28	14							
Σύνολο	77533 24187/2 3836	443 06	135 88	822	217	41	10	18301	63	

ΕΒΦΘ-Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, ΠΕ-Πνευμονική εμβολή, Ι-Επίπτωση

3.2.5 - Παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση θρόμβωσης σε ασθενείς με ΙΦΕΝ

Η πρώτη μελέτη που κατέγραψε παράγοντες κινδύνου στους ασθενείς με θρόμβωση και ΙΦΕΝ είναι οι Puig et al [16], οι οποίοι από το αρχείο ασθενών της ENEIDA διαπίστωσαν ότι 51% των ασθενών έχουν ενεργή νόσο, 16,3% έχουν στο ιστορικό τους προηγηθέν ΘΕ επεισόδιο και 22,4% ελάμβαναν ήδη θρομβοπροφύλαξη με Ηπαρίνη Χαμηλού Μοριακού Βάρους (ΗΧΜΒ). Αντιστοίχως από τη συστηματική ανασκόπηση, το δεύτερο μέρος της μελέτης τους, διαπιστώθηκε ότι το 30,8% είχαν ενεργή νόσο και 5,03% ελάμβαναν ήδη ΗΧΜΒ. Συνοδά 24,4% και 33,6% αντιστοίχως από το πρώτο και δεύτερο μέρος της μελέτης ελάμβαναν κορτικοστεροειδή. Στον παρακάτω πίνακα αναγράφονται αναλυτικότερα οι παράγοντες κινδύνου.

Πίνακας 47: Αριθμός ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση και παράγοντες κινδύνου μελέτης Puig et al.

Συνολικά ΘΕ επεισόδια	Ενεργή νόσος	Θρομβοπροφύλαξη	CS	Προηγηθείσα Θρόμβωση
367	123	27	119	8

Η δεύτερη μελέτη που σύλλεξε δεδομένα ως προς τους παράγοντες κινδύνου είναι οι Campos et al [18], οι οποίοι διαπίστωσαν ότι 39,2% των νοσηλευόμενων ασθενών έπασχε από ΙΦΕΝ, η οποία ήταν σε έξαρση. Κατέγραψαν επίσης ότι το 60,7% των θρομβώσεων αποτελούσαν αρτηριακές θρομβώσεις. Στον παρακάτω πίνακα αναγράφονται αναλυτικότερα οι παράγοντες κινδύνου.

Πίνακας 48: Αριθμός ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση και παράγοντες κινδύνου μελέτης Campos et al.

Σύνολο ΘΕ επεισόδια	Ενεργή νόσος	Υποτροπή	Πανκολίτιδα/Ειλεοκολική εντόπιση
28	11	1	6/3

Η τρίτη μελέτη που ασχολήθηκε με τους παράγοντες κινδύνου στους ασθενείς με ΙΦΕΝ και θρομβοεμβολικά επεισόδια είναι οι Paray et al [19], οι οποίοι από τους 157 συνολικά ασθενείς με φλεβικές θρομβώσεις διαπίστωσαν ότι το 22,3% (n= 35) ήταν νοσηλευόμενοι και το 77,7% (n=122) εξωτερικοί ασθενείς. Οι 60,9% (n=78) έπασχαν από έξαρση της νόσου. Το 23% ήταν προκλητές θρομβώσεις, ενώ οι περισσότερες και συγκεκριμένα το 77% ήταν απρόκλητες. Από το σύνολο των ασθενών το 42,3% ελάμβανε κορτικοστεροειδή. Στη συνέχεια το 77,7% των ασθενών με προκλητές θρομβώσεις υποβλήθηκε σε κάποια χειρουργική επέμβαση το προηγούμενο πρόσφατο χρονικό διάστημα. Επιπροσθέτως το 24,8% των συνολικών ασθενών παρουσίασε υποτροπή ΘΕ επεισοδίου. Στον παρακάτω πίνακα αναγράφονται αναλυτικότερα οι παράγοντες κινδύνου.

Πίνακας 49: Αριθμός ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση και παράγοντες κινδύνου μελέτης Paray et al.

Συνολικά ΘΕ επεισόδια	Νοσηλευόμενοι	Εξωτερικοί ασθενείς	Ενεργή νόσος	Προκλητές Θρομβώσεις-Χειρουργείο	Απρόκλητες Θρομβώσεις	Λήψη CS	Υποτροπή	Προηγούμενο Χειρουργείο	Πανκολίτιδα/Ειλεοκολική εντόπιση
157	35	122	78	36-28	121	58	39	28	35/40

Στη συνέχεια οι Bollen et al [20], συμπέραναν ότι ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση για την ακρίβεια το 62% παρουσίασε ΘΕ επεισόδιο μη εκλυόμενο από κάποιον παράγοντα κινδύνου. Επίσης το 71% (n=60) έπασχε από έξαρση της νόσου, 36% ελάμβανε θεραπεία με κορτικοστεροειδή, το 33% (n=28) υπεβλήθη σε κάποια χειρουργική επέμβαση μήνες προ του πρώτου επεισοδίου και το 30% παρουσίασε υποτροπή ΘΕ επεισοδίου. Αξίζει να

σημειωθεί ότι από τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε κάποια χειρουργική επέμβαση μόνο το 17% έλαβε μετεγχειρητικά θρομβοπροφύλαξη, αν και βέβαια οι περισσότερες θρομβώσεις συνέβησαν πριν το 2005 που πιθανά τότε να μην διευκρινιζόταν από τις υπάρχουσες οδηγίες ο τύπος ή η διάρκεια θρομβοπροφύλαξης. Σημειώθηκαν και αρτηριακές θρομβώσεις στη συγκεκριμένη μελέτη, συνολικά αποτέλεσαν το 16,6% των θρομβώσεων. Στον παρακάτω πίνακα αναγράφονται αναλυτικότερα οι παράγοντες κινδύνου.

Πίνακας 50: Αριθμός ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση και παράγοντες κινδύνου μελέτης Bollen et al.

Συνολικά ΘΕ επεισόδια	Ενεργή νόσος	Υποτροπή	CS	Προηγθέν Χειρουργείο	Θρομβοπροφύλαξη	Απρόκλητες Θρομβώσεις
84	60	25	30	28	4	52

Οι Ananthakrishnan et al [21] συμπέραναν ότι η επίπτωση των ΘΕ αυξάνεται εκθετικά μετά από νοσηλεία των ασθενών με ΙΦΕΝ. Αύξηση στον κίνδυνο προκαλεί επίσης και η αύξηση της ηλικίας και η αγωγή με κορτικοστεροειδή. Αντιθέτως έφτασαν στο συμπέρασμα ότι η θρομβοπροφύλαξη κατά τη νοσηλεία προστατεύει κατά των ΘΕ επεισοδίων που προκύπτουν μετά τη νοσηλεία. Συνολικά 760 ασθενείς παρουσίασαν κάποια θρόμβωση, από αυτούς το 56,7% ήταν νοσηλευόμενοι αλλά και ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών, συνολικά το 36,3%, αποτελούσαν εξωτερικούς ασθενείς. Το 18,4% υπεβλήθη σε κάποια χειρουργική επέμβαση προ του επεισοδίου και το 93% είχαν στο ιστορικό τους προηγηθείσα νοσηλεία στο πρόσφατο χρονικό διάστημα. Στον παρακάτω πίνακα αναγράφονται αναλυτικότερα οι παράγοντες κινδύνου.

Πίνακας 51: Αριθμός ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση και παράγοντες κινδύνου μελέτης Ananthakrishnan et al.

Συνολικά ΘΕ επεισόδια	Νοσηλευόμενοι	Εξωτερικοί	Προηγθέν χειρουργείο	Προηγηθείσα Νοσηλεία
760	431	276	140	707

Οι Novacek et al [22] διεξήγαγαν μελέτη με σκοπό να εντοπίσουν το ποσοστό υποτροπής θρομβώσεων σε ασθενείς με ΙΦΕΝ. Συνέκριναν 86 ασθενείς με μη προκλητές θρομβώσεις από τους συνολικούς 116 με θρόμβωση και ΙΦΕΝ, με 1255 ασθενείς χωρίς ΙΦΕΝ με απρόκλητα ΘΕ επεισόδια και συμπέραναν μεγαλύτερο κίνδυνο υποτροπής στους ασθενείς με ΙΦΕΝ (31,4% vs 16,3%). Από τους συνολικούς ασθενείς με ΙΦΕΝ και θρόμβωση το 30,1% παρουσίασε υποτροπή, στο 25,8% προκλήθηκε το επεισόδιο από κάποια χειρουργική επέμβαση και 47,4% (54,2% των ασθενών με υποτροπή) είχαν ενεργή νόσο. Επίσης 64% των ασθενών με ΕΚ είχαν πανκολίτιδα και 40,2% των ασθενών με ΝC είχαν ειλεοκολική εντόπιση. Στον παρακάτω πίνακα αναγράφονται αναλυτικότερα οι παράγοντες κινδύνου.

Πίνακας 52: Αριθμός ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση και παράγοντες κινδύνου μελέτης Novacek et al.

Συνολικά ΘΕ επεισόδια	Ενεργή Νόσος	Υποτροπή	CS	Προηγθέν Χειρουργείο	Πανκολίτιδα/Ειλεοκολική εντόπιση	Απρόκλητες Θρομβώσεις
116	55	35	47	30	25/31	86

Οι Karpelman et al [24] κατέληξαν και αυτοί σε συσχέτιση των εντοπισμένων θρομβώσεων σε ασθενείς με ΙΦΕΝ με τη λήψη κορτικοστεροειδών και ενεργή νόσο χωρίς να παραχωρούν αριθμητικά στοιχεία για αυτούς τους ασθενείς. Από τα συνολικά επίσης 1181 επεισόδια το 80% ήταν απρόκλητα. Στον παρακάτω πίνακα αναγράφονται αναλυτικότερα τα στοιχεία.

Πίνακας 53: Αριθμός ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση και παράγοντες κινδύνου μελέτης Karpelman et al.

Συνολικά ΘΕ επεισόδια	Απρόκλητες Θρομβώσεις
1181	945

Οι Grainge et al [25] στη μελέτη κοόρτης που διεξήγαγαν κατέληξαν σε άμεση συσχέτιση μεταξύ της ενεργότητας της ΙΦΕΝ και του θρομβοεμβολικού κινδύνου. Μάλιστα διαπίστωσαν ότι ο σχετικός κίνδυνος αυξάνεται περισσότερο κατά την έξαρση της νόσου σε εξωτερικούς παρά σε νοσηλευόμενους ασθενείς ενώ ο απόλυτος κίνδυνος είναι μεγαλύτερος στους ενδονοσοκομειακούς ασθενείς. Η ολική επίπτωση είναι πιο αυξημένη κατά τη νοσηλεία και σε εξωτερικούς ασθενείς κατά την έξαρση της νόσου. Από τους εξωτερικούς ασθενείς με ΙΦΕΝ και θρόμβωση που αποτελούν το 65,5% του συνόλου βρέθηκε ότι το 24,1% είχαν ενεργή νόσο, ενώ από τους νοσηλευόμενους που αποτελούν το 34,5% των ασθενών, υπολογίστηκε να έχει έξαρση της νόσου το 25%. Στον παρακάτω πίνακα αναγράφονται αναλυτικότερα οι παράγοντες κινδύνου.

Πίνακας 54: Αριθμός ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση και παράγοντες κινδύνου μελέτης Grainge et al.

Συνολικά ΘΕ επεισόδια	Νοσηλευόμενοι	Εξωτερικοί	Ενεργή νόσος
139	48	91	34

Οι Andrade et al [26] στη μελέτη τους κατέληξαν ότι το 50% των ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση αποτελούσαν εξωτερικούς ασθενείς, το 73 % είχε ενεργή νόσο, 29% υπεβλήθη σε χειρουργική επέμβαση προ του επεισοδίου, 19,6% υπεβλήθη κατά τη διάγνωση της φλεβοθρόμβωσης και στο 29% των ασθενών προηγήθηκε νοσηλεία σε νοσοκομείο. Επίσης το 41% των ασθενών ελάμβανε κορτικοστεροειδή (CS) και 10,7% είχαν θετικό ιστορικό θρόμβωσης. Αξιοσημείωτο είναι ότι το 71,4% των νοσηλευόμενων ασθενών βρισκόταν ήδη υπό προφυλακτική

αντιπηκτική αγωγή. Στον παρακάτω πίνακα αναγράφονται αναλυτικότερα οι παράγοντες κινδύνου.

Πίνακας 55: Αριθμός ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση και παράγοντες κινδύνου μελέτης Andrade et al.

Συνολικά ΘΕ επεισόδια	Νοσηλευόμενοι	Εξωτερικοί	Προηγούμενη Νοσηλεία	CS	Προηγούμενη Θρόμβωση	Προηγούμενο Χειρουργείο	Θρομβοπροφύλαξη
56	28	28	16	23	6	27	20

Στη μελέτη των Vegh et al [27] το 21% των ασθενών με θρόμβωση διαγνώστηκε κατά τη χειρουργική επέμβαση, το 73% είχε ενεργή νόσο, το 21% είχε προηγούμενη θρόμβωση και το 73,6% των ασθενών με ΘΕ επεισόδια ήταν υπό κορτιζονοθεραπεία. Στον παρακάτω πίνακα αναγράφονται αναλυτικότερα οι παράγοντες κινδύνου.

Πίνακας 56: Αριθμός ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση και παράγοντες κινδύνου μελέτης Vegh et al.

Συνολικά ΘΕ επεισόδια	Ενεργή νόσος	Προηγούμενο Χειρουργείο	Προηγούμενη Θρόμβωση	CS	Πανκολίτιδα/Ειλεοκολική εντόπιση
19	14	4	4	14	3/3

Οι Alatri et al [30] στην μελέτη τους υποστηρίζουν την άμεση αύξηση του κινδύνου θρόμβωσης σε ασθενείς με ΕΚ οι οποίοι υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση που σχετίζεται με τη νόσο καθώς και σε ασθενείς με ΕΚ που πάσχουν από πανκολίτιδα. Συγκριτικά περισσότεροι ασθενείς με ΝΚ και θρόμβωση υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση σχετιζόμενη με τη νόσο από τους ασθενείς με ΙΦΕΝ χωρίς θρόμβωση (51,% vs 35,8%) και το ίδιο συνέβη και στους ασθενείς με ΕΚ (22,2% vs 6,8%). Ωστόσο οι συγγραφείς απέδειξαν άμεση συσχέτιση των ασθενών με ΕΚ που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση σχετιζόμενη με τη νόσο τους με την αύξηση του θρομβοεμβολικού κινδύνου. Το 55,5% των ασθενών με ΕΚ έπασχε από πανκολίτιδα και το 44,4% των ασθενών με ΝΚ είχε ειλεοκολική εντόπιση της νόσου. Το 73,3% ελάμβανε κορτικοστεροειδή. Στον παρακάτω πίνακα αναγράφονται αναλυτικότερα οι παράγοντες κινδύνου.

Πίνακας 57: Αριθμός ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση και παράγοντες κινδύνου μελέτης Alatri et al.

Συνολικά ΘΕ επεισόδια	Προηγούμενο Χειρουργείο	CS	Πανκολίτιδα/Ειλεοκολική εντόπιση
90	33	66	25/20

Οι Ando et al [31] κατέληξαν μετά από την ανάλυση της μελέτης τους ότι η ηλικία άνω των 50 ετών και η διενέργεια χειρουργικής επέμβασης στους ασθενείς με ΙΦΕΝ αποτελούν παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση θρόμβωσης. Από τον πληθυσμό που ανέλυσαν διαπίστωσαν ότι το 41% των ασθενών με θρόμβωση είχε ιστορικό προηγηθείσας χειρουργικής επέμβασης, το 66% έπασχε από έξαρση της νόσου και το 41,5 % βρισκόταν υπό κορτιζονοθεραπεία. Επίσης το 86,6% των ασθενών με ΕΚ έπασχαν από πανκολίτιδα και το 54,5% των ασθενών με ΝC είχαν ειλεοκολική εντόπιση της νόσου. Στον παρακάτω πίνακα αναγράφονται αναλυτικότερα οι παράγοντες κινδύνου.

Πίνακας 58: Αριθμός ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση και παράγοντες κινδύνου μελέτης Ando et al [31]

Συνολικά ΘΕ επεισόδια	Ενεργή νόσος	Προηγηθέν Χειρουργείο	CS	Πανκολίτιδα/Ειλεοκολική εντόπιση
24	16	10	10	13/6

Οι McCurdy et al [32] προσπάθησαν να αναπτύξουν έναν κλινικό προγνωστικό αλγόριθμο για τον θρομβοεμβολικό κίνδυνο των παθολογικών ασθενών μετά από νοσηλεία έτσι ώστε οι ασθενείς με υψηλό κίνδυνο να λαμβάνουν παρατεταμένη θρομβοπροφύλαξη. Τα κριτήρια που συμπεριέλαβαν είναι η διάρκεια νοσηλείας άνω των επτά ημερών, ηλικία άνω των 45 ετών, πολλαπλές νοσηλείες, νοσηλεία σε ΜΕΘ, και τοποθέτηση κεντρικού φλεβικού καθετήρα. Από την ομάδα ασθενών με συμπεριέλαβαν διαπίστωσαν ότι 27,6% υποβλήθηκε σε χειρουργική επέμβαση, 25,5% είχαν ιστορικό προηγηθείσας θρόμβωσης και 64% τέθηκαν υπό κορτιζονοθεραπεία κατά τη νοσηλεία τους. Στον παρακάτω πίνακα αναγράφονται αναλυτικότερα οι παράγοντες κινδύνου.

Πίνακας 59: Αριθμός ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση και παράγοντες κινδύνου μελέτης McCurdy et al.

Συνολικά ΘΕ επεισόδια	Προηγηθέν Χειρουργείο	CS	Προηγηθείσα Θρόμβωση
47	13	30	12

Οι Brady et al [34], κατάφεραν να αποδείξουν τον αυξημένο κίνδυνο για θρομβοεμβολική νόσο των μετεγχειρητικών ασθενών με ΙΦΕΝ. Ανέδειξαν ότι το 3,3% των ασθενών ανέπτυξε θρομβοεμβολικό επεισόδιο μετά την έξοδο από το νοσοκομείο. Από τους συνολικούς ασθενείς της μελέτης 42 έλαβαν θρομβοπροφύλαξη μετεγχειρητικά και 9 από αυτούς παρόλα αυτά παρουσίασε θρομβοεμβολική νόσο (21,5%).

Οι Ando et al [35] στην μελέτη κοόρτης διαπίστωσαν ότι το 57% των ασθενών με θρόμβωση και ΙΦΕΝ ήταν νοσηλεύόμενοι, το ίδιο ποσοστό ελάμβανε κορτιζόνη ως θεραπεία για την ΙΦΕΝ και το 14% ήταν υπό θρομβοπροφύλαξη με ΗΧΜΒ (Ηπαρίνη Χαμηλού Μοριακού Βάρους). Στον παρακάτω πίνακα αναγράφονται αναλυτικότερα οι παράγοντες κινδύνου.

Πίνακας 60: Αριθμός ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση και παράγοντες κινδύνου μελέτης Ando et al [35].

Συνολικά ΘΕ επεισόδια	Νοσηλευόμενοι	Εξωτερικοί	CS	Θρομβοπροφύλαξη
7	4	3	4	1

Οι Kaplan et al [36] στην μελέτη τους αποδεικνύουν την συσχέτιση της κολεκτομής στους ασθενείς με ΕΚ με τον αυξημένο θρομβοεμβολικό κίνδυνο. Η έξαρση της ΙΦΕΝ των ασθενών της μελέτης αντιμετωπίστηκε είτε με επείγουσα χειρουργική επέμβαση, είτε με προγραμματισμένο χειρουργείο, είτε φαρμακευτικά. Διαπιστώθηκε μεγαλύτερη επίπτωση θρομβοεμβολικών επεισοδίων στους ασθενείς που υπεβλήθησαν σε επείγουσα επέμβαση (8,7%) και μετά στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε προγραμματισμένο χειρουργείο (4,9%). Στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν φαρμακευτικά ανεδείχθη η μικρότερη επίπτωση (1,3%). Το 16% των συνολικών παθολογικών ασθενών και περίπου το 90% των χειρουργικών ασθενών έλαβε θρομβοπροφύλαξη. Οι περισσότερες θρομβώσεις αυτής της μελέτης αποτέλεσαν σπλαχνικές φλεβικές θρομβώσεις. Ανεδείχθη ότι το 16,6% των θρομβοεμβολικών επεισοδίων παρουσιάστηκαν σε εξωτερικούς ασθενείς μετά τη νοσηλεία τους. Συνολικά το 89,5% των συνολικών ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση αντιμετωπίστηκε χειρουργικά. Στον παρακάτω πίνακα αναγράφονται αναλυτικότερα οι παράγοντες κινδύνου.

Πίνακας 61: Αριθμός ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση και παράγοντες κινδύνου μελέτης Kaplan et al.

Συνολικά ΘΕ επεισόδια	Εξωτερικοί	Νοσηλευόμενοι	Προηγθέν Χειρουργείο
48	8	40	43

Οι Scoville et al [37], στην μελέτη τους συνέκριναν 204 ασθενείς με ΙΦΕΝ και θρόμβωση με 204 ασθενείς με θρόμβωση που δεν πάσχουν από ΙΦΕΝ καταλήγοντας ότι οι ασθενείς με ΙΦΕΝ παρουσίασαν περισσότερες σπλαχνικές θρομβώσεις ενώ η ομάδα μαρτύρων περισσότερα επεισόδια πνευμονικής εμβολής. Το 65% των ασθενών και στις δύο ομάδες διέθεταν τουλάχιστον έναν παράγοντα κινδύνου. Στους ασθενείς με ΙΦΕΝ υπήρξε μεγαλύτερη συσχέτιση των επεισοδίων με τη λήψη κορτιζόνης και με προηγθείσα χειρουργική επέμβαση. Το ποσοστό θρομβώσεων στην ομάδα ΙΦΕΝ που προέκυψε ενδονοσοκομειακά ήταν μεγαλύτερο από την ομάδα χωρίς ΙΦΕΝ (37% vs 18%) ενώ μεγαλύτερο ήταν το ποσοστό εξωτερικών ασθενών με ΘΕ επεισόδιο στην ομάδα χωρίς ΙΦΕΝ (82% vs 63%). Ωστόσο το μεγαλύτερο μέρος των συνολικών ασθενών με ΙΦΕΝ ανέπτυξε θρόμβωση εξωνοσοκομειακά (57,5%). Από τους ασθενείς που εμφάνισαν θρόμβωση εκτός νοσοκομείου προηγήθηκε νοσηλεία σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών με ΙΦΕΝ (34% vs 17%). Μόνο το 15% των ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση εντός νοσοκομείου έλαβε θρομβοπροφύλαξη. Το 54,4% των ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση είχε ενεργή νόσο και το 36,7% υπεβλήθη σε χειρουργική επέμβαση. Στον παρακάτω πίνακα αναγράφονται αναλυτικότερα όλοι οι παράγοντες κινδύνου των ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση.

Πίνακας 62: Αριθμός ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση και παράγοντες κινδύνου μελέτης Scoville et al.

Συνολικά ΘΕ επεισόδια	Νοσηλευόμενοι	Εξωτερικοί	Προηγηθέν Χειρουργείο	Ενεργή νόσος	Προηγηθείσα Θρόμβωση	Θρομβοπροφύλαξη	Προηγηθείσα νοσηλεία
204	75	129	75	111	20	33	43

Οι Chu et al [40] στην μελέτη κοόρτης που διεξήγαγαν διαπίστωσαν μεγαλύτερο θρομβοεμβολικό κίνδυνο στους ασθενείς με ΙΦΕΝ συγκριτικά με την ομάδα μαρτύρων καθώς συμπέραναν επίσης ότι οι νοσηλευόμενοι ασθενείς με ΙΦΕΝ έχουν υψηλότερο απόλυτο κίνδυνο ο οποίος αυξάνεται ιδιαιτέρως μετά από χειρουργική επέμβαση. Η προηγηθείσα χειρουργική επέμβαση στους εξωτερικούς ασθενείς που ανέπτυξαν θρόμβωση φαίνεται να μην έπαιξε μεγάλο ρόλο, καθώς και οι δύο ομάδες διέθεταν τον ίδιο απόλυτο κίνδυνο. Οι εξωτερικοί ασθενείς με ΙΦΕΝ είχαν μεγαλύτερο θρομβοεμβολικό κίνδυνο συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς ΙΦΕΝ, ιδιαίτερα κατά την έξαρση της νόσου. Το 90% των ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση ήταν εξωτερικοί ασθενείς με το 29% αυτών να είναι ασθενείς μετά από νοσηλεία. Στο 18,2% των συνολικών ασθενών με θρόμβωση και ΙΦΕΝ προηγήθηκε νοσηλεία, το 15% είχε ενεργή νόσο, το 23% είχε ιστορικό προηγηθείσας ΘΕ νόσου και τέλος το 12,2% υπεβλήθη σε πρόσφατη χειρουργική επέμβαση. Στον παρακάτω πίνακα αναγράφονται αναλυτικότερα οι παράγοντες κινδύνου.

Πίνακας 63: Αριθμός ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση και παράγοντες κινδύνου μελέτης Chu et al.

Συνολικά ΘΕ επεισόδια	Νοσηλευόμενοι	Εξωτερικοί	Προηγηθέν Χειρουργείο	Ενεργή νόσος	Προηγηθείσα Θρόμβωση	Προηγηθείσα νοσηλεία
383	32	351	47	58	88	70

Από την μελέτη των Liu et al [41] καθορίστηκε επίσης άμεση συσχέτιση στους ασθενείς με ΙΦΕΝ μεταξύ του θρομβοεμβολικού κινδύνου και της έξαρση της νόσου, της μεγαλύτερης ηλικίας, της κορτιζονοθεραπείας και τέλος της πανκολίτιδας στους ασθενείς με ΕΚ. Στον παρακάτω πίνακα αναγράφεται ο αριθμός των ασθενών με τους αναφερθέντες στη μελέτη παράγοντες κινδύνου.

Πίνακας 64: Αριθμός ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση και παράγοντες κινδύνου μελέτης Liu et al.

Σύνολο ΘΕ επεισοδίων	Νοσηλευόμενοι	Εξωτερικοί	Ενεργή νόσος	CS	Προηγηθέν Χειρουργείο	Πανκολίτιδα/Είλεοκολική εντόπιση
46	40	6	17	17	17	21/10

Οι Isene et al [42] σημείωσαν μικρότερη επίπτωση ΘΕ επεισοδίων στους ασθενείς με ΙΦΕΝ συγκριτικά με τις προηγούμενες μελέτες. Αναδείχθηκε ότι το 73,6% των θρομβώσεων παρουσιάστηκε σε εξωτερικούς ασθενείς και ότι 10,5% των συμβαμάτων διαγνώστηκε μετά από χειρουργική επέμβαση. Επίσης το 15,7% των ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση έπασχε από έξαρση της νόσου. Στον παρακάτω πίνακα αναγράφονται αναλυτικότερα οι παράγοντες κινδύνου.

Πίνακας 65: Αριθμός ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση και παράγοντες κινδύνου μελέτης Isene et al.

Σύνολο ΘΕ επεισοδίων	Νοσηλευόμενοι	Εξωτερικοί	Ενεργή νόσος	Προηγθέν Χειρουργείο
19	5	14	3	2

Οι Schlick et al [43] ανέπτυξαν έναν κλινικό αλγόριθμο για την στρατολόγηση κινδύνου των μετεγχειρητικών ασθενών με ΙΦΕΝ μετά από κολεκτομή σε έδαφος έξαρσης-υποτροπής της νόσου. Η ΕΚ και η αγωγή με κορτιζόνη ανήκουν στους προεγχειρητικούς παράγοντες κινδύνου. Διεγχειρητικά η ελάχιστη επεμβατική μέθοδος καθώς και η αναστομωτική διαφυγή αποτελούν επιπλέον παράγοντες κινδύνου. Το 37% των ασθενών με θρόμβωση εντοπίστηκε μετά τη νοσηλεία ενώ το 28,2% ελάμβανε κορτιζονοθεραπεία. Στον παρακάτω πίνακα αναγράφονται αναλυτικότερα οι παράγοντες κινδύνου.

Πίνακας 66: Αριθμός ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση και παράγοντες κινδύνου μελέτης Schlick et al.

Σύνολο ΘΕ επεισοδίων	Νοσηλευόμενοι	Εξωτερικοί	CS
538	339	199	152

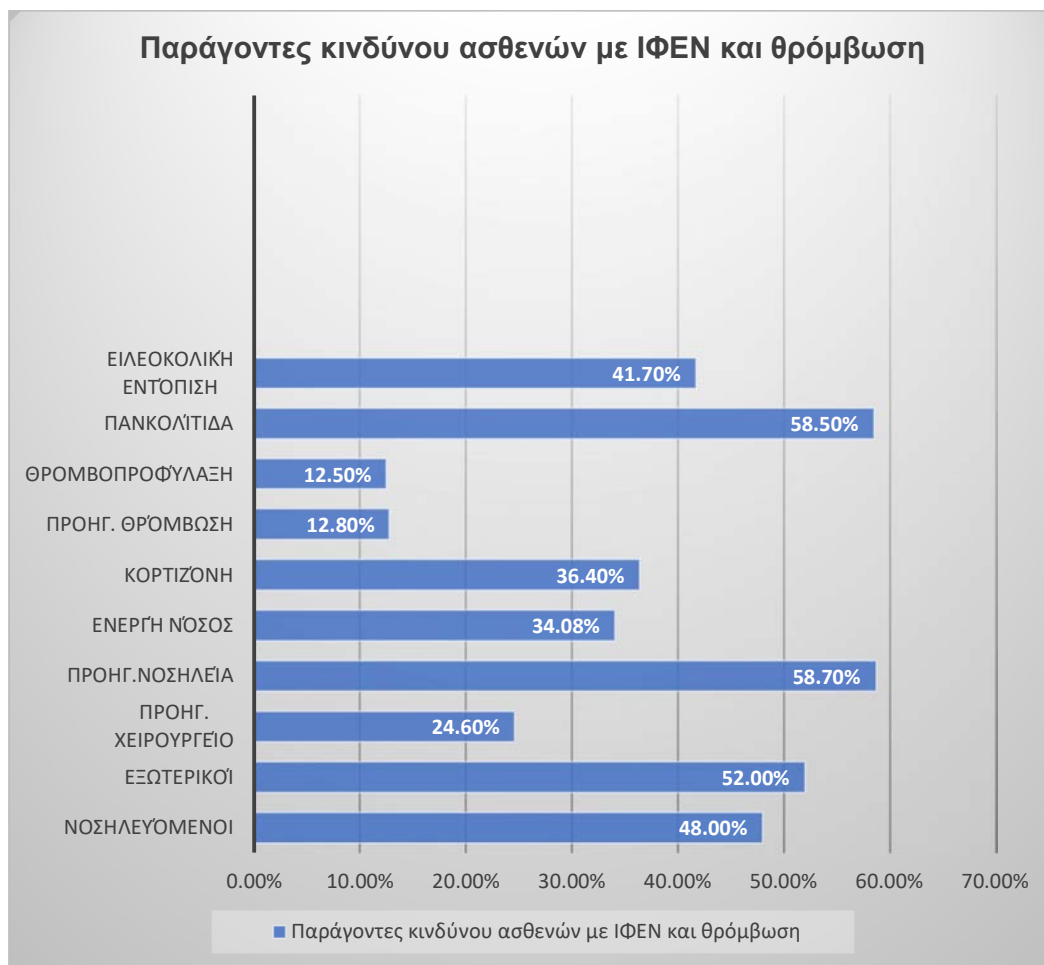
Τέλος οι Levartovsky et al [44] διεξήγαγαν μελέτη με σκοπό την ανάδειξη της θρομβοπροφύλαξης σε νοσηλευόμενους ασθενείς με ΙΦΕΝ σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες. Έφτασαν στο συμπέρασμα ότι μόνο στο 12,4% των νοσηλειών σε έδαφος έξαρσης ΙΦΕΝ και στο 10,9% των νοσηλειών μη σχετιζόμενες με τη νόσο εφαρμόστηκε η ενδεδειγμένη θρομβοπροφύλαξη. Το 47% των συμβαμάτων συνέβη ενδοноσοκομειακά. Από αυτούς το 53% ήταν υπό αντιπηκτική αγωγή (29,4% προφυλακτική αγωγή). Στο 16,5% των ΙΦΕΝ με θρόμβωση προηγήθηκε κάποια χειρουργική επέμβαση και στο 25% των εξωτερικών ασθενών με θρόμβωση κάποια νοσηλεία το τελευταίο διάστημα. Στον παρακάτω πίνακα αναγράφονται αναλυτικότερα οι παράγοντες κινδύνου.

Πίνακας 67: Αριθμός ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση και παράγοντες κινδύνου μελέτης Levartovsky et al.

Σύνολο ΘΕ επεισοδίων	Νοσηλευόμενοι	Εξωτερικοί	Προηγθέν Χειρουργείο	Προηγθείσα νοσηλεία	CS	Θρομβοπροφύλαξη	Ειλεοκολική εντόπιση
36	17	19	6	9	8	5	10

Από το σύνολο των μελετών που συμπεριλήφθηκαν σε αυτή την ενότητα των παραγόντων κινδύνου, και ενώ υπολογίστηκε η πιθανότητα ύπαρξης του κάθε παράγοντα κινδύνου στο σύνολο των μελετών που έδιναν δεδομένα ως προς τον παράγοντα, εκτός της μελέτης των Karpelman [24] που έδινε δεδομένα μόνο ως προς τις απρόκλητες θρομβώσεις συμπεραίνεται μετά από υπολογισμό για τον κάθε παράγοντα ξεχωριστά ότι το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση ήταν εξωτερικοί με ποσοστό 52% ενώ οι νοσηλευόμενοι αποτέλεσαν το 48% των ασθενών. Από ενεργή νόσο έπασχε το 34,08% καθώς και το 36,4% βρισκόταν υπό κορτιζονοθεραπεία. Τους τελευταίους 6 μήνες προ ΘΕ επεισοδίου προηγήθηκε νοσηλεία και κάποια χειρουργική επέμβαση στο 58,7% και 24,6% αντιστοίχως. Το 12,8% υπέστη κάποιο ΘΕ επεισόδιο στο παρελθόν και το 10% των ασθενών παρουσίασε υποτροπή του θρομβοεμβολικού επεισοδίου. Από τις μελέτες που έδιναν πληροφορίες ως προς τη θρομβοπροφύλαξη των ασθενών ενδοноσοκομειακά η μετεγχειρητικά το 12,5% ελάμβανε ΗΧΜΒ κατά την παρουσία του επεισοδίου. Υπολογίστηκε επίσης από τις μελέτες που έδιναν πληροφορίες ως προς την εντόπιση της ΙΦΕΝ ότι το 58,5% με ΕΚ έπασχε από πανκολίτιδα και το 41,7% των ασθενών με NC είχε ειλεοκολική εντόπιση. Και οι δύο εντοπίσεις έχουν συσχετιστεί στις μελέτες με αυξημένο θρομβοεμβολικό κίνδυνο. Στο παρακάτω διάγραμμα 3 φαίνονται αναλυτικότερα τα συνολικά αποτελέσματα των μελετών που περιείχαν δεδομένα ως προς τους παράγοντες κινδύνου των ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση.

Διάγραμμα 3: Σύνολο παραγόντων κινδύνου ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση.



4.0 Συζήτηση

Είναι γνωστό ότι οι ασθενείς με ΙΦΕΝ έχουν αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη θρομβοεμβολικών επεισοδίων συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό όπως και αναφέρεται από τη βιβλιογραφία. Στην εργασία υπολογίστηκε δύο φορές πιο αυξημένος ο κίνδυνος στους ασθενείς με ΙΦΕΝ και μάλιστα στους ασθενείς με ΕΚ σχεδόν δύο φορές υψηλότερος συγκριτικά με τους ασθενείς με ΝC. Αυτό το εύρημα συμπίπτει με το μεγαλύτερο μέρος της βιβλιογραφίας κάτι που θα μπορούσε να φανεί χρήσιμο ενδεχομένως στις κατευθυντήριες οδηγίες για θρομβοπροφύλαξη, η διαφοροποίηση δηλαδή των ασθενών με ΙΦΕΝ ως προς την επικινδυνότητα για την εμφάνιση ΘΕ επεισοδίων. Από τα μεγαλύτερα ποσοστά θρομβώσεων σε ασθενείς με ΙΦΕΝ στην εργασία υπολόγισαν οι Ando et al [37] το οποίο ήταν πολύ μεγαλύτερο συγκριτικά με τους ασθενείς με άλλες γαστρεντερικές παθήσεις, συγκεκριμένα 16,7%. Τόσο υψηλό ποσοστό έχει υπολογιστεί και σε άλλες μελέτες στη βιβλιογραφία όπως των Sonoda et al [52] οι οποίοι απέδειξαν ότι 17% των ασθενών με ΙΦΕΝ εμφάνισε κάποιο θρομβωτικό επεισόδιο μετά από νοσηλεία. Αντιθέτως στη μελέτη κοόρτης τους, οι Vegh et al διαπίστωσαν χαμηλή επίπτωση θρομβοεμβολικών επεισοδίων των ασθενών με ΙΦΕΝ κάτι που έρχεται σε συμφωνία με την μελέτη των Isene et al, αλλά σε αντίθεση με την μελέτη των Paray et al οι οποίοι βρήκαν αρκετά μεγαλύτερη επίπτωση. Το τελευταίο οφείλεται στο γεγονός ότι οι ασθενείς με ΙΦΕΝ της μελέτης Paray et al συλλέχθηκαν από κέντρα αναφοράς ασθενών με ΙΦΕΝ, όπου και η βαρύτητα της νόσου αυτών των ασθενών ήταν μεγαλύτερη.

Συνολικά σε όλες τις μελέτες κοόρτης που συμπεριλήφθηκαν στην εργασία διαπιστώθηκε αυξημένος θρομβοεμβολικός κίνδυνος με το ποσοστό θρομβώσεων στους ασθενείς με ΙΦΕΝ να κυμαίνεται από 0,6% έως 16,7%. Ακόμα και οι μελέτες που ανέδειξαν από τα χαμηλότερα ποσοστά θρομβώσεων, ο λόγος του ποσοστού των ΘΕ επεισοδίων των ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση αναφορικά με αυτών των μαρτύρων υπήρξε αρκετά αυξημένος. Όπως για παράδειγμα στην μελέτη των Weng et al όπου το ποσοστό θρομβώσεων στους ασθενείς με ΙΦΕΝ υπολογίστηκε 0,66% ενώ ο λόγος προς το ποσοστό θρομβώσεων των μαρτύρων ανεδείχθη 2,2, από τους πιο αυξημένους δηλαδή συγκριτικά με τις άλλες επτά μελέτες κοόρτης. Αυτό αποδεικνύει την αύξηση του κινδύνου για θρόμβωση των ασθενών με ΙΦΕΝ συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό όπως αναφέρεται και βιβλιογραφικά.

Αναφορικά τώρα με την θρομβοπροφύλαξη για τους ασθενείς με ΙΦΕΝ που νοσηλεύονται σε παθολογική κλινική, οι Ananthakrishnan et al [21] για παράδειγμα έφτασαν στο συμπέρασμα ότι ο θρομβοεμβολικός κίνδυνος των ασθενών με ΙΦΕΝ αυξάνεται εκθετικά με το πέρασμα των ημερών μετά από νοσηλεία στον παθολογικό τομέα. Παρόλο αυτά δεν υπάρχουν σαφείς οδηγίες για τους παθολογικούς ασθενείς με ΙΦΕΝ για συνέχιση θρομβοπροφύλαξης μετά από νοσηλεία. Ενώ έχουν δημιουργηθεί κριτήρια για αυτό τον λόγο για ασθενείς του παθολογικού τομέα μετά από νοσηλεία όπως τα κριτήρια Caprini και IMPROVE, δεν υπάρχουν συγκεκριμένα για τους ασθενείς με ΙΦΕΝ όπου εδώ ο διαχωρισμός σε ΝC και ΕΚ θα μπορούσε να χρησιμεύσει στην διαβάθμιση των ασθενών ως προς τον κίνδυνο έτσι ώστε να λάβουν θρομβοπροφύλαξη οι ασθενείς με τον υψηλότερο.

Στη συνέχεια ενώ είναι ευρέως γνωστή η συσχέτιση των νοσηλευόμενων ασθενών με ΙΦΕΝ με τον κίνδυνο για θρομβοεμβολικά επεισόδια δεν εφαρμόζεται σε μεγάλο βαθμό η θρομβοπροφύλαξη των ασθενών ενδοноσοκομειακά όπως και ενδείκνυται από τις κατευθυντήριες οδηγίες. Σύμφωνα πάλι με τους Ananthakrishnan et al [21] η θρομβοπροφύλαξη κατά τη νοσηλεία φαίνεται να προστατεύει και από ΘΕ για ένα διάστημα και μετά το εξιτήριο. Οι Scoville et al συμπέραναν ότι μόνο στο 15% των νοσηλευόμενων ασθενών χορηγήθηκε θρομβοπροφύλαξη. Οι ίδιοι διαπίστωσαν ότι στους ασθενείς χωρίς ΙΦΕΝ δεν χορηγήθηκε αντιπηκτική αγωγή μόνο όταν υπήρχε απόλυτη αντένδειξη ενώ στους ασθενείς με ΙΦΕΝ δεν χορηγήθηκε σε περιπτώσεις όπου θα ήταν εφικτό όπως για παράδειγμα σε ασθενείς με μικρής βαρύτητας αιμορραγίας πεπτικού. Παρομοίως οι Levartovsky et al έφτασαν στο συμπέρασμα ότι μόνο στο 12,4% των νοσηλίων σε έδαφος έξαρσης ΙΦΕΝ και στο 10,9% των νοσηλίων μη σχετιζόμενες με τη νόσο εφαρμόστηκε η ενδεδειγμένη θρομβοπροφύλαξη. Όσον αφορά βέβαια αυτή την μειωμένη εφαρμογή πρέπει να λάβουμε υπόψιν τον αιμορραγικό κίνδυνο των ασθενών με ΙΦΕΝ, καθώς πολλοί ασθενείς παρουσιάζουν αιμορραγία του κατώτερου κυρίως πεπτικού συστήματος και αυτό ωθεί πολλές φορές το ιατρικό προσωπικό στην αποφυγή της χορήγησης αντιπηκτικών. Είναι άξιο αναφοράς να προστεθεί σε αυτό το σημείο ότι εδώ θα μπορούσαν να εφαρμοστούν οι γενικότερες οδηγίες που ισχύουν για διακοπή της αντιπηκτικής ή αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε ασθενείς με αιμορραγία του πεπτικού συστήματος αλλά και οι οδηγίες της ECCO για θρόμβωση και ΙΦΕΝ που τονίζουν την αποφυγή αντιπηκτικής αγωγής σε έδαφος αιμοδυναμικής αστάθειας. Στην εργασία διαπιστώθηκε ότι το 12,5% των ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση έλαβε κατά τη νοσηλεία ή μετεγχειρητικά κατά τη νοσηλεία θρομβοπροφύλαξη. Υπήρξαν βέβαια μελέτες στη βιβλιογραφία όπως των Nelson et al [53] οι οποίοι στη μελέτη τους ανέφεραν ότι παρά την αυξημένη εφαρμογή θρομβοπροφύλαξης περιεγχειρητικά και μετεγχειρητικά με το πέρας των ετών, το ποσοστό θρομβώσεων στους ασθενείς παραμένει αμετάβλητο. Βέβαια σε έρευνα που πραγματοποιήθηκε μεταξύ γαστρεντερολόγων, μόνο το 35% αυτών δήλωσε ότι χρησιμοποιεί θρομβοπροφύλαξη σε νοσηλευόμενους ασθενείς του παθολογικού τομέα, κάτι που τονίζει την μεγαλύτερη χρήση της σε χειρουργικούς παρά σε παθολογικούς ασθενείς [54].

Την τόσο άμεση αναγκαιότητα για την τήρηση των οδηγιών την καθιστά η ίδια η ΙΦΕΝ που όπως φαίνεται αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου θρομβοεμβολικού επεισοδίου. Αυτό αναφέρουν και οι Kappelman et al [24] στην μελέτη τους όπου ο λόγος πιθανοτήτων για εμφάνιση ΘΕ επεισοδίου παρέμεινε υψηλότερος στους ασθενείς με ΙΦΕΝ συγκριτικά με νοσηλευόμενους ασθενείς χωρίς ΙΦΕΝ ακόμα και όταν δεν συμπεριλήφθηκαν συμπληρωματικοί παράγοντες κινδύνου όπως η συννοσηρότητα των ασθενών. Αυτό αποδεικνύεται και από το γεγονός ότι παρά την ενδεδειγμένη θρομβοπροφύλαξη νοσηλευόμενων ασθενών, αυτοί παρουσιάζουν ανεξαρτήτως αυτής κάποιο ΘΕ επεισόδιο. Οι Andrade et al [26], διαπίστωσαν ότι ένα μεγάλος μέρος των ασθενών της μελέτης, περίπου το 36% ελάμβανε ήδη ΗΧΜΒ ενώ παρουσίασε κάποιο θρομβωτικό επεισόδιο. Το γεγονός αυτό οφείλεται στην προθρομβωτική κατάσταση που προκαλεί η ΙΦΕΝ, καθώς επίσης έχει αναφερθεί και στην βιβλιογραφία ότι οι ασθενείς με ΙΦΕΝ υπάρχει περίπτωση να αναπτύξουν κάποιου βαθμού ανεπάρκεια αντιθρομβίνης η οποία μπορεί να επηρεάσει την επίδραση την ηπαρίνης [51]. Ανεπάρκεια αντιθρομβίνης και πρωτεΐνης C και S εντοπίστηκε και σε κάποιους ασθενείς της μελέτης των Andrade.

Στη συνέχεια ακόμα και οι μελέτες που διεξάχθηκαν σε Ασιατικό πληθυσμό ανέδειξαν πιο αυξημένο θρομβοεμβολικό κίνδυνο στους ασθενείς με ΙΦΕΝ συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό κάτι που εγείρει το ερώτημα για εφαρμογή κατευθυντήριων οδηγιών καθώς δεν είναι απαραίτητη η θρομβοπροφύλαξη των ασθενών Ασιατικού πληθυσμού ακόμα και κατά τη νοσηλεία τους. Οι

Ando et al και στις δύο μελέτες τους σε Ασιατικό πληθυσμό διαπίστωσαν ότι 7,1% και 16,7% των ασθενών με ΙΦΕΝ αντιστοίχως παρουσίασε κάποιο θρομβοεμβολικό επεισόδιο συγκριτικά με το 2,5% περίπου των ασθενών με κακοήθεια του γαστρεντερικού, ποσοστό αρκετά υψηλό. Βέβαια ενδεχομένως να παίζει ρόλο το μικρό ποσοστό ασθενών που συμμετείχε. Εδώ εγείρεται και το ερώτημα για μακροχρόνια θρομβοπροφύλαξη αυτών των ασθενών εφόσον έχουν περισσότερες πιθανότητες για εμφάνιση ΘΕ επεισοδίου συγκριτικά με τους ασθενείς με κακοήθεια.

Παρακάτω αυξημένο κίνδυνο για θρόμβωση ενέχουν και οι ασθενείς με ΙΦΕΝ που έχουν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση σχετική ή μη με τη νόσο. Στην συγκεκριμένη εργασία διαπιστώθηκε ότι το 26% των ασθενών υπεβλήθη σε κάποια χειρουργική επέμβαση. Οι Kaplan et al [36] στην μελέτη τους εντόπισαν αυξημένο θρομβοεμβολικό κίνδυνο, έως και 8,7% στους ασθενείς με ΕΚ που υπεβλήθησαν σε κολεκτομή έως και 6 μήνες μετεγχειρητικά παρά το γεγονός ότι το 90% των ασθενών έλαβε μετά το χειρουργείο θρομβοπροφύλαξη. Οι Alatri et al [30] επίσης διαπίστωσαν αυξημένο επιπολασμό για θρόμβωση στους ασθενείς που υπεβλήθησαν σε σχετιζόμενη με την ΕΚ επέμβαση. Αυτό το εύρημα τονίζει τις σοβαρές επιπλοκές που μπορούν να προκύψουν από τη θεραπευτική προσέγγιση με χειρουργική επέμβαση σε ασθενείς με ΕΚ έτσι ώστε να ενισχυθεί και εξελιχθεί ενδεχομένως η φαρμακευτική προσέγγιση αυτών των ασθενών. Σημαντικό είναι επίσης να αναφερθεί ότι η διάρκεια της θρομβοπροφύλαξης μετεγχειρητικά που οι κατευθυντήριες οδηγίες ορίζουν είναι για 3 έως 4 εβδομάδες, ενώ πολλά θρομβοεμβολικά επεισόδια έχουν παρουσιαστεί έως και 6 μήνες μετεγχειρητικά. Αναφορικά με αυτό οι Brady et al [34] διαπίστωσαν ότι το 22% των μετεγχειρητικών ασθενών ανέπτυξε ΘΕ επεισόδιο 30 με 60 ημέρες μετά ενώ το 13% έως και 90 ημέρες μετά. Μόνο το 0,6% των συνολικών ασθενών έλαβε θρομβοπροφύλαξη και το 21% αυτών των ασθενών εμφάνισε θρομβωτικό επεισόδιο. Συμπερασματικά θα ήταν συνετό ενδεχομένως να διεξαχθούν περισσότερες μελέτες ως προς την διάρκεια αλλά και ως προς τύπο και δοσολογία της αντιπηκτικής αγωγής σε αυτούς του υψηλού κινδύνου ασθενείς. Επιπροσθέτως υπογραμμίζουν και αυτά τα αποτελέσματα τον ανεξάρτητο θρομβωτικό κίνδυνο της ΙΦΕΝ εφόσον αρκετοί ασθενείς λάμβαναν ήδη αντιπηκτική αγωγή.

Σχετικά με την ηλικία ως παράγοντα κινδύνου για ΘΕ επεισόδιο στους ασθενείς με ΙΦΕΝ σημαντικό είναι να αναφερθεί ότι οι περισσότερες μελέτες ανέδειξαν αυξημένο απόλυτο κίνδυνο με την αύξηση της ηλικίας, αντιθέτως ο σχετικός κίνδυνος αυξάνεται σε νεότερους ασθενείς. Άλλη μία παράμετρος που εντείνει την αναγκαιότητα να μην αντιμετωπίζονται όλοι οι ασθενείς ως μία οντότητα. Παρά το γεγονός ότι οι νεότεροι ασθενείς έχουν μικρότερο απόλυτο κίνδυνο, δεν διαθέτουν την ίδια συννοσηρότητα εξακολουθούν να έχουν μεγαλύτερο ΘΕ κίνδυνο συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό, ειδικά όταν υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση, κατά τη νοσηλεία, κατά την έξαρση της νόσου ή όταν φέρουν για παράδειγμα κεντρικό φλεβικό καθετήρα. Στην εργασία διαπιστώθηκε ότι η μέση ηλικία ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση ήταν μικρότερη από αυτή των μαρτύρων με θρόμβωση (50 vs 57 ετών), κάτι που επιβεβαιώνει τα ανωτέρω αναφερθέντα.

Σχετικά με το φύλο των ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση στην εργασία αποδείχτηκε ότι το ποσοστό των ανδρών με θρόμβωση προς το σύνολο των ανδρών είναι οριακά μεγαλύτερο από αυτό των γυναικών (2,3% vs 2,03%). Στις περισσότερες μελέτες δεν υπήρξε συσχέτιση μεταξύ του φύλου των ασθενών και του ΘΕ κινδύνου. Υπήρξαν μερικές μελέτες όπως αυτή των Novacek et al [22] και των Vegh et al [27] όπου και διαπίστωσαν ότι οι άνδρες παρουσίασαν περισσότερα επεισόδια.

Ως προς τον τύπο της θρόμβωσης τα περισσότερα ΘΕ επεισόδια από το σύνολο των εργασιών αποτέλεσαν οι ΕΒΦΘ και η ΠΕ, εύρημα που συμπίπτει με την βιβλιογραφία. Ωστόσο οι

Karlan et al ανέδειξαν ότι το μεγαλύτερο μέρος των επεισοδίων σε ασθενείς χειρουργικού τομέα αποτελούνταν από σπλαχνικές φλεβικές θρομβώσεις και μάλιστα οι περισσότερες διαγνώστηκαν διεγχειρητικά, χωρίς να παρουσιάσουν οι ασθενείς συμπτωματολογία. Αυτό θα μπορούσε ενδεχομένως να δικαιολογήσει και τον αρκετά χαμηλό επιπολασμό σπλαχνικών θρομβώσεων στην μελέτη των Puig et al [16] εφόσον και εκεί τα περισσότερα επεισόδια διαγνώστηκαν απεικονιστικά σε ασυμπτωματικούς ασθενείς. Αντιθέτως από τη βιβλιογραφία στην πολυκεντρική μελέτη των Landman et al [14] η συχνότητα των σπλαχνικών θρομβώσεων έφτασε το 2,4 %. Επομένως αυτός ο τύπος θρόμβωσης θα πρέπει να κινεί την κλινική υποψία όταν πρόκειται ειδικά για ασθενείς με ΙΦΕΝ. Αναφορικά με τις αρτηριακές θρομβώσεις οι Kuy et al έφτασαν στο συμπέρασμα ότι οι αρτηριακές θρομβώσεις υπερτερούν των φλεβικών στην μελέτη τους. Παρόλο δηλαδή που οι ασθενείς με ΙΦΕΝ μπορεί να μην παρουσιάζουν τους κλασσικούς παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο η νόσος αυτή καθαυτή αποτελεί έναν από αυτούς. Το μεγαλύτερο ποσοστό αρτηριακών θρομβώσεων αποτέλεσαν το έμφραγμα μυοκαρδίου και το ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο όπου μαζί υπολογίστηκαν στην εργασία 13218 από το σύνολο των 18.301 αρτηριακών θρομβώσεων. Αυτό επιβεβαιώνεται γενικότερα βιβλιογραφικά, καθώς οι ασθενείς με ΙΦΕΝ φαίνεται να έχουν αυξημένο κίνδυνο αθηρωμάτωσης [56]. Ένα μικρό μέρος των ασθενών παρουσίασε εγκεφαλική φλεβική θρόμβωση, συγκεκριμένα 10 ασθενείς από τους 77.533 των μελετών. Ωστόσο όπως ανέφεραν οι Ando et al και οι δύο ασθενείς που εντοπίστηκαν στην μελέτη τους με τον συγκεκριμένο τύπο θρόμβωσης ήταν νέοι και παρουσίασαν κεφαλαλγία. Επομένως είναι ιδιαίτερος σημαντικό να προκύπτει διαγνωστικά και το ενδεχόμενο φλεβικής εγκεφαλικής θρόμβωσης σε ασθενείς με ΙΦΕΝ και συμπτωματολογία από το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα.

Βασικός παράγοντας κινδύνου για τους ασθενείς με ΙΦΕΝ αποτελεί και η έξαρση της νόσου μιας και όλες οι μελέτες που ασχολήθηκαν με αυτό το θέμα κατέληξαν σε άμεση συσχέτιση. Στην εργασία υπολογίστηκε ότι από το σύνολο των ασθενών με θρόμβωση το 34,08% έπασχε από έξαρση της νόσου. Συγκεκριμένα οι Grainge et al διαπίστωσαν ότι οι ασθενείς με ΙΦΕΝ είχαν υψηλότερο θρομβοεμβολικό κίνδυνο συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς ΙΦΕΝ, ο οποίος επιτείνεται ακόμα περισσότερο κατά την έξαρση της νόσου. Μάλιστα αυξήθηκε 15 φορές περισσότερο στους εξωτερικούς ασθενείς με ενεργή νόσο συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς ΙΦΕΝ, ενώ οι νοσηλευόμενοι ασθενείς με ΙΦΕΝ και ενεργή νόσο είχαν τρεις φορές μεγαλύτερο κίνδυνο συγκριτικά με τους μάρτυρες. Πολύ σημαντικό να αναφερθεί σχετικά με αυτό είναι ότι στη μελέτη η ολική επίπτωση των θρομβοεμβολικών επεισοδίων ήταν χαμηλή κατά τις εξωνοσοκομειακές περιόδους (0,6/1000 ανθρώπο-έτη) αλλά ο σχετικός κίνδυνος σε εξωνοσοκομειακούς ασθενείς με έξαρση ή χρόνια νόσο είναι πολύ μεγαλύτερος συγκριτικά με τους μάρτυρες (HR: 15,8 95%CI: 9,8-25,5). Η εξατομίκευση των ασθενών με ΙΦΕΝ επομένως φαίνεται και από αυτή την πληροφορία πόσο σημαντική είναι. Ο διαχωρισμός τους στις κατευθυντήριες οδηγίες για τη χρήση θρομβοπροφύλαξης θα μπορούσε μελλοντικά να είναι πιο σαφής εφόσον φαίνεται ότι η ενεργότητα της νόσου παίζει μεγάλο ρόλο όχι μόνο ενδονοσοκομειακά αλλά και στους εξωτερικούς ασθενείς. Το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών στην εργασία που εμφάνισε ΘΕ επεισόδιο ήταν εξωτερικοί ασθενείς (52%) είτε μετά από νοσηλεία είτε σε εξωνοσοκομειακό πλαίσιο, συγκριτικά με το 48% όπου ήταν νοσηλευόμενοι. Σε συμφωνία με αυτό οι Paray et al διαπίστωσαν ότι το 70% των θρομβώσεων συνέβη σε εξωτερικούς ασθενείς παρά το γεγονός ότι ο απόλυτος κίνδυνος παραμένει χαμηλός σε αυτούς τους ασθενείς. Οι Andrade et al [26] κατέληξαν ότι οι μισοί από τους ασθενείς με θρόμβωση ήταν εξωτερικοί και 50% αυτών είχε ενεργή νόσο. Αυτή η επικράτηση των θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε

εξωνοσοκομειακούς ασθενείς δεν αφορά μόνο τους ασθενείς με ΙΦΕΝ, καθώς έχει διαπιστωθεί σε άλλες μελέτες και σε ασθενείς χωρίς ΙΦΕΝ [55]. Αξιοσημείωτο εδώ είναι ότι οι κατευθυντήριες οδηγίες με χαμηλή ισχύ ενδείξεων αναφέρουν την χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής σε εξωτερικούς ασθενείς με ΙΦΕΝ με σοβαρή έξαρση της νόσου χωρίς να δίνουν περαιτέρω διευκρινήσεις. Από τη μελέτη των Andrade προκύπτει ότι ένα μεγάλο μέρος των ασθενών δεν εμπίπτει καθόλου στις οδηγίες. Το ίδιο συμβαίνει και με τις Καναδικές οδηγίες οι οποίες αναφέρουν χορήγηση θρομβοπροφύλαξης στους εξωτερικούς ασθενείς με ΙΦΕΝ με σοβαρή έξαρση της νόσου και ιστορικό προηγηθείσας θρόμβωσης όπου στην μελέτη των Andrade το 10% υπολογίστηκε να έχει θετικό ιστορικό, το υπόλοιπο 90% επομένως δεν εμπίπτει στις οδηγίες. Σε αυτό κάποιος ρόλο παίζει ότι οι ασθενείς αυτοί έχουν χαμηλό απόλυτο κίνδυνο συγκριτικά με τον σχετικό κίνδυνο κατά συνέπεια η συστηματική θρομβοπροφύλαξη εξωνοσοκομειακά μάλλον καθίσταται μία οικονομικά μη αποδοτική παρέμβαση.

Αυξημένο θρομβοεμβολικό κίνδυνο παρουσιάζουν φυσικά και οι ασθενείς με ΙΦΕΝ που νοσηλεύονται. Στην εργασία απεδείχθη ότι το 48% των ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση αποτελούν νοσηλευόμενους ασθενείς. Οι Saleh et al έφτασαν στο συμπέρασμα ότι ο σχετικός κίνδυνος ΘΕ επεισοδίων των νοσηλευόμενων παθολογικού τομέα ασθενών με ΕΚ ήταν 1,64% (95% CI: 1,62-1,66) ενώ των ασθενών με NC 1,08% (95% CI 1,06-1,09) λίγο πιο αυξημένος δηλαδή συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς ΙΦΕΝ. Τα ευρήματα αυτά είναι όμοια με την μελέτη των Nguijen et al [57] οι οποίοι και αυτοί με τη σειρά τους απέδειξαν μεγαλύτερο ποσοστό θρομβώσεων στους ασθενείς με ΕΚ συγκριτικά με τους ασθενείς με ΙΦΕΝ και μεγαλύτερο σχετικό κίνδυνο των ασθενών κυρίως με ΕΚ (1,95%). Αυτά τα ευρήματα ενισχύουν την αναγκαιότητα εφαρμογής των κατευθυντήριων οδηγιών για θρομβοπροφύλαξη ενδονοσοκομειακά καθώς και φαίνεται πως παίζει σημαντικό ρόλο ο διαχωρισμός μεταξύ των ασθενών με ΕΚ και NC ως προς την κατηγοριοποίηση του κινδύνου τους, κάτι που έως τώρα δεν έχει εφαρμοστεί.

Σχετικά με την φαρμακευτική αγωγή των ασθενών με ΙΦΕΝ και πόσο επηρεάζει την εμφάνιση θρομβώσεων, υπάρχει γενικά στη βιβλιογραφία άμεση συσχέτιση της κορτιζονοθεραπείας με τον θρομβοεμβολικό κίνδυνο. Στην εργασία ανεδείχθη ότι 36,4% των ασθενών ελάμβανε κορτικοστεροειδή. Μεγαλύτερο ποσοστό ανέδειξαν οι Scoville et al όπου 42% των ασθενών με ΙΦΕΝ ελάμβανε κορτικοστεροειδή κατά την εμφάνιση ΘΕ επεισοδίου συγκριτικά με το 23% των ασθενών με ΙΦΕΝ χωρίς θρόμβωση. Το ίδιο και οι Kappelman et al όπου και έφτασαν στο συμπέρασμα ότι η κορτιζονοθεραπεία συνδέεται θετικά με τον θρομβοεμβολικό κίνδυνο, εφόσον υπολόγισαν οχτώ φορές πιο αυξημένο κίνδυνο στους ασθενείς με ΙΦΕΝ συγκριτικά με τους μάρτυρες. Ωστόσο υπήρξαν μελέτες όπως οι Alatri et al όπου δεν απέδειξαν στατιστική σημασία μεταξύ της κορτιζονοθεραπείας και του ΘΕ κινδύνου. Ενδεχομένως θα ήταν ιδιαίτερα χρήσιμο να διεξαχθούν μελλοντικά τυχαιοποιημένες μελέτες παρατήρησης, διότι η φαρμακευτική αγωγή των ασθενών με ΙΦΕΝ και κυρίως η κορτιζονοθεραπεία αποτελεί κύριο παράγοντα κινδύνου θρόμβωσης σε αυτούς τους ασθενείς.

Στην εργασία διαπιστώθηκε επίσης ότι στο 58,7% των ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση προηγήθηκε νοσηλεία. Οι Levartovsky et al αναφέρουν ότι στο 14% των ασθενών με διάγνωση θρόμβωσης προηγήθηκε νοσηλεία. Παρομοίως οι Chu et al, όπου απέδειξαν ότι στο 18,2% των συνολικών ασθενών με θρόμβωση και ΙΦΕΝ προηγήθηκε νοσηλεία. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω οι Ananthakrishnan διαπίστωσαν την προστατευτική δράση της ηπαρίνης στους νοσηλευόμενους ασθενείς καθώς η επίπτωση των θρομβώσεων αυξήθηκε μετά τη νοσηλεία, ιδιαίτερα στους ασθενείς που δεν ελάμβαναν θρομβοπροφύλαξη. Εφόσον η νοσηλεία αποτελεί

ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου στους ασθενείς με ΙΦΕΝ, θα ήταν σημαντικό να διεξαχθούν περαιτέρω μελέτες που να διερευνούν τους παράγοντες ενδονοσοκομειακά που επιτείνουν τον θρομβοεμβολικό κίνδυνο καθώς αυτοί οι ασθενείς παρουσιάζουν συχνά αφυδάτωση, υπολευκωματιναιμία, φέρουν κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες. Είναι αναγκαίο λοιπόν να αναδειχθεί η στατιστική σημασία αυτών των παραγόντων κινδύνου ενδονοσοκομειακά και σε ποια έκταση επηρεάζουν τον εμφάνιση θρόμβωσης μετά νοσηλείας.

Άξιο αναφοράς είναι η διαπίστωση από τις μελέτες ότι οι ασθενείς με ΙΦΕΝ έχουν μεγάλο κίνδυνο υποτροπής του θρομβοεμβολικού επεισοδίου. Οι Novacek et al περιγράφουν το ποσοστό υποτροπής θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς με ΙΦΕΝ συγκρίνοντας τις μη- προκλητές θρομβώσεις με μη προκλητά ΘΕ επεισόδια που παρουσιάστηκαν σε ομάδα μαρτύρων και φτάνουν στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς με ΙΦΕΝ έχουν περίπου 2 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο υποτροπής του πρώτου θρομβοεμβολικού επεισοδίου (31,4% vs 16,3%). Και εδώ οι οδηγίες δεν είναι σαφείς, όπου αναφέρουν ότι σε ασθενείς με ΘΕ επεισόδιο κατά την έξαρση της ΙΦΕΝ δύναται να χορηγηθεί θεραπευτική αντιπηκτική αγωγή με διάρκεια είτε τριών μηνών είτε εφόρου ζωής. Σε περίπτωση που χορηγηθεί για 3 μήνες η έξαρση αντιμετωπίζεται ως αναστρέψιμος επιβαρυντικός παράγοντας κάτι που ισχύει αλλά ταυτόχρονα αποτελεί έναν μόνιμο επαναλαμβανόμενο παράγοντα κινδύνου σε αυτούς τους ασθενείς.

5.0 Συμπέρασμα

Οι ασθενείς με ΙΦΕΝ αποτελούν μία ομάδα ασθενών με αυξημένο θρομβοεμβολικό κίνδυνο ο οποίος μεταβάλλεται σύμφωνα με τον τύπο της ΙΦΕΝ, τους παράγοντες κινδύνου των ασθενών και τις καταστάσεις ή διαδικασίες στις οποίες υποβάλλονται. Αναλυτικότερα οι ασθενείς με ΕΚ φαίνεται να έχουν πιο αυξημένο κίνδυνο, ειδικότερα οι μετεγχειρητικοί ασθενείς και οι ασθενείς που πάσχουν από εκτενέστερη νόσο όπως αναφέρεται και στις μελέτες 20 και 22 του πίνακα 2 [34,36]. Στην εργασία υπολογίστηκε ότι το 58,5% των ασθενών με ΕΚ, από τις μελέτες που παρείχαν πληροφορίες ως προς την εντόπιση, έπασχε από πανκολίτιδα. Η ηλικία παρουσίασης θρόμβωσης αυτών των ασθενών είναι επίσης μικρότερη συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό παρόλο που δεν παρουσιάζουν πάντα τους κλασσικούς παράγοντες κινδύνου της θρομβοεμβολικής νόσου μιας και η ΙΦΕΝ ανεξαρτήτως αποτελεί μία θρομβογόνο κατάσταση. Αυτό επιβεβαιώνεται και από τον μεγάλο αριθμό απρόκλητων επεισοδίων που σημειώθηκε σε κάποιες μελέτες [19,20,24]. Ιδιαίτερης προσοχής χρήζουν οι νοσηλευόμενοι ασθενείς όχι μόνο κατά τη νοσηλεία τους αλλά και μετά νοσηλείας όπου αυξάνεται και σε αυτή την περίπτωση αρκετά ο κίνδυνος όπως ανέφεραν και οι Scoville et al [37] και οι Kappelman et al [24]. Ο ενδονοσοκομειακός θρομβοεμβολικός κίνδυνος σημειώθηκε αυξημένος και από τους Saleh et al [23], την μεγαλύτερη μελέτη της εργασίας και ιδιαίτερα των ασθενών με ΕΚ συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό. Γενικά όλες οι μελέτες κοόρτης που συμπεριλήφθηκαν στην εργασία επέδειξαν πιο αυξημένο τον κίνδυνο των ασθενών με ΙΦΕΝ. Εδώ αξίζει να αναφερθεί ότι και από τις μελέτες όπου ο απόλυτος κίνδυνος διαπιστώθηκε μικρότερος συγκριτικά με την λοιπή βιβλιογραφία ο σχετικός κίνδυνος παρέμεινε αρκετά υψηλός κάτι που αποδεικνύει επίσης ότι οι ασθενείς αυτοί

χρηζουν ιδιαίτερης αντιμετώπισης ως προς την αναγνώριση του κινδύνου των διαφόρων υποτύπων τους και ως προς την προφύλαξη τους. Ακόμη ένας υπότυπος των ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση αποτελούν οι εξωτερικοί ασθενείς όπου σε πολλές μελέτες όπως σε αυτή των Paray et al [19] απεδείχθη ότι αποτελούν ένα αρκετά μεγάλο μέρος των ασθενών και μάλιστα διαθέτουν ακόμα υψηλότερο κίνδυνο όταν πάσχουν από έξαρση της νόσου, η οποία αποτελεί και αυτή με τη σειρά της έναν επιπλέον παράγοντα κινδύνου ανεξαρτήτως εάν οι ασθενείς είναι νοσηλευόμενοι, μετεγχειρητικοί ή εξωτερικοί. Στη συνέχεια ένα μεγάλο μέρος των ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση, στην εργασία υπολογίστηκε 18,2%, βρίσκεται υπό κορτιζονοθεραπεία όπου αποτελεί έναν έμμεσο δείκτη της φλεγμονώδους κατάστασης της νόσου. Συμπερασματικά υπάρχουν πολλοί συντελεστές που παίζουν ρόλο για την εμφάνιση ενός θρομβοεμβολικού επεισοδίου και ο κάθε ασθενής διαθέτει με τη σειρά του σύμφωνα με τις επιβαρυντικούς παράγοντες που παρουσιάζει διαφορετικό θρομβοεμβολικό κίνδυνο. Η θρομβοπροφύλαξη των ασθενών αυτών είναι ιδιαιτέρως σημαντική και κάποιες ομάδες υποστηρίζονται περισσότερο από τις κατευθυντήριες οδηγίες όπως οι νοσηλευόμενοι ασθενείς. Παρά ταύτα όπως φάνηκε και από τους Levartovsky et al [48] δεν εφαρμόζεται αυτή όπως ενδείκνυται μιας και αυτοί οι ασθενείς παρουσιάζουν συχνά αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο και ενδεχομένως ωθεί στην μη εφαρμογή της. Συνοψίζοντας, αναγκαία φαίνεται να είναι από τα συνολικά ευρήματα η περαιτέρω κατηγοριοποίηση των ασθενών σε ομάδες θρομβοεμβολικού κινδύνου για την ορθότερη αντιμετώπιση τους μιας και η ΙΦΕΝ αποτελεί μια πολυπαραγοντική νόσο με όχι κάποια συγκεκριμένη θεωρία για την προπηκτική κατάσταση που προκαλεί, επομένως η πολυδιάστατη αντιμετώπιση αυτών των ασθενών είναι μονόδρομος.

Βιβλιογραφία

[1] Triantafilidis Ik, Vagianos K . : Οδηγός διάγνωσης και θεραπείας της ελκώδους κολίτιδος και της νόσου Crohn στην καθημερινή κλινική πράξη .1 η έκδοση .Αθήνα . Εκδόσεις Ι. Σιδέρης .2018

[2] Gala D, Newsome T, Roberson N, Lee SM, Thekkanal M, Shah M, Kumar V, Bandaru P, Gayam V. Thromboembolic Events in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Comprehensive Overview. *Diseases*. 2022 Sep 30;10(4):73. doi: 10.3390/diseases10040073. PMID: 36278572; PMCID: PMC9589934.

[3] Nguyen GC, Sam J. Rising prevalence of venous thromboembolism and its impact on mortality among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol*. 2008 Sep;103(9):2272-80. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.02052.x. Epub 2008 Aug 5. PMID: 18684186..

[4] Zazos P, Kouklakis G, Saibil F. Inflammatory bowel disease and thromboembolism. *World J Gastroenterol*. 2014 Oct 14;20(38):13863-78. doi: 10.3748/wjg.v20.i38.13863. PMID: 25320522; PMCID: PMC4194568.

[5] Papa A, Gerardi V, Marzo M, Felice C, Rapaccini GL, Gasbarrini A. Venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel disease: focus on prevention and treatment. *World J Gastroenterol*. 2014 Mar 28;20(12):3173-9. doi: 10.3748/wjg.v20.i12.3173. PMID: 24695669; PMCID: PMC3964389

[6] Boccattonda A, Balletta M, Vicari S, Hoxha A, Simioni P, Campello E. The Journey Through the Pathogenesis and Treatment of Venous Thromboembolism in Inflammatory Bowel Diseases: A Narrative Review. *Semin Thromb Hemost*. 2023 Oct;49(7):744-755. doi: 10.1055/s-0042-1758869. Epub 2022 Dec 1. PMID: 36455617.

[7] Owczarek D, Cibor D, Głowacki MK, Rodacki T, Mach T. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathology and risk factors for hypercoagulability. *World J Gastroenterol*. 2014 Jan 7;20(1):53-63. doi: 10.3748/wjg.v20.i1.53. PMID: 24415858; PMCID: PMC3886032

[8] Dhaliwal G, Patrone MV, Bickston SJ. Venous Thromboembolism in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Med*. 2023 Dec 31;13(1):251. doi: 10.3390/jcm13010251. PMID: 38202258; PMCID: PMC10780135.

[9] Source: Page MJ, et al. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71, This work is licensed under CC BY 4.0. To view a copy of this license, visit <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

[10] Purnak T, Yuksel O. Overview of venous thrombosis in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 May;21(5):1195-203. doi: 10.1097/MIB.0000000000000274. PMID: 25581828.

[11] Alkim H, Koksar AR, Boga S, Sen I, Alkim C. Etiopathogenesis, Prevention, and Treatment of Thromboembolism in Inflammatory Bowel Disease. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2017 Sep;23(6):501-510. doi: 10.1177/1076029616632906. Epub 2016 Feb 18. PMID: 26893444.

[12] Harindranath S, Varghese J, Afzalpurkar S, Giri S. Standard and Extended Thromboprophylaxis in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Literature Review. *Euroasian J Hepatogastroenterol*. 2023 Jul-Dec;13(2):133-141. doi: 10.5005/jp-journals-10018-1401. PMID: 38222957; PMCID: PMC10785145.

[13] Gordon H, Burisch J, Ellul P, Karmiris K, Katsanos K, Allocca M, Bamias G, Barreiro-de Acosta M, Braithwaite T, Greuter T, Harwood C, Juillerat P, Lobaton T, Müller-Ladner U, Noor N, Pellino G, Savarino E, Schramm C, Soriano A, Michael Stein J, Uzzan M, van Rheenen PF, Vavricka SR, Vecchi M, Zuily S, Kucharzik T. ECCO Guidelines on Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2024 Jan 27;18(1):1-37. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjad108. PMID: 37351850.

[14] Landman C, Nahon S, Cosnes J, Bouhnik Y, Brixi-Benmansour H, Bouguen G, Colombel JF, Savoye G, Coffin B, Abitbol V, Filippi J, Laharie D, Moreau J, Veyrac M, Allez M, Marteau P; Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif. Portomesenteric vein thrombosis in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013 Mar;19(3):582-9. doi: 10.1097/MIB.0b013e31827eea5f. PMID: 23385240.

[15] Katsanos AH, Katsanos KH, Kosmidou M, Giannopoulos S, Kyritsis AP, Tsianos EV. Cerebral sinus venous thrombosis in inflammatory bowel diseases. *QJM*. 2013 May;106(5):401-13. doi: 10.1093/qjmed/hcs229. Epub 2012 Dec 12. PMID: 23243293.

[16] Puig M, Masnou H, Mesonero F, Menchén L, Bujanda L, Castro J, González-Partida I, Vicente R, González-Muñoz C, Iborra M, Sierra M, Huguet JM, García MJ, De Francisco R, García-Alonso FJ, Mañosa M, Domènech E, On Behalf Of Eneida-Geteccu Registry. Splanchnic Vein Thrombosis in Inflammatory Bowel Disease: An Observational Study from the ENEIDA Registry and Systematic Review. *J Clin Med*. 2023 Nov 28;12(23):7366. doi: 10.3390/jcm12237366. PMID: 38068418; PMCID: PMC10707177.

[17] Ashamalla, Michael & Gao, Youran & Grimaldi, Gregory & Keith, Sultan. (2019). Sa1750 Prevalence and Outcomes of Portomesenteric Vein Thrombosis During IBD Exacerbation. *Gastroenterology*. 156. S-386. 10.1016/S0016-5085(19)37817-5

[18] P097. The Thromboembolism in Inflammatory Bowel Disease - apropos of 28 cases , *Journal of Crohn's and Colitis*, Volume 9, Issue suppl_1, February 2015, Pages S125–S126, <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jju027.214>

[19] Papay P, Miehsler W, Tilg H, Petritsch W, Reinisch W, Mayer A, Haas T, Kaser A, Feichtenschlager T, Fuchssteiner H, Knoflach P, Vogelsang H, Platzer R, Tillinger W, Jaritz B, Schmid A, Blaha B, Dejaco C, Sobala A, Weltermann A, Eichinger S, Novacek G. Clinical presentation of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013 Oct;7(9):723-9. doi: 10.1016/j.crohns.2012.10.008. Epub 2012 Nov 3. PMID: 23127785.

[20] Bollen L, Vande Casteele N, Ballet V, van Assche G, Ferrante M, Vermeire S, Gils A. Thromboembolism as an important complication of inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016 Jan;28(1):1-7. doi: 10.1097/MEG.0000000000000495. PMID: 26513610.

[21] Ananthakrishnan AN, Cagan A, Gainer VS, Cheng SC, Cai T, Scoville E, Konijeti GG, Szolovits P, Shaw SY, Churchill S, Karlson EW, Murphy SN, Kohane I, Liao KP.

Thromboprophylaxis is associated with reduced post-hospitalization venous thromboembolic events in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014 Nov;12(11):1905-10. doi: 10.1016/j.cgh.2014.02.034. Epub 2014 Mar 12. PMID: 24632349; PMCID: PMC4162859.

[22] Novacek G, Weltermann A, Sobala A, Tilg H, Petritsch W, Reinisch W, Mayer A, Haas T, Kaser A, Feichtenschlager T, Fuchssteiner H, Knoflach P, Vogelsang H, Miehsler W, Platzer R, Tillinger W, Jaritz B, Schmid A, Blaha B, Dejaco C, Eichinger S. Inflammatory bowel disease is a risk factor for recurrent venous thromboembolism. *Gastroenterology*. 2010 Sep;139(3):779-87, 787.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2010.05.026. Epub 2010 Jun 12. PMID: 20546736.

[23] Saleh T, Matta F, Yaekoub AY, Danescu S, Stein PD. Risk of venous thromboembolism with inflammatory bowel disease. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2011 Jun;17(3):254-8. doi: 10.1177/1076029609360528. Epub 2010 Mar 8. PMID: 20211927.

[24] Kappelman MD, Horvath-Puho E, Sandler RS, Rubin DT, Ullman TA, Pedersen L, Baron JA, Sørensen HT. Thromboembolic risk among Danish children and adults with inflammatory bowel diseases: a population-based nationwide study. *Gut*. 2011 Jul;60(7):937-43. doi: 10.1136/gut.2010.228585. Epub 2011 Feb 21. PMID: 21339206.

[25] Grainge MJ, West J, Card TR. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. *Lancet*. 2010 Feb 20;375(9715):657-63. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61963-2. Epub 2010 Feb 8. PMID: 20149425.

[26] Andrade AR, Barros LL, Azevedo MFC, Carlos AS, Damião AOMC, Sipahi AM, Leite AZA. Risk of thrombosis and mortality in inflammatory bowel disease. *Clin Transl Gastroenterol*. 2018 Apr 3;9(4):142. doi: 10.1038/s41424-018-0013-8. PMID: 29618721; PMCID: PMC5886983.

[27] Vegh Z, Golovics PA, Lovasz BD, Kurti Z, Gecse KB, Szita I, Balogh M, Pandur T, Lakatos L, Lakatos PL. Low incidence of venous thromboembolism in inflammatory bowel diseases: prevalence and predictors from a population-based inception cohort. *Scand J Gastroenterol*. 2015 Mar;50(3):306-11. doi: 10.3109/00365521.2014.985708. Epub 2014 Dec 4. PMID: 25471148.

[28] Chung WS, Lin CL, Hsu WH, Kao CH. Inflammatory bowel disease increases the risks of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the hospitalized patients: a nationwide cohort study. *Thromb Res*. 2015 Mar;135(3):492-6. doi: 10.1016/j.thromres.2014.12.025. Epub 2015 Jan 7. PMID: 25596768.

[29] Weng MT, Park SH, Matsuoka K, Tung CC, Lee JY, Chang CH, Yang SK, Watanabe M, Wong JM, Wei SC. Incidence and Risk Factor Analysis of Thromboembolic Events in East Asian Patients With Inflammatory Bowel Disease, a Multinational Collaborative Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2018 Jul 12;24(8):1791-1800. doi: 10.1093/ibd/izy058. PMID: 29726897.

[30] Alatri A, Schoepfer A, Fournier N, Engelberger RP, Safroneeva E, Vavricka S, Biedermann L, Calanca L, Mazzolai L; Swiss IBD Cohort Study Group. Prevalence and risk factors for venous thromboembolic complications in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort. *Scand J Gastroenterol*. 2016 Oct;51(10):1200-5. doi: 10.1080/00365521.2016.1185464. Epub 2016 May 20. PMID: 27211077.

[31] Ando K, Fujiya M, Nomura Y, Inaba Y, Sugiyama Y, Iwama T, Ijiri M, Takahashi K, Tanaka K, Sakatani A, Ueno N, Kashima S, Moriichi K, Mizukami Y, Okumura T. The incidence and risk

factors of venous thromboembolism in Japanese inpatients with inflammatory bowel disease: a retrospective cohort study. *Intest Res.* 2018 Jul;16(3):416-425. doi: 10.5217/ir.2018.16.3.416. Epub 2018 Jul 27. PMID: 30090041; PMCID: PMC6077312.

[32] McCurdy JD, Israel A, Hasan M, Weng R, Mallick R, Ramsay T, Carrier M. A clinical predictive model for post-hospitalisation venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019 Jun;49(12):1493-1501. doi: 10.1111/apt.15286. Epub 2019 May 8. PMID: 31066471.

[33] Benlice C, Holubar SD, Gorgun E, Stocchi L, Lipman JM, Kalady MF, Champagne BJ, Steele SR. Extended Venous Thromboembolism Prophylaxis After Elective Surgery for IBD Patients: Nomogram-Based Risk Assessment and Prediction from Nationwide Cohort. *Dis Colon Rectum.* 2018 Oct;61(10):1170-1179. doi: 10.1097/DCR.0000000000001189. PMID: 30192325.

[34] Brady MT, Patts GJ, Rosen A, Kasotakis G, Siracuse JJ, Sachs T, Kuhnen A, Kunitake H. Postoperative Venous Thromboembolism in Patients Undergoing Abdominal Surgery for IBD: A Common but Rarely Addressed Problem. *Dis Colon Rectum.* 2017 Jan;60(1):61-67. doi: 10.1097/DCR.0000000000000721. PMID: 27926558.

[35] Ando K, Fujiya M, Nomura Y, Inaba Y, Sugiyama Y, Kobayashi Y, Iwama T, Ijiri M, Takahashi K, Ueno N, Kashima S, Moriichi K, Tanabe H, Mizukami Y, Akasaka K, Fujii S, Yamada S, Nakase H, Okumura T. The Incidence and Risk Factors of Venous Thromboembolism in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Prospective Multicenter Cohort Study. *Digestion.* 2019;100(4):229-237. doi: 10.1159/000495289. Epub 2018 Dec 14. PMID: 30554225.

[36] Kaplan GG, Lim A, Seow CH, Moran GW, Ghosh S, Leung Y, Debruyn J, Nguyen GC, Hubbard J, Panaccione R. Colectomy is a risk factor for venous thromboembolism in ulcerative colitis. *World J Gastroenterol.* 2015 Jan 28;21(4):1251-60. doi: 10.3748/wjg.v21.i4.1251. PMID: 25632199; PMCID: PMC4306170.

[37] Scoville EA, Konijeti GG, Nguyen DD, Sauk J, Yajnik V, Ananthakrishnan AN. Venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel diseases: a case-control study of risk factors. *Inflamm Bowel Dis.* 2014 Apr;20(4):631-6. doi: 10.1097/MIB.0000000000000007. PMID: 24552828; PMCID: PMC4116613.

[38] Wallaert JB, De Martino RR, Marsicovetere PS, Goodney PP, Finlayson SR, Murray JJ, Holubar SD. Venous thromboembolism after surgery for inflammatory bowel disease: are there modifiable risk factors? Data from ACS NSQIP. *Dis Colon Rectum.* 2012 Nov;55(11):1138-44. doi: 10.1097/DCR.0b013e3182698f60. PMID: 23044674; PMCID: PMC3767395.

[39] Kuy S, Dua A, Chappidi R, Seabrook G, Brown KR, Lewis B, Rossi PJ, Lee CJ. The increasing incidence of thromboembolic events among hospitalized patients with inflammatory bowel disease. *Vascular.* 2015 Jun;23(3):260-4. doi: 10.1177/1708538114541799. Epub 2014 Jul 1. PMID: 24986868.

[40] Chu TPC, Grainge MJ, Card TR. The risk of venous thromboembolism during and after hospitalisation in patients with inflammatory bowel disease activity. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018 Nov;48(10):1099-1108. doi: 10.1111/apt.15010. Epub 2018 Oct 8. PMID: 30294897.

[41] Liu J, Gao X, Chen Y, Mei Q, Zhu L, Qian J, Hu P, Cao Q. Incidence and risk factors for venous thrombosis among patients with inflammatory bowel disease in China: a multicenter

retrospective study. *Intest Res.* 2021 Jul;19(3):313-322. doi: 10.5217/ir.2020.00017. Epub 2020 Nov 25. PMID: 33232589; PMCID: PMC8322025.

[42] Isene R, Bernklev T, Høie O, Langholz E, Tsianos E, Stockbrügger R, Odes S, Småstuen M, Moum B; EC-IBD Study Group. Thromboembolism in inflammatory bowel disease: results from a prospective, population-based European inception cohort. *Scand J Gastroenterol.* 2014 Jul;49(7):820-5. doi: 10.3109/00365521.2014.910545. Epub 2014 Apr 23. PMID: 24754745.

[43] Schlick CJR, Yuce TK, Yang AD, McGee MF, Bentrem DJ, Bilimoria KY, Merkow RP. A postdischarge venous thromboembolism risk calculator for inflammatory bowel disease surgery. *Surgery.* 2021 Feb;169(2):240-247. doi: 10.1016/j.surg.2020.09.006. Epub 2020 Oct 17. PMID: 33077197; PMCID: PMC7856037.

[44] Levartovsky A, Barash Y, Ben-Horin S, Ungar B, Klang E, Soffer S, Kopylov U. Thromboprophylaxis for Hospitalized Patients with Inflammatory Bowel Disease-Are We There Yet? *J Clin Med.* 2020 Aug 26;9(9):2753. doi: 10.3390/jcm9092753. PMID: 32858826; PMCID: PMC7565590.

[45] Caron B, Honap S, Peyrin-Biroulet L. Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease across the Ages in the Era of Advanced Therapies. *J Crohns Colitis.* 2024 Oct 30;18(Supplement_2):ii3-ii15. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjae082. PMID: 39475082; PMCID: PMC11522978.

[46] Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM, Burisch J, De Vos M, De Vries AM, Dick AD, Juillerat P, Karlsen TH, Koutroubakis I, Lakatos PL, Orchard T, Papay P, Raine T, Reinshagen M, Thaci D, Tilg H, Carbonnel F; European Crohn's and Colitis Organisation. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2016 Mar;10(3):239-54. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv213. Epub 2015 Nov 27. PMID: 26614685; PMCID: PMC4957476.

[47] Collins CE, Rampton DS. Review article: platelets in inflammatory bowel disease--pathogenetic role and therapeutic implications. *Aliment Pharmacol Ther.* 1997 Apr;11(2):237-47. doi: 10.1046/j.1365-2036.1997.153328000.x. PMID: 9146760.

[48] Tysk C, Lindberg E, Järnerot G, Flodérus-Myrhed B. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. *Gut.* 1988 Jul;29(7):990-6. doi: 10.1136/gut.29.7.990. PMID: 3396969; PMCID: PMC1433769.

[49] Orholm M, Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Sørensen TI, Binder V. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *N Engl J Med.* 1991 Jan 10;324(2):84-8. doi: 10.1056/NEJM199101103240203. PMID: 1984188.

[50] Hansen AT, Erichsen R, Horváth-Puhó E, Sørensen HT. Inflammatory bowel disease and venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period. *J Thromb Haemost* 2017 Apr;15(4):702-708. doi: 10.1111/jth.13638. Epub 2017 Feb 24. PMID: 28135041.

[51] Higaki S, Nakano K, Onaka S, Amano A, Tanioka Y, Harada K, Hashimoto S, Sakaida I, Okita K. Clinical significance of measuring blood coagulation factor XIIIa regularly and

continuously in patients with Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006 Sep;21(9):1407-11. doi: 10.1111/j.1440-1746.2006.04319.x. PMID: 16911684.

[52] Sonoda K, Ikeda S, Mizuta Y, Miyahara Y, Kohno S. Evaluation of venous thromboembolism and coagulation-fibrinolysis markers in Japanese patients with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol*. 2004 Oct;39(10):948-54. doi: 10.1007/s00535-004-1426-6. PMID: 15549447.

[53] Colorectal Writing Group for Surgical Care and Outcomes Assessment Program—Comparative Effectiveness Research Translation Network (SCOAP-CERTAIN) Collaborative; Nelson DW, Simianu VV, Bastawrous AL, Billingham RP, Fichera A, Florence MG, Johnson EK, Johnson MG, Thirlby RC, Flum DR, Steele SR. Thromboembolic Complications and Prophylaxis Patterns in Colorectal Surgery. *JAMA Surg*. 2015 Aug;150(8):712-20. doi: 10.1001/jamasurg.2015.1057. PMID: 26060977; PMCID: PMC4545402.

[54] Tinsley A, Naymagon S, Trindade AJ, Sachar DB, Sands BE, Ullman TA. A survey of current practice of venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized inflammatory bowel disease patients in the United States. *J Clin Gastroenterol*. 2013 Jan;47(1):e1-6. doi: 10.1097/MCG.0b013e31824c0dea. PMID: 22476043.

[55] Spencer FA, Lessard D, Emery C, Reed G, Goldberg RJ. Venous thromboembolism in the outpatient setting. *Arch Intern Med*. 2007 Jul 23;167(14):1471-5. doi: 10.1001/archinte.167.14.1471. PMID: 17646600; PMCID: PMC2762787.

[56] Weissman S, Sinh P, Mehta TI, Thaker RK, Derman A, Heiberger C, Qureshi N, Amrutiya V, Atoot A, Dave M, Tabibian JH. Atherosclerotic cardiovascular disease in inflammatory bowel disease: The role of chronic inflammation. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2020 Aug 12;11(5):104-113. doi: 10.4291/wjgp.v11.i5.104. PMID: 32832194; PMCID: PMC7403753.

[57] Nguyen GC, Sam J. Rising prevalence of venous thromboembolism and its impact on mortality among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol*. 2008 Sep;103(9):2272-80. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.02052.x. Epub 2008 Aug 5. PMID: 18684186.

